

**DIE OSTEOPATHISCHE ANWENDUNG DER CV4
TECHNIK BEI PATIENTINNEN UND PATIENTEN MIT
CHEMOINDUZIERTER POLYNEUROPATHIE NACH
ZYTOSTATISCHER CHEMOTHERAPIE**

Master-Thesis zur Erlangung des akademischen Grades

Master of Science

im Universitätslehrgang Osteopathie Msc

eingereicht von

Petra Flaschberger

Matrikelnummer: 11846766

Department für Gesundheitswissenschaften, Medizin und Forschung

an der Donau-Universität Krems

Betreuer/in: Mag. Dr. Astrid Grant Hay

Statistische Betreuung und Auswertung: Dipl.-Ing. Claudia Piechl, MSc.

St. Ulrich, 10.10.2020

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich, Petra Flaschberger, geboren am 31.10.1973 in Villach, erkläre hiermit an Eides statt,

1. dass ich meine Master-Thesis selbständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und mich auch sonst keiner unerlaubten Hilfen bedient habe,
2. dass ich meine Master-Thesis oder wesentliche Teile daraus bisher weder im In- noch im Ausland in irgendeiner Form als Prüfungsarbeit vorgelegt habe,
3. dass ich, falls die Master-Thesis mein Unternehmen oder einen externen Kooperationspartner betrifft, meinen Arbeitgeber über Titel, Form und Inhalt der Master-Thesis unterrichtet und sein Einverständnis eingeholt habe.

Petra Flaschberger

DANKSAGUNGEN / WIDMUNGEN

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Frager-Kommetter und Frau Claudia Picher, die mich bei der Erstellung dieser Masterarbeit tatkräftig unterstützt haben. Besonderen Dank gilt auch meiner Familie für ihre Geduld und Nachsicht und ihre moralische Stütze.

Für meine Familie

ABSTRAKT

Autor: Petra Flaschberger

Inhalt: Chemotherapie induzierte Neuropathie (CIPN) ist eine nachteilige Nebenwirkung vieler Chemotherapien und eine der Hauptursachen für anhaltende Schmerzen bei Krebspatientinnen/Krebspatienten. Die Entwicklung solcher Neuropathien erfordert oftmals eine Reduktion der Chemotherapie oder die Beendigung dieser, wodurch es zu einem Anstieg der Morbidität und der Mortalität kommen kann (Seretny et al., 2014).

Methode: Ziel dieser randomisiert kontrollierten Studie (n=26) war es, die CV4-Technik und deren Wirkung auf die chemoinduzierte Polyneuropathie und den Einfluss auf die Lebensqualität zu untersuchen. Die Ergebnisse wurden mittels EORTC QLQ-C30 und CIPN-20 Fragebogens überprüft.

Ergebnisse: Die Ergebnisse der Studie zeigen keine signifikanten Ergebnisse bezüglich der Verbesserung der Lebensqualität oder der Beschwerdesymptomatik aufgrund der CV4-Technik. Der Global Health Status (QL2) zeigt eine Verbesserung von 25 Punkten ausgehend von der Baseline zum Follow up und wird lt. Osaba als groß bewertet. Die autonome, sensorische und motorische Skala des CIPN-20-Moduls zeigen keine statistische Signifikanz bezüglich der Wirkung der CV4-Technik auf den Einfluss auf die chemoinduzierte Polyneuropathie. Die klinische Relevanz verweist auf eine Abnahme der Beschwerden bezogen auf Muskelkrämpfe, dem Taubheitsgefühl in Zehen oder Füßen, dem Kribbeln in den Zehen.

Schlussfolgerung: Die individuellen Ergebnisse und die klinische Relevanz dieser Studie untermauern den Einsatz der Osteopathie zur Verbesserung der Lebensqualität und zur Senkung der Beschwerdesymptomatik der chemoinduzierten Polyneuropathie.

Stichworte (Autorenschlagwörter): CIPN, endocannabinoides System, Tumorschmerz, Bewegung der cerebrospinalen Flüssigkeit, taxaninduzierte Polyneuropathie

ABSTRACT

Author: Petra Flaschberger

Content: Chemotherapy-induced polyneuropathy (CIPN) is a negative side-effect of many chemotherapies and one of the main reasons for sustained pain in cancer patients. When patients develop such neuropathies, it is often necessary to reduce the chemotherapy doses or even end the chemotherapy, which can cause an increase of morbidity and mortality (Seretny et al., 2014).

Method: The aim of this randomized controlled trial (n=26) was to assess the CV4-technique and its effect on chemotherapy-induced polyneuropathy and its influence on the patients' quality of life. The results were evaluated by means of the EORTC QLQ-C30 and CIPN 20 questionnaires.

Results: No significant changes regarding an improvement of the quality of life or the symptoms of discomfort could be observed in connection with the application of the CV4-technique. However, the Global Health Status (QL2) showed an improvement by 25 points from the baseline to the follow up measurement, which is considered as "very much" change according to Osaba.

The autonomic, sensory and motor scales of the CIPN 20 instrument did not evidence a statistical significance regarding the effect of the CV4-technique on chemotherapy-induced polyneuropathy. The clinical relevance indicated a decrease of the complaints in terms of muscle cramps, numbness in toes or feet, and tingling toes.

Conclusion: The individual results and the clinical relevance of this study support the use of osteopathy to improve the quality of life and reduce symptoms of discomfort in the context of chemotherapy-induced polyneuropathies.

Key words: CIPN, endocannabinoid system, cancer pain, cerebrospinal fluid motion, taxane-induced peripheral neurotoxicity

INHALTSVERZEICHNIS

DANKSAGUNGEN / WIDMUNGEN	II
ABSTRAKT	III
ABSTRACT	IV
INHALTSVERZEICHNIS	1
1. Einleitung	4
2. Karzinogenese	6
3. Krebs und Schmerz	8
3.1 Kanzerogener Schmerz und Lebensqualität	8
3.2 Therapiebedingter neuropathischer Schmerz	9
4. Therapie	10
4.1 Operative Therapie	10
4.2 Strahlentherapie	10
4.3 Systemisch adjuvante Therapie	11
4.3.1 Hormontherapie	11
4.3.2 Chemotherapie und chemotherapeutische Agenden	11
4.3.2.1 Taxane	14
4.3.2.2 Platinkomplexe	15
4.3.2.3 Vinka-Alkaloide	15
4.3.2.4 Proteasominhibitoren	16
4.3.3 Cannabinoide in der Krebstherapie	16
5. CIPN	20
5.1 Klinik	20
5.2 Häufigkeit	21
5.3 Risikofaktoren für die Entstehung der CIPN	22
5.4 Pathophysiologie	25

5.5 Prophylaxe und Therapie	36
6. Osteopathie	45
6.1 Prinzipien der Osteopathie	45
6.2 Kraniale Osteopathie	46
6.2.1 Der Primär Respiratorische Mechanismus (PRM)	47
6.2.2 Zerebrospinaler Fluid Drive	48
6.3 Ventrikelsystem und Liquor	50
6.3.1 Anatomie	50
6.3.2 Liquorproduktion und Resorption	52
6.3.4 Zusammensetzung des Liquors	55
6.3.5 Liquor Pathway	56
6.4 CV4	59
6.4.1 Wirkung	59
6.4.2 Technik	61
7. Methodik	62
7.1 Studiendesign	62
7.2 Hypothesen	62
7.3 Intervention	63
7.4 Fallzahlberechnung und Probandenauswahl	64
7.5 Erhebungsinstrument	66
7.6 Durchführung der Studie	68
7.7 Art der Literaturrecherche	69
8. Statistik	70
9. Ergebnisse	72
9.1 Rekrutierung und Drop out	72
9.2 Stichprobenbeschreibung	73
9.3 Intergruppenvergleich	78

9.4 Ergebnisse der Forschungshypothese H0.1	80
9.5 Ergebnisse der Forschungshypothese H0.2	84
9.6 Sekundäre Zielparameter	95
10. Diskussion	96
10.1 Material und Methoden	96
10.1.1 Studienmodell	96
10.1.2 Gruppengröße und Fallzahl	96
10.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien	97
10.1.4 Materialien	97
10.1.5 Behandlungszahl und Behandlungszeitraum	98
10.1.6 Behandlungsablauf	99
10.2 Statistischer Gruppenvergleich	100
10.3 Hypothese H0.1	104
10.4 Hypothese H0.2	108
10.5 Sekundäre Zielparameter	110
11. Conclusion	111
LITERATURVERZEICHNIS	114
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	120
TABELLENVERZEICHNIS	123
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	124
ANHANG A STUDIENMATERIAL	127
ANHANG B STATISTISCHE DATEN	142

1. Einleitung

Chemotherapie induzierte Neuropathie (CIPN) ist eine nachteilige Nebenwirkung vieler Chemotherapien und eine der Hauptursachen für anhaltende Schmerzen bei Krebspatientinnen/Krebspatienten (Farguhar-Smith & Brown, 2016). Die Entwicklung solcher Neuropathien erfordert oftmals eine Reduktion der Chemotherapiedosis oder die Beendigung dieser, wodurch es zu einem Anstieg der Morbidität und der Mortalität kommen kann (Seretny et al., 2014).

Im Jänner 2016 waren es mehr als 15,5 Millionen Menschen (allein in Amerika), die mit der Diagnose Krebs leben lernten, wobei die Zahl an Krebserkrankungen im Jahr 2026 auf 20 Millionen ansteigen wird (Kurtin & Fuoto, 2019).

In Österreich erkranken daran jährlich etwa 40.000 Menschen. Im Jahr 2015 lag die Zahl der Krebsneuerkrankungen bei Männern bei 21.252 und bei Frauen bei 18.654. Dabei führte diese bei 10.864 Männern und bei 9344 Frauen zum Tod. Etwas mehr als die Hälfte der Betroffenen hatten die Diagnose Darm-, Brust-, Prostata oder Lungenkrebs. Das Risiko, vor dem 75. Lebensjahr eine der vier Diagnosen zu erhalten, liegt bei circa 15%. Die Zahl der erkrankten Personen wird bis 2030 gegenüber dem Jahr 2014 um 39% steigen. 2030 werden 457.700 Personen an Krebs erkrankt sein (Hackl, Statistik Austria, 2018).

Die gesellschaftlichen und wirtschaftlichen Auswirkungen der Krankheit und deren Behandlung stellen eine enorme Belastung für das Gesundheitssystem dar. Im Jahr 2018 schätzte die „American Cancer Society“ die Zahl der Neuerkrankungen auf 1,7 Millionen und die Sterbefälle auf 600.000 (Blanton et al., 2019).

Die Art der neuropathischen Beschwerden und die Symptome sind abhängig von der neurotoxischen Substanz und ihrer Pathophysiologie (Koeppen, 2018). Es gibt 6 Substanzen, die Einfluss auf die peripheren sensorischen und motorischen Motorneuronen aufweisen, und somit an der Entstehung einer CIPN mitbeteiligt sind. Zu den Chemotherapeutika mit hoher CIPN-Prävalenz zählen vor allem Platinderivate (Oxaliplatin und Cisplatin), Proteasominhibitoren (Portezombid), Epothilone (Ixabepilone), Vincaalkaloide (Vincristine und Vinblastine), Taxane (Paklitaxel und Docetaxel) und Immunmodulatoren. Die hohe Erfolgsrate dieser Chemotherapeutika hat zu einem ständigen Anstieg der Überlebensrate der Patientinnen/Patienten geführt und somit auch zu einer steigenden Zahl jener, die an neuropathischen Schmerzen leiden (Starobova & Vetter, 2017).

RELEVANZ DER STUDIE

Die Pathophysiologie der chemoinduzierten Polyneuropathie (CIPN) wird kaum verstanden, und die Behandlungen zur Prävention sind inadäquat. Die Behandlungsmethoden bestehender CIPN sind limitiert (Seretny et al., 2014).

Der hohe Leidensdruck und der Einfluss dieser Nebenwirkungen auf die Lebensqualität zeigen deutlich die Notwendigkeit und den Bedarf an der Entwicklung entsprechender Präventions- bzw. Behandlungsmethoden.

Aufgrund der enttäuschenden Resultate wurden verschiedene Präventionsmethoden wieder verworfen, vor allem auch durch die störende Wirkung der Schmerzpräparate auf die Anti-Tumor Eigenschaften der Chemotherapeutika. Die gegenwärtigen Schmerzmittel sind bei beinahe 70% der Patientinnen/Patienten ineffektiv (Blanton et al., 2019).

Der Krebsinformationsdienst (DKFZ- deutsches Krebsforschungszentrum) spricht in einem Artikel über personalisierte Krebstherapie. Ziel ist es, die Therapie an die individuelle Tumorerkrankung der Patientinnen/Patienten anzupassen, um eine gute antikanzerogene Wirkung (bei geringen Nebenwirkungen) zu erzielen. Diese zielgerichtete Krebstherapie, die auf Biomarker, Tumor-Genom-Sequenzierung und Erbmaterial abzielt, beinhaltet nur einen Bereich des menschlichen Daseins und entspricht nicht dem ganzheitlichen Ansatz der Osteopathie (DKFZ, 2020).

Das „Triune Nature“ (Body-Mind-Spirit-Modell) nach Still stellt im Gegensatz dazu, einen ganzheitlichen Ansatz in der Behandlung dar und ist ein wichtiger Bestandteil des interdisziplinären Teams (Andrew Taylor Still, 1828-1917).

„Die Gehirnflüssigkeit ist das wertvollste bekannte Element im menschlichen Körper ... der logisch denkende Mensch wird begreifen, daß dieser große Lebensstrom angezapft werden muß, um das ausdörrende Feld der Gewebe zu bewässern, bevor die Ernte der Gesundheit für immer verloren geht“ (Magoun, 1976, p. 11).

Dieses Zitat, die zunehmende Zahl der Krebspatientinnen/Krebspatienten in der Praxis und die ineffektiven Behandlungsstrategien veranlassten die Autorin, die Problematik der CIPN bei Zytostatikatherapie genauer zu betrachten.

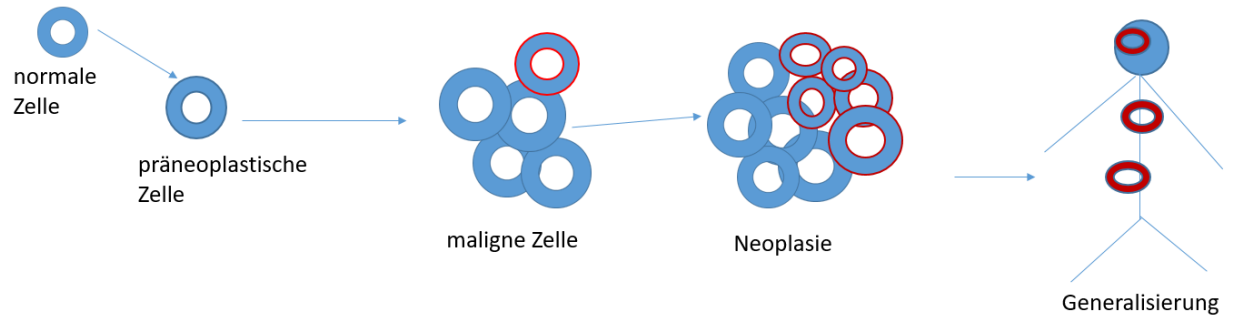
2. Karzinogenese

Laut Definition des Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist ein Tumor (lateinisch = Geschwulst) eine abnormale Vergrößerung eines Gewebes. Sogenannte Neoplasien entstehen, wenn sich körpereigene Zellen eigenständig, fortschreitend und überschießend teilen (DKFZ, 2020). Die Tumorentstehung verläuft in zwei Stufen. Die Änderung der genetischen Information im Zellkern führt zu einer Umwandlung der Zelle in eine Krebszelle und wird als Initiierungsphase bezeichnet. Die Promotionsphase ist durch das Wachstum der Krebszelle zu einem Tumor gekennzeichnet. Lang anhaltende Entzündungsreize und sogenannte Kanzerogene (Krebsgifte) fungieren als Promotoren und beschleunigen das Wachstum in dieser Phase (Huch, Engelhardt, & Schäffler, 2010, p. 79).

Maligne Erkrankungen sind die Folge unterschiedlicher exogener und endogener Faktoren. Zu den exogenen Karzinogenen zählen Medikamente, Chemikalien, ionisierende Strahlung, Infekte (Viren, Bakterien, Protozoen und vor allem chronische Infekte). Unter endogenen karzinogenetischen Störungen zählen Defekte der DNA-Reparatur, Defekte der Regulation epigenetischer Ereignisse und genetische Instabilität (Berger, Engelhardt, Mertelsmann, & Engelhardt, 2006, p. 23).

Genforschungen zur Tumorentstehung betreffen zwei Gruppen von Genen mit gegensätzlicher Wirkung. Proto-Onkogene (wachstumsfördernde Gene) können durch Mutation in Onkogene umgewandelt werden, die das Tumorstadium fördern. Tumorsuppressorgene, wie das p53-Gen, wirken dieser Größenzunahme entgegen, indem eine Hemmung des Zellzyklus erfolgt, um Reparaturen zu ermöglichen, oder indem aufgrund schwerer Schäden eine Apoptose eingeleitet wird. Kommt es zu einem Ausfall der Suppressorgene oder zu Defekten der DNA-Reparaturgene, wird das tumoröse Wachstum nicht mehr gehemmt (Huch et al., 2010, p. 79).

Das Modell der Mehrschritt-Karzinogenese (Abb.1), beschreibt die Entstehung eines malignen Tumors in mehreren Schritten:



Initiation	Promotion	Transformation	Progression	Invasion/Meta-stasen
genetische Veränderung	klonale Expansion	genetische Veränderung	genetische Veränderung	genetische Veränderung
hereditär	endokrin	Telomerase	Wachstumsfaktoren	Angiogenese
Chemikalien	Entzündung	Onkogene	Heterogenität	Proteinasen
Radiatio	Ernährung	Supressorgene	genetische Instabilität	Matrixproteine
Viren		Apoptosestörung		

Abbildung 1: angelehnt an: Modell der Mehrschritt-Karzinogenese (Berger, 2006, p. 23)

3. Krebs und Schmerz

3.1 Kanzerogener Schmerz und Lebensqualität

Berger erklärt, dass 50 – 80% aller Tumorpatientinnen/Tumorpatienten, je nach Tumorart, Grad der Metastasierung, Krankheitsstadium und Tumorlokalisation über Schmerzen klagen. Tumorbedingte Schmerzursachen treten mit einer Häufigkeit von 60 – 90%, therapiebedingte Ursachen zu 10 – 25% auf (Berger et al., 2006, p. 260).

Gemäß Kurtin zeigen die Ergebnisse einer Metaanalyse von 122 Studien zwischen 2007 und 2014 deutliche Ergebnisse bezüglich der Entwicklung von Schmerz.

Die Schmerzentwicklung liegt bei 39,3% nach der Heilbehandlung, 55% während der Antikrebstherapie und 66,4% im fortgeschrittenen, metastasierenden Stadium und im Endstadium der Erkrankung (vgl. Kurtin & Fuoto, 2019).

Karzinogene Schmerzen haben eine große Auswirkung auf die physische und psychische Konstitution. Sie beeinflussen somit auch die familiären und sozialen Bereiche der Betroffenen und führen dadurch zu einer Reduktion der allgemeinen Lebensqualität (Russo & Sundaramurthi, 2019).

Eine einheitliche Definition für allgemeine Lebensqualität existiert nicht. Die World Health Organisation (WHO) definiert die gesundheitsbezogene Lebensqualität 1997 wie folgt:

„Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertesystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Maßstäbe und Anliegen. Es handelt sich um ein breites Konzept, das in komplexer Weise beeinflusst wird durch körperliche Gesundheit einer Person, den psychischen Zustand, die sozialen Beziehungen, die persönlichen Überzeugungen und ihre Stellung zu den hervorstechenden Eigenschaften der Umwelt“ (Renneberg & Hammelstein, 2006, p.29).

Zur Beurteilung der Lebensqualität werden die Selbsteinschätzung der Patientinnen/Patienten (meist durch Fragebögen), Interviewverfahren oder eine Beurteilung von medizinischem Personal eingesetzt. Die Messung mit etablierten Methoden (EORTC-Fragebogen) führen zu einem besseren Verständnis von Nebenwirkungen der Therapien, einer besseren Organisation und Qualität der Behandlung und zu einer klaren Definiton von Abbruchkriterien (Berger et al., 2006, p. 52).

Alter, Geschlecht, Diagnose, Dauer und Krankheitsverlauf sowie psychische Störungen (Depression) stellen wesentliche Einflussgrößen bezüglich der Selbsteinschätzung dar (Ormel et al., 1997).

Das Erforschen der individuellen gesundheitsbezogenen Lebensqualität findet ihren Nutzen in klinischen Studien zur Beurteilung des Therapieverlaufs, den Begleiterscheinungen der Therapie, bis hin zur Feststellung des Therapieerfolgs (Berger et al., 2006).

Kurtin beschreibt in einer Studie die verschiedenen Arten von karzinogenem Schmerz (siehe Tabelle 1):

Tabelle 1: Arten von karzinogenem Schmerz; angelehnt an: (Kurtin, 2019, pp. 284 – 290).

Schmerzsyndrom	Beispiele
somatischer Schmerz (nozizeptiv)	Knochenmetastasen, inguinale Lymphadenopathie
viszeraler Schmerz (nozizeptiv)	Lebermetastasen, Pleuraerguss
neuropathischer Schmerz	Neuralgien der Hirnnerven, Radiculopathie, Herpes-Zoster-Neuralgie
psychogener Schmerz	katastrophieren, antizipatorische Angst vor Schmerz

Der neuropathische Schmerz spielt in dieser These eine wesentliche Rolle und wird deshalb aus all den Schmerzvarianten hervorgehoben.

3.2 Therapiebedingter neuropathischer Schmerz

Chemotherapieinduzierte Neuropathie (CIPN) ist eine belastende und einschränkende Nebenwirkung vieler Chemotherapien (Berger et al., 2006, p. 260). Diese Komplikation ist eine der Hauptursachen für anhaltende Schmerzen bei Krebspatientinnen/Krebspatienten (Faraguhar-Smith & Brown, 2016). Schmerz wird im allgemeinen als eine unangenehme Erfahrung bezeichnet. Es werden, je nach Ort der Schmerzentstehung zwischen somatischen und viszerale Schmerzen unterschieden. Die direkte Schädigung von Nerven und dem daraus resultierenden neuropathischen Schmerz, stellt eine Übergangsform zwischen den beiden Schmerzarten dar (Prometheus, 2018, p. 450). Da dieser Bereich das eigentliche Thema der These darstellt, folgen detaillierte Angaben in einem späteren Kapitel.

4. Therapie

Der stark von der Tumorerkrankung abhängige Therapieansatz kann aus einem operativen Verfahren, einer Strahlentherapie, einer systemisch adjuvanten Therapie oder einer Kombination dieser drei Therapiemöglichkeiten bestehen (Leischner, 2007).

4.1 Operative Therapie

In der Krebsmedizin dienen Operationen vor allem dem Entnahme von Tumorgewebe, entweder zu Untersuchungszwecken oder zur eigentlichen Behandlung. Dabei wird je nach Bedarf zwischen Biopsie (Entnahme von Gewebeproben), Exzision (Entfernung von Gewebe oder Organteilen), Ektomie (Entfernung eines ganzen Organs), Laparoskopie (endoskopische Sichtung oder chirurgischer Eingriff innerhalb der Bauchhöhle) und der Thorakoskopie (endoskopische Sichtung oder chirurgischer Eingriff innerhalb der Brusthöhle) unterschieden (DKFZ, 2020).

Das therapeutische Ziel einer Operation ist die komplette Entfernung des Tumors mit tumorfreien Resektionsrändern (Petru, Fink, Jonat, & Köchli, 2009).

4.2 Strahlentherapie

Laut Sack ist das Ziel der Strahlenbehandlung die Zerstörung der malignen Zelle bei gleichzeitiger Schonung des gesunden Bereichs (Sack, 2007, p. 197). Durch die ionisierenden Strahlen bilden sich toxische Radikale. Durch das verminderte Reparaturvermögen der Krebszelle führt dies zu einem strahleninduzierten Zelltod (Petru et al., 2009, p. 224). Die Höhe der notwendigen Strahlendosis ist von der Größe des Tumors, der Histologie, der O²-Versorgung der Tumorzelle und der Reparaturfähigkeit der Zellen abhängig. Die Strahlenempfindlichkeit der Tumorzelle ist während der Mitose in der G₂-Phase (siehe Seite 25/Abb. 3) erhöht, wodurch diese leichter getötet werden kann (Sack, 2007, pp. 197 – 199).

Eine Verbesserung der Strahlentherapie konnte durch die Entwicklung der konformierenden Strahlentherapie, der Radiochemotherapie, der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) und der Hyperthermie erreicht werden (Petru et al., 2009, p. 224).

4.3 Systemisch adjuvante Therapie

Trotz entsprechender Diagnostik, chirurgischer Intervention, Bestrahlung oder medikamentöser Behandlung kommt es nach einer radikalen Tumorentfernung immer wieder zu Metastasierung in anderen Organen oder zu Rezidiven. Als Grund dafür werden okkulte hämatogene Mikrometastasen angenommen. Durch die adjuvante Therapie sollen diese Metastasierungen bekämpft werden (Jungi & Senn, 1998).

Die Deutsche Krebsgesellschaft, und die Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) entwickeln laufend evidenzbasierte ärztliche Behandlungsleitlinien, um aus den vielen möglichen Konzepten die bestmögliche Therapie wählen zu können (DKFZ, 2020).

4.3.1 Hormontherapie

Das Wachstum hormonabhängiger Tumore wie zB. Prostata-, Mamma-, Nieren- und Pankreaskarzinome kann durch den Entzug oder durch Zufuhr von Hormonen in ihrem Wachstum gehemmt werden. Die Hormonabhängigkeit wird über Rezeptoren vermittelt. In der Tumorzelle erfolgt die Bindung des Hormons an diesen zytoplasmatischen Rezeptor. Dieser Hormonkomplex beeinflusst die Transkription von Genen durch die spezifische Bindung an regulatorische DNA-Abschnitte im Zellkern. Je nach Tumorart kann zwischen einer ablativen oder additiven Hormontherapie unterschieden werden. Hormonrezeptoren sind für Östrogen, Testosteron, Prolaktin und Kortison nachgewiesen (Seeber & Schütte, 2007, p. 90).

4.3.2 Chemotherapie und chemotherapeutische Agenden

Chemotherapeutika oder Zytostatika werden laut Seeber und Schütte zur Behandlung bösartiger Tumore eingesetzt. Die antineoplastisch wirksamen Substanzen zielen auf die zelleigene DNA ab, die als Informationsspeicher für die Zellfunktion dient. Mustargen, Busulfan, Chlorambucil, Melphalan und Thiotepa bewirken eine Verknüpfung von Basen der DNA innerhalb oder zwischen den Strängen und zählen zu den bifunktionellen Alkylanzien (vgl. Seeber & Schütte, 2007, p. 82).

Platinkomplexe zählen zu den bifunktionellen Alkylanzien, die die Fähigkeit besitzen, Crosslinks auszubilden.

Es werden „Intrastrand Crosslinks“ (innerhalb eines Stranges) und „Interstrand Crosslinks“ (zwischen den Strängen) unterschieden. Aufgrund der erheblichen Nebenwirkungen wurden sogenannte „Prodrugs“ entwickelt, die die enzymatische Aktivierung von Monooxygenasen durch Cytochrom P-450 benötigen. Procarbazin zählt zu den monofunktionellen Alkylanzien, die nur nach enzymatischer Hydroxylierung therapeutisch wirksam werden. Nitroseharbstoffe weisen einen lipophilen Charakter auf und zählen ebenso zu monofunktionellen Substanzen (Seeber & Schütte, 2007, pp. 82 – 83).

In den 1950er und 60er Jahren entstand das Konzept der Antimetaboliten, die in der Lage sind, die Synthesewege zum Aufbau der RNA und DNA zu blockieren. Durch verbesserte Screeningmethoden wurden Naturstoffe wie Vinca-Alkaloide, Anthrazykline, Epipodophyllotoxine und Taxane identifiziert. Diese Naturstoffe (natürlich vorkommende Antibiotika) binden sich an Tubulin, einem Baustein der Mikrotubuli, zeigen aber unterschiedliche Wirkungsweisen. So beschleunigen Taxane den Aufbau der Mikrotubuli und Vinka-Alkaloide unterbinden die Polymerisation (vgl. Seeber & Schütte, 2007, pp. 82 – 83).

Die nachfolgenden Abschnitte dienen der Übersicht der zytostatischen Therapiemöglichkeiten. Die genaue Pathophysiologie wird in einem späteren Kapitel genauer erläutert.

Der Schwerpunkt dieser These liegt auf der chemoinduzierten Polyneuropathie, deshalb werden in weiterer Folge Substanzen mit hoher chemoinduzierter Inzidenz (CIN) in Abbildung 2 genauer betrachtet:

Zytostatika mit hoher CIPN-Inzidenz			
Substanzgruppe/ Substanz	Klinik	Inzidenz %	Anmerkung
Antikörperkonjugate			
Brentuximab- Vedotin	Sensible axonale Neuropathie mit Parästhesien, Reflexverlust, Pallhypästhesie	22-60	Motorische Neuropathien in ≈6%; zT. schwer
Platinkomplexe „Coasting“-Phänomen			
Cisplatin	Sensible axonale Neuropathie mit Par- und Dysästhesien, Hypästhesien, Pallhypästhesien, Reflexverlust, sensible Ataxie	53- 68	selten autonome Neuropathie mit orthostatischer Dysregulation
Carboplatin	siehe Cisplatin	10-27	Geringe Neurotoxizität
Oxaliplatin	akut: durch Kälte verschlechterte bzw. triggerbare Par- und Dysästhesien chronisch: siehe Cisplatin	68-92	Motorische Neuropathien (1 – 3%), Muskelkrämpfe (11 – 17%)
Proteasominhibitoren			
Bortezomib	sensible, vorwiegend axonale Neuropathie häufig mit neuropathischen Schmerzen, gestörter Propriozeption, Reflexverlust; bei ≤10% autonome und motorische Neuropathie	36-64	Geringere Neuropathie Inzidenz bei subkutaner Applikation
Taxane			
Paclitaxel	sensible, vorwiegend axonale Neuropathie häufig mit Par- und Hypästhesien, neuropathischen Schmerzen, gestörter Propriozeption, Hypästhesien und Reflexverlust; motorische und autonome Neuropathien möglich	57-82	Schmerzsyndrom 1-3 Tage nach Paclitaxel-Gabe mit Arthralgien und Myalgien, rasche Rückbildung innerhalb von 7 Tagen
Docetaxel	siehe Paclitaxel	43-64	je nach Studienprotokoll etwas geringere Neurotoxizität im Vergleich mit Paclitaxel
Vinca-Alkaloide			
Vincristin	sensible>autonome>motorische Neuropathien mit Parästhesien, Hypästhesie, zT. chronische neuropathischen Schmerzen, Reflexverlust; bei autonomer Neuropathie: abdominelle Schmerzen, Obstipation, Impotenz, orthostatische Hypotension	43-91	selten nach progredienten Tetraparesen bei Vorschädigung des peripheren Nervensystems

Abbildung 2: CIN, chemoinduzierte Neuropathien; angelehnt an: (Boehmerle, Huehnchen, & Endres, 2015)

4.3.2.1 Taxane

Zu den Vertretern dieser Gruppe zählen halbsynthetische Taxane (Docetaxel, Cabazitaxel), natürliche Taxane (Paclitaxel) und Humanserumalbumin-gebundene Nanopartikel. Taxane sind aus Eiben gewonnene Zytostatika, deren Wirkungsweise auf der Stabilisierung des Tubulinzytoskeletts und der dadurch entstehenden Inhibition der Zellteilung beruht (Boehmerle, Huehnchen, & Endres, 2015).

„Nanoparticle albumin-bound paclitaxel“ (Nab-Paclitaxel) ist eine neuartige Rezeptur, welche Humanserumalbumin beinhaltet, um die Resorptionsfähigkeit des Tumors zu erhöhen und gleichzeitig allergische Reaktionen zu reduzieren. Cabazitaxel, ein halbsynthetisches Taxan, unterstützt die Verringerung von Resistenzen gegen Paclitaxel und Docetaxel (Tamburin et al., 2019).

Docetaxel und Paclitaxel werden für die Behandlung von Brust-, Lungen-, Pankreas-, gynäkologischen und anderen soliden Tumoren eingesetzt. Trotz der ähnlichen Wirkungsweise können feine pharmakologische, pharmakodynamische und pharmakokinetische Unterschiede festgestellt werden, aus denen verschiedenartige klinische Effekte resultieren. Docetaxel bindet sich mit einer größeren Neigung an Tubulin als Paclitaxel und verursacht eine Hemmung des Zellzyklus eher in der S-Phase als in der G2-M-Phase. Beide können die Bluthirnschranke nicht durchbrechen (Starobova & Vetter, 2017).

Paclitaxel findet sich häufig in den dorsalen Hinterwurzelganglien, wobei der verantwortliche Mechanismus dafür weitgehend unbekannt ist, ebenso wie die Beteiligung der beiden Taxane an der Entwicklung der chemoinduzierten Polyneuropathie (CIPN). Paclitaxel zeigt eine 52 – 82%ige, und Docetaxel eine 43 – 63%ige Inzidenz zur chemoinduzierten Neuropathie (CIN) (Starobova & Vetter, 2017).

Taxaninduzierte Polyneuropathie (TIPN) zählt zu den therapielimitierenden chemotherapeutischen Begleiterscheinungen, die einen großen Einfluss auf die Erfolgsaussichten der Therapie und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen haben (Tamburin et al., 2019).

4.3.2.2 Platinkomplexe

Die Wirkung von Cisplatin, Carboplatin und Oxaliplatin beruht auf einer Quervernetzung von DNA-Strängen. Dadurch wird die DNA-Synthese behindert und die Apoptose in Krebszellen induziert. In der englischen Literatur wird nach Verabreichung von Platinkomplexen ein sogenanntes „Coasting-Phänomen“ beschrieben, das eine häufig auftretende Verschlechterung der Neuropathie beschreibt. Cisplatin wird auch als „Penicillin der Tumorthherapie“ bezeichnet und hat einen hohen Stellenwert in der Behandlung von Malignomen. Die Inzidenz der chemoinduzierten Neuropathie (CIN) liegt bei 53 – 68% (Boehmerle et al., 2015).

Die Remission der Neuropathie ist unvollständig und zeigt eine Persistenz von Symptomen über Jahrzehnte. Carboplatin zeigt eine vergleichbare Wirkungsweise mit geringeren neurotoxischen Nebenwirkungen. Die CIN-Inzidenz liegt bei 10 – 27%.

Oxaliplatin wird vorwiegend für die Therapie kolorektaler Karzinome eingesetzt. Neuropathien treten mit einer Häufigkeit von 68 – 92%, wobei zwei Syndrome unterschieden werden. In erster Linie entstehen durch Kältereize ausgelöste Dys- und Parästhesien, die sich innerhalb von Tagen oder Wochen wieder zurückbilden. In weiterer Folge kommt es je nach Höhe der kumulativen Dosis zur Bildung einer chronischen Neuropathie (Boehmerle et al., 2015).

4.3.2.3 Vinka-Alkaloide

Diese chemotherapeutischen Agenden können aus der *Catharantus roseus* (Madagaskar Immergrün) gewonnen bzw. aus den enthaltenen Vorstufen synthetisiert werden. Sie binden sich an Tubulinindimere, stoppen den Aufbau des Tubulinzytoskeletts und hemmen den Zellzyklus in der Metaphase. Vincristin wird in Kombinationstherapien hämatologischer Malignome und solider Tumore eingesetzt (Boehmerle et al., 2015).

Die Häufigkeit einer CIN liegt bei 41 – 91%. Je nach Höhe der kumulativen Dosis kommt es zu unterschiedlichen Symptomausprägungen. Eine Dosis von 4mg/m² führt zu einem Verlust des Achillessehnenreflexes, 6mg/m² führen bei 40% der Betroffenen zu einer motorischen Neuropathie mit Paresen der Hand- und Fußmuskulatur. Sensible Neuropathien mit Par-, Hypästhesien und Schmerzen treten früher und häufiger auf als motorische Neuropathien (Boehmerle et al., 2015).

Ein prädisponierender Faktor für einen massiven Verlauf bis hin zur Tetraplegie kann eine Vorschädigung im Bereich des peripheren Nervensystems sein. Eine Beteiligung des autonomen Nervensystems zeigt sich durch abdominelle Schmerzen und Obstipation bei bis zu 50% der Patientinnen/Patienten. Des Weiteren kann bei hohen kumulativen Dosen ein „Coasting-Phänomen“ (die Möglichkeit, dass Symptome nach Ende der Therapie oder verzögert auftreten und in der Intensität variieren können, beobachtet werden) (Boehmerle et al., 2015).

