



Neurologische Klinik der Universität Mainz

in Kooperation mit der

Klinik Nahetal

**Fachklinik für onkologische Nachsorge und
Anschlussrehabilitation, Bad Kreuznach**

sowie der

Klinik Nordfriesland

**Fachklinik für onkologische Nachsorge und
Anschlussrehabilitation, St. Peter Ording**

Studie

**„Klinische Relevanz und Therapie von therapieassoziierten
Polyneuropathien bei Patienten mit Tumorerkrankung“**

- Abschlussbericht -

Beteiligte Zentren und Institutionen:

PD Dr. med. Thomas Vogt, Oberarzt
Klinik für Neurologie
Universitätsmedizin Mainz, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz
Telefon: 06131/173272
FAX: 06131/173271
E-Mail: vogt@neurologie.klinik.uni-mainz.de

Dr. med. Jürgen Körber, Chefarzt
Klinik Nahetal, Fachklinik für onkologische Nachsorge und
Anschlussrehabilitation, Burgweg 14, 55543 Bad Kreuznach
Telefon: 0671/375148
FAX: 0671/376295
E-Mail: dr.koerber@hamm-kliniken.de

Prof. Dr. med. Jürgen Barth, Ärztlicher Direktor der Hamm-Kliniken
Klinik Nordfriesland, Fachklinik für onkologische Nachsorge und
Anschlussrehabilitation, Wohldweg 9, 25826 St. Peter-Ording
Telefon: 04863/401525
FAX: 04863/401526
E-Mail: prof.barth@hamm-kliniken.de

Dipl.-Math. Katarina Ingel
Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
(Dir. Prof. Dr. Maria Blettner)
Universitätsmedizin Mainz, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz
Telefon: 06131/173121
E-Mail: ingel@imbei.uni-mainz.de

Finanziert von der



Arbeitsgemeinschaft für Krebsbekämpfung
der Träger der gesetzlichen Kranken- und Rentenversicherung
im Lande Nordrhein-Westfalen
Universitätsstr. 140, 44799 Bochum - www.argekrebsnw.de -

Inhalt

- 1 Einleitung**
- 2 Hintergrund der Studie**
- 3 Fragestellungen**
- 4 Methodik**
 - 4.1 Studienaufbau**
 - 4.1.1 Screeningphase
 - 4.1.2 Evaluation
 - 4.1.2.1 Klinische Befunderhebung
 - 4.1.2.2 Sozialmedizinische Befunderhebung
 - 4.1.2.3 Therapieevaluation
 - 4.2 Kontrollgruppe**
 - 4.3 Vergleichsuntersuchung Mainz - Bad Kreuznach**
 - 4.3.1 QST
 - 4.3.2 Neurographie
 - 4.4 Katamnese**
 - 4.5 Dokumentation und statistische Auswertung**
- 5 Ergebnisse**
 - 5.1 Datenqualität**
 - 5.2 Epidemiologie**
 - 5.2.1 Chemotherapie
 - 5.3 Klinische Symptomatik bei Einschluss**
 - 5.3.1 Subjektive Befindlichkeit
 - 5.3.2 Inspektion
 - 5.3.3 Klinische Untersuchung
 - 5.4. Verlaufsuntersuchung**
 - 5.4.1 Befindlichkeit
 - 5.4.2 Klinischer Untersuchungsbefund
 - 5.4.2.1 Inspektion
 - 5.4.2.2 Reflexe
 - 5.4.2.3 Koordination
 - 5.4.2.4 Motorik
 - 5.4.2.5 Sensibilität
 - 5.5 Spezifische Therapien**
 - 5.6 QST**
 - 5.7 Neurographie**
 - 5.7.1 Motorische Neurographie
 - 5.7.2 Sensible Neurographie

5.8	Evaluation schmerzhafter Neuropathien
5.9	Vergleich Mainz – Bad Kreuznach
5.10	Ergebnisse der Kontrollgruppe
5.11	Spontanverlauf
6	Sozialmedizinische Daten
7	Diskussion
8	Zusammenfassung
9	Literatur
10	Tabellarischer Anhang

1 Einleitung

In der Behandlung maligner Erkrankungen wurden adjuvante und neo-adjuvante Therapieregime in den letzten beiden Jahrzehnten konsequent weiterentwickelt. Der Einsatz neuerer Chemotherapiesubstanzen mit besserer Wirksamkeit und besserer Verträglichkeit eröffnete Therapieoptionen mit höherem Benefit für die Patienten bzgl. der Prognose und Überlebenschancen bei besserer Lebensqualität bei meist moderaten Nebenwirkungen.

Auch in der palliativen Behandlung von fortgeschrittenen Tumorerkrankungen kann durch den Einsatz von Chemo- und/oder Strahlentherapie eine signifikante Lebensverlängerung bei besserer Lebensqualität erzielt werden (Chua et al. 2010).

Eine der Nebenwirkungen der zunehmend aggressiveren Chemotherapieregime sind toxische Polyneuropathien (Cersosimo et al. 2005, Visovsky 2003).

In der Rehabilitation hämatologisch-onkologischer Patienten hat sich bei der Anamneseerhebung und gezielter Nachfrage gezeigt, dass Patienten nach Chemotherapien häufig durch Symptome, die auf polyneuropathische Störungen hinweisen, beeinträchtigt sind (Forman 2004). Studienergebnisse zur Inzidenz und Ausprägung der toxischen Polyneuropathie sowie zu verifizierten und evaluierten Konzepten einer rehabilitativen Behandlung und deren Erfolgsrate liegen nur sehr unvollständig vor. Es gibt nur wenige, wissenschaftlich fundierte Daten über Therapieeffekte von physikalischen Therapieansätzen bei Neuropathien. Für die beschriebenen Gruppen der arzneimittel-toxischen Neuropathien existieren keine solchen Daten. Auch wurde die sozialmedizinische Bedeutung der toxischen Polyneuropathie noch nicht systematisch untersucht.

Da verbesserte Begleitmedikationen eine aggressivere Chemotherapie mit günstigerer Prognose und für den Patienten tolerableren Nebenwirkungen erlauben, wird die Indikation aggressiverer Chemotherapien insgesamt häufiger und zunehmend auch im höheren Alter gestellt. Die Auswirkungen einer toxischen Polyneuropathie sind vielfältig, wie z.B. erhöhte Sturzgefahr mit konsekutiver Frakturgefährdung, eingeschränkter Leistungsfähigkeit bei Tätigkeiten auf Gerüsten, in freier Höhe, bei Tätigkeiten, die eine intakte Feinmotorik der Finger voraussetzen und bei Tätigkeiten mit Hitze oder Kälteexposition, die bei ggf. fehlender Temperaturempfindlichkeit das Risiko einer thermischen Läsion an den Extremitäten hätten.

Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen, bei deren chemotherapeutischer Behandlung besonders häufig eine PNP auftritt, sind zu einem größeren Teil jünger und noch erwerbstätig, was von besonderer sozialmedizinischer Relevanz ist. Insgesamt werden in den Rehabilitationskliniken Nahetal und Nordfriesland pro Jahr etwa 5000 Patienten mit malignen Erkrankungen therapiert. Diese Patienten kommen entweder im Rahmen einer Erstmaßnahme (AHB/AR/AGM) in die Klinik oder als Wiederholungsmaßnahme.

Beide Rehabilitationskliniken haben einen Versorgungsauftrag für Patientinnen und Patienten, die über die gesetzlichen Rentenversicherungen oder Krankenkassen versichert sind. Hauptbeleger sind die Arbeitsgemeinschaft für Krebsbekämpfung und die DRV Bund. Dementsprechend kommen die Patienten aus unterschiedlichen Regionen Deutschlands.

2 Hintergründe

Neurotoxische Komplikationen finden sich bei vielen Medikamentengruppen und können sowohl das zentrale als auch das periphere Nervensystem betreffen. Während zum Beispiel Antikonvulsiva wie die Hydantoine oder auch bestimmte Zytostatika wie zum Beispiel Methotrexat bevorzugt zentralnervöse Symptome machen, führen zum Beispiel manche Antibiotika wie z.B. Isoniacid zu peripheren Läsionen (Steichen et al. 2006).

Viele der in der Tumorthherapie eingesetzten Zytostatika haben ein neurotoxisches Nebenwirkungspotential. Medikamentös-toxische Polyneuropathien sind zum größten Teil auf diese Medikamentengruppe zurück zu führen. In Bezug auf die peripheren Neuropathien sind vor allem Vincaalkaloide, Podophyllinderivate, Taxane und Platinderivate mit hoher Toxizität behaftet (Krishnan et al. 2005, Postma et al. 2006, Verstappen et al. 2003).

Das zentrale Nervensystem betreffende toxische Schädigungen können in Form charakteristischer, akuter Symptomenkomplexe in Erscheinung treten, wie zum Beispiel als aseptische Meningitis oder als organische Psychose. Toxische Einflüsse auf das zentrale Nervensystem können sich andererseits auch als chronische Symptomenkomplexe mit eigener Charakteristik manifestieren, zum Beispiel mit Zeichen einer Pyramidenbahn- oder Kleinhirnschädigung, als umschriebene neuropsychologische Störungen oder als zunehmende Demenz.

Die klinischen Symptome einer chemotherapieinduzierten Schädigung peripherer Nerven sind uncharakteristischer und finden sich auch bei Polyneuropathien anderer Genese. Histopathologisch lassen sich zwei Typen unterscheiden (Neundörfer & Heuß 2006):

→ Typ der primär segmentalen Markscheidenveränderung.

→ Typ der primär neuronalen Faserdegeneration (primär axonale Polyneuropathie).

Die meisten toxischen, aber auch die paraneoplastischen Polyneuropathien lassen sich dem primär axonalen Typ zuordnen.

Die toxischen Polyneuropathien entstehen auf dem Boden einer distal beginnenden axonalen Degeneration peripherer Nerven. Die Markscheiden bleiben längere Zeit erhalten und verändern sich im Allgemeinen erst im weiteren Verlauf.

Infolge der beschriebenen pathologisch-anatomischen Veränderungen ergibt sich in der elektromyographischen und elektroneurographischen Untersuchung die relativ charakteristische Konstellation von Denervierungspotentialen im EMG bei normaler oder nur geringfügig verminderter Nervenleitgeschwindigkeit in der Elektro-neurographie.

Es können sensible, motorische und vegetative Nervenfasern betroffen sein mit dementsprechenden Reiz- und Ausfallerscheinungen. In der Mehrzahl der Fälle liegt ein symmetrisches, distal betontes Verteilungsmuster vor. Paraesthesien und Sensibilitätsstörungen beginnen meist an den unteren Extremitäten in sockenförmiger Ausbreitung. An den oberen Extremitäten findet sich im Verlauf meist eine handschuhförmige Ausbreitung. Schmerzhaftes Missempfindungen mit neuropathischem Schmerzcharakter sind bei den toxischen Polyneuropathien häufig. Die Schädigung motorischer Nerven manifestiert sich klinisch durch Lähmungen der von den betreffenden Nerven versorgten Muskulatur. Nicht selten liegen Mischbilder von sensiblen, motorischen und/oder neuropathischen Symptomen vor.

Klinische Korrelate angegriffener vegetativer Nerven können eine vermehrte Schweißneigung, Fehlregulationen von Hautgefäßen mit Hautrötung, aber auch eine Atrophie der Schweißdrüsen und sonstiger Hautanhangsgebilde und eine Vasokonstriktion der Hautgefäße des betreffenden Areals sein. Die Haut kann atrophieren und anfälliger für Verletzungen und Infektionen werden.

Nach Abschluss der Chemotherapie bzw. beendeter Exposition der Noxe können Regenerationsprozesse der geschädigten Nerven einsetzen. Bei Schädigung der

Markscheiden betreffen diese Prozesse die Myelinscheiden, bei axonalen Läsionen erfolgt die Regeneration über die Neuaussprossung von Nervenfasern. Terminal aussprossende Fasern erhaltener motorischer Nerven können in von untergegangenen motorischen Nerven versorgte Muskelareale einsprossen und die entsprechenden Muskelfasern innervieren.

Die konsequente Weiterentwicklung im Bereich der medikamentösen Therapie führte zu einer deutlichen Erweiterung der Möglichkeiten sowohl in der kurativen als auch in der palliativen Tumorbehandlung. Bei statistisch besseren kurativen Ergebnissen und längeren medianen Überlebenszeiten ergibt sich vermehrt die Indikation einer aggressiven Chemotherapie mit kurativer Zielsetzung. Die Therapieoption einer bzw. mehrerer palliativer Chemotherapien unter Wahrung einer angemessenen Lebensqualität ist ebenfalls zunehmend häufiger gegeben. Der breitere Einsatz von potentiell neurotoxischen Zytostatika führt zu häufigeren Manifestationen Zytostatika-induzierter Nebenwirkungen. Da sich auch die toxische Polyneuropathie im Zuge dieser Entwicklung immer öfter manifestiert, ist diesbezüglich ein zunehmender Rehabilitationsbedarf gegeben.

Während die Linderung sensibler Reizsymptome durch Antikonvulsiva (zum Beispiel Gabapentin oder Carbamazepin) und trizyklische Antidepressiva (zum Beispiel Amitriptylin) erfolgt, unterstützen nach bisherigen empirischen Erfahrungen physikalisch-physiotherapeutische Maßnahmen die Regeneration der Nervenfasern und Myelinscheiden und die damit einhergehende nervale Funktionsverbesserung (von Delius et al. 2007).

3 Fragestellungen

Ziel der vorliegenden Studie war es, epidemiologische, klinische und sozialmedizinische Fragestellungen zu beantworten. Die wesentlichen Fragen hierzu wurden wie folgt formuliert:

- 1) Wie häufig treten chemotherapieassoziierte Polyneuropathien bei onkologischen Patienten auf? Im Rahmen welcher medikamentösen Tumorbehandlung, bei welcher onkologischen Grundkrankheit treten chemotherapieassoziierte Polyneuropathien auf?
- 2) Wie stellt sich das klinische Spektrum der Symptome in Bezug auf die subjektiv empfundenen Beschwerden und Beeinträchtigungen dar, wie ist der klinisch neurologische Befund und wie zuverlässig sind elektrophysiologische Untersuchungen bzw. welchen zusätzlichen Nutzen bringen sie?
- 3) Die primäre rehabilitative Versorgung von Patienten mit Tumorerkrankungen erfolgt in erster Linie durch onkologisch tätige Ärzte. In der Studie soll die Qualität der Erhebung anamnestischer Daten und die Anwendung von klinischen Untersuchungsmethoden zur Diagnostik einer Polyneuropathie und deren Ausprägung durch Rehabilitationsmediziner mit nicht fachärztlich neurologischem Kenntnisstand evaluiert werden.
- 4) Welchen Effekt haben nicht-medikamentöse Therapieverfahren auf subjektive Beschwerden und den objektiven neurologischen Status?
- 5) Evaluation der sozialmedizinischen Relevanz der chemotherapieinduzierten Polyneuropathie bei onkologischen Patienten

4 Methodik

In der Rehabilitationsklinik Nahetal werden jährlich mehr als 2.300 Patienten mit einer Tumorerkrankung behandelt. Im Rahmen einer ausführlichen Anamnese mit detaillierter Befragung zu tumorthera­pieassoziierten Symptomen geben jährlich mehr als 180 Patienten Störungen im Sinne einer arzneimitteltoxischen, durch Chemotherapie induzierten Polyneuropathie an.

In der Rehabilitationsklinik Nordfriesland werden jährlich ca. 2.700 Patienten mit einer onkologischen Erkrankung behandelt, von denen nach vorangegangenen Schätzungen ca. 200 Patienten an einer therapieinduzierten Polyneuropathie leiden. Die meisten dieser Patienten kommen entweder im Rahmen einer Erstmaßnahme (AHB/AR/AGM) in die Klinik oder als Wiederholungsmaßnahme.

Es war aus verschiedenen Blickwinkeln interessant, diese Patienten in einer prospektiven systematischen Studie zu untersuchen:

Aus neurologischer Sicht ist es sinnvoll zu erfassen, 1) wie vielfältig sich klinisch eine chemotherapieassoziierte Polyneuropathie manifestieren kann, 2) wie klinische und elektrophysiologische Parameter korrelieren, 3) ob es erkennbare Charakteristika für einzelne spezifische Ätiologien gibt.

Darüber hinaus befasst sich eine spezielle Arbeitsgruppe innerhalb der neurologischen Klinik mit der Frage, ob sich „schmerzhafte“ und „nicht-schmerzhafte“ Neuropathien durch erkennbare Merkmale unterscheiden.

Für die onkologischen Rehabilitationskliniken ist es wichtig zu untersuchen, 1) wie zuverlässig ein Screeningverfahren und eine standardisierte Untersuchung eine Polyneuropathie erfasst, 2) ob es erkennbare Einflüsse der Reha­ma­ßnahme auf den Verlauf der PNP gibt, 3) wie einzelne Behandlungsmaßnahmen subjektiv von den Patienten wahrgenommen werden.

Zuletzt ist für die Leistungsträger (aber auch für alle anderen Beteiligten) die Frage wichtig, welche sozialmedizinischen Auswirkungen eine Polyneuropathie hat, die im Rahmen der Behandlung erworben wurde und wie die sozialmedizinische Prognose

evtl. durch den Rehabilitationsaufenthalt beeinflusst wird. Für den sozialmedizinischen Status ist in erster Linie die Grunderkrankung maßgeblich. Eine Polyneuropathie kann jedoch einen wesentlichen Begleiteffekt haben und in speziellen Fällen, bei denen erforderliche Fähigkeiten durch die Nervenschädigung wesentlich tangiert werden, entscheidend z.B. für eine spezifische Berufstauglichkeit sein.

Es wurde ein umfangreiches Studienprotokoll entworfen und mit den beteiligten Institutionen sowie der Arbeitsgemeinschaft für Krebsbekämpfung abgestimmt. Das Protokoll sowie ein Aufklärungs- und Einverständniserklärungsbogen wurde dem Ethikkomitee der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz vorgelegt und dort mit Bescheid vom 08.10.2006 genehmigt.

An den Rehabilitationskliniken Nahetal und Nordfriesland (Schwesterkliniken der „Hamm-Kliniken“-Gruppe) wurde ein disziplinübergreifendes Therapieverfahren entwickelt, das ergotherapeutische Maßnahmen und physiotherapeutische Interventionen beinhaltet. Zu den physiotherapeutischen Maßnahmen gehören Behandlungen mit dem Ultrareizstrom nach Träbert, Nervenstimulation durch thermische Reize im Wechselbad sowie krankengymnastische und ergotherapeutische Techniken, die die Regeneration der betroffenen Nerven fördern sollen.

4.1 Studienaufbau

Die Studie umfasste insgesamt vier Abschnitte.

- Screeningphase
- Evaluationsphase
- Therapie
- Katamnese

Studienaufbau

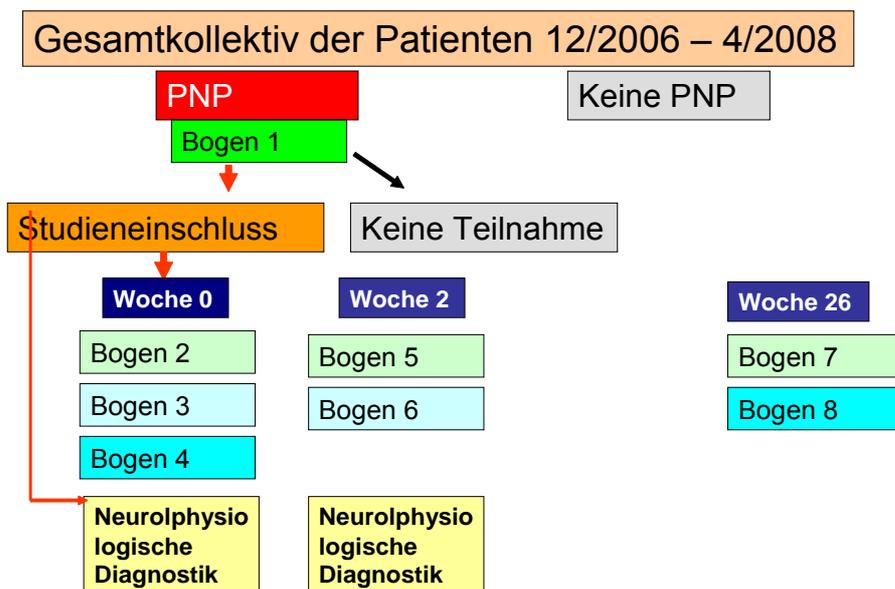


Abb. 1

4.1.1 Screeningphase

Im ersten Teil wurden alle Patienten auf das mögliche Vorliegen einer Polyneuropathie gescreent. Hierzu waren die folgenden Bedingungen zu erfüllen:

- ✓ maligne Grunderkrankungen, die chemotherapeutisch behandelt wurden
- ✓ abgeschlossene Chemotherapie, bzw. nicht innerhalb der nächsten 6 Monate vorgesehene erneute Chemotherapie
- ✓ komplette oder partielle Remission
- ✓ Alter: 18 bis 75 Jahre.

Im Rahmen dieses Screeningverfahrens wurden eine Basisdokumentation von Alter, Geschlecht, Diagnose, Art und Umfang der Chemotherapie und eine eventuelle Bestrahlung dokumentiert.

In einem standardisierten Aufnahmefragebogen wurden zunächst Hinweise für das Vorliegen einer Polyneuropathie erhoben. (Befindlichkeitsbogen T1, siehe Anlage 2, S. 110)

Die Patienten, bei denen anamnestisch Hinweise für eine Polyneuropathie bestanden, wurde nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien eine Studienteilnahme angeboten.

Ausschlusskriterien:

- Bereits bekannte Polyneuropathie anderer Genese
 - alkoholtoxisch
 - medikamententoxisch (sonstige Medikation, z.B. INH, Furantoin u.a.)
 - diabetische Polyneuropathie
 - Polyneuropathie bei sonstigen Stoffwechselstörungen (z.B. Urämie, Leberzirrhose, Hypothyreose u.a.)
 - genetisch bedingte Polyneuropathien (z.B. Porphyrie, primäre Amyloidose u.a.)
 - Polyneuropathie in Verbindung mit Kollagenosen
 - Polyneuropathien bei Resorptionsstörungen (z.B. Sprue)
 - sonstige Polyneuropathie

4.1.2 Evaluation

4.1.2.1 Klinische Untersuchung

Bei den Patienten, die ihr Einverständnis für die Studie gegeben haben und aufgenommen wurden, erfolgte in der jeweiligen Rehabilitationsklinik (Nahetal bzw. Nordfriesland) eine standardisierte neurologische Untersuchung. Der Untersuchungsgang beinhaltet die folgenden Schritte:

- Inspektion zur Beurteilung der
 - Haut und Hautanhangsgebilde in Bezug auf vegetative Reizerscheinungen, wie
 - Atrophie
 - Reduzierte Schweißsekretion mit trockener, glatter Haut
 - Hyperhydrosis
 - Weitstellung der Hautgefäße mit Hautrötung
 - Infektionen
 - trophische Ulcera

- Muskulatur in Bezug auf Auswirkungen einer Polyneuropathie
 - distale Atrophie an den Extremitäten
- Prüfung der folgenden Muskeleigenreflexe mit dem Reflexhammer
 - Bizepssehnenreflex
 - Patellarsehnenreflex
 - Achillessehnenreflex
- Prüfung der folgenden Reflexe manuell
 - Babinski-Reflex
- Prüfung der Motorik (Einteilung in die Kraftgrade 0 – 5)
 - Muskeltonus Ellenbogen-, Hand- Kniegelenk
 - Grobe Kraft von
 - Flexion/Extension im Ellenbogengelenk
 - Extension im Handgelenk
 - Faustschluss
 - Flexion/Extension im Kniegelenk
 - Plantarflexion
 - Fußheber
 - Zehenheber
- Prüfung der Koordination
 - Finger-Nase-Versuch
 - Knie-Hacke-Versuch
 - Romberg Stehversuch
- Prüfung der Sensibilität
 - Berührungsempfindlichkeit durch Streichen mit den Fingern
 - von den Schultern lateralseitig und anschließend medialseitig nach distal bis zu den Fingerspitzen
 - Handinnenflächen
 - von den Hüften lateralseitig und anschließend medialseitig bis zu den Fußzehen
 - Fußsohlen

→ Prüfung der Tiefensensibilität durch den Stimmgabeltest (64 Hz) an folgenden Punkten

Großzehengrundgelenke medialseitig

Malleoli mediales

Handgelenke am Radius

Der neurologische Untersuchungsbefund wurde standardisiert im „Untersuchungsbogen 1 (Aufnahme)“ (Anlage 5, S. 113-114) dokumentiert. Der standardisierte Untersuchungsgang wurde nach 3 Wochen wiederholt und im „Untersuchungsbogen 2 (nach 3 Wochen)“ (Anlage 6, S. 115-116) dokumentiert.

4.1.2.2 Sozialmedizinischer Befund

In einem sozialmedizinischen Befundbogen (Anlage 7, S.117) wurden sozialmedizinische Daten bezüglich des erlernten Berufs und der zuletzt ausgeübten Tätigkeit standardisiert erhoben.

Dies betraf den zeitlichen Umfang, die körperliche Arbeitsschwere sowie spezielle Anforderungen, bei denen negative Auswirkungen von polyneuropathischen Funktionsstörungen große Relevanz haben. Des Weiteren wurden Daten zur Arbeitsfähigkeit, evtl. Rentenbezügen und zur Selbsteinschätzung möglicher Einschränkungen der Berufstätigkeit aufgrund polyneuropathischer Funktionseinschränkungen erhoben.

4.1.2.3 Therapieevaluation

Die Patienten wurden während der Rehabilitation einer multimodalen Therapie zugeführt, die die folgenden Behandlungsansätze berücksichtigen:

- Die spezifische Elektrotherapie nach Träbert
- Nervenstimulation durch thermische Reize im Wechselbad
- Spezifische Ergotherapie
- Spezifische Krankengymnastik

Die Patienten, die eine objektivierte Polyneuropathie haben, wurden nach einem standardisierten Schema physiotherapeutisch und ergotherapeutisch behandelt. Die Therapie gliederte sich in folgende Einheiten:

- Ultrareizstrom nach Träbert mit 143 Hz, 6 Therapiesitzungen zu je 15 Minuten (2x/Woche)

- Wechselbäder (Beine u./o. Arme) zur Nervenstimulation durch thermische Reize, 6 Sitzungen zu je 15 Minuten (2x/Woche)

- Krankengymnastik zur Förderung der Regeneration der betroffenen Nerven, 6 Sitzungen zu je 30 Minuten (2x/Woche) Die Krankengymnastik gliedert sich in die folgenden Komponenten:
 - Schulung der Tiefensensibilität
 - Gangschulung auf verschiedenen Untergründen
 - Übungen für die Hände mit verschiedenen Materialien und Geräten
 - Gleichgewichts- und Koordinationsschulung
 - Dehnübungen der Extremitätenmuskulatur
 - Erholungsphase, Schwere-, Temperatur-, Spannungs- und Lage-Übungen

- Ergotherapie, 6 Sitzungen zu je 60 Minuten (2x/Woche). Die Ergotherapie gliedert sich in die folgenden Komponenten:
 - Vorbefundung (10 min.)
 - aktive Stimulierung und Innervierung durch freies Gehen in einer mit speziellen Körnern gefüllten Wanne für 15 min. (Füße) bzw. Greifen in eine spezielle Körnermischung für 10 min. (Hände). Je nach Ergebnis der o.a. Vorbefundung wird eine jeweils spezifische, standardisierte Körnermischung verwendet.
 - Entspannung (15 min.)
 - Nachbefundung (10 min.)

Da keine objektiven und validierten Parameter zur Evaluation dieser Untersuchungsverfahren existieren, wurde darauf verzichtet, die Effektivität der einzelnen Ansätze getrennt zu untersuchen. Zur Bewertung des Rehabilitationsergebnisses insgesamt wurde in Anlehnung an den Global Clinical Impression Wert der subjektive

Eindruck im Hinblick auf die Effektivität der einzelnen physiotherapeutischen und ergotherapeutischen Behandlungsverfahren in der Abstufung

- sehr effektiv
- effektiv
- „weiß nicht“
- wenig effektiv
- überhaupt nicht effektiv

abgefragt. (Befindlichkeitsbogen T2, siehe Anlage 3, S. 111)

4.2 Kontrollgruppe

Zur Bewertung des Verlaufs einer Polyneuropathie ohne rehabilitative Therapie wurden 24 Patienten in der gleichen Weise wie beschrieben ist, befragt und untersucht. Es galten hierbei die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien wie für die Studienpatienten aus Bad Kreuznach und St. Peter Ording. Die Patienten der Kontrollgruppe wurden vorwiegend aus der III. Medizinischen Klinik (Hämatologie und Onkologie) und der Frauenklinik der Johannes Gutenberg Universität rekrutiert. Die Anamneseerhebung und Untersuchung erfolgte nach einem Vorscreening durch die Mitarbeiter der jeweiligen Abteilungen in der Klinik für Neurologie der Johannes Gutenberg Universität.

Die Kontrollgruppe wurde in gleicher Weise zu Beginn und nach einem Zeitraum von 3 Wochen (max. 4 Wochen) nachuntersucht.

4.3 Vergleichsuntersuchung Uniklinik Mainz - Bad Kreuznach

An der Johannes-Gutenberg-Universität wurden 167 Patienten aus Bad Kreuznach an der Neurologischen Klinik im Rahmen der Evaluation untersucht und die folgenden Zusatzuntersuchungen durchgeführt.

- a) Quantified-Sensory-Testing (QST) zur Beurteilung der kleinen dünnen bzw. unbemerkten Fasern mit Bestimmung der Kälte- und Wärmeschwellen, der Berührungs- und Schmerzschwelle
- b) elektroneurographische Untersuchung

4.3.1 QST

Die quantitative sensorische Testung (QST) wurde nach dem Protokoll des Deutschen Forschungsverbundes für neuropathischen Schmerz (DFNS) durchgeführt (Rolke et al. 2006). QST umfasst 11 thermische und mechanische Parameter und erlaubt neben dem Nachweis sensorischer Ausfallerscheinungen (Negativsymptome) auch die Detektion von sensiblen Pluszeichen (z.B. thermische oder mechanische Hyperalgesie).

Während der thermischen Messungen werden die Kalt- (CDT) und Warmdetektion (WDT) erfasst. Im Anschluss daran folgt die Bestimmung der Schmerzschwellen für Kälte (CPT) und Hitze (HPT). Anschließend werden mechanische Reize eingesetzt, um die taktile Detektionsschwelle (MDT) sowie die mechanische Schmerzschwelle (MPT) zu ermitteln. Als weitere Parameter werden die Allodynie bei dynamischen mechanischen Reizen (ALL) sowie die Vibrationsschwelle (VDT) und Druckschmerzschwelle (PPT) geprüft.

Durchführung

Die QST wurde in der vorliegenden Studie bei allen Patienten auf dem rechten Fußrücken durchgeführt (s. Abb. 2). Dabei war das Testareal in der klinisch-neurologischen Untersuchung homogen hinsichtlich der sensiblen Qualitäten.



Abb. 2

Vor der eigentlichen Testung wurde der Patient mit den Testprozeduren und den Testreizen vertraut gemacht.

1. Thermische Testung

Vor Beginn der thermischen Testung wird die Temperatur des zu untersuchenden Hautareals am Fußrücken mittels „Thermohunter“ bestimmt.

Die thermische Testung wird mit dem TSA 2001-II (MEDOC, Israel) Thermal Sensory Analyzer vorgenommen. (Fruhstorfer et al. 1984; Yarnitsky et al. 1995).

Hierbei wird eine sogenannte Thermode, die sich mit Hilfe eines Peltier-Elementes aufheizen und abkühlen kann, lateral auf dem rechten Fußrücken des Patienten platziert und mit einem Gummiband fixiert. Dies ist für die optimale Temperaturübertragung auf die Haut wichtig. Die Temperaturspanne des Computerprogrammes erstreckt sich von 0°C bis 50°C. Zusätzlich erhält der Patient eine Computermaus, über die er via Tastendruck ein Stoppsignal an das Programm sendet, sobald er eine Veränderung der Temperatur wahrnimmt. Während der Messung muss sichergestellt sein, dass der Patient keinen Sichtkontakt zum Bildschirm hat, um eine mögliche Beeinflussung auszuschließen. Die Ausgangstemperatur bei allen thermischen Testprozeduren wird bei einer indifferenten Thermoden-Temperatur von 32°C begonnen.

Bestimmung der Kaltschwelle

Zur Bestimmung der Kaltschwelle wird die Haut ausgehend von der Basistemperatur (32°C) mithilfe der Thermode kontinuierlich um 1°C/Sekunde abgekühlt, bis der Patient die Temperaturveränderung wahrnimmt und per Tastendruck den Messvorgang beendet. Bevor die Messung wiederholt wird, folgt zunächst wieder eine Erwärmung auf die Ausgangstemperatur. Insgesamt werden drei solcher Messungen durchgeführt. Die Kaltschwelle wird aus dem geometrischen Mittelwert dieser drei Differenzen berechnet.

Bestimmung der Warmschwelle

Analog hierzu ermittelt man die Warmschwelle, wobei die Haut kontinuierlich von der Basistemperatur ausgehend um 1°C/Sekunde erwärmt wird und nach dem „Stopp“ durch den Patienten wieder vor Beginn des nächsten Durchgangs auf die Ausgangstemperatur abgekühlt wird. Auch hier errechnet sich die Warmschwelle als geometrischer Mittelwert aus insgesamt drei Messungen.

Bestimmung der Kälteschmerzschwelle

Bei dieser Messung wird die Hauttemperatur – ebenfalls mit einer Geschwindigkeit von 1°C/Sekunde – soweit abgekühlt, bis sich bei dem Patienten zusätzlich zum Gefühl von „Kälte“ ein schmerzhaftes „Stechen“ oder „Ziehen“ einstellt. Erst wenn diese schmerzhaftige Wahrnehmung auftritt, soll der Patient die Stopptaste betätigen. Danach kehrt die Thermode wieder zur Basistemperatur von 32°C zurück und es schließen sich zwei weitere Durchläufe an. Wenn der Patient bis zum Cutoff-Wert von 0°C die Messung nicht gestoppt hat, kehrt die Thermode automatisch zum Ausgangswert zurück und es beginnt der nächste Durchlauf.

Wiederum errechnet sich die Kälteschmerzschwelle als geometrischer Mittelwert der drei Ergebnisse.

Bestimmung der Hitzeschmerzschwelle

In gleicher Weise ermittelt man mit Temperaturerhöhungen von 1°C/Sekunde die Hitzeschmerzschwelle, da auch in diesem Fall die Empfindung „Warm“ oder „Heiß“ ab einer bestimmten Temperatur von der Empfindung „Brennen“ oder „Stechen“ begleitet wird. Auch hier ist der Patient angehalten, erst bei diesen schmerzhaften Wahrnehmungen die Messung mittels Maustaste zu beenden. Der Cutoff-Wert, bei dem der Durchlauf automatisch gestoppt wird, liegt bei 50°C, um eine Gefährdung des Patienten durch zu hohe Temperaturen auszuschließen.

Die endgültige Hitzeschmerzschwelle ergibt sich, entsprechend der Kälteschmerzschwelle, als geometrischer Mittelwert dreier Messwerte.

2. Mechanische Testung

Um die mechanische Testung durchzuführen, wird ein möglichst unbehaartes Areal vor der Großzehe gewählt.

Taktile Detektionsschwelle

Die mechanische Detektionsschwelle (MDT) wird mittels zwölf standardisierter von-Frey-Filamente (Optihair₂-Set, Marstock Nervtest, Deutschland) ermittelt (Fruhstorfer et al. 2001). Deren applizierbare Kraft reicht – jeweils um den Faktor 2 multipliziert – von 0,25 mN bis 512 mN. Um eine Erregung von Nozizeptoren zu vermeiden, sind

die Filamente mit einem Durchmesser von 0,5 mm an der Kontaktfläche kugelförmig abgerundet (Greenspan und McGillis 1994).

Zuerst wird der Patient mit einem von-Frey-Haar der Stärke 16 mN am Fußrücken berührt. Das Haar wird dabei senkrecht auf die Hautoberfläche aufgesetzt und soll sich leicht durchbiegen. Die Kontaktdauer beträgt ca. 1 Sekunde. Der Patient gibt an, ob er die Berührung gespürt hat. Der Blickkontakt zum untersuchten Hautareal muss jedoch vermieden werden.

In absteigender Intensität werden dann die Härchen so lange aufgesetzt, bis sie vom Patienten nicht mehr wahrgenommen werden. Diese zuletzt applizierte Kraft repräsentiert den ersten (unteren) Schwellenwert. Anschließend erfolgt eine Umkehrung der Applikationsreihenfolge mit der nächsten höheren Intensität, bis erneut eine Berührung beim Aufsetzen des von-Frey-Filamentes gespürt wird. Dies repräsentiert den zweiten (oberen) Schwellenwert. Dann wird der Durchgang zunächst wieder in Richtung des unteren und anschließend in Richtung des oberen Schwellenwertes durchgeführt, bis insgesamt fünf untere und fünf obere Werte ermittelt worden sind.

Spürt der Patient das erste von-Frey-Haar mit einer Intensität von 16 mN nicht, so folgt das Filament mit der nächsten höheren Intensität, bis eine Berührung wahrgenommen wird. Die entsprechend aufgesetzte Kraft entspricht nun dem ersten Schwellenwert. Jetzt erfolgt eine Umkehrung der Applikationsreihenfolge mit der nächsten niedrigeren Intensität bis das Aufsetzen des von-Frey-Haares nicht mehr gespürt wird. Anschließend wird die Untersuchung wie oben beschrieben fortgeführt.

Mit dieser „Grenzwertmethode“ (methods of limits) werden zunächst die einzelnen Schwellenwerte bestimmt. Die taktile Detektionsschwelle ergibt sich aus dem geometrischen Mittelwert der fünf Serien (Baumgärtner et al. 2002).