4.3.2.4 Proteasominhibitoren

In der zellulären Proteinhomeostase spielt das Proteasom eine wichtige Rolle, da es durch diesen Proteinkomplex zum Abbau von ubiquitinierten intrazellulären Proteinen kommt. Anwendung findet dieser Komplex beim multiplen Myelom und als eventuell neue Behandlungsmöglichkeit für antikörpervermittelte Erkrankungen (Boehmerle et al., 2015).

Bortezomib führt bei einer Inzidenz von 36 – 64% zur Entwicklung von distal betonten neuropathischen Schmerzen, verminderten Muskeleigenreflexen, Sensibilitätsstörungen und bei 10% zu motorischen Neuropathien. Bei 50% der Neuropathien können sich sogenannte isolierte „Small-fibre-Neuropathien“ entwickeln (Boehmerle et al., 2015).

„Small-fibre-Neuropathien“ sind gekennzeichnet durch brennende Schmerzen mit Dys- und Parästhesien an Zehen und Füßen, seltener an Händen und Fingern, gelegentlich begleitet von einem Taubheitsgefühl (Sommer et al., 2018).

4.3.3 Cannabinoide in der Krebstherapie

Gemäß Dariš et al. wurden Cannabinoide bereits während der Han Dynastie und in der Ayurvedischen Medizin zur Bekämpfung von rheumatischen Beschwerden, Erkrankungen der weiblichen Reproduktionsorgane, neurologischen, respiratorischen, gastrointestinalen und urogenitalen Beschwerdebildern und bei einer Vielzahl von Infektionserkrankungen eingesetzt. Der Einsatz der Cannabinoide im Bereich der Palliativmedizin und deren antikanzerogenen Wirkung wurde in den letzten Jahren in zahlreichen Studien untersucht. Phytocannabinoide und synthetisch hergestellte Cannabinoide können mit den Komponenten des Endocannabinoiden Systems (ECS) oder anderen Zellwegen interagieren und somit Einfluss auf bestimmte Erkrankungen nehmen (vgl. Dariš, Tancer Verboten, Knez, & Ferk, 2019).

Das ECS besteht aus zwei Arten von Cannabinoidrezeptoren (CB1-Rezeptoren und CB2-Rezeptoren).

Eine weitere Komponente bilden Endocannabinoide. Dazu zählen endogene Liganden wie Anandamid, N-Arachidonylethanolamid (AEA) und 2 Arachidonoylglycerol (2 AG).

Auch eine wichtige Rolle spielen metabolische Enzyme, wie die Fettsäurehydrolase (FAAH) und die Monoglycerid-Lipase (MAG Lipase) (vgl. Dariš et al., 2019).

Phytocannabinoide gehören zu den Pflanzenderivaten, die Cannabinoidrezeptoren stimulieren und in vier Gruppen eingeteilt werden. Dazu zählen die klassischen Cannabinoide, bityklische Cannabinoide, Säureamide sowie Ester und Aminoalkylindole (AAls). Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) sind die am häufigsten natürlich vorkommenden Cannabinoide (Nikan, Nabavi, & Manayi, 2016).

Das ECS reguliert entsprechende Rezeptoren und die Ausschüttung von Proteinen, die an der Produktion und dem Abbau von Endocannabinoiden beteiligt sind. Endocannabinoide interagieren mit verschiedenen Rezeptoren. CB1-Rezeptoren sind vorwiegend im zentralen Nervensystem (ZNS) und in einigen peripheren Geweben (wie Magen-Darm-Trakt, Herz, Blutgefäßen, Milz und Hoden) zu finden. CB2 Rezeptoren befinden sich vor allem an der Oberfläche von Immunzellen (Nikan et al., 2016).

Das ECS spielt eine große Rolle bei vielen pathologischen und physiologischen Prozessen. Die direkten regulatorischen Auswirkungen betreffen die Nahrungsaufnahme, die Thermoregulation, den intraokularen Druck, die Wahrnehmung, die Muskelkontrolle, die Emotionen und die Erinnerungen, die Erregungsleitung im ZNS, die Schmerzregulation, die Immunmodulation, die Entzündungsreaktionen, die Regulation des Energiehaushaltes und die Krebszellsignalisierung (Dariš et al., 2019).

In einem Review schrieb McPartland (2008) über die verschiedensten Wirkungen des Endocannabinoiden Systems auf den Körper, dessen selbstregulatorische Mechanismen und dessen Selbstheilungskräfte (McPartland, 2008).

Die durch den ECS vermittelten Einflüsse auf hormoneller, vaskulärer und neurovegetativer Ebene beeinflussen auch die Homöostase im Körper (Liem, 2013, p. 293).

Weitere Wirkungen sind:

- Einfluss auf das autonome und zentrale Nervensystem (reduzierte Abgabe von klassischen Neurotransmittern), Neuroprotektion
- embryologische Entwicklung (Proliferation und Differenzierung von Stammzellen)
- Senkung eines erhöhten Parasympathikus und antiemetische Wirkung
- blutdrucksenkend
- Hemmung von Norepinephrin und somit Dämpfen von sympathisch verursachten Schmerzen durch die Wirkung auf die Hormonachsen HPA (Hypothalamus/Hypophyse/ Nebennierenrinde) und HLN (Hypothalamus/IV. Ventrikel/ Noradrenalin)
- Knochen-Knorpelstoffwechsel (stimulieren Osteoblasten und hemmen die Osteoklastenfunktion)
- entzündungshemmende Wirkung (zB. Morbus Chron, Arteriosklerose), Modulation des Zellstoffwechsels
- biologischer Oszillator mit Auswirkungen auf die thorakale Respiration, die Herzfrequenz und Herzkontraktion, gastrointestinale Beweglichkeit und Peristaltik
- antikarzinogene Wirkung durch Apoptose der Krebszellen und somit Hemmung des Tumorwachstums bei Brust-, Lungen-, Prostata- und anderen Krebsarten, wie zB. hämatologischen oder lymphatischen Erkrankungen (Mc Partland, 2008)

Die Pathophysiologie von Krebs und die Rolle des ECS ist laut Dariš et al. noch nicht ganz klar. Dies zeigt sich in den unterschiedlichen Studienergebnissen. Einzelne Studien deuten darauf hin, dass es zu einer Hochregulation von CB-Rezeptoren in Tumorgewebe kommt. Die vermehrte Ausschüttung von ECS-Komponenten (Rezeptoren, Liganden, Enzyme) korreliert mit der Aggressivität des Tumors. Andere Studien beschreiben eine vermehrte Ausschüttung von endocannabinoid senkenden Enzymen in aggressiven Tumoren und Tumorzelllinien (Dariš et al., 2019).

Tierstudien und experimentelle Studien zeigten hingegen, dass die Aktivierung von CB Rezeptoren durch Cannabinoide eine antikanzerogene Wirkung bei verschiedenen Krebsarten, abhängig von der Medikamentendosis und Medikamentenkonzentration, aufweisen. Noch völlig unklar sind die zellulären Prozesse (Zellzyklus, Zellproliferation, Zelltod) und die Wechselwirkung zwischen den Cannabinoiden und dem Immunsystem. Aus diesem Grund weist Dariš darauf hin, wie wichtig es ist, innerhalb der Krebstherapie das Risiko des Tumorwachstums der proliferativen Wirkung der Cannabinoide gegenüberzustellen (vgl. Dariš et al., 2019).

Die Entstehung und Progression von Prostata-, Brust- sowie Knochenkrebs und ihren Begleiterscheinungen (zB. Schmerzsyndromen) kann durch das ECS unterdrückt werden, wohingegen bei anderen Krebsarten (inklusive Lungen-, Hautkrebs und Kopftumoren) durch die Aktivierung von ECS-Signalsystemen eine antikanzerogene Wirkung erzielt werden kann (Nikan et al., 2016).

Die genauen chemischen Vorgänge und Signalwege des ECS wären ein interessantes Thema für eine weitere Studie, würde aber in dieser These den Rahmen sprengen.

5. CIPN

Chemotherapie induzierte Neuropathie (CIPN) ist eine häufige Nebenwirkung neurotoxischer Medikamente und eine der Hauptursachen für persistierende Schmerzen bei Krebspatientinnen/Krebspatienten (Farguhar-Smith & Brown, 2016).

Die Entwicklung solcher Neuropathien, und der oftmals damit verbundenen Anpassung bzw. Reduktion der Chemotherapiedosis oder die Beendigung dieser, führt zu einem Anstieg der Morbidität und der Mortalität bei Krebspatientinnen/Krebspatienten (Seretny et al., 2014).

5.1 Klinik

Die Patientinnen/Patienten benennen Symptome wie Schmerzen, Taubheit, Parästhesien, verminderter Propriozeption, Sensibilitätsstörungen und Gangunsicherheit, die mit einem höheren Sturzrisiko einhergehen. Funktionelle Beeinträchtigungen führen zu Einschränkungen der Mobilität, begünstigen Krankenhausaufenthalte und erhöhen die Mortalitätsrate (Kneis et al., 2019).

Tamburin beschreibt die chemoinduzierte Polyneuropathie als eine axonale, vor allem distal betonte, sensorische Neuropathie, die durch mikrotubuläre Umbauten und der daraus resultierenden Zerstörung der peripheren Axone, gekennzeichnet ist. Sie ist symmetrisch und entspricht einer „Dying-Back-Neuropathie“. Die sensorischen Veränderungen beginnen distal bei Fingern und Zehen. Die Parästhesien reichen bis zum Knöchel, manchmal bis zum Unterschenkel, betreffen Hand und Handgelenk und werden als handschuh- und sockenförmig beschrieben. Die Nervenschädigung kann alle Faseranteile des peripheren Nervs betreffen. Lange, myelinisierte Nervenfasern (A-Beta-Fasern) sind häufiger und schwerer betroffen (vgl. Tamburin et al., 2019).

Zu den Symptomen zählen Taubheit (100%), Kribbeln (80%), Dysästhesien (60%), neuropathische Schmerzen (50%), gestörtes Temperaturempfinden, nadelstichartige Missempfindungen bei teilweise normalem Vibrationsempfinden. Ein positives Rombergzeichen und Anzeichen für eine sensorische Ataxie können ein Hinweis für eine schwere Schädigung der A-Beta-Fasern sein. Die physiologische Reflexaktivität ist herabgesetzt bzw. vollständig aufgehoben (vgl. Tamburin et al., 2019). Bei 50% der Neuropathien können sich sogenannte isolierte „Small-fibre“-Neuropathien entwickeln (Boehmerle et al., 2015).

Gemäß Tamburin können höhere Chemotherapiedosen zu einer motorischen Beeinträchtigung führen oder Anzeichen einer proximalen Schwäche zeigen. In seltenen Fällen und bei prädisponierenden Faktoren, wie Diabetes und Bluthochdruck, kann es zu einer begleitenden Myositis kommen oder zu einer Beteiligung von Hirnnerven. Kardiovagale autonome Dysfunktionen des Herzens werden vor allem bei Verabreichung von Paklitaxel beschrieben. Veränderungen im Bereich der Propriozeption und des autonomen Nervensystems können zu Ataxie, Schwindel, orthostatischer Hypotension und somit zu Gang- und Gleichgewichtsstörungen führen. Besonders gefährdet sind ältere, multimorbide Patientinnen/Patienten mit bestehender Neuropathie anderer Ursache (vgl. Tamburin et al., 2019).

5.2 Häufigkeit

2017 gab es in Österreich 41.389 Krebsneuerkrankungen (22.442 Männer und 18.947 Frauen). Jährlich sterben ein Viertel der Betroffenen an dieser Erkrankung. 357.781 Personen lebten 2017 mit der Diagnose Krebs (Statistik Austria, 2020, p. 10).

68% der Erkrankten entwickeln bei entsprechender Chemotherapie eine CIPN innerhalb der ersten Monate der Behandlung und beinahe ein Drittel der Patientinnen/Patienten muss damit rechnen, danach an einer chronischen peripheren Neuropathie zu leiden, was einen negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit sich bringt. Die gesellschaftlichen und wirtschaftlichen Auswirkungen durch diese Erkrankung und deren Behandlung sind enorm. Laut Henry L. Blanton entwickeln sogar 40 – 80 % der Betroffenen eine entsprechende Symptomatik (Blanton et al., 2019).

Die CIPN Prävalenz liegt einen Monat nach Beendigung der neurotoxischen Chemotherapie bei 68,1%, nach 3 Monaten bei 60% und nach 6 Monaten bei 30%. In vielen Studien werden leichte Fälle von CIPN nicht immer berücksichtigt, somit wird die Inzidenz von 19% – 85% als noch höher geschätzt (Seretny et al., 2014).

Die Art der neuropathischen Beschwerden und der Symptome hängt von der neurotoxischen Substanz und ihrer Pathophysiologie ab (Koeppen, 2018).

Starobova beschreibt 6 Substanzen, die Einfluss auf die peripheren sensorischen und motorischen Motoneuronen aufweisen, und somit an der Entstehung einer CIPN mitbeteiligt sind. Zu den Chemotherapeutika mit hoher CIPN-Prävalenz zählen:

- die Platinderivate (Oxaliplatin und Cisplatin, 53 – 68%)
- Proteasominhibitoren (Portezombid, 36 – 64%)
- Epothilone (Ixabepilone 88%)
- Vincaalkaloide (Vincristine und Vinblastine, 41 – 91%)
- Taxane (Paklitaxel und Docetaxel, 43 – 82%) und
- Immunmodulatoren

Die hohe Erfolgsrate dieser Chemotherapeutika hat zu einem ständigen Anstieg der Überlebensrate der Patientinnen/Patienten geführt und somit auch zu einer steigenden Zahl jener, die an neuropathischen Schmerzen leiden (Starobova & Vetter, 2017).

Die genaue Pathophysiologie wird in dieser These an anderer Stelle erläutert.

5.3 Risikofaktoren für die Entstehung der CIPN

Es existieren zahlreiche Studien, die die Risikofaktoren für die Entstehung einer CIPN analysieren. Neben vielen anderen zählen Fettleibigkeit und Übergewicht zu den größten Risikofaktoren. Bei einem erhöhten Body-Mass-Index (BMI) von über 30 ist laut einer Brustkrebsstudie (n=150) das Risiko fünfmal so hoch eine CIPN zu entwickeln, als bei einem BMI von 25. Zusätzlich erschwerend gilt ein erhöhter Körperoberflächenwert (BSA), wobei neben all diesen Werten bereits eine mäßige bis intensive körperliche Aktivität als Risikominderung gilt (Tamburin et al., 2019).

In zweiter Linie werden Komorbiditäten für die CIPN-Entstehung verantwortlich gemacht. Diabetes und diabetische Komplikationen führen zu einer höheren Intensität und zu einer schlechteren Rückbildung der CIPN-Symptomatik (Tamburin et al., 2019).

Dies wird aber nicht in allen Studien gleichermaßen bestätigt. Studien über Epithelione zeigen kein erhöhtes Risiko durch Diabetes oder im Zusammenhang mit dem Alter, weisen aber auf pre-existierende Neuropathien als Entstehungsfaktor hin (Tamburin et al., 2019).

Ungefähr 70% der Patientinnen/Patienten entwickeln ein akutes Schmerzsyndrom (TAPS) nach der ersten Behandlung. Das Syndrom beinhaltet akute Myalgien und Arthralgien, vorwiegend in der Schultermuskulatur, in paraspinaler und distaler Muskulatur. Als Ursache gilt eine Neuroinflammation durch rasche Infiltration von Makrophagen, abhängig von der Medikamentendosis und der Infusionsdauer. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Entzündung und der Entwicklung einer chronischen CIPN gilt als wahrscheinlich (Tamburin et al., 2019).

Als zusätzliches Risiko gelten Antioxidantien, indem sie die CIPN-Problematik verlängern. Weiters führen Medikamente, vor allem kardiovaskuläre Präparate zu einer notwendigen Dosismodifikation. Einige wenige Studien berichten über den Einfluss von Vorbehandlungen, dem Serum-Albumin-Level, Progesteronrezeptor-Zuständen und den von Metastasen. Pharmakogenetische Risikofaktoren werden in Studien, in denen das polygene Risikoprofil untersucht wird, benannt (Tamburin et al., 2019).

Einzelne Nukleotid Polymorphismus (SNPs) wurden in Genen nachgewiesen, die in direktem Zusammenhang mit Arzneimitteltransportern (Cytochrome P450, CYP2C8, ABC-Transporter ABCC2, CYP3A4), Axonversorgung und Reparaturmechanismen (Ephron-Typ-A-Transporter EPHA, Betatubulin (TUBB2A), Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung (CMT assoziierte Gene, ARHGEF10) stehen (Tamburin et al., 2019).

Die Ergebnisse zahlreicher Studien deuten darauf hin, dass die Nutzung genetischer Pfade die Neurotoxizität unterstützen. Analysen weisen auf eine zusätzliche erbliche Komponente hin, die vor allem bei Genen, die zuständig für das Neuronenwachstum sind, eine hohe Bedeutung bezüglich der Anfälligkeit der CIPN darstellt. Docetaxel führt zum Beispiel zu einer Reduktion von VAC14 bei peripheren neuronalen Zellen. Die dadurch verminderte Neuritenausprossung, und einer dadurch bedingten schlechteren Neuroregeneration bestätigt die genetische Komponente bezüglich des erhöhten Inzidenz zu Neuropathien (Tamburin et al., 2019).

„Genome wide association studies“ (GWAS) zeigen ein erhöhtes Risiko bei biologischen Genen, vor allem jenen, die im Zusammenhang mit mikrotubulären Strukturen (FGD4), mit der Neuroregeneration (VAC14), neurologischer Entwicklung (EPHA5, FDZ3) und mit Ephrinrezeptoren stehen. Die Wahrscheinlichkeit, dass mehrere Gene an der Entwicklung der CIPN beteiligt sind, wird auch in einem Multigenmodell beschrieben (Tamburin et al., 2019).

Weitere identifizierte Gene mit Einfluss auf die CIPN-Inzidenz, neben den bereits früher erwähnten, sind: PRX, ARHGEF10, SBF2 und NXN (Tamburin et al., 2019).

Als protektiver Faktor gelten Multivitamine, Autoimmunerkrankungen, längere Infusionsdauer bei der Verabreichung, das TUBB2A-Gen und vor allem aber geringere Chemotherapiedosen. TUBB2A codiert für Beta-Tubulin, einem Hauptbestandteil der Mikrotubuli. Dies ist eine Struktur, die im engen Zusammenhang mit der Neurotoxizität bei Paclitaxelmedikation steht. TUBB2A erhöht die Transkriptionsrate und schützt die Zelle vor dem Paclitaxelgift (Tamburin et al., 2019).

Laut Berger sind die Wirkungen der einzelnen chemotherapeutischen Agenden und deren Einfluss auf die Tumorzelle in der heutigen Medizin sehr gut untersucht.

Die Angriffspunkte der gebräuchlichen Zytostatika liegen in den folgenden Bereichen:

- der RNA (Topoisomerasehemmer)
- der DNA-Synthese (Polymerasehemmer, DNA-Alkylantien, Interkalation)
- der Zellteilung (Mitosehemmer) und der Proteinsynthese (Proteinabbau)
- der Nukleinsäuresynthese (Purinantagonisten, Pyrimidinantagonisten, Ribonukleotidreduktasehemmer) (Berger et al., 2006, p. 92)

Die Wirkung der Zytostatika in den einzelnen Phasen des Zellzyklus zeigt sich in der folgenden Abbildung 4:

Zellzyklus und Phasenspezifität von Zytostatika

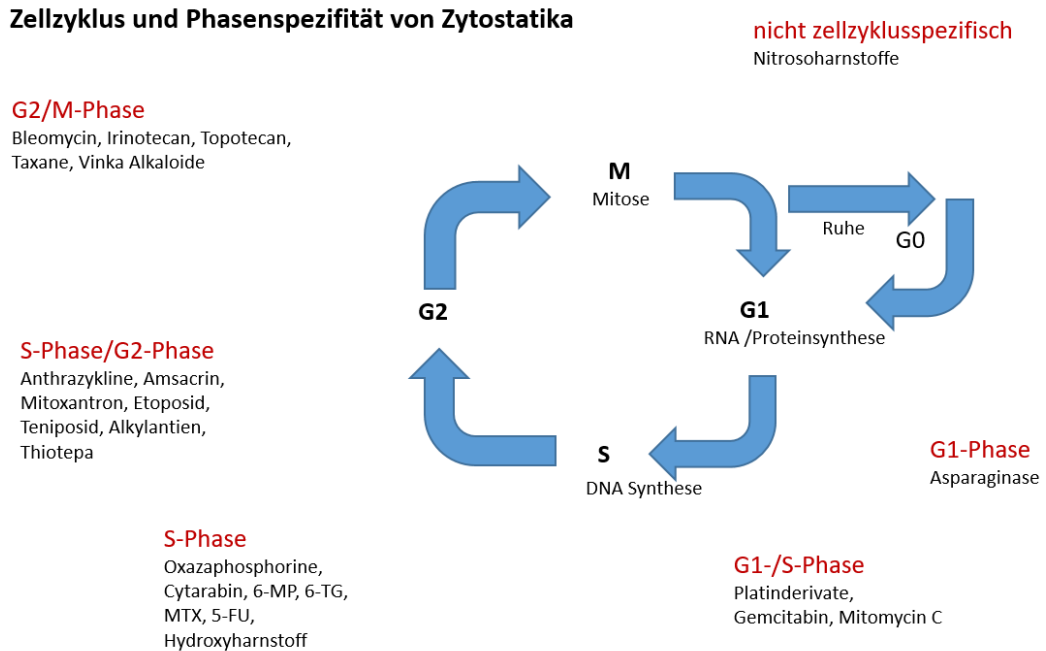


Abbildung 4: Zellzyklus und Phasenspezifität der Zytostatika; angelehnt an (Berger, 2006, p. 93)

Da die Zahl der Zytostatika und die Beschreibung ihrer Wirkmechanismen den Rahmen dieser These sprengen würden, werden in der folgenden Tabelle jene mit einer hohen CIPN-Inzidenz zusammengefasst.

Tabelle 2: Charakterisierung der Zytostatika, angelehnt an: „Das rote Buch“: Hämatologie und Internistische Onkologie (Berger et al., 2006, pp. 104 – 148)

Zytostatika	Wirkmechanismus	Zellzyklus	Kumulative Dosis
Cisplatin (Platinderivat)	kovalente Bindung von Platinkomplexen an DNA, RNA	G1/S-Phase	>100–200mg/m ² Ototoxizität, CIPN, Geschmacksstörungen, Sehstörung, Opticuneuritis, Schwindel, selten fokale Encephalopathie
Paclitaxel (Taxanderivat)	Stabilisierung von Tubulinpolymeren, Mitosearrest, Hemmung der Spindelfunktion	M-Phase	>1000mg/m ² oder Einzeldosen von >175mg/m ² Parästhesien, Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Sehstörungen, selten paralytischer Ileus
Vinblastin, Vincristin (Alkaloid aus Vinca rosea)	Bindung an Tubulin, Senken der Mitosespindelbildung Mitosearrest, RNA-Synthesehemmung	G2/M-Phase	bei Gesamtdosen >20mg/ m ² t Parästhesien, mäßiggradige CIPN, selten motorische Störungen
Docetaxel (Taxanderivat)	Stabilisierung von Tubulinpolymeren, Hemmung der Spindelfunktion, Mitosearrest	M-Phase	>400mg/m ² Parästhesien und motorische Störungen, selten paralytischer Ileus und Sehstörungen, Krampfanfälle und Schwäche
Carboplatin (Platinderivat)	kovalente Bindung von DNA und Proteinen, DNA-Interkalation, Strangbrüche	G1/S-Phase	selten Optikusneuritis und Hörstörungen, CIPN bei Patientinnen/Patienten >65 Jahren
5-Fluorouracil (5FU) Antimetabolit	Hemmung der Thymidylat-Synthetase, Einbau in die RNA, Hemmung der RNA-Synthese	S-Phase	selten Somnolenz, Verwirrtheit, reversible zerebelläre Störungen: Ataxie, Schwindel, Sprachstörungen
Oxaliplatin (Platinderivat)	Platin-DNA-Synthesehemmung, Crosslinks, RNA-Synthesehemmung, Hemmung von DNA-Reparaturmechanismen	nicht zellzyklusspezifisch, auch in G0-Phase wirksam	>900–1000mg/m ² verstärkt durch Kälteexposition, akut: CIPN und laryngeale und pharyngeale Dysästhesien mit Erstickungsgefühl, verstärkt durch Kälte chronisch: CIPN, Dysästhesien und Parästhesien

Starobova spricht davon, dass noch nicht ganz geklärt ist, ob diese gewünschten Effekte auf die Tumorzelle bzw. auf sich schnell teilende Zellen, auch mit den unerwünschten Nebeneffekten, wie es bei der chemoinduzierten Neuropathie beschrieben ist, in Zusammenhang stehen (Starobova & Vetter, 2017).

Verschiedene Zytostatika zeigen unterschiedliche Nebeneffekte. Carboplatin beeinflusst das hämatopoetische System, wohingegen Cisplatin oder Oxaliplatin CIPN-Symptome hervorrufen. Vincaalkaloide können alle Neuropathien verursachen, obwohl es auch innerhalb dieser Gruppe starke Unterschiede gibt. Vinblastin, Vinflunin und Vinorelbin zeigen weniger häufig negative Begleitsymptome als Vincristin (Starobova & Vetter, 2017).

Diese Effekte können nicht nur aufgrund der Potenz der Medikamente, deren pharmakokinetische und metabolischen Eigenschaften erklärt werden, vielmehr unterstützt eine multifaktorielle Pathophysiologie die Entwicklung der CIPN (vgl. Starobova & Vetter, 2017).

Berger et al. beschreiben die Nebenwirkungen aller Zytostatika als vielfältig. Sie betreffen das Knochenmark, den Gastrointestinaltrakt, die Leber, das Herz-Kreislaufsystem, die Niere, die Haut, das Nervensystem und die Reproduktionsorgane (Berger et al., 2006, pp. 104 – 148).

Die zahlreichen Symptome sind substanzabhängig und reichen von Übelkeit bis Erbrechen, Appetitlosigkeit, Dermatitis, Elektrolytveränderungen, Leuko- und Thrombopenien, Anämien, Rhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Myalgien und Arthralgien und bis hin zu sonstigen Symptomen wie Infertilität, Müdigkeit und Leistungsminderung (vgl. Berger et al., 2006, pp. 104 – 148).

Der Mechanismus der gebräuchliche Zytostatika wird in der folgenden Abbildung 5 beschrieben:

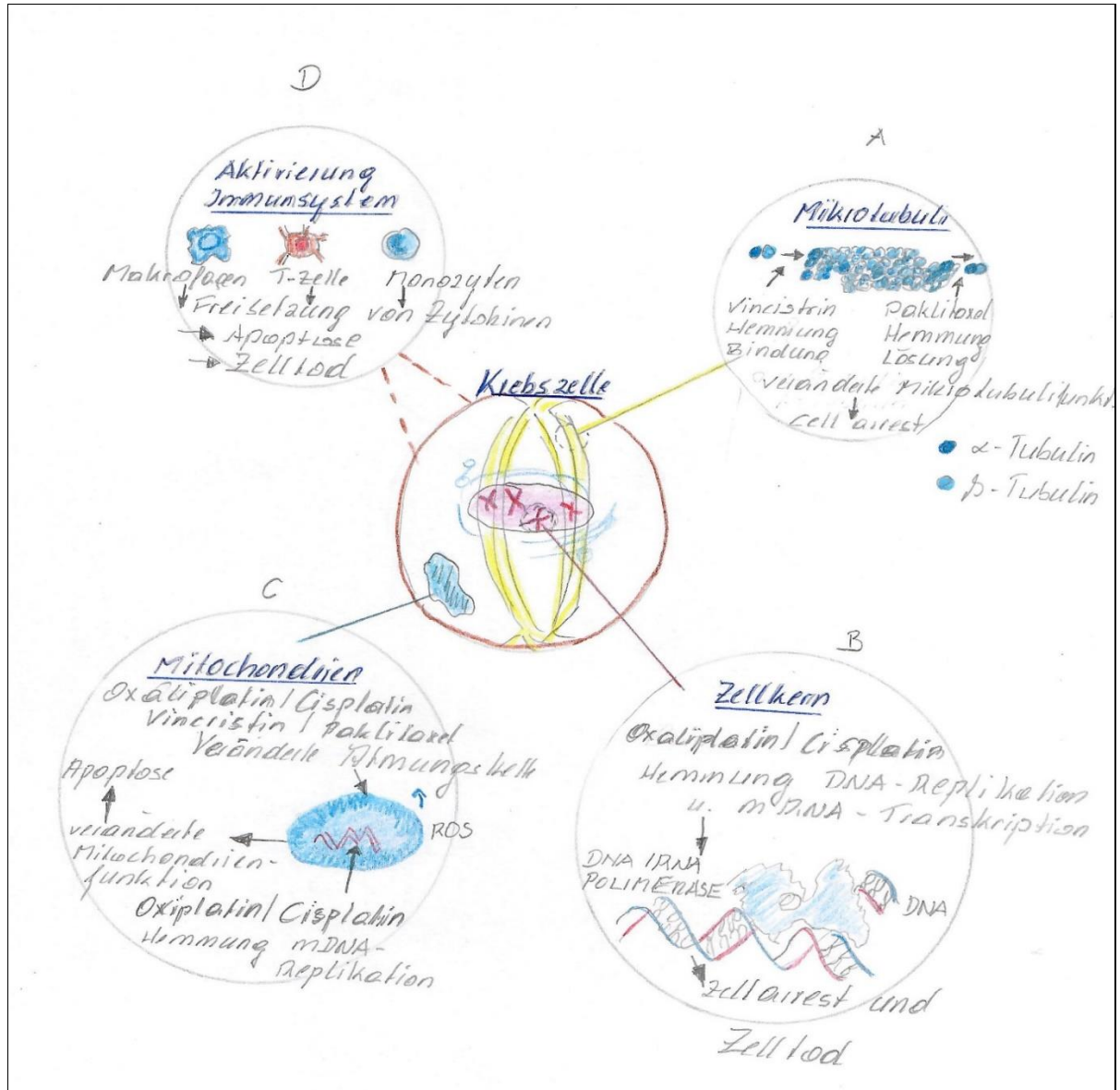


Abbildung 5: angelehnt an: Wirkungsmechanismen der Zytostatika (Starobova , 2017, p. 3)

Oxaliplatin und Cisplatin werden, wie schon vielfach erwähnt, zur Behandlung verschiedener solider Tumore verwendet. Der Einsatz erfolgt als Erstbehandlung in Kombination mit Folsäure und 5-Fluorouracil (5-FU) nach dem Folfox-Schema. Oxaliplatin greift in die Zellproliferation durch die Bildung von DNA-Platin-Addukten ein. Cisplatin wird durch Hydrolyse zu aktiviertem Cisplatin (Starobova & Vetter, 2017).

Durch die erhöhte Reaktionsfähigkeit kommt es zur Bildung von Intrastrand-Crosslinks (mit der Bindung von Adenin und Guanin), interstrand-Crosslinks, DNA-Protein-Crosslinks sowie zu einem hemmenden Einfluss auf die S-Phase im Zellzyklus und somit zu einem fatalen Effekt auf die Zellteilung und die Transkription der mRNA. Cisplatin interagiert mit Transkriptionsfaktoren und hemmt RNA-Polymerasen durch Bildung nukleosomaler DNA-Addukte, die letztendlich zum Zelltod führen. Die Apoptose wird zusätzlich durch die Aktivierung des Immunsystems und der Produktion von Interferon γ durch T-Zellen (TLR4-Aktivierung) unterstützt. Die veränderte mitochondriale Funktion und Aktivierung extrinsischer und intrinsischer Apoptosepfade durch die Produktion von reaktiven Oxygen, sowie der Einfluss auf Ca-Signalwege und Proteinkinasen (MAPK- Mytogenaktivierte Proteinkinase, JNK- c-Jun N-terminal-Kinase-o, PKC - Proteinkinase C, AKT- Serin/Threonin-Kinase), fördern den Zelltod (Starobova & Vetter, 2017).

Eine weitere Eigenschaft von Oxaliplatin ist die nicht-enzymatische Transformation zu 1,2-Diamin-Cyclohexyl-Platin-Komplex und Oxalat, wodurch der Unterschied zur klinischen Präsentation der kälteinduzierten Neuropathie, im Vergleich zu Cisplatin zu vermuten ist.

Die Wirkungsweise von Oxaliplatin und Cisplatin werden in Abb. 6 und Abb. 7 zusammengefasst:

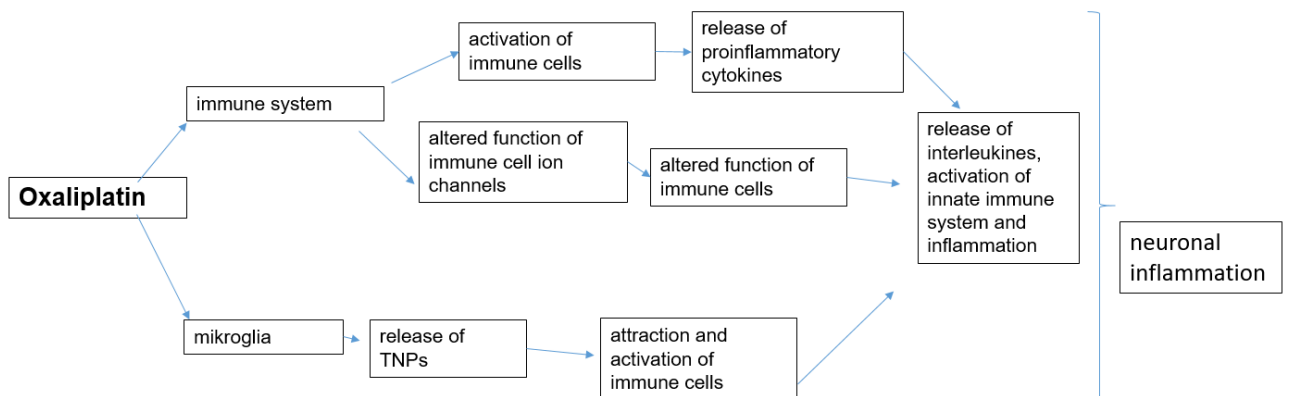


Abbildung 6: Oxaliplatin; angelehnt an (Starobova, 2017, p. 6)

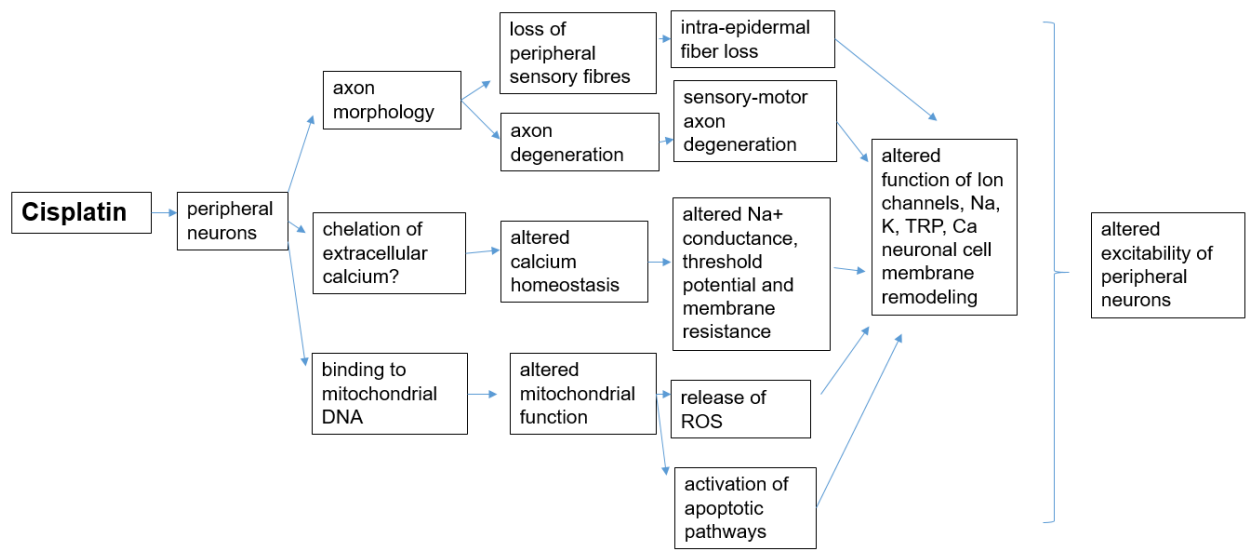


Abbildung 7: Cisplatin; angelehnt an (Starobova, 2017, p. 6)

Vincristin (siehe Abb. 8) ist eine bedeutende antineoplastische Substanz zur Behandlung von Tumoren im Kindes- und Erwachsenenalters, obwohl der Transportmechanismus von Vincristin in die Zelle noch nicht geklärt ist. Es bindet sich an eine Untereinheit von Beta-Tubulin und hemmt die Mikrotubulinaggregation. Eine ordnungsgemäße Funktion von Mikrotubuli hängt von dem Gleichgewicht zwischen Aggregation und Disaggregation der Alpha- und Betatubuline ab. Die Unterbrechung durch die Bindung an Vincristin führt zur Mitosehemmung und Apoptose. Eine zusätzliche Rolle scheint die Struktur des Carthanin-Ringes bei der Bindung an axonale und zytoskelettäre Mikrotubuli zu spielen. Im Vergleich zu Vincristin besteht Vinorelbine aus einem achtegliedrigen Ring und zeigt eine vermehrte Tendenz zur Bindung an Mitosependeln axonaler Mikrotubuli, wodurch es zu einer verminderten Neurotoxizität kommt (Starobova & Vetter, 2017).

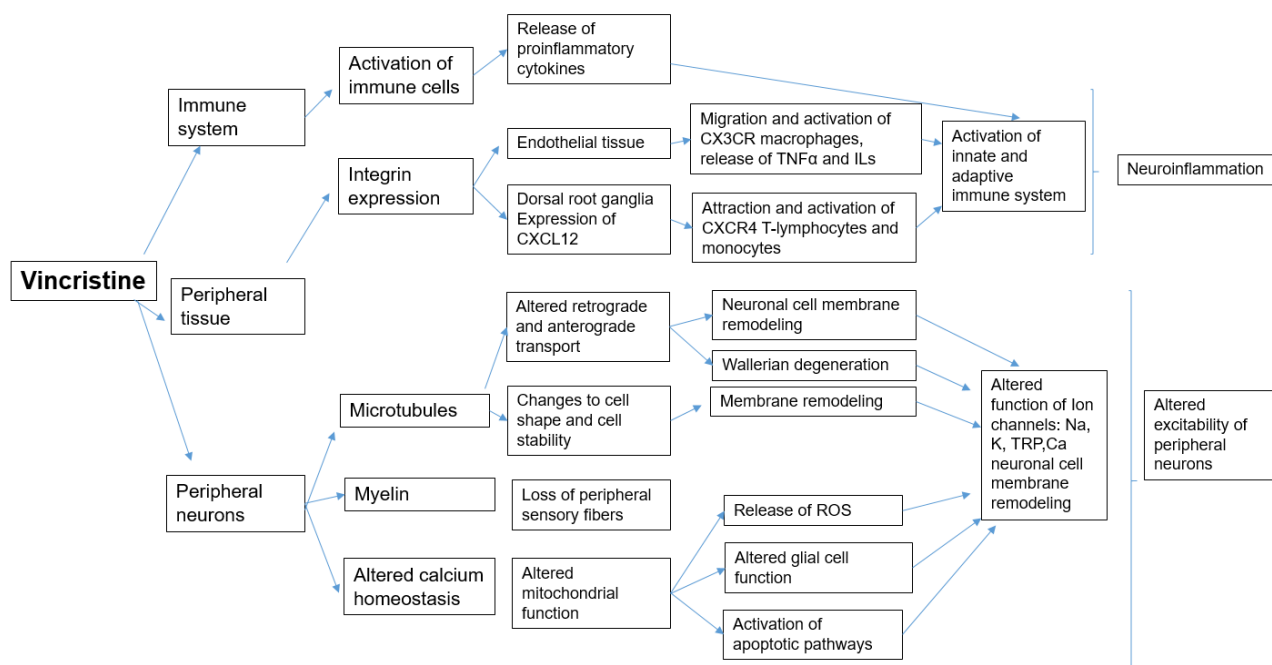


Abbildung 8: Vincristin; angelehnt an (Starobova, 2017, p. 7)

Paclitaxel und Docetaxel zeigen einen ähnlichen Wirkmechanismus durch die Stabilisierung der Tubulinpolymere. Sie präsentieren durch pharmakodynamische, pharmakokinetische und pharmakologische Unterschiede deutliche Abweichungen der klinischen Symptome im Vergleich zu anderen Zytostatika. So wird Paclitaxel angehäuft in Hinterwurzelganglien gefunden, obwohl beide Komponenten die Bluthirnschranke nicht durchbrechen (Starobova & Vetter, 2017).

Eine wichtige Rolle spielt Paclitaxel (siehe Abb. 9) bei der Freisetzung von MicroRNA (miRNA). Diese MicroRNA (nicht kodierenden RNA-Moleküle) haben einen Einfluss auf die Differenzierung, die Proliferation, den Zellzyklus, der Metastasenbildung und auf die Entwicklung von Chemotherapieresistenzen. MiRNA kann als Onkogen oder als Tumorsuppressor agieren. Genomweite Genexpressionsanalysen zeigten, dass Paclitaxel eine Wirkung auf den Expressionslevel des miR222-Gens hat, die Transkription von miRNA (vor allem miR221 und miR222) beeinflusst und dadurch eine regulatorische Wirkung auf die Tumorzelle hat (Maushagen et al., 2015).

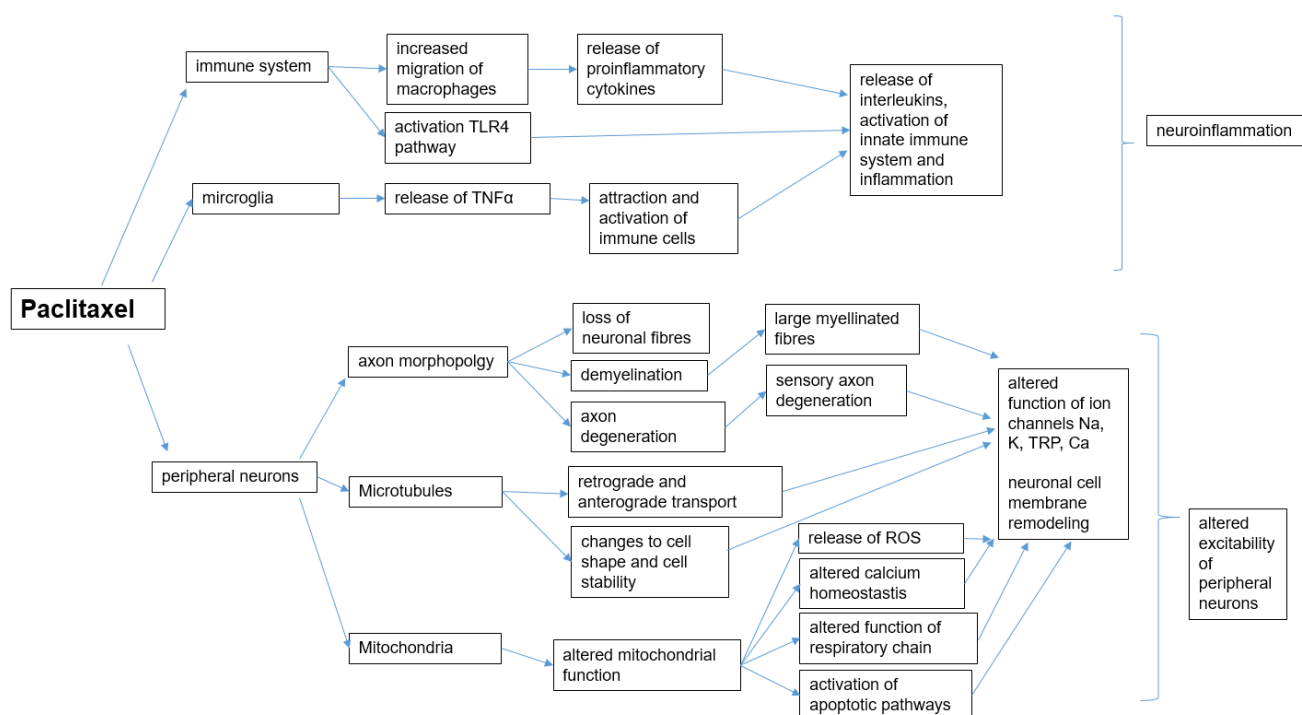


Abbildung 9: Paclitaxel; angelehnt an (Starobova, 2017, p. 8)

Der pathologische Prozess, der zur Entwicklung der CIPN beiträgt, ist vielfach untersucht und trotzdem ist der Mechanismus dahinter noch nicht vollständig geklärt. Mögliche Faktoren könnten oxidativer Stress, eine veränderte Ca-Homöostase, Axondegeneration, Membranremodellierung und entzündliche Prozesse gelten (Starobova & Vetter, 2017).

Chemotherapeutische Agenden führen durch die Zerstörung von neuronalen und nicht neuronalen Mitochondrien zu einer erhöhten Produktion von reaktiven Sauerstoffarten (ROS), wie zB. Peroxid, und daraus resultierend zu erhöhtem oxidativen Stress (Starobova & Vetter, 2017).

Dieser negative Einfluss auf Enzyme, Protein- und Fettmoleküle bedingt eine Demyelinisierung der peripheren Nerven und eine Unterbrechung der Signalweiterleitung. ROS bedingen zusätzlich eine Aktivierung von Apoptosepfaden, erhöhen die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren, wodurch wiederum Mitochondrien zerstört und weitere ROS gebildet werden (Starobova & Vetter, 2017).

Veränderungen der Ca-Konzentration in der Zelle beeinflussen das Membranpotential, die Freisetzung von Transmittern und die Genexpression von neuronalen Zellen und Gliazellen. Durch die Bindung von extrazellulären Ca⁺⁺ Ionen kommt es zu einer erhöhten Na-Leitfähigkeit und dadurch zu einem veränderten Membranwiderstand. Eine erhöhte extrazelluläre Ca-Konzentration hingegen führt zu einer verminderten Erregbarkeit peripherer Neurone (Starobova & Vetter, 2017).

Axondegenerationen entwickeln sich nach langzeitiger Chemotherapie im Bereich langer myelinisierter, kurzer nicht myelinisierter und intraepidermaler Nervenfasern (IENF). Der Verlust von Myelin und die Veränderungen im Zytoskelett verändern die Struktur, die Funktion und Perzeption der peripheren Nerven. Die genaue Ursache der Veränderungen ist unklar. Bekannt ist aber die direkte toxische Wirkung auf Axone, und die indirekte, durch eine veränderte Mikrotubulifunktion hervorgerufene Wirkung auf die Ionenkanäle. Dies führt zu einer axonalen Degeneration und einem axonalen Membranumbau im distalen Bereich peripherer Nerven (Starobova & Vetter, 2017).

Axondegenerationen können in primäre oder sekundäre Läsionen unterteilt werden je nachdem ob der zerstörerische Effekt innerhalb des Axons oder Komponenten außerhalb des Nervensystems dafür verantwortlich ist. Die strukturellen Veränderungen sind vergleichbar mit einem durchgeschnittenen Nerv und werden auch als wallerian-ähnliche axonale Degeneration bezeichnet. In der primären Degeneration findet sich die Zerstörung innerhalb des Axons und wird von Veränderungen in der Gliazell- und Blut-Nerven-Barriere begleitet. Die erste typische Veränderung ist eine Proteolyse des Axolemm und des Axoplasmas bis nur noch eine schmale Myelinschicht den geschwollenen Axon umgibt. Die weitere Degeneration erfolgt nach programmierten Signalpfaden bis hin zur zytoskelettalen Degeneration (Valentine, 2020).

Gemäß Starobova werden in vielen Studien vor allem die Wirkung auf das angeborene, erworbene Immunsystem und die zentralen und peripheren Nervenzellen beobachtet, und somit rückt die Aktivierung des Immunsystems immer mehr in den Mittelpunkt der Medizin.

Einerseits erfolgt die Immunsuppression durch Zytostatika aufgrund der Hemmung der Myeloproliferation, andererseits wird vermutet, dass eine Stärkung des Immunsystems die Bekämpfung des Tumors positiv unterstützen würde. Ein negativer Nebeneffekt wäre der Anstieg der CIPN-Inzidenz durch die eventuell entstehende Neuroinflammation (vgl. Starobova & Vetter, 2017).

5.5 Prophylaxe und Therapie

Jede Chemotherapie mit Zytostatika führt zu einem erhöhten Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen. Laut Berger sind deshalb allgemeine Therapierichtlinien und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten und gegebenenfalls an den Gesundheitszustand der Patientinnen/Patienten anzupassen. Für alle Anwendungen mit zytostatischer Chemotherapie gelten eine entsprechende Anamnese, eine klinische Untersuchung, ein Blutbild, eine Leber- und Nierenfunktionsprüfung, Informationen über Kryokonservierung von Keimzellen und eventuelle supportive Maßnahmen (Transfusionstherapie, Antiemese, Schmerztherapie usw.) als Standard (vgl. Berger et al., 2006, p. 151).

Verschiedene Institutionen, wie zB. das Informationszentrum für Standards in der Onkologie (ISTO), haben für chemotherapeutische Agenden Leitlinien erstellt, welche wissenschaftlich begründete und praxisgerechte Orientierungshilfen für die Vorgehensweise bei speziellen Fragestellungen darstellen. Für Taxane wird eine kardiale Abklärung, ein Neurostatus und eine Prämedikation mit Steroiden und H1/H2-Blockern empfohlen.

Für Vinka-Alkaloide gilt eine Obstipationsprophylaxe, ein Neurostatus, Serumbilirubin und für Cisplatin eine Kreatinin-Clearance, Serummagnesium, ein Neurostatus, Audiometrie, osmotische Diurese und Flüssigkeitsgabe als Standard (Berger et al., 2006, p.151).

Für die Dosierung von Zytostatika sind pharmakokinetische Parameter, wie zB. die Nieren- und Leberfunktion, die im engen Zusammenhang mit der Körperoberfläche (in m²) stehen, von Bedeutung. Bei normalgewichtigen Patientinnen/Patienten wird die Körperoberfläche („body-surface-area“, BSA) mit Formeln, BSA-Tabellen oder Nomogrammen berechnet. Ein Beispiel für die Berechnung der Körperoberfläche nach Mosteller ist:

„Körperoberfläche (m²) = (Größe (cm) x Gewicht (kg) /3600)^{0.5}“ (Mosteller, 1987, p. 1098)

Körpergröße und Körpergewicht werden nur in Ausnahmefällen zur Dosisangabe herangezogen. Lediglich bei übergewichtigen Patientinnen/Patienten ist die Anpassung der Dosis an das Körpergewicht notwendig und wird nach dem „idealisierten Körpergewicht“ (IBW) berechnet. Liegt das IBW 15 kg unter dem realen Körpergewicht (bei stark adipösen Patientinnen/Patienten), erfolgt die Berechnung nach dem „angepassten idealisierten Körpergewicht (AIBW)“ oder die Dosisanpassung kann in sogenannten Dosismodifikationstabellen, die auf Empfehlungen der Hersteller und entsprechender Literatur beruhen, abgelesen werden (Berger et al., 2006, p. 156).

Eine weitere wichtige Rolle spielen:

- Nierenfunktionsparameter (Kreatinin-Clearance)
- Leberfunktionsparameter (Bilirubin, alkalische Phosphatase, Transaminasen: SGOT, SGPT, GT und Syntheseleistungen: Gerinnungsfaktoren, Quickwert)
- die Knochenfunktion (Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl) (Berger et al., 2006, p.153)

Eine zusätzliche belastende und einschränkende Komplikation bei 50 – 80% der Tumorpatientinnen/Tumorpatienten sind Schmerzen, die in Abhängigkeit von Tumorart, Stadium, Metastasierung, Lokalisation und als Begleiterscheinung der Tumorthherapie stehen. Wichtige Parameter sollten bei jeder Anamnese erfasst werden. Diese umfassen die Lokalisation, die Qualität, die Intensität, den Verlauf, das betroffene System, den Auslöser, die Akuität, die Ätiologie und die Pathogenese (Berger et al., 2006, p. 260).

Allgemein geltende Grundregeln für die medikamentöse Schmerztherapie sind:

- frühzeitiger Beginn
- individuelle Dosierung und Dosisanpassung der Chemotherapie
- das Prinzip der Antizipation
- konsequente Einnahme der Medikamente
- Prophylaxe und Therapie von Nebenwirkungen und regelmäßige Evaluierung (Berger et al., 2006, pp. 260 – 261)

Die allgemeine Behandlung von nozizeptiven Schmerzen (Knochen-, Weichteil- und viszerale Schmerzen) und neuropathischer Schmerzen erfolgt nach dem WHO-Schema (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: angelehnt an: WHO Stufenschema der Schmerztherapie, (Berger et al., 2006, p. 261)

	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	
Diagnostik	nicht opioide Analgetika (Diclofenac, Ibuprofen, Novalgin)	schwache Opioide (Tramal, Valoron)	starke Opioide (Morphinsulfat, Oxycodon, Hydromorphon, Buprenorphin)	Invasive Verfahren (Strahlentherapie, Neurolyse des Ganglion Coeliacum)
	Analgetische Adjuvantien			

Trotz intensiver Forschung zeigen die gegenwärtigen Schmerzmittel zur Prävention von CIPN eine Ineffektivität von beinahe 70%. Aufgrund der enttäuschenden Resultate wurden verschiedene Präventionsmethoden verworfen, vor allem auch durch die störende Wirkung der Schmerzpräparate auf die Anti-Tumor Eigenschaften der Chemotherapeutika (Blanton et al., 2019).

Basierend auf den Richtlinien der American Society of Clinical Oncology (ASCO) kann gegenwärtig nur Duloxetin für die Schmerzreduktion empfohlen werden (Kneis et al., 2019).

Die Mittel der Wahl zur Behandlung einer CIPN sind Serotonin, Noradrenalin, Duloxetin, krampflösende Mittel (Gabapentin) und Antidepressiva (Amitriptylin).

In zweiter Linie werden Lidocainpflaster, Capsaicin, schwache Opioide verschrieben und in weiterer Folge dann Mittel mit hohem Sucht- und Abhängigkeitsrisiko wie zB. Botox (Blanton et al., 2019).

Eine der wichtigsten Strategien für die Behandlung von CIPN ist die patientenorientierte Evaluierung des Behandlungsplans hinsichtlich der Anpassung der Frequenz, Dosis und Applikationswege. Es zeigen sich zB. bei der Verabreichung von Bortezomib signifikante Unterschiede der Neuropathie (bezüglich der Häufigkeit) durch eine subkutane anstelle einer intravenösen Applikation. Eine Phase-III-Studie zeigt eine moderate Schmerzreduktion bei taxan- und platinhaltiger Chemotherapie durch die Verabreichung von Duloxetin von 30 mg /Tag für die ersten 7 Tage und einer anschließenden Therapie von 60mg/Tag. Ein Gemisch aus Ketamin, Amitriptylin und Baclofen führt zu einer partiellen Symptomverbesserung (Boehmerle et al., 2015).

Die stärkste Verbesserung bezüglich der Feinmotorik, Kribbelparästhesien, brennender Schmerzen in den Händen und Muskelkrämpfen kann durch die Applikation eines Gels (Baclofen, Ketamin und Amitriptylin) oder durch eine 1%ige Mentholcreme erreicht werden. Eine Cochrane-Review von 2906 Patientinnen/Patienten beschreibt, dass die Neurotoxizität von Platinderivaten durch keine Substanzen (wie Acetylcystein, Kalzium, Magnesium, Glutathion, Vitamin E, Oxcarbazepin, Retinsäure) beeinflusst werden kann. Lediglich Amitriptylin, Pregabalin und Gabapentin kommen aufgrund ihrer Wirkung bei herkömmlichen Neuropathien zur Behandlung von CIPN in Betracht (Koeppen, 2018).

Die nachfolgende Liste (Abb. 10) von medizinisch wirksamen Lebensmitteln und pharmakologisch wirksamen Präparaten (Abb. 11) zeigt den Einfluss auf die CIPN Entwicklung.

NUTRACEUTICAL AGENT	CLASS	CHEMOTHERAPY AGENT	STUDY OUTCOME
Vitamin E	vitamins	Cisplatin Oxaliplatin Paclitaxel	+decreased incidence and severity of peripheral neurotoxy (Pace et al., 2008) +reduced risk of developing neurotoxicity (Pace et al., 2010) -no significant decrease in the incidence of acute CIPN (de Afonseca et al., 2013) +neuroprotective effect (Angyriou et al., 2006)
Glutamine	α -amino acid	Cisplatin Vincristine Oxaliplatin Paclitaxel	\pm possible reduction of severity of CIPN symptoms (Huang et al., 2015) +improvement in sensory function and self-reported overall quality of life (Sands et al., 2017) \pm possible reduction of severity of CIPN symptoms (Huang et al., 2015) \pm possible reduction in the severity of CIPN (Vahdat et al., 2001) +significant reduction of weakness, loss of vibratory sensation and toe numbness (Stubblefield et al., 2005)
Alpha-lipoic acid	antioxidant	Cisplatin Oxaliplatin	-ineffective at preventing neurotoxicity (Guo et al., 2014) -ineffective at preventing neurotoxicity (Guo et al., 2014) +reduced severity of CIPN (Gedlicka et al., 2002)
Glutathione	antioxidant	Cisplatin Oxaliplatin	+prevention of neuropathy (Cascinu et al., 1995) \pm possible neuroprotection (Colombo et al., 1995) \pm possible decrease of severity of CIPN (Smyth et al., 1997) X Increased resistance to platinum agents (Arrick and Nathan, 1984) +possible prevention of CIPN (Cascinu et al., 2002)
Calcium/Magnesium	ions	Oxaliplatin	X decreased antitumor efficacy of FOLFOX regimen in combination with Ca^{2+}/Mg^{2+} infusions (Khattak, 2011; Wien et al., 2013) \pm possible reduction in incidence and intensity of acute CIPN symptoms (Gamelin et al., 2004)
N-acetylcysteine	antidot	Oxaliplatin	\pm possible reduction in incidence of CIPN (Lin et al., 2006)
Acetyl-L-Carnitine	amino acid	Taxanes	X worsening of CIPN (Hershman et al., 2013)

The outcome of each study is marked with +, positive effect on CIPN; -, no effect on CIPN; \pm potential positive effect on CIPN; X, negative effect on CIPN or antitumor therapy.

Abbildung 10: Liste medizinisch wirksamer Lebensmittel für die Prävention von CIPN; angelehnt an (Starobova 2017, p. 12)

PHARMACOLOGICAL AGENT	CLASS	CHEMO-THERAPY AGENT	STUDY OUTCOME
Amifostine	cyto-protective adjuvant	Cisplatin Oxaliplatin Paclitaxel	+ reduction of neurotoxicity (Kemp et al., 1996; Plantin et al., 1999; Hilpert et al., 2005) + reduction in ototoxicity (Rubin et al., 1995; Fouladi et al., 2008) ± possible reduction of neurotoxicity (Lorusso et al., 2003) + decrease of severity of CIPN (Penz et al., 2001) - ineffective in prevention or reducing neurotoxicity (Gelmon et al., 1999; Leong et al., 2002; Moore et al., 2003; Openshaw et al., 2004) +reduction of neurotoxicity (Kanat et al., 2003; Larusso et al., 2003; De Vos et al., 2005; Hilpert et al., 2005)
Carbamazepine Oxcarbazepine	anticonvulsant	Oxaliplatin	+prevention of CIPN (Eckel et al., 2002; Argyriou et al., 2008) -no prevention of CIPN (Wilson et al., 2002; von Delius et al., 2007)
Calcium channel blocker		Oxaliplatin	+inhibits the development of acute peripheral neuropathy (Tatsushima et al., 2013)
Gababentin	anticonvulsant	Vinka Alkaloids, platinum derivates, taxanes	-no prevention of CIPN (Rao et al., 2007)
Lamotrigine	anticonvulsant	Paclitaxel, docetaxel, carboplatin, cisplatin, oxaliplatin, vincristine and vinblastine	- not effective for relieving neuropathic symptoms (Rao et al., 2008)
Etanercept	tumor necrosis factor (TNF) blocker	Cisplatin	±transient analgesia and delay in development of cisplatin induced mechanical allodynia (Park H.J. et al., 2013; Vilholm et al., 2014)
Pregabalin	anticonvulsant	Oxaliplatin	+significant reduction off he severity of sensory neuropathy (Saif et al., 2010)
Amitriptyline	tricyclic antidepressants	Vinka Alkaloids, platinum derivates or taxanes	-no improvement of sensory neuropathic symptoms (Kautio et al., 2008)
Nortriptyline	tricyclic antidepressants	Cisplatin	-no effect on paresthesia or pain (Hammack et al., 2002)
Venlafaxine	selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI)	Paclitaxel Oxaliplatin	+reduction of paresthesia (Durand and Goldwasser, 2002) +pain relief and a significant autonomy improvement (Durand et al., 2005) +paresthesia improvement (Durand et al., 2003)
Duloxetine	selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI)	Vinka Alkaloids, platinum derivates or taxanes	+reduction in pain (Smith et al., 2013)
Topiramate	anticonvulsant	Oxaliplatin	+pain relief and a significant autonomy improvement (Durand et al., 2005)

Abbildung 11: Pharmakologisch wirksame Mittel für die Symptombehandlung der CIPN; angelehnt an (Starobova, 2017, p. 13)

Der Einfluss der CIPN und die damit verbundene Schmerzsymptomatik hat lt. Müllauer massive Auswirkungen auf die allgemeine Bewegungsfähigkeit, die Aktivität und die Lebensqualität der Patientinnen/Patienten. Der Begriff des „fear avoidance belief“ (Angst-Vermeidungs-Glaube) bzw. des „fear avoidance behavior“ (Angst-Vermeidungs-Verhalten) ist ein wichtiger Punkt in der chronischen Schmerzforschung. Viele Patientinnen/Patienten glauben, dass Aktivität die Symptome negativ beeinflussen und vermeiden somit jegliche körperliche Bewegung. Zusätzlich versuchen Angehörige, Ärzte und Bekannte sie vom Vorteil der körperlichen Schonung zu überzeugen. Der therapeutische Ansatz in dieser Situation wäre eine realistische Zielsetzung, um die Selbstständigkeit und Aktivität der Betroffenen zu verbessern und aktive Maßnahmen zu setzen, die zum „Empowerment“ der Patientinnen/Patienten beitragen (vgl. Müllauer, Simader, Nieland, & Teloo, 2014).

Physiotherapeutische Maßnahmen für die Behandlung von Polyneuropathien finden auch in der CIPN-Behandlung ihre Berechtigung. Ziel ist die Einflussnahme auf chronische Schmerzen, heftige Dysästhesien und periphere Dystrophien. Angepasst an die Bedürfnisse der Patientinnen/Patienten kommen Elektrotherapie (transkutane elektrische Nervenstimulation - TENS, galvanische Bäder, Mittelfrequenz wie Hochtontherapie), balneologische Anwendungen (CO₂-Bäder, Unterwassertherapie) und spezielle Massagetechniken (Lymphdrainage) zum Einsatz (Crevenna, 2018).

Aktive Maßnahmen, wie Ausdauer-, Kraft-, Beweglichkeits-, propriozeptives Training und individuelle berufsbezogene Therapien, werden zur Verbesserung der sensomotorischen Funktionen der Extremitäten eingesetzt. Das Gebiet der physikalischen Therapien bietet ein großes Spektrum zur Behandlung von CIPN, ist aber aufgrund fehlender Studien und des meistens multimodalen Therapieansatzes noch wenig evidenzbasiert (Crevenna, 2018).

Nichtsdestotrotz erzielt der körperorientierte Zugang gute Resultate, einerseits durch die Regulation des Muskeltonus, der Schmerzdämpfung, Aktivierung des Parasympathikus und bei gleichzeitiger Dämpfung des Sympathikus, andererseits durch die Reizung von Mechanorezeptoren und der damit verbundenen Aktivierung von Kerngebieten im Hirnstamm, die über deszendierende Bahnen zu einer starken Schmerzregulation führen (Müllauer et al., 2014).

Die „National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine“ veröffentlichte im Januar 2017 einen Bericht über die Effektivität von Cannabis oder cannabinoiden Präparaten für die Behandlung von chronischen Schmerzsyndromen, abzielend auf das endocannabinoidale System des Körpers, das eine wichtige Schlüsselrolle bei der Schmerzregulation und bei entzündlichen Prozessen des Immunsystems spielt (Blanton et al., 2019).

Das bekannteste, 1992 entdeckte Endocannabinoid ist Anandamid. Es wird zur Minderung von Schmerz freigesetzt und besitzt eine antikarzinogene Wirkung (vgl. McPartland, 2008). Es induziert den Zelltod in Krebszellen, wodurch das Tumorwachstum bei verschiedenen Krebsarten gehemmt wird (vgl. Guzman, 2003).

Eine der physiologischen Funktionen des endocannabinoiden Systems ist die Schmerzregulation. Im Rückenmark, vor allem im Hinterhorn, wurden Rezeptoren nachgewiesen, die eine entscheidende Rolle bei der nozizeptiven Informationsweiterleitung und Regulierung spielen. Diese CB1-Rezeptoren wurden vorrangig in Zellkörpern primär afferenter Neuronen im Rückenmark und im Gehirn nachgewiesen. Zahlreiche elektrophysiologische Studien unterstützen das Konzept der spinal-vermittelten-endocannabinoid-induzierten Analgesie. Die Aktivierung der Rezeptoren hemmt die Transmitterfreisetzung in primär afferenten Neuronen und deren synaptische Übertragung zu den Lamina II-Neuronen, wobei die pharmakologischen Mechanismen dahinter weitgehend unbekannt sind. Endocannabinoide werden als Antwort auf die Depolarisation postsynaptischer Neurone freigesetzt und agieren mit CB1-Rezeptoren als retrograder Modulator der Transmitterfreisetzung und reguliert zusätzlich die Glutamat (NMDA) vermittelte zentrale Sensibilisierung (Faraghuar-Smith, 2002).

Der Anteil des analgetischen Effekts ist zum Teil auf einen neuronalen Mechanismus zurückzuführen. Zum anderen Teil besteht eine lokale antiinflammatorische Wirkung der Endocannabinoide, durch Expression von CB2-Rezeptoren. Der vermutete Mechanismus dahinter scheint die Verminderung der Degranulation von Nerv-Wachstums-Faktor-Mastzellen (NGF) und der Neutrophilenanhäufung zu sein. Beide Faktoren sind an der Entwicklung entzündlicher Hyperalgesie beteiligt. CB2 Rezeptor-Makrophagen finden sich in der Grenzzone der Milz, aber auch in den Tonsillen (Faraghuar-Smith, 2002).

Innerhalb der Immunzellen im Körper weisen B-Lymphozyten und natürliche Killerzellen eine große Anzahl an CB2-Rezeptor mRNA auf, Monozyten, polymorphe Zellen und T-Zellen hingegen nur in geringerer Zahl. Diese Rezeptoren beeinflussen die Mastzellfunktion und somit auch die Entstehung der inflammatorischen Hyperalgesie (Faraghuar-Smith, 2002).

Verschiedene Hirnstrukturen, Neurotransmittersysteme sowie Rezeptoren, Immun- und Gliazellen sind durch komplizierte Wechselwirkungen untereinander an der analgetischen Wirkung von Cannabinoiden beteiligt. Medikamentöse Inhaltsstoffe, die genau auf diese Systeme abzielen, zeigen großes Potential in der Behandlung von CIPN (Blanton et al., 2019).

Verwendete Produkte sind rein pflanzliche Präparate, Cannabisextrakte (Nabiximol, Sativex) oder synthetisch hergestellte Kapseln (Nabilon und Dronabinol). Informationen präklinischer Cannabinoidstudien bei CIPN zeigen bei Cisplatin, Paclitaxel, Oxaliplatin und gleichzeitiger Verabreichung von Endocannabinoiden (2-AG), Phytocannabinoiden (CBD), CB1/2 Agonisten (THC), FAAH-Inhibitoren (URB 597) eine antinozizeptive Wirkung (Blanton et al., 2019).

Therapieempfehlungen in der konventionellen Onkologie werden anhand von Leitlinien getroffen, die hauptsächlich auf der derzeitigen Studienlage basieren. Eine integrative Onkologie muss laut Evidenz basierter Medizin (EbM) über diesen Wissensstand hinausgehen und im Sinne der „Best Practice“, konventionelle und komplementäre Therapiemaßnahmen gleichermaßen in das individuelle Behandlungskonzept integrieren (Matthes & Schad, 2019).

Matthes zählt die Sinnhaftigkeit (das eigene Krankheitskonzept), die individuelle Nutzenbewertung (positiver Effekt der Therapie und abwägen der eventuellen Folgeschäden), die Wirkmethode der Therapie (Differenzierung konventioneller und komplementärer Medizin) und die Bewertung eines Verfahrens zu den 4 Dimensionen, die den therapeutischen Nutzen bestimmen (Matthes & Schad, 2019).

Der Begriff der personalisierten Medizin beschreibt die Behandlung der Patientinnen/Patienten unter Berücksichtigung der biopsychosozialen Bedingungen sowie der fortlaufenden Evaluierung des Krankheitsverlaufs und der damit verbundenen Anpassung der Therapie. Die konventionelle Onkologie beschränkt dies auf eine maßgeschneiderte Arzneimitteltherapie und biochemische Merkmale wie Enzymaktivitäten, Polymorphismen usw. (Matthes & Schad, 2019).

Im Krebsplan von Präsident Nixon wird von Sporn (1996; zit. n. Matthes & Schad, 2019) bereits darauf hingewiesen, dass Krebs nicht auf ein zelluläres Problem reduziert werden kann, sondern auf ein komplexes Versagen der Homöostase zurückzuführen ist. Devitt (1994; zit. n. Matthes & Schad, 2019) beschreibt die Erkrankung sogar als Befreiung von angeborenen Wachstumshemmungen bzw. Differenzierungseinflüssen. Nichtsdestotrotz ist Krebs eine Erkrankung, die den gesamten Organismus betrifft und Proliferation und Wachstum der Differenzierung und Entwicklung gegenüberstellt. Diese beiden Seiten der Erkrankung (Proliferation vs. Differenzierung) führt zu einem Erleben auf psychischer Ebene und die Patientinnen/Patienten empfinden das Erlebte als Verlust der Integrität. Die Krebsgeschwulst wird als „Nicht-Ich“ wahrgenommen (die biologische Existenz des Tumors steht der Patientin/dem Patienten gegenüber). Ein integratives Behandlungskonzept zielt darauf ab, das eigentliche Krankheitsgeschehen und das individuelle Erleben der Erkrankung wieder zu integrieren (Matthes & Schad, 2019).

Der Physiker Nils Bohr hat den Begriff des Komplementaritätsprinzips in der Quantenphysik eingeführt und bezeichnet damit sich widersprechende, aber ergänzende Eigenschaften bzw. Merkmale eines Objekts. Übertragen auf die Medizin stellt die Krebserkrankung ein multidimensionales Geschehen dar, das die biologische, die psychosoziale und die spirituelle Ebene beeinflusst. Die Manifestation der Erkrankung auf verschiedenen Seins-Schichten (Schichtendeterminismus) liegt im Menschen selbst begründet. Dies erklärt, warum das Sowohl-als-auch-Prinzip in der Krebstherapie und somit die Kombination von konventioneller und komplementärer Onkologie zu einem integrativen Behandlungskonzept führen soll (Matthes & Schad, 2019).

Die Komplementärmedizin beruht auf unterstützende, begleitende Maßnahmen unter Berücksichtigung der schulmedizinischen Therapien. Das amerikanische National Center für Komplementär- und Alternativmedizin (NCCAM) unterteilt diese Maßnahmen in eigenständige Medizinsysteme (Homöopathie, traditionelle Chinesische Medizin), biologische Verfahren (Phytotherapie), körpermanipulative Verfahren (Osteopathie, Massagen) und Mind-Body-Medizin (Yoga usw.) sowie energetische Methoden (Hübner, Münstedt, Stoll, van Oorschot, & Lordick, 2013).

Dorsey weist darauf hin, dass der Umgang und die Prävention von CIPN ein wichtiges Behandlungsziel in der Onkologie darstellt. Eine Dosisreduktion oder Beendigung der Chemotherapie sind für viele Patientinnen/Patienten die einzige Option und somit auch die damit verbundenen negativen Auswirkungen auf die generellen Überlebenschancen. Bei mehr als der Hälfte der Patientinnen/Patienten bestehen die Probleme auch noch nach der Beendigung der Therapie (Dorsey et al., 2019).

Umso wichtiger ist es, die möglichen Maßnahmen in einem ganzheitlichen Modell zu integrieren, um effektive und präventive Konzepte zu entwickeln. Die Osteopathie bietet, aufgrund ihrer speziellen Diagnose- und Therapiemethoden und der holistischen Herangehensweise eine gute Möglichkeit, diese Entwicklung präventiver Therapiemethoden zu unterstützen.