Mechanische Schmerzschwelle

Um die mechanische Schmerzschwelle (MPT) zu ermitteln, wird ein Set von sieben Nadelreizstimulatoren mit standardisierten Reizstärken von 8, 16, 32, 64, 128, 256 und 512 mN benutzt (Magerl et al. 1998; Ziegler et al. 1999; Baumgärtner et al. 2002). Die sogenannten „Pinpricks“ laufen in einem Führungsrohr, so dass sie ausschließlich auf ihrem Eigengewicht ruhen. Diese stumpfen Nadeln verfügen alle über eine flache Kontaktfläche mit einem Durchmesser von 0,2 mm und dringen somit nicht in die Haut ein. Das Aufbringen der Nadelreize muss senkrecht und mit

gleichmäßiger Geschwindigkeit erfolgen. Dabei soll die Haut des Patienten nur von der Nadel selbst und nicht von Teilen der Führungsröhre des Stimulators berührt werden. Das Aufbringen und Wegnehmen der Nadel erfolgt mit einer Andruckphase von zwei Sekunden.

Begonnen wird mit der niedrigsten Reizstärke (8 mN), die dem Patienten auf den Fußrücken aufgesetzt wird. In aufsteigender Intensität werden die Reize so lange appliziert, bis der Patient diese als „Stechen“ oder „Pieksen“ empfindet. Die entsprechende Kraft stellt den ersten (oberen) Schwellenwert dar. Dann werden die „Pinpricks“ in absteigender Reihenfolge aufgesetzt, bis sich die Qualität ändert und nur noch eine stumpfe Berührung wahrgenommen wird. Diese Reizstärke liefert dann den zweiten (unteren) Wert. Anschließend erfolgt wieder eine Umkehr in Richtung höhere Reizstärken und umgekehrt, bis insgesamt fünf obere und fünf untere Werte ermittelt worden sind. Aus diesen ergibt sich die mechanische Schmerzschwelle als geometrischer Mittelwert.

Vibrationsschwelle

Bei der Bestimmung der Vibrationsschwelle (VDT) wird dem Patienten eine vibrierende Stimmgabel (Rydel-Seiffer, 64 Hz, Einteilung 8/8) auf den rechten Malleolus medialis aufgesetzt. Zunächst wird der Patient gefragt, ob er die Vibration spürt. Diese nimmt stetig ab, bis sie der Patient nicht mehr wahrnimmt und dies dem Untersucher angibt. Der entsprechende Wert wird von der 8/8-Skala der Stimmgabel abgelesen und stellt den Schwellenwert dar (Martina et al. 1998). Die Prozedur wird drei Mal wiederholt. Die Vibrationsschwelle ergibt sich dann als Mittelwert aus den drei gemessenen Schwellenwerten.

Druckschmerz über dem Muskel

Das digitale Druckalgometer wird über der Innenmuskulatur des rechten Fußgewölbes im Bereich des M. abductor hallucis senkrecht aufgesetzt. Die Kontaktfläche beträgt 1cm^2 . Mit kontinuierlich steigender Intensität wird (0,5 kg/s) Druck auf das ausgewählte Areal ausgeübt, bis der Patient zusätzlich ein Schmerzgefühl wie „Ziehen“ oder „Stechen“ bemerkt und dies dem Untersucher mitteilt. Die Untersuchung wird anschließend zweimal wiederholt. Die Druckschmerzschwelle über dem untersuchten Muskel resultiert aus dem geometrischen Mittelwert der drei Messungen.

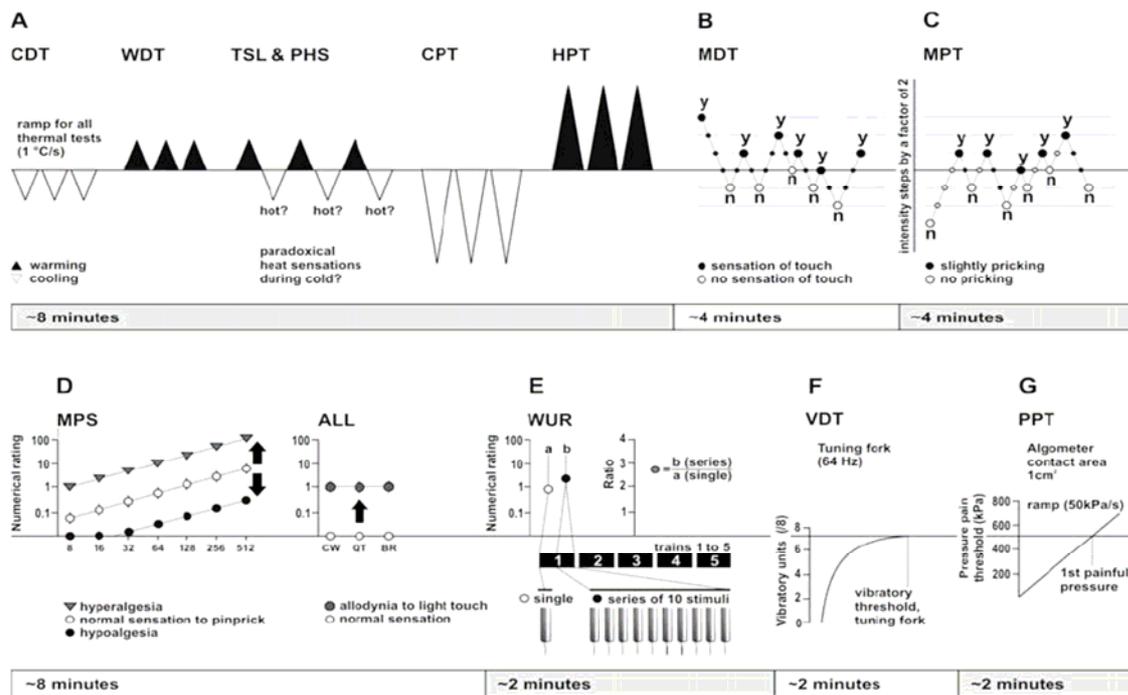


Abb. 3

4.3.2 Elektroneurographie

Die motorische Neurographie erfolgt am N. peroneus und N. tibialis des rechten Beines bzw. dem N. ulnaris rechts.

Der Nerv wird mit einem Reizblock proximal und distal stimuliert, das Muskelaktionspotential wird in „belly and tendon“ Technik abgeleitet. Bestimmt wird:

- die distale Überleitzeit
- die maximale Leitgeschwindigkeit (NLG)
- die Potentialamplitude
- die Potentialdauer und Konfiguration

Die NLG korreliert mit der Funktion der Markscheiden, eine Verlangsamung ist Ausdruck einer Demyelinisierung. Die Potentialamplitude korreliert demgegenüber mit der Zahl der funktionstüchtigen Axone. Eine Amplitudenminderung ist daher am ehesten Ausdruck eines Axonverlustes.

Sensibel werden der N. suralis an den unteren Extremitäten und der sensible Anteil des N. ulnaris untersucht. Hierbei wird der Nerv mit einem Reizblock stimuliert und das Nervenaktionspotential mit einer Oberflächenelektrode registriert.

Bestimmt wurde:

- die maximale sensible Nervenleitgeschwindigkeit
- die Potentialamplitude
- die Potentialkonfiguration

Der Auswertung werden die Normwerte nach HOPF, DENGLER, RÖDER: EMG ATLAS zugrunde gelegt (Vogt & Hopf 1998).

4.4 Katamnese

Nach 6 Monaten wurde den Patienten ein Katamnesebogen zugesandt. Es wurden nochmals die Items bezüglich der polyneuropathieassoziierten Beschwerden des Verlaufsboogens abgefragt. Zusätzlich wurde die Information eingeholt, ob die Therapie zu Hause insgesamt oder in Teilbereichen fortgesetzt wurde. Bei Berufstätigen wird zur Validierung der Therapie zusätzlich die Leistungs- und Arbeitsfähigkeit erhoben sowie ob und seit wann die Berufstätigkeit ggf. wieder ausgeübt wird. (Katamnesebogen, Anlage 4 - S. 112)

Im Sozialmedizinischen Befundbogen wurden sozialmedizinische Daten bezüglich des erlernten Berufs und der zuletzt ausgeübten Tätigkeit standardisiert erhoben. Dies betrifft den zeitlichen Umfang, die körperliche Arbeitsschwere sowie spezielle Anforderungen, bei denen negative Auswirkungen von polyneuropathischen Funktionsstörungen große Relevanz haben. Des Weiteren wurden Daten zur Arbeitsfähigkeit, evtl. Rentenbezügen und zur Selbsteinschätzung möglicher Einschränkungen der Berufstätigkeit aufgrund polyneuropathischer Funktionseinschränkungen erhoben.

Nach 6 Monaten wurden die sozialmedizinischen Daten mittels eines zugeschickten Katamnesebogens nochmals erhoben, wobei auch ggf. eingetretene Änderungen des Tätigkeitsfeldes bzw. Berufsbildes einbezogen sind. (Sozialmedizinische Befundbögen 1 „Anamnese“ und 2 „Katamnese“ (Anlagen 7/ 8 - S.117/118)

4.5 Datendokumentation und statistische Auswertung

Die Daten der Anamnese, der Katamnese, der klinischen und der neurophysiologischen Untersuchungen werden im Studienzentrum an der Universität Mainz dokumentiert. Hierzu wurde eine Drittmittelstelle für die Dauer von 2 Jahren mit einer Teilzeitkraft besetzt. Die Daten wurden zunächst in eine Excel-Datei aufgenommen und aus dieser für Zwischenauswertungen herangezogen.

Nach Abschluss der Studien wurden die Daten gesichtet, wobei für die endgültige Analyse solche einzelnen Parameter ausgeschlossen wurden, die redundant waren oder für die Interpretation nicht wichtig erschienen.

Die Gesamtdaten wurden daraufhin in einer einzigen Datei für das Statistikprogramm SPSS Version 15.0 zusammengefasst und in einer ersten Analyse auf Plausibilität überprüft.

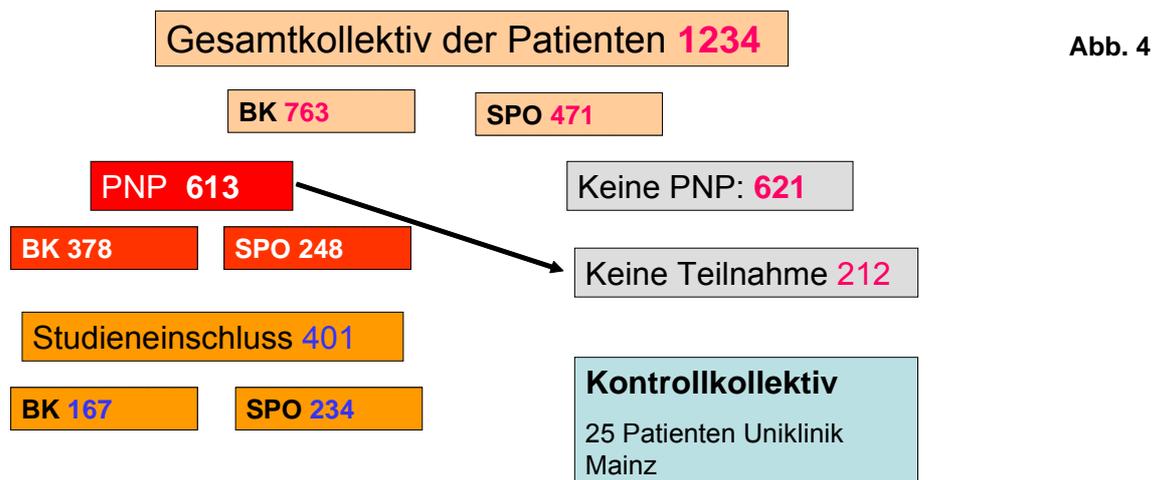
In Zusammenarbeit mit dem Institut für Statistik und Dokumentation der Universität Mainz wurde dann eine Datenanalyse durchgeführt, die sich nach den 4 Punkten (Status/ Verlauf/ Vergleich Bad Kreuznach - Mainz/ Vergleich Kontrollgruppe) richtete. Hierbei wurden in erster Linie Verteilungen und Häufigkeiten erstellt, in Einzelfällen eine explorative Datenanalyse durchgeführt oder Kreuztabellen erstellt. Es wurde hierbei vereinbart, signifikante Testergebnisse ($p < 0,05$) nur deskriptiv anzugeben und nicht von statistischen Signifikanzen auszugehen.

5 Ergebnisse

Die Rekrutierung erfolgte zwischen Dezember 2005 und Oktober 2008. Insgesamt wurden 1.234 Patienten in die Studie aufgenommen. Hiervon wurden 763 Patienten (61,8 %) in der Nahetalklinik Bad Kreuznach und 471 Patienten in der Klinik Nordfriesland, St. Peter Ording rekrutiert. Insgesamt hatten 613 Patienten (49,7 %) eine Polyneuropathie gemäß den definierten Aufnahmekriterien. 621 der gescreenten Patienten hatten keine Polyneuropathie.

In der Gruppe der Patienten mit PNP waren 212 Patienten, die eine erste Screening-Untersuchung absolvierten, aber anschließend keine weitere Studienteilnahme wünschten. 401 Patienten (31,5 %) erklärten sich bereit, an der Verlaufsstudie teilzunehmen. Insgesamt wurden in dieser Auswertung 13 Patienten nicht berücksichtigt, die an der Studie teilgenommen hatten, deren Datensätze jedoch unvollständig waren.

Die Definition der Studienteilnahme orientierte sich an der prinzipiellen Bereitschaft, an einer neurologischen Untersuchung teilzunehmen, Auskünfte über die Einschätzung des Therapieergebnisses zu erteilen und nach 6 Monaten einen sozialmedizinischen und allgemeinmedizinischen Verlaufsbericht abzugeben.



Während in der Klinik St. Peter Ording nur 11 Patienten keine weitere Studienteilnahme wünschten, gaben in der Nahetalklinik Bad Kreuznach 212 Patienten an, an der Studie nicht teilnehmen zu wollen. Dies ist in erster Linie damit zu erklären, dass die Studienteilnehmer aus Bad Kreuznach neben der neurologischen Aufnahmeuntersuchung in der Klinik selbst einer gesonderten neurologischen Untersuchung mit begleitender elektrophysiologischer Diagnostik im Uni-Klinikum Mainz zugeführt werden sollten. Diese Untersuchung wurde nach Abschluss einer dreiwöchigen Rehabilitationsbehandlung wiederholt, was einen erhöhten Aufwand für die teilnehmenden Patienten bedeutete.

In St. Peter Ording wurden darüber hinaus 10 Patienten registriert, die anamnestisch Beschwerden im Sinne einer PNP geäußert hatten, welche allerdings zum Zeitpunkt der Befunderhebung nicht mehr eindeutig objektivierbar waren. Diese Patienten wurden in der Gesamtstatistik nicht berücksichtigt.

5.1 Datenqualität

Um die Ergebnisse interpretieren zu können, ist eine Überprüfung der Datenqualität notwendig. Die nachstehende Tabelle gibt einen Überblick über die Vollständigkeit der Daten, getrennt für die beiden beteiligten Kliniken.

Tab. 1

Bad Kreuznach	
Einschlüsse gesamt	167
Vollständige Bögen	125 (74,9%)
Vollständige Bögen 1-6	163 (97,6%)
St. Peter Ording	
Einschlüsse gesamt	234
Vollständige Bögen	190 (81,2%)
Vollständige Bögen 1-6	203 (86,8%)

Die Daten, die während des stationären Aufenthaltes erhoben wurden, sind weitgehend vollständig. Der Rücklauf der Katamnesebögen, die 6 Monate nach der Rehabilitation verschickt worden waren, betrug für die Patienten aus Bad Kreuznach fast 75 %, für die Patienten aus Nordfriesland über 81%. Dieser Wert liegt deutlich höher als der übliche Rücklauf nach schriftlichen Anfragen und lässt unberücksichtigt, dass einige Patienten mittlerweile verzogen oder verstorben sind.

5.2 Epidemiologie

Von der Gesamtpopulation von 1.234 Patienten waren 882 (71,5 %) weiblich und 352 (28,5 %) männlich.

Dieses Verhältnis spiegelt sich in allen Teilgruppen im Wesentlichen wider. In der Gruppe der Patienten mit PNP waren etwa 28 % männlich und 72 % weiblich, in der Untergruppe derjenigen, die an der ausführlichen Studie teilnahmen waren 27 % männlich und 73 % weiblich, während das Verhältnis in der Patientengruppe ohne PNP ebenfalls 27 % männlich zu 73 % weiblich betrug.

Abbildung 5 gibt eine Übersicht über die Diagnoseverteilung im Gesamtkollektiv.

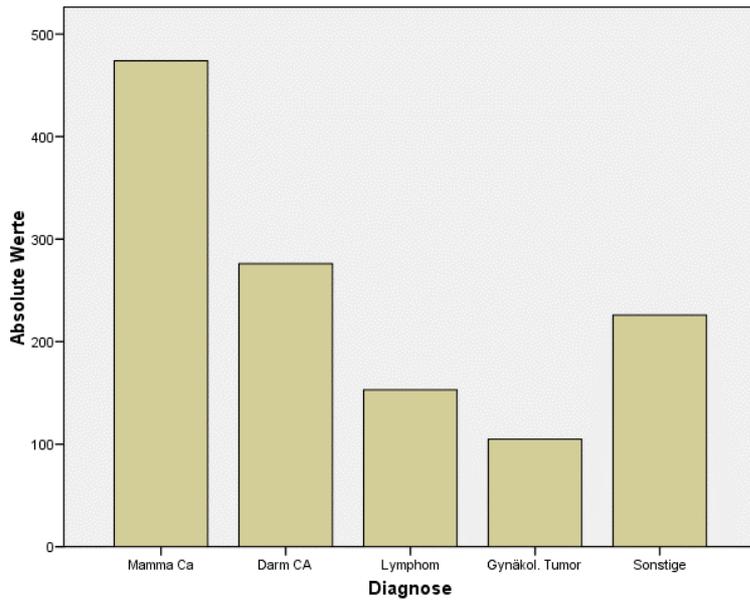


Abb. 5

Die häufigste Tumorerkrankung ist das Mammakarzinom mit einer Gesamthäufigkeit von 38,4 %, gefolgt vom Karzinom des Magen-Darm-Traktes (22,4 %). Die Mehrzahl dieser Erkrankungen betraf das colorektale Karzinom. Lymphome und andere hämatologische Tumoren traten in einer Häufigkeit von 12,4 %, gynäkologische Tumoren in einer Häufigkeit von 8,5 % auf. Etwa 18 % umfasste die Gruppe sonstiger Neoplasien.

Balkendiagramm

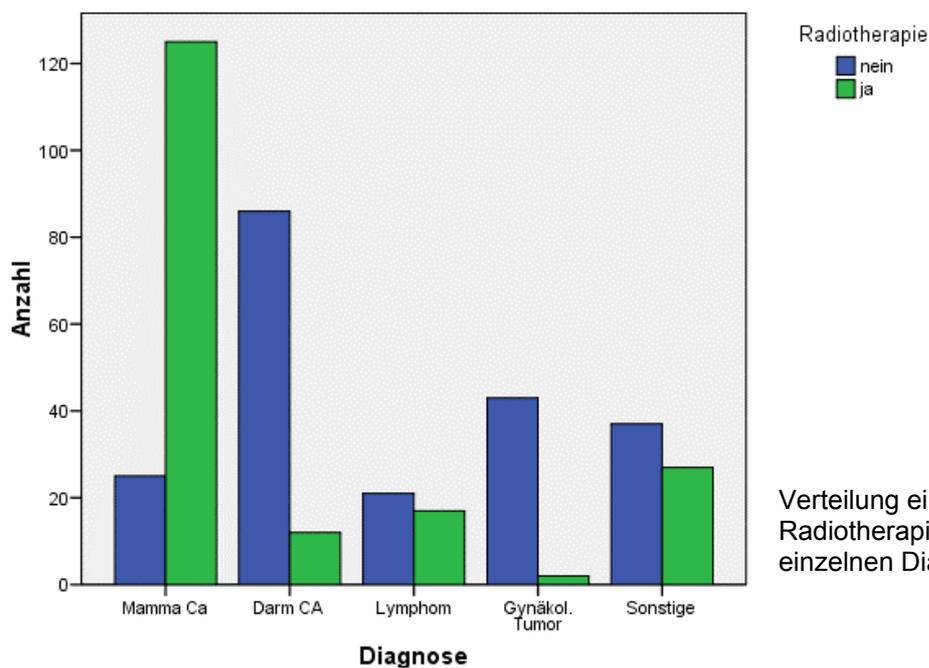


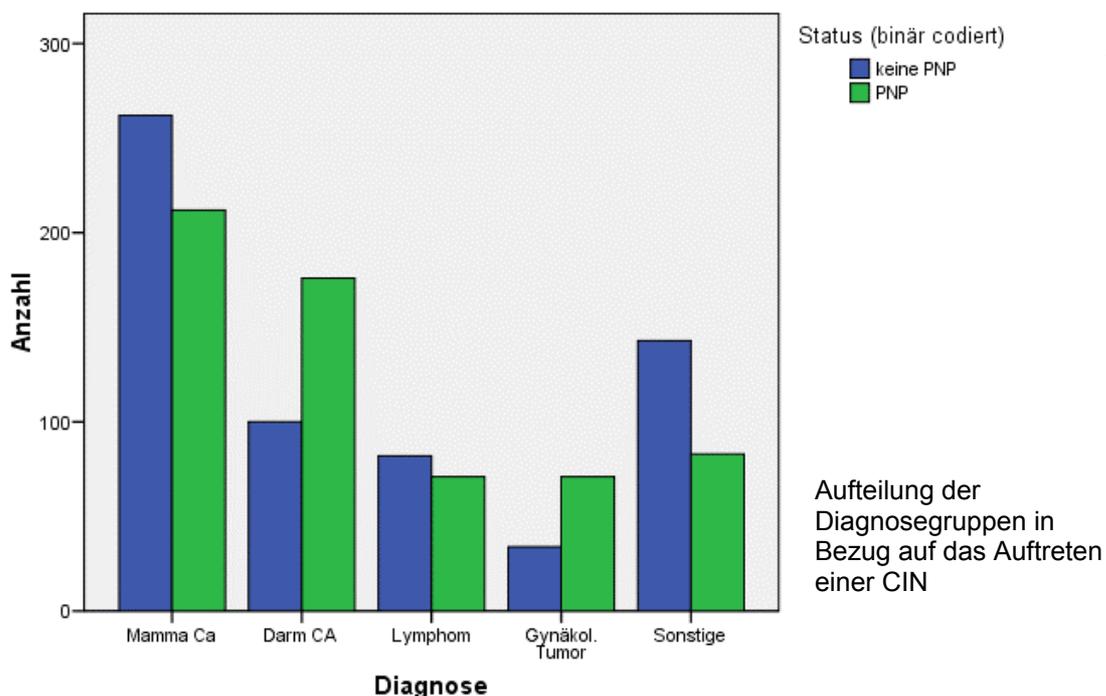
Abb. 6

Verteilung einer zusätzlichen Radiotherapie bezogen auf die einzelnen Diagnosegruppen

Insgesamt 611 Patienten erhielten zusätzlich eine Radiotherapie (49,5 %).

Die Relation Radiotherapie ja oder nein war in den 5 verschiedenen Diagnosegruppen sehr unterschiedlich (Abb. 6).

Der höchste Anteil an Diagnose assoziierten Polyneuropathien ist bei gynäkologischen Tumoren zu beobachten, bei denen etwa 2/3 aller Patienten eine PNP entwickelten. Es folgen die colorektalen Karzinome, bei denen knapp 64 % der Patienten eine PNP entwickelten. Den absolut größten Anteil der Studienteilnehmer bildeten Patientinnen mit Mammakarzinomen. Bei ihnen weisen rund 40 % eine PNP auf.



5.2.1 Chemotherapie

Im Anamnesebogen wurde versucht, möglichst exakt die Chemotherapeutika und deren Risiken für die Entwicklung einer Therapie assoziierten PNP zu erfassen. Insgesamt wurden 17 verschiedene Medikamente im Einzelnen erfasst und seltene weitere Chemotherapeutika zusammengefasst. Im Gesamtkollektiv wurden im Mittel etwa 6,7 Zyklen (median 6,0 Zyklen) verabreicht (siehe Abb. 9).

In den meisten Fällen wurden Chemotherapeutika in Kombinationen verabreicht. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Anzahl verschiedener Chemotherapeutika. Nur in 96 Fällen wurde eine einzelne Substanz verabreicht, in fast der Hälfte (512 Patienten) wurden 3 verschiedene Chemotherapeutika miteinander kombiniert.

Das Risiko des Auftretens einer Chemotherapie induzierten Neuropathie (CIN) ist für die einzelnen Medikamente sehr unterschiedlich. In den Tabellen 2 und 3 wird die Neurotoxizität unter verschiedenen Aspekten dargestellt.

Die jeweiligen Risiken lassen sich statistisch unterschiedlich ausdrücken: Das Risiko ist die Wahrscheinlichkeit für ein unerwünschtes Ereignis bzw. ein Maß zur Quantifizierung der Eintrittswahrscheinlichkeit für ein unerwünschtes Ereignis, in diesem Falle eine CIN.

	Total	Studie	Keine Studie	Gesamt CIN	Non CIN
Oxaliplatin	206	107	75	182	24
5 – FU	604	166	109	275	329
Vincristin	141	45	33	78	63
Doxorubicin	107	42	19	61	46
Cyclophosphamid	617	182	86	268	349
Paclitaxel	198	100	41	141	57
Docetaxel	201	78	35	113	88
Epirubicin	407	107	50	157	250
Carboplatin	131	56	30	86	45
Adriamycin	124	37	22	59	65
Cisplatin	108	40	7	47	61

Tab.2

Im Falle von Oxaliplatin ergibt sich, dass insgesamt 206 Patienten mit Oxaliplatin behandelt wurden, davon erlitten 182 Patienten Symptome einer CIN, nur 24 Patienten blieben unauffällig. Hieraus ergibt sich ein Risiko von 88,5%.

Nach der unten aufgeführten Tabelle 3 schwankt das Risiko bezogen auf die einzelne Substanz zwischen 38% für Epirubicin und 88% für Oxaliplatin.

Ein Problem besteht darin, dass in den meisten Fällen diese Substanzen nicht als Monotherapie gegeben wurden, sondern in Kombinationen, so dass die Auftretenswahrscheinlichkeit einer CIN eher von der Summe der Substanzen abhängt. Um das Risiko einer Einzelsubstanz besser abschätzen zu können, bietet sich die Berechnung der Odds Ratio (OR) an. Hierunter versteht man das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis eintritt, zur Wahrscheinlichkeit, dass es

nicht eintritt. Im Falle von Oxaliplatin errechnet sich eine Wahrscheinlichkeit von 11,65% bei einer Therapie keine PNP zu bekommen. Das Risikoverhältnis liegt bei 7,58 und ist also deutlich erhöht. Ebenfalls deutlich erhöhte OR ließen sich für die Taxolderivate und Carboplatin errechnen, überraschend niedrig sind die Werte für Vincristin und Cisplatin.

Relative Risiken

	Risiko	Kein Risiko	Odds Ratio
Oxaliplatin	88,35%	11,65%	7,58
5 – FU	45,53%	54,47%	0,84
Vincristin	55,32%	44,68%	1,24
Doxorubicin	57,01%	42,99%	1,33
Cyclophosphamid	43,44%	56,56%	0,77
Paclitaxel	71,21%	28,79%	2,47
Docetaxel	56,22%	43,78%	1,28
Epirubicin	38,57%	61,43%	0,63
Carboplatin	65,65%	34,35%	1,91
Adriamycin	47,58%	52,42%	0,91
Cisplatin	43,52%	56,48%	0,77

Tab. 3

Die OR für einzelne Medikamente kann z.B. andere Werte annehmen, wenn die Wahrscheinlichkeiten für eine Monotherapie berechnet werden können. Ein Beispiel hierfür ist 5-FU. Diese Substanz wird z.B. beim Rectum Carcinom als Monotherapie verabreicht. Rechnet man das CIN Risiko für 5-FU für die Fälle aus, in denen keine Kombination mit Oxaliplatin durchgeführt wurde, so sinkt das Risiko auf 24,8% und die OR auf 0,46. Für Vincristin wurde zusätzlich untersucht, ob evtl. die Neuropathie ausgeprägter ist als z.B. bei Oxaliplatin. Nimmt man den Grad der Missempfindungen als Parameter, so besteht kein Unterschied zwischen Oxaliplatin und Vincristin. Auf Basis der motorischen Neurographie zeigt sich eine etwas geringere Amplitude des Muskelsummenpotentials bei Vincristin, der Unterschied ist allerdings nicht signifikant (siehe Abb. 8).

Das hohe Risiko für Oxaliplatin spiegelt sich auch im Anwendungsverhalten wider. Dieses Medikament wurde bei den 621 Patienten ohne Hinweise auf eine PNP in einer Häufigkeit von 3,8 % verordnet, während die Verordnungshäufigkeit bei Patienten mit PNP bei 29,7 % lag.

Bei Anwendung einer Polychemotherapie besteht allerdings zwischen der absoluten Zahl der verwendeten Substanzen und der Auftretenswahrscheinlichkeit einer

Therapie assoziierten PNP kein sicherer Zusammenhang. Ebenso wenig besteht ein Zusammenhang zwischen der Absolutzahl der einzelnen Zyklen und der Auftretenswahrscheinlichkeit, wenn man die verwendeten Substanzen hierbei unberücksichtigt lässt (siehe Abb. 9). Führt man eine solche Analyse z. B. für Oxaliplatin durch, so zeigt sich, dass die Häufigkeit der PNP mit der Zahl der einzelnen Zyklen deutlich ansteigt.

Abb. 8

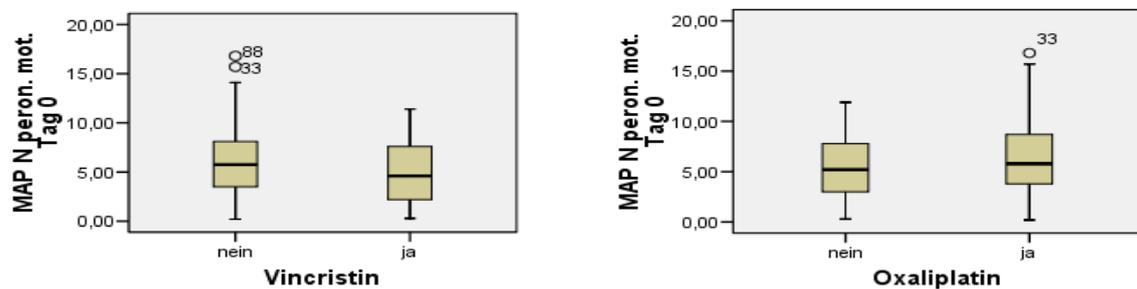


Abb.8 Die Amplitude des Muskelsummenaktionspotentials (MAP) für den N. peroneus (Ableitung vom M. extensor digitrum brevis) ist bei Patienten nach Behandlung mit Vincristin etwas geringer als. Z.B. nach Oxaliplatin

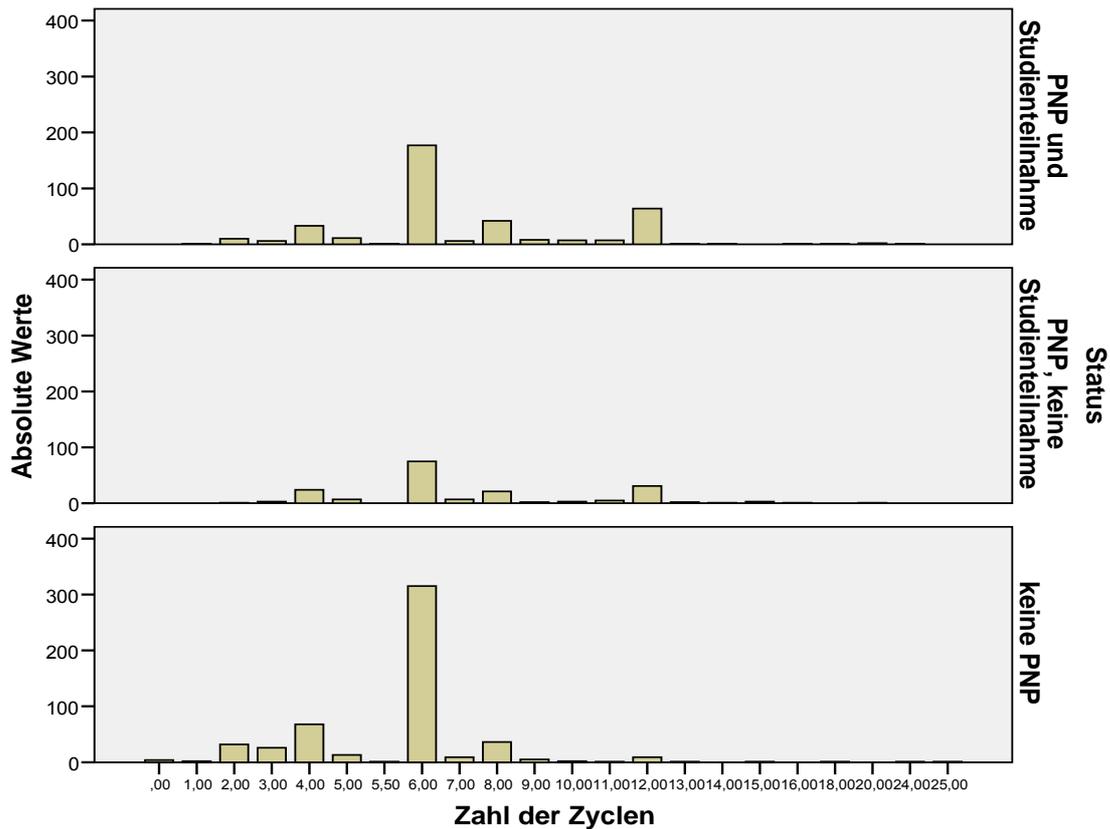


Abb. 9

Abb. 9 Verteilung der Zahl der Zyklen in den verschiedenen Gruppen. In allen Gruppen lag der Median bei 6 Zyklen. Bei den Patienten mit CIN waren solche mit 10 und mehr Zyklen etwas häufiger.

5.3 Klinische Symptomatik bei Einschluss

5.3.1 Subjektive Befindlichkeit

Die Basisuntersuchung bei Einschluss umfasste eine Anamneseerhebung in Bezug auf die vom Patienten geschilderten subjektiven Beschwerden sowie eine neurologische Untersuchung mit einer Beurteilung des äußeren Erscheinungsbildes der Extremitäten (Haut, Hautanhangsgebilde, Muskulatur), eine Untersuchung der Muskeleigenreflexe, eine Bestimmung der muskulären Kraft sowie der Koordination. Bei der anamnestischen Erhebung der subjektiven Beschwerden wurde versucht, sowohl einen Ausprägungsgrad (leicht, mäßig und schwer) als auch die Ausdehnung (z. B. Zehen, Fuß, Unterschenkel etc.) zu erfassen.

Wesentliches Einschlusskriterium für die Annahme einer PNP war die Angabe von Missempfindungen, welche von 99,7% der Betroffenen angegeben wurde. Die genaue Verteilung der Schweregrade ergibt sich aus der folgenden Abbildung. Die Missempfindungen werden in überwiegendem Anteil als schwerwiegend beschrieben.

Am zweithäufigsten gaben die Patienten ein gestörtes Temperaturempfinden an (Gefühl kalter Füße).

86,6 % der Betroffenen berichteten über ein vermindertes Berührungsempfinden, 72,3 % der Betroffenen über eine Gangunsicherheit und ca. 70 % der Betroffenen klagten über ein Brennen bzw. Schmerzen vor allem im Bereich der Füße. Die quantitative Einschätzung der Schmerzen war überwiegend leicht bis mäßig, während 25 % der Patienten ein Brennen als schwer empfunden hatten (Abb.10).