6. Osteopathie

Das „Triune Nature“ (Body-Mind-Spirit-Modell) nach Still stellt die Grundlage der Osteopathie dar. Das Körperliche, der „Mind of God“ und das vitale Element der Bewegung sind die Voraussetzung für Gesundheit. Ermöglicht wird das durch das Zusammenwirken der Elemente (Körper, Geist und Seele) und den optimalen Zustand faszialer, biomechanischer, muskulärer, nervaler, zirkulatorischer und endokriner Ebenen. Durch die spezielle Herangehensweise mit dem Fokus auf strukturelle Beziehungen und Wechselwirkungen der verschiedenen Gewebe ist das Ziel der osteopathischen Behandlung die Wiederherstellung der Homöostase und die Freisetzung jener Ressourcen, die die Widerstandsfähigkeit erhöhen und den Heilungsprozess unterstützen (Liem, 2013).

“A student of life must take in each part of the body and study its uses and relations to other parts and Systems” (Andrew Taylor Still, 1902, p. 65).

6.1 Prinzipien der Osteopathie

Alle Zellen, Gewebearten und Organe sind miteinander verbunden oder stehen in Beziehung zueinander. Somit ist der Körper eine Einheit, sowohl im gesunden als auch im kranken Zustand. Abnorme Veränderungen in bestimmten Bereichen können sich auf den gesamten Organismus auswirken. So betrifft die CIPN-Symptomatik einerseits Teile des physischen Körpers, andererseits aber auch (über neurohumorale Systeme, Emotionen) den Geist und die Seele. Die homöostatische Regulation der Vitalfunktionen, die angeborene und erworbene Immunität gegen Krankheitserreger, die Heilungs- und Korrekturmöglichkeiten des Körpers und die Kompensationsfähigkeit irreparabler Schäden unterstützen die Selbstregulations- und Selbstheilungskräfte im Körper (Liem, 2013, p. 4).

Voraussetzung für eine optimale Funktionsweise ist ein physiologischer Zustand aller Körpergewebe (knöcherner, muskulärer, neuraler, faszialer, viszeraler Strukturen und Körperflüssigkeiten), da die Anatomie und die Funktion in enger Beziehung zueinander stehen. Der gegenseitige Einfluss besteht auf mechanischer, membranöser, zirkulatorischer, neurologischer, biochemischer, hormoneller und elektrophysiologischer sowie auf emotionaler Ebene (Liem, 2013, p. 6).

Der osteopathische Ansatz, durch Behandlung der Physiologie, die Körperstruktur zu beeinflussen, und somit die Selbstkorrektur und die normale Funktion wieder her zu stellen, führt zu einer Art potentieller Kraft in Form von Rhythmitäten und Strömungen im Körper. Diese körpereigenen Kräfte kann die Osteopathin/der Osteopath nutzen, um ursächliche Krankheitsfaktoren aufzufinden, die Beweglichkeit zu verbessern, den Flüssigkeitsaustausch zu normalisieren, Einfluss auf das Vegetative Nervensystem zu nehmen, viszerale Störungen zu minimieren und die selbstregulativen Tätigkeiten zu fördern (Liem, 2013, pp. 4 – 6).

Ein für diese These relevanter Behandlungsansatz stellt die kraniale Osteopathie dar.

6.2 Kraniale Osteopathie

Die Anwendung der osteopathischen Prinzipien, die Differenzierung und Beurteilung der Gewebequalitäten, die Integration rhythmischer Konzepte (Primär Respiratorischer Mechanismus) und deren Bedeutung für den ganzen Organismus ist ein wesentlicher Bestandteil in der cranialen Osteopathie.

Sutherland erkannte, dass Schädelknochen durch Membranen verbunden sind und ihre Bewegung durch sie koordiniert wird. Er bezeichnet sie als reziproke Spannungsmembran, die mit dem Schädel selbst (intrakranielle Membranen), aber auch über die Dura im Rückenmarkskanal mit dem Sacrum in Verbindung steht. Die größte Errungenschaft von Sutherland ist die Entdeckung eines Regulationssystems für den Gesamtorganismus, das sich im Bereich der Flüssigkeiten (vor allem im Liquor Cerebrospinalis), als rhythmische langsame Bewegung zeigt. Andere Bezeichnungen dafür sind primäre Respiration, kraniosakraler Rhythmus oder „cranio rhythmic input“. Sutherland bezeichnet diese inhärente Bewegung des ZNS, die Fluktuation der Hirn- und Rückenmarksflüssigkeit, die Mobilität und Motilität der Knochen und Membranen als „Primär Respiratorischen Mechanismus“ (Liem, 2013, p. 19).

6.2.1 Der Primär Respiratorische Mechanismus (PRM)

Der Mechanismus wird als primär bezeichnet, da er einerseits im engen Zusammenhang mit der fetalen Entwicklung steht, und andererseits eine direkte Verbindung mit der Gewebeatmung des ZNS aufweist und dadurch die Körperfunktionen reguliert. Der PRM-Rhythmus soll vor der pulmonalen Atmung bereits seine Tätigkeit aufnehmen und auch nach dem Tod noch 15 min. lang palpierbar sein. Bereits Blechschmidt beschreibt die drei Phasen der Embryologie, in der er auf die Flüssigkeiten verweist. Die drei Phasen beinhalten die Information (den Bauplan der Anatomie), die Flüssigkeiten (die Anatomie wird in den Fluida definiert) und die tatsächliche Form (die Bildung der Materie) (Muntinga, 2019).

Der rhythmische Vorgang, der Einfluss auf Stoffwechselprozesse und die Drainage der Körpergewebe hat, der im Zusammenhang mit dem Liquor Cerebrospinalis (LCS) und dem Nervensystem steht, wird als respiratorisch bezeichnet. Der Motor, der dies ermöglicht wird als Mechanismus beschrieben. Die Faktoren, aus denen sich der Primär Respiratorische Mechanismus (PRM) zusammensetzt, sind die Motilität des Gehirns und des Rückenmarks, die Fluktuation des LCS, die Mobilität der intracranialen und intraspinalen Membranen, der Schädelknochen und des Sacrums. Die Motilität (zB. Widderhornbewegung des Gehirns) beschreibt die Formveränderung bzw. Eigenbewegung eines Organs, wohingegen die Mobilität (Beziehung der Schädelknochen zueinander) eine Positionsänderung darstellt (Liem, 2017, p. 20).

Die Fluktuation des LCS, durch Dilatation und Kontraktion der Hirnventrikel hervorgerufen, ist als „Craneo-Rhythmic-Impulse“ (CRI) zu spüren. Zusätzlich palpabel sind Rhythmizitäten, die mit dem Herzschlag, mit der Inspiration und Expiration synchron sind, oder Rhythmen wie zB. die Traube-Hering-Mayer Oszillation (Liem, 2017, p. 21).

Die aus derbem Kollagenfasergewebe bestehenden Membranen sollen eine einheitliche Bewegung der Schädelknochen und des Sacrums gewährleisten und bei funktionellen Anforderungen darauf reagieren. Bei einer Verlängerung der Wirbelsäule reagiert die Dura mater spinalis mit einer cranio-caudalen, anterior-posterioren Verschiebung, einer Abnahme der Elastizität und der Faltung. Diese reziproke Spannungsmembran organisiert sich um das sogenannte Sutherland-Fulcrum, einem anpassungsfähigen und mobilen Ruhepunkt im Bereich des Sinus rectus (Liem, 2017, p. 21).

Im Bereich der Schädelknochen können minimale intrasuturale Beweglichkeiten nachgewiesen werden. Während der Inspirationsphase bewegen sich die Knochen der Mittellinie in Flexion, die Knochen der Peripherie in Außenrotation und während der Expirationsphase in Extension und Innenrotation. Die Insertionsstelle der Dura mater spinalis in Höhe des ersten und zweiten Sakralwirbels wird als „Core Link“ bezeichnet. Während der Inspirationsphase bewegt sich die Sacrumbasis nach posterior-superior.

Sutherland vergleicht den PRM mit einer Tide (Gezeitenbewegung), die aus biomechanischer Sicht eine physiologische unwillkürliche rhythmische Bewegung (Craniosacralen Rhythmus) darstellt (Liem, 2013, pp. 19 – 24).

6.2.2 Zerebrospinaler Fluid Drive

Der Zerebrospinale Fluid Drive beschreibt eine Expansions- und Retraktionsbewegung und stellt eine primäre Eigenschaft des Lebens dar. So fanden Wissenschaftler bei gesunden Menschen eine kraniale Eigenbewegung von 100 - 560 Mikrometern.

Manche Wissenschaftler gehen sogar soweit, diese Tide als kleines Spiegelbild der Expansion und Retraktion des Universums zu betrachten. Die biodynamische Osteopathie beschreibt, die aus der „Dynamic Stillness“ auftretende Longtide, als Manifestation des „Breath of life“ (dem fließenden Lebenskraftkontinuum). Die Longtide mit einer Frequenz von 100 Sekunden/Zyklus verändert sich in eine Midtide (Frequenz von 25 – 20 Sekunden/Zyklus) und dann in eine Shorttide (8 Sekunden/Zyklus) (Muntinga, 2019).

Der Fluid Drive ist vergleichbar mit einer sich bewegenden Qualle. In einer Studie von Enzmann und Pelc („Brain Motion: measurement with phase-contrast MR imaging“), bewegt sich die Hirnmasse um 0,10 - 0,56 mm pro Herzzyklus. Während der Systole (ähnlich der cranialen Inhalation) schieben sich der Hirnstamm und das Mittelhirn nach cranial und der Kortex wölbt sich wie eine Qualle oder Haube. Der präfrontale Kortex und das Kleinhirn rollen sich nach anterior und posterior ein. In der cranialen Osteopathie wird angenommen, dass der Fluid Drive von einer äußeren Kraft angetrieben wird und die fluidale Zirkulation im Ventrikelsystem nach dem Prinzip des „Magnetohydrodynamischen Antriebs“ erfolgt (Muntinga, 2019).

Eine „Experience-based Erfahrung“ zeigt, dass die Pumpstärke des Fluid Drives mit der Vitalität des Körpers übereinstimmt. Diese Vitalität ist die Voraussetzung für die „Potency“ im Organismus. Dieses Potenzial, die verfügbare Energie (quantitativ und qualitativ), liefert die Grundvoraussetzung für die Anpassungsfähigkeit und die Reparaturfähigkeit des Körpers und der Möglichkeit der Heilung (Muntinga, 2019).

Gemäß Magoun führen Läsionen des primären Atemmechanismus zu einer Stase der cerebrospinalen Flüssigkeit, daraus resultierend zu einer biochemischen Veränderung, zu einer Ansammlung von Metaboliten oder zu lokalen zellulären Pathologien und zur Entwicklung von Krankheit. Die ursächlichen Veränderungen können in allen Bereichen des Körpers stattfinden:

- in den Fluida (Veränderung des Volumens, der Fluktuationsrate oder Zusammensetzung von Liquor)
- in der Struktur (Funktions- und Strukturveränderungen von weichem Gewebe wie Meningen, Nervenbahnen oder von Knochen)
- nach Lebensabschnitten (pränatal, während der Geburt, postnatal)

Der Liquor und seine Fluktuation bewirkt biochemische Stoffwechseleränderungen und eine Anpassung der Zellfunktionen. Eine wesentliche Voraussetzung dafür ist die sogenannte Gewebeatmung, die dafür zuständig ist, dass jede Zelle mit Sauerstoff, Nährstoffen, Enzymen und Hormonen versorgt wird. Darüber hinaus werden metabolische Abfallprodukte abtransportiert. Eine der wichtigsten Regionen für diese Funktion ist der Bereich des IV. Ventrikels, da alle Bereiche für die Aufrechterhaltung der Homöostase dort verankert sind (Magoun, 1976, p. 52).

Schwankungen in der chemischen Zusammensetzung des LCS, wie es bei verschiedenen Krankheitsprozessen der Fall ist, führen unweigerlich zu einer Störung des Gleichgewichts im Körper. Das empfindliche Nervengewebe reagiert als Erstes auf jede Änderung des Milieus mit einer veränderten Nervenfunktion und kann die Entstehung von Krankheit weiter voran treiben. Das Zentrale Nervensystem spielt somit eine wichtige Rolle bei der Immunreaktion, vor allem bei der Verteidigung und Reparatur (Magoun, 1976, p. 113).

6.3 Ventrikelsystem und Liquor

6.3.1 Anatomie

Der innere Liquorraum (30ml) wird vom Ventrikelsystem im Gehirn und den Canalis Centralis im Rückenmark gebildet. Es werden die Ventrikel Laterales Primus und Secundus (paarigen Seitenventrikel), der Ventriculus Tertius und der Ventriculus Quartus unterschieden, die jeweils durch die Foramina Interventricularia (Monroi) und dem Aquaeductus Mesencephali (Sylvii) miteinander in Verbindung stehen (siehe Abb. 12). Die Seitenventrikel können in ein Cornu Frontale (anterius), dem Cornu Temporale (inferius), dem Cornu Occipitale (posterius) und einem Zentralteil unterteilt werden.

Thalamus und Hypothalamus begrenzen seitlich den dritten Ventrikel. Die Grenzen für den vierten Ventrikel bilden das Kleinhirn und das obere Rückenmark. Die Öffnungen, die die Verbindung zum äußeren Liquorraum bilden, sind die Aperturæ Laterales (Foramen Luschkae) und die Aperturæ Mediana (Foramen Magendii) (Liem, 2013, p. 279).

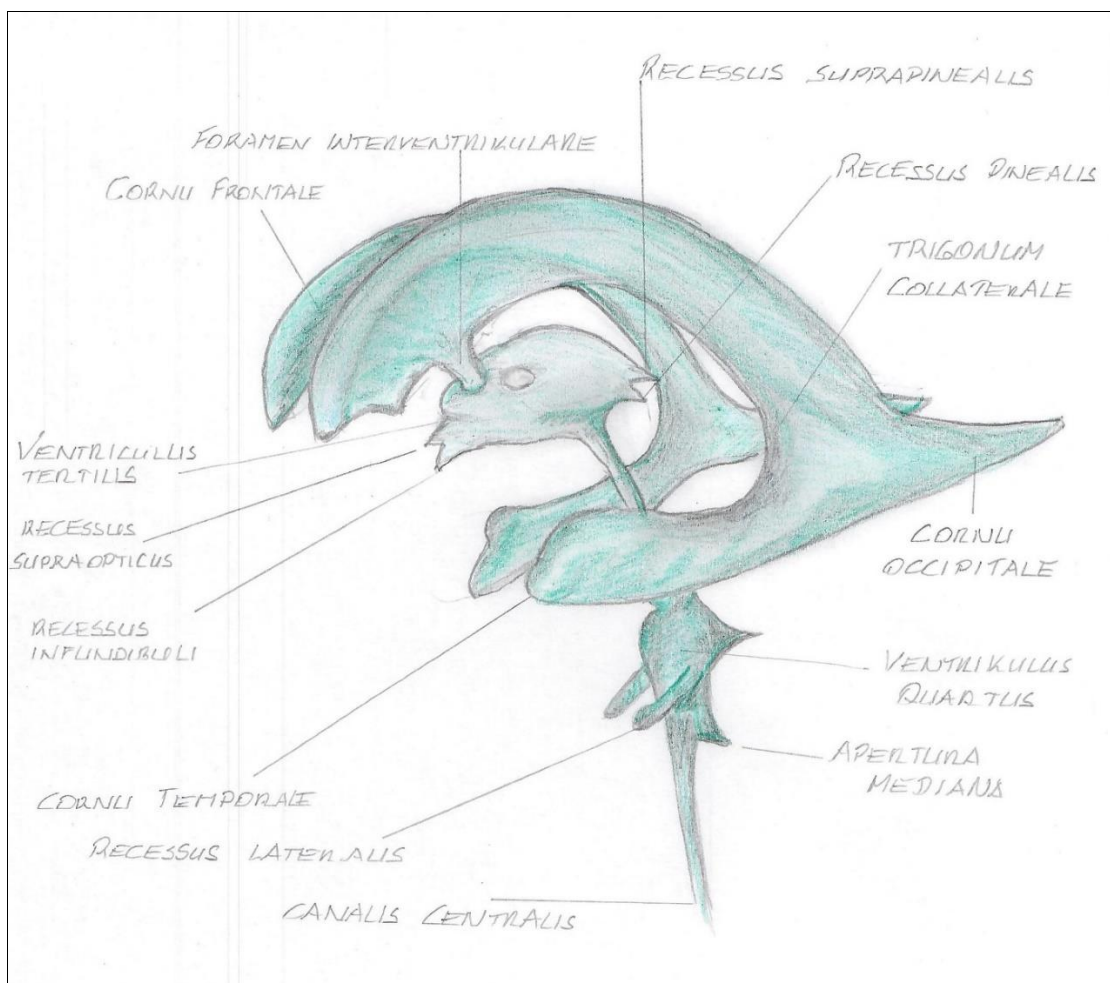


Abbildung 12: angelehnt an: Liquorräume (Prometheus, 2005, p. 312)

Der äußere Liquorraum liegt zwischen Pia mater und Arachnoidea im Subarachnoidalraum (120ml), einem schmalen Spalt mit erweiterten Hohlräumen, den Zisternen. Das größte Wasserbett ist die Cisterna Cerebellomedullaris (Magna) zwischen Kleinhirn und Medulla.

Weitere Zisternen sind:

- die Cisterna basalis (Cisterna interpeduncularis, und die Cisterna chiasmatis)
- die Cisterna ambiens
- die Cisterna laminae terminalis
- die Cisterna vermis
- die Cisterna interhemisphaerica
- die Cisterna pontomedullaris

Die äußeren Räume im Bereich des Subarachnoidalraumes der Wirbelsäule betreffen das Rückenmark vom Foramen Magnum bis zum zweiten Sakralwirbel (die anterioren und posterioren Nervenwurzeln, die Cauda Equina und die nach unten ziehenden Spinalnerven) (Liem, 2013 p. 282).

6.3.2 Liquorproduktion und Resorption

Die Ventrikel und der Zentralkanal sind mit Ependym ausgekleidet, das zum Teil an der Liquorproduktion beteiligt ist. Die Hauptproduktion erfolgt nach dem klassischen Modell in einem Adergeflecht, dem Plexus Chorioideus. Die Bildung des Liquor Cerebrospinalis (LCS) in den mit Epithelzellen ausgekleideten zottenartigen Strukturen erfolgt in zwei Schritten. Zuerst kommt es, unterstützt durch den hydrostatischen Druck, zur passiven Filtration des Plasmas durch das kapilläre Endothel in die Epithelzellen des Plexus Chorioideus (PC). Die Produktion ist konstant und wird durch das autonome Nervensystem beeinflusst.

Ein Anstieg der Produktion kann durch die Stimulation des Ganglion Cervicale Superius oder durch eine erhöhte Osmolarität des LCS erreicht werden (Chikly & Quaghebeur, 2014).

Der zweite Schritt ist die aktive Sekretion in den ventrikulären Hohlraum. Auch das ventrikuläre Ependym wird als mögliche Stätte für die LCS-Produktion beschrieben. Diesem klassischen Modell der ventrikulozisternalen Perfusion widerspricht eine Studie von Hammock und Milhorat (1983; zit. n. Chikly & Quaghebeur, 2014), in der nach einer vollständigen Plexusentfernung noch 1 Liter LCS sekretiert wurde. Laut den Ergebnissen zahlreicher Studien, die versuchten, die Bildung des LCS zu erklären, findet 60 – 85% der Liquorproduktion im PC statt, 15 – 30% extrachoroidal (Chikly & Quaghebeur, 2014).

Gemäß weiterer Untersuchungen von Cserr et al. (1989) könnte die LCS-Produktion und Resorption im gesamten ZNS möglich sein. Brightmann et al. (1968, zit. n. Cserr et al., 1989) bezeichnet das kapilläre Endothel als bedeutende Quelle. All diese Studien widersprechen aber dem klassischen Modell, der aktiven Produktion von LCS im PC und der passiven Absorption in den Arachnoidalzotten (Cserr et al., 1989).

Die Untersuchungen von Bulat (1993, zit. n. Chikly & Quaghebeur, 2014) zeigen hingegen eine funktionelle Einheit von LCS, den Flüssigkeiten im Subarachnoidalraum und im zerebralen Parenchym. Die Resorption und Produktion erfolgt überwiegend in den Kapillaren des ZNS, wobei die Mikrogefäße im Gehirn bei der Volumenregulation der Gehirnflüssigkeit eine große Rolle spielen sollen (Chikly & Quaghebeur, 2014).

Die Rückresorption erfolgt in den arachnoidalen Zotten und Granulationen in Höhe der Lamina Cribrosa und in den Wänden der epiduralen Venen (Liem, 2013, p. 284).

Ein Zehntel des LCS können im PC selbst absorbiert werden, oder über andere Mechanismen, wie zB. Transport über Vakuolen, transzelluläre Kanäle, arachnoidale Phagozytose, Pinozytose oder über Zelllücken im Endothel.

Neuere Untersuchungen zeigen, dass die Arachnoidalzotten beim Menschen prenatal scheinbar noch nicht existieren, sondern extrakranielle Lymphgefäße für den LCS-Transport eine wichtige Rolle spielen. Dies führt zu dem Schluss, dass nicht nur die Zotten als Hauptort für der Resorption zuständig sind, sondern 50% des LCS eher durch Lymphgefäße der Nase und der perineuralen Bahnen sowie des kapillaren Endothels resorbiert werden (Chikly & Quaghebeur, 2014).

Die Drainage über die Lymphgefäße der Nase erfolgt über den Bulbus Olfactorius (Lamina Cribrosa), über Verbindungen zum Innenohr (Perilymphe), über die Mucosa Nasalis, die retropharyngealen Lymphknoten bis zu den zervikalen Lymphgefäßen. Die Drainage über perineurale Bahnen werden vor allem im Bereich der Hirnnerven (II., V., VII.) und in Nerven der Lendenwirbelsäule beschrieben. Bei pathologischen Druckveränderungen können Lymphgefäße der Dura mater die Resorption weiter unterstützen (Chikly & Quaghebeur, 2014).

Zusätzlich können 25% des LCS über den spinalen Subarachnoidalraum aufgenommen werden. Im Bereich der Durascheiden der Hirn- und Rückenmarksnerven kommt es zu einem Kontakt mit extraduralen Lymphgefäßen und in den peripheren Nervenscheiden zum Austausch mit extrazellulärer Flüssigkeit (Liem, 2013, p. 285).

Über das glymphatische System, das für den Abtransport von Abfallprodukten und gelösten Substraten zuständig ist, gelangt der Liquor über den Virchow-Robin-Raum in das Parenchym und weiter in den Zellzwischenraum. Dort verteilt, werden zelluläre Abfallstoffe aus dem Interzellularraum gespült und über Venen und das Lymphsystem in den Blutkreislauf entsorgt. Auch in perivaskulären Räumen, die eine Verbindung zwischen Subarachnoidalräumen und extrazellulären Räumen darstellen, findet eine Mikrozirkulation von Liquor und extrazellulärer Flüssigkeit statt. Der LCS zirkuliert in allen Blutgefäßen sowie innerhalb und außerhalb des zentralen Nervensystems (Chikly & Quaghebeur, 2014).

Der Liquor unterstützt die Aufrechterhaltung des Elektrolyt- und Säure Basen Haushalts im zentralen Nervensystem, ebenso wie die Ernährungsfunktion von Glia- und Nervenzellen. Durch den Abtransport von Neurotransmittern (Serotonin, Dopamin, Noradrenalin), Abfallprodukten, Transporthormonen und Neuropeptiden (Vasopressin, Beta-Endorphin, Oxytocin) dient er zusätzlich als lymphatisches System (Whedon & Glassey, 2009).

Weitere Aufgaben des Liquor sind:

- immunologische Aufgaben (Schutz vor Bakterien und Viren)
- hydrodynamischer Einfluss (Drainage der Nervenzellen und Bindegewebszellen durch unterschiedliche LCS-Druckverhältnisse)
- Stoßdämpfung (Schutz für das zentrale Nervensystem)
- Einfluss auf Sol/Gelzustand der Muskelfasern (durch Veränderung der Hydrodynamik und der chemischen LCS Zusammensetzung)
- PH-Wert Regulation
- Transport von Hormonen und Abtransport von Abfallstoffen
- bioelektrischer Einfluss (Leitung von Mikroströmen) (Liem, 2013, p. 290)

6.3.4 Zusammensetzung des Liquors

Die Zusammensetzung des Liquors wird in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Liquorzusammensetzung angelehnt an: Craniosakrale Osteopathie, Liem, 2013, p. 283)

Substrat	LCS	Plasma
Na+	147,0 mmol/l	150
K+	2,9 mmol/l	4,6
Mg ²⁺	2,2 mmol/l	1,6
Ca ²⁺	2,3 mmol/l	4,7
Cl-	113 mmol/l	99
HCO ₃ ⁻	25,1 mmol/l	24,8
PCO ₂	50,2 mm Hg	39,5
PH	7,33	7,4
Osmolarität	289 mosm/kgH ₂ O	289
Protein	20 mg/dl	6000
Glukose	64 mg/dl	100
anorg. P	3,4 mg/dl	4,7
Harnstoff	12 mg/dl	15
Kreatinin	1,5 mg/dl	1,2
Harnsäure	1,5 mg/dl	5
Milchsäure	18 mg/dl	21
Cholesterin	0,2 mg/dl	175

Neben all diesen Substanzen finden sich im LCS auch Stoffe wie Endorphine, Hypophysenhormone, Epiphysenhormone, hypothalamische Hormone, Neurotransmitter und immunologisch wichtige Substanzen (Liem, 2013, p. 284).

Die Homöostase im Gehirn hängt weitgehend von der Funktion der Blut-Hirn-Schranke und der Blut-Liquor-Schranke ab. Zum Schutz des Hirnparenchyms kommt es zu einer stark selektiven Durchlässigkeit von Inhaltsstoffen des Blutes in den Liquor, aber zu einer gesteigerten Permeabilität von Stoffen aus dem Liquor in den Blutkreislauf. So können zB. chemotherapeutische Agenden diese Barriere nicht durchbrechen, wodurch die herabgesetzte Wirksamkeit bei Hirnmetastasen erklärbar wird (Deeken & Löscher, 2007).

Eine weitere Erklärung wären spezielle Protein-Transporter, wie das P-Glykoprotein (ABCB1), das in mehreren Geweben wie in der Leber, der Niere, dem Gastrointestinaltrakt und im Gehirn gebildet wird. Dieses Protein ist Teil eines dynamischen Ein- und Ausstromsystems und dient als eine Art Pumpe, um solche Substrate zurück in den Blutkreislauf zu bringen und das Hirnparenchym damit zu stützen. Das gesamte System verhindert somit die Absorption bestimmter Stoffe in das Gehirn und unterstützt die Ausschüttung von Medikamenten, endogenen Substraten und Giften in den Blutkreislauf (Deeken & Löscher, 2007).

6.3.5 Liquor Pathway

Bei Erwachsenen liegt das gesamte CSF-Volumen bei ca. 125 – 150ml. Dem klassischen Modell nach fließt der Liquor von der Produktionsstätte ausgehend über eine unidirektionale Achse durch die lateralen Ventrikel, über das Foramen Monroe in den dritten Ventrikel, über die Foramen Magendie und Luschkae sowie den Subarachnoidalraum von Gehirn und Rückenmark (Korbecki, Zimny, Podgórski, Sasiadek, & Bladowska, 2019).

Das Gesamtvolumen von Liquor und interstitieller Flüssigkeit (IF) besteht aus ca. 98,5% Wasser, welches für die Bewegung von LCS und IF verantwortlich ist. Der Liquor fließt nicht nur durch die LCS-Räume, sondern wird schnell in benachbarte Kapillaren reabsorbiert. Fenstermacher und Kaye (1988) zeigen in Ihrer Studie, dass Tritium (^3H) nur wenige mm in das Ependym des Nucleus Caudatus eindringt und schnell von Kapillaren aufgenommen wird (Halbwertszeit von 1,5 min). Es werden auch eine multidirektionale Verteilung oder ein retrograder Weg in den lateralen Ventrikel beschrieben. ^3H -Inulin, eine Substanz mit hohem molekularem Gewicht, zeigt hingegen eine langsame Ausscheidung in den Blutstrom über die Cisterna Magna, Cisterna Basalis bis zur Cisterna Lumbalis in einem Zeitraum von 24 Stunden (Chikly & Quaghebeur, 2014).

Die Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) agiert laut Bechter über sogenannte „peripheral cerebrospinal fluid outflow pathway“ (PCOP-Pfade) und erhält somit Kontakt mit der interstitiellen Flüssigkeit, der Lymphe, dem Blut und letztendlich mit subkutanem Gewebe, Muskeln und Nerven und Nervenganglien (siehe Abb. 13).

Anatomisch betrachtet, stellen diese Pfade eine Verlängerung des Subarachnoidalraumes entlang der Nerven bis zum Zielgewebe dar, wobei die entsprechende Strömungsphysiologie bisher wissenschaftlich nur teilweise definiert ist. Das Volumen im Bereich der unteren Körperhälfte und entlang der großen Nerven wird bisher kaum quantifiziert, obwohl angenommen wird, dass es von Bedeutung ist. Der Fluss zwischen Epineurium und Perineurium wird beschrieben, aber es wird nicht geklärt, ob spezielle Kanäle genutzt werden, oder ob periphere Bereiche in der Nähe der Kanäle oder der Nervenenden für die CSF-Nerv-Interaktion genutzt werden (Bechter, 2011, p. 54).

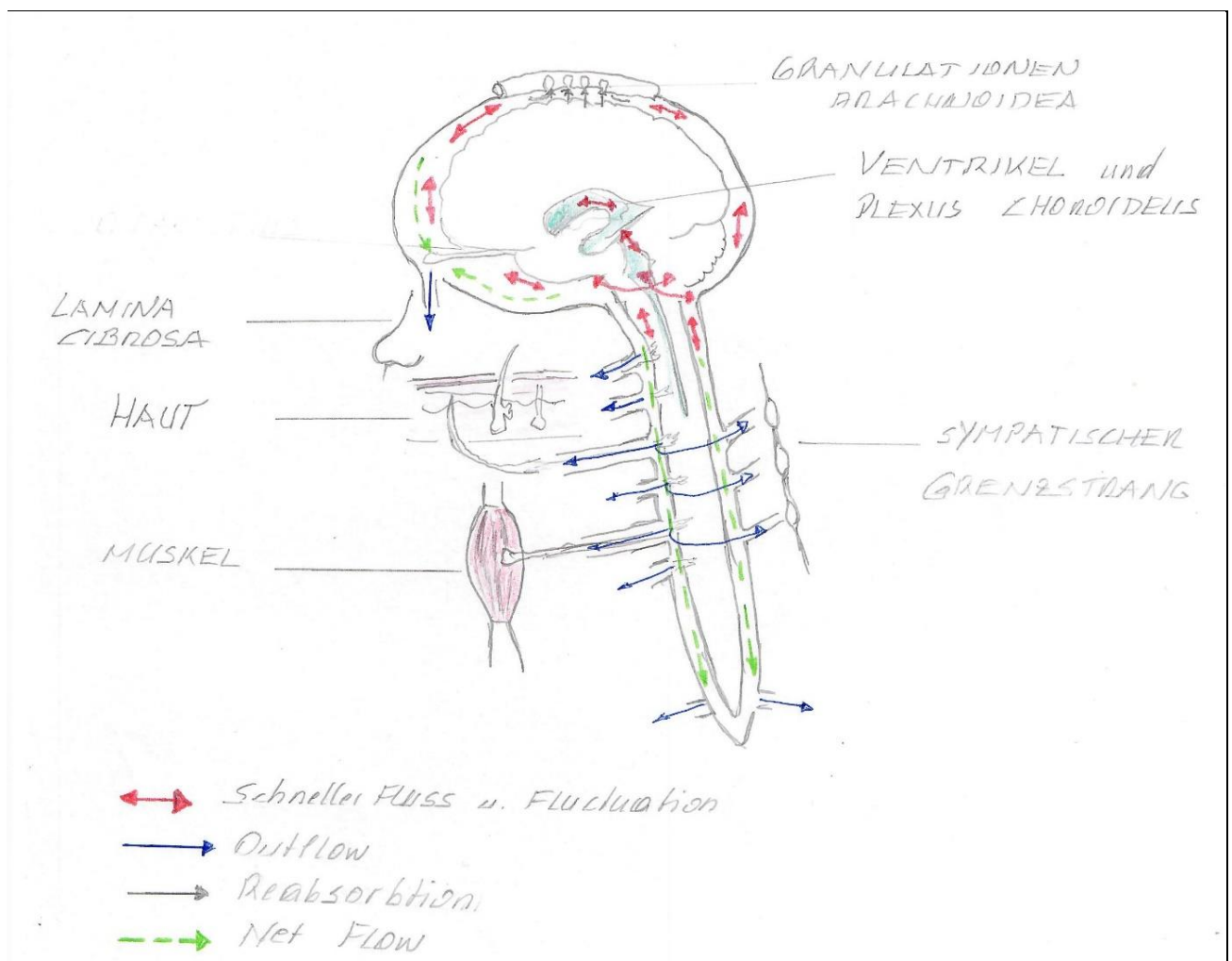


Abbildung 13: angelehnt an: PCOP und CSF Zirkulationspfade (Bechter, 2011, p. 54)

Die Myelographie eines Patienten zeigt einen physiologischen CSF-Fluss vom Subarachnoidalraum der Wirbelsäule aus über den M. Psoas und dem Gewebe dem Nervenverlauf folgend. In diesem Case Report von Karl Bechter wurde, der CSF-Fluss entlang lumbaler Nerven mit einer Geschwindigkeit von 10 cm/Stunde in distaler Richtung gemessen, wobei das Gesamtvolumen als bemerkenswert beschrieben wird (Bechter, 2014).

Die anatomische Verbindung, ausgehend von Subarachnoidalraum, entlang der Nerven bis ins periphere Gewebe, scheint eine wichtige Rolle bei der Freisetzung von Antigenen im ZNS zu spielen. Karl Bechter nimmt an, dass auch aktivierte Immunzellen diesen PCOP folgen können, und eine toxische und pathologische Wirkung auf Nerven ausüben können. So kann zB. eine taktile Hypersensitivität im lumbosakralen Bereich durch die Freisetzung von Molekülen durch Mastzellen (in die CSF) zu einem retrograden Abbau von synaptischen Verbindungen zu geschädigten Nervenzellen führen (Bechter, 2014).

Pathogene Inhaltsstoffe wie Proteine, Zellen, Exosome, Mikrovesikel oder Mikropartikel führen zu einer CSF Signalisierung und spielen eine wichtige Rolle bei der Neuroinflammation oder bei generalisierten systemischen Entzündungen.

Das periphere Nervensystem neigt dazu, lokale Immunreaktionen zu verstärken. Durch die Einbeziehung der PCOP und durch die direkte Interaktion des CSF mit dem Sympathikus könnte es zu einer erhöhten CSF Signalisierung und dadurch zu einer erhöhten Abwehrreaktion in lokalen Lymphknoten kommen (Bechter, 2014).

Im Bereich der Ventrikelwände und im Aquaeductus Mesencephali sind vermehrt Endorphine lokalisiert. Diese Neuronen stehen mit angrenzenden Strukturen im direktem Kontakt (zB. Thalamus, Hypothalamus). Eine Stimulation dieser Hirnzentren führt zu einer Beeinflussung des Körpers auf hormoneller, vaskulärer und neurovegetativer Ebene und zu einem Anstieg der Endorphinkonzentration im LCS sowie zu einer Reduktion des Schmerzempfindens (Liem, 2013, p. 293).

Ein zentrales Thema der These ist dieser Einfluss auf die Homöostase des Körpers. Die biochemischen Stoffwechseleränderungen, die Auswirkungen auf die Zellfunktionen und auf das empfindliche Nervengewebe könnten die eventuelle Wirksamkeit der CV4-Technik bei einer CIPN erklären.

6.4 CV4

6.4.1 Wirkung

Wales (1953) beschreibt den CV4 wie folgt:

„An adequate compression of the fourth ventricle brings about changes in all tissues that can not be approximated by any other technique used upon the human body. It creates a precise balance for all fluids of the body and through these fluids the effect reaches all structures" (Wales, 1953, p. 38).