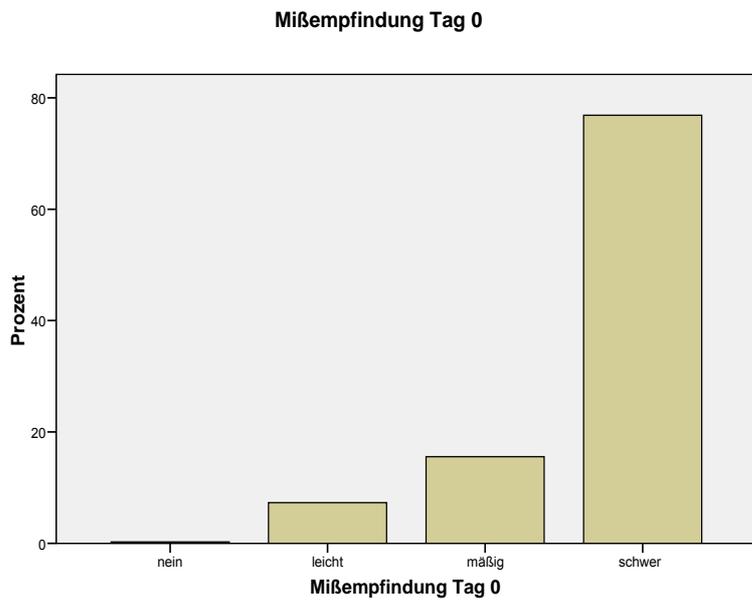


Abb. 10a

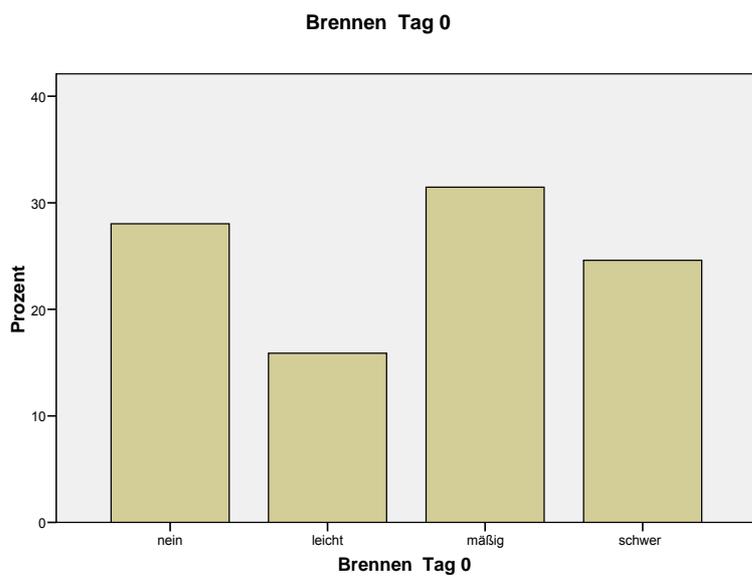


Abb. 10b

Brennschmerz (10b)

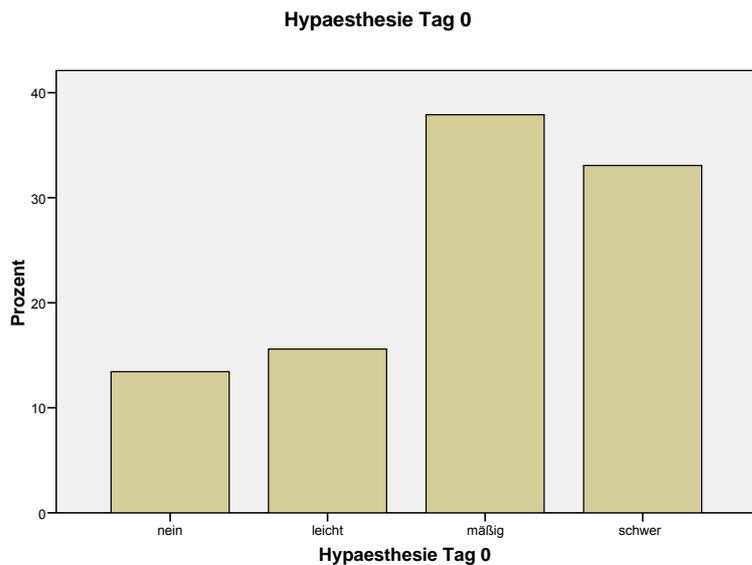


Abb. 10c

**vermindertes
Berührungsempfinden (10c)**

Abb. 10. Häufigkeiten der einzelnen Parameter der subjektiven Befindlichkeit zum Aufnahmezeitpunkt

5.3.2 Aufnahmeuntersuchung: Inspektion

Häufigstes Merkmal war ein herabgesetztes Schwitzen der Füße, ggf. auch der Hände. Andere Auffälligkeiten wurden bei dieser Untersuchung eher selten dokumentiert. (Detaillierte Aufzählung siehe Tab. 4)

Befunde Inspektion

Tab. 4

Atrophie	1,20%
troph. Komplikationen	2,00%
Hypohidrose	19,60%
Hyperhidrose	4,50%
Hautrötung	2,50%
Infektzeichen	1,00%
Muskelatrophie	6,10%

In etwa 60 % der Fälle blieben die Symptome an den unteren Extremitäten auf die Zehen und die Sohle beschränkt, an den oberen Extremitäten zu über 50 % auf die Fingerspitzen.

5.3.3 Klinische Untersuchung

Ein sehr sensibler Parameter für das Vorliegen einer PNP ist eine frühzeitige Abschwächung der Muskeleigenreflexe. Untersucht wurden der Bizepssehnenreflex (BSR) an den Armen und der Patellarsehnenreflex (PSR) sowie der Achillessehnenreflex (ASR) an den unteren Extremitäten (siehe Tab. 5). Bei den Achillessehnenreflexen fanden sich in 83% pathologische Befunde, bei 31 % waren die Reflexe ausgefallen. Die Prozentzahlen lagen für die anderen Reflexe naturgemäß etwas geringer.

Reflexuntersuchung:	path.	ausgefallen	Tab. 5
BSR	76,90%	12,80%	
PSR	75,70%	21,30%	
ASR	83,00%	29,60%	

Hinweise auf eine Pyramidenbahnschädigung (positives Babinski-Phänomen) wurde nur bei einem Patienten dokumentiert.

Paresen spielen im Vergleich zu den sensiblen Störungen eine geringere Rolle. Bei knapp 20 % der untersuchten Patienten wurde eine leichte Kraftminderung dokumentiert, die in der überwiegenden Anzahl leichte Paresen vom Kraftgrad 4 bedeuten. Schwerere Paresen (Kraftgrad 3 und weniger) finden sich in deutlich geringerem Umfang, wobei hier eine Zunahme von proximal nach distal zu beobachten ist (siehe Tab. 6).

Muskelkraft	Paresen (insgesamt) davon KG \leq 3		Tab. 6
Oberarmflexion	18,30%	3,30%	
Handgelenksexension	19,10%	2,30%	
Faustschluß	22,60%	5,60%	
Knieextension	18,50%	1,80%	
Fußsenker	19,30%	4,60%	
Fußheber	19,00%	5,90%	
Zehenheber	26,00%	7,20%	

Koordination

Die Untersuchungen zur Koordination umfassten den Finger-Nase-Versuch, den Knie-Hacke-Versuch und den Romberg'schen Stehversuch. Während Finger-Nase-Versuch und Knie-Hacke-Versuch auch bei cerebellären Schädigungen auffällig sein können, erlaubt der Romberg-Versuch eine relativ gute Differenzierung zwischen einer cerebellären Funktionsbeeinträchtigung und einer Störung der Propriozeption.

Hierbei zeigt sich bei 34,7 % eine gestörte Afferenz, während der Knie-Hacke-Versuch in knapp 25 % und der Finger-Nase-Versuch in etwa 20 % pathologisch sind (siehe Tab. 7). Dies unterstreicht, neben der relativ hohen Spezifität auch die besondere Sensitivität des Romberg'schen Stehversuches zur Beurteilung von Afferenzstörungen.

Koordinationsuntersuchungen: (Pathologische Fälle)

Tab. 7

FNV:	20,9%
KHV	24,5%
Romberg:	34,7%

Sensibilitätsuntersuchungen:

Bei der Untersuchung des Berührungsempfindens ergibt sich ein deutlicher Gradient von proximal nach distal. Bei der Sensibilitätsprüfung findet sich im überwiegenden Anteil eine Minderung des Berührungsempfindens, nur in sehr geringem Umfang wird eine Überempfindlichkeit auf Berührungsreize angegeben.

Aus Tabelle 8 ergibt sich, dass der Anteil der im Untersuchungsbefund erkennbaren Sensibilitätsstörungen an den Fingern bzw. an den Füßen bei nahezu 50 % liegt.

Eine ebenfalls sehr sensible Methode ist die Bestimmung des Vibrationssinnes, wobei hier prinzipiell größere Differenzen zwischen verschiedenen Ratern auftreten können.

Sensibilität:

Tab. 8

Berührungsempfinden

	vermindert	erhöht
Oberarm	1,70%	0,20%
Unterarm	5,10%	0,30%
Hand	19,20%	2,80%
Finger	49,60%	5,80%
Oberschenkel	3,60%	0,30%
Unterschenkel	9,20%	1,00%
Fuß	49,90%	7,70%

Der Vibrationssinn wird in Achtel-Graden angegeben, wobei Werte zwischen 5/8 und 8/8 als normal angesehen werden. Hiernach ergibt sich, dass gemäß dem Verteilungsmuster einer PNP Veränderungen des Vibrationssinnes ebenfalls distal stärker betont sind. Etwa 54% der Patienten geben eine Minderung des Vibrationsempfindens an der Großzehe, etwa 46 % am Knöchel an, während der Anteil an den oberen Extremitäten bei etwa 13 % liegt. In etwa 17 % ist der Vibrationssinn an den Großzehen ganz ausgefallen, eine komplette Pallanästhesie am Handgelenk findet sich nur in etwa 2 %.

5.4 Verlaufsuntersuchung

Die Patienten wurden nach durchschnittlich 21 Tagen (3 x 6 Tage Therapie) erneut gebeten, in dem schon vor Therapiebeginn verwendeten Befindlichkeitsfragebogen ihre subjektiven Beschwerden zu benennen. Ferner wurde eine weitere neurologische Untersuchung durchgeführt.

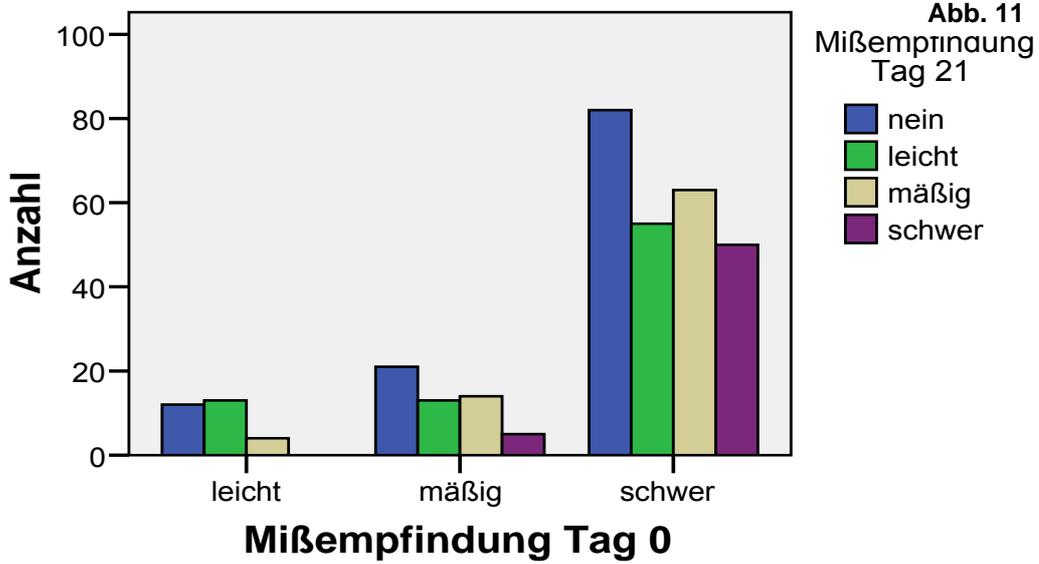
Nach 6 Monaten wurde den Patienten ein Katamnesebogen zugeschickt, in dem erneut die Befindlichkeit abgefragt wurde. Der Rücklauf lag insgesamt etwa bei 75%. Es wurden allerdings keine krankheitsspezifischen Daten erhoben, d.h. es ist nicht bekannt, ob z.B. ein Tumorrezidiv aufgetreten ist, eine weitere Chemotherapie erfolgt ist oder etwa andere Ursachen einer Polyneuropathie eingetreten sind.

5.4.1 Befindlichkeit

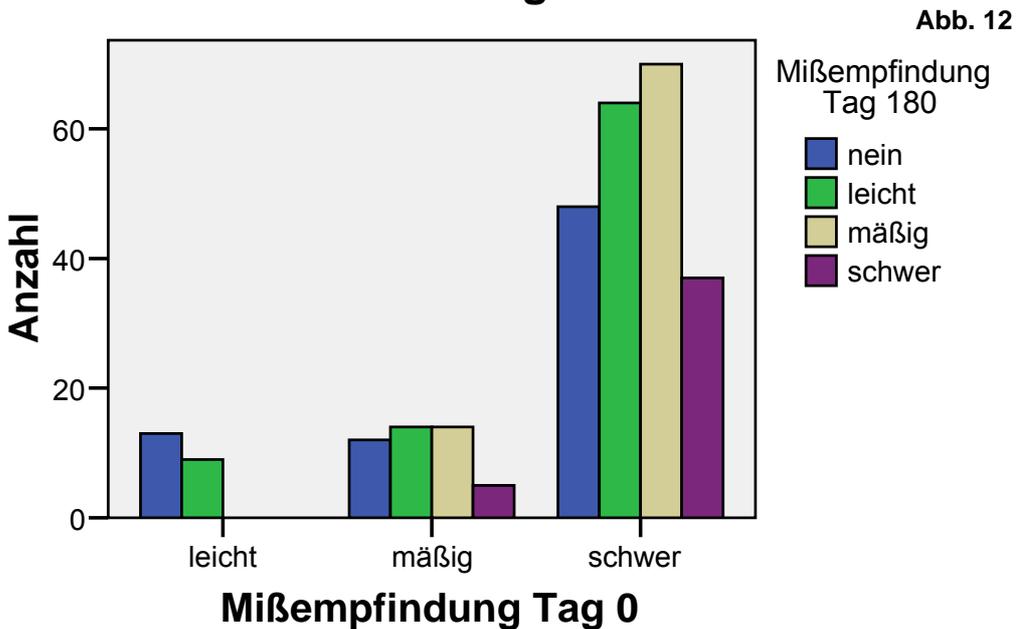
In den nachfolgenden Abbildungen sind für den Hauptparameter „Mißempfindungen“, die Plussymptomatik „Brennschmerz“ und die Minussymptomatik „Hypaesthesie“ dargestellt, wie sich die Ausgangswerte jeweils nach 21 Tagen bzw. nach 180 Tagen verhalten.

In den Abbildungen ist auf der x-Achse angegeben, wie sich die Ausgangswerte (Tag ,0' z.B. leichte Mißempfindungen) zum Tag 21 hin entwickeln. Zum Beispiel gaben am Tag 21 von insgesamt 30 Patienten mit leichten Mißempfindungen 12 an, keine Mißempfindungen mehr zu haben, 13 hatten weiterhin leichte Mißempfindungen und 5 hatten sich zu mäßigen Mißempfindungen hin verschlechtert (Abb. 11). Auffällig ist, dass vor allem die Angabe von Mißempfindungen im Verlauf der Therapie deutlich geringer wird. Sowohl in der Gruppe von Patienten, die bei Aufnahme „leichte“ Mißempfindungen angegeben haben, aber auch in denen mit „mäßigen“ oder „schweren“ Mißempfindungen waren viele, die nach 21 Tagen angaben, keine Mißempfindungen mehr zu haben. Vergleicht man Tag 21 mit Tag 180 ist keine wesentliche Dynamik mehr erkennbar. Tendenziell ist die Zahl der Patienten mit initial „starken“ Beschwerden, die nach 21 Tagen keine oder nur leichte Beschwerden angaben, zum Zeitpunkt „180“ Tage wieder etwas geringer, d.h. sie hatten jetzt wieder häufiger unter Mißempfindungen zu leiden (Abb. 12). Dennoch ist das Ergebnis wesentlich besser als zum Aufnahmezeitpunkt in die Studie.

Balkendiagramm



Balkendiagramm



Ein vergleichbares Bild zeigt sich für das Merkmal „Brennen“. Auch hier gab es eine große Zahl von Patienten mit initial mäßigen oder auch starken Brennschmerzen, die angaben, jetzt keine oder verminderte Beschwerden zu haben.

Nicht ganz überraschend zeigt sich diese Entwicklung nicht bei der Hypaesthesie. Ein vermindertes Berührungsempfinden beruht auf einem Verlust an Axonen, während die Reizerscheinungen bzw. Plussympptome auch bei Schädigungen der Markscheide auftreten (Demyelinisierung), ohne dass es zu einem Axonverlust kommen muss. Von den 275 Patienten mit initial schweren Mißempfindungen hatten am Tag 21 nunmehr 82 keine Beschwerden, 55 hatten noch leichte, 65 noch mäßige Mißempfindungen, während ca. 50 keine Verbesserung bemerkten (Abb. 11). Eine bessere Darstellung dieser Verläufe ergibt sich, wenn man die Differenzen zwischen Tag 0 und Tag 21 bzw. zwischen Tag 0 und Tag 180 graphisch aufträgt. In Abb. 13 ist aufgetragen, wie viele Patienten angaben, dass sich die Symptome gebessert oder verschlechtert haben, bzw. dass sie gleich geblieben sind.

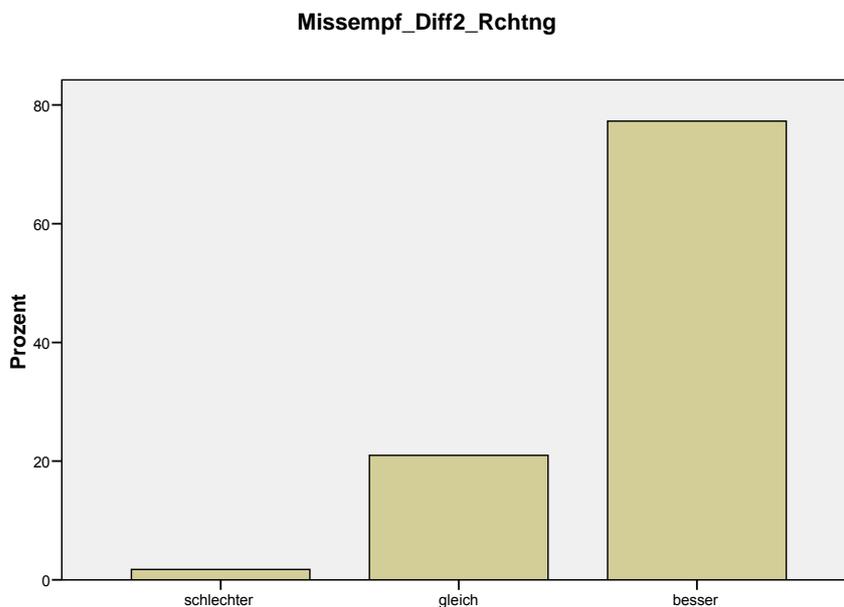


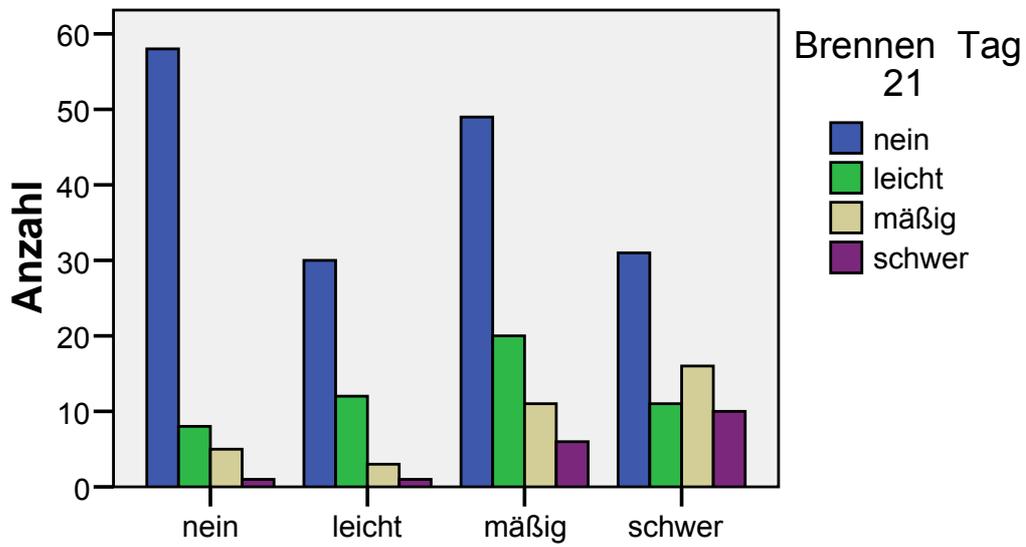
Abb. 13

Abb. 13 Entwicklung der Mißempfindungen an Tag 21 im Vergleich zu Tag ,0'

Auch für das Brennen zeigte sich im Verlauf eine deutliche Verbesserung. Von 154 Patienten, die am Tag ,0' mäßige bis schwere Brennschmerzen angegeben hatten, gaben am Tag 21 insgesamt 80 Patienten an, keine Brennschmerzen mehr zu haben (Abb. 14). Vergleicht man Tag 21 mit Tag 180, ist auch hier keine wesentliche Dynamik mehr erkennbar (s. Abb. 15).

Balkendiagramm

Abb. 14



Balkendiagramm

Abb. 15

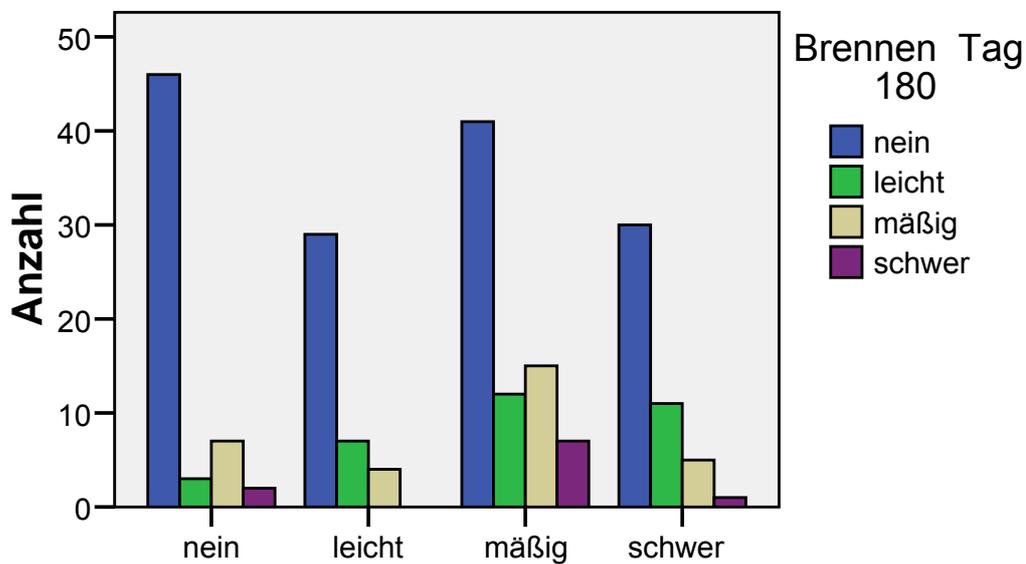


Abb. 14/15: Entwicklung des Brenngefühls an Tag 21 (14) bzw. Tag 180 (15) im Vergleich zu Tag ,0'.

Die Situation stellt sich anders dar für den Parameter „vermindertes Berührungsempfinden (Hypaesthesie)“.

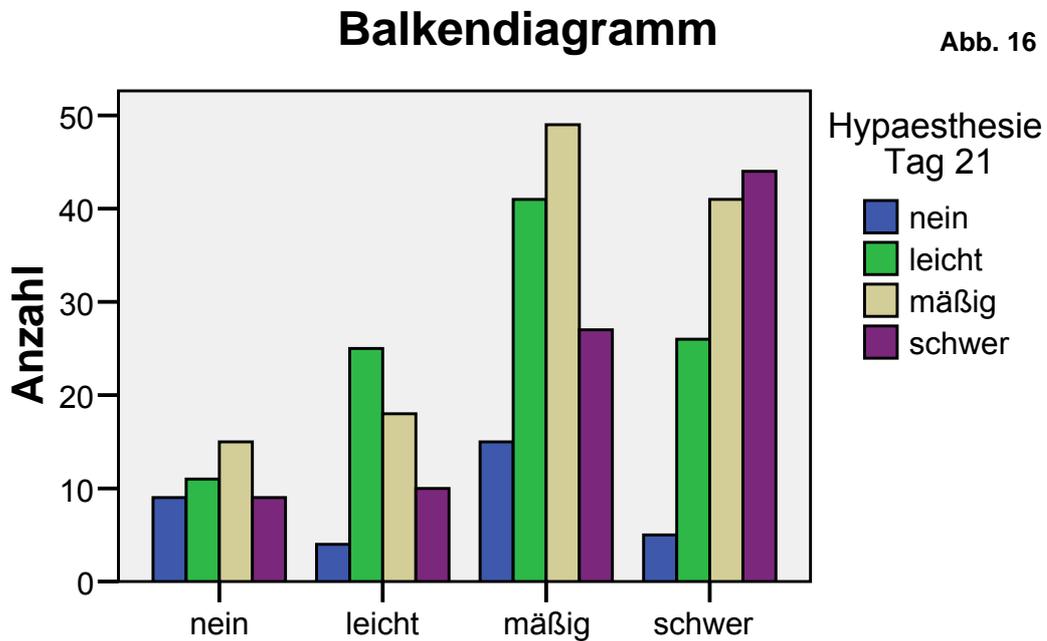


Abb. 16: Entwicklung der Hypaesthesie an Tag 21 im Vergleich zu Tag ,0'.

Hier ist keine wesentliche Veränderung erkennbar, was sich an der Darstellung der Differenzen besser illustrieren lässt (Abb. 17).

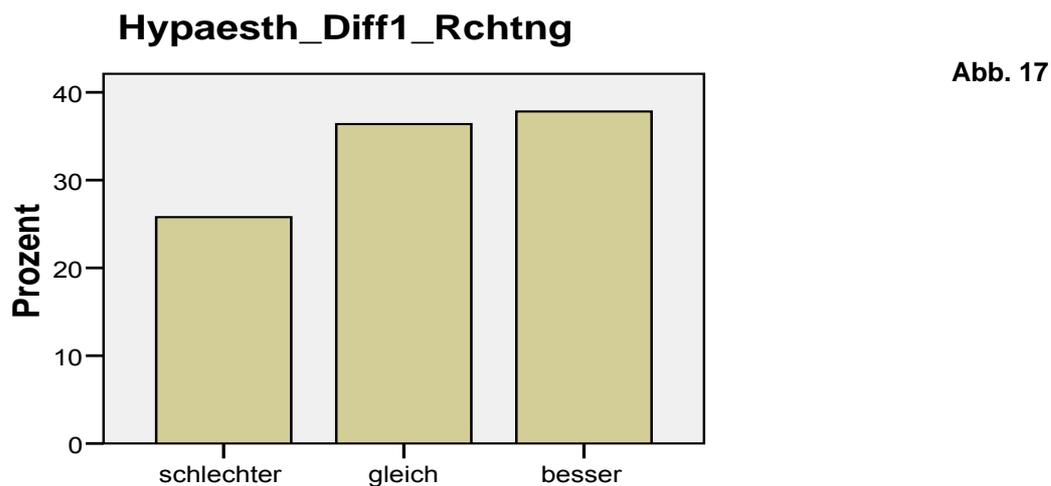


Abb. 17: Entwicklung der Hypaesthesie am Tag 21 im Vergleich zu Tag ,0'. Es haben sich nur wenig mehr Patienten verbessert als verschlechtert, bzw. es ist keine Veränderung eingetreten. Die Schwankungen liegen vermutlich im Zufallsbereich.

Keine wesentlichen Veränderungen ergaben sich für die Lokalisation im Verlauf des Beobachtungszeitraums.

Es dominieren auch nach 180 Tagen weiterhin die betroffenen Areale wie am Tag ,0'. Eine gewisse Verbesserung zeigt sich lediglich für die Patienten, die initial angaben, das ganze Bein sei betroffen.

Statistisch messbare Unterschiede ergaben sich auch nicht für die obere Extremität
Keine wesentlichen Veränderungen ergaben sich für die Lokalisation im Verlauf des Beobachtungszeitraums.

Es dominieren auch nach 180 Tagen weiterhin die betroffenen Areale wie am Tag ,0'. Eine gewisse Verbesserung zeigt sich lediglich für die Patienten, die initial angaben, das ganze Bein sei betroffen.

Statistisch messbare Unterschiede ergaben sich auch nicht für die obere Extremität (siehe Abb. 18).

5.4.2 Verlaufsuntersuchung des klinischen Untersuchungsbefundes

Die Verlaufsuntersuchungen des klinischen Untersuchungsbefundes beziehen sich auf die Veränderungen zwischen Tag ,0' und Tag 21.

5.4.2.1 Inspektion

Schon im initialen Befund war der Anteil der Patienten mit pathologischen Befunden bei der Inspektion sehr gering. Im Vergleich zum Ausgangsbefund zeigte sich am Tag 21 keine Veränderung in der Verteilung für die Parameter: Hautatrophie, Hypohidrose, Hyperhidrose, Infektionszeichen, Rötung und Muskelatrophie.

In den wenigen Fällen, die bei der Basisuntersuchung Auffälligkeiten zeigten, waren diese auch noch am Tag 21 nachweisbar.

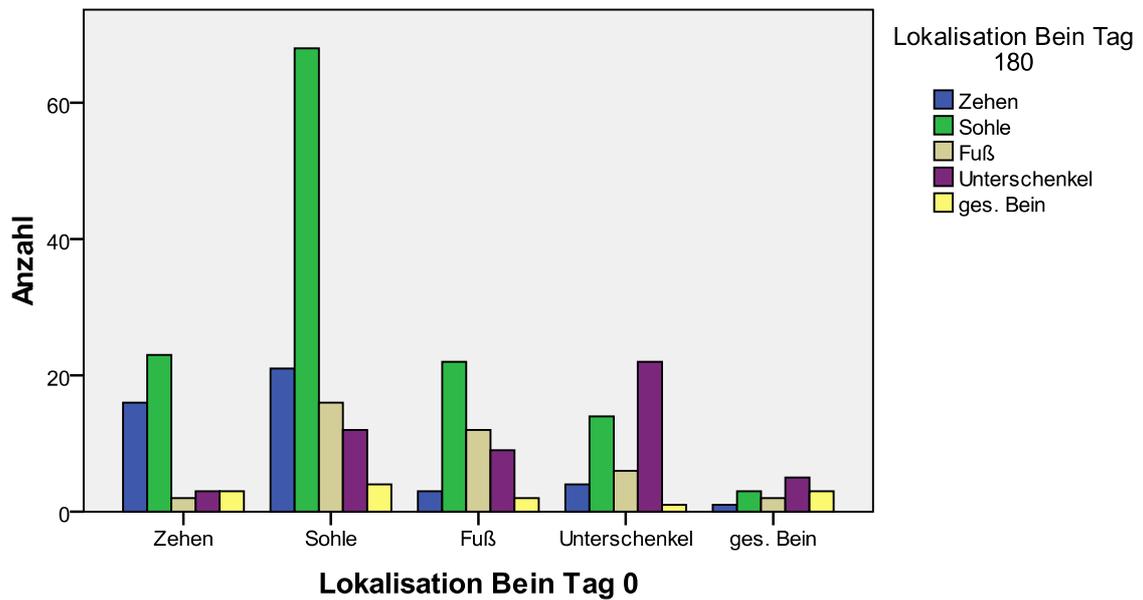
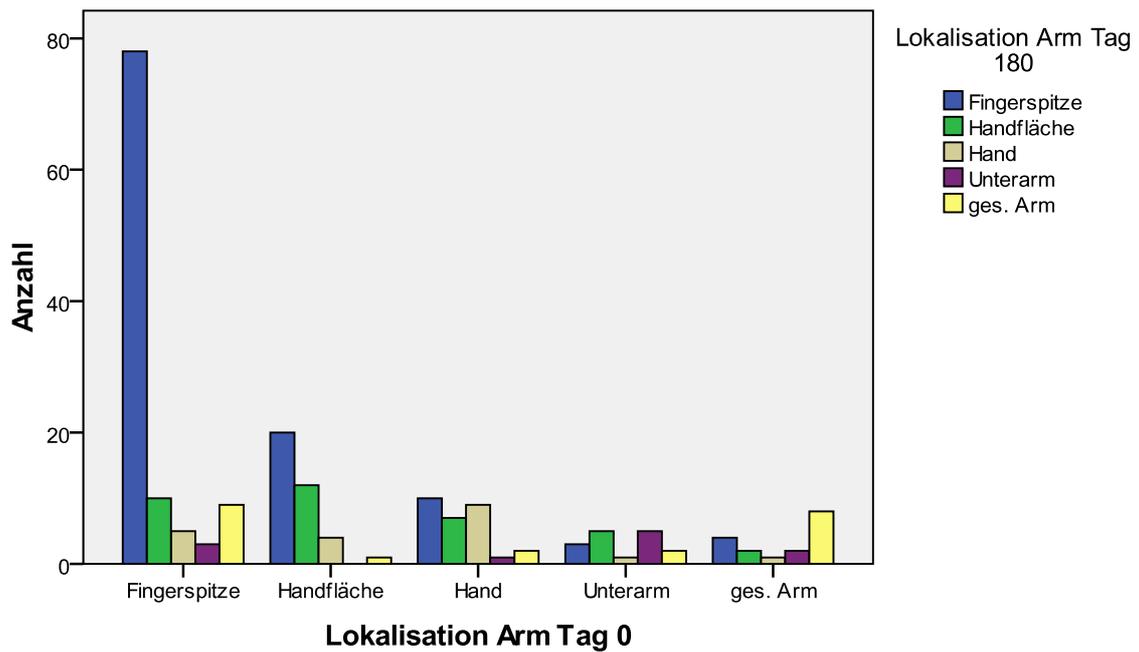


Abb. 18 Entwicklung der räumlichen Verteilung (an den oberen und unteren Extremitäten) der Hypaesthesia am Tag 180 im Vergleich zu Tag 0

5.4.2.2 Reflexe

Abnorme Reflexe gelten als ein sehr sensibler Parameter für polyneuropathische Veränderungen. In der Untersuchung wurden die Reflexe als *mittellebhaft*, *abgeschwächt* oder *ausgefallen* eingeordnet. Hier fanden sich zu Beginn der Therapie zwischen 76% (obere Extremitäten) und 83% (Achillessehnenreflex) pathologische Befunde. In der klinischen Untersuchung zum Abschluss der Rehabilitation lag der Anteil abnormer ASR Befunde bei 73% (Tab. 9 bzw. Abb. 19).

Tab. 9

	Patholog. Tag "0"*	Patholog Tag "21"*
BSR	75,90%	66,80%
PSR	77,90%	71,40%
ASR	82,80%	73,20%

* abgeschwächt bzw. ausgefallen

Tab. 9: Normalisierung des Reflexbefundes

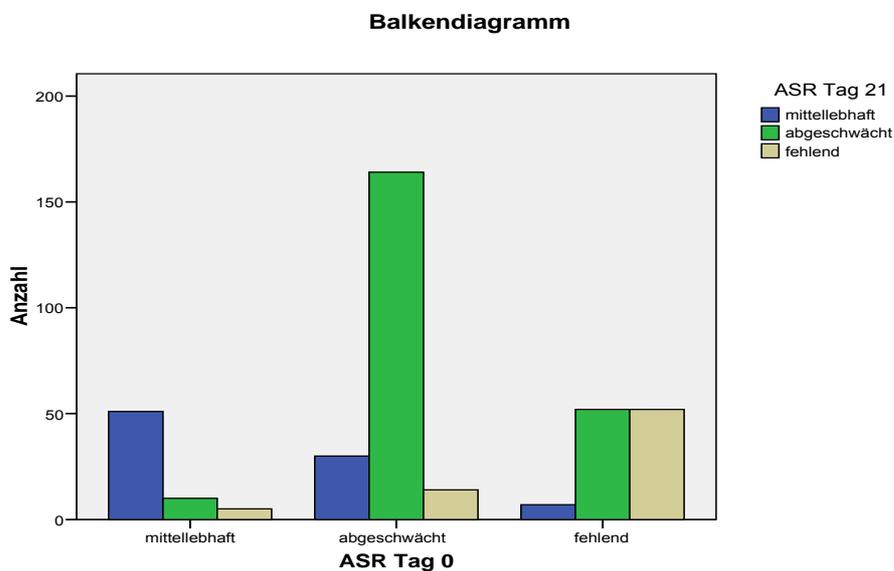


Abb. 19

Abb. 19: Entwicklung des Reflexverhaltens (Beispiel ASR) am Tag 21 im Vergleich zu Tag ,0'

5.4.2.3 Koordination

Die koordinativen Defizite betreffen in erster Linie eine gestörte propriozeptive Afferenz, die sich in einer Stand und Gangunsicherheit äußert und am sensibelsten durch den Romberg'schen Stehversuch dargestellt wird.

Auffälligkeiten an den oberen Extremitäten (Finger-Nase-Versuch) werden schon bei der Basisuntersuchung nur relativ selten dokumentiert. Nach der 3-wöchigen Therapie wird diese Rate nahezu halbiert. Für den Knie-Hacke-Versuch und den Romberg-Versuch findet sich hingegen nur eine mäßige Verbesserung um ca. ein Drittel (Tab. 10).

	Path. Befunde Tag "0"	Path. Befunde Tag "21"
FNV	20,60%	11,60%
KHV	23,30%	14,80%
Romberg	34,20%	26,20%

Tab. 10

Tab. 10: Normalisierung der Koordination

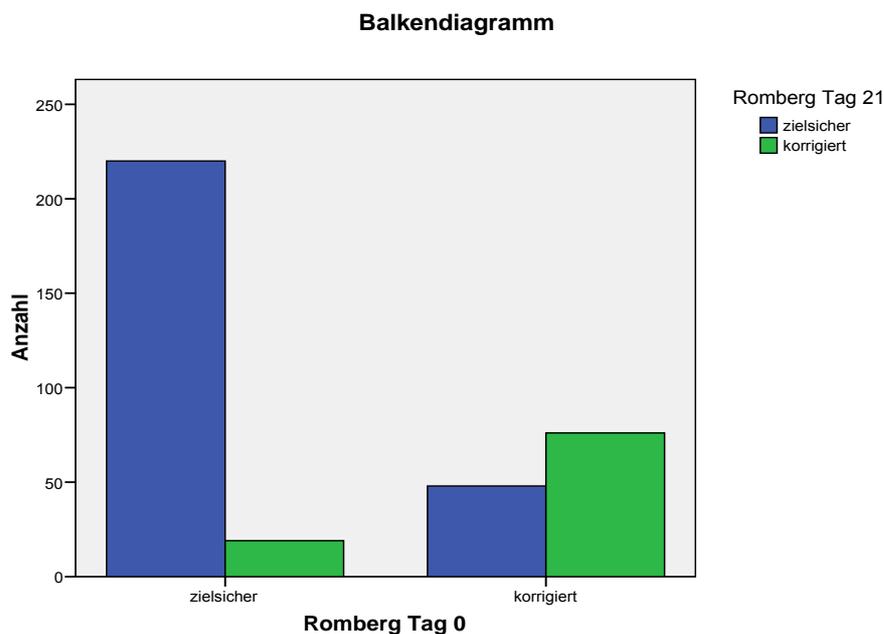


Abb. 20

Abb. 20: Entwicklung der Koordination am Tag 21 im Vergleich zu Tag' 0'

Insgesamt kann die Zahl der pathologischen Befunde um ca. 1/3 reduziert werden. Hierbei sind allerdings auch diese Patienten berücksichtigt, die bei unauffälligem Ausgangsbefund einen pathologischen Befund bei der 21-Tage-Untersuchung aufweisen.