Die von Sutherland entwickelte Technik diente ursprünglich der Verlangsamung des cranialen Rhythmus. Heutzutage geht man davon aus, dass sie einen homöostatischen und systemischen Einfluss auf den gesamten Organismus ausübt. Die biochemischen, bioelektrischen hydrodynamischen Wechselwirkungen betreffen nicht nur den Liquor, sondern auch die anderen Flüssigkeiten des Körpers (Liem, 2013, p. 438). Durch Kompression des Os Occipitale erhöht sich der intrakranielle Druck, und dadurch kommt es zu einem Anstieg der Flüssigkeitsbewegung und des Flüssigkeitsaustausches. Der Liquor Cerebrospinalis (LCS) fließt über große und kleinste Verteilungswege ab und erreicht somit auch Nerven und Gefäße, Mikrotubuli der Faszien und auch extra- und intrazelluläre Flüssigkeitsräume. Dies bedingt eine bessere Versorgung der Zellen, verbesserte Lymphbewegung und Regeneration der Gewebe sowie einer Stimulation der Hirnzentren am 4. Ventrikel (Liem, 2013, pp. 438 – 439).

Zusätzliche Wirkungen und Indikationen: (Liem, 2013, p. 439)

- tonussenkende Wirkung auf das sympathische Nervensystem
- tonussenkende Wirkung auf das gesamte Bindegewebe
- Entzündungen und Infektionen
- fiebersenkende Wirkung
- Bluthochdruck und Tachykardie
- Stauungsproblematik und Ödeme
- neuroendokrine Störungen
- positive Beeinflussung von Parästhesien in den Extremitäten
- Depressionen
- Knochenstoffwechsel
- Epilepsie
- Schilddrüsenüberfunktion

Wie bereits erwähnt, beschreibt Mc. Partland den Einfluss der kranialen Behandlung auf das Endocannabinoide System und deren antikanzerogene und schmerzreduzierende Wirkung.

„Man should study and use the drugs compounded in his own body” (Still, 1908, p. 89)

Weitere Wirkungen im Körper:

- Einfluss auf das autonome und zentrale Nervensystem (reduzierte Abgabe von klassischen Neurotransmittern), Neuroprotektion
- embryologische Entwicklung (Proliferation und Differenzierung von Stammzellen)
- Senkung eines erhöhten Parasympathikus und antiemetische Wirkung
- blutdrucksenkend
- Hemmung von Norepinephrin und somit Dämpfen von sympathisch verursachten Schmerzen durch die Wirkung auf die Hormonachsen HPA (Hypothalamus/Hypophyse/ Nebennierenrinde) und HLN (Hypothalamus/IV. Ventrikel/ Noradrenalin)
- Knochen-, Knorpelstoffwechsel (stimulieren Osteoblasten- und hemmen die Osteoklastenfunktion)
- entzündungshemmende Wirkung (zB. Mb. Chron, Arteriosklerose), Modulation des Zellstoffwechsels
- biologischer Oszillator mit Auswirkungen auf die thorakale Respiration, die Herzfrequenz und Herzkontraktion, die gastrointestinale Beweglichkeit und die Peristaltik
- „Vergebungstechnik“
- Atmung und Blutfluss in der Peripherie
- Kopfschmerz
- Dysfunktionen lokalisieren
- antikarzinogene Wirkung durch Apoptose der Krebszellen und somit Hemmung des Tumorwachstums bei Brust-, Lungen-, Prostata- und anderen Krebsarten (vgl. McPartland, 2008)

Diese endocannabinoiden Effekte der cranialen Osteopathie, das Zitat von Sutherland und die immer steigende Zahl an Tumorpatientinnen/Tumorpatienten, waren der Anstoß für die Erstellung dieser Studie und der Grund dafür, die Funktionsweise der CV4-Technik weiter zu untersuchen.

„Wenn du nicht weißt was tun, mache die Kompression des IV. Ventrikels. Kein Mensch ist zu krank für die Anwendung dieser Technik.” (Sutherland, 1991, p. 37).

6.4.2 Technik

Der Therapeut sitzt am Kopfende der Patientin/des Patienten. Die Hände werden muschelförmig ineinander gelegt und bilden ein V. Daumenspitzen zeigen nach distal und liegen ca. auf Höhe des zweiten oder dritten Halswirbels. Die Daumenballen liegen am Os Occipitale. Während der Expirationsphase folgt der Therapeut der Bewegung des Schädelknochens. In der Inspirationsphase verhindern die Daumenballen die Außenrotation der Knochen. Während der nächsten Expirationsphase verstärken die Daumenballen die Innenrotation noch weiter. Nach mehreren Zyklen kommt es zu einem Stillpoint. Die Hände bleiben dort, folgen eventuellen Mikrobewegungen der Muskulatur. Die Dauer des Stillpoints erfolgt über Sekunden bis Minuten. Erkennbar ist dies durch vertiefte Atmung, leichte Schweißbildung auf der Stirn, Senkung des Muskeltonus, Einschlafen des Patienten. Am Ende des Stillpoints verspürt die Osteopathin/der Osteopath einen Druck des Hinterhauptes in Richtung Außenrotation und folgt diesem Impuls passiv. Am Ende der Technik erfolgt die Qualitätskontrolle des cranialen Rhythmus (Liem, 2013, p.441).

7. Methodik

Dieser Abschnitt gibt einen Überblick über das Studiendesign, Stichprobe und Erhebungsinstrument sowie wichtige Abläufe.

7.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisiert kontrollierte Studie von n= 26 Teilnehmerinnen/Teilnehmern. Diese werden zu n=13 auf eine Therapiegruppe und eine Kontrollgruppe aufgeteilt. Die Interventionsgruppe erhielt die CV4-Technik als Behandlung, die Kontrollgruppe eine Placebobehandlung durch eine medizinisch geschulte Person. (Die Radiologietechnologin (RT) Claudia Picher legte die Hände wie beim CV4 auf den Kopf ohne therapeutische Intervention). Die Patientinnen/Patienten waren blindiert. Die Behandlung der Gruppen erfolgte unter gleichen räumlichen Voraussetzungen und gleichen Lichtverhältnissen.

7.2 Hypothesen

Die Haupthypothesen betreffen die chemoinduzierte Polyneuropathie und ihre Beschwerdesymptomatik und den Einfluss der zytostatischen Chemotherapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen. Die primären Zielparameter wurden mittels EORTC QLQ-C30 und CIPN-20 -Fragebogens überprüft. Der sekundäre Parameter (erreichen des Stillpoints während der Intervention) wurde durch die Autorin notiert.

Nullhypothese:

H0.1: Die CV4-Technik hat keinen Einfluss auf die Beschwerdesymptomatik der chemoinduzierten Polyneuropathie.

H0.2: Die CV4-Technik hat keinen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Alternativhypothese:

H1.1: Die CV4-Technik hat einen Einfluss auf die Beschwerdesymptomatik der chemoinduzierten Polyneuropathie.

H1.2: Die CV4-Technik hat einen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

7.3 Intervention

Wie bereits in Kapitel 6.4.2 beschrieben, legt die Therapeutin/derTherapeut die Daumenballen an das Os occipitale der Patientin/des Patienten und beginnt mit der CV4-Behandlung. Nach mehreren Zyklen kommt es zu einem Stillpoint, der durch vertiefte Atmung, leichte Schweißbildung auf der Stirn, Senkung des Muskeltonus, Einschlafen der Patientin/des Patienten erkennbar wird. Am Ende der Technik erfolgt die Qualitätskontrolle des cranialen Rhythmus (Liem, 2013).

Bei dieser Technik folgt die Osteopathin/der Osteopath den vorhandenen Gewebequalitäten und fungiert als Fulcrum. Das inhärente Regulationssystem und der PRM entscheidet, was im Körper passiert (Liem, 2013).

Aufgrund dieser Annahme, der entsprechenden allgemeinen Grundkonstitution der Interventionsgruppe und unter Absprache mit Frau Dr. Frager-Kommetter, der zuweisenden Ärztin, wurde das Behandlungsintervall auf einmal pro Woche festgelegt. Eventuelle Einwände bezüglich der zeitnahen Anwendungen sind in der in der Masterthesis von Ute Berger zu finden (Berger, 2011).

Die Therapie für die Kontrollgruppe wurde wie folgt durchgeführt: Die Therapeutin/der Therapeut legt die Hände wie bei der CV4-Technik auf den Kopf der Patientin/des Patienten, aber ohne therapeutische Intervention. Die Behandlung der Gruppen erfolgte unter gleichen räumlichen Voraussetzungen.

7.4 Fallzahlberechnung und Probandenauswahl

Aufgrund bisheriger Studien von Schwarz und Hinz liegt die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei 70,8% (Schwarz & Hinz, 2001). Auf der dem EORTC QLQ-C30 beruhenden Interpretation von klinisch signifikanten Unterschieden wird eine Differenz von 5 – 10 Punkten innerhalb der QLQ-C30 Scores (in Kombination mit dem CIPN 20-Modul) als gering, von 10 – 20 Punkten als mäßig und von über 20 Punkten als sehr groß bewertet (Osoba, Rodrigues, Myles, Zee, & Pater, 1998).

Es finden sich in der Literatur eine große Anzahl an unterschiedlichen Angaben zu den einzelnen Skalenniveaus. Dadurch ist eine entsprechende Fallzahlberechnung schwer möglich bzw. von der gewählten Studie abhängig. Die Berechnung stützt sich somit auf eine These von Smith et al., die eine „minimal clinically important difference“ (MCID) von 26,07 für die sensorische Skala angeben (Smith et al., 2013).

Laut der Sample-Size-Kalkulation ergibt sich bei einer Teststärke von 80%, einem Mittelwert von 20,17, einer Standardabweichung von 5,38 und $\alpha = 0,5$ eine Stichprobengröße von 13 pro Gruppe. (Für die motorische Skala würde sich bei MW = 14,33, SD = 4,69 und MCID = 19,33 eine Zahl von $n = 28$ ergeben) (Smith et. al., 2013).

Anticipated Means

Group 1: 20.17 ± 5.38

Group 2: 26.07

Mean

Enrollment ratio: 1

Type I/II Error Rate

Alpha: 0.05

Power: 80%

Reset Calculate

RESULTS

Continuous Endpoint, Two Independent Sample Study

Sample Size	
Group 1	13
Group 2	13
Total	26

Study Parameters	
Mean, group 1	20.17
Mean, group 2	26.07
Alpha	0.05

Abbildung 14: Sample Size Calculator, (Flaschberger, 2020)

Nach Rücksprache mit der zuweisenden Ärztin wurde die sensorische Skala aufgrund der frühen sensorischen Symptomentwicklung der CIPN (Starobova & Vetter, 2017) als Grundlage zur Berechnung herangezogen. Somit ergibt sich für die Studie eine Fallzahl von $n = 26$.

Die Zuweisung der Studienteilnehmerinnen/Studienteilnehmer erfolgt über die kooperierende Ärztin Frau Dr. Frager-Kommetter. Die Randomisierung erfolgt mittels Los. Die patientenbezogenen Daten (Diagnosen, Chemotherapieschemata) werden in einem laufend nummerierten, blickdichten und verschlossenem Kuvert übergeben.

Einschlusskriterien

Für die Studie wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- CIPN Symptomatik
- Zytostatische Chemotherapie (laufende Therapien, abgeschlossene Therapien)

Zytostatika wie Taxane, Vinkaalkaloide, Platinkomplexe, Antikörperkonjugate, Proteaseinhibitoren können aufgrund ihrer neurotoxischen Wirkung auf motorische und sensorische Nerven zu einer CIPN führen (Starobova & Vetter, 2017).

Die Diagnosestellung der Symptomatik erfolgte durch die zuweisende Ärztin.

Ausschlusskriterien

Für die Studie wurden folgende Ausschlusskriterien festgelegt:

- Neuropathien anderer Ursache (zB. Diabetes, andere Pathophysiologie der Neuropathie)
- Aneurysmen (Die vermehrte Flüssigkeitsbewegung durch CV-4 Technik führt zu veränderten intracraniellen Druckverhältnissen und kann Gefäßschädigungen und Gefäßrupturen verursachen) (Upledger, Vredevoogd, Klett, & Landeweer, 2000, p. 66)
- instabile Knochenmetastasen (aus Sicherheitsgründen für die Therapeutin/den Therapeuten)
- Alter unter 18 Jahren (Einwilligung der Eltern erforderlich)

Die Diagnosestellung und Kontrolle der Ausschlusskriterien erfolgte durch die zuweisende Ärztin.

7.5 Erhebungsinstrument

Für die Erfassung der Daten wurde der EORTC QLQ-C30 Fragebogen mit dem Modul CIPN-20 verwendet. Er ist ein von der Europäischen Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs (EORTC) entwickeltes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Krebspatientinnen/Krebspatienten. Die einfache Handhabung, die mehrsprachige Verfügbarkeit und die Tatsache, dass der EORTC QLQ-C30 das aktuelle Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist (mit Rücksicht auch auf die klinische Relevanz), waren der Grund für den Einsatz des Fragebogens in dieser These.

Er besteht aus 30 Fragen und beinhaltet:

- eine Skala zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- fünf Funktionsskalen für:
 - körperliche Funktion
 - Rollenfunktion
 - kognitive Funktion
 - emotionale Funktion
 - soziale Funktion
- drei Symptomskalen für:
 - Ermüdung
 - Schmerz
 - Übelkeit und Erbrechen
- singuläre Fragen für zusätzliche Symptome wie:
 - Dyspnoe
 - Schlafstörungen
 - Appetitlosigkeit
 - Obstipation und Diarrhoe

Die Fragen sind auf einer vierstufigen Skala 1 (trifft überhaupt nicht zu) bis 4 (trifft sehr zu) zu beantworten. Die Skala zur Bewertung der Lebensqualität enthält eine siebenstufige Antwortskala von „sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“.

Allen Skalen liegt eine logarithmische Transformation der Messwerte von 0 – 100 zugrunde. Bei den Funktionsskalen sowie der Skala zur Lebensqualität entspricht ein hoher Wert einem hohen Maß an Funktionalität bzw. an Lebensqualität; während bei den Symptomskalen ein hoher Wert einem hohen Maß an Symptomen und Problemen und somit einer niedrigeren Lebensqualität gleichzusetzen ist (EORTC, Quality of Life Department For and on behalf of EORTC Quality of Life Group, 2019).

Ergänzend zum EORTC QLQ-C30 wurden verschiedene Module entwickelt. So beinhaltet das Modul EORTC-CIPN-20 Fragen zur chemoinduzierten Polyneuropathie. Die 20 Fragen setzen sich aus einer sensorischen Skala (Item 31-36, 39, 40 und 48), einer motorischen Skala (Item 37,38,41-45, 49) und einer autonomen Skala (Item 46,47,50) zusammen. Ein hoher Wert in der Skala ist mit einem hohen Maß an Symptomen und Problemen gleichzusetzen.

Das Modul ist noch in der Entwicklung und kann lediglich in entsprechenden Studien verwendet werden. Der Entwicklungsprozess ist im European Journal of Cancer veröffentlicht. Der Studienleiter für QLQ-CIPN-20 ist Tjeerd Postma (EORTC Quality of Life Group, 2019).

7.6 Durchführung der Studie

Für die Durchführung der Studie wurden die in Abb.15 dargestellten zeitlichen Rahmenbedingungen festgelegt:

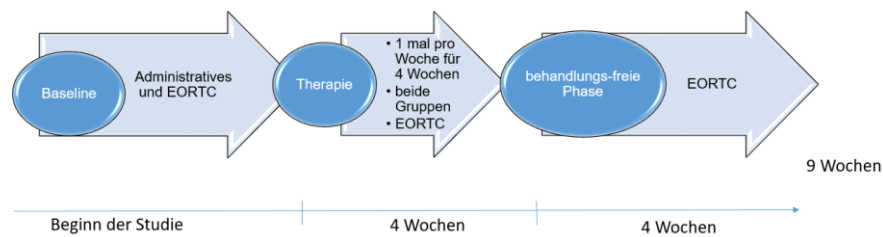


Abbildung 15: Erhebungszeitpunkte (Flaschberger, 2020)

Die Studie startete mit 20.02.2020 und endete mit 10.08.2020. (Das Therapieintervall endete mit 03.07.2020). Für die Dauer der Studie wurden die **Erhebungszeitpunkte** und Intervalle folgendermaßen angegeben:

- Baseline:

Es erfolgte ein Erstgespräch mit genauer Aufklärung über die Details der Studie, Unterschreiben der Einverständniserklärung und Ausfüllen des ersten Fragebogens.

- Therapieintervall:

Die Therapie wurde mit einmal pro Woche für die Dauer von vier Wochen festgelegt. Anschließend wurden die Teilnehmerinnen/Teilnehmer gebeten den Fragebogen zum zweiten mal auszufüllen. Es wurden insgesamt 4 Interventionen durchgeführt und im Patientenprotokoll festgehalten.

- Therapiefreies Intervall (Follow up)

Das therapiefreie Intervall wird mit vier Wochen nach der letzten Intervention festgelegt, um mögliche Spätreaktionen mit einzubeziehen. Nach diesen vier Wochen werden die Teilnehmerinnen/Teilnehmer gebeten, den Fragebogen zum dritten mal auszufüllen.

Die Erhebung mittels EORTC QLQ- C30 und CIPN-20 wurde in jedem Intervall gleich ausgeführt, um etwaige Mißverständnisse beim Ausfüllen des Fragebogens im Vorfeld zu verhindern.

Die Zusendung per Post und die Übernahme der Fragebögen erfolgte in einem verschlossenen Kuvert.

Die Therapie der Interventionsgruppe erfolgte durch die Autorin Petra Flaschberger (Physiotherapeutin und Osteopathin.) Die Behandlung der Kontrollgruppe wurde von der Radiologietechnologin (RT) Claudia Picher übernommen. Sowohl Interventions- und Kontrollgruppe wurden in der Praxis von Petra Flaschberger behandelt.

Die Zuweisung und Randomisierung der Patientinnen/Patienten wurde von Frau Dr. Frager-Kometter, Ärztin für Allgemeinmedizin und Alternativmedizin, durchgeführt. Die Zuteilung zur Interventions- und Kontrollgruppe erfolgte per Los.

Die Therapiebedingungen (zB. Räumlichkeiten, Licht) wurden für beide Gruppen gleichermaßen ausgeführt.

7.7 Art der Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte von Jänner bis März 2020 für die Jahre 2003 bis 2019 in verschiedenen Büchern und Datenbanken (Cochrane, Pubmed, Ovid, Cinahl, Biber, Google Scholar). Die weitere Suche für den Zeitraum 1897 bis 2002 erfolgte für die Literatur von Still, Magoun, Wales, Sutherland, Howlett.

Keywords: (englische und deutsche Begriffe): CIPN, CV4, liquor cerebrospinalis, cancer, autonomes Nervensystem, endocannabinoides System, osteopathic manipulative treatment, EORTC, cancer pain, cerebrospinal fluid motion, neuroinflammation, taxane-Induced peripheral neurotoxicity

8. Statistik

Für die Datenaufbereitung wird die R-Software (Comprehensive R Archive Network) verwendet. Verglichen werden die allgemeine Lebensqualität und Beschwerdesymptomatik für die Testzeitpunkte „Baseline“, „Therapie“ (nach 4 Wochen) und „Follow up“ (nach 8 Wochen).

Für die Zahl der gültigen Werte (n=26) werden jeweils der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median, das Minimum und das Maximum berechnet und grafisch dargestellt. Zusätzlich wird die Interventionsgruppe mit der Kontrollgruppe bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Beschwerdesymptomatik der CIPN verglichen.

Basierend auf dem Entscheidungsbaum der Fernuni CH zu statistischen Testverfahren erfolgt die Hypothesentestung mittels Mann-Whitney-U-Test. Bei signifikanten Unterschieden erfolgt ein Vergleich zwischen den Gruppen auf Skalenniveau. Das Signifikanzniveau wird mit $\alpha = 0,05$ (zweiseitig) festgelegt.

Die Berechnung erfolgt streng nach dem EORTC QLQ-C30 und CIPN-20 Scoring Manual und wird in folgenden Schritten ausgeführt.

Zunächst wird der Rohwert (RS) errechnet. Hierzu werden für die jeweilige Skala die Punktwerte der einzelnen Items durch die Gesamtzahl der Items für die entsprechende Skala geteilt:

$$\text{Rohwert (RS)} = \{ I_1 + I_2 + I_3 + \dots + I_n \} / n$$

Danach folgt die Standardisierung des Rohwertes durch die Lineartransformation. Dadurch entstehen auf einer Bewertungsskala Werte zwischen 0 und 100.

Für die Funktionskalen werden folgende Formeln verwendet:

$$\text{Score} = \left\{ 1 - \frac{(RS - 1)}{\text{range}} \right\} \times 100$$

Für die globale Lebensqualität und die Symptomskalen wird folgende Formel verwendet:

$$\text{Score} = \{(RS) - 1 / \text{range}\} \times 100$$

In diesem Zusammenhang bedeutet „range“ die Differenz des maximalen und minimalen möglichen Rohwertes. Die funktionellen und die Symptomskalen haben vier Antwortmöglichkeiten (gar nicht, wenig, mäßig, sehr) und weisen somit eine Range von $4 - 1 = 3$ auf.

Da für die Einschätzung der globalen Lebensqualität eine siebenstufige Likert-Skala (1 = sehr schlecht bis 7 = ausgezeichnet) verwendet wird, ergibt sich eine Range von $7 - 1 = 6$ (EORTC, Quality of Life Department For and on behalf of EORTC Quality of Life Group, 2019).

Fehlende Daten

Solange mehr als die Hälfte der Fragen bzw. Items für die jeweilige Skala beantwortet wird, kann mit den restlichen Daten gerechnet werden. Werden jedoch weniger als die Hälfte der Fragen für die jeweilige Skala beantwortet, kann keine Berechnung erfolgen.

Bei jenen Symptomskalen, bei denen nur ein Itemwert zur Berechnung benutzt wird, kann folglich ohne Beantwortung des jeweiligen Items keine Berechnung erfolgen. Die bestehenden Lücken werden durch den Mittelwert der ausgefüllten Items für die jeweilige Skala ergänzt (EORTC, 2019).

Gemäß einer Studie von Osoba et.al und deren Interpretation von klinisch signifikanten Unterschieden innerhalb der EORTC QLQ-C30 Scores wird eine Differenz von 5-10 Punkten (in Kombination mit dem CIPN 20-Modul) als gering, von 10 -20 Punkten als mäßig und von über 20 Punkten als sehr groß bewertet (Osoba et al., 1998).

Weitere Angaben bezüglich Zitationen und Verfügbarkeiten finden sich im Anhang B - Studienmaterial.

9. Ergebnisse

9.1 Rekrutierung und Drop out

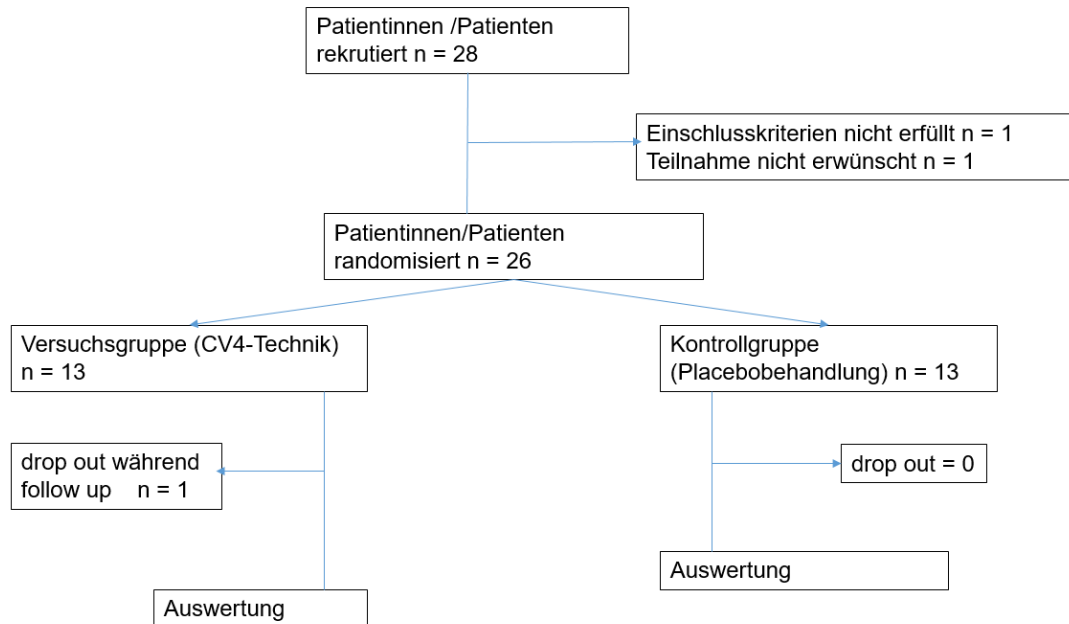


Abbildung 16: Rekrutierung und Drop out, (Petra Flaschberger, 2020)

Die Auswahl der Studienteilnehmerinnen/Studienteilnehmer erfolgte durch die zweiseitige Ärztin und die Autorin selbst. Es wurden 28 Patientinnen/Patienten rekrutiert, wobei eine Person die Einschlusskriterien nicht erfüllen konnte, sie erhielt keine Chemotherapie, und eine andere die Teilnahme verweigerte. 26 wurden randomisiert und zu je 13 auf Kontrollgruppe und Interventionsgruppe verteilt. Eine Patientin der Interventionsgruppe verstarb in der Follow up Phase aufgrund ihrer langjährigen Grunderkrankung. Die Daten der restlichen 25 Teilnehmerinnen/Teilnehmer konnten in die statistische Auswertung aufgenommen werden.

9.2 Stichprobenbeschreibung

Die Gesamtstichprobe (Abb. 17), besteht aus 26 Teilnehmerinnen/Teilnehmer. Davon sind 23% Männer (6) und 77% Frauen (20). Das durchschnittliche Alter liegt bei 53,46 Jahren. Der jüngste Patient ist 20 und der älteste 77 Jahre alt.

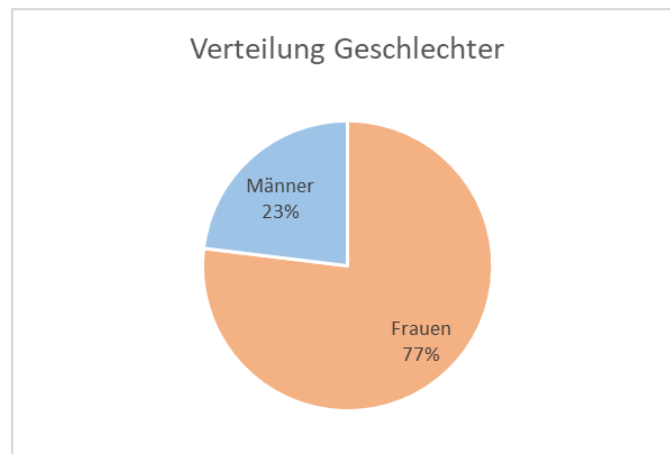


Abbildung 17: Verteilung der Geschlechter (Flaschberger, 2020)

Bezüglich der Krebsarten (Abb.18) kann folgende Verteilung eruiert werden. Mamma Ca (15 Frauen), Pankreas Ca (1 Mann), Lungen Ca (2 Frauen), Ösophagus Ca (1 Mann), N. Ovarii (1 Frau), Sigma Ca (1 Frau), Darmkrebs (1 Mann), Cervix Ca (1 Frau), Hypopharynx Ca (1 Mann), Abdominelles Desmoplastom 4 (1 Mann) und ein Seminom (1 Mann).

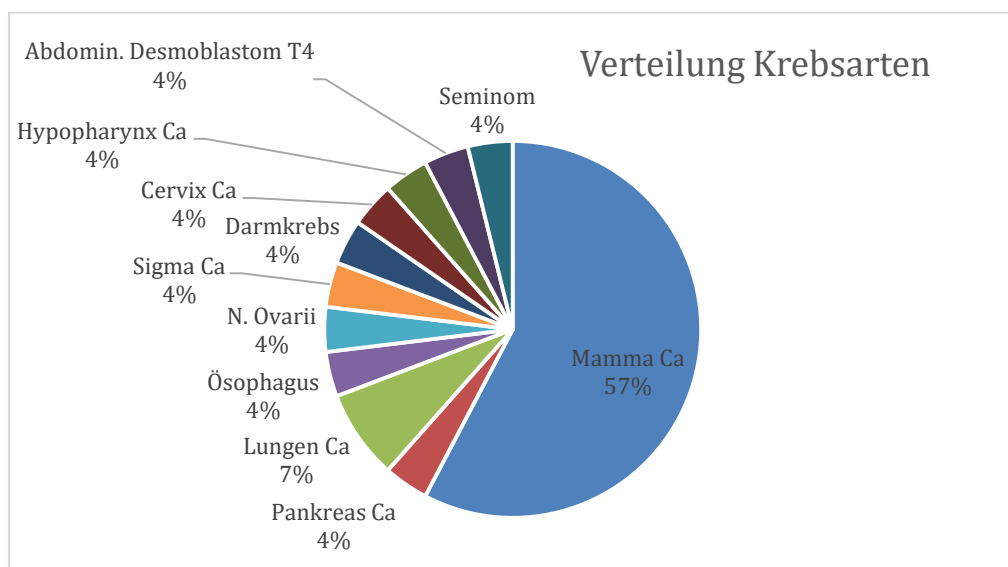


Abbildung 18: Verteilung der Krebsarten (Flaschberger, 2020)

Die Verteilung der Krebsarten innerhalb der Gruppe der Frauen zeigt sich wie in Abb. 19 dargestellt:

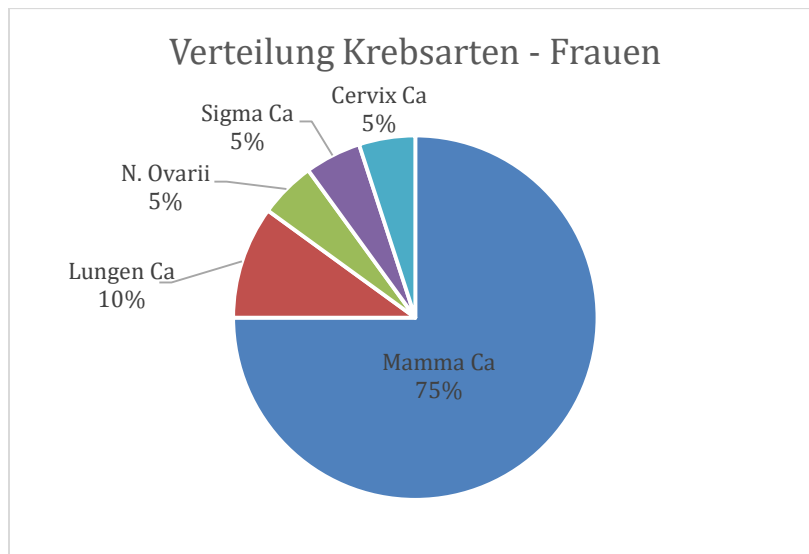


Abbildung 19: Krebsverteilung Frauen (Flaschberger, 2020)

Die Verteilung der Krebsarten innerhalb der Gruppe der Männer zeigt sich wie in Abb. 20 dargestellt:

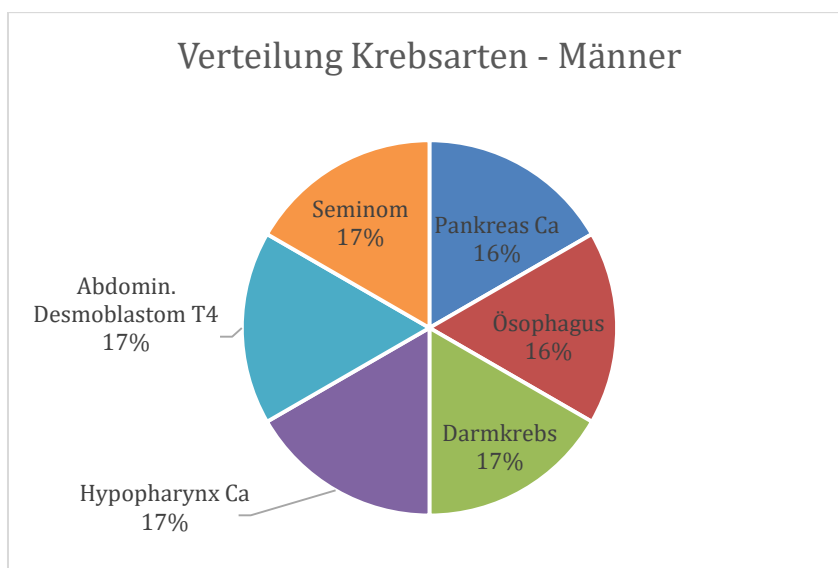


Abbildung 20: Krebsverteilung Männer (Flaschberger, 2020)

Die Analysen der Comprehensive R-Software ergab für die gesamte Stichprobe folgende Ergebnisse: (Diese werden zur besseren Übersicht in Bereichen in Tabelle 5 angegeben).

In der Baselinephase der Studie (Ausgangswerte) zeigt sich zu den Angaben der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Fragen 1 bis 30) ein Mittelwert von 1,2 – 4, eine SD von 0,6 –1,8, ein Median von 1 – 4, ein Minimum von 1, ein Maximum von 7 und eine Spannweite von 3 – 6.

Für die CIPN 20 Auswertung (Fragen 31 – 50) ergibt sich ein Mittelwert von 1,5 – 2,8, eine SD von 0,7 – 1,2, ein Median von 1 – 2, ein Minimum von 1, ein Maximum von 4 und eine Spannweite von 2 – 5.

In der Therapiephase kann bezüglich der Lebensqualität ein Mittelwert von 1,1 – 4,3, eine SD von 0,4 – 1,6, einem Median von 1 – 4, ein Minimum 1, ein Maximum von 6 und eine Spannweite von 2 – 3 festgestellt werden.

Die CIPN-Ergebnisse liegen für den Mittelwert im Bereich von 1,3 – 2,4, einer SD von 0,7 – 1,1, einem Median von 1 – 2, einem Minimum von 1, einem Maximum von 4 und einer Spannweite von 2 – 3.

In der Follow up Phase zeigte sich ein Mittelwert von 1,2 – 4,6, eine SD von 0,4 – 1,5, einem Median von 1 – 5, ein Minimum von 1, einem Maximum von 7, eine Spannweite von 3 – 5. Die Frage 31 – 50 ergab einen Mittelwert von 1,2 – 2,4, eine SD von 0,8 – 1,2, einem Median von 1 – 2, ein Minimum von 0, ein Maximum von 4 und eine Spannweite von 3 – 4.

Tabelle 5: Übersicht der Wertebereiche (Flaschberger, 2020)

	MW	SD	Median	Min.	Max	Spannweite
Baseline						
QLQ	1,2 – 4	0,6 – 1,8	1 – 4	1	7	3 – 6
CIPN	1,5 – 2,8	0,7 – 1,2	1 – 3	1	4	2 – 3
Therapie						
QLQ	1,1 – 4,3	0,4 – 1,6	1 – 4	1	6	2 – 5
CIPN	1,3 – 2,4	0,7 – 1,1	1 – 2	1	4	2 – 3
Follow up						
QLQ	1,2 – 4,6	0,4 – 1,5	1 – 5	1	7	3 – 5
CIPN	1,2 – 2,4	0,8 – 1,2	1 – 2	0	4	3 – 4

In den folgenden Abbildungen werden jeweils die Entwicklung des Mittelwertes (Abb. 21), des Medians (Abb.22), die Standardabweichung (Abb.23), das Minimum (Abb. 24) und das Maximum (Abb. 25) der gesamten Stichprobe im Bereich Baseline, Therapie und Follow up dargestellt.

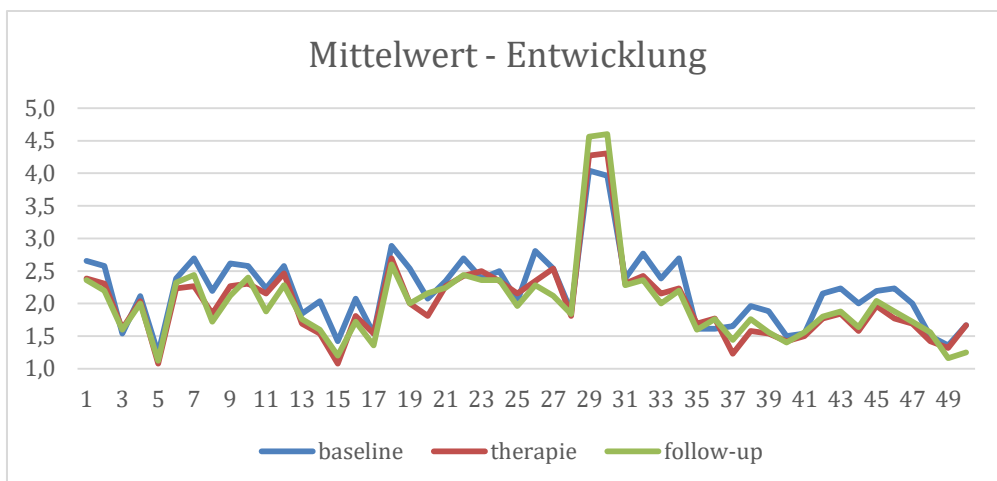


Abbildung 21: Mittelwert (Flaschberger, 2020)

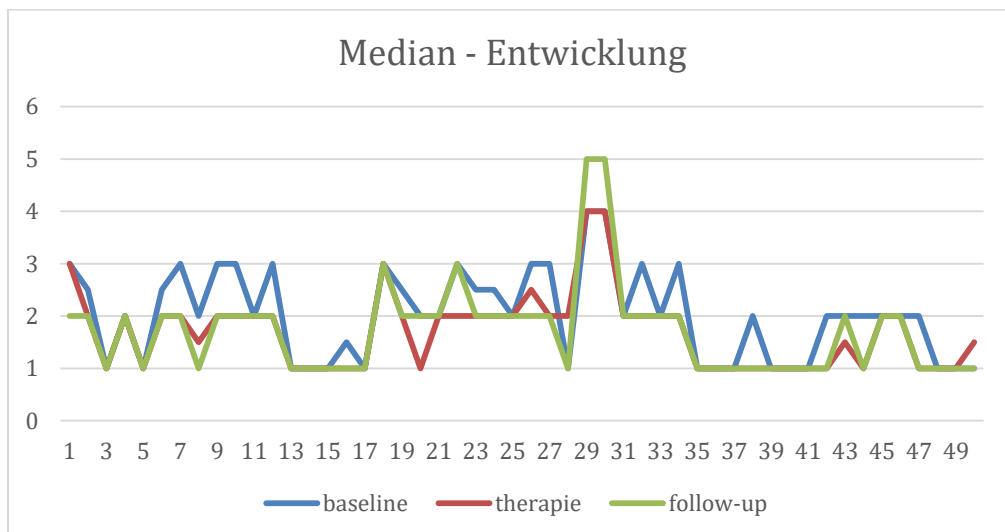


Abbildung 22: Median-Entwicklung (Flaschberger, 2020)

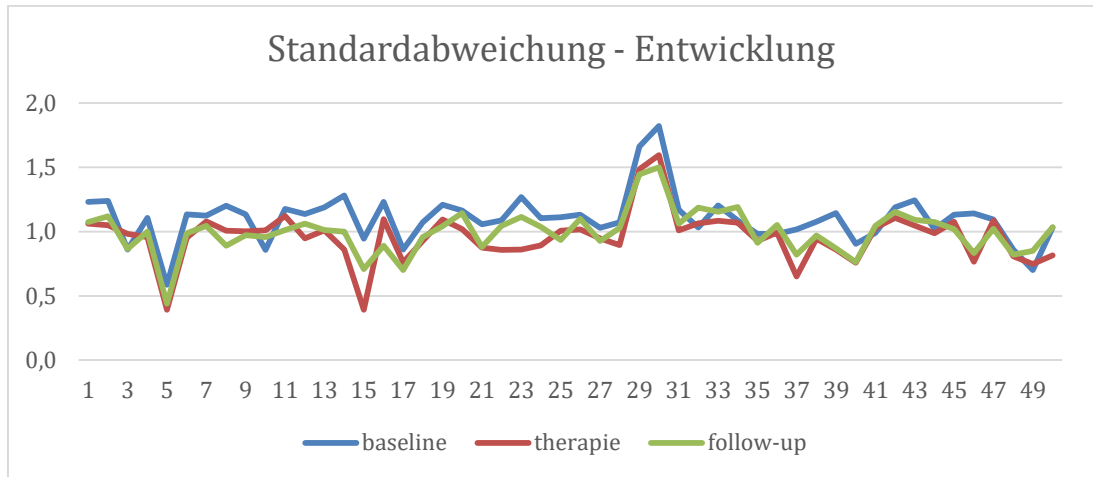


Abbildung 23: Entwicklung der SD (Flaschberger, 2020)

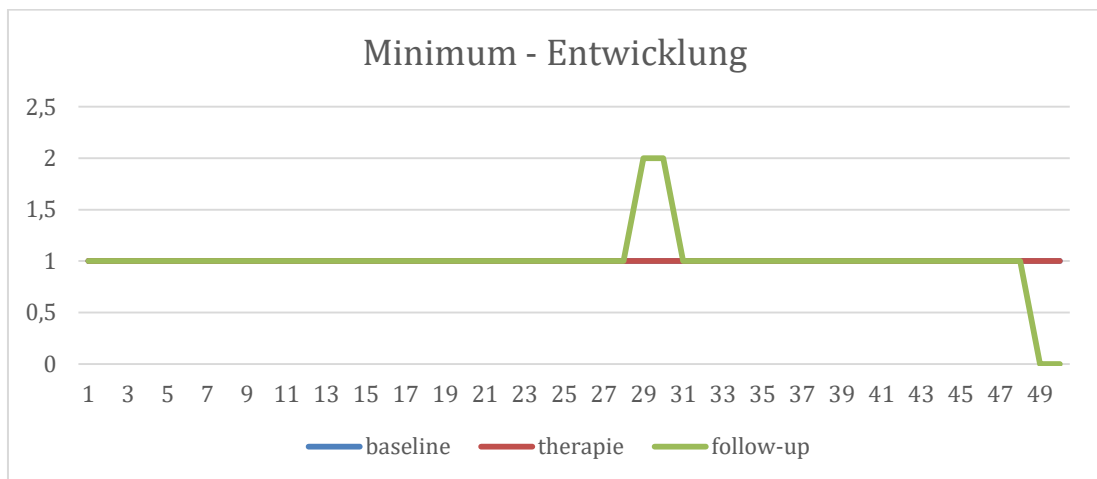


Abbildung 24: Minimumentwicklung (Flaschberger, 2020)

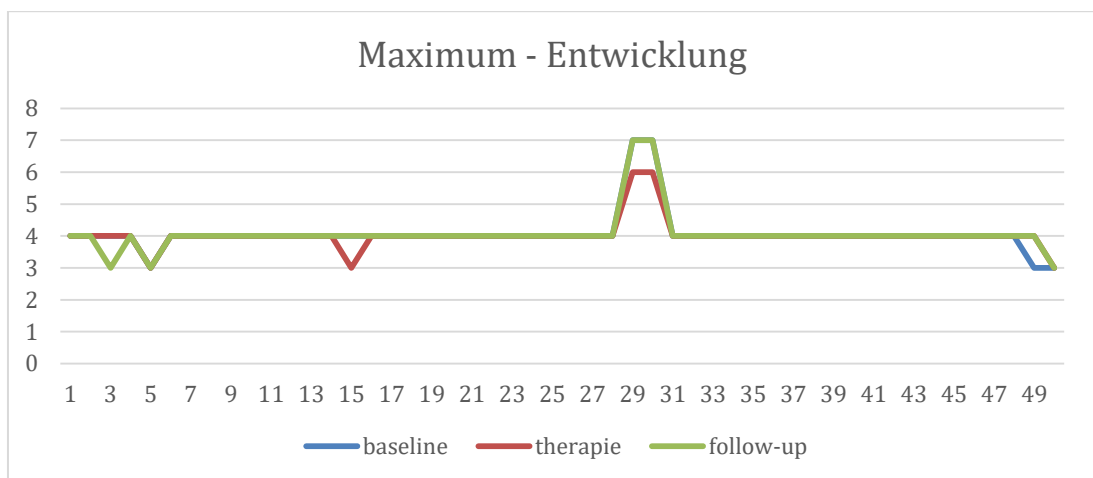


Abbildung 25: Maximumentwicklung (Flaschberger, 2020)

9.3 Intergruppenvergleich

Im Gruppenvergleich gibt es bezüglich der Geschlechterverteilung keinen Unterschied (siehe Abb 26).

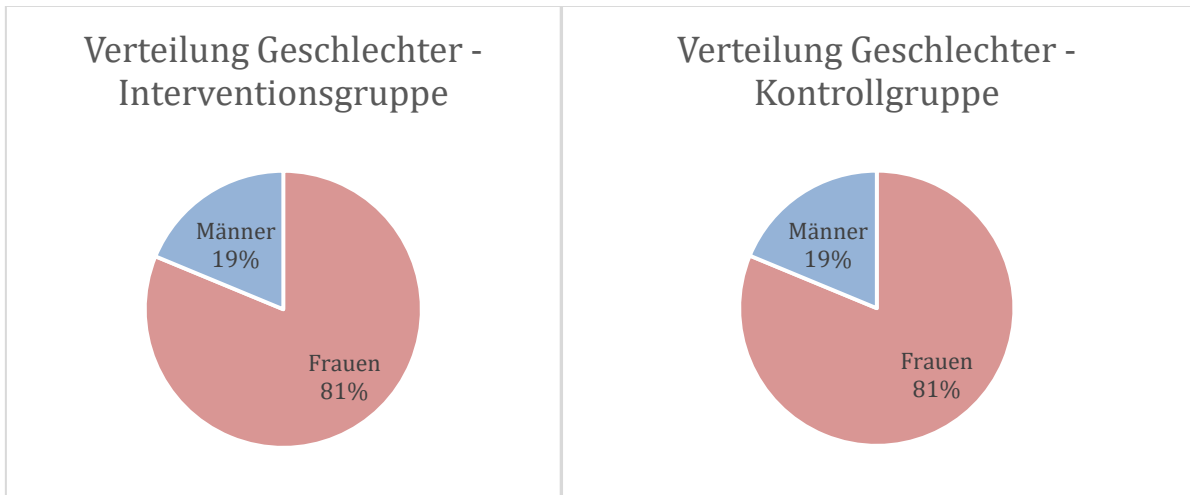


Abbildung 26: Geschlechterverteilung Interventionsgruppe/ Abbildung 27: Geschlechterverteilung Kontrollgruppe (Flaschberger, 2020)

Das durchschnittliche Alter liegt in der Interventionsgruppe bei 53 und in der Kontrollgruppe bei 53,46 Jahren. Sechs Personen sind in Gruppe A (Interventionsgruppe, Abb. 28) zwischen 34 und 48 Jahre alt, fünf zwischen 50 und 66 und zwei über 70 Jahre alt.

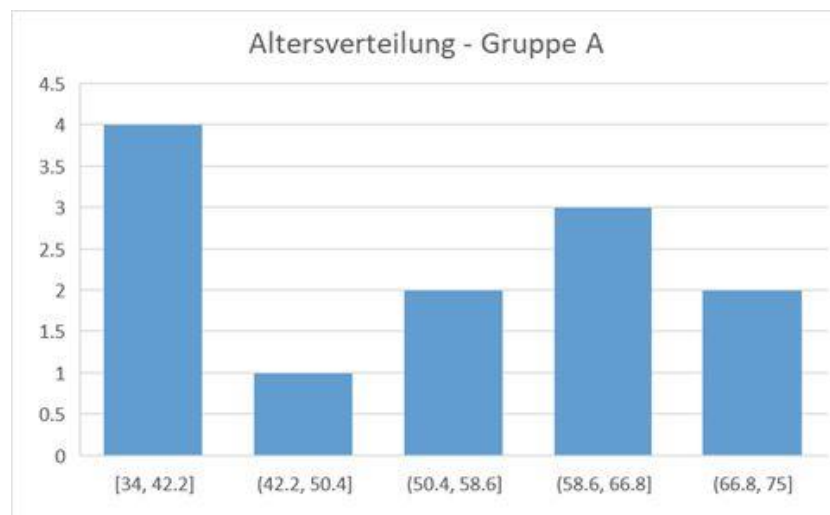


Abbildung 28: Altersverteilung Interventionsgruppe (Flaschberger, 2020)

In der Gruppe B (Kontrollgruppe, Abb. 29), ist eine Person 20 Jahre alt und zwei zwischen 45 und 49 Jahren. Den größten Anteil stellt die Gruppe der 50 bis 57 Jährigen dar. Drei Personen sind zwischen 64 und 72 Jahre alt.

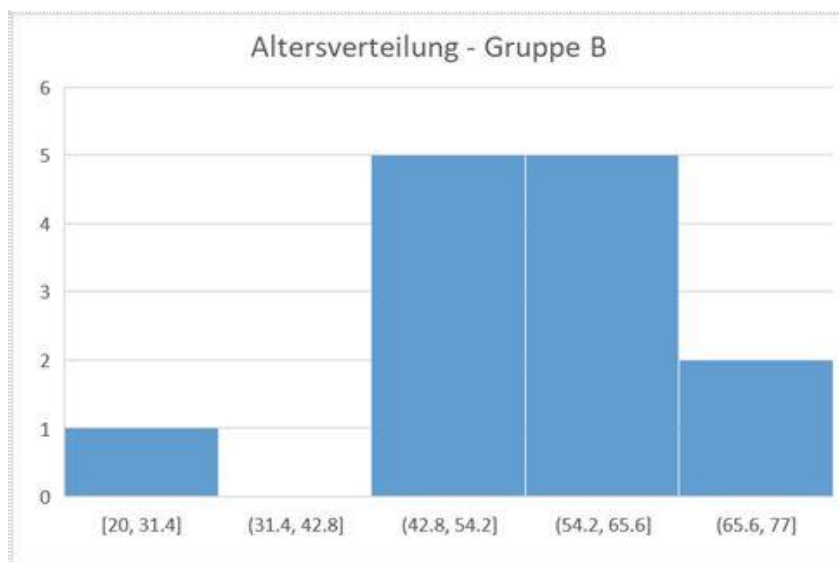


Abbildung 29: Altersverteilung Kontrollgruppe (Flaschberger, 2020)

Die statistische Auswertung ergibt für die Interventionsgruppe die in Tabelle 6 dargestellten Ergebnisse (für die 50 Fragen des EORTC Fragebogens und CIPN 20):

Tabelle 6: Werte Interventionsgruppe (Flaschberger, 2020)

	MW	SD	Median	Min.	Max
Baseline	1,2 – 3,8	0,6 – 2,02	1 – 3	1	7
Therapie	1 – 4,08	0 – 1,72	1 – 4	1	6
Follow up	1 – 4,25	0,29 – 1,42	0,5 – 3	0	4

Die statistische Auswertung für die Kontrollgruppe ergibt die in Tabelle 7 dargestellten Werte:

Tabelle 7: Werte Kontrollgruppe (Flaschberger 2020)

	MW	SD	Median	Min.	Max
Baseline	1,2 – 4,3	0,6 – 1,6	1 – 5	1	7
Therapie	1 – 4,5	0 – 1,5	1 – 4	1	6
Follow up	1 – 4,9	0 – 1,6	1 – 5	1	7

Die Darstellung der Medianentwicklung im Gruppenvergleich ist in Abb. 30 dargestellt:

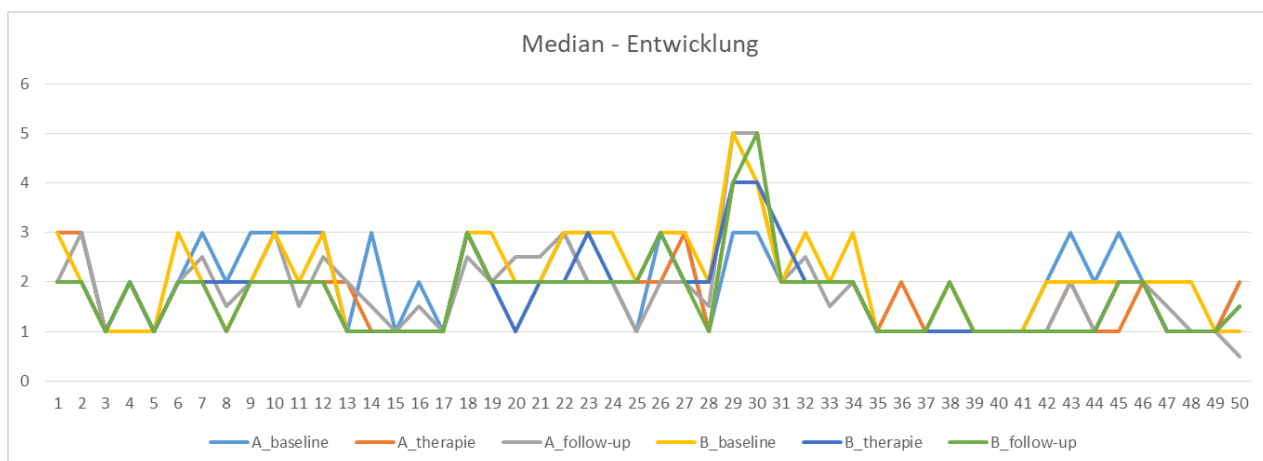


Abbildung 30: Median im Gruppenvergleich (Flaschberger,2020)

9.4 Ergebnisse der Forschungshypothese H0.1

Bezüglich der Nullhypothese „Die CV4-Technik hat keinen Einfluss auf die Beschwerdesymptomatik der chemoinduzierten Neuropathie“ lassen sich, nach der statistischen Auswertung nach dem EORTC-Manual, für die Baselinephase folgende Ergebnisse festhalten (Tabellen 8 bis 10):

Tabelle 8: globale Werte für CIPN-Score Baseline (Flaschberger, 2020)

	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Min	Max	Spannweite
sensoric	65	24	72	4	96	93
motoric	70	26	75	4	100	96
autonom	63	32	72	0	100	100

Die Sensorische Skala beinhaltet die Items 31-36, 39, 40 und 48, die motorische Skala die Items 37, 38, 41 – 45 und 49 und die autonome Skala die Items 46, 47, 50. (Die Items des Fragebogens sind im Anhang nachzulesen). Ein hoher Wert der Skalen ist mit einem hohen Maß an Symptomen und Problemen gleichzusetzen.

Tabelle 9: CIPN-Score der Interventionsgruppe Baseline (Flaschberger, 2020)

	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Min	Max	Spannweite
Sensoric	68	24	78	4	93	89
Motoric	68	30	75	4	100	96
autonom	62	36	78	0	100	100

Tabelle 10: CIPN-Score Kontrollgruppe Baseline (Flaschberger, 2020)

	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Min	Max	Spannweite
Sensoric	62	25	63	30	96	67
Motoric	72	23	71	17	96	79
autonom	65	28	67	0	100	100

Bezüglich der Nullhypothese „Die CV4-Technik hat keinen Einfluss auf die Beschwerdesymptomatik der chemoinduzierten Neuropathie“ lassen sich, nach der statistischen Auswertung nach dem EORTC-Manual, für die Therapiephase folgende Ergebnisse festhalten (Tabellen 11 bis 13):

Tabelle 11: CIPN-Score Global Therapie (Flaschberger, 2020)

	Mittelwert	Standardab- weichung	Median	Minimum	Maximum	Spannweite
sensoric	71	26	78	0	100	100
Motoric	80	26	92	0	100	100
autonom	76	26	83	0	100	100

Tabelle 12: CIPN-Score Interventionsgruppe Therapie (Flaschberger, 2020)

	Mittelwert	Standardab- weichung	Median	Minimum	Maximum	Spannweite
sensoric	72	27	81	0	96	96
Motoric	78	31	92	0	100	100
autonom	74	29	83	0	100	100

Tabelle 13: CIPN-Score Kontrollgruppe Therapie (Flaschberger, 2020)

	Mittelwert	Standardab- weichung	Median	Minimum	Maximum	Spannweite
sensoric	69	25	74	22	100	78
Motoric	82	22	92	21	100	79
autonom	77	23	83	17	100	83

Bezüglich der Nullhypothese „Die CV4-Technik hat keinen Einfluss auf die Beschwerdesymptomatik der chemoinduzierten Neuropathie“ lassen sich, nach der statistischen Auswertung nach dem EORTC-Manual, für das Follow up-phase folgende Ergebnisse festhalten (Tabellen 14 bis 16):

Tabelle 14: CIPN-Score Global Follow up (Flaschberger, 2020)

	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum	Spannweite
sensoric	71	28	81	0	100	100
Motoric	78	27	88	0	100	100
autonom	75	26	83	0	100	100

Tabelle 15: CIPN-Score Interventionsgruppe Follow up (Flaschberger, 2020)

	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum	Spannweite
sensoric	69	32	81	0	96	96
Motoric	74	32	83	0	100	100
autonom	69	31	75	0	100	100

Tabelle 16: CIPN-Score Kontrollgruppe Follow up (Flaschberger, 2020)

	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum	Spannweite
sensoric	73	25	85	22	100	78
Motoric	82	21	88	21	100	79
autonom	81	20	83	33	100	67

Der durchgeführte Mann-Whitney-U Test (Wilcoxon Rangsummentest) für die Werte Baseline und Follow up ergeben einen p-Wert von 0,09575 und stellt somit ein nicht signifikantes Ergebnis dar. Ein p-Wert <0,05 führt dazu, dass die Alternativhypothese H1.1 verworfen und die H0.1 Hypothese angenommen wird.

Interventionsgruppe:

Autonomic scale p = 0,8903

Motoric scale p = 0,5848

Sensoric scale p = 0,4284

Kontrollgruppe:

Autonomic scale p = 0,122

Motoric scale p = 0,1633

Sensoric scale p = 0,2581

Die Medianwerte des CIPN-Score für die Interventionsgruppe sind in Abbildung 31 grafisch dargestellt:

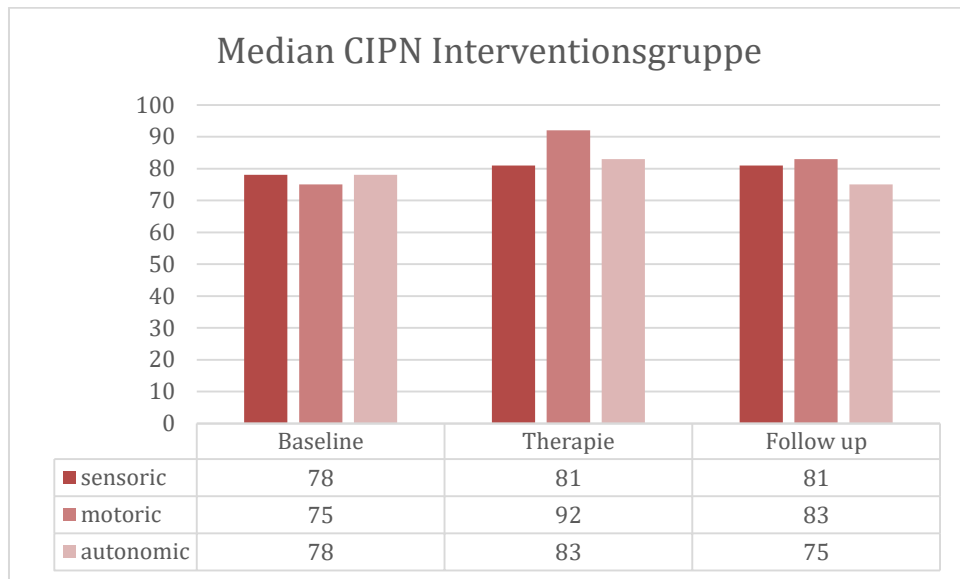


Abbildung 31: Median CIPN Interventionsgruppe, (Flaschberger, 2020)

Die Medianwerte des CIPN-Score für die Kontrollgruppe sind in Abbildung 32 grafisch dargestellt:

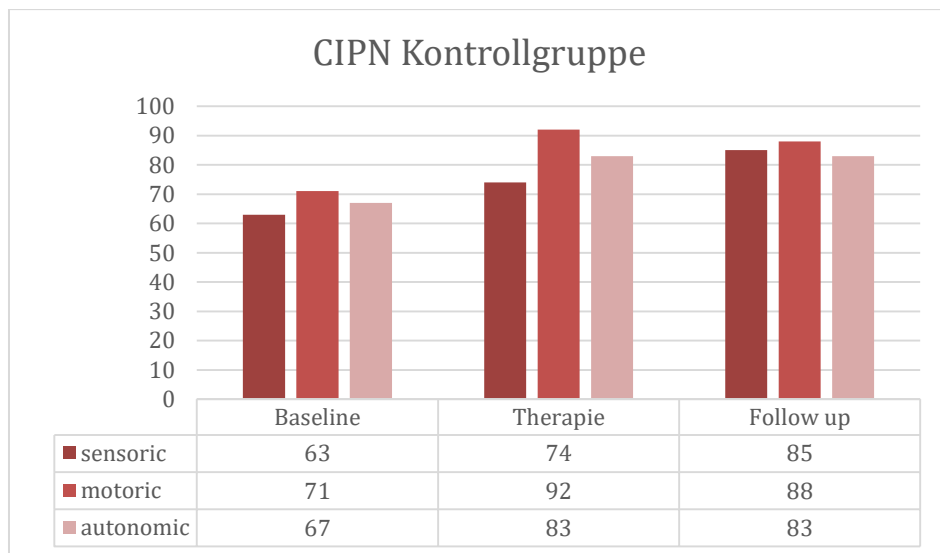


Abbildung 32: Median CIPN Kontrollgruppe, (Flaschberger, 2020)

9.5 Ergebnisse der Forschungshypothese H0.2

Für die Forschungshypothese H0.2 „Die CV4-Technik hat keinen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität“ können für den Global Health Status folgendes Ergebnisse festgehalten und in Abbildung 33 (Interventionsgruppe) und Abbildung 34 (Kontrollgruppe) grafisch dargestellt werden:

QL2 (global health status, Interventionsgruppe): $p = 0,5094$

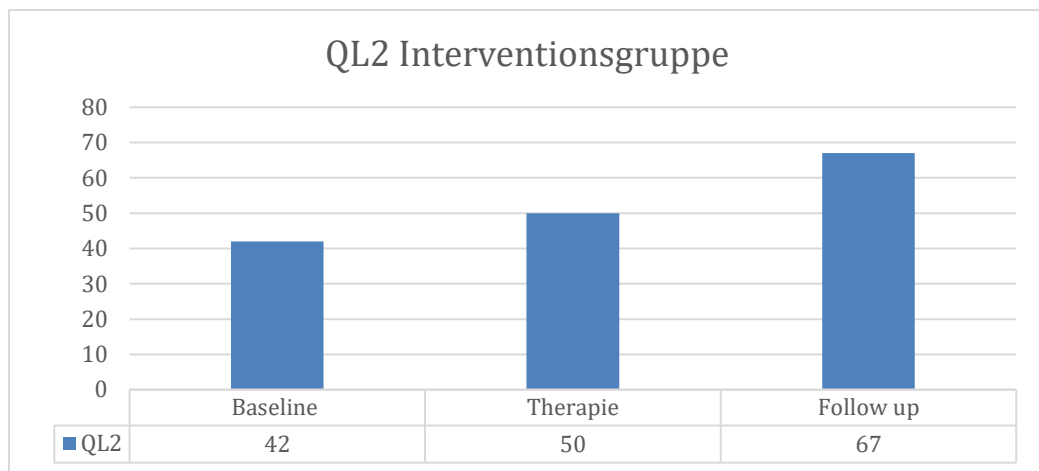


Abbildung 33: QL2 Interventionsgruppe, (Flaschberger, 2020)

QL2 (global health status, Kontrollgruppe): $p = 0,4337$

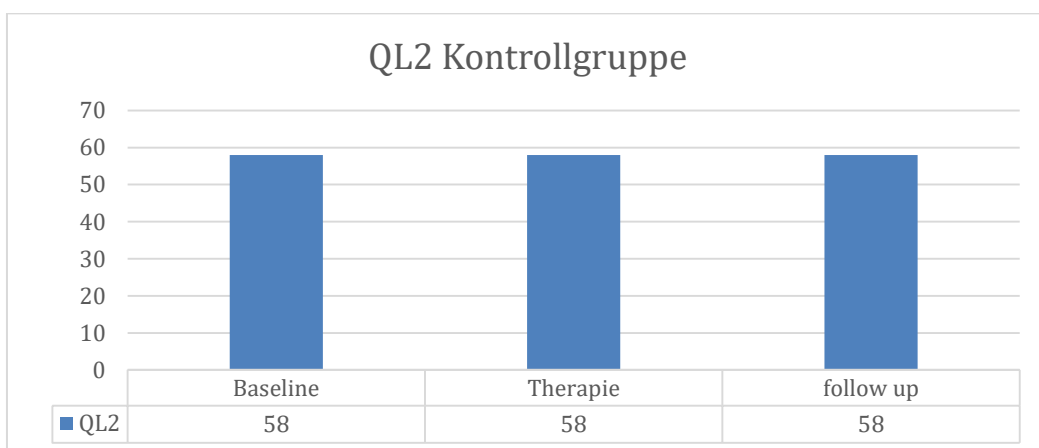


Abbildung 34: QL2 Kontrollgruppe, (Flaschberger, 2020)

Für die Forschungshypothese H0.2 „Die CV4-Technik hat keinen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität“ können für die Funktionsskalen folgende Ergebnisse festgehalten und in Abbildung 35 (Interventionsgruppe) und Abbildung 36 (Kontrollgruppe) grafisch dargestellt werden:

Funktionsskalen:

Tabelle 17: Funktionsskalen Baseline im Vergleich Follow up (Flaschberger, 2020)

	PF2 (physical functioning)	SF (social functioning)	RF2 (role functioning)	EF (emotional functioning)	CF (cognitive functioning)
Interventionsgruppe	p = 0,547	p = 0,2356	p = 0,978	p = 1	p = 0,7349
Kontrollgruppe	p = 0,8159	p = 0,2147	p = 0,3879	p = 0,3949	p = 0,9172

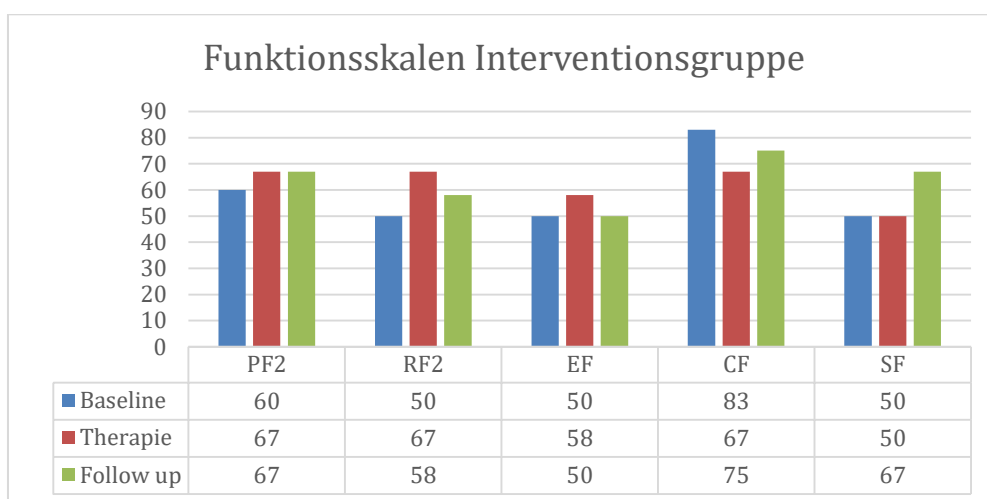


Abbildung 35: Funktionsskalen Interventionsgruppe, (Flaschberger, 2020)

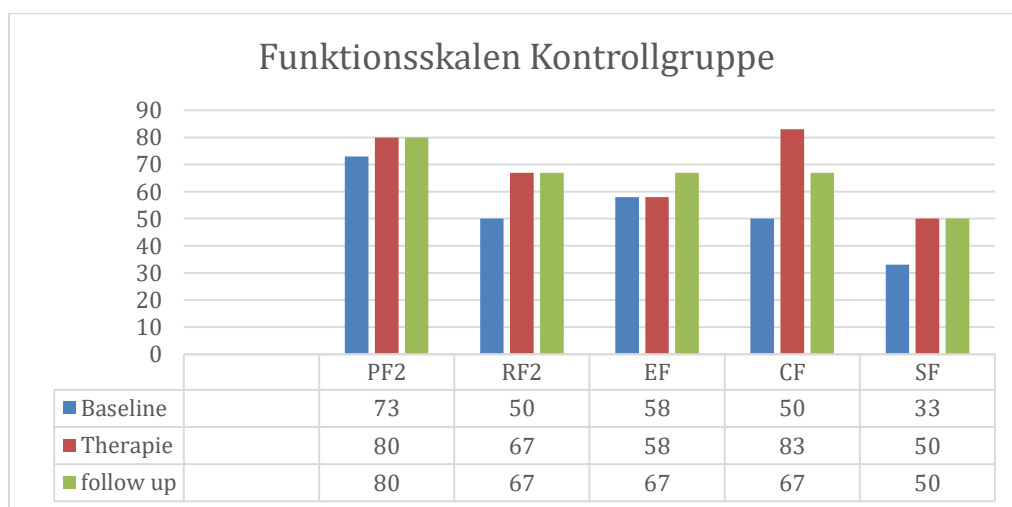


Abbildung 36: Funktionsskalen Kontrollgruppe, (Flaschberger, 2020)

Für die Forschungshypothese H0.2 „Die CV4 Technik hat keinen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität“ kann für die Symptomskalen folgende Ergebnisse festgehalten und in Abbildung 37 (Interventionsgruppe) und Abbildung 38 (Kontrollgruppe) grafisch dargestellt werden:

Symptomskalen:

Tabelle 18: Symptomskalen Baseline im Vergleich Follow up (Flaschberger, 2020)

	p-Wert Interventionsgruppe	p-Wert Kontrollgruppe
FA (fatigue)	p = 0,7421	p = 0,2778
NV (nausea and vomiting)	p = 0,4755	p = 0,3136
PA (pain)	p = 0,2546	p = 0,2591
DY (dyspnoea)	p = 0,4837	p = 0,2078
SL (insomnia)	p = 0,2873	p = 0,7453
AP (appetite loss)	p = 0,7054	p = 0,6046
CO (constipation)	p = 0,3559	p = 0,8404
DI (diarrhoea)	p = 1	p = 0,4084
FI (financial difficulties)	p = 0,6955	p = 0,6153

In den Abbildungen 37 und 38 sind jeweils die Symptomskalen für die Interventions- und Kontrollgruppe grafisch dargestellt:

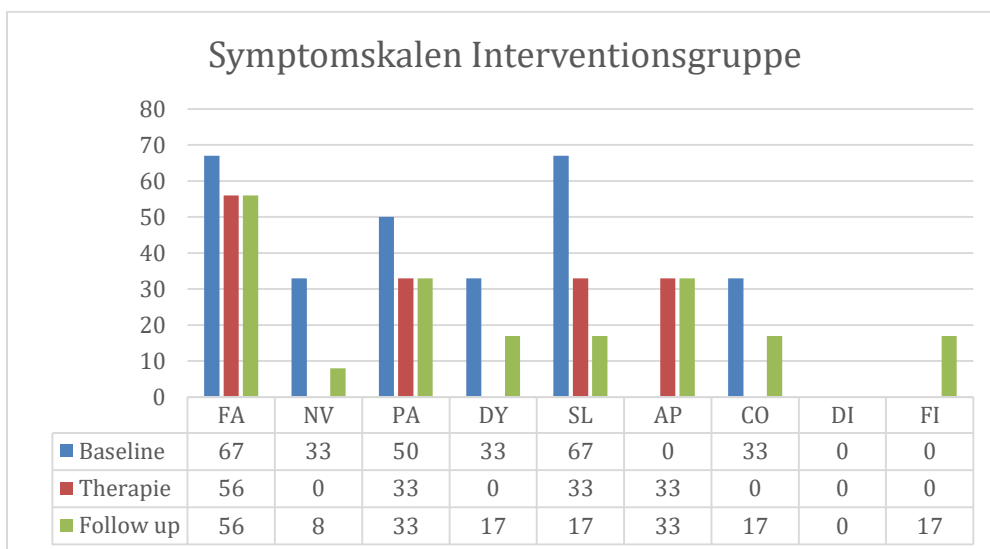


Abbildung 37: Symptomskalen Interventionsgruppe, (Flaschberger, 2020):

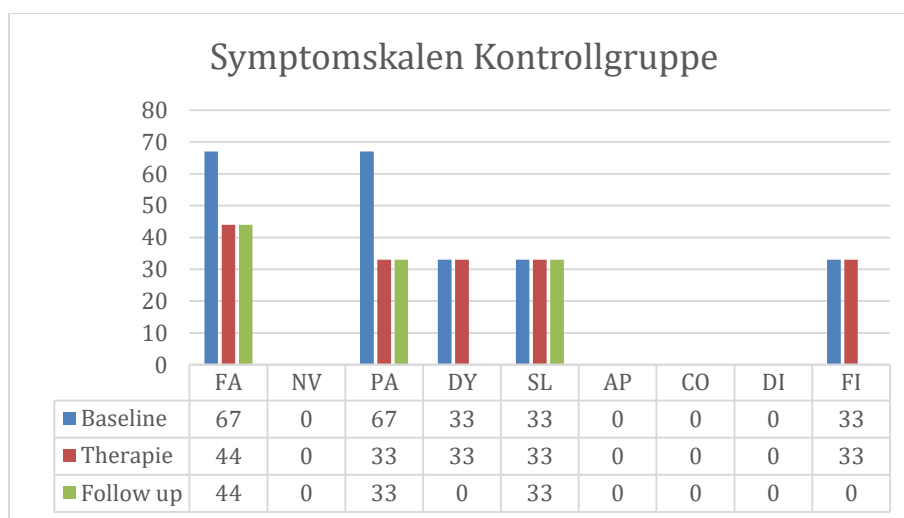


Abbildung 38: Symptomskalen Kontrollgruppe, (Flaschberger, 2020)

In beiden Bereichen kann keine statistische Signifikanz von $p = <0,05$ mittels der Daten belegt werden. Die Alternativhypothese H1.2 muss verworfen und die Nullhypothese H1.1 angenommen werden.