5.4.2.4 Motorik

Eine Minderung der Kraft war schon bei der Ausgangsuntersuchung nur in wenigen Fällen festzustellen. Im Verlauf war nur bei wenigen Patienten eine Verbesserung der Kraft in der Einzelmuskeluntersuchung zu beobachten (Tabelle 11).

		KG < "5" Tag "0"	KG < "5" Tag "21"	
Handgelenkstrecker	KG 1-4	74	64	Tab. 11
Fußheber	KG 1-4	90	73	
Fußsenker	KG 1-4	92	73	

Tab. 11: Besserung der Muskelkraft

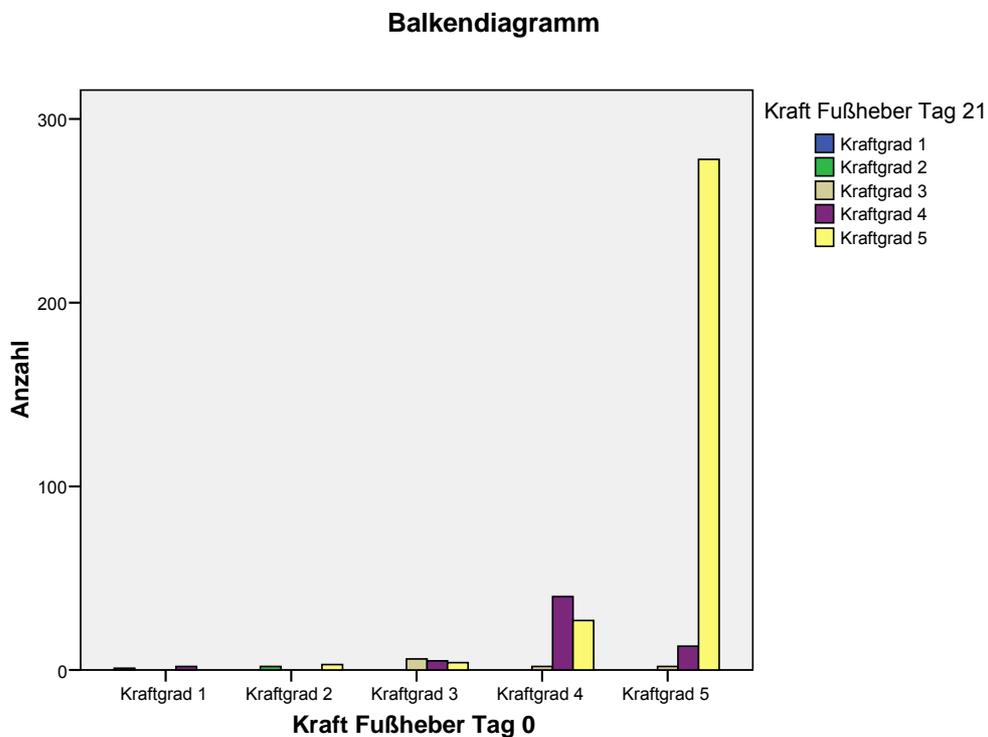


Abb. 21: Entwicklung der Kraft (am Beispiel der Fußheber) am Tag 21 im Vergleich zu Tag ,0'

In Abb. 21 ist der Verlauf der Kraftgrade während der 3-wöchigen Behandlung, exemplarisch für die Fußheber dargestellt. Am Tag ,0' gibt es nur wenige Paresen mit KG 3 bzw. KG 4. Nur in einigen Fällen (gelbe Säule bei KG 3 bzw. KG 4 auf der Abszisse) bildet sich die Parese bis zum Tag 21 zurück.

5.4.2.5 Sensibilität

Störungen der Berührungssensibilität nehmen an den Armen und Beinen nach distal zu. Auffälligkeiten an den Ober- bzw. Unterarmen oder am Oberschenkel finden sich nur ausnahmsweise. In der Mehrzahl der Fälle ist die Empfindlichkeit herabgesetzt, in einigen Fällen im Sinne einer Überempfindlichkeit erhöht.

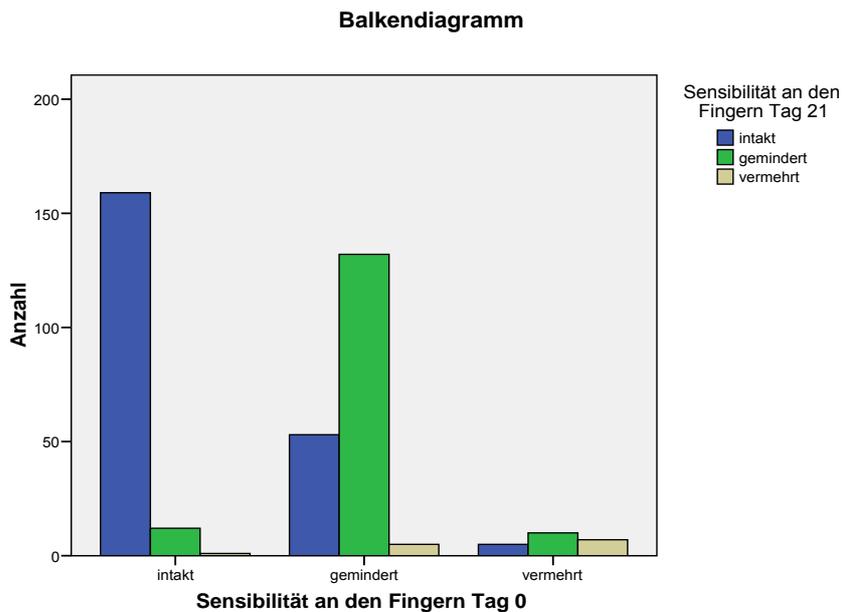


Abb. 22a

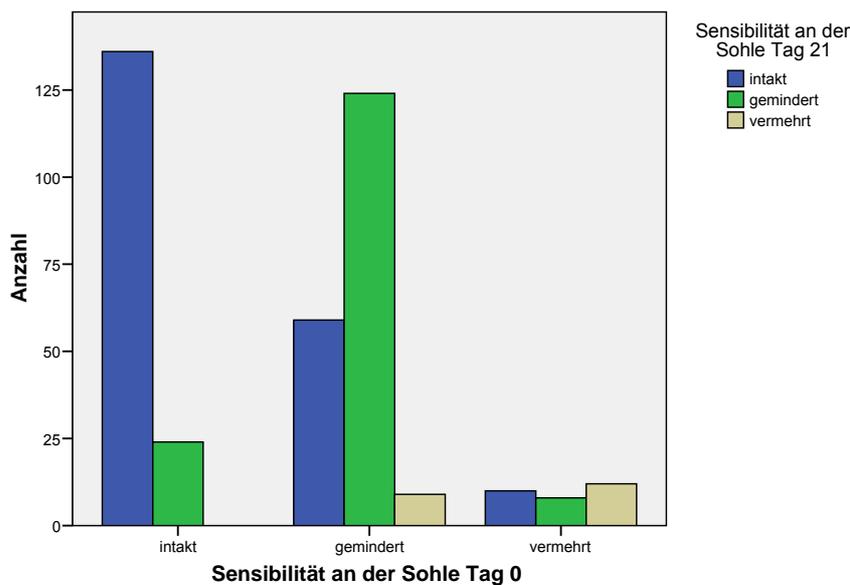


Abb. 22b

Abb. 22: Entwicklung eines gestörten Berührungsempfindens in Abhängigkeit von der Region des Auftretens (Abb. 22a. Finger, Abb. 22b Sohle).

An beiden Lokalisationen ist eine zuvor gestörte Sensibilität bei knapp einem Drittel der Patienten (blauer Balken) an Tag 21 wieder intakt.

Von den Patienten, die zu Beginn der Studie eine verminderte Sensibilität angaben, zeigte etwa ein Drittel eine Normalisierung, allerdings war auch bei einem Teil der Patienten mit initial normalem Berührungsempfinden die Prüfung am Tag 21 auffällig. Bei der sehr viel kleineren Gruppe der Patienten mit Überempfindlichkeiten zeigte sich im Wesentlichen eine Besserungstendenz (siehe auch Tab. 12).

		Path. Befunde Tag "0"	Path. Befunde Tag "21"	Tab.12
Finger	reduziert	56,50%	42,20%	
	vermehrt	5,70%	3,90%	
Fußsohle	reduziert	50,30%	40,80%	
	vermehrt	7,90%	5,50%	

Tab. 12: Normalisierung der Sensibilität

Vibrationssinn

Im Gegensatz zu dem Berührungsempfinden ist der Vibrationssinn ein semi-quantitatives Verfahren zur Beurteilung insbesondere proriozeptiver Funktionen.

Werte < 5/8 im Stimmgabeltest sind als pathologisch anzusehen.

Tabelle 13 zeigt die Verteilung des Vibrationsempfindens am Tag 1 bzw. Tag 21. Insgesamt sind zwar auch nur leichte Verschiebungen zu beobachten, ein Trend zur Besserung ist dennoch erkennbar.

Anzahl	Vibrationssinn Großzeh R Tag 21										Gesamt
	,00	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	6,00	7,00	8,00		
Vibrationssinn ,00	38	5	5	4	4	4	6	1	1	68	
Großzeh R Tag 1,00	4	10	1	3	2	2	2	0	0	24	
0 2,00	4	5	8	6	5	2	4	3	0	37	
3,00	3	2	4	9	7	3	5	0	1	34	
4,00	2	0	2	7	14	9	8	5	1	48	
5,00	2	1	0	1	5	14	14	3	0	40	
6,00	1	1	0	2	4	4	21	17	4	54	
7,00	0	0	3	0	3	4	12	28	8	58	
8,00	0	0	1	1	1	1	3	2	16	25	
Gesamt	54	24	24	33	45	43	75	59	31	388	

Tab. 13. Gekennzeichnet sind jeweils die pathologischen Werte (<5). Am Tag 1 hatten 210 Patienten pathologische Werte, davon 68 einen ausgefallenen Vibrationssinn(0/8). Drei Wochen später waren es noch 180 Patienten, davon 54 mit einem Wert von 0/8.

Die Auswertung zeigt allerdings auch relativ große Verschiebungen innerhalb der Einzelgruppen. So stehen etwa 145 Patienten, bei denen sich das Vibrationsempfinden verbesserte 85 Patienten gegenüber, die eine Abnahme des Quotienten zeigten.

Die Ergebnisse sind für die Messungen am Knöchel sowie am Handgelenk vergleichbar.

Auch finden sich keine signifikanten Seitendifferenzen.

Zusammengefasst zeigen sich Verbesserungen in zeitlicher Koinzidenz mit der stationären Rehabilitationsbehandlung vor allem für die subjektiv wahrgenommenen Beschwerden, insbesondere die Reizerscheinungen in Form von Mißempfindungen, Paraesthesien oder Brennschmerzen zeigen eine deutliche Besserungstendenz.

Symptome, die auf strukturelle Läsionen des Neurons zurückzuführen sind und die sich eher in den klinischen Untersuchungsverfahren darstellen, zeigen hingegen nur eine geringe Dynamik. Hierbei überwiegen Veränderungen im Sinne einer Besserung, vereinzelt weisen die Patienten nach 3 Wochen aber auch schlechtere Werte auf.

5.5 Bewertung der spezifischen Therapieverfahren

Die Patienten wurden während des Rehaaufenthaltes mit vier verschiedenen Therapieverfahren behandelt. Für jedes Verfahren wurden 6 Therapiesitzungen/Woche angeboten.

Die Patienten wurden im Anschluss an die Behandlung gebeten, ihre Bewertung für jedes einzelne Verfahren anhand einer standardisierten Einschätzung abzugeben. Eine Bewertung dieser Verfahren nach anderen Aspekten ist schwierig, weil die Zielsymptome in erster Linie funktionelle Beschwerden sind und weil evidenzbasierte Assessment-Verfahren fehlen.

Nach dieser subjektiven Einschätzung wurden alle Verfahren von der überwiegenden Mehrheit der Patienten als „sehr effektiv“ oder „effektiv“ eingeschätzt. Innerhalb dieser Verfahren wurden insbesondere die Ergotherapie und die Krankengymnastik besonders hervorgehoben. Dies hängt vermutlich einerseits mit der besonderen persönlichen Zuwendung zusammen, lässt jedoch auch vermuten, dass insbesondere die Ergotherapie, die in fast keinem Falle als „uneffektiv“ eingeschätzt

wurde, auch gezielt die Pathophysiologie der Beschwerden durch aktive Sensibilisierung unterstützt. Für diese Anwendung waren 82% der Patienten der Ansicht, dass der Effekt „sehr effektiv“ oder „effektiv“ war. Praktisch kein Patient sah diesen Ansatz als unsinnig an. Die Krankengymnastik und die Wechselbäder wurden ähnlich wirksam eingeschätzt, der „Reizstrom“ fiel in der Bewertung etwas ab. Diese Ergebnisse decken sich inhaltlich mit der Beobachtung, dass vor allem die funktionellen Beschwerdeparameter nach Abschluss der Rehabilitation deutlich gebessert waren.

In der Katamnese nach 6 Monaten gaben dann etwa 50% der Patienten an, eine oder mehrere dieser Behandlungen auch zu Hause fortzusetzen. Eine Ausnahme bildete die Reizstrombehandlung, die nur von 7,5 % der Patienten ambulant weitergeführt wurde, was sicherlich eher damit zusammenhängt, dass die ambulanten Behandlungsmöglichkeiten verglichen mit Krankengymnastik und Ergotherapie deutlich geringer sind.

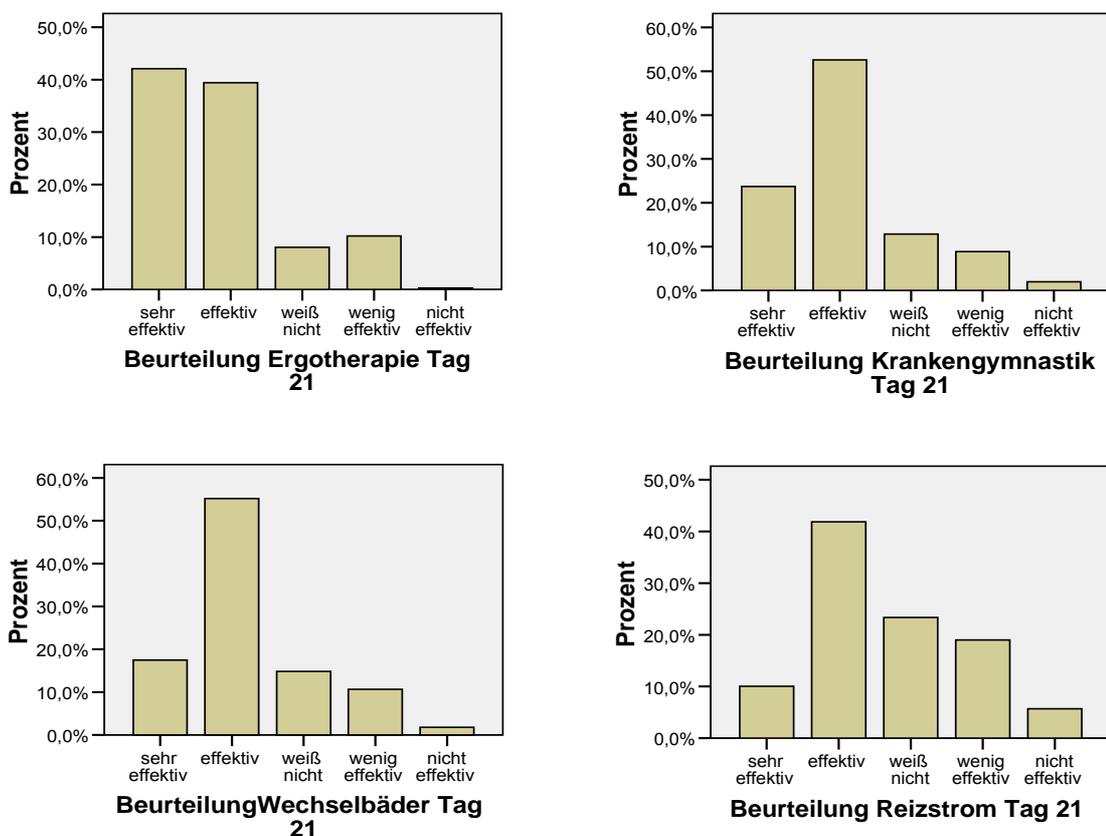


Abb. 23: Beurteilung der Effektivität der einzelnen Therapieverfahren durch die Patienten nach Abschluss der Rehabilitation

Hierbei lag die Frequenz der Anwendungen bei der Mehrzahl der Patienten bei etwa 1/Woche, wobei die meisten Patienten mehrere unterschiedliche Therapien erhielten, diese aber zum Teil eben auch selbstständig durchführen konnten.

	<i>Reizstrom</i>	<i>Wechselbäder</i>	<i>Krankengym.</i>	<i>Ergotherapie</i>	Tab. 14
<i>Nein</i>	92,50%	53,80%	63,60%	60,00%	
<i>≥ 2/ Woche</i>	1,20%	15,80%	10,8%	8,70%	
<i>≥ 1/ Woche</i>	3,70%	27,80%	24,50%	29,50%	
<i>≤ 1/Monat</i>	0,20%	2,60%	1,10%	1,80%	

Tab. 14: Fortsetzung der Therapien zuhause

5.6 QST

Subjektive Schmerzeinschätzung:

67 von 167 untersuchten Patienten gaben spontane Schmerzen an. Die Schmerzstärke wurde auf einer Skala von „0“ bis „100“ geratet, wobei „Null“ keine Schmerzen und „100“ die stärksten vorstellbaren Schmerzen darstellen. Ab einer Stärke von ca. 50 besteht Bedarf für ein Schmerzmedikament.

Am Tag ,0' betrug der Mittelwert der Schmerzstärke 37,4 (Stdabw: 20,7), der Median 30. Nach 3 Wochen Therapie lag der Mittelwert bei 23,8 (Stdabw: 20,7) der Median bei 20. Der Unterschied ist bei Vergleich der Mittelwerte (Testung mittels verbundendem T-Test) als auch des Medians (Wilcoxon Test) statistisch signifikant.

21 Patienten gaben bei der Zweituntersuchung an, keine Schmerzen mehr zu haben.

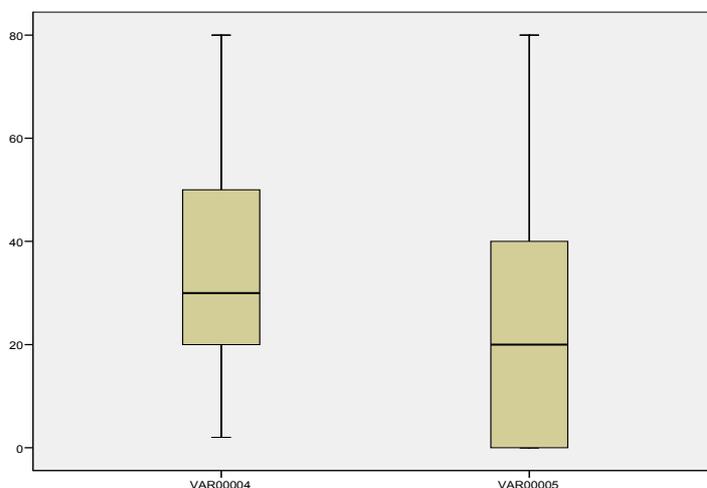


Abb. 24

Abb. 24: Subjektive Schmerzeinschätzung im Verlauf der Rehabilitation

QST Veränderungen zwischen Tag "0" und Tag "21"
(Absolutwerte)

		Mittelwert (Tag 0)	Stabw.	Mittelwert (Tag 21)	Stabw.
Kältdetektionsschwelle (°b)	CDT	-6,63	6,16	-6,81	6,85
Wärmdetectionsschwelle (°C)	WDT	8,16	3,77	7,32	3,52
Hitzeschmerzschwelle (°C)	HPT	45,21	2,7	44,87	2,82
Mech. Detect. Schwelle(mN)	MDT	40,88	94,01	42,75	100,13
Mech. Pain Schwelle (mN)	MPT	116,08	124,31	99,35	103,9
Vibration	VIB	3,78	2,09	3,98	1,88
Muskeldruckschmerz (kPa)	PPT	434,8	131,97	146,65	131,97

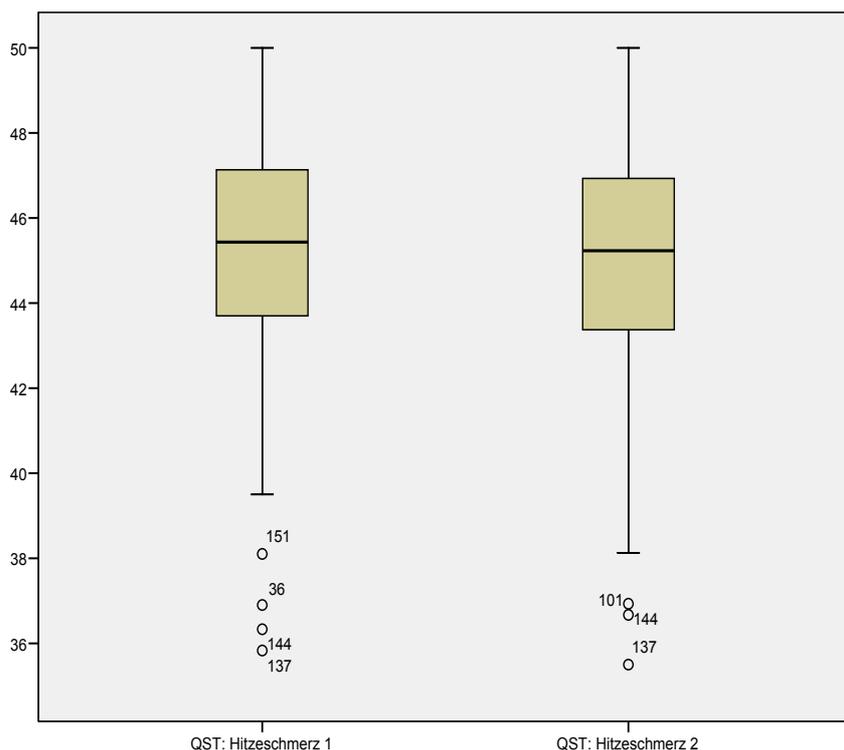


Abb. 25

Abb. 25: Vergleich der QST am Beispiel der Hitzeschmerzschwelle. Während der 3-wöchigen Behandlung lässt sich kein auffälliger Gruppenunterschied feststellen.

Tab. 16

CDT

1.Untersuchung 2. Untersuchung

"< -2"	30	30
"-2 bis -1"	48	40
minus 1 bis 1	78	83
"1 bis 2"	9	11
">2"	0	1

WDT

1.Untersuchung 2. Untersuchung

"< -2"	15	10
"-2 bis -1"	53	48
minus 1 bis 1	87	93
"1 bis 2"	7	13
">2"	3	1

CPT

1.Untersuchung 2. Untersuchung

"< -2"	0	0
"-2 bis -1"	39	30
minus 1 bis 1	85	88
"1 bis 2"	34	44
">2"	7	3

HPT

1.Untersuchung 2. Untersuchung

"< -2"	2	1
"-2 bis -1"	15	16
minus 1 bis 1	106	95
"1 bis 2"	21	29
">2"	21	24

QST Ergebnisse nach Z-

Transformation: Die Rohdaten werden in Bezug auf Alter und Geschlecht normiert. Der Mittelwert wird hierbei gleich „Null“ gesetzt, Abweichungen nach unten werden mit „loss 1- bzw. 2-“, Abweichungen nach oben mit „gain“ 1+ und 2+ gekennzeichnet. Abweichungen von ≥ 2 werden als signifikant betrachtet.

Angegeben wird die Häufigkeit von Ergebnissen in den verschiedenen QST Parametern, jeweils zum Zeitpunkt 1 (Beginn der Rehabilitation) und Zeitpunkt 2 (Ende der 3-wöchigen Rehapphase).

Die auffälligsten Ergebnisse fanden sich für den Vibrationssinn, der bei 87 Patienten (52,7%) signifikante Abweichungen (Werte >2) aufwies.

MDT

1. Untersuchung

2. Untersuchung

"< -2"	45	50
"-2 bis -1"	52	43
minus 1 bis 1	63	68
"1 bis 2"	4	3
">2"	1	1

MPT

1. Untersuchung

2. Untersuchung

"-2 bis -1"	22	26
minus 1 bis 1	103	98
"1 bis 2"	17	20
">2"	12	18

VDT

1. Untersuchung

2. Untersuchung

"< -2"	87	90
"-2 bis -1"	47	42
minus 1 bis 1	31	32
"1 bis 2"	0	1
">2"	0	0

PPT

1. Untersuchung

2. Untersuchung

"< -2"	0	6
"-2 bis -1"	7	11
minus 1 bis 1	92	89
"1 bis 2"	47	47
">2"	19	11

5.7 Neurographie

Die distalen Latenzen (dmL), Nervenleitgeschwindigkeiten (NLG) und die Amplituden der Muskelantwortpotentiale (MAP) sind für den N. ulnaris und N. peroneus dargestellt. Während die Amplitude Ausdruck der axonalen Integrität eines peripheren Nerven ist, kann die Leitgeschwindigkeit Aussagen über Funktion und Struktur der Markscheiden geben.

Im Gruppenvergleich finden sich regelrechte motorische Leitgeschwindigkeiten für die oberen und unteren Extremitäten. Auch die Werte für die MAP liegen innerhalb der Normbereiche. Ferner gibt es keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Messungen zu Beginn der Studie und nach Abschluß der Rehabilitationsmaßnahme nach 3 Wochen.

5.7.1 Motorische Nervenleitgeschwindigkeiten

Tab. 17

		<u>Tag 0</u>			<u>Tag 21</u>	
		dist.mot. Lat.	NLG		MAP	
N. ulnaris	Mittelwert	2,7 ms	55,4 m/s	54,6 m/s	10,18 mV	10,65 mV
	Median	2,7 ms	54,9 (m/s)	54,6 m/s	10,2 mV	10,4 mV
	Stabw.	0,4 ms	5,7m/s	5,0 m/s	2,4 mV	2,5 mV
N. peroneus	Mittelwert	5,2 ms	44,3 m/s	44,4 m/s	5,81 mV	6,4 mV
	Median	5,0 ms	43,8 m/s	44,2 m/s	5,4 mV	5,9 mV
	Stabw.	1,1 ms	5,0 m/s	5,0 m/s	3,4 mV	3,6 mV

Tab. 17: Entwicklung der motorischen Leitgeschwindigkeiten

Während beim N. ulnaris alle Patienten innerhalb des Normbereichs lagen, zeigten 11,5 % der Patienten für den N. peroneus Leitgeschwindigkeiten < 40 m/s. Lediglich 2,5% dieser Patienten hatten allerdings eindeutig pathologische Leitgeschwindigkeiten < 35 m/s .

5.7.2 Sensible Neurographie

Tab. 18

		<u>Tag 0</u>		<u>Tag 21</u>	
		NLG		NAP	
N. ulnaris	Mittelwert	45,4 m/s	44,9 m/s	13,5 uV	13,7 uV
	Median	46,0 (m/s)	46,0 m/s	12,0 uV	12,0 uV
	Stabw.	6,6m/s	7,3 m/s	8,5 uV	9,1 uV
N. suralis	Mittelwert	38,3 m/s	37,8 m/s	3,64 uV	4,0 uV
	Median	38,3 m/s	37,8 m/s	3,0 uV	3,4 uV
	Stabw.	6,9 m/s	6,7 m/s	1,3 uV	4,6 uV

Tab. 18: Entwicklung der sensiblen Leitgeschwindigkeiten

Bei der Untersuchung der sensiblen Nervi ulnaris und suralis ergaben sich folgende Ergebnisse. Im Gruppenmittel (Mittelwert und Median) lagen die Werte für die Nervenleitgeschwindigkeit und für die Höhe des Nervenaktionspotentials sowohl bei der ersten als auch der zweiten Untersuchung im Normbereich. Dies betraf allerdings nur die Patienten, bei denen auch ein sensibles Potential ableitbar war.

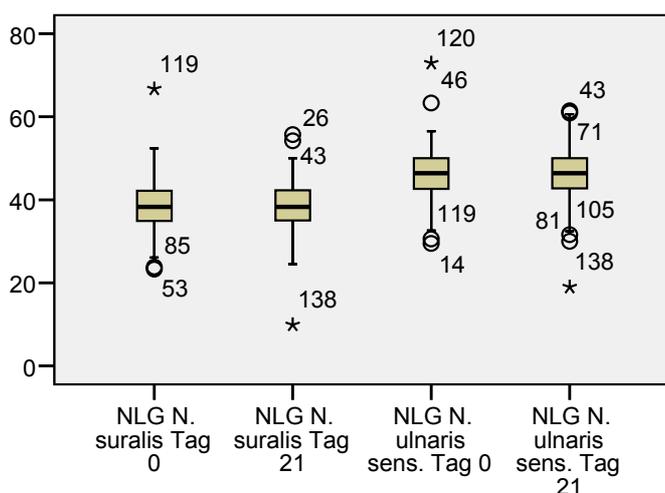
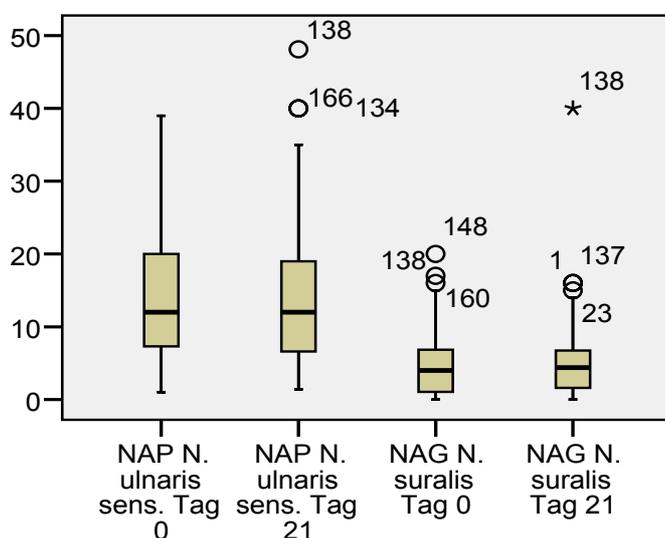


Abb. 26

Abb. 26: Boxplots der Verteilung der motorischen und sensiblen Nervenleitgeschwindigkeiten (oberer Kasten) bzw. der Amplituden der Muskel bzw. Nervensummenaktionspotentiale am Beispiel des N. ulnaris jeweils am Tag ,0' bzw. 21.



Die Sensitivität der Untersuchung war für die Nerven der oberen und unteren Extremitäten sehr unterschiedlich. Beim N. ulnaris war bei 22 Patienten (13,4 %) kein sensibles Aktionspotential erhältlich, diese gingen nicht in die Statistik ein. In 28 % der Fälle lagen die Amplitudenwerte < 7,5 uV (als unterer Normwert) bzw. in 6,5 % < 35 m/s.

Bei Untersuchung des N. suralis konnte bei 27 % der Patienten (23,6 % bei der 2. Untersuchung) kein sensibles NAP abgeleitet werden. In 59% lag die Höhe des sNAP < 4,0 uV bzw. in 27,8 % die sensible Nervenleitgeschwindigkeit < 35 m/s.

Insgesamt weist somit die sensible Neurographie sowohl der oberen als auch der unteren Extremitäten eine hohe Sensitivität zur Diagnose einer Polyneuropathie auf.

5.8 Analyse in Bezug auf schmerzhaftes Neuropathien

Im Rahmen des Schwerpunktes „Schmerz“ der neurologischen Universitätsklinik Mainz (Leitung Prof. Dr. F. Birklein) wurden die Patienten besonders untersucht, die eine schmerzhaftes Polyneuropathie hatten. Ziel war es, spezifische Charakteristika bzw. gesonderte ätiologische Faktoren für eine Schmerzsymptomatik heraus zu filtern.

Insgesamt wurden in dieser Subgruppenanalyse 22 Patienten mit schmerzhafter Chemotherapie induzierter Polyneuropathie (CIN) 25 Patienten mit schmerzloser CIN gegenübergestellt. Die Charakteristika sind in Tabelle 19 aufgeführt:

Tab. 19

Schlußfolgerung

Patienten

	Schmerzhaftes CIN	Schmerzlose CIN
Alter:	58.4±1.9 (41-70)	54.6±2.2 (34-77)
Geschlecht:	m: 6 (27%) f: 16 (73%)*	m: 15 (60%) f: 10 (40%)
Diagnosen:		
- <i>gastrointestinale Karzinome</i>	12 (54.5%; m: 5, f: 7)	14 (54%; m: 9; f: 5)
- <i>Ovarial-CA</i>	4 (18%)	2 (8%)
- <i>Lymphome</i>	3 (14%)	6 (24%)
- <i>Mamma-CA</i>	2 (9%)	3 (12%)
- <i>Cancer of Unknown Primary (CUP)</i>	1 (4.5%)	0 (0%)
Chemotherapie mit:		
- <i>Oxali-/Carboplatin:</i>	10 (45.5%)	9 (36%)
- <i>Taxol:</i>	2 (9%)	3 (12%)
- <i>Carboplatin + Taxol</i>	1 (4.5%)	2 (8%)
- <i>Vincristin:</i>	3 (14%)	0 (0%)
- <i>andere</i>	6 (27%)	6 (24%)
Latenz (Ende Chemotherapie bis Untersuchung):	8.6±1.7 months	5.5±1.7 months
Schmerzmedikation:	6 (27%)	0

* $p < 0.05$

Die Patienten wurden mit einer aufwendigeren quantitativ sensorischen Testung, dem McGill Schmerzfragebogen (Pain Rating Index & Present Pain Intensity) sowie dem Hamilton Depressions Fragebogen (HADS) untersucht.

Schmerzcharakteristika:

- Distal symmetrische Schmerzverteilung, übereinstimmend mit den sensiblen Veränderungen (Hypästhesie, Hypo-/Hyperalgesie)
- Schmerzqualität wurde z.B. beschrieben als:
 - anhaltender Tiefenschmerz
 - „brennend“
 - „nadelstichartig“
- McGill Schmerzfragebogen

McGill	1. Untersuchung	2. Untersuchung
Pain Rating Index	21.9±3.2	24.2±3.6
Present Pain Intensity	2.3±0.2	2.6±0.2

(Pain Rating Index: max.: 78, Present Pain Intensity: 0-5)



Überlagerung der Schmerzzeichnungen

Nach dem Ergebnis des HADS sind Patienten mit schmerzhafter CIN ängstlicher und weisen einen erhöhten Depressivitätsscore auf. Es stellt sich hierbei die Frage, ob dies ursächlich oder reaktiv bedingt ist.

Die QST Untersuchung zeigt folgende Charakteristika:

→ *Kaltdetektion sowie mechanische Detektion sind deutlich stärker beeinträchtigt*

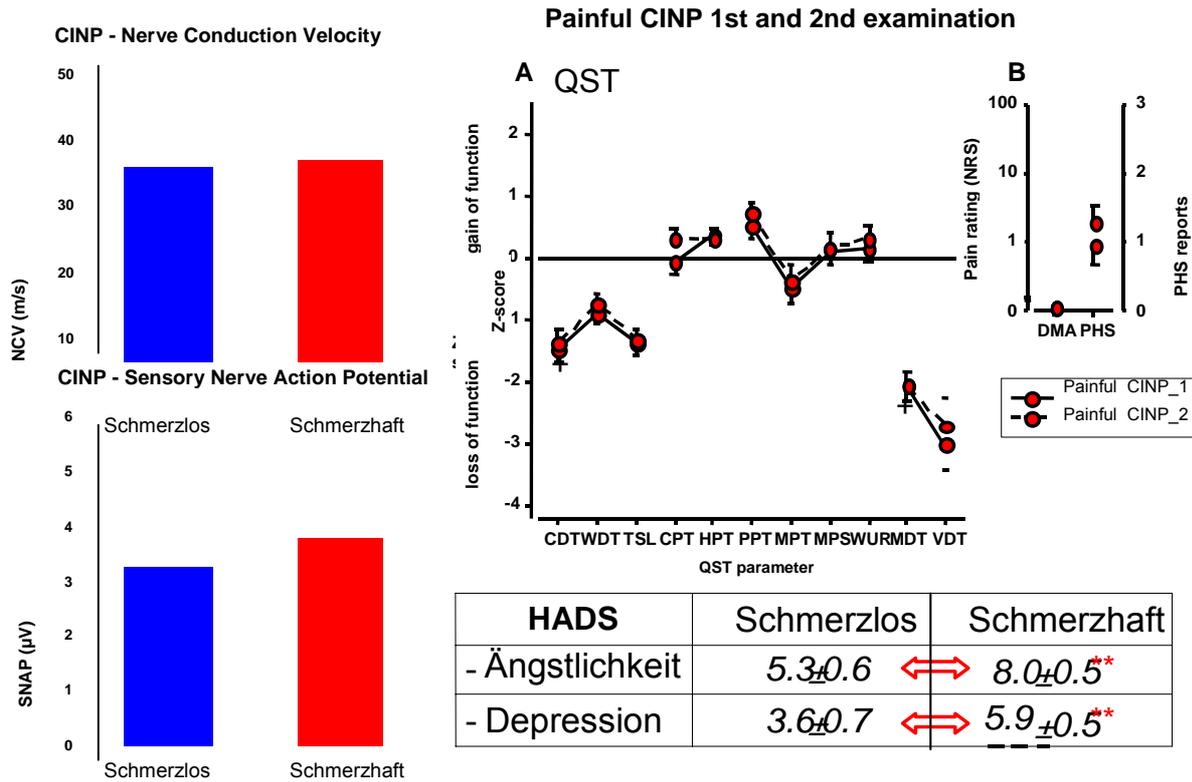
→ *es besteht eine stärkere Deafferenzierung für A-Delta und A-Beta-Fasern.*

Positive sensorische Zeichen (Hyperalgesie) waren in beiden Gruppen gering ausgeprägt.

(Höhere Druckschmerzempfindlichkeit bei Patienten mit schmerzhafter CIN gegenüber der Kontrollgruppe als Zeichen der Nozizeptor-Sensibilisierung).

(Die Darstellung der QST-Ergebnisse erfolgt hierbei nach der sogenannten Z-Transformation. Hierbei wird jeder Einzelwert in Beziehung zu einem alterskorrigierten Normwert gesetzt (der dem Wert „Null“ entspricht). Die Abweichungen nach oben oder unten sind signifikant wenn ≥ 2) (Abb. 28).

Ergebnisse: Schmerzlose vs. Schmerzhaftes CINP

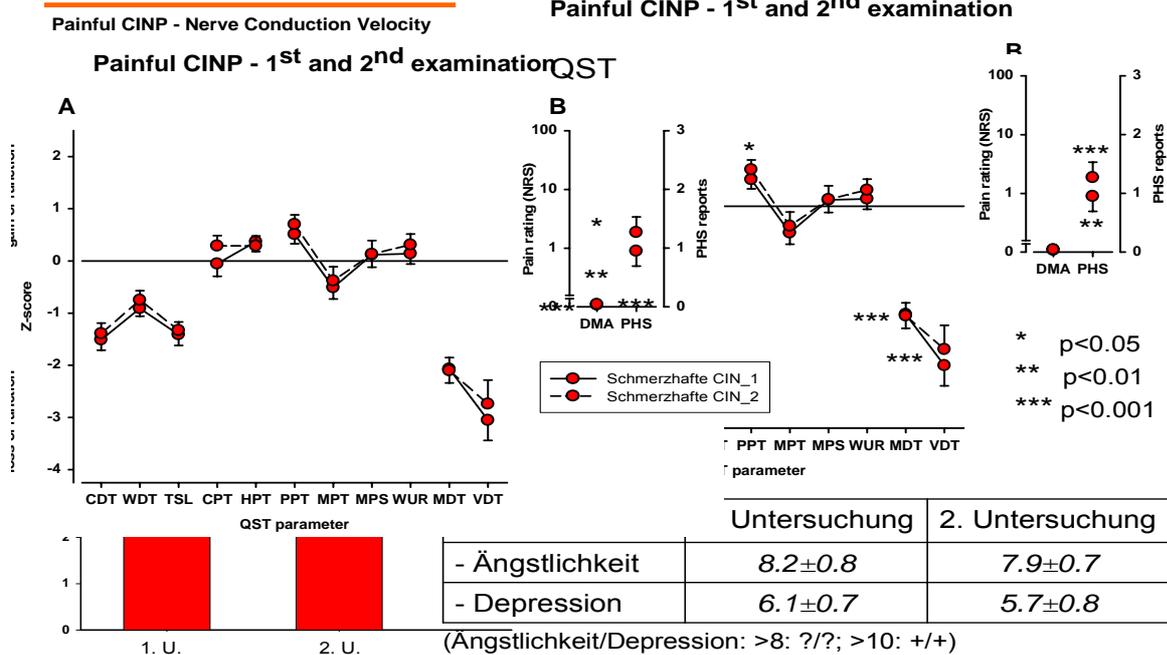


Die Patienten wurden im Rahmen der Studie zu Beginn und nach der stationären Behandlung in diesem umfangreichen Setting auch kontrolluntersucht. Die Daten für diesen Verlauf sind in Abbildung 29 dargestellt. Signifikante Veränderungen sind innerhalb dieser 3 Wochen nicht erkennbar.

Ergebnisse: Schmerzhafe CIN

Painful CInP - 1st and 2nd examination

Abb. 29



5.9 Vergleich Mainz - Bad Kreuznach

Die 167 Patienten, die in der Nahetalklinik Bad Kreuznach behandelt wurden und an der Studie teilnahmen, wurden gleichzeitig in der neurologischen Universitätsklinik Mainz klinisch und elektrophysiologisch untersucht. Interessant hierbei war, in wie weit sich eine von Nicht-Fachärzten durchgeführte Anamnese und klinisch neurologische Untersuchung als Screeningmethode eignet, um therapieassoziierte Polyneuropathien zu erkennen und in ein Behandlungskonzept einzubinden.

Tabelle 20 gibt einen Überblick über die Häufigkeiten von Merkmalen, die durch Inspektion erhoben wurden. Eine gewisse Einschränkung der Vergleichbarkeit besteht darin, dass sich die Daten aus Bad Kreuznach auf alle 401 Patienten beziehen, bei denen eine therapieassoziierte PNP angenommen wurde, während die Daten aus Mainz nur die 167 Patienten einbeziehen, die ihre Teilnahme an der Vergleichsstudie zugesagt hatten.

Tab. 20

		Hypohidrose	Hyperhidrose	Infektion	Rötung	Troph.Läsionen
KN	ges.	158	162	164	158	153
	n	8	5	2	6	11
	%	5,06%	3,09%	1,22%	3,80%	7,19%
SPO	ges.	224	213	232	231	218
	n	9	13	2	2	15
	%	4,02%	6,10%	0,86%	0,87%	6,88%
Mz	ges.	137	133	160	127	132
	n	29	32	2	35	30
	%	21,17%	24,06%	1,25%	27,56%	22,73%

Tab.20: Durch Inspektion erhobene Merkmale

Aufgeführt sind die Fälle, in denen ein pathologischer Befund erhoben wurde. Hierbei fällt auf, dass bei der Untersuchung in Mainz in den meisten Kategorien häufiger pathologische Befunde erhoben wurden. Relativ gleichartige Ergebnisse finden sich nur für den Parameter Infektzeichen, während alle anderen Parameter in Mainz sehr viel häufiger dokumentiert wurden.

Tabelle 21 beschreibt die Auffälligkeiten bei der Reflexuntersuchung. Die Daten geben den Anteil der pathologischen Befunde wieder, wobei an dieser Stelle nicht unterschieden wird, ob die Reflexe abgeschwächt oder ausgefallen waren.

Auffälligkeiten bei der Reflexuntersuchung*

Tab. 21

	Bad	
	Kreuznach	Mainz
BSR	75,70%	28,50%
PSR	77,90%	47,30%
ASR	83,00%	88,50%

*

Im Gegensatz zu den Daten der Inspektion werden bei der Reflexprüfung in Bad Kreuznach deutlich häufiger pathologische Reflexbefunde zumindest für proximale Reflexe (Patellarsehnen- und Bizepssehnenreflex) festgestellt, als bei der Untersuchung in Mainz.

Der für die Diagnose der Polyneuropathie wichtigste Reflex, der ASR wird in beiden Kliniken sehr häufig als pathologisch eingeordnet.

Abb. 30

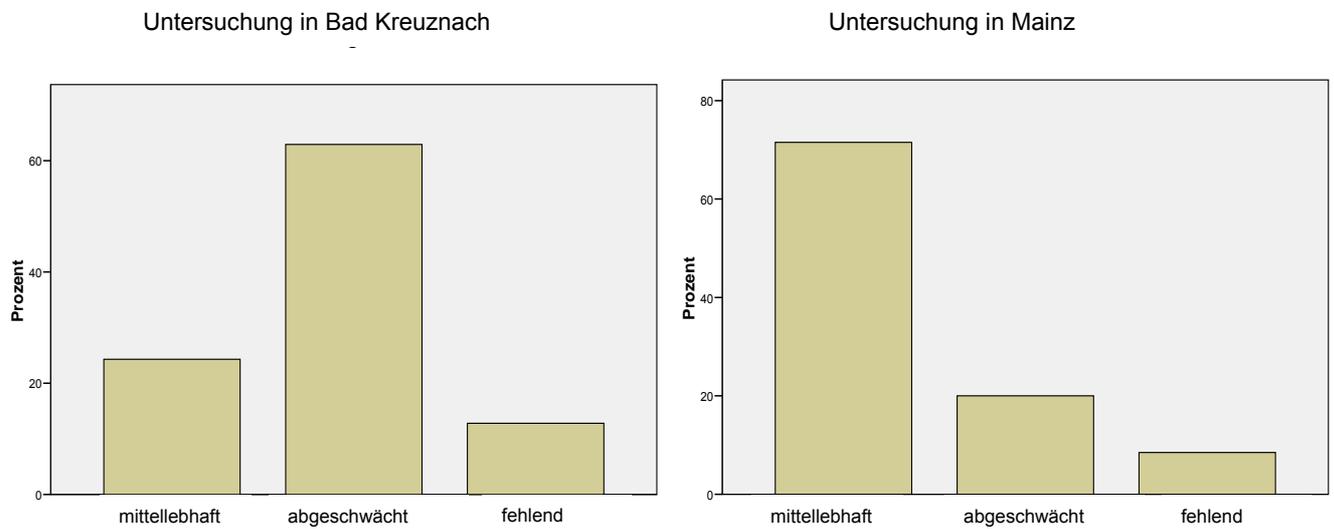


Abb. 30: Die Verteilung von normalen, abgeschwächten und ausgefallenen Reflexen (Beispiel BSR) an beiden Untersuchungsorten: Der Anteil der pathologischen Werte ist in Bad Kreuznach sehr viel höher als in Mainz, allerdings ist der Anteil der ausgefallenen Reflexe vergleichbar. Dies weist auf die Schwierigkeit hin, einen Reflex im Hinblick auf seinen ursprünglichen Grundtonus zu interpretieren, während das Erkennen eines Reflexausfalls vergleichsweise einfach ist.

Einen ähnlichen Befund zeigt das Ergebnis der Muskeleinzeltestung. Hierbei wurden in beiden Untersuchungsgängen die relevanten Funktionen des Armes und des Beines getestet. Das Ergebnis stellt den Anteil der Untersuchungen dar, bei denen eine zumindest leichtgradige Parese (Kraftgrad <5) festgestellt wurde. Eine weitere Differenzierung der Paresen nach den verschiedenen Kraftgraden erfolgt zunächst nicht.

Auffälligkeiten bei der Kraftprüfung*

Tab. 22

	Bad Kreuznach	Mainz
Ellenbeugung	18,30%	4,80%
Handgelenkstreckung	19,10%	8,50%
Faustschluß	22,60%	3,00%
Kniestrecker	18,50%	4,80%
Fußheber	23,70%	0,60%
Fußsenker	23,40%	3,70%

Auch hier werden bei der Untersuchung in Bad Kreuznach sehr viel häufiger Muskelschwächen festgestellt als in Mainz.

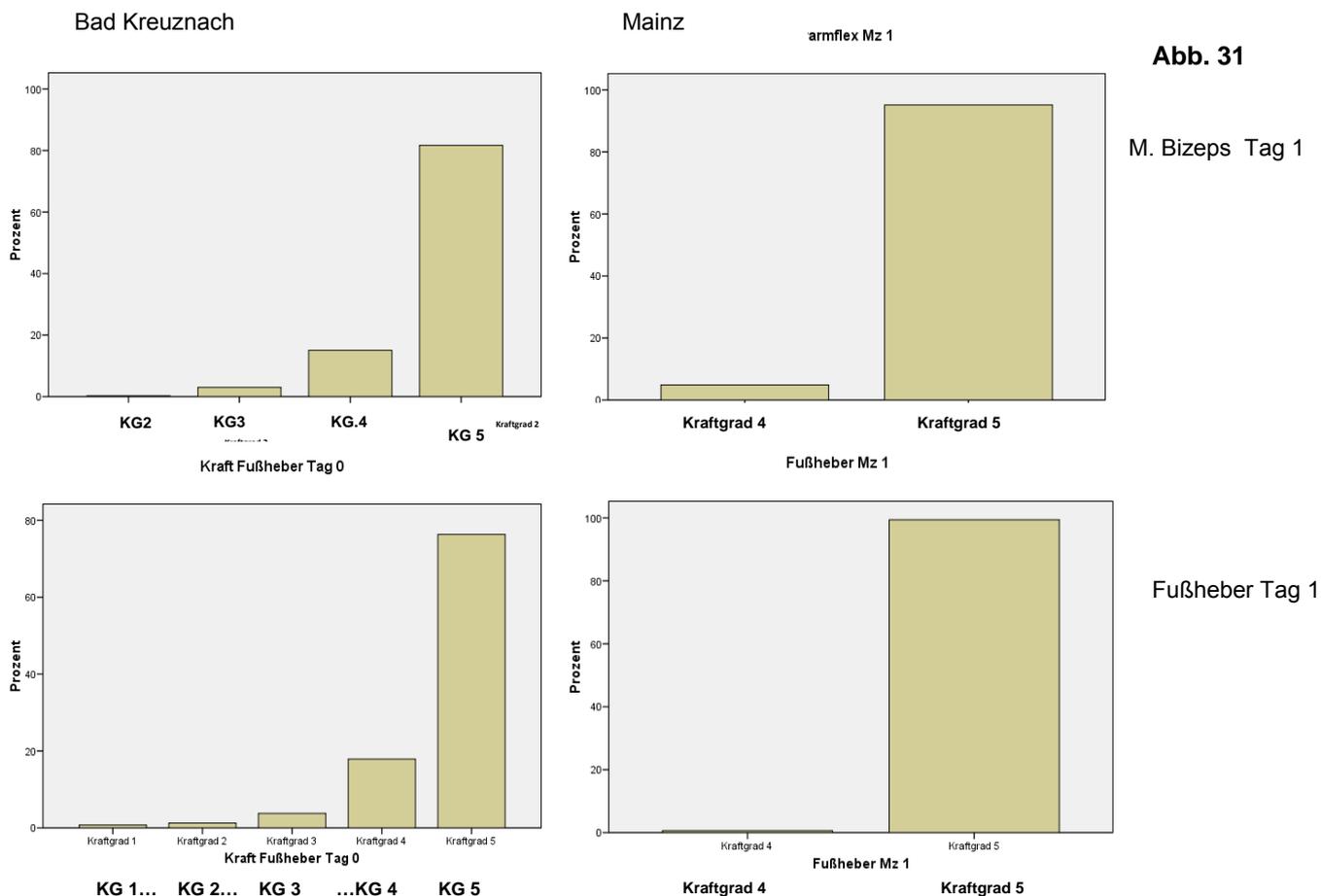


Abb. 31

M. Biceps Tag 1

Fußheber Tag 1

Abb. 31: Die Verteilung der Kraftgrade der Muskeleinzelpfung des M. Biceps (oben) und des M. tib. anterior (Fußheber, unten). Der Anteil der pathologischen Werte ist in Bad Kreuznach höher als in Mainz, wobei der überwiegende Anteil nur eine leichte Minderung auf KG 4 ausmacht.

Koordination

Die Untersuchung der Koordination umfasst den Finger-Nase-Versuch (FNV), den Knie-Hacke-Versuch sowie den Romberg'schen Stehversuch. Die Beurteilung erfolgt nach *normal* oder *unsicher (pathologisch)*. Tabelle 23 gibt den Überblick über die Ergebnisse der beiden Zentren.

Beobachtete Häufigkeiten pathologischer Werte bei der Koordinationstestung*

Tab. 23

	Bad Kreuznach	Mainz
FNV	20,90%	9,10%
KHV	24,50%	10,30%
Romberg	34,70%	62,40%

*Angaben in %

Während der FNV und der KHV in Bad Kreuznach etwas häufiger als pathologisch bewertet wurden, lag der Anteil der abnormen Werte für den Romberg-Versuch in Mainz höher.

Sensibilität

Geprüft wurde das Berührungsempfinden am Arm im Bereich *Oberarm, Unterarm, Handinnenfläche, Fingerspitze* und am Bein am *Oberschenkel, Unterschenkel, Fußrücken und Sohle* bzw. an den *Zehen*. Gefragt wurde, ob die Berührung mit einem Wattetupfer wahrgenommen wird bzw. ob sich die Intensität nach distal hin verändert.

Bei der Untersuchung in Bad Kreuznach wurde noch gefragt, ob das Berührungsempfinden vermehrt wahrgenommen wird. Eine entsprechende Rubrik fehlt bei den Mainzer Daten.

Beobachtete Häufigkeiten bei der Sensibilitätsprüfung

Tab. 24

	Bad Kreuznach		Mainz*
	gemindert	vermehrt	vermindert
Unterarm	5,10%	0,30%	6,80%
Hand	19,20%	2,80%	(nicht erhoben)
Finger	44,90%	5,80%	70,60%
Unterschenkel	15,10%	1,80%	28,80%
Sohle	49,90%	7,20%	73,00%

* Die Angabe eines vermehrten Berührungsempfinden wurde in Mainz nicht erhoben.

Auch wenn eine verminderte Berührungsempfindlichkeit in Mainz etwas häufiger dokumentiert wurde, ist die Größenordnung der pathologischen Befunde grob vergleichbar.

Im Weiteren wurde das Vibrationsempfinden miteinander verglichen, wobei hier trotz einer gewissen subjektiven Komponente die Objektivität des Verfahrens deutlich größer ist als bei der Testung der Berührungs- oder Schmerzempfindlichkeit. Dies stellt sich auch in den Verteilungsgraphiken dar, in denen die Häufigkeiten der Werte 0/8 bis 8/8 für beide Zentren aufgeführt sind. (Werte <5 gelten als pathologisch.) Relevante Unterschiede zwischen beiden Zentren sind nicht erkennbar.

Abb. 32

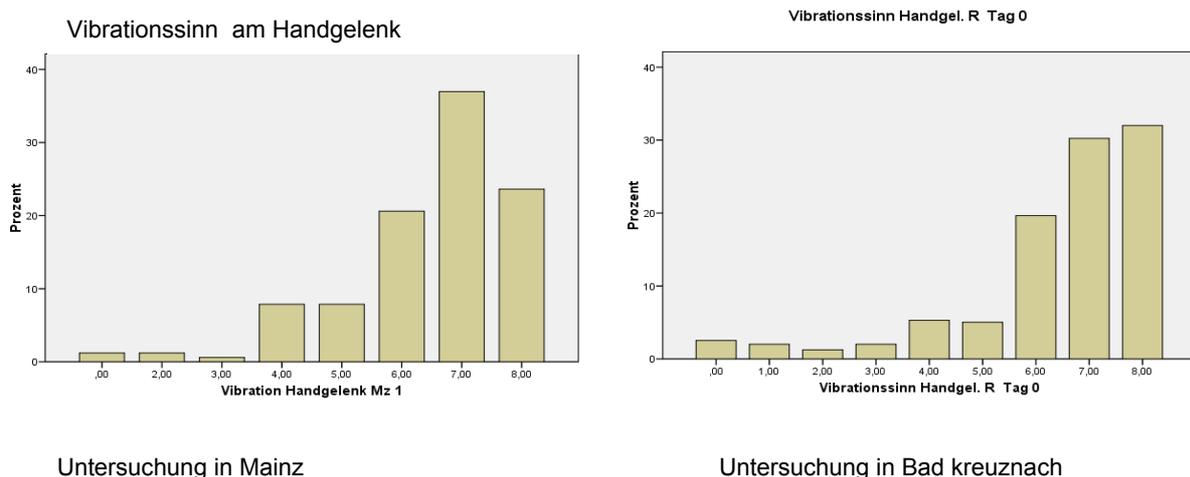


Abb. 32: Die Verteilung der Werte des Vibrationssinnes am Handgelenk bei der Untersuchung in Mainz rechts und in Bad Kreuznach links bei der Ausnahmeuntersuchung

Vergleich der Veränderungen Bad Kreuznach - Mainz:

Bei den Datenerhebungen in Bad Kreuznach am Tag ‚0‘ waren es vor allem subjektive Befindlichkeitsstörungen und sensible Defizite, die die Nervenschädigung charakterisieren. Im Verlauf zeigten vor allem die Befindlichkeiten eine deutliche Besserungstendenz.

Wie oben dargestellt, zeigten sich im Vergleich dazu bei der Untersuchung in Mainz deutliche Abweichungen. So war die Rate der inspektorisch dokumentierten Auffälligkeiten höher, während Reflexauffälligkeiten, motorische und koordinative Funktionseinschränkungen weniger häufig gefunden wurden. Vergleichbar waren am ehesten noch sensible Defizite.

5.10 Kontrollgruppe

In einer Kontrollgruppe wurden insgesamt 24 Patienten untersucht. Es handelte sich um 11 Männer und 13 Frauen. Das mittlere Alter betrug $59,5 \pm 8$ Jahre. Die Diagnosenverteilung zeigt Tab. 25.

Diagnosen	(n)	Tab. 25
Mamma Carcinom	3	
Colo-rectales Carcinom	6	
Lymphome	12	
Ovarial Carcinom	2	
Sonstige (Bronchialcarcinom)	1	

Tab.25: Diagnosenverteilung der Kontrollgruppe

Im Vergleich zur Studiengruppe lag die Anzahl der Patienten mit Lymphomen etwas höher, was an der engeren Zusammenarbeit mit der Abteilung für Hämatologie und Onkologie lag. Es handelte sich um Patienten, bei denen eine Chemotherapie abgeschlossen war und die sich in einer Nachsorgebeobachtung im hiesigen Klinikum befanden. Einschlusskriterium war wie im Studienkollektiv die Angabe von sensiblen Missempfindungen an den Füßen. Es wurden die gleichen Ausschlusskriterien wie für das Studienkollektiv zugrunde gelegt.

Die Patienten wurden anhand der Bögen 1, 2, 3, 5 und 6 jeweils im Abstand von ca. 3 Wochen befragt bzw. untersucht.

Im Folgenden werden die Symptomatologie und ihr Spontanverlauf beschrieben. Statistische Vergleiche sind aufgrund der sehr unterschiedlichen Gruppengrößen und der nicht homogenen Gruppeneigenschaften nicht sinnvoll.

Bei der klinischen Untersuchung waren bei der Inspektion bei knapp 40% der Patienten leichte trophische Veränderungen der Haut bzw. Hautanhangsgebilde festzustellen. Störungen der Schweißsekretion lagen bei ca. 40 % vor. Sehr viel seltener war eine muskuläre Beteiligung erkennbar.

Abb. 33 zeigt die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Parameter. Im Vergleich zur Studiengruppe war der Anteil der Patienten, die eine Hyperhidrose aufwiesen deutlich häufiger (21% vs. 4,5%). Muskelatrophien wurden seltener beobachtet.

Abb. 33

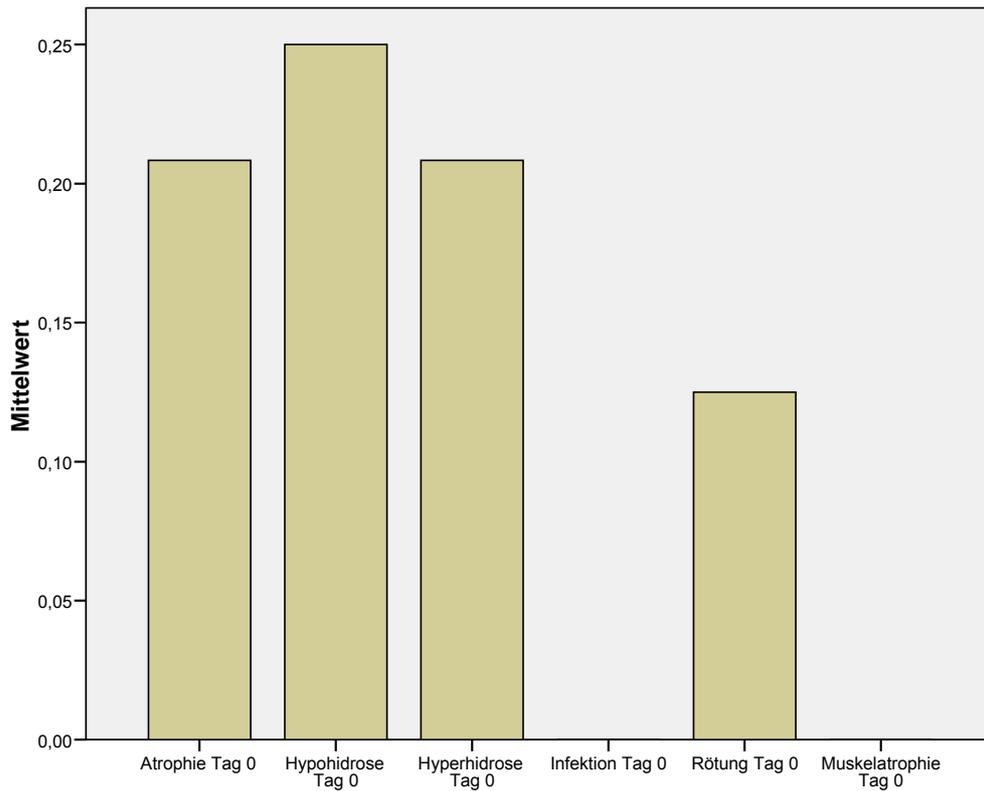


Abb. 33: Verteilung der Befunde von Anamnese und Inspektion im Kontrollkollektiv (Angaben in %)

Reflexstatus:

Reflexauffälligkeiten stellen auch in dieser Gruppe den am häufigsten auftretenden objektiven Untersuchungsbefund dar. Der Anteil an abgeschwächten bzw. ausgefallenen Reflexen ist mit der Studiengruppe vergleichbar.

	BSR	PSR	ASR
Normal	41,67%	37,50%	16,67%
abgeschwächt	54,17%	45,83%	12,50%
Ausgefallen	4,17%	16,67%	70,83%

Tab. 26

Tab.26 Reflexprüfung der Kontrollgruppe.

Auch die anderen Untersuchungsbefunde (Paresen, Finger-Nase- bzw. Knie-Hacke-Versuch) waren in ihrer Häufigkeit der Studiengruppe vergleichbar.

5.11 Spontanverlauf

Die subjektiven Befindlichkeitsparameter (Mißempfinden, Brennschmerzen, Hypaesthesie) zeigen im Verlauf keine auffälligen Veränderungen. Lediglich für Brennschmerzen findet sich in der 3-Wochen-Kontrolle eine etwas geringere Inzidenz und Stärke, was dadurch erklärbar ist, dass hier eine entsprechende Pharmakotherapie eingeleitet wurde.

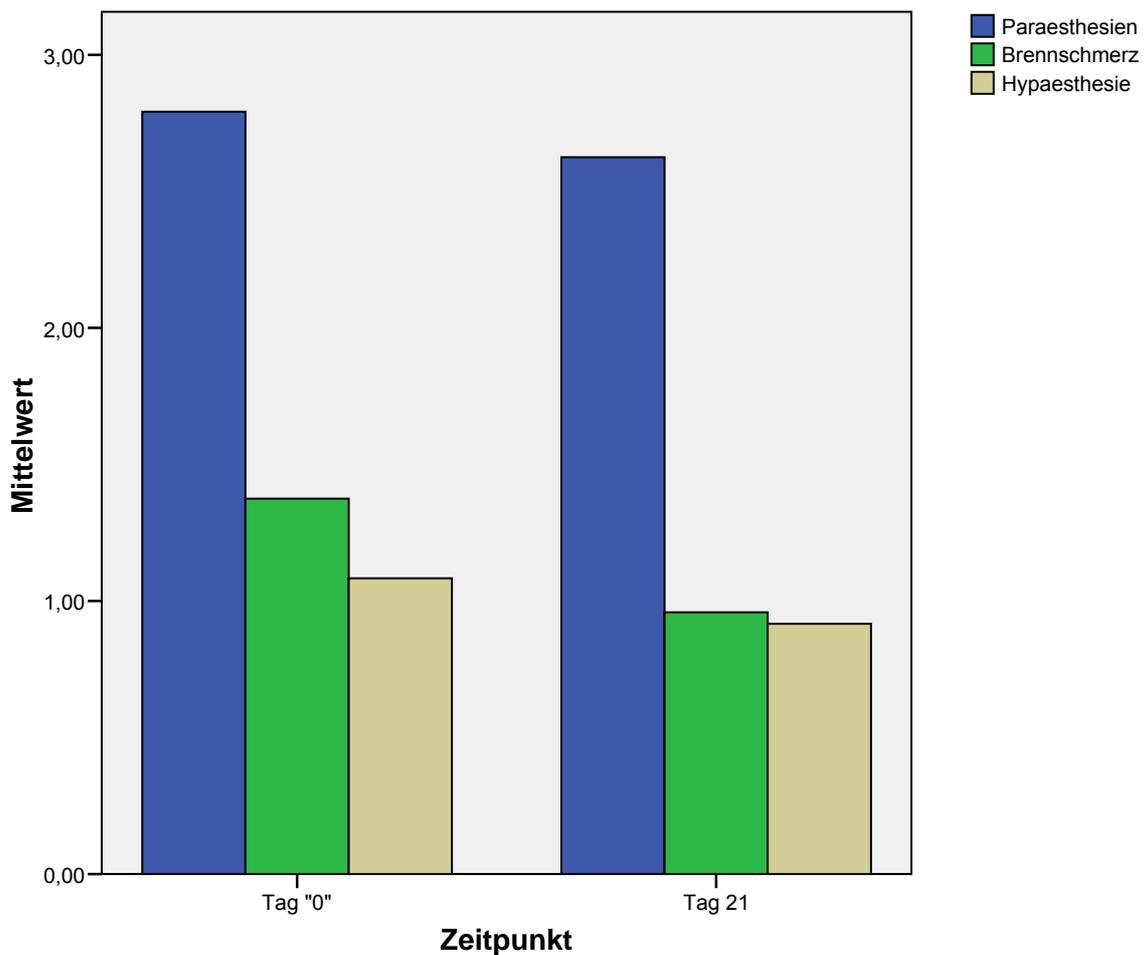


Abb. 34

Abb.: 34: Spontanverlauf der subjektiven Befindlichkeitsparameter.

Ein statistischer Vergleich mit der Studiengruppe ist aufgrund der sehr unterschiedlichen Gruppengrößen nicht sinnvoll.

Abb. 35 zeigt exemplarisch den Spontanverlauf der Untersuchungsparameter: Reflex (ASR), Kraft (Fußheber), Koordination (Romberg) und Sensibilität (Fuß). Eine gewisse Verbesserung betrifft die Hypaesthesie am Fuß bzw. damit in einer funktionellen Beziehung stehend den Romberg'schen Stehversuch.

In allen nicht dargestellten Parametern war eine auffällige Veränderung im Verlauf der 3 – 4 wöchigen Beobachtungszeit nicht zu erkennen. Damit einher geht auch die Beobachtung, dass sich kein auffälliger Unterschied im Vergleich zu den Studien-
gruppen zeigt, die in der Rehabilitation behandelt worden waren.

Abb. 35

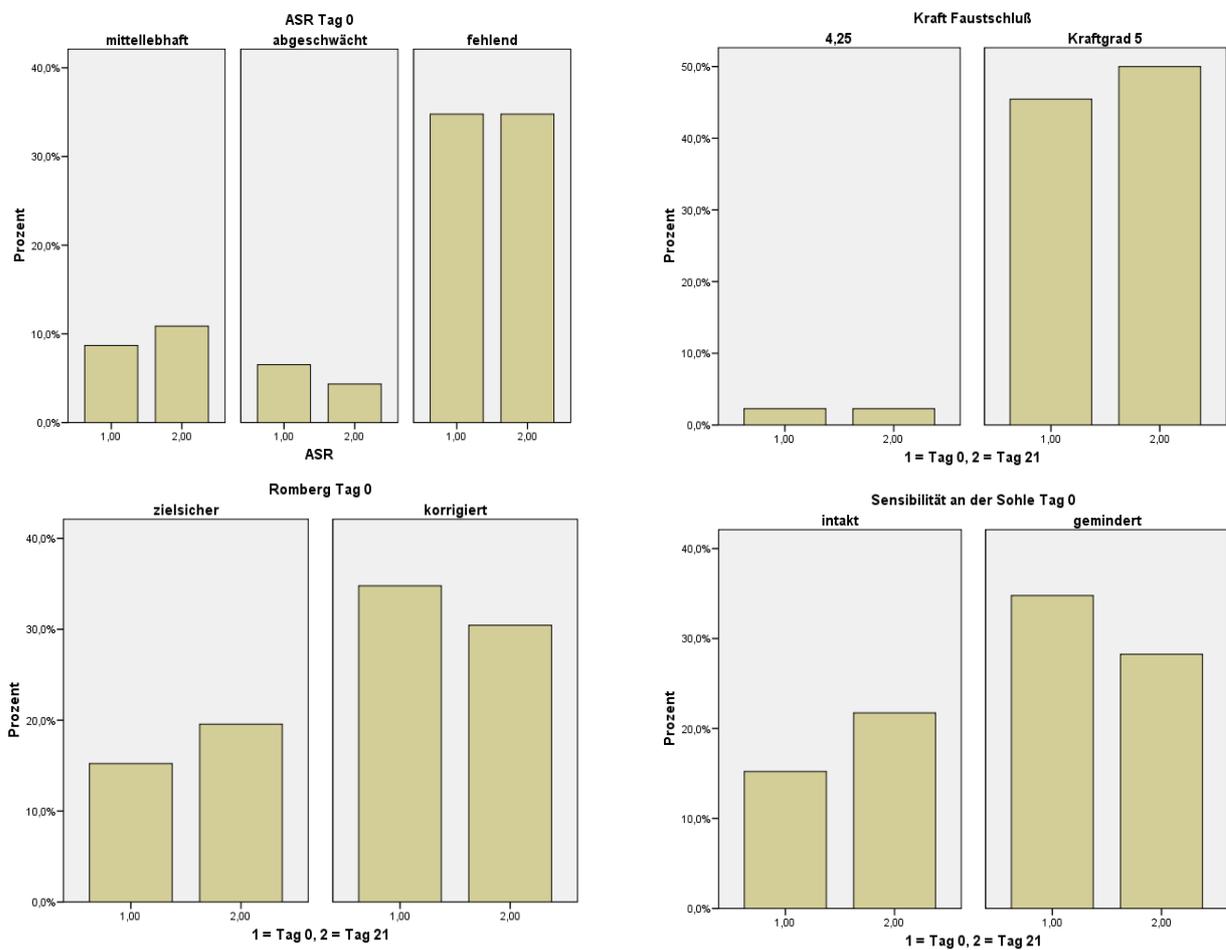


Abb. 35: Zeitliche Verläufe verschiedener Parameter des Kontrollkollektivs innerhalb eines Zeitraums von ca. 3 Wochen.

6 Sozialmedizinische Erhebung

In sozialmedizinischer Hinsicht hat die Diagnose „Arzneimitteltoxische Polyneuropathie“ mit ihren funktionellen Auswirkungen im Sinne der ICF sowohl für den Alltag als auch für die beruflichen Anforderungen eine große Relevanz.

Alltagsaktivitäten und berufliche Anforderungen, die feinmotorische Fertigkeiten verlangen und/oder Koordination und Stand-/Gangsicherheit erfordern, können wegen der Symptome einer Polyneuropathie möglicherweise nur eingeschränkt umgesetzt werden. Dies ist vor allem auch vor dem Hintergrund einer längeren Persistenz der polyneuropathiebedingten Funktionsdefizite zu betrachten. Die Studie sollte daher auch Aufschluss darüber geben, in welcher Weise sich eine arzneimitteltoxische Polyneuropathie negativ auf die Teilhabe am Alltag und im Beruf auswirkt und in welchem Umfang mit protrahierten Einschränkungen zu rechnen ist. Die hier angegebenen Zahlen beziehen sich auf den Teil der Patienten/innen, die einen vollständigen Bogen abgegeben haben (n=366).

Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Rehabilitationsmaßnahme eine Altersrente bezogen, lag bei 25,1 % (92 von 366). Eine EM-Rente bezogen 4,9 % (18 von 366). Sechs Patientinnen und Patienten befanden sich in einem laufenden Rentenantragsverfahren (1,6%). Zwei aus dieser Gruppe waren arbeitslos.

Diese Zahlen verdeutlichen die potentielle sozialmedizinische Dimension der Polyneuropathie vor allem für die Teilhabe am Arbeitsleben, da die überwiegende Mehrheit der Betroffenen für eine berufliche Reintegration in Frage kommt.

Die folgende Graphik zeigt das Verhältnis der Berentung zu Beginn der Rehabilitationsmaßnahme:

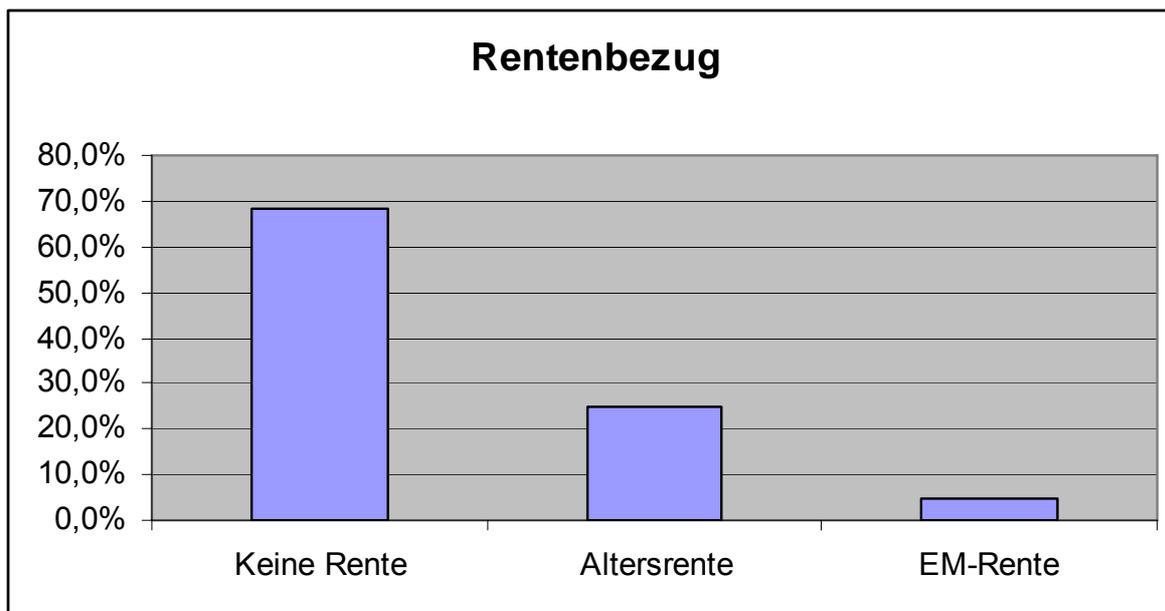


Abb. 36: Anteil der Rehabilitanden mit Rentenbezug. Berücksichtigt sind die Patienten/innen, die einen vollständigen Fragebogensatz abgegeben haben (n=366).