Die Medianwerte der Interventionsgruppe für die Funktions- und Symptomskalen gemeinsam für den Zeitraum Baseline/Therapie/Follow up sind in Abbildung 39 dargestellt.

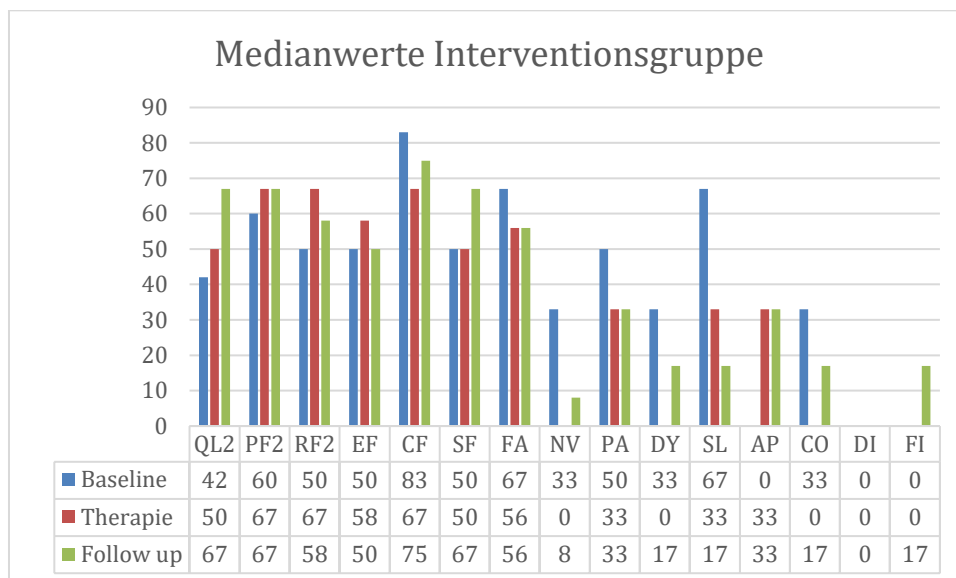


Abbildung 39: Median Interventionsgruppe (Flaschberger, 2020)

Die Medianwerte der Kontrollgruppe für die Funktions- und Symptomskalen gemeinsam für den Zeitraum Baseline/Therapie/Follow up sind in Abbildung 40 dargestellt.

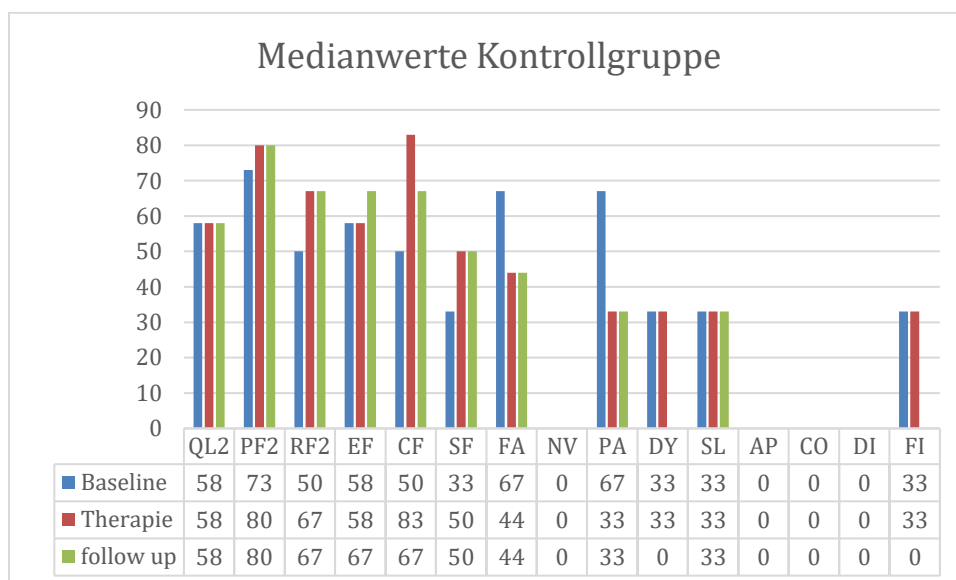


Abbildung 40: Median Kontrollgruppe (Flaschberger, 2020)

Die Autorin hat sich für die Betrachtung einzelner Items entschieden, da die Darstellung aller Fragen den Umfang dieser These sprengen würde. (Weitere Darstellungen sind im Anhang zu finden). Es zeigen sich folgende Entwicklungen der Mediane in den Bereichen Baseline – Therapie – Follow up. Die durchgeführten Hypothesentests ergeben bei keiner der folgenden Fragen einen p-Wert = <0,05. Somit können die vorhandenen Daten eine statistische Signifikanz nicht untermauern. Dargestellt werden die tendentielle Veränderungen der Medianwerte für die Interventions- und Kontrollgruppe in den Abb. 41 – 51.

Frage 1: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?“ (siehe Abb. 41)

Frage 1: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?“

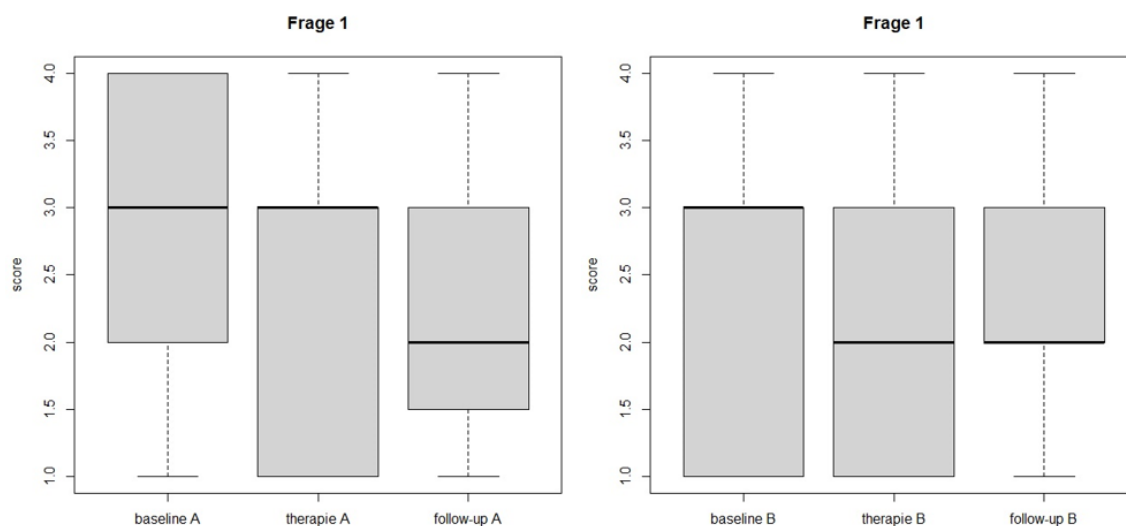


Abbildung 41: Frage 1: EORTC QLQ-C30 li Interventionsgruppe, re Kontrollgruppe (Flaschberger, 2020)

Frage 29: „Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?“ (siehe Abb. 42)

Frage 29: „Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?“

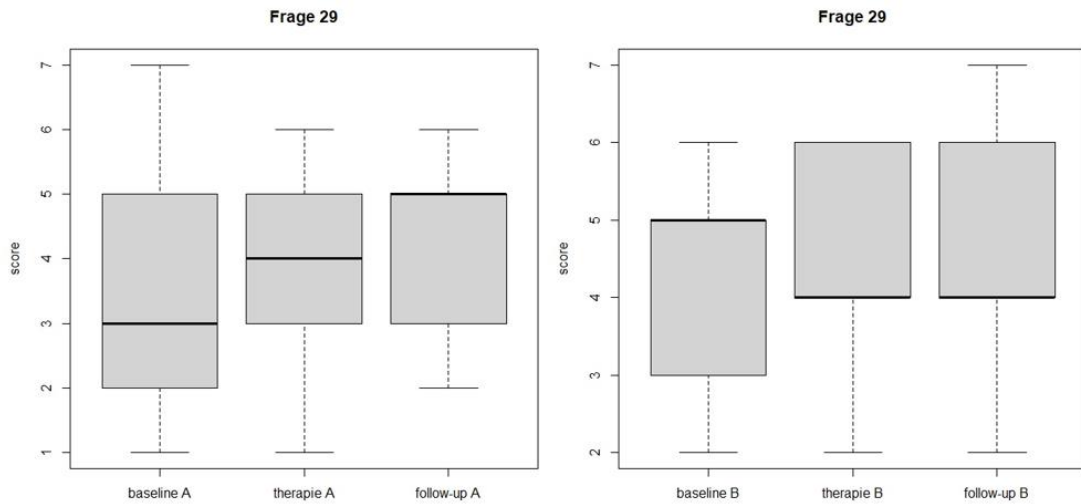


Abbildung 42: Frage 29: EORTC QLQ-C30 li Interventionsgruppe, re Kontrollgruppe (Flaschberger 2020)

Frage 12: „Fühlten Sie sich schwach?“ (siehe Abb. 43)

Frage 12: „Fühlten Sie sich schwach?“

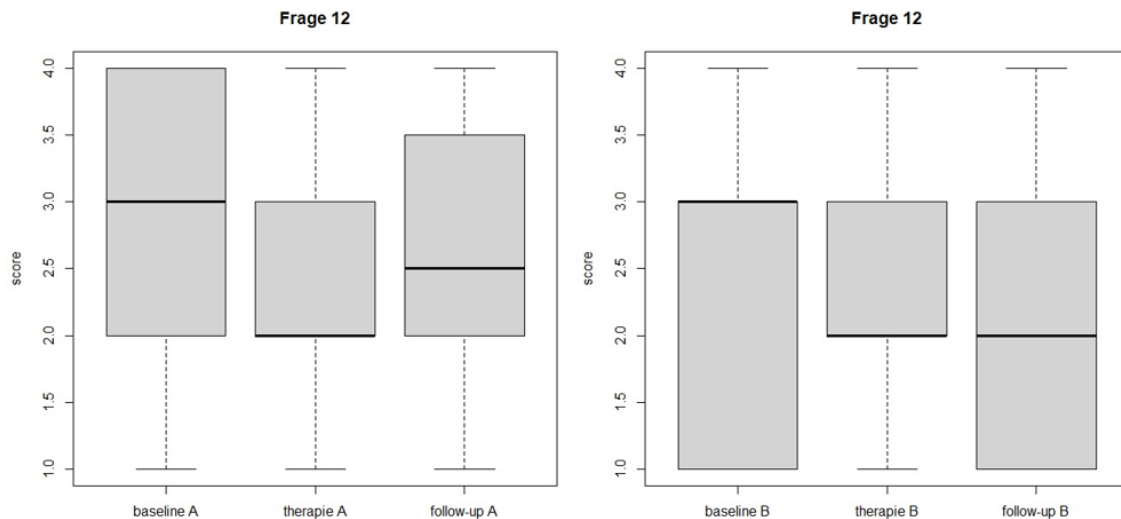


Abbildung 43: Frage 12: EORTC QLQ-C30 li Interventionsgruppe, re Kontrollgruppe (Flaschberger, 2020)

Frage 38: „Hatten Sie Krämpfe in den Füßen?“ (siehe Abb. 44)

Frage 38: „Hatten Sie Krämpfe in den Füßen?“

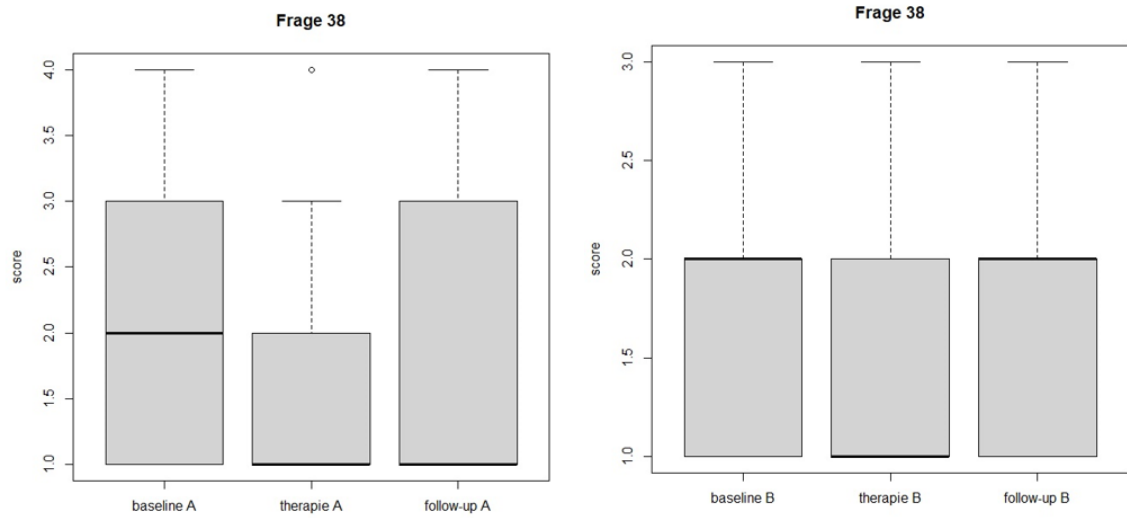


Abbildung 44: Frage 38 CIPN-20 li Interventionsgruppe, re Kontrollgruppe (Flaschberger, 2020)

Frage 30: „Wie würden Sie Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?“ (siehe Abb. 45)

Frage 30: „Wie würden Sie Ihre Lebensqualität während der letzten Wochen einschätzen?“

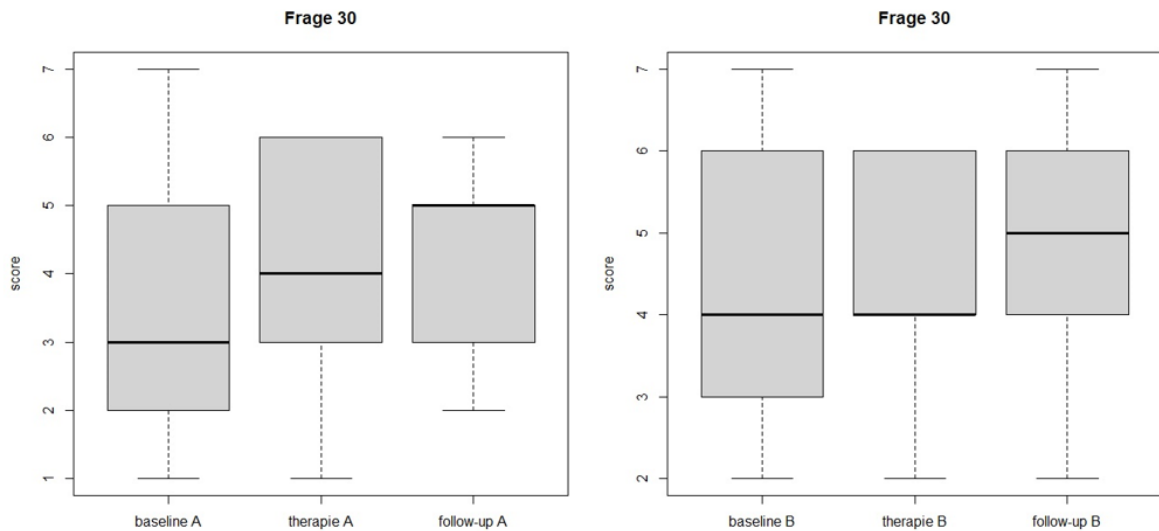


Abbildung 45: Frage 36: EORTC QLQ-C30 li Interventionsgruppe, re Kontrollgruppe (Flaschberger, 2020)

Frage 42: „Hatten Sie Mühe, mit Ihren Fingern mit kleinen Gegenständen umzugehen?“ (siehe Abb.46)

Frage 42: „Hatten Sie Mühe, mit Ihren Fingern mit kleinen Gegenständen umzugehen?“

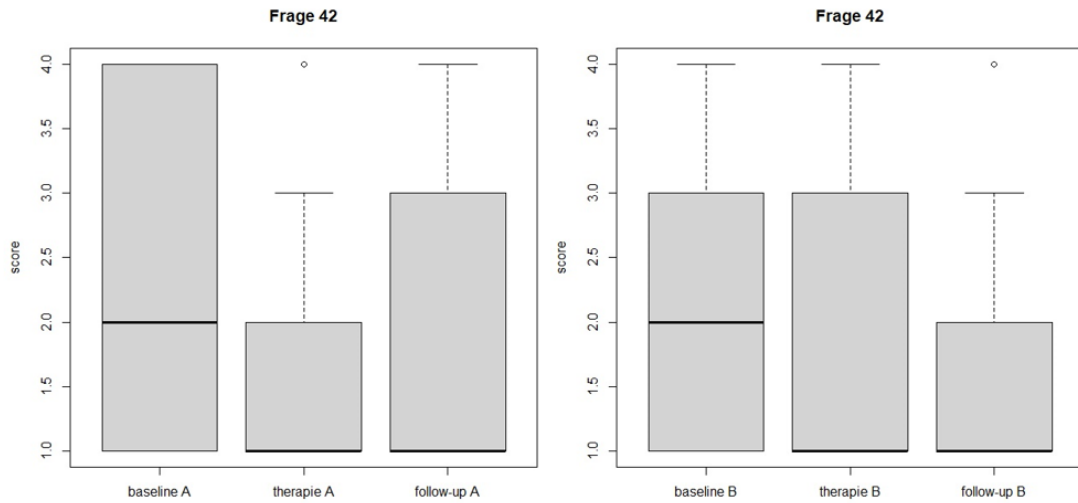


Abbildung 46: Frage 42: CIPN-20 li Interventionsgruppe, re Kontrollgruppe (Flaschberger, 2020)

Frage 44: „Hatten Sie Mühe beim Gehen, weil Ihre FüÙe nach unten abknickten?“ (siehe Abb. 47)

Frage 44: „Hatten Sie Mühe beim Gehen, weil Ihre FüÙe nach unten abknickten?“

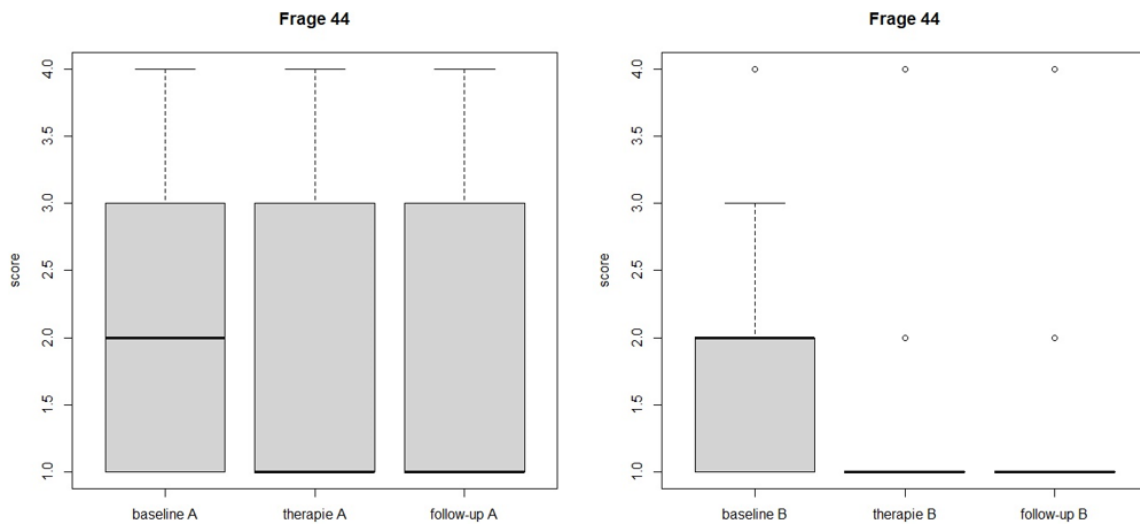


Abbildung 47: Frage 44: CIPN-20 li Interventionsgruppe, re Kontrollgruppe (Flaschberger, 2020)

Frage 32: „Hatten Sie ein Kribbeln in Zehen oder Füßen?“ (siehe Abb. 48)

Frage 32: „Hatten Sie ein Kribbeln in Zehen und Füßen?“

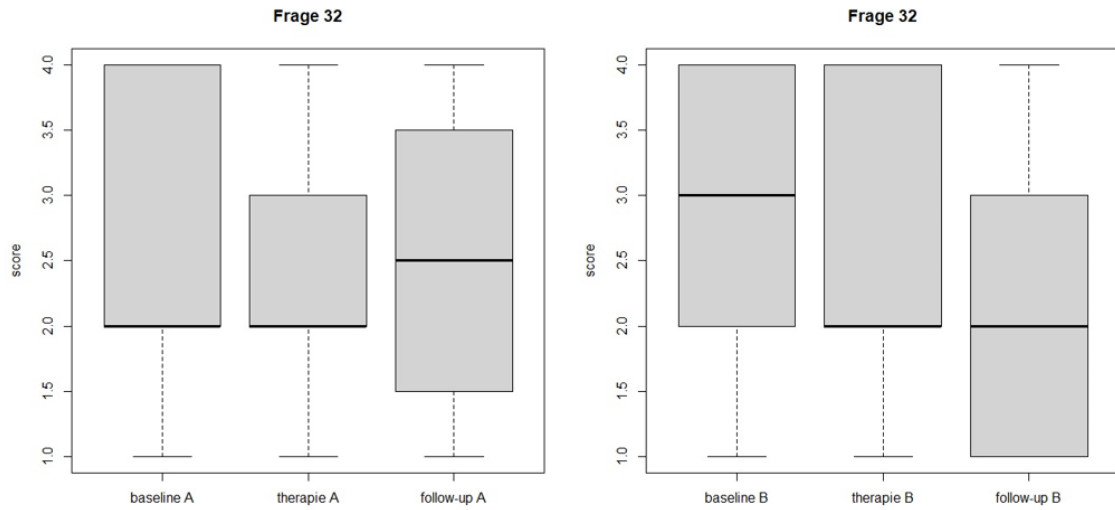


Abbildung 48: Frage 32: CIPN-20 li Interventionsgruppe, re Kontrollgruppe (Flaschberger, 2020)

Frage 34: „Hatten Sie ein Taubheitsgefühl in Ihren Zehen oder Füßen?“ (siehe Abb. 49)

Frage 34: „Hatten Sie ein Taubheitsgefühl in Ihren Zehen oder Füßen?“

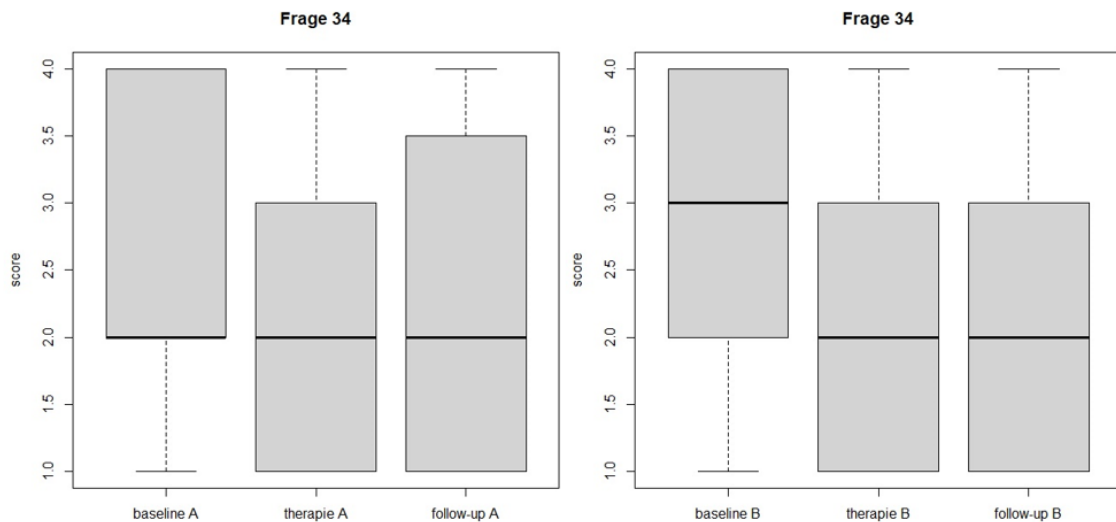


Abbildung 49: Frage 34: CIPN-20 li Interventionsgruppe, re Kontrollgruppe (Flaschberger, 2020)

Frage 47: „Hatten Sie eine verschwommene Sicht?“ (siehe Abb. 50)

Frage 47: „Hatten Sie eine verschwommene Sicht?“

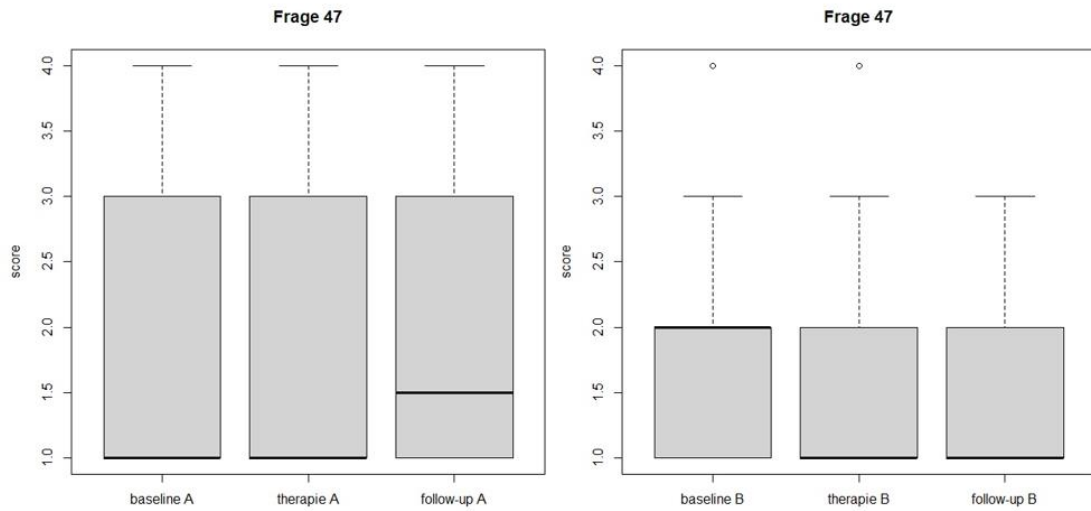


Abbildung 50: Frage 47: CIPN-20 li Interventionsgruppe, re Kontrollgruppe (Flaschberger, 2020)

Frage 19: „Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?“ (siehe Abb. 51)

Frage 19: „Fühlten Sie sich durch die Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?“

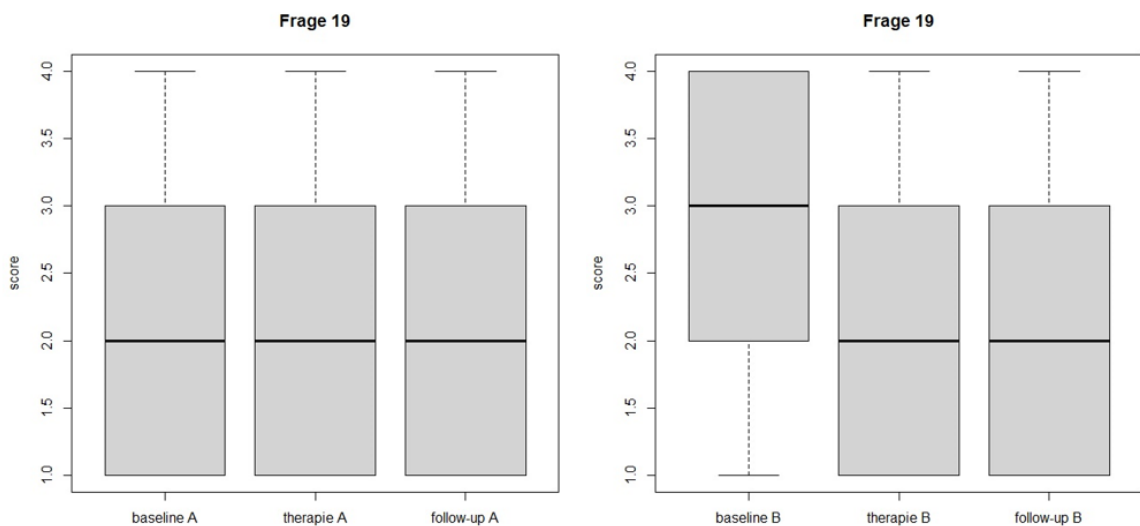


Abbildung 51: Frage 19: EORTC QLQ-C30 li Interventionsgruppe, re Kontrollgruppe (Flaschberger, 2020)

9.6 Sekundäre Zielparameter

Als sekundäre Zielparameter wird das Eintreten eines Stillpoints während der Intervention miterfasst und protokolliert. Folgende Ergebnisse können beobachtet werden. Innerhalb der 13 Teilnehmerinnen/Teilnehmer lag die Stillpointrate bei 4 Interventionen zwischen 0,25 und 1. Bei 52 Anwendungen kann 32mal ein Stillpoint festgestellt werden.

Tabelle 19: Patientenprotokoll (Flaschberger, 2020)

Therapie teilgenommen x			
Stillpoint √			
Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4
√ x	√ x	X	X
√ x	√ x	√ x	√ x
√ x	√ x	X	X
√ x	√ x	X	X
√ x	√ x	√ x	√ x
√ x	X	√ x	X
√ x	√ x	√ x	√ x
√ x	X	√ x	X
√ x	X	X	X
√ x	X	√ x	√ x
√ x	X	√ x	X
√ x	√ x	√ x	X
X	√ x	X	X

10. Diskussion

10.1 Material und Methoden

10.1.1 Studienmodell

Zum Zeitpunkt der Studie konnte keine entsprechende Literatur, die eine craniale Technik und deren Auswirkung auf eine CIPN beschrieben hätte, gefunden werden. Die zunehmende Zahl an Erkrankten, die an neuropathischen Schmerzen leiden, und der Mangel an adäquaten Therapiemöglichkeiten war der Anstoss für dieses Studienmodell. Die Entscheidung der Autorin, diese Masterarbeit als RCT durchzuführen, war die bestmögliche Form, die gestellten Forschungsfragen wissenschaftlich darzustellen.

Die Randomisierung erfolgte mittels Los durch die zuweisende Ärztin. Diese und alle Studienteilnehmerinnen/Studienteilnehmer waren vollständig verblindet. Der einzige Kritikpunkt war, dass die durchführenden Therapeuten der Kontroll- und Placebogruppe aus organisatorischen Gründen nicht verblindet waren und die Autorin gleichzeitig Behandlerin der Interventionsgruppe war.

10.1.2 Gruppengröße und Fallzahl

Die große Anzahl an unterschiedlichen Angaben der klinischen Relevanz im EORTC QLQ-C30 gestaltete eine Berechnung der Fallzahl als schwierig bzw. war stark vom gewählten Studiendesign abhängig. Die Sample-Size-Kalkulation ergab bezugnehmend auf die Studie von Smith et al. (2013) eine Fallzahl von $n = 26$.

Die statistische Auswertung zeigt, dass die Gruppengröße an sich zu klein ist um die gefundenen Ergebnisse als wissenschaftlich signifikant darzustellen. Dadurch kann nicht festgestellt werden, ob Unterschiede entweder nicht vorhanden sind, oder die Fallzahl zu gering ist, um die Signifikanz zahlenmäßig zu belegen.

In diesem Sinne wäre eine größere Stichprobe von Vorteil und ein Anstoß für eine weiterführende Studie. Für die Autorin wäre eine höhere Anzahl an Studienteilnehmerinnen/Studienteilnehmern organisatorisch nur schwer durchführbar gewesen.

10.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die gewählten Ein- und Ausschlusskriterien ermöglichten die Durchführung dieser These. Im Nachhinein betrachtet wäre eine kritischere bzw. striktere Eingrenzung der Einschlusskriterien für die statistische Auswertung vom Vorteil gewesen. Bezogen auf diese Studie wären folgende Möglichkeiten interessant:

- die Altersgruppe (die Altersgruppe zwischen 50 – 60 Jahren stellte den größten Anteil der Studienteilnehmerinnen/Studienteilnehmer dar)
- Krebsart (der Anteil an Mamma-Ca-Patientinnen lag bei 15 von insgesamt 26 Personen)
- Chemotherapie (Die Eingrenzung auf bestimmte Chemotherapieschemata würde die Auswirkung auf die CIPN-Symptome diagnostisch erleichtern.)
- Intervention (Innerhalb der Studiengruppe zeigte sich ein Zeitintervall von noch laufender Chemotherapie bis hin zu 20 Jahren nach Beendigung der Therapie (1 Patient)). In dieser These wurde das Zeitintervall absichtlich außer Acht gelassen, um zeitliche Auswirkungen (Spätfolgen der CIPN) miterfassen zu können und durch die statistische Auswertung Hinweise auf optimale Interventionszeitpunkte zu entdecken. Durch die geringe Fallzahl und der damit verbundenen statistisch geringen Aussagekraft können daher keine entsprechenden Werte festgehalten werden.

Die Wahl der Ausschlusskriterien entsprechen dieser Studie und bedürfen keiner näheren Eingrenzung.

10.1.4 Materialien

Der EORTC QLQ-C30 und das CIPN-20 Modul der europäischen Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs stellt ein valides Instrument zur Erfassung der Lebensqualität und der CIPN-Symptomatik dar. Die Handhabung ist einfach, vom Zeitaufwand minimal und er liegt in mehreren Sprachen validiert vor. Die Vorteile der Messung mit etablierten Methoden führen zu einer verbesserten Beurteilung der Therapieverfahren. Bereits geringe Unterschiede der Daten haben Einfluss auf die Therapieauswahl, Hinweise auf Nebenwirkungen oder Wirkungen der Behandlungsmethode und somit auch über die Lebensqualität und Beschwerdesymptomatik der Betroffenen (Berger et al., 2006, p. 53).

Das Erfassen von Daten mittels Fragebogen birgt auch Risiken. Die Antworten sind subjektiv und stark von der Tagesverfassung der Patientinnen/Patienten abhängig. Ormel (1997) beschreibt weitere Einflüssegrößen, wie Alter, Geschlecht, Diagnose, Dauer und Krankheitsverlauf sowie psychische Störungen (Depression), die Einfluss auf die Wahl der Antworten haben können (Ormel et al., 1997).

Zusätzlich können Verständnisprobleme, kognitive Einschränkungen oder Analphabetismus zu veränderten Ergebnissen führen. Um dies weitgehendst zu verhindern, wurden die Studienteilnehmerinnen/Studienteilnehmer im Vorfeld bezüglich der Handhabung genau instruiert und es wurde zu allen Erhebungszeitpunkten der gleiche Fragebogen verwendet.

Aufgrund bisheriger Studien von Schwarz und Hinz wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei 70,8% angenommen (Schwarz & Hinz, 2001).

Die Interpretation der Ergebnisse soll aber nicht nur die statistische Signifikanz betrachten, sondern auch die Frage der klinischen Relevanz aufgreifen. Gemäß einer Studie von Osoba et.al und deren Interpretation von klinisch signifikanten Unterschieden innerhalb der EORTC QLQ-C30 Scores wird eine Differenz von 5 - 10 Punkten (in Kombination mit dem CIPN-20-Modul) als gering, von 10 - 20 Punkten als mäßig und von über 20 Punkten als sehr groß bewertet (Osoba et al., 1998).

10.1.5 Behandlungszahl und Behandlungszeitraum

Die gewählte Behandlungsanzahl und der Behandlungszeitraum wurden aus organisatorischen Gründen in dieser Form gewählt, wodurch die Bereitschaft zur Teilnahme sehr gut war. Der zeitliche Aufwand konnte für die Studienteilnehmerinnen/Studienteilnehmer gering gehalten werden, was im Allgemeinen als sehr angenehm empfunden wurde.

Erschwerend für die Durchführung der These waren die Richtlinien aufgrund der Covid-19-Pandemie, wodurch der therapeutische Zeitaufwand aufgrund der ausgeweiteten Hygienemaßnahmen enorm erhöht wurde.