Differenziert zu betrachten ist der Zeitraum direkt im Anschluss an die ursächliche Chemotherapie (Erst-Rehabilitation bzw. AHB) und der Zeitraum nach länger zurückliegender Chemotherapie (Wiederholungsrehabilitation).

In der Phase der akutmedizinischen Tumorbehandlung besteht in der Regel Arbeitsunfähigkeit. Da sich eine multimodale Tumorthherapie mit mehreren Chemotherapiezyklen über einige Monate erstreckt und auch die anschließende Regenerationsphase längere Zeit beansprucht, sind die Patientinnen und Patienten überwiegend über mehr als 6 Monate arbeitsunfähig. Entsprechend war ein großer Teil der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits längere Zeit arbeitsunfähig, d.h. 75,1 % (275 von 366) der Patientinnen und Patienten hatten in den zurückliegenden 12 Monaten vor Beginn der Rehabilitationsmaßnahme Arbeitsunfähigkeitszeiten angegeben. Der überwiegende Teil davon war im gefragten Zeitraum länger als 6 Monate arbeitsunfähig.

Die folgende Graphik zeigt die Verteilung der Arbeitsunfähigkeiten in den 12 Monaten vor Beginn der Rehabilitationsmaßnahme:

Dauer Arbeitsunfähigkeit

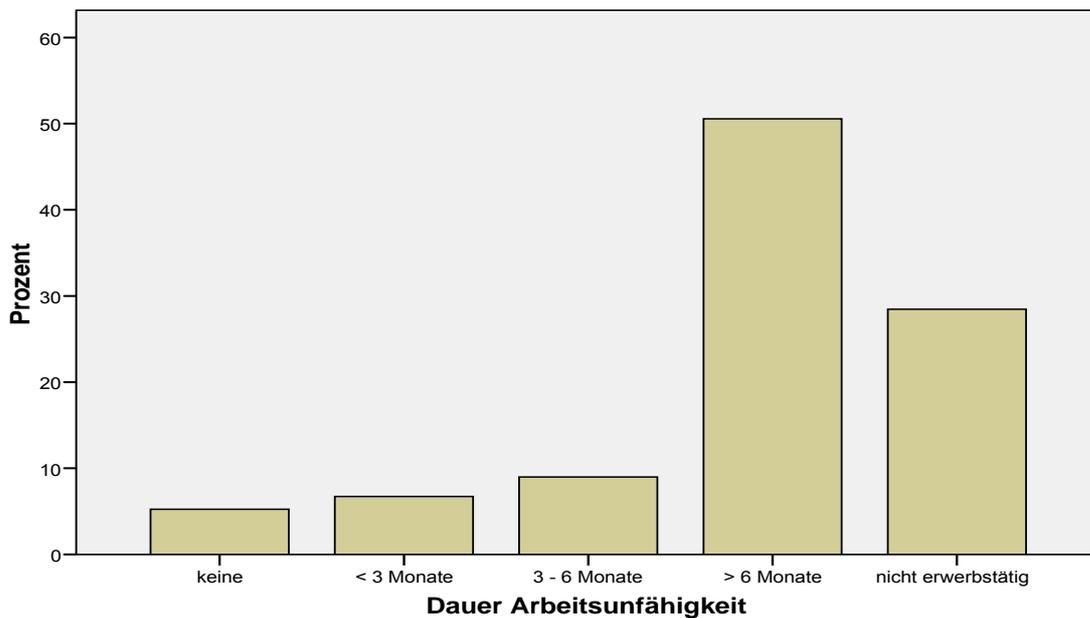


Abb. 37: Anteil und Dauer der Arbeitsunfähigkeit. In der Gruppe der nicht erwerbstätigen Patienten finden sich sowohl arbeitsfähige und arbeitsunfähige Patienten.

Zum Zeitpunkt der Rehabilitationsmaßnahme waren 15,6 % (57 von 366) der Patientinnen und Patienten arbeitsfähig. Hier handelt es sich nahezu ausschließlich um Wiederholer.

Schnittmengen der hier dargestellten Gruppen führen zu Gesamtsummen über 100 %. Einerseits können arbeitsfähige und arbeitsunfähige Patientinnen und Patienten eine Rente beantragt haben, andererseits können Patientinnen und Patienten, die eine Teilrente erhalten auch Arbeitsunfähigkeits- bzw. Arbeitsfähigkeitszeiten haben. Schließlich können Patientinnen und Patienten nach einer Periode der Arbeitsunfähigkeit vor Beginn der Rehabilitationsmaßnahme ihre Berufstätigkeit wieder aufgenommen haben.

Eine Polyneuropathie beeinträchtigt am meisten Funktionen der Feinmotorik und der Gang- und Standsicherheit. Bei den hier untersuchten Patientinnen und Patienten ergab sich ein relativ hoher Anteil an feinmotorischen Anforderungen im Beruf. Die Gang- und Standsicherheit war bei der Berufsausübung weniger gefordert.

Die Anforderungen an die körperliche Arbeitsschwere lagen überwiegend bei leicht bis mittelschwer. Der hohe Anteil an Frauen bei den hier Untersuchten und die

Verteilung der Arbeitsschwere lässt den Schluss zu, dass viele der hier berücksichtigten Berufstätigen überwiegend Büro- bzw. Schreibtischtätigkeiten oder leichte Verkaufstätigkeiten ausüben.

Abb 38

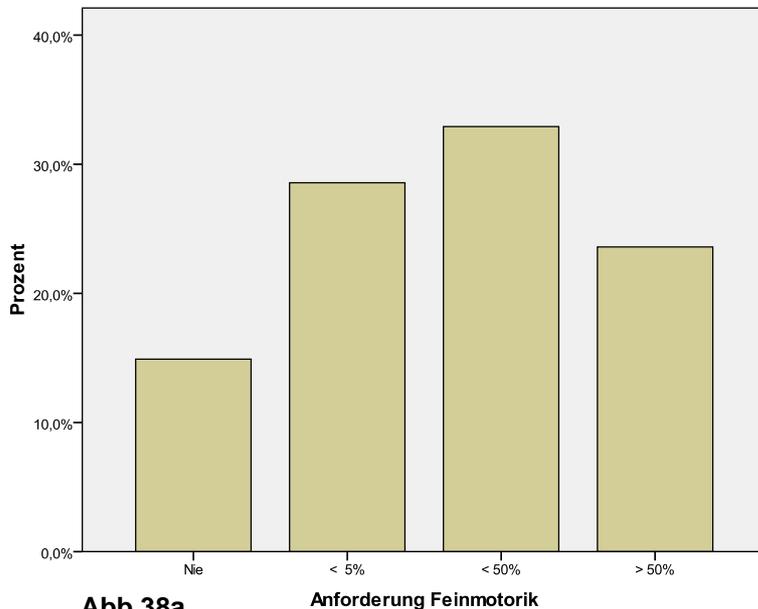


Abb 38a

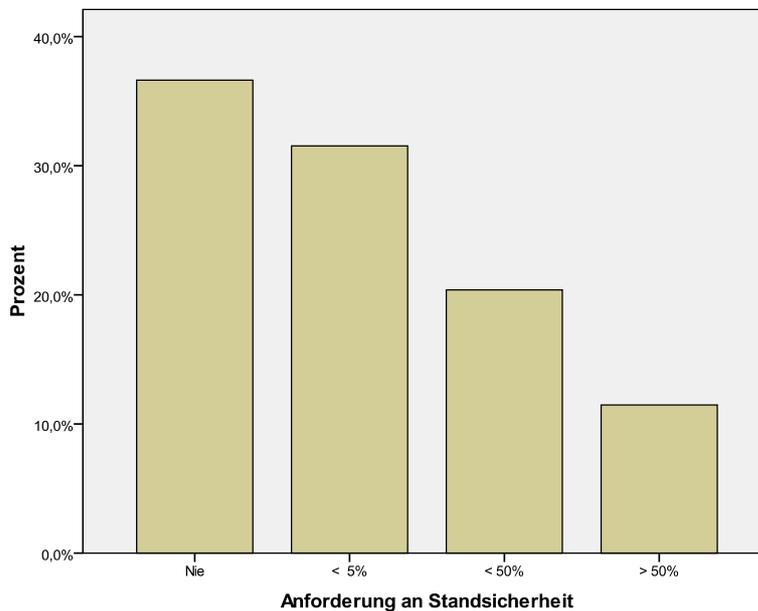


Abb 38b

Abb 38 a,b,c

Verteilung der Anforderungen an die Feinmotorik (38a) bzw. die Koordination bzw. Standsicherheit (38b) sowie die allgemeine körperliche Belastung in den zuletzt ausgeübten Tätigkeiten (38c). Diese sind insofern von Bedeutung, als beide Anforderungen durch eine sensible Polyneuropathie besonders beeinträchtigt sein können.

Die Feinmotorik spielt für über 50% der Patienten doch eine wesentliche Rolle, die Bedeutung der Standsicherheit ist offensichtlich etwas geringer.

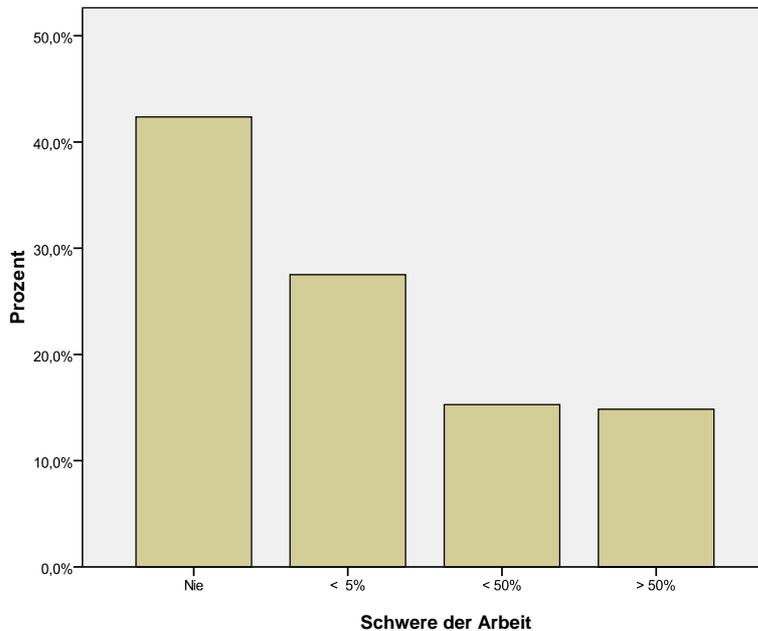


Abb 38c

Große sozialmedizinische und volkswirtschaftliche Auswirkungen hängen davon ab, wie gut es gelingt, Patientinnen und Patienten nach einer Tumorthherapie ins Arbeitsleben zu reintegrieren. Diese Aspekte wurden mit Hilfe einer sozialmedizinischen Katamneseerhebung erfasst. Der Rücklauf der Katamnesebögen war erfreulich hoch, so dass in der Betrachtung im Zeitverlauf analysiert werden konnte, wie sich relevante subjektive Wahrnehmungen bezüglich der Arbeitsbelastung und der speziellen Anforderungen veränderten.

Für einen Vergleich der Daten im Verlauf konnten nur die Patientinnen und Patienten einbezogen werden, bei denen der komplette Satz an Erhebungsbögen vorhanden war. Dies waren insgesamt 315 Datensätze, 125 aus der Rehabilitationsklinik Nahetal und 190 aus der Rehabilitationsklinik Nordfriesland.

Die folgende Graphik zeigt die subjektiv empfundene, überwiegende Arbeitsschwere zum Beginn der Rehabilitation und zum Zeitpunkt der Katamneseerhebung nach 6 Monaten.

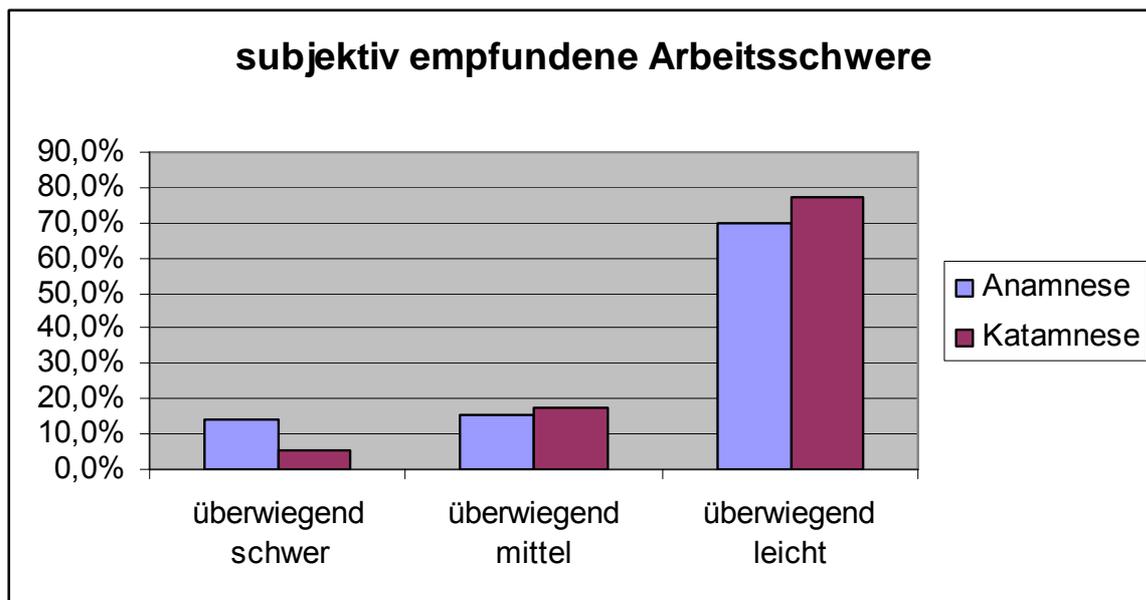


Abb. 39: Entwicklung der subjektiv empfundenen Arbeitsschwere zwischen Rehaaufnahme (Anamnese) und Katamnese (6 Monate nach Entlassung)

Hier fällt auf, dass zum Zeitpunkt der Katamnese in der subjektiven Wahrnehmung eine Verschiebung zu leichterer Arbeitsschwere stattgefunden hat. Überwiegend schwer fanden ihre berufliche Tätigkeit zu Beginn der Rehabilitationsmaßnahme 14,4 %, nach 6 Monaten nur noch 5,3 %. Die Einschätzung der Arbeitsschwere auf überwiegend mittelschwer änderte sich im Verlauf nicht wesentlich. Zu Beginn waren 15,6 % dieser Meinung, nach 6 Monaten 17,5 %. Für die Einschätzung der Arbeitsschwere als überwiegend leicht erhöhte sich der Anteil von 70,0 % auf 77,2 %.

Bezogen auf die empfundenen Störungen der Feinmotorik und/oder der Gang- und Standsicherheit durch die Polyneuropathie wurden die Patientinnen und Patienten befragt, wie ausgeprägt sie hierdurch Einschränkungen bei der Ausübung ihrer Berufstätigkeit erwarten und in welchem Verhältnis dies zur Arbeitszeit steht.

Zu Beginn der Rehabilitationsmaßnahme schätzten 34,7 % die Einschränkungen bei der Berufsausübung mittelgradig und 20,1 % erheblich ein. 25,6 % erwarteten geringe Einschränkungen und 19,6 % gar keine. Die Auswertung der Katamnese ergab eine klare Verschiebung zu geringeren beruflichen Einschränkungen durch die polyneuropathischen Symptome. Erhebliche Einschränkungen wurden nur noch von 7,5 % angegeben, mittelgradige von 23,1 %. Geringe Einschränkungen führten 35,5 % an, gar keine Einschränkungen 33,9 %.

Die folgende Graphik zeigt die Selbsteinschätzung der Einschränkungen bei der Berufsausübung durch die polyneuropathiebedingten Funktionsstörungen zum Beginn der Rehabilitation und zum Zeitpunkt der Katamneseerhebung nach 6 Monaten.

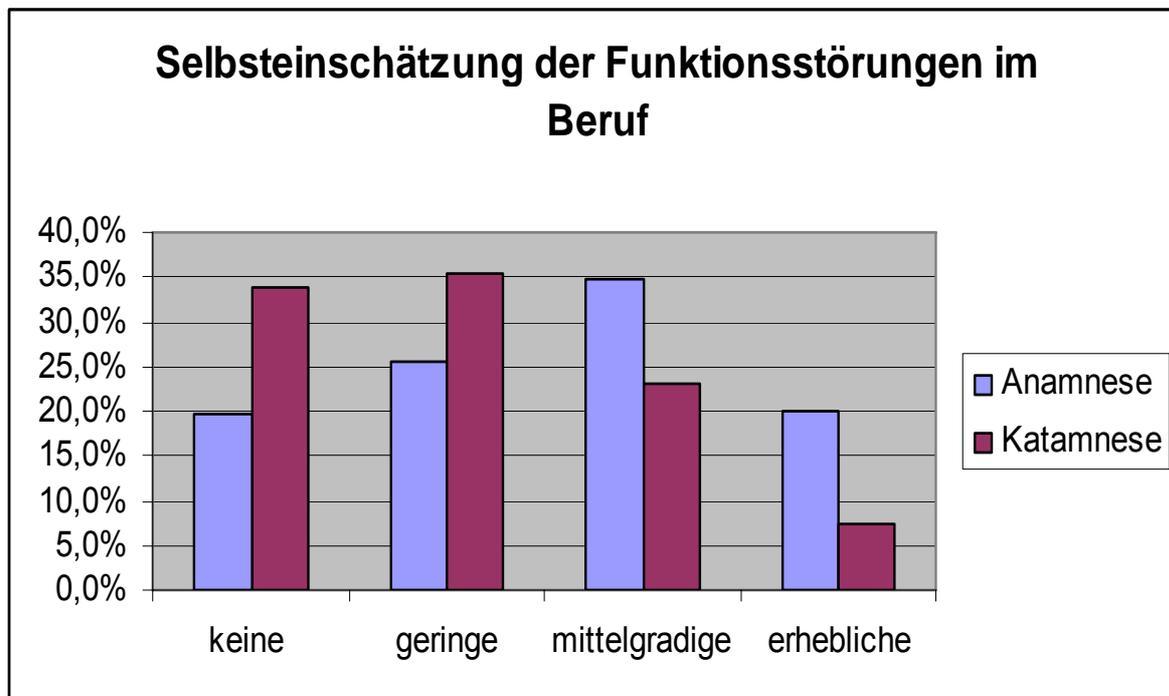


Abb. 40: Entwicklung der subjektiv empfundenen Bedeutung PNP-assoziiierter Funktionsstörungen im Vergleich zum Zeitpunkt Aufnahme zur Reha (Anamnese) und 6 Monate nach Entlassung (Katamnese).

Auch in der Einschätzung, in welchem Verhältnis zur Arbeitszeit die Beeinträchtigungen durch die Polyneuropathie bestehen, hat sich in der Verlaufsbetrachtung eine Verschiebung zu deutlich weniger Einschränkungen im beruflichen Alltag ergeben.

Zu Beginn der Rehabilitationsmaßnahme gingen 30,9 % davon aus, dass die Einschränkungen bei der Berufsausübung überwiegend vorhanden seien. 20,2 % schätzten sich lediglich unter 5 % der Arbeitszeit durch die Polyneuropathie beeinträchtigt ein und 12,8 % gar nicht. 6 Monate später gaben lediglich 11,2 % der Patienten/innen in der überwiegenden Arbeitszeit Einschränkungen durch die Polyneuropathie an. 23,7 % schätzten sich lediglich unter 5 % der Arbeitszeit durch die Polyneuropathie beeinträchtigt ein und 34,2 % als gar nicht beeinträchtigt.

Die folgende Graphik zeigt die Selbsteinschätzung der Einschränkungen bei der Berufsausübung durch die polyneuropathiebedingten Funktionsstörungen zum Beginn der Rehabilitation und zum Zeitpunkt der Katamneseerhebung nach 6 Monaten im Verhältnis zur Arbeitszeit.

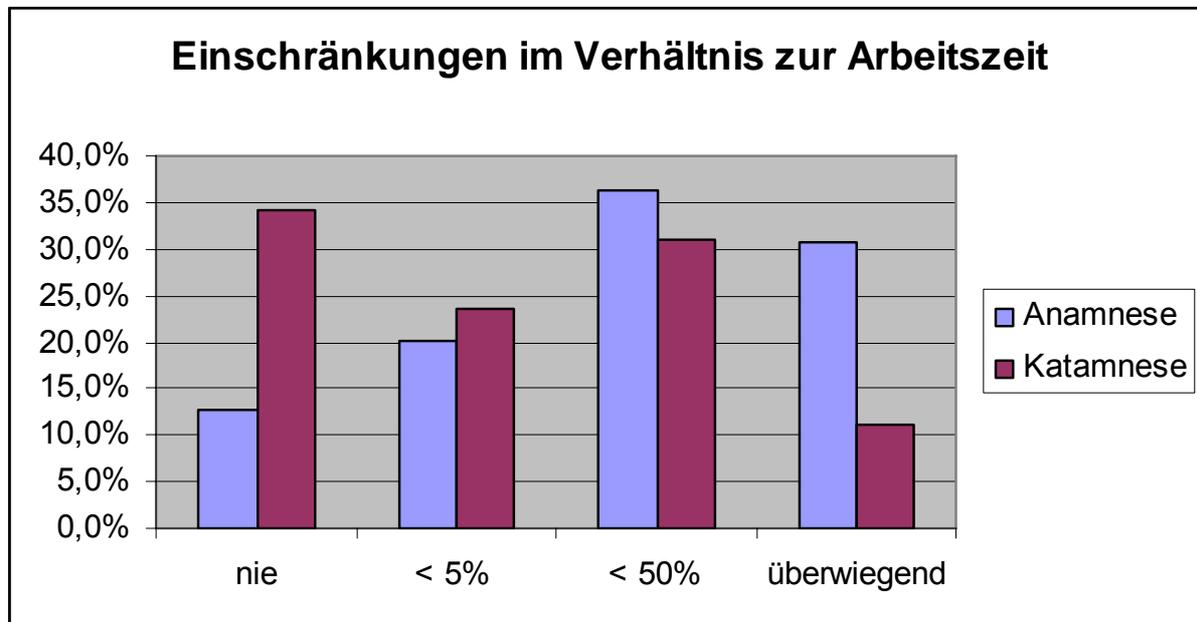


Abb. 41: Subjektiv empfundene Entwicklung der zeitlichen Bedeutung PNP-assoziiertes Beschwerden im zeitlichen Vergleich von Reha-Beginn (Anamnese) zu Katamnese (6 Monate später).

Im Verlauf von 6 Monaten ergibt sich eine deutliche Abnahme der subjektiv durch polyneuropathische Funktionsstörungen empfundenen Einschränkungen im Beruf sowohl in der Ausprägung als auch in der Dauer.

Vergleicht man das Verhältnis von Arbeitsfähigkeit zur Arbeitsunfähigkeit unter Berücksichtigung des Anteils an Arbeitslosigkeit bei den Berufstätigen, zeigt sich, dass ein Großteil der zu Beginn der Rehabilitationsmaßnahme noch arbeitsunfähigen Patientinnen und Patienten in absehbarer Zeit, also innerhalb eines halben Jahres beruflich wiedereingegliedert werden können.

Während zu Beginn der Rehabilitationsmaßnahme 70,8 % der Patientinnen und Patienten arbeitsunfähig und lediglich 18,6 % bereits wieder beruflich eingegliedert waren, betrug der Anteil der weiterhin Arbeitsunfähigen nach 6 Monaten nur noch 27,6 %. 65 % waren wieder arbeitsfähig. Die Arbeitslosigkeit nahm von 10,6 % zu Beginn der Rehabilitationsmaßnahme auf 7,4 % zum Zeitpunkt der Katamnese ab.

Lediglich ein arbeitsloser Patient (3,5 %) war aufgrund eines inzwischen eingetretenen Rentenbezugs zum Zeitpunkt der Katamnese nicht mehr arbeitslos. Es gelang 11 Arbeitslosen (39,3 %) sich in das Berufsleben zu reintegrieren.

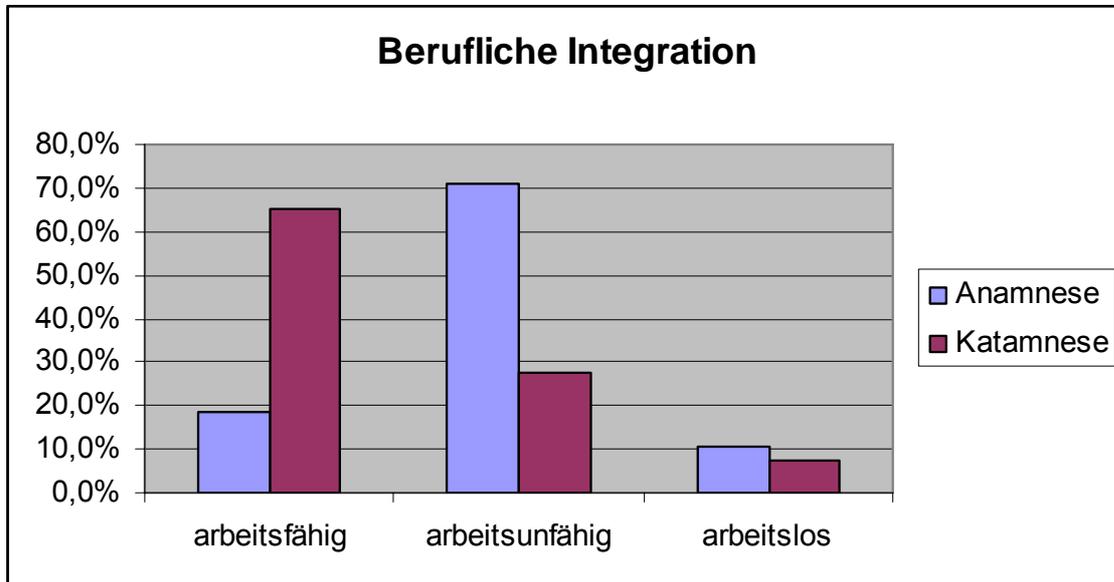


Abb. 42: Entwicklung der Arbeitsfähigkeit, Arbeitsunfähigkeit und Arbeitslosigkeit zwischen Rehabeginn (Anamnese) und 6 Monaten nach Rehaentlassung (Katamnese).

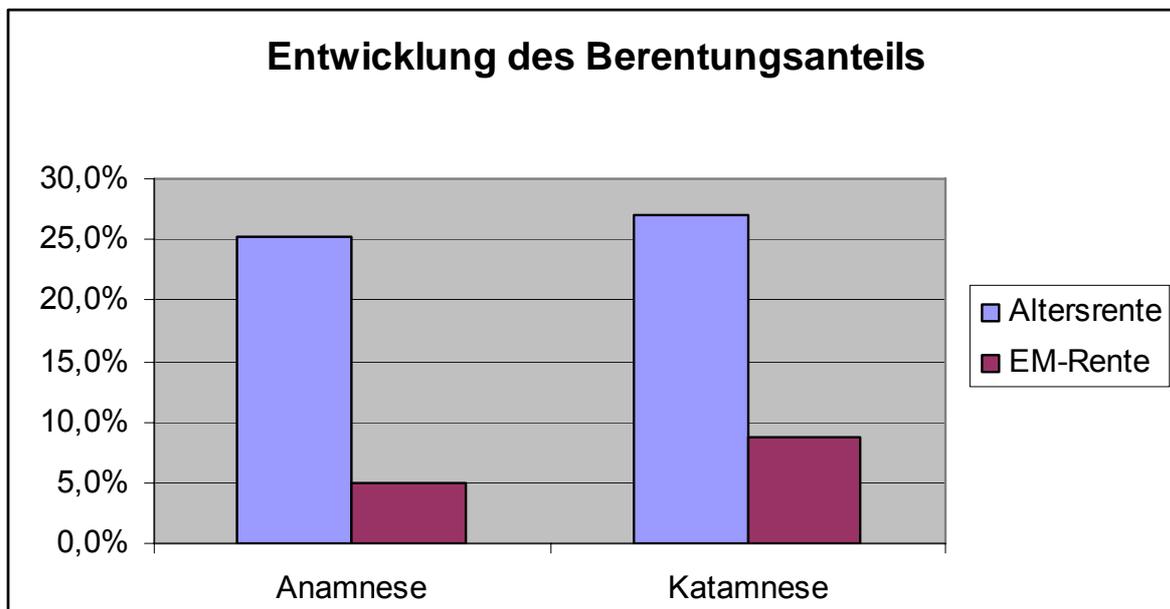


Abb. 43: Entwicklung der Alters- bzw. EM-Renten zwischen Rehabeginn (Anamnese) und 6 Monate nach Rehaentlassung (Katamnese)

Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die in der Zeit zwischen der Rehabilitationsmaßnahme und der Katamneseerhebung nach 6 Monaten eine Rente bewilligt bekamen ist im Vergleich zu den Daten der beruflichen Reintegration niedrig. Insgesamt waren in den 6 Monaten nach der stationären Rehabilitation sieben Altersrenten neu bewilligt worden (1,9 %) und 14 EM-Renten (3,8 %).

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine der größten prospektiven Studien zur Untersuchung von Inzidenz, Klinik, Diagnostik und Verlauf von chemotherapie-induzierten Polyneuropathien (CIP) bei onkologischen Patienten.

Eine CIN stellt ein relevantes Problem in der onkologischen Therapie dar. Primäres Anliegen ist es, Substanzen zu entwickeln, die weniger neurotoxisch sind bzw. eine Prophylaxe durchzuführen, die das Auftreten von CIN bei wirksamen Therapien verhindert oder mildert. Diesbezügliche Ergebnisse sind allerdings bisher unbefriedigend. In Studien wurden vor allem für Oxaliplatin Amifostin, Gluthathion, Acetylcystein oder Carbamazepin getestet. Bis auf einen leichten Effekt bei Gluthation in einem kleinen Kollektiv konnte kein sicherer Effekt gezeigt werden. Bei Amifostin sei der objektive neurologische Befund zwar besser geworden, die subjektiven Beschwerden der Patienten aber nicht. Wie sich in unserer Studie gezeigt hat, ist das subjektive Beschwerdebild aber das primäre Diagnosekriterium, an dem sich das Behandlungsziel ausrichten sollte.

In die Studie wurden insgesamt 1.234 Patienten in eine Screening-Phase eingeschlossen, die zwischen Dezember 2006 und Oktober 2008 entweder in der Nahetalklinik Bad Kreuznach oder der Klinik Nordfriesland in St. Peter Ording im Rahmen einer stationären Rehabilitation behandelt wurden.

Beide Kliniken versorgen zusammen ca. 5.000 Patienten mit onkologischen Erkrankungen pro Jahr. Eingeschlossen in die Screening-Phase wurden Patienten, bei denen eine Chemotherapie durchgeführt und abgeschlossen wurde und die über Symptome einer Polyneuropathie, insbesondere Mißempfindungen klagten. Von diesen wurden allerdings nur solche Patienten berücksichtigt, für die sich keine andere primäre Ursache einer Polyneuropathie ergab. Ausschlußkriterium war insbesondere ein Diabetes mellitus oder der Verdacht auf das Vorliegen einer primär tumorinduzierten bzw. paraneoplastischen Polyneuropathie.

Von den 1.234 Patienten wurden etwa knapp 50 % als „CIP“ klassifiziert. Dieser hohe Anteil ist dadurch zu erklären, dass für die Diagnosestellung primär die subjektive Angabe von Mißempfindungen und Parästhesien als wesentliche Voraussetzung herangezogen wurde. Andere, klinische oder elektrophysiologisch objektivierbare Befunde wurden dann erhoben und in Bezug zu den subjektiven Beschwerden

gesetzt, sie waren jedoch nicht maßgeblich für die diagnostische Einordnung. Diese Diagnosekriterien sind vertretbar. *Unter „Polyneuropathie“ versteht man die Folgeerscheinungen einer ausgebreiteten Affektion peripherer Nerven..... die zu Reizerscheinungen (Paraesthesien, Krämpfen Schmerzen, Faszikulationen) und Ausfällen (Reflexverlust, Lähmungen, Sensibilitätsstörungen und Störungen des autonomen Nervensystems) führen kann* (Neundörfer u. Heuß 2006).

Etwa 2/3 dieser Patienten (n=401) erklärten sich bereit, eine prospektive Dokumentation ihrer Erkrankung zuzulassen. Bei 212 Patienten konnte lediglich die Basisuntersuchung durchgeführt und epidemiologische Daten bzw. Risikofaktoren ermittelt werden. Im Verlauf der Dokumentation wurden die subjektive Befindlichkeit, klinische Befunde, die Bedeutung von spezifischen Rehabilitationsmaßnahmen sowie die sozialmedizinischen Auswirkungen der Grunderkrankung, aber auch der Polyneuropathie über einen Zeitraum von 6 Monaten beobachtet.

Die Auswertung und Interpretation der Studie wird durch eine relativ gute Datenqualität unterstützt. Die Erhebungsbögen zu Beginn und nach Abschluss der Rehabilitationsmaßnahme waren zu 91 % vollständig. 79 % der Patienten waren bereit und in der Lage, beide Katamnesebögen nach 6 Monaten zurückzuschicken.

Das mittlere Alter der Polyneuropathie-Patienten betrug 56,1 Jahre (Median 56 Jahre, Standardabweichung 9,63 Jahre). Es fand sich kein signifikanter Unterschied in der Altersverteilung im Vergleich zu den Non-CIN Patienten, was dem Ergebnis einer Untersuchung an einem kleinen Kollektiv von Patienten entspricht, die mit Cisplatin bzw. Paclitaxel behandelt worden waren (Argyriou et al. 2007).

Sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Patientengruppe waren überwiegend weibliche Betroffene, was am ehesten damit zusammenhängt, dass die Diagnose Mamma-Karzinom innerhalb der Patientengruppen am häufigsten vertreten ist. Die zweithäufigste Gruppe sind maligne Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, gefolgt von hämatologischen Erkrankungen sowie Tumoren des weiblichen Genitaltraktes. Alle anderen Tumore machen im Gesamten etwa 18 % aus. Hierbei fällt auf, dass etwa bösartige Erkrankungen des Bronchialsystems oder des männlichen Urogenitaltraktes selten vorhanden sind.

Auch wenn Bronchialkarzinome bei Männern mit ca. 32.000 Erkrankungen /Jahr und bei Frauen mit ca. 13.000 Fällen jährlich die jeweils dritthäufigste Tumorart darstellen (Goeckenjan G. et al. 2010), sind Patienten mit Bronchialkarzinomen in dieser Studie nur vereinzelt vertreten. Hierfür sind mehrere Gründe verantwortlich. Das Bronchialkarzinom ist sicherlich der Tumor mit der höchsten Rate an paraneoplastischen Syndromen, die sich in sehr vielen Fällen als Polyneuropathie manifestieren. Eine sichere Abgrenzung von therapieassoziierten Neuropathien kann daher im Einzelfall problematisch sein. Darüber hinaus ist ihre Gesamtprognose aber insgesamt schlechter als die häufigsten hier vertretenen Neubildungserkrankungen, was sich in einem geringeren Rehabilitationspotential widerspiegelt. Die Aussicht, wieder in den Alltag und die Erwerbsfähigkeit integriert zu werden ist hier offensichtlich geringer als etwa bei Patientinnen mit einem Mamma-Karzinom.

Die Häufigkeit des Auftretens von CIP bezogen auf die einzelnen Diagnosen ist unterschiedlich und wird vor allem durch die spezifisch verwendeten Zytostatika bzw. Medikamentenkombinationen bestimmt. Der relativ höchste Anteil an Polyneuropathie-Beschwerden findet sich bei Patienten mit einem Malignom des Gastrointestinaltraktes und bei Tumoren des weiblichen Genitaltrakts, von denen jeweils etwa 2 /3 der Patienten betroffen sind.

Über die allgemeinen klinischen Symptome toxischer Polyneuropathien hinausgehend, wie sie oben beschrieben sind, gibt es für einige zytostatische Substanzen sehr charakteristische Bilder und Verläufe.

Die zytostatische Wirkung von Platinderivaten erfolgt über eine Vernetzung der DNA, wobei die stärkste Wirkung bei Carboplatin, gefolgt von Cis- und Oxaliplatin gegeben ist. Es besteht eine hohe Affinität zum peripheren Nervensystem, wo Funktionsstörungen der Natrium- und Kaliumkanäle zunächst zu subjektiven Beschwerden führen, später über eine axonale Atrophie auch zu Faseruntergängen (Silva et al. 2006). Cisplatin führt bei einer kumulativen Dosis von mehr als 400 mg/m² zu Beschwerden, vorwiegend sensibler Art mit Pelzigkeit und Taubheitsgefühlen (Argyriou et al. 2007, Krishnan et al. 2005). Neurographisch finden sich erniedrigte sensible Aktionspotenziale als Ausdruck einer axonalen Läsion, die Leitungsgeschwindigkeiten sind nur leicht verlangsamt, motorische Fasern

zumeist ausgespart. Die Veränderungen können auch noch Monate nach Beendigung der Behandlung auftreten oder sich verschlechtern. Treten erste Symptome auf, empfiehlt sich, wenn möglich, die Dosis zu reduzieren oder die Therapieintervalle zu verlängern. Die Zugabe von Glutathion vermag die Ausprägung der Neuropathie zu vermindern, die neuroprotektive Wirkung einer Zugabe von Amifostin oder ACTH-Analoga gilt nicht als gesichert (Cascinu et al. 2002, Hilpert et al. 2005).

Unter den Vinca-Alkaloiden (Vincristin, Vinblastin sowie deren verschiedenen synthetischen Abkömmlingen) führt vor allem Vincristin häufig zu einer peripheren Nervenschädigung. Neue Studien zeigen eine Inzidenz von ca. 50% (Gomber et al. 2009). Schwere Neuropathien finden sich zum Teil auch schon bei deutlich niedrigeren Dosen (Cil et al. 2009).

Die Beschwerden beginnen oft mit sensiblen Reizsymptomen. Häufiger als bei anderen zytostatischen Substanzen treten unter Vincristin auch Lähmungen, vor allem der Fuß- und Zehenheber und eine Beteiligung vegetativer Nerven auf. Neurographisch und histopathologisch findet sich eine axonale sensorische und motorische Neuropathie. Nach Beendigung oder Absetzen einer Therapie mit Vincristin kommt es innerhalb von Wochen bis Monaten zu einer weitgehenden Regeneration (Postma et al. 1993).

Taxane führen ebenfalls zu einer axonalen sensomotorischen Neuropathie, die häufig schon sehr kurz nach der Gabe der Substanz auftritt (Miehlke et al. 2003). Gelegentlich kommt es auch zu einer proximal betonten Muskelschwäche. Diese Funktionsstörungen sind häufig reversibel, wobei jedoch auch dauerhafte Ausfälle beschrieben wurden, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren wie zum Beispiel einem Diabetes mellitus. Die Toxizität wird in Kombination mit Platinderivaten erhöht (Argyriou et al. 2005). Unter Taxantherapie wird häufiger von Myalgien berichtet, die sich aber zumeist rasch wieder zurückbilden und in unserem Kollektiv nicht erkennbar berichtet wurden.

Zu einer ausgeprägten sensiblen Neuropathie, die sich auch nach Absetzen der Substanz nicht zurückbildet bzw. sogar noch weiter verschlechtert, führt Thalidomid, welches neben dem Einsatzgebiet in der Onkologie auch in der Dermatologie zur Anwendung kommt (Vogt et al. 2002).

Gelegentlich, wenn auch seltener als die aufgeführten Substanzen, führen Antimetabolite, wie z.B. Methotrexat, die Cytarabin und 5-FU sowie Nitrosoharnstoffe zu peripheren Nervenschädigungen. (Werbrouk et al. 2008, Deutsch et al. 1989).

Es gibt zwar verschiedene Ansätze, durch potentiell neuroprotektive Substanzen die Rate des Auftretens bzw. die Schwere der Ausprägung einer CIN zu verringern. Ansätze beinhalten etwa die Gabe von Vitamin E bei Paclitacel induzierten CIN (Argyriou et al. 2005), Acetylcystein (Lin et al. 2006) oder rhuLIF, einem spezifischen Antikörper (Davis et al. 2005). Insgesamt sind die Ergebnisse dieser medikamentösen Therapie bzw. Protektionsansätze aber enttäuschend.

Bezüglich der Risiken und Häufigkeiten, eine CIN auszulösen, bestehen große Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen, die den oben beschriebenen Literaturangaben im wesentlichen entsprechen. Mit einer Odds-Ratio von 2,7 und einem relativen Risiko von 1,82 ist Oxaliplatin die Substanz mit dem höchsten Risiko einer toxisch-neuropathischen Schädigung, gefolgt von Taxol und Carboplatin.

Eine überraschend geringe Risikowahrscheinlichkeit bzw. Odds-Ratio findet sich für Vincristin. Wir haben speziell die Frage eruiert, ob die Neuropathien unter Vincristin schwerer verlaufen als bei Polyneuropathien ohne Beteiligung von Vincristin. Nimmt man den Grad der angegebenen Mißempfindungen als Kriterium der Ausprägung, so ergibt sich kein Unterschied etwa zwischen Vincristin und Oxaliplatin.

Berücksichtigt man die Tatsache, dass Vincristin in etwas höherem Maße motorische Neuropathien macht, so findet sich in der motorischen Neurographie eine im Mittel etwas geringere Amplitude des Muskelaktionspotentials des N. peroneus. Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht allerdings nicht.

Es wurde im Weiteren untersucht, ob die Zahl der verschiedenen Zytostatika Einfluss auf das Auftreten einer Polyneuropathie hat. Hierbei konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. Dies hängt in erster Linie damit zusammen, dass für die häufigsten Erkrankungen in der Regel Kombinationen durchgeführt werden und hierbei häufig ein Medikament ein besonderes Gefährdungspotential besitzt.

Ein eindrucksvolles Beispiel ist in diesem Zusammenhang das 5 Fluoro-Uracil (5-FU). Dieses wird bei Dickdarntumoren in der Regel in Kombination mit Oxaliplatin eingesetzt, bei Rektumkarzinomen und einigen anderen Indikationen aber auch alleine. Nimmt man das Gesamtrisiko zur Entwicklung einer Polyneuropathie bei

5 FU, so ergibt sich ein relatives Risiko von 0,74 bzw. eine Odds-Ratio von 0,64. Berücksichtigt man nur die Patienten, bei denen 5 FU alleine gegeben wurde, so ergibt sich ein relatives Risiko von 0,18 bzw. eine Odds-Ratio von 0,37. Die Neurotoxizität des 5 FUs ist demnach relativ gering einzuschätzen.

Aufgrund der unterschiedlichen Einzeldosen wurde die kumulative Gesamtdosis der einzelnen Substanzen nicht dezidiert erfasst. Registriert wurde jedoch die Zahl der Zyklen. Hier zeigt sich, dass bei den Patienten, die keine Polyneuropathie entwickelten in der Regel 6 Zyklen durchgeführt wurden. Bei der Gruppe der Patienten mit Polyneuropathie wurden im Mittel ebenfalls 6 Zyklen durchgeführt, etwas häufiger als bei den Patienten ohne Polyneuropathie waren jedoch auch Patienten darunter, die bis zu 24 Zyklen einer Chemotherapie erhielten. Deskriptiv liegt die Annahme nahe, dass das Risiko der Entwicklung einer therapieassoziierten Polyneuropathie mit der Zahl der Zyklen ansteigt. Insgesamt 611 Patienten erhielten eine zusätzliche Strahlentherapie. Diese verteilen sich auf beide Gruppen anteilmäßig etwa gleich. Ein zusätzliches Risiko durch eine Bestrahlung kann nicht angenommen werden.

Klinische Symptomatik:

Einschlusskriterium der Studie war die subjektive Angabe von Mißempfindungen, die überwiegend im Bereich der Zehen und Füße angegeben wurden. Ein klinisches objektivierbares Korrelat in Form eines verminderten Berührungsempfindens, einer Gangunsicherheit bzw. von Schmerzen und Brenngefühl waren etwas seltener und lagen in Größenordnungen zwischen 70 % und 85 %. Es stellt sich hierbei die Frage, anhand welcher Kriterien eine Polyneuropathie am sichersten zu diagnostizieren ist. Hierzu wurde ein Subkollektiv von 167 Patienten zunächst von Rehabilitationsmedizinern in der Klinik in Bad Kreuznach und dann zur Kontrolle fachärztlich in der Neurologischen Universitätsklinik Mainz untersucht. Hierbei stellte sich heraus, dass die Untersuchung der Reflexe die größte Sensitivität besitzt und am wenigsten von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist. Eine Abschwächung oder ein Ausfall des Achillessehnenreflexes wurde in Bad Kreuznach bei 83 % und in Mainz bei 88 % der Patienten gefunden. Eine Bewertung der Sensitivität und Spezifität unter statistischen Aspekten ist allerdings nicht möglich, da bei den Patienten, die ohne Polyneuropathie klassifiziert wurden, diese Daten nicht

erhoben worden sind. Diese Problematik trifft auch auf die übrigen anamnestischen, inspektorischen und klinischen Befunde zu.

Größere Unterschiede in der Sensitivität fanden sich bei Sensibilitätsprüfungen. Hier wurden bei der Untersuchung in den Rehabilitationskliniken etwa 50 % pathologische Befunde im Bereich der distalen unteren Extremität gefunden, bei der Nachuntersuchung in Mainz lag dieser Anteil bei 73 %. Die Problematik liegt darin, dass die Untersuchung der Sensibilität sehr auf die Kooperation der Patienten und ihrer dezidierten Aussage begründet ist. Zusätzlich spielte die Technik dahingehend eine Rolle, dass etwa die Testung des Berührungs- und Schmerzempfindens relativ einheitlich und standardisiert durchgeführt werden soll, wofür in einer Neurologischen Klinik sehr viel mehr Erfahrung vorliegt.

Gleiches gilt für die Koordinationsprüfungen, insbesondere den Romberg'schen Stehversuch. Eine mit den vorwiegend sensiblen Neuropathien einhergehende Affferenzstörung äußert sich in einer verstärkten Stand- und Gangunsicherheit bei Augenschluß, d. h. in einer Situation in der die optische Gleichgewichtskontrolle wegfällt. In Mainz wurde bei 2/3 der Patienten eine auf das Alter bezogene Normabweichung festgestellt, während diese Rate in Bad Kreuznach nur bei einem Drittel lag.

Die Sensibilität lässt sich am sichersten an Hand des Vibrationsempfindens bestimmen. Die Untersuchung mit der Stimmgabel mit semiquantitativer Messung zur Bestimmung der Tiefensensibilität ist relativ standardisiert und objektiv. Es fand sich in beiden Zentren kein wesentlicher Unterschied in der Befunderhebung. Allerdings waren pathologische Befunde, d. h. eine Abschwächung des Vibrationssinnes unter 5/8 relativ selten, so wiesen nur etwa 40 % einen so definierten pathologischen Vibrationssinn auf, ein deutlich pathologischer Befund mit Werten von 0 oder 1 fand sich nur bei etwa 12 %.

Wenig Bedeutung hat die Muskelkraft, wenn sie in Form einer Muskeleinzelprüfung durchgeführt wird. Hierbei wurden in Bad Kreuznach deutlich mehr pathologische Befunde vor allem der Fußheber festgestellt als in Mainz. Auch hier handelt es sich vorwiegend um sehr diskrete Befunde, die letztlich zu keiner direkten Funktionsbeeinträchtigung führen. Nicht erfasst werden können durch diese Untersuchungen Einschränkungen der Leistungsfähigkeit etwa in Form einer verstärkten Ermüdbarkeit.

Auch im Bereich der Inspektion waren pathologische Befunde in Mainz etwas häufiger zu beobachten als in Bad Kreuznach. Dies hängt ebenfalls vermutlich mit der etwas größeren Erfahrung zusammen, wobei nicht davon ausgegangen werden darf, dass hierbei relevante therapiebedürftige Befunde in Bad Kreuznach übersehen wurden, sondern eher der Gesamtaspekt einer autonomen Beteiligung im Rahmen der Polyneuropathie in Mainz etwas besser erfasst wurde. Eine Objektivierung dieser Befunde ist schwierig und durch die üblichen gängigen technischen Untersuchungsverfahren nicht durchführbar.

Dennoch wurde versucht durch objektivierbare Verfahren den Grad einer Polyneuropathie zu messen bzw. differenzierter darzustellen. Hierzu bieten sich elektrophysiologische Untersuchungsverfahren wie die Elektroneurographie an. Eine Problematik liegt darin, dass mit Hilfe der motorischen und sensiblen Neurographie lediglich die Leitgeschwindigkeiten der schnellsten bemerkten Fasern gemessen werden, deren primäre Funktion die Sensibilitätsvermittlung bzw. motorische Aktivierung darstellt (Vogt T & Hopf HC 1998). Dieser Methode entgehen die kleineren dünn bemerkten bzw. unbemerkten Fasern, die gegenüber Myelintoxischen Noxen sehr viel empfindlicher sind und hiermit nicht hinreichend dargestellt werden können. Hierzu hat eine Arbeitsgruppe, der unter anderem auch Mitarbeiter der Neurologischen Klinik in Mainz angehören, das Verfahren der sogenannten quantifizierten sensorischen Testung entwickelt, welches in der Einleitung ausführlich dargestellt wurde (Treede et al. 2002).

Bei den elektroneurographischen Untersuchungen fanden sich lediglich bei 2,5 % der Patienten eine eindeutig pathologische motorische Nervenleitgeschwindigkeit. Die Sensitivität ist sicherlich am höchsten für die sensible Neurographie des N. suralis. Hier konnte bei 27 % der Patienten kein Potential abgeleitet werden. Bezogen auf die Gesamtgruppe fanden sich keine relevanten pathologischen Werte. Hierfür können technische Ursachen verantwortlich sein. Bei den Patienten, bei denen ein Potential erhältlich war, lag dieses in knapp 30 % der Fälle unter dem unteren Normwert von 35 m/s. Noch sensitiver ist die Bestimmung der Amplitude des sensiblen Nervenaktionspotentials, welches in fast 60 % unter 4 μ V lag. Ähnliche Ergebnisse spiegeln sich in früheren Untersuchungen wider (z.B. Bouche et al. 1989). Auch hier gilt allerdings wieder die Einschränkung, dass Vergleichswerte bei den Patienten

ohne die Diagnose einer Polyneuropathie nicht vorliegen. Insgesamt ist jedoch die Bedeutung der elektrophysiologischen Diagnostik bei der Diagnosestellung von eher untergeordneter Bedeutung. Auch zeigt sich im Verlauf keine wesentliche Dynamik in den neurographischen Untersuchungen, was aber auch von anderen, akut verlaufenden Neuropathien, wie etwa den Polyradikulitiden bekannt ist.

Die zweite Methode, die hier gewissermaßen experimentell zum Einsatz kam, war die quantifizierte sensorische Testung (QST). Aus der in der Einleitung beschriebenen Methodik geht hervor, dass mit diesem Ansatz die unterschiedlichen sensorischen Funktionen der einzelnen Faserpopulationen gezielt untersucht werden können. Neben einer Beurteilung über eine Minderfunktion (z.B. einer verminderten Berührungswahrnehmung) können auch qualitative Veränderungen (z.B. Hyperalgesien) festgestellt werden, was auf strukturelle Veränderungen innerhalb der Nerven, aber auch in den weiterführenden Strukturen, vor allem des Rückenmarks hinweist. Eine gewisse Schwierigkeit in der Routineanwendung ergibt sich daraus, dass es keine direkt ablesbaren Normwerte gibt, sondern die Rohdaten alterskorreliert in sogenannte Z-Werte transformiert werden und in der Regel ein nicht betroffenes Areal als interne Kontrolle dient.

Wir konnten zeigen, dass bei den Patienten häufig wenig bzw. unmyelinisierte A β und C-Fasern betroffen sind. So fand sich in 18 % eine verminderte „Kaltwahrnehmung“ und in knapp 13 % eine erhöhte Hitzeschmerzschwelle als Ausdruck eines Faserausfalls. Noch größer waren die Anteile für die mechanische Detektion und den Vibrationssinn. Im Gesamtkollektiv waren hingegen relativ wenige Umstrukturierungen im Sinne einer peripheren oder zentralen Sensibilisierung zu erkennen, die sich etwa durch erniedrigte Schmerzschwellen ausdrücken würden.

Die Befunde von Attal et al. (2009), die eine erhöhte Hitze-Hyperalgesie als Marker einer Oxaliplatin vermittelten Neurotoxizität sehen, konnten so in unseren Daten nicht nachvollzogen werden.

Die Patienten unterzogen sich im Rahmen des Rehabilitationsaufenthaltes einem multimodalen, vorwiegend physikalisch basierten Therapieprogramm, bestehend aus der Anwendung von Reizstrom, Wechselbädern, Krankengymnastik und Ergotherapie mit dem spezifischen Zielbefund der sensiblen Polyneuropathie.

Die Patienten wurden nach dem subjektiven Eindruck der Effektivität dieser verschiedenen Therapieverfahren befragt. Hierbei konnte auf einer 5-stufigen Skala

zwischen „sehr effektiv“ und „ineffektiv“ unterschieden werden. Die Anwendungen, die direkt therapeutisch geleitet wurden, schnitten hierbei besser ab als die eigenständig durchzuführenden physikalischen Verfahren. Am effektivsten eingeschätzt wurde die Ergotherapie, die von etwa 80 % der Patienten als sehr effektiv oder effektiv eingeschätzt wurde, gefolgt von der Krankengymnastik mit etwa 75 %. Auch die beiden Verfahren Reizstrom und Wechselbäder wurden prinzipiell als sehr angenehm und auch effektiv eingeschätzt, werden jedoch in ihrer Wertigkeit hinter die Ergo- und Physiotherapie hintenangesetzt. Dies spiegelt sich auch in der Katamnese wider, in der die Patienten 6 Monate später angegeben haben, ob und in welcher Frequenz sie diese Anwendungen zu Hause weiter fortgeführt haben. Es geht hieraus nicht hervor, ob dies in Eigeninitiative geschah, d. h. ob die Patienten etwa verschiedene Körner und Getreide gekauft haben, um die Ergotherapie mit verschiedenen Korngrößen für die Füße durchzuführen und ob krankengymnastische Übungen selbstständig durchgeführt wurden oder dies nur im Rahmen von therapeutischen Anwendungen geschah. Am häufigsten wurden Wechselbäder angegeben, die sehr einfach zu Hause durchgeführt werden können. Immerhin 40 % der Patienten führten im Schnitt einmal die Woche Ergotherapie und Krankengymnastik durch, lediglich Reizstromanwendungen wurden nach Beendigung des Rehabilitationsaufenthaltes kaum mehr verwendet.

Die Effektivität der verschiedenen Verfahren in Bezug auf Polyneuropathien ist wissenschaftlich bislang kaum untersucht worden, insbesondere weil es bislang keine oder nur sehr wenig evaluierte Assessment-Verfahren gibt (Voigt-Radloff et al. 2000). Eine Evaluation von physiotherapeutischen Maßnahmen im Rahmen von verschiedenen Neuropathien, insbesondere beim Guillain-Barré-Syndrom bzw. dem Diabetes mellitus, beziehen sich in erster Linie auf die Zielsymptomatik von Paresen, deren Schweregrad sehr viel besser objektiviert werden kann. Zudem werden hier in rehabilitativer Hinsicht häufig Elektrostimulationstechniken angewendet, die ebenfalls vergleichsweise gut evaluierbar sind (Fisher et al. 2007, Humpert 2009). Dies ist bei sensiblen Neuropathien sehr viel schwieriger, da sich die Sensibilität in sehr viel unterschiedlicheren Qualitäten darstellt und multidirektional verändert sein kann. Insofern ist eine Aussage über die wissenschaftliche Basis der Anwendung solcher Verfahren schwierig. Die vorliegenden Daten stellen eine erste Analyse in einem großen Patientenkollektiv dar, wobei die studentischen Voraussetzungen einer

Placebo-Gruppe bzw. einer randomisierten Zuweisung zu einer Therapieform ebenso wie eine Verblindung nicht vorliegen.

Eine erste vorsichtige Aussage über die Effektivität dieser Verfahren im Konzept der Gesamt-Rehabilitation ergibt sich sicherlich aus dem Rehabilitationsverlauf. Hierzu wurden alle Patienten nach Abschluss der Rehabilitationsmaßnahmen nachuntersucht und bezüglich der subjektiven Beschwerden nach 6 Monaten eine Katamnese durchgeführt. Die Untergruppe aus Bad Kreuznach wurde zusätzlich auch nach 3 Wochen in Mainz verlaufskontrolliert.

Es zeigt sich, dass insbesondere funktionelle Symptome (die keine strukturellen Schädigungen voraussetzen) wie Mißempfindungen, Brenngefühl aber auch das Gangvermögen in einem großen Maße Besserungen aufweisen, während die strukturellen Parameter wie Muskeltrophik, Kraft, Sensibilitätsempfinden, die an das Vorhandensein von Neuronen direkt gekoppelt sind, im Verlaufe der dreiwöchigen Rehabilitation keine wesentliche Veränderung zeigen. Das Gleiche trifft auch für die Reflexbefunde zu. Diese Ergebnisse sind kongruent zu den elektrophysiologischen Untersuchungen und auch der quantifizierten sensorischen Testung.

Zusammengefasst lassen sich durch die Rehabilitation innerhalb von 3 Wochen erwartungsgemäß keine dramatischen Veränderungen struktureller Voraussetzungen erreichen, die Funktion der erhaltenen Neurone und insbesondere die damit verbundenen subjektiven Einschränkungen lassen sich jedoch deutlich verbessern, insbesondere wenn es sich um sogenannte Plus-Symptome handelt. An dieser Stelle ist auszuführen, dass bei den vorangegangenen Chemotherapeutika die Verwendung von zusätzlichen Membran-stabilisierenden Medikamenten zur Behandlung von Parästhesien oder Schmerzen sehr zurückhaltend eingesetzt wurden.

Parallel wurde ein kleines Kontrollkollektiv aus Patienten untersucht, die im Rahmen einer Tumorbehandlung in der Uniklinik Mainz nachbetreut wurden und die ebenfalls über Symptome einer CIP berichteten. Die Grunderkrankungen lagen hauptsächlich im Bereich der Hämatologie, (d.h. Lymphome) bzw. der Gastroenterologie (Colo-rectale Carcinome). Deutlich unterrepräsentiert sind Mamma-Karzinome bzw. gynäkologische Tumoren. Es stellte sich im Verlauf der Studie leider heraus, dass die

Rekrutierung schwieriger war als erwartet und die Bereitschaft, sich auch nach drei Wochen einer weiteren Kontrolluntersuchung zu unterziehen, relativ gering war.

Bei der niedrigen Fallzahl von $n=24$ sind sinnvollerweise keine statistischen Berechnungen, insbesondere keine Vergleichsberechnungen möglich. Auf deskriptiver Ebene finden sich ähnliche Häufigkeitsverteilungen von subjektiven Beschwerden, inspektorischen Befunden und Untersuchungsdaten wie bei der Studiengruppe.

Im Verlauf findet sich eine Häufigkeitsabnahme des Parameters „Brennschmerz“, was damit zusammenhängt, dass ein Teil der Patienten wegen dieser Problematik vorgestellt wurden und hier eine gezielte Pharmakotherapie eingeleitet wurde. Da diese Behandlung häufig einschleichend begonnen wird und nach 3 Wochen weder ausreichend lange noch ausreichend hoch dosiert war, ist zu erwarten, dass der Anteil der Patienten mit relevanten Brennschmerzen im weiteren Verlauf noch weiter reduziert wird.

In Bezug auf die Schmerzhaftigkeit von CIN wurde im Rahmen des wissenschaftlichen Schwerpunkts „Schmerzforschung“ eine spezielle Analyse des Beschwerdepunktes „Schmerz“ durchgeführt (Geber et al. 2009a,b). Hierzu wurden neben einer erweiterten klinischen Untersuchung mit Testung myofaszieller Triggerpunkte und dem QST auch eine Depressionsskala und verschiedene Schmerzfragebögen erstellt.

Insgesamt wurden 179 Patienten untersucht, von denen 61 (34%) als schmerzhafte CIN eingeordnet wurden. Auffällig war, dass hier eine deutliche Dominanz des weiblichen Geschlechts vorlag ($\text{♀}4:\text{♂}1$), während das Verhältnis der Non Pain CIN bei ca. 1,5 : 1 lag.

Überraschenderweise ließen sich die Patienten aufgrund des Untersuchungsergebnisses gut in 3 Gruppen aufteilen: solche mit einem vorwiegend neuropathischen Schmerz ($n= 28$), bei denen ein Ruheschmerz überwiegt, solche mit einem hauptsächlich bei Bewegungen und körperlicher Belastung auftretenden Schmerz ($n= 15$), die alle druckempfindliche Tender Points aufwiesen und zuletzt eine Gruppe mit gemischtem Bild.

Die Patienten mit schmerzhaften CIN hatten deutlich höhere pathologische Scores in der Depressions- und Angstskala als die non-pain CIN Patienten. Innerhalb der Schmerzgruppe gab es leichte Unterschiede, bei denen die neuropathischen

Schmerzen etwas besser abschnitten, ohne dass diese Unterschiede signifikant waren. Das subjektive Schmerzempfinden war in allen Gruppen gleich (McGill Pain Inventory). Unterschiede gab es in der Neurographie, bei der die neuropathischen Patienten im Schnitt niedrigere Amplituden der sensiblen Potentialamplituden aufwiesen und selbstverständlich im QST, wo vor allem die Deafferenzierungszeichen von C-Fasern stärker betont waren.

Die Studie zeigt eindrücklich, dass Schmerzen im Rahmen einer CIN nicht automatisch Ausdruck einer A β oder C-Faserschädigung sein müssen, sondern dass z.B. statische Fehlhaltungen aufgrund etwa eines gestörten propriozeptiven Inputs auch zu Schmerzen führen können, die vorwiegend myofasziell sind und ein anderes, angepasstes Therapieregime erfordern. Diese therapeutischen Erfordernisse wurden im Rahmen der Rehabilitation (in dieser Studie) für alle Patienten bereitgestellt, was vermutlich auch ein wesentlicher Grund mit dafür ist, dass die Patienten die größten Veränderungen beim Vergleich des Zustandes vor- und nach der Rehabilitation in einer Verbesserung ihrer Schmerzen und Mißempfindungen angaben. Da sich in tierexperimentellen Untersuchungen gezeigt hat, dass es möglicherweise weitere pharmakologische Angriffspunkte speziell gegen neuropathische Schmerzen gibt, kann diese Differenzierung in Zukunft noch wichtiger werden (Xiao et al. 2008).

Ein weiteres Ziel der Studie war es zu überprüfen, in wie weit die Diagnose und das Management einer CIN unbedingt einer fachärztlichen Unterstützung durch einen Neurologen bedarf oder ob ein Rehabilitationsmediziner, der ein gewisses Augenmerk auf bestimmte Zielsymptome legt und eine gewisse Übung in der basisneurologischen Untersuchung erwirbt, ausreichend in der Lage ist, dieses Krankheitsbild zu erkennen und geeignete Maßnahmen zu ergreifen. Hierzu wurde die Subgruppe der in Bad Kreuznach behandelten Patienten gleichwohl in der neurologischen Universitätsklinik in Mainz fachneurologisch untersucht. Auf die zusätzlich dort durchgeführten elektrophysiologischen Untersuchungen bzw. die quantifizierte sensorische Testung wurde in der Diskussion bereits eingegangen.

Auffällige Unterschiede waren vor allem im Bereich der Inspektion zu beobachten, wo in Mainz sehr viel häufiger Auffälligkeiten i.S. einer Schweißsekretionsstörung

oder von trophischen Auffälligkeiten beobachtet wurden. In wie weit hier auf der einen Seite eine „Überbewertung“ oder in Bad Kreuznach ein größerer Normbereich interpretiert wurde, kann nicht geklärt werden.

Bezüglich der relevanten Untersuchungsbefunde gab es marginale Unterschiede. Die Diagnosesicherung, die Graduierung der CIN und das Herausarbeiten des jeweiligen therapeutischen Zielkriteriums war in beiden Zentren jedoch im Wesentlichen übereinstimmend. Es darf davon ausgegangen werden, dass in den beteiligten Kliniken eine CIN diagnostiziert und behandelt werden kann. Eine fachneurologische Unterstützung sowie die Anwendung von speziellen Untersuchungsverfahren, wie die Elektroneurographie oder das QST bleiben speziellen Problemen oder Fragestellungen vorbehalten.

Die sozialmedizinische Bedeutung der arzneimitteltoxischen Polyneuropathie sollte in der vorliegenden Studie ebenfalls untersucht werden. Eingesetzt wurden zwei gleich aufgebaute Erhebungsbögen. Der Anamnesebogen wurde zu Beginn der Rehabilitationsmaßnahme ausgefüllt, der Katamnesebogen wurde nach 6 Monaten zugesandt. Der Rücklauf war mit 86 % erfreulich hoch.

Für die sozialmedizinische Leistungsbeurteilung sind aus den Symptomen und Beschwerden resultierende, nicht nur kurzfristig bestehende Funktionseinschränkungen relevant. Maßgeblich ist hierfür die prospektive Beurteilung der Funktionseinschränkungen „auf absehbare Zeit“, das heißt entsprechend der sozialmedizinischen Relevanz, nach 6 Monaten. Eine Polyneuropathie kann zu gravierenden und lang andauernden Symptomen führen. Die aus diesen Symptomen und Beschwerden resultierenden Funktionseinschränkungen können daher durchaus zu einer wesentlichen Einschränkung der Leistungsfähigkeit bei den erwerbstätigen Patientinnen und Patienten führen.

Die Erhebung sozialmedizinischer Parameter sollte u.a. darüber Aufschluss geben, wie hoch der Anteil an erwerbsfähigen Patientinnen und Patienten mit einer festgestellten arzneimitteltoxischen Polyneuropathie ist.

Dieser Anteil lag bei 70 %. Zirka 30 % bezogen eine Rente, davon lediglich 4,9% eine Erwerbsminderungsrente, 25,1 % erhielten eine Altersrente. Die Frage nach der Leistungsfähigkeit und einer eventuellen beruflichen Reintegration war also für einen hohen Anteil der Patientinnen und Patienten relevant.. Bei einem mittleren Alter der Patientinnen und Patienten mit Polyneuropathie ist von einer noch relativ langen Zeit

der Berufstätigkeit für die Mehrzahl der Betroffenen auszugehen. Die Frage, wie gut bei diesen Patientinnen und Patienten die berufliche Wiedereingliederung gelingt, hat daher eine hohe Bedeutung.

Die Belastung einer beruflichen Tätigkeit kann durch verschiedene Einflussgrößen bestimmt werden. Die körperliche Arbeitsschwere ist ein allgemeingültiger Parameter, der die Chancen eines beruflichen Wiedereinstiegs mitbestimmt. Die Patientinnen und Patienten wurden daher danach gefragt, wie sie die körperliche Arbeitsschwere ihrer beruflichen Tätigkeit einschätzen.

In der subjektiven Einschätzung wurde die körperliche Arbeitsschwere von 70 % der Befragten als überwiegend leicht eingestuft. 15,6 % fanden ihre Tätigkeit überwiegend mittelschwer und lediglich 14,4 % schätzten ihre Tätigkeit als überwiegend körperlich schwer ein.

Der große Anteil an körperlich leichten Tätigkeiten spricht dafür, dass viele in die Studie einbezogene Patientinnen und Patienten Büro- bzw. Schreibtischtätigkeiten oder leichte Verkaufstätigkeiten ausüben. Dies ist sicherlich auf den hohen Anteil an Frauen zurückzuführen. Am häufigsten war das Mammakarzinom vertreten, aber auch der Anteil der Tumoren des weiblichen Genitaltraktes machte einen wesentlichen Anteil aus. In der nach dem Mammakarzinom zweithäufigsten Gruppe der gastrointestinalen Tumoren waren beide Geschlechter vertreten, ebenso bei den malignen hämatologischen Erkrankungen. Maligne Erkrankungen mit männlichen Betroffenen waren dagegen nur selten. Dies liegt vor allem daran, dass bei der häufigsten für diese Gruppe vorkommenden Erkrankung, dem Prostatakarzinom, Chemotherapien mit potentiell resultierender Polyneuropathie, wie z.B. Docetaxel, erst nachgeordnet in der palliativen Situation eingesetzt werden.

Die vorliegende Studie ergab, dass die polyneuropathiebedingten Symptome bei Oxaliplatin und bei den Taxanen am häufigsten und am ausgeprägtesten waren. Taxane werden vor allem in der Therapie des Mammakarzinoms und der Malignome des weiblichen Genitaltraktes eingesetzt, Oxaliplatin findet vor allem in der Behandlung des Kolonkarzinoms Anwendung.

Auch Funktionsstörungen, die spezifisch auf eine chemotherapieinduzierte PNP zurückzuführen sind, können einer Wiederaufnahme der Berufstätigkeit entgegenstehen. Die Symptome der Polyneuropathie sind überwiegend an den Fingern/Händen und an den Zehen/Füßen lokalisiert. Im Sinne der ICF sind daher

Einschränkungen bei Aktivitäten zu erwarten, die feinmotorische Funktionen voraussetzen und bei Aktivitäten, die eine Stand- und Gangsicherheit erfordern. Daher wurden die Patienten mit bestehendem Arbeitsverhältnis gefragt, wie hoch sie die Anforderungen an die Feinmotorik bzw. an die Gang- und Standsicherheit bei der Berufsausübung einschätzen und welchen Anteil diese Anforderungen an der Gesamtarbeitszeit haben. Dabei zeigte sich, dass die Anforderungen an die feinmotorischen Funktionen eine höhere berufliche Relevanz haben als die Erfordernisse an die Stand- und Gangsicherheit. Bei 68 % der Befragten wurden die Anforderungen an die Gang- und Standsicherheit zu Beginn der Rehabilitationsmaßnahme als für weniger als 5 % der Arbeitszeit relevant eingeschätzt. Für 12 % waren solche Anforderungen bei mehr als 50 % der Arbeitszeit gefordert. Hingegen wurden feinmotorische Funktionen als relevant von 44 % für weniger als 5 % der Arbeitszeit angesehen. 24 % der Patientinnen und Patienten gaben Anforderungen an feinmotorische Fertigkeiten für mehr als 50 % der Arbeitszeit an. Diese Verteilung spricht ebenfalls für überwiegend ausgeübte Büro- bzw. Schreibtisch- sowie leichte Verkaufstätigkeiten, bei denen manuelle Fertigkeiten erforderlich sind.

Eine berufliche Wiedereingliederung gestaltet sich nach längerer Arbeitsunfähigkeit schwieriger als nach einer kurzen krankheitsbedingten Unterbrechung der Berufstätigkeit. Da die zu arzneimitteltoxischen Polyneuropathien führenden Chemotherapien in der Regel über einen Zeitraum von mehreren Monaten verabreicht werden, war anzunehmen, dass die Patientinnen und Patienten mit einer Polyneuropathie überwiegend längere Arbeitsunfähigkeitszeiten aufweisen würden. Diese Annahme wurde in der Studie bestätigt. Drei Viertel der Patientinnen und Patienten hatten in den zurückliegenden 12 Monaten vor Beginn der Rehabilitationsmaßnahme Arbeitsunfähigkeitszeiten angegeben, überwiegend länger als 6 Monate. Lediglich 15,6 % der Befragten waren arbeitsfähig zur Rehabilitationsmaßnahme gekommen. Es handelte sich dabei fast ausschließlich um Wiederholer. Unter Berücksichtigung des Anteils der Rentenbezieher kann davon ausgegangen werden, dass alle Erwerbstätigen aufgrund der Tumorbehandlung Arbeitsunfähigkeitszeiten hatten.

Die Studie zeigte, dass erwerbsfähige Patientinnen und Patienten nach einer Chemotherapie mit therapiebedingter Polyneuropathie nahezu ausnahmslos noch längere Zeit arbeitsunfähig sind.

Die sozialmedizinische Katamnese nach 6 Monaten sollte aufzeigen, wie sich die subjektive Einschätzung der Belastungen für den Arbeitsplatz in dieser Zeit verändert hat. Eine Kontrollgruppe, die keine Therapie der Polyneuropathie während der Rehabilitationsmaßnahme erhalten hätte, war aus ethischen Gründen nicht vorgesehen. Eine Verblindung wäre aufgrund des Studiendesigns und der eingesetzten Therapien nicht möglich gewesen. Es können aus der katamnestischen Entwicklung der untersuchten Parameter aber dennoch hinreichend wahrscheinliche Rückschlüsse gezogen werden.

Die Kontrollgruppe, die keine Rehabilitationsmaßnahme hatte, ohne spezifisches Therapieprogramm war und lediglich in der Universität Mainz befragt und untersucht wurde, war aus Gründen einer erschwerten Rekrutierung in der Akutklinik leider klein. Bezüglich der klinischen Parameter kann dennoch für den Verlauf von drei Wochen ein orientierender Vergleich vorgenommen werden. Während in der Verumgruppe bezüglich der Plussymptomatik nach dreiwöchiger Therapie eine signifikante Besserung eingetreten ist, die sich auch nach 6 Monaten auf dem in der Rehabilitation erreichten, gebesserten Niveau gehalten hat, ergab sich in der Kontrollgruppe diesbezüglich keine wesentliche Änderung.

Bezüglich der sozialmedizinischen Parameter ergaben sich in der subjektiven Einschätzung der Arbeitsschwere, der speziellen durch die Polyneuropathie induzierten Funktionseinschränkungen und auch für das zeitliche Verhältnis dieser Einschränkungen zur gesamten Arbeitszeit deutliche Verbesserungen nach sechs Monaten.

Die subjektive Einschätzung des Anteils schwerer Arbeit reduzierte sich in der katamnestischen Befragung. So verringerte sich der Anteil subjektiv schwerer Arbeit um 9,1 %, während es einen Zuwachs von 7,2 % in der Einschätzung gab, dass die Tätigkeit überwiegend leicht sei. Im subjektiven Empfinden der Einschränkungen feinmotorischer Funktionen und/oder der Gang- und Standsicherheit zeigte sich eine deutliche Abnahme. Die Einschätzung erheblicher Einschränkungen nahm um

12,6 % ab. Die Einschätzung mittelgradiger Einschränkungen verringerte sich um 11,6 %. Der Anteil der Probanden ohne Einschränkungen der Feinmotorik und/oder der Gang- und Standsicherheit bei der Berufsausübung stieg um 14,3 %.

Auch der Anteil der Patienten mit subjektiv geringen Einschränkungen stieg um 9,9 %. Während zu Beginn der Rehabilitationsmaßnahme für 54,8 % der Patientinnen und Patienten die Anforderungen an die Feinmotorik und/oder die Stand- und Gangsicherheit als mittelgradig bis erheblich empfunden wurden, galt dies nach 6 Monaten nur noch für 30,6 %.

Deutlich geringere Beeinträchtigungen zeigten sich auch im Verhältnis zur Arbeitszeit. Die Einschätzung, dass die Beeinträchtigungen überwiegend vorhanden seien, nahm um 20,7 % ab. Dagegen ergab sich eine Zunahme von 22,4 % bei den Patientinnen und Patienten, die sich nicht beeinträchtigt fühlten. Eine Einschränkung von unter 5 % der Arbeitszeit, im sozialmedizinischen Kontext als gelegentlich bezeichnet, gaben zu Beginn der Rehabilitationsmaßnahme 33 % der Teilnehmer an. Nach 6 Monaten hatten 57,9 % diese Einschätzung.

Es konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass sich die durch eine Zytostatika-induzierte PNP entstandenen Symptome nach einer Rehabilitationsmaßnahme mit spezifischem Therapieprogramm anhaltend besserten.

Dadurch ergaben sich auch subjektiv geringer empfundene Einschränkungen durch diese Symptome bei der Berufsausübung.

Die berufliche Reintegration gelingt auch bei therapieassoziierteter Polyneuropathie sehr gut. Der Anteil der Arbeitsunfähigen reduzierte sich nach 6 Monaten um 43,2 %. Auch der Anteil der Arbeitslosen nahm um 3,2 % ab. Es konnten 11 Arbeitslose in das Berufsleben reintegriert werden. Ein arbeitsloser Patient war berentet worden. Entsprechend nahm der Anteil der Arbeitsfähigen nach 6 Monaten um 46,4 % zu. Der Anteil der Patienten mit Bezug einer Erwerbsminderungsrente hat dagegen in 6 Monaten um lediglich 3,8 % zugenommen.

Als sozialmedizinisches Fazit kann folgendes festgestellt werden:

Ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten, die aufgrund einer Chemotherapie eine Polyneuropathie entwickeln, ist trotzdem erwerbsfähig. Die berufliche Reintegration gelingt in der Mehrzahl der Fälle.

Die subjektiv empfundenen Beeinträchtigungen durch die PNP bei der Ausübung der beruflichen Tätigkeit sind sowohl in der Ausprägung und auch in der Dauer kurze Zeit nach der Chemotherapie überwiegend mittelgradig bis erheblich. Sie werden nach 6 Monaten als deutlich geringer empfunden.

8 Zusammenfassung

In dieser großen prospektiven Studie wurden 401 Patienten, bei denen in einem Screeningverfahren die Diagnose einer Chemotherapie-induzierten Neuropathie (CIN) gestellt wurde, vor und nach einer 3-wöchigen stationären Rehabilitationsbehandlung klinisch und teilweise auch elektrophysiologisch untersucht. Ferner wurde nach 6 Monaten eine Katamnese erhoben. Die Untersuchung umfasste eine Inspektion und eine klinisch neurologische Untersuchung. In einer Untergruppe von 167 Patienten wurden zusätzlich eine quantitative sensorische Testung und eine umfangreiche neurographische Untersuchung angefügt.

Die Patienten hatten zumeist Zeichen einer sensiblen CIN, im Vordergrund der Beschwerden standen Mißempfindungen, Gefühlsstörungen und auch zu einem beträchtlichen Anteil Schmerzen.

Als sensitivste Tools zur Erkennung einer CIN stellte sich die Reflexuntersuchung heraus, etwa 80% Patienten wiesen pathologische Achillessehnenreflexe auf. Die Bestimmung des Vibrationsempfindens war etwas überraschend weniger sensitiv. Nur 55% hatten ein pathologisch abgeschwächtes Vibrationsempfinden. Schwere Sensibilitätsausfälle oder motorische Störungen waren selten. Auch eine Beteiligung der kleinen Fasern fand sich nur in wenigen Fällen. Durch eine vergleichende Untersuchung der Patienten in einer Rehaklinik und in einer neurologischen Fachklinik stellten sich diese beiden Parameter neben der Anamnese als die sensitivsten und am höchsten reliablen Untersuchungsparameter heraus, die nach kurzer Anleitung gut erlernbar sind. Pathologische Befunde in der Elektroneurographie finden sich nur sehr vereinzelt, zumeist in Form einer Reduktion der Amplituden des sensiblen Nerven-aktionspotentials des N. suralis. Verwertbare Abweichungen gab es nur auf Gruppenebene im Vergleich zu Normwerten. Die Elektroneurographie gibt in den meisten Fällen keine relevante Zusatzinformation und ist für die Standarddiagnostik verzichtbar.

Das gleiche gilt auch für die quantifizierte sensorische Testung, die im Rahmen der Studie zeigen konnte, dass es vor allem zu peripheren Deafferenzierungen kommt und zentrale Umstrukturierungen nicht in größerem Maß zu erwarten sind. Auch sie ist in der Routinediagnostik entbehrlich, konnte aber in diesem Kollektiv die Mechanismen des Faktors Schmerz bei Patienten mit CIN näher differenzieren. Hiernach spielen nicht nur die direkte Nervenschädigung, sondern auch sekundäre Faktoren bei der Schmerzentstehung eine Rolle, die differenziert angegangen

werden sollen. Berücksichtigt werden müssen vor allem bei Frauen auch affektive Elemente, Zeichen einer depressiven Verstimmung sind häufiger.

Die Patienten bewerten die physikalischen Maßnahmen während der Rehabilitationsbehandlung überwiegend als effektiv oder sehr effektiv. Ihre Wirksamkeit wird für die Ergotherapie und die Physiotherapie am höchsten eingeschätzt, als etwas weniger effektiv werden Wechselbäder und Reizstrom angesehen. Etwa ein Drittel der Patienten hat diese Behandlungen auch nach dem stationären Aufenthalt fortgesetzt.

Die Patienten geben nach Abschluss der stationären Behandlung deutlich weniger subjektive Beschwerden wie Mißempfindungen oder Brennen an. Die objektiven Untersuchungsbefunde sind im Gegensatz hierzu relativ robust, was damit zusammenhängt, dass eine Regeneration struktureller Veränderungen innerhalb von 3 Wochen nicht erwartet werden darf, funktionelle Störungen aber sehr wohl zügig beeinflussbar sein können. Der direkte Einfluss der Therapien lässt sich auch daran ablesen, dass sich die subjektiven Befindlichkeitsstörungen nach Entlassung bis hin zum Zeitpunkt der Katamneseerhebung nach 6 Monaten kaum weiter verbesserten.

Sozialmedizinisch ist die Polyneuropathie wegen ihrer Häufigkeit nach Chemotherapien und der daraus resultierenden, oft persistierenden Funktionsstörungen von großer Bedeutung. Polyneuropathiebedingte Symptome sind nach Oxaliplatin und nach Taxanen am häufigsten und am ausgeprägtesten. Der Einsatz dieser Substanzen, besonders bei Tumoren des weiblichen Geschlechtes, bedingt den hohen Anteil an Frauen, die nach der onkologischen Therapie beruflich wiedereingegliedert werden sollen. Das mittlere Alter der Patienten mit einer therapieinduzierten Polyneuropathie von 56,1 Jahren unterstreicht die sozialmedizinische Bedeutung dieser Therapiefolge für die berufliche Wiedereingliederung. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die berufliche Reintegration in der Mehrzahl der Fälle gelingt und dass die Einschränkungen durch eine Polyneuropathie bei der Berufsausübung nach dem sozialmedizinisch relevanten Zeitraum von 6 Monaten bei den Patienten, die eine spezifische Therapie während der onkologischen Rehabilitation erhalten haben, deutlich geringer empfunden werden.

9 Literatur

Argyriou AA, Chroni E, Koutras A, Ellul J, Papapetropoulos S, Katsoulas G, Iconomou G, Kalofonos HP. Vitamin E for prophylaxis against chemotherapy-induced neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2005; 65(3):501-2.

Argyriou AA, Polychronopoulos P, Koutras A, Xiros N, Petsas T, Argyriou K, Kalofonos HP. Clinical and electrophysiological features of peripheral neuropathy induced by administration of cisplatin plus paclitaxel-based chemotherapy. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2007; 16(3):231-7.

Argyriou AA, Polychronopoulos P, Koutras A, Iconomou G, Chroni E et al.. Is advanced age associated with increased incidence and severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy? *Support Care Cancer*. 2006; 14(3):223-9.

Attal N, Bouhassira D, Gautron M, Vaillant JN, Mitry E, Lepère C, Rougier P, Guirimand F. Thermal hyperalgesia as a marker of oxaliplatin neurotoxicity: a prospective quantified sensory assessment study. *Pain*. 2009; 144(3):245-52.

Baumgärtner U, Magerl W, Klein T, Hopf HC and Treede HD. Neurogenic hyperalgesia versus painful hypoalgesia: two distinct mechanisms of neuropathic pain. *Pain* 96 (2002); 141–151.

Bouche P, Cacomblez L, Leber JM et al.. Peripheral Neuropathies during treatment with almitrine: report of 46 cases. *J Neurol* 1989; 236:29-33.

Cascinu S, Catalano V, Cordella L, Catalano G, 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.

Cersosimo RJ. Oxaliplatin-associated neuropathy: a review. *Ann Pharmacother*. 2005; 39(1):128-35.

Chua TC, Saxena A, Liauw W, Kokandi A, Morris DL. Systematic Review of Randomized and Nonrandomized Trials of the Clinical Response and Outcomes of Neoadjuvant Systemic Chemotherapy for Resectable Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2010; 251(2):323-9.

Cil T, Altintas A, Tamam Y, Battaloğlu E, Isikdogan J. Low Dose Vincristine-induced Severe Polyneuropathy in a Hodgkin Lymphoma Patient: A Case Report (Vincristine-induced Severe Polyneuropathy). *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009; 31:787-9.

Davis ID, Kiers L, MacGregor L, Daly M.A et al.. Randomized, double-blinded, placebo-controlled phase II trial of recombinant human leukemia inhibitory factor (rhuLIF, emfilermin, AM424) to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer*. 2005;13(10):797-805.

Deutsch M, Green SB, Strike TA, Paoletti P, et al.. Results of a randomized trial comparing BCNU plus radiotherapy, streptozotocin plus radiotherapy, BCNU plus hyperfractionated radiotherapy, and BCNU following misonidazole plus radiotherapy in the postoperative treatment of malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989; 16(6):1389-98.

Fisher MA, Langbein WE, Collins EG, Williams K, Corzine L. Physiological improvement with moderate exercise in type II diabetic neuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 2007; 47(1):23-8.

Forman AD. Peripheral neuropathy and cancer. *Curr Oncol Rep*. 2004; 6(1):20-5.

Fruhstorfer B, Fruhstorfer H, Grass P. Thermal sensibility changes during ischemic nerve block. *Pain* 20 (1984); 355– 359.

Fruhstorfer H, Gross W, Selbmann Q. Von Frey hairs: new materials for a new design. *Eur J Pain*. 2001; 5(3):341-2.

Geber C, Scherens A, Pfau D, Nestler. Procedure for certification of QST laboratories. *Schmerz* 2009; 23:65 – 69

Geber C, Baumgärtner U, Schwab R, Müller H, Stoeter P, Dieterich M, Sommer C, Birklein F, Treede RD. Revised definition of neuropathic pain and its grading system: an open case series illustrating its use in clinical practice. *Am J Med*. 2009; 122(10 Suppl):3-12.

Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, Niederle N, Stuschke M, et al.. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Interdisziplinäre S3-Leitlinie, *Pneumologie* 2010; Bd. 64 (Suppl. 2):23-155.

Gomber S, Dewan P, Chhonker D Indian. Vincristine induced neurotoxicity in cancer patients. *J Pediatr* 2009. (Epub, Nov. 20.).

Greenspan JD & McGillis SLB. Thresholds for the perception of pressure, sharpness, and mechanically evoked cutaneous pain: effects of laterality and repeated testing. *Somatosens Motor Res* 11 (1994); 311–317.

Hilpert F, Stähle A, Tomé O, du Bois A et al. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Ovarian Cancer Study Group. Neuroprotection with amifostine in the first-line treatment of advanced ovarian cancer with carboplatin/paclitaxel-based chemotherapy - a double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study from the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Ovarian Cancer Study Group. *Support Care Cancer*. 2005; Oct;13(10):797-805.

Humpert P. [Electric muscle stimulation: electric pulses for diabetic polyneuropathy (interview by Dr. Thomas Meissner)] *MW Fortschr Med*. 2009; 151(21):22.

- Krishnan AV, Goldstein D, Friedlander M, Kiernan MC. Oxaliplatin-induced neurotoxicity and the development of neuropathy. *Muscle Nerve*. 2005; 32(1):51-60.
- Lin PC, Lee MY, Wang WS, Chiou TJ et al.. N-acetylcysteine has neuroprotective effects against oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy in colon cancer patients: preliminary data. *Support Care Cancer*. 2006; 14(5):484-7.
- Magerl W, Wilk SH, Treede RD. Secondary hyperalgesia and perceptual wind-up following intradermal injection of capsaicin in humans. *Pain* 1998; 74:257–268.
- Martina IS, van Koningsveld R, Schmitz PI, van der Meché FG, van Doorn PA. Measuring vibration threshold with a graduated tuning fork in normal aging and in patients with polyneuropathy. European Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 65(5):743-7.
- Miehlke S, Mross K, Gerds TA et al.. Comparative neurotoxicity of weekly non-break paclitaxel infusions over 1 versus 3 h. *Anticancer Drugs* 2003; 14:785-92.
- Neundörfer B, Heuß DE (Hrsg.). *Polyneuropathien*. Thieme Verlag Stuttgart New York 2006.
- Postma TJ, Vermorcken JB, Liefiting AJ, Pinedo HM, Heimans JJ. Paclitaxel-induced neuropathy. *J Pain Symptom Manage*. 2006; 32(3):237-44.
- Postma TJ, Benard BA, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Heimans JJ. Long-term effects of vincristine on the peripheral nervous system. *J Neurooncol*. 1993; 15(1):23-7.
- Rolke R, Andrews -Campbell A, Magerl W, Birklein F, Treede RD. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain* 2006; 10:77–88.
- Silva A, Wang Q, Wang M, Ravula SK, Glass JD. Evidence for direct axonal toxicity in vincristine neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2006; 11(3):211-6.
- Steichen O, Martinez-Almoyna L, De Broucker T. Isoniazid induced neuropathy: consider prevention. *Rev Mal Respir*. 2006; 23(2 Pt 1):157-60.
- Treede RD, Rolke R, Andrews K, Magerl W. Pain elicited by blunt pressure: neurobiological basis and clinical relevance. *Pain* 2002; 98:235–240.
- Treede RD, Rolke R, Andrews K, Magerl W. Quantitative sensory testing. *Pain* 2002; 98:235-240.
- Verstappen CP, Heinmans JJ, Hoekman K, Postma TJ. Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer. *Drugs* 2003; 63:1549-1563.

Visovsky C. Chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Cancer Invest* 2003; 21:439-51.

Vogt T, Hopf HC. Neurographie in: *EMG Atlas*, Hrsg. Hopf, Dengler, Röder. Thieme Verlag 1998.

Vogt T, Nill M, Hundtberger T. Thalidomidinduzierte Polyneuropathie. *Akt. Neurol.* 2002; 29:149-15.

Voigt-Radloff S, Schochat T, Heiss HW. Ergotherapy assessment field study of acceptance, practicability and process quality. *Rehabilitation (Stuttg).* 2000; 39(5):255-61.

von Delius S, Eckel F, Wagenpfeil S, Mayr M, Stock K, Kullmann F, Obermeier F, Erdmann J, Schmelz R, Quasthoff S, Adelsberger H, Bredenkamp R, Schmid RM. Carbamazepine for prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with advanced colorectal cancer: final results of a randomised, controlled, multicenter phase II study. *Invest New Drugs.* 2007; 25(2):173-80.

Werbrouck BF, Pauwels WJ, De Bleecker JL. A case of 5-fluorouracil-induced peripheral neuropathy. *Clin Toxicol (Phila).* 2008; 46(3):264-6.

Xiao WH, Bennett GJ. Chemotherapy-evoked neuropathic pain: Abnormal spontaneous discharge in A-fiber and C-fiber primary afferent neurons and its suppression by acetyl-L-carnitine. *Pain.* 2008; 135(3):262-70.

Yarnitsky D, Sprecher E, Zaslansky R, Hemli JA. Heat pain thresholds: normative data and repeatability. *Pain* 1995; 60:329-32.

Ziegler EA, Magerl W, Meyer RA, Treede RD. Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli: central sensitization to A-fibre nociceptor input. *Brain* 1999; 122:2245-2257.

10 Tabellarischer Anhang

Anlage 1 - Aufnahmebogen

Anlage 2 - Befindlichkeitsbogen T1 (Aufnahme)

Anlage 3 - Befindlichkeitsbogen T2 (nach 3 Wochen)

Anlage 4 - Katamnesebogen (nach 6 Monaten)

Anlage 5 - Untersuchungsbogen 1 (Aufnahme)

Anlage 6 - Untersuchungsbogen 2 (nach 3 Wochen)

Anlage 7 - Sozialmedizinischer Befundbogen (Aufnahme)

Anlage 8 - Sozialmedizinischer Befundbogen (nach 6 Monaten)

Anlage 2

Befindlichkeitsbogen T1 (Aufnahme)

Nr.:

Bestehen bei Ihnen eine oder mehrere der unten aufgeführten Befindlichkeitsstörungen?

- | | | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| Mißempfinden | <input type="checkbox"/> nicht | <input type="checkbox"/> leicht | <input type="checkbox"/> mittel | <input type="checkbox"/> ausgeprägt |
| Brennen | <input type="checkbox"/> nicht | <input type="checkbox"/> leicht | <input type="checkbox"/> mittel | <input type="checkbox"/> ausgeprägt |
| Kribbeln | <input type="checkbox"/> nicht | <input type="checkbox"/> leicht | <input type="checkbox"/> mittel | <input type="checkbox"/> ausgeprägt |
| Taubheit | <input type="checkbox"/> nicht | <input type="checkbox"/> leicht | <input type="checkbox"/> mittel | <input type="checkbox"/> ausgeprägt |
| Temperaturrempfinden | <input type="checkbox"/> nicht | <input type="checkbox"/> leicht | <input type="checkbox"/> mittel | <input type="checkbox"/> ausgeprägt |
| Gangunsicherheit | <input type="checkbox"/> nicht | <input type="checkbox"/> leicht | <input type="checkbox"/> mittel | <input type="checkbox"/> ausgeprägt |
| Stechende oder brennende Schmerzen an den Unterschenkeln, den Füßen, den Unterarmen oder/und den Händen | <input type="checkbox"/> nicht | <input type="checkbox"/> leicht | <input type="checkbox"/> mittel | <input type="checkbox"/> ausgeprägt |

Lokalisation der Störung (Mehrfachnennungen sind möglich):

An den Beinen:

- Zehen
- Fußsohlen
- gesamte Füße
- Unterschenkel
- Oberschenkel

An den Armen

- Fingerspitzen
- Handinnenflächen
- gesamte Hände
- Unterarme
- Oberarme

Sonstige Lokalisation

- Gesicht
- Brust
- Rücken
- _____

Anlage 3

Befindlichkeitsbogen T2 (nach 3 Wochen)

Nr.:

Wie stellen sich die Befindlichkeitsstörungen zum jetzigen Zeitpunkt dar?

Mißempfinden	<input type="checkbox"/> nicht	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mittel	<input type="checkbox"/> ausgeprägt
Brennen	<input type="checkbox"/> nicht	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mittel	<input type="checkbox"/> ausgeprägt
Kribbeln	<input type="checkbox"/> nicht	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mittel	<input type="checkbox"/> ausgeprägt
Taubheit	<input type="checkbox"/> nicht	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mittel	<input type="checkbox"/> ausgeprägt
Temperaturrempfinden	<input type="checkbox"/> nicht	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mittel	<input type="checkbox"/> ausgeprägt
Gangunsicherheit	<input type="checkbox"/> nicht	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mittel	<input type="checkbox"/> ausgeprägt

Stechende oder brennende Schmerzen an den Unterschenkeln, den Füßen, den Unterarmen oder/und den Händen nicht leicht mittel ausgeprägt

Lokalisation der Störung (Mehrfachnennungen sind möglich):

An den Beinen:

- Zehen
- Fußsohlen
- gesamte Füße
- Unterschenkel
- Oberschenkel

An den Armen

- Fingerspitzen
- Handinnenflächen
- gesamte Hände
- Unterarme
- Oberarme

Sonstige Lokalisation

- Gesicht
- Brust
- Rücken
- _____

Wie empfanden Sie die Behandlungssitzungen ?

Ultrareizstrom:

- sehr effektiv effektiv weiß nicht wenig effektiv überhaupt nicht effektiv

Wechselbäder:

- sehr effektiv effektiv weiß nicht wenig effektiv überhaupt nicht effektiv

Krankengymnastik:

- sehr effektiv effektiv weiß nicht wenig effektiv überhaupt nicht effektiv

Ergotherapie:

- sehr effektiv effektiv weiß nicht wenig effektiv überhaupt nicht effektiv

Anlage 4

Katamnesebogen (nach 6 Monaten)

Nr.:

Wie stellen sich die Befindlichkeitsstörungen zum jetzigen Zeitpunkt dar?

Mißempfinden	<input type="checkbox"/> nicht	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mittel	<input type="checkbox"/> ausgeprägt
Brennen	<input type="checkbox"/> nicht	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mittel	<input type="checkbox"/> ausgeprägt
Kribbeln	<input type="checkbox"/> nicht	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mittel	<input type="checkbox"/> ausgeprägt
Taubheit	<input type="checkbox"/> nicht	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mittel	<input type="checkbox"/> ausgeprägt
Temperaturrempfinden	<input type="checkbox"/> nicht	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mittel	<input type="checkbox"/> ausgeprägt
Gangunsicherheit	<input type="checkbox"/> nicht	<input type="checkbox"/> leicht	<input type="checkbox"/> mittel	<input type="checkbox"/> ausgeprägt

Stechende oder brennende Schmerzen an den Unterschenkeln, den Füßen, den Unterarmen oder/und den Händen nicht leicht mittel ausgeprägt

Lokalisation der Störung (Mehrfachnennungen sind möglich):

<u>An den Beinen:</u>	<u>An den Armen</u>	Sonstige Lokalisation
<input type="checkbox"/> Zehen	<input type="checkbox"/> Fingerspitzen	<input type="checkbox"/> Gesicht
<input type="checkbox"/> Fußsohlen	<input type="checkbox"/> Handinnenflächen	<input type="checkbox"/> Brust
<input type="checkbox"/> gesamte Füße	<input type="checkbox"/> gesamte Hände	<input type="checkbox"/> Rücken
<input type="checkbox"/> Unterschenkel	<input type="checkbox"/> Unterarme	<input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Oberschenkel	<input type="checkbox"/> Oberarme	

Hatten Sie die Therapie zu Hause fortgesetzt ?

Ggf. wie lange?

Ultrareizstrom	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> mindestens 2x/Woche <input type="checkbox"/> weniger als 1x/Monat	<input type="checkbox"/> weniger als 2x/Woche
Wechselbäder	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> mindestens 2x/Woche <input type="checkbox"/> weniger als 1x/Monat	<input type="checkbox"/> weniger als 2x/Woche
Krankengymnastik	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> mindestens 2x/Woche <input type="checkbox"/> weniger als 1x/Monat	<input type="checkbox"/> weniger als 2x/Woche
Ergotherapie	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> mindestens 2x/Woche <input type="checkbox"/> weniger als 1x/Monat	<input type="checkbox"/> weniger als 2x/Woche

Anlage 5

Untersuchungsbogen 1 (Aufnahme)

Nr.:

Inspektion der Haut:

Atrophie	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> vorhanden	<input type="checkbox"/> Lokalisation _____
Hypohydrosis	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> vorhanden	<input type="checkbox"/> Lokalisation _____
Hyperhydrosis	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> vorhanden	<input type="checkbox"/> Lokalisation _____
Infektionszeichen	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> vorhanden	<input type="checkbox"/> Lokalisation _____
Troph. Störungen (Ulcerata)	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> vorhanden	<input type="checkbox"/> Lokalisation _____
Weitstellung der Hautgefäße (Hautrötung)	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> vorhanden	<input type="checkbox"/> Lokalisation _____

Inspektion der Muskulatur:

Atrophie keine vorhanden Lokalisation _____

Prüfung der Muskeleigenreflexe:

BSR rechts:	<input type="checkbox"/> gesteigert	<input type="checkbox"/> mittellebhaft	<input type="checkbox"/> abgeschwächt	<input type="checkbox"/> fehlend
BSR links:	<input type="checkbox"/> gesteigert	<input type="checkbox"/> mittellebhaft	<input type="checkbox"/> abgeschwächt	<input type="checkbox"/> fehlend
PSR rechts	<input type="checkbox"/> gesteigert	<input type="checkbox"/> mittellebhaft	<input type="checkbox"/> abgeschwächt	<input type="checkbox"/> fehlend
PSR links	<input type="checkbox"/> gesteigert	<input type="checkbox"/> mittellebhaft	<input type="checkbox"/> abgeschwächt	<input type="checkbox"/> fehlend
ASR rechts	<input type="checkbox"/> gesteigert	<input type="checkbox"/> mittellebhaft	<input type="checkbox"/> abgeschwächt	<input type="checkbox"/> fehlend
ASR links	<input type="checkbox"/> gesteigert	<input type="checkbox"/> mittellebhaft	<input type="checkbox"/> abgeschwächt	<input type="checkbox"/> fehlend
Babinski-Reflex	<input type="checkbox"/> negativ	<input type="checkbox"/> positiv		

Prüfung der Motorik (Kraftgrade 0 – 5):

Flexion/Extension Ellbogengelenk	rechts	<input type="checkbox"/>	links	<input type="checkbox"/>
Extension Handgelenk	rechts	<input type="checkbox"/>	links	<input type="checkbox"/>
Faustschluss	rechts	<input type="checkbox"/>	links	<input type="checkbox"/>
Flexion/Extension Kniegelenk	rechts	<input type="checkbox"/>	links	<input type="checkbox"/>
Plantarflexion	rechts	<input type="checkbox"/>	links	<input type="checkbox"/>
Fußheber	rechts	<input type="checkbox"/>	links	<input type="checkbox"/>
Zehenheber	rechts	<input type="checkbox"/>	links	<input type="checkbox"/>

Prüfung Koordination.

Finger-Nase-Versuch	regelrecht	<input type="checkbox"/>	pathologisch	<input type="checkbox"/>
Knie-Hacke-Versuch	regelrecht	<input type="checkbox"/>	pathologisch	<input type="checkbox"/>
Romberg Stehversuch	regelrecht	<input type="checkbox"/>	pathologisch	<input type="checkbox"/>

Prüfung der Berührungssensibilität:

Oberarme	re	<input type="checkbox"/> intakt	<input type="checkbox"/> gemindert	li	<input type="checkbox"/> intakt	<input type="checkbox"/> gemindert
Unterarme	re	<input type="checkbox"/> intakt	<input type="checkbox"/> gemindert	li	<input type="checkbox"/> intakt	<input type="checkbox"/> gemindert
Finger	re	<input type="checkbox"/> intakt	<input type="checkbox"/> gemindert	li	<input type="checkbox"/> intakt	<input type="checkbox"/> gemindert
O`schenkel	re	<input type="checkbox"/> intakt	<input type="checkbox"/> gemindert	li	<input type="checkbox"/> intakt	<input type="checkbox"/> gemindert
U`schenkel	re	<input type="checkbox"/> intakt	<input type="checkbox"/> gemindert	li	<input type="checkbox"/> intakt	<input type="checkbox"/> gemindert
Füße	re	<input type="checkbox"/> intakt	<input type="checkbox"/> gemindert	li	<input type="checkbox"/> intakt	<input type="checkbox"/> gemindert

Prüfung von Schmerz:

Arme rechts intakt gemindert Hyperpathie
Arme links intakt gemindert

Beine rechts intakt gemindert Hyperpathie
Beine links intakt gemindert Hyperpathie

Füße rechts intakt gemindert Hyperpathie
Füße links intakt gemindert Hyperpathie

Prüfung der Tiefensensibilität (Stimmgabeltest):

Innenknöchel rechts / Innenknöchel links /
Handgelenk rechts / Handgelenk links /

Anlage 6

Untersuchungsbogen 2 (nach 3 Wochen)

Nr.:

Inspektion der Haut:

Atrophie	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> vorhanden	<input type="checkbox"/> Lokalisation _____
Hypohydrosis	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> vorhanden	<input type="checkbox"/> Lokalisation _____
Hyperhydrosis	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> vorhanden	<input type="checkbox"/> Lokalisation _____
Infektionszeichen	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> vorhanden	<input type="checkbox"/> Lokalisation _____
Troph. Störungen (Ulcer)	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> vorhanden	<input type="checkbox"/> Lokalisation _____
Weitstellung der Hautgefäße (Hautrötung)	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> vorhanden	<input type="checkbox"/> Lokalisation _____

Inspektion der Muskulatur:

Atrophie keine vorhanden Lokalisation _____

Prüfung der Muskeleigenreflexe:

BSR rechts:	<input type="checkbox"/> gesteigert	<input type="checkbox"/> mittellebhaft	<input type="checkbox"/> abgeschwächt	<input type="checkbox"/> fehlend
BSR links:	<input type="checkbox"/> gesteigert	<input type="checkbox"/> mittellebhaft	<input type="checkbox"/> abgeschwächt	<input type="checkbox"/> fehlend
PSR rechts	<input type="checkbox"/> gesteigert	<input type="checkbox"/> mittellebhaft	<input type="checkbox"/> abgeschwächt	<input type="checkbox"/> fehlend
PSR links	<input type="checkbox"/> gesteigert	<input type="checkbox"/> mittellebhaft	<input type="checkbox"/> abgeschwächt	<input type="checkbox"/> fehlend
ASR rechts	<input type="checkbox"/> gesteigert	<input type="checkbox"/> mittellebhaft	<input type="checkbox"/> abgeschwächt	<input type="checkbox"/> fehlend
ASR links	<input type="checkbox"/> gesteigert	<input type="checkbox"/> mittellebhaft	<input type="checkbox"/> abgeschwächt	<input type="checkbox"/> fehlend
Babinski-Reflex	<input type="checkbox"/> negativ	<input type="checkbox"/> positiv		

Prüfung der Motorik (Kraftgrade 0 – 5):

Flexion/Extension Ellbogengelenk	rechts <input type="checkbox"/>	links <input type="checkbox"/>
Extension Handgelenk	rechts <input type="checkbox"/>	links <input type="checkbox"/>
Faustschluss	rechts <input type="checkbox"/>	links <input type="checkbox"/>
Flexion/Extension Kniegelenk	rechts <input type="checkbox"/>	links <input type="checkbox"/>
Plantarflexion	rechts <input type="checkbox"/>	links <input type="checkbox"/>
Fußheber	rechts <input type="checkbox"/>	links <input type="checkbox"/>
Zehenheber	rechts <input type="checkbox"/>	links <input type="checkbox"/>

Prüfung Koordination.

Finger-Nase-Versuch	regelrecht <input type="checkbox"/>	pathologisch <input type="checkbox"/>
Knie-Hacke-Versuch	regelrecht <input type="checkbox"/>	pathologisch <input type="checkbox"/>
Romberg Stehversuch	regelrecht <input type="checkbox"/>	pathologisch <input type="checkbox"/>

Prüfung der Berührungssensibilität:

Oberarme	re <input type="checkbox"/> intakt <input type="checkbox"/> gemindert	li <input type="checkbox"/> intakt <input type="checkbox"/> gemindert
Unterarme	re <input type="checkbox"/> intakt <input type="checkbox"/> gemindert	li <input type="checkbox"/> intakt <input type="checkbox"/> gemindert
Finger	re <input type="checkbox"/> intakt <input type="checkbox"/> gemindert	li <input type="checkbox"/> intakt <input type="checkbox"/> gemindert
O`schenkel	re <input type="checkbox"/> intakt <input type="checkbox"/> gemindert	li <input type="checkbox"/> intakt <input type="checkbox"/> gemindert
U`schenkel	re <input type="checkbox"/> intakt <input type="checkbox"/> gemindert	li <input type="checkbox"/> intakt <input type="checkbox"/> gemindert
Füße	re <input type="checkbox"/> intakt <input type="checkbox"/> gemindert	li <input type="checkbox"/> intakt <input type="checkbox"/> gemindert

Prüfung von Schmerz:

Arme rechts intakt gemindert Hyperpathie
Arme links intakt gemindert

Beine rechts intakt gemindert Hyperpathie
Beine links intakt gemindert Hyperpathie

Füße rechts intakt gemindert Hyperpathie
Füße links intakt gemindert Hyperpathie

Prüfung der Tiefensensibilität (Stimmgabeltest):

Innenknöchel rechts / Innenknöchel links /
Handgelenk rechts / Handgelenk links /

Anlage 7

Sozialmedizinischer Befundbogen (Aufnahme)

Nr.:

Sozialmedizinische Anamnese

Bei bestehendem Arbeitsplatz bitte die nachfolgenden Felder beantworten:

Arbeitsunfähigkeitszeiten in den letzten 12 Monaten: : nein ja, seit /200

Arbeitsfähig: nein ja, seit /200

Erlerner Beruf: _____

Zuletzt ausgeübter Tätigkeit: _____

Zeitlicher Umfang der Tätigkeit: _____ Stunden/Woche

Körperliche Beanspruchung (bezogen auf die Arbeitszeit):

schwere Arbeiten:	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> unter 5%	<input type="checkbox"/> unter 50%	<input type="checkbox"/> überwiegend
mittelschwere Arbeiten	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> unter 5%	<input type="checkbox"/> unter 50%	<input type="checkbox"/> überwiegend
leichte Arbeiten	<input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> unter 5%	<input type="checkbox"/> unter 50%	<input type="checkbox"/> überwiegend

Anforderung an die Feinmotorik (z.B. Greifen kleiner Gegenstände, Umgang mit Instrumenten, wie kleinen Zangen, Scheren, Pinzetten u.a.):

nie unter 5% unter 50% überwiegend

Anforderungen an die Stand- und Gangsicherheit (z.B. Arbeiten auf Gerüsten, Steigen auf Leitern u.a.):

nie unter 5% unter 50% überwiegend

Erwarten Sie durch die empfundenen Störungen an den Nerven Einschränkungen bei Ihrer zuletzt ausgeübten Tätigkeit?

keine geringe mittelgradige erhebliche

In welchem Verhältnis zur Arbeitszeit?

nie unter 5% unter 50% überwiegend

Bei Arbeitslosigkeit oder Rentenbezug bitte die nachfolgenden Felder beantworten:

Arbeitslosigkeit nein ja, seit /200

Wiederaufnahme der Erwerbsfähigkeit geplant: nein ja, ab /200

Rentenantrag gestellt: nein ja, wann /200

Rentenbezüge: nein ja, ab /200 Altersrente EU-Rente

<input type="checkbox"/> Teilrente, seit <input type="text"/> <input type="text"/> Monaten <input type="text"/> <input type="text"/> Jahren	<input type="checkbox"/> befristet	<input type="checkbox"/> unbefristet
<input type="checkbox"/> Vollrente, seit <input type="text"/> <input type="text"/> Monaten <input type="text"/> <input type="text"/> Jahren	<input type="checkbox"/> befristet	<input type="checkbox"/> unbefristet

Anlage 8

Sozialmedizinischer Befundbogen (nach 6 Monaten) Nr.:

Sozialmedizinische Katamnese

Bei bestehendem Arbeitsplatz bitte die nachfolgenden Felder beantworten:

Arbeitsunfähigkeitszeiten in den letzten 12 Monaten: nein ja, seit /200

arbeitsfähig: nein ja, seit /200

Ausgeübte Tätigkeit im Vergleich zu der vor 6 Monaten gewechselt nein ja

Bei Wechsel der Tätigkeit: jetzt ausgeübte Tätigkeit: _____

Zeitlicher Umfang der aktuell ausgeübten Tätigkeit: _____ Stunden/Woche

Körperliche Beanspruchung (bezogen auf die Arbeitszeit):

schwere Arbeiten: nie unter 5% unter 50% überwiegend
mittelschwere Arbeiten nie unter 5% unter 50% überwiegend
leichte Arbeiten nie unter 5% unter 50% überwiegend

Anforderung an die Feinmotorik (z.B. Greifen kleiner Gegenstände, Umgang mit Instrumenten, wie kleinen Zangen, Scheren, Pinzetten u.a.):

nie unter 5% unter 50% überwiegend

Anforderungen an die Stand- und Gangsicherheit (z.B. Arbeiten auf Gerüsten, Steigen auf Leitern u.a.):

nie unter 5% unter 50% überwiegend

Haben Sie durch die empfundenen Störungen an den Nerven Einschränkungen bei Ihrer aktuell ausgeübten Tätigkeit?

keine geringe mittelgradige erhebliche

In welchem Verhältnis zur Arbeitszeit?

nie unter 5% unter 50% überwiegend

Bei Arbeitslosigkeit oder Rentenbezug bitte die nachfolgenden Felder beantworten:

Arbeitslosigkeit nein ja, seit /200

Wiederaufnahme der Erwerbstätigkeit geplant: nein ja, ab /200

Rentantrag gestellt: nein ja, wann /200

Rentenbezüge: nein ja, ab /200 Altersrente EU-Rente

Teilrente, seit Monaten Jahren befristet unbefristet

Vollrente, seit Monaten Jahren befristet unbefristet