Nachträglich betrachtet wären für weiterführende Studien ein größerer Therapieabstand und eine längere Follow up-Phase wissenschaftlich interessant. Teilweise begründet wird dies durch den Allgemeinzustand der Teilnehmerinnen/Teilnehmer und teilweise durch den sekundären Zielparameter. Für Patientinnen/Patienten mit schlechtem körperlichen Zustand wäre ein breiteres Therapieintervall vom Vorteil und auch besser verträglich. Ute Berger verweist in ihrer These auf Wildy, Booth und Nusselein, die eine CV4-Intervention in kürzeren Abständen bei gleichzeitiger Chemotherapie als zu belastend beschrieben (Berger, 2011).

Dafür sprechen zunehmende Werte von Baseline zur Therapie wie zB. in der Skala EF oder des sensorischen Scores innerhalb der Mamma-Ca-Gruppe. Diese Ergebnisse sind den kurzen Abständen zwischen den Interventionen und der teilweise noch laufenden Chemotherapie geschuldet. Die Autorin beobachtete, (aufgrund der Aufzeichnungen im Protokoll der sekundären Zielparameter), dass ein Erreichen des Stillpoints nicht in jeder Behandlung möglich war, was einerseits auf den Allgemeinzustand der Patientin/des Patienten und andererseits auf den kurzen Interventionsabstand zurückzuführen war.

Eine alleinige Studie nur mit Mammakarzinompatientinnen und einer längeren Follow up – Phase würde als weiterführende Studie zu sehr interessanten Ergebnissen führen.

10.1.6 Behandlungsablauf

Die Termine zur Behandlung wurden so individuell wie möglich gestaltet, um zusätzliche Belastungen durch berufliche Tätigkeiten zu minimieren und um optimale Voraussetzung für die Baseline zu schaffen. Dadurch konnten tagesrhythmische Schwankungen im kranialen System in dieser Studie nicht berücksichtigt werden.

Die Teilnehmerinnen/Teilnehmer wurden gebeten, sich in Rückenlage zu begeben und sich so gut wie möglich zu entspannen. Die behandelnde Therapeutin saß am Kopfende und legte die Hände muschelförmig an den Hinterkopf (Os Occipitale). Während der Expirationsphase folgte sie der Bewegung der Schädelknochen. Während der Inspirationsphase wurde die Außenrotationsbewegung der Knochen verhindert. Während der nächsten Expirationsphase wurde bis zum Eintreten des Stillpoints die Innenrotation weiter verstärkt. Eine vertiefte Atmung, Schweißbildung auf der Stirn, Senkung des Muskeltonus und Einschlafen zeigten das Erreichen des Endes der Stillpointphase. Am Ende der Intervention erfolgte die Qualitätskontrolle des CSR.

Limitierende Faktoren für diese Technik können die Entspannungsfähigkeit, das Vertrauen zur Therapeutin/zum Therapeuten und eine generelle Therapieeinstellung der Studienteilnehmerinnen/Studienteilnehmer darstellen und somit das Therapieergebnis sowohl positiv als auch negativ beeinflussen.

Die Palpation des PRM ist eine grundlegende Voraussetzung für das Ausführen der CV4-Technik. Sommerfeld et al. äußerten aufgrund ihrer Studie Bedenken über den Einsatz des PRM als Diagnosemethode (Sommerfeld et al., 2004). Somit ist das Erfassen des Stillpoints (des sekundären Zielparameters) subjektiv und stark von der behandelnden Therapeutin/dem behandelnden Therapeuten und deren/dessen Palpationsfähigkeit und Erfahrung abhängig. Diese Tatsache erschwert es, Rückschlüsse auf das optimale Setzen der Intervention zu treffen.

10.2 Statistischer Gruppenvergleich

Interventions- und Kontrollgruppe waren bezüglich des Alters und Geschlechts homogen. Der Anteil der Mamma-Ca-Erkrankungen in der Interventionsgruppe lag bei 69%, in der Kontrollgruppe bei 54 % und stellte den größten Anteil innerhalb der gesamten Krebsverteilung dar.

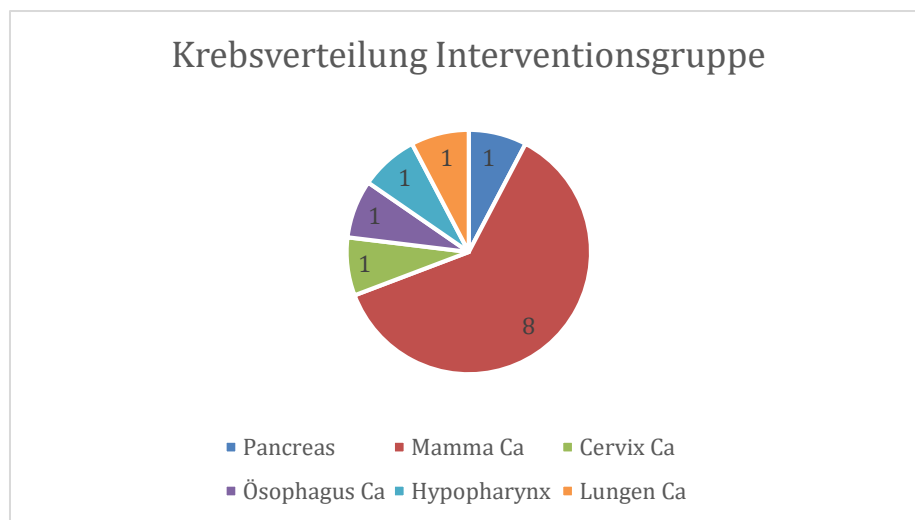


Abbildung 52: Krebsverteilung Interventionsgruppe (Flaschberger, 2020)

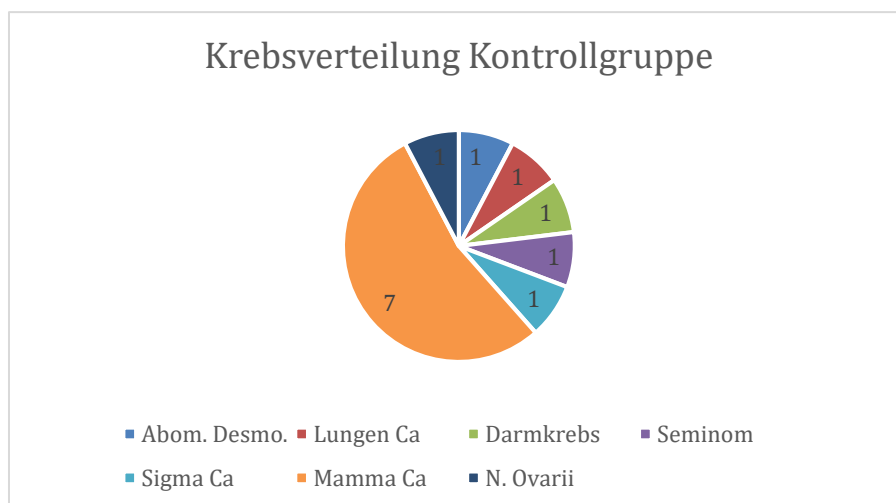


Abbildung 53: Krebsverteilung Kontrollgruppe, (Flaschberger, 2020)

Der hohe Anteil an Mamma Ca-Patientinnen veranlasst die Autorin zusätzlich, diese Gruppe für sich, bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der CIPN-Symptomatik genauer zu analysieren.

Der Hypothesentest ergab für den QL2 einen p-Wert = 0,4811 für die Interventionsgruppe und einen p-Wert von 0,1539 für die Kontrollgruppe (weitere Angaben zu den einzelnen Skalen siehe Tabelle 20 und 21). Die geringe Datenmenge kann einen Unterschied der Gruppen nicht statistisch bestätigen. Die tendentielle Verbesserung der Lebensqualität kann durch die Medianentwicklung dargestellt werden. Die Werte zeigen eine Änderung von 40 auf 60 ausgehend von der Baseline zur Therapie in der Interventionsgruppe und stellt somit eine höhere subjektive Bewertung der Lebensqualität durch die Studienteilnehmerinnen dar. Die Medianentwicklung in der Kontrollgruppe zeigt einen minimalen Anstieg (siehe Abb. 54).

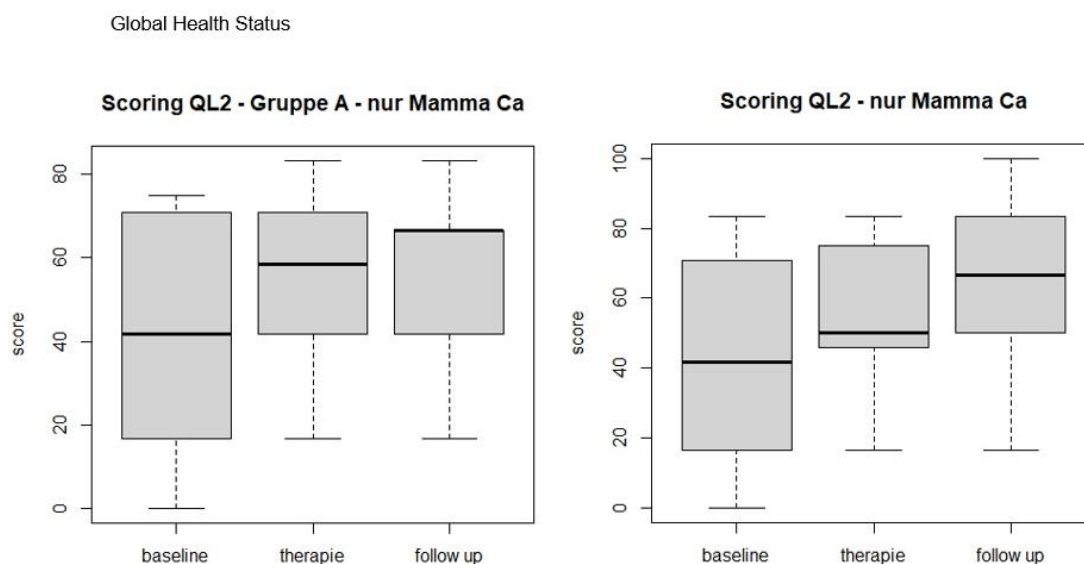


Abbildung 54: QLQ Score : li Interventionsgruppe, re Kontrollgruppe (Flaschberger, 2020)

Ergebnisse der Gruppe der Mamma Ca-Patientinnen

Funktionsskalen:

Tabelle 20: Funktionsskalen Mamma Ca Baseline im Vergleich Follow up (Flaschberger, 2020)

	QL2 (global health status)	PF (physical functioning)	SF (sozial functioning)	RF2 (role functioning)	EF (emotional functioning)	CF (cognitive functioning)
p-Werte Interventionsgruppe	p = 0,4811	p = 0,7261	p = 0,3759	p = 0,8581	p = 0,8143	p = 0,5531
p-Werte Kontrollgruppe	p = 0,1539	p = 0,6964	p = 0,4613	p = 0,1112	p = 0,4392	p = 0,5164

Symptomskalen:

Tabelle 21: Symptomskalen Mamma Ca Baseline im Vergleich Follow up (Flaschberger, 2020)

	p-Wert Interventionsgruppe	p-Wert Kontrollgruppe
FA (fatigue)	p = 0,7701	p = 0,2438
NV (nausea and vomiting)	p = 0,8091	p = 0,173
PA (pain)	p = 0,3142	p = 0,2549
DY (dyspnoea)	p = 0,5018	p = 0,0582
SL (insomnia)	p = 0,2069	p = 0,5096
AP (appetite loss)	p = 0,358	p = 0,5453
CO (constipation)	p = 0,5383	p = 0,8726
DI (diarrhoea)	p = 1	p = 0,6781
FI (financial difficulties)	p = 0,9477	p = 0,588

Interventionsgruppe:

autonomic scale $p = 0,5512$

motoric scale $p = 0,9074$

sensoric scale $p = 0,9076$

Kontrollgruppe:

autonomic scale $p = 0,3946$

motoric scale $p = 0,1087$

sensoric scale $p = 0,3347$

Weiterführende Studien mit größerer Stichprobenzahl könnten diese tendentiellen Entwicklungen einzelner Items statistisch untermauern und eine Signifikanz durch eine größere Datenmenge belegen.

Die dargestellten Boxplots zeigen einen tendentiellen minimalen Anstieg des sensorischen Gesamtscores innerhalb der Mamma-Ca-Interventionsgruppe, was mit einer höheren Beschwerdesymptomatik einhergeht. In der Kontrollgruppe konnte ein deutlicher Anstieg vermerkt werden.

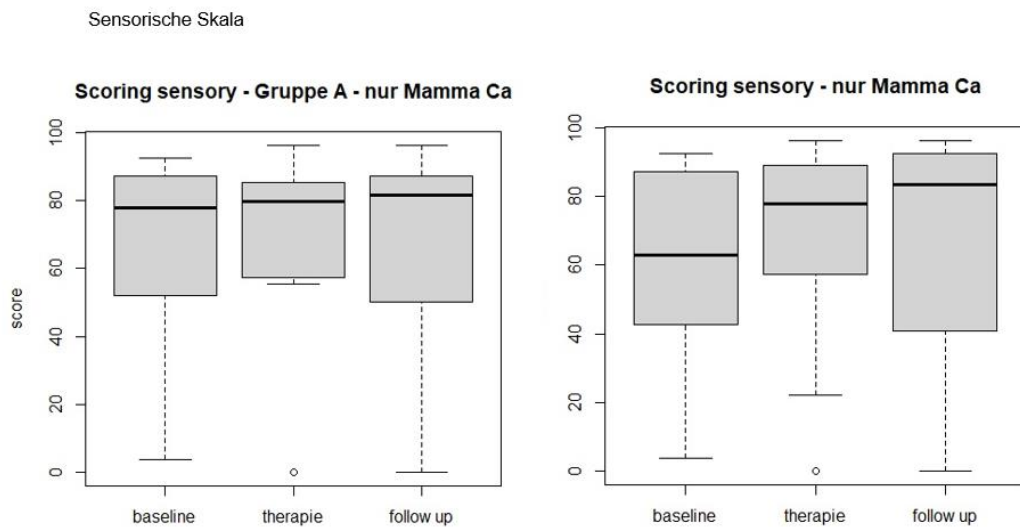


Abbildung 55: Sensorische Skala Mamma Ca: li Interventionsgruppe, re Kontrollgruppe (Flaschberger, 2020)

Der Hypothesentest für die Schmerzskala zeigt für die Interventionsgruppe einen p-Wert = 0,3142 für den Vergleich der Bereiche Baseline und Follow up. Auch hier gilt, dass die Datenmenge keine statistische Signifikanz untermauert, aber eine tendentielle Entwicklung erkennbar ist. Die Werte zeigen eine Medianabnahme von über 60 auf 20, ausgehend von der Baseline zur Therapie, und einem minimalen Anstieg im Zeitraum der Therapie zum Follow up. Für die Kontrollgruppe ergibt sich ein p-Wert = 0,2549 für den Vergleich der Bereiche Baseline und Follow up und eine Medianabnahme auf 20.

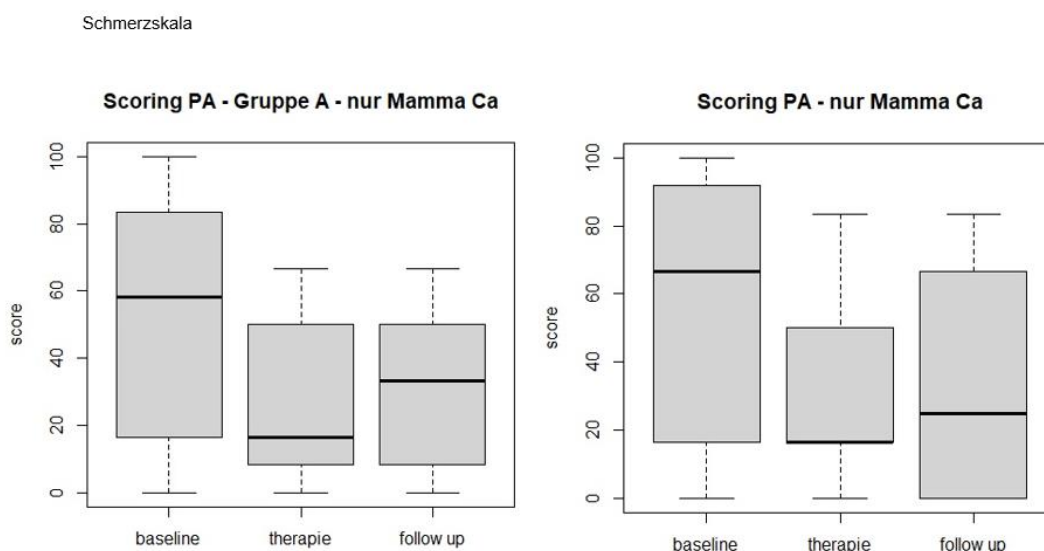


Abbildung 56 : PA Score Mamma Ca: Interventionsgruppe li, Kontrollgruppe re (Flaschberger, 2020)

10.3 Hypothese H0.1

Die Betrachtung der statistischen Auswertung ergibt keine signifikante Änderung durch die CV4-Technik auf die CIPN-Symptomatik bzw. die chemoinduzierten Polyneuropathie.

Es sagt nichts darüber aus, ob wirklich eine Auswirkung vorhanden ist, oder ob lediglich die geringe Datenmenge den statistisch signifikanten Wert nicht untermauert. Ein p-Wert <0,05 führt dazu, dass die Alternativhypothese verworfen und die H0.1 Hypothese angenommen werden muss.

Neben der rein statistischen Betrachtung ist die klinische Relevanz von großer Bedeutung. Ein statistisch nicht relevantes Ergebnis sagt nichts über den individuellen Therapieerfolg und dessen Auswirkungen auf die CIPN-Symptomatik oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen aus. Die Betrachtung der klinischen Relevanz begründet sich dahingehend, dass bereits eine minimale Verbesserung der individuellen Beschwerden einen großen Einfluss auf die Lebensqualität und somit auch im hollistischen Sinne auf Körper, Geist und Seele haben.

Die globale Medianentwicklung (Abb. 57) und deren Auswertungen ergeben einen tendentiellen Anstieg der Werte im Bereich der sensorischen Skala von 72 (Baseline) auf 78 (Therapie) und 81 (Follow up). Im Bereich der motorischen Skala zeigt sich vorerst ein Anstieg von 7 zwischen Baseline und Therapie und anschließend ein tendentielle Rückbildung von 4 Punkten.

Die autonome Skala zeigte eine Differenz zwischen Baseline und Therapie von tendentiell ansteigenden 5 Punkten und eine gleichbleibende Wertung von Therapie auf Follow up.

Eine Differenz der Werte von 5 – 10 innerhalb des Scores würde lt. Osoba et al. als gering betrachtet werden, Unterschiede von 10 – 20 Punkten als mäßig und über 20 Punkte als sehr groß (Osoba et al., 1998).

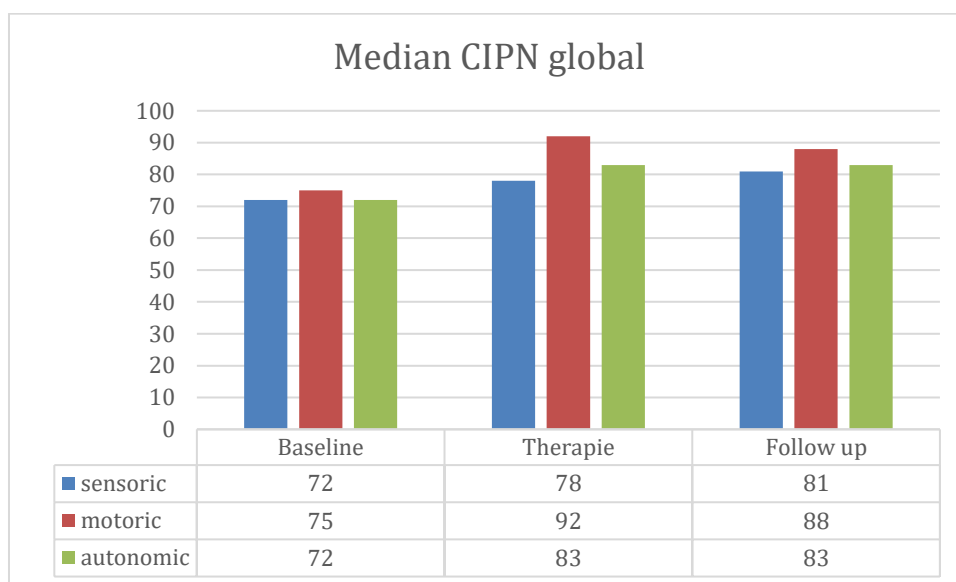


Abbildung 57: Medianentwicklung CIPN global, (Flaschberger, 2020)

Die Differenz von 6 Punkten (Baseline/Therapie) und von 3 (Therapie) wird als gering betrachtet. Die steigenden Medianwerte der Funktionsskalen ist mit einem tendentiell zunehmenden Maß an Funktionalität gleichzusetzen. Hohe Werte der Symptomskalen sprechen für eine zunehmende Problematik. Zurückzuführen wäre dies auf Änderungen innerhalb der Therapie (zusätzliche Medikamente, Änderung des allgemeinen Gesundheitszustandes, Lifestyle) oder auf die erhöhte Belastbarkeit durch den geringen Zeitabstand der Intervention.

Die Median der sensorischen, motorischen und autonomen Skalen der Interventionsgruppe (Abb. 58) zeigen folgende Werte:

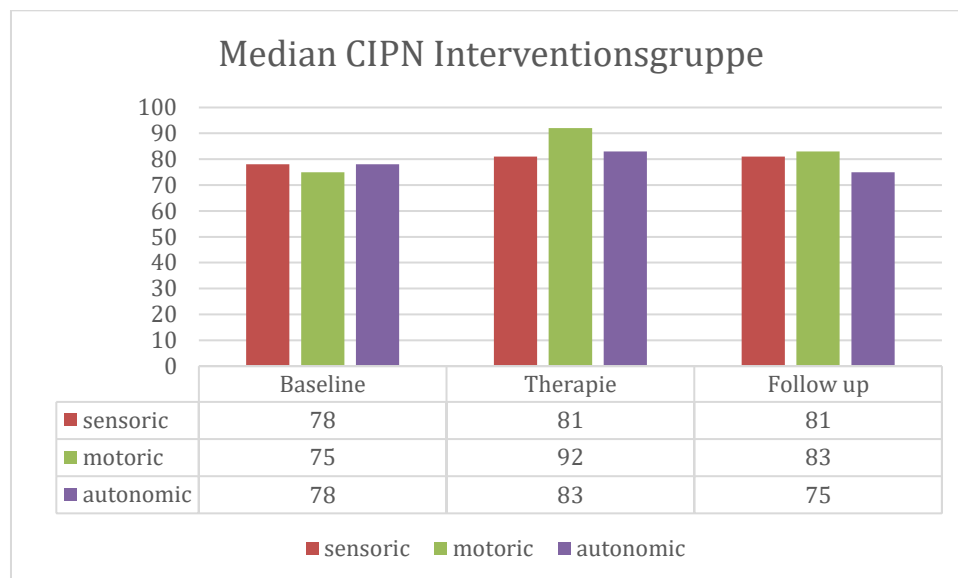


Abbildung 58: Median CIPN Interventionsgruppe (Flaschberger, 2020)

Die Auswertungen ergeben einen tendentiellen Anstieg der Werte im Bereich der sensorischen Skala von 78 (Baseline) auf 81 (Therapie) und eine gleichbleibende Tendenz auf 81 (Follow up).

Im Bereich der motorischen Skala zeigt sich vorerst ein Anstieg von 17 zwischen Baseline und Therapie und anschließend eine tendentielle Rückbildung von 9 Punkten.

Die autonome Skala zeigt eine Differenz zwischen Baseline und Therapie von tendentiell ansteigenden 7 Punkten und eine Rückbildung um 8 Punkten auf 75 im Follow up. Ein niedriger Wert entspricht einem niedrigen Maß an Beschwerden.

Die Median der sensorischen, motorischen und autonomen Skalen der Kontrollgruppe (Abb. 59) zeigen folgende Werte:

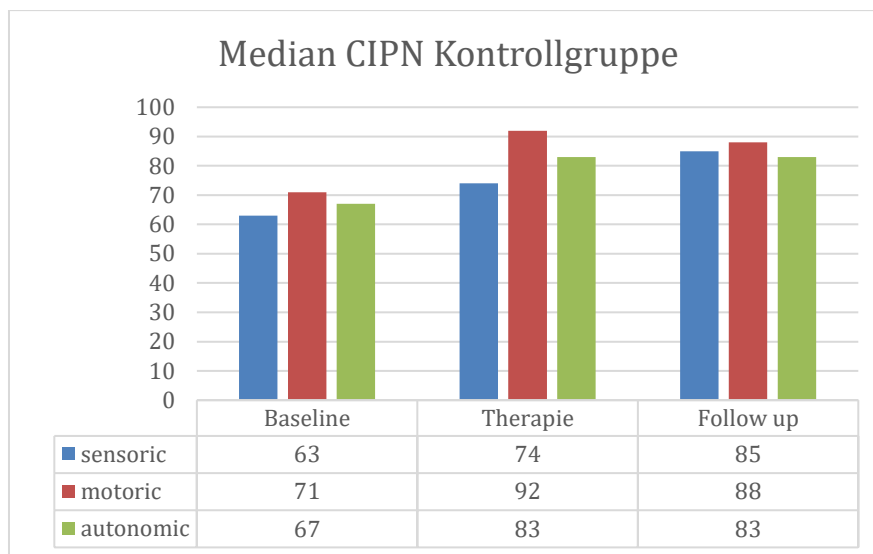


Abbildung 59: Median CIPN Kontrollgruppe, (Flaschberger, 2020)

Die Auswertungen ergeben einen tendentiellen Anstieg der Werte im Bereich der sensorischen Skala von 63 (Baseline) auf 74 (Therapie) und eine steigende Tendenz auf 85 (Follow up). Im Bereich der motorischen Skala zeigt sich vorerst ein Anstieg von 21 zwischen Baseline und Therapie und anschließend eine tendentielle Rückbildung von 4 Punkten.

Die autonome Skala zeigt eine Differenz zwischen Baseline und Therapie von tendentiell ansteigenden 16 Punkten und gleichbleibenden Werten von 83 Punkten im Follow up. Ein niedriger Wert entspricht einem niedrigen Maß an Beschwerden.

In der statistischen Auswertung werden die Gesamtskalen betrachtet, wodurch einzelne Veränderungen innerhalb bestimmter Items nicht erfasst werden.

Diese Studie ergibt bei Betrachtung der Items 32, 34, 38, 42, 44 und 47 eine tendentielle Verbesserung und eine Reduktion der Medianwerte um mindestens 1. Die klinische Relevanz zeigt eine Abnahme der Beschwerden bezogen auf Muskelkrämpfe, dem Taubheitsgefühl in Zehen oder Füßen, dem Kribbeln in den Zehen, dem mühevollen Umgang mit kleinen Gegenständen und der Mühe beim Gehen.

Durch die fehlende statistische Untermauerung kann leider nicht bestätigt werden, dass die Reduktion der Symptome allein auf die CV4-Technik zurückzuführen ist, oder ob andere Parameter das Ergebnis beeinflusst haben. Es kann lediglich bestätigt werden, dass in der Zeit zwischen Baseline, Therapie und Follow up es zu einer Veränderung der Symptome gekommen ist.

10.4 Hypothese H0.2

Für die Funktionsskalen sowie die Skala zur Lebensqualität entspricht ein hoher Wert einem hohen Maß an Funktionalität bzw. Lebensqualität, während bei den Symptomskalen ein hoher Wert einem hohen Maß an Problemen und somit einer niedrigen Lebensqualität gleichzusetzen ist. Auch hier gilt eine Differenz der Werte von 5 – 10 innerhalb des Scores als gering, Unterschiede von 10 – 20 Punkten als mäßig und über 20 Punkte als sehr groß (Osoba et al., 1998).

Die statistische Auswertung ergibt auch hier keine signifikante Auswirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Der Whitney-U-Test ergibt einen p-Wert = 0,5094 für die Interventionsgruppe und einen p-Wert = 0,433 für die Kontrollgruppe.

Die H0.2 Hypothese „Die CV4-Technik hat keinen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität“ behält ihre Gültigkeit und die Alternativhypothese muss verworfen werden.

Die Werte zeigen das ein Gruppenunterschied oder die Auswirkung der Therapie auf die Lebensqualität statistisch nicht belegt werden kann, sagen aber nichts darüber aus, ob ein Einfluss vorhanden ist, oder ob die Anzahl der Daten zu gering ist, um ein signifikantes Ergebnis zu erhalten.

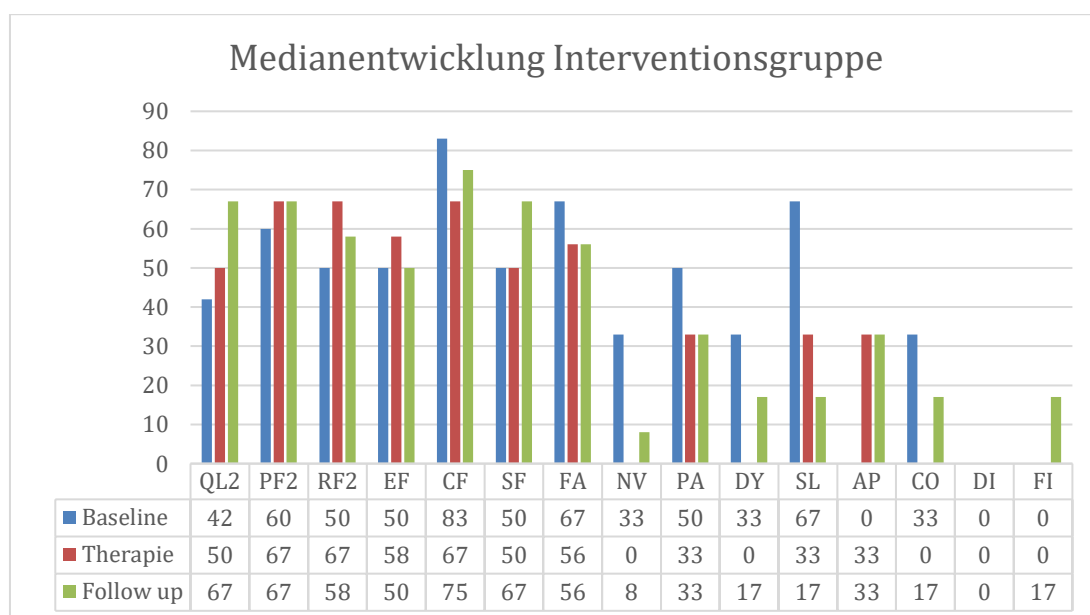


Abbildung 60: Medianentwicklung Interventionsgruppe (Flaschberger, 2020)

Werden die einzelnen Skalen betrachtet, ist eine tendentielle Entwicklung zu erkennen. Der Global Health Status (QL2) zeigt eine Verbesserung von 25 Punkten ausgehend von der Baseline zum Follow up und wird lt. Osaba als groß bewertet. Die funktionellen Skalen zeigen bis auf die Bereiche EF und CF eine durchschnittliche Verbesserung von 11,8 Punkten und stellen ein mäßiges Ergebnis dar. Der Score für SF werden mit 17 Punkten als sehr mäßig bewertet.

Die Symptomskalen zeigen eine Verbesserung von durchschnittlich 20,55 Punkten. Die Differenz von 50 Punkten im Bereich der SL Skala und 25 im Bereich der NV sind mit groß zu bewerten.

Um die klinische Relevanz der Studie zu zeigen, werden einzelne Items näher betrachtet. Eine Verbesserung gibt es für die Fragen 1, 30, 29, und 12. Die Medianwerte zeigen eine Veränderung mindestens um 1. Die körperlichen Schwierigkeiten sich anzustrengen, das Gefühl der Schwäche und der Schmerzen im Alltag zeigen eine tendentielle Abnahme. Die Items bezogen auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität zeigen bessere Werte im Follow up.

Bezüglich der Medianentwicklung der Kontrollgruppe (Abb. 61) zeigt sich folgende Entwicklung:

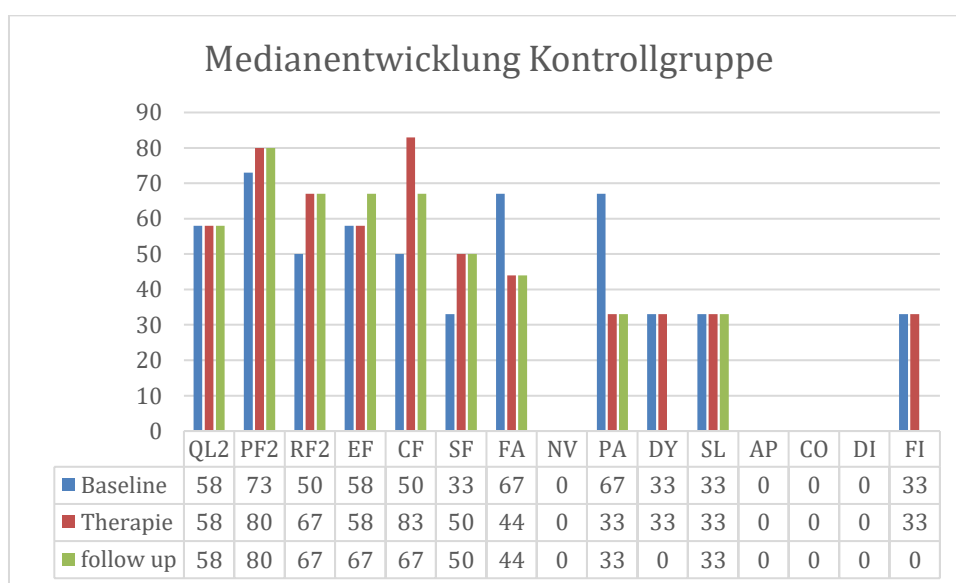


Abbildung 61: Median Kontrollgruppe, (Flaschberger, 2020)

Der Global health Status (QL2) zeigt keine Verbesserung. Die funktionellen Skalen zeigen eine Verbesserung von 10 Punkten und stellen ein mäßiges Ergebnis dar. Die Score für SF werden mit 17 Punkten als mäßig bewertet. Die Symptomskalen zeigen eine Verbesserung von durchschnittlich 13,66 Punkten. Die Differenz von 34 Punkten im Bereich der PA Skala und 33 im Bereich der DY und FI Skala sind mit groß zu bewerten.

10.5 Sekundäre Zielparameter

Als sekundäre Zielparameter wird das Eintreten eines Stillpoints während der Intervention miterfasst und protokolliert. Folgende Ergebnisse können beobachtet werden. Innerhalb der 13 Teilnehmerinnen/Teilnehmer liegt die Stillpointrate bei 4 Interventionen zwischen 0,25 und 1. Bei 52 Anwendungen konnte 32mal ein Stillpoint festgestellt werden.

Erwähnenswert ist auch, dass fast bei allen Patientinnen/Patienten während der ersten Intervention der Stillpoint festgestellt wurde. Je nach Tagesverfassung und Allgemeinzustand kann bei den folgenden Interventionen der sekundäre Parameter nicht immer beobachtet werden. Lediglich bei 2 Frauen wurde bei jeder CV4-Anwendung der Stillpoint registriert.

Verschiedene Faktoren wie die Palpationsfähigkeit und Erfahrungswerte der behandelnden Person können die Erfassung der Parameter erschweren. Der allgemeine Gesundheitszustand und die individuelle Tagesverfassung der Betroffenen üben einen Einfluss auf den Stillpoint aus. Tagesrhythmische Veränderungen im kraniosakralen System können die Interpretation des CSR zusätzlich als schwierig gestalten.

11. Conclusion

In dieser Studie wurden 26 Personen bezüglich Ihrer Beschwerdesymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach einer zytostatischen Chemotherapie untersucht. Ziel der Arbeit ist es die CV4-Technik und deren Wirkung auf die chemoinduzierte Polyneuropathie und die Lebensqualität zu untersuchen. Die Studienteilnehmerinnen/Studienteilnehmer wurden in eine Kontrollgruppe n=13 und eine Interventionsgruppe n=13 randomisiert und der Ablauf der Studie in 3 Abschnitte (Baseline, Therapie und Follow up) unterteilt. Überprüft wurden die Ergebnisse mittels EORTC QLQ-C30 und CIPN-20 Fragebogen.

Die Ergebnisse der Studie bezüglich des Scores Global Health Status, der Funktionsskalen und der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keine signifikanten Ergebnisse bezüglich der Verbesserung der Lebensqualität oder der Beschwerdesymptomatik aufgrund der CV4-Technik. Die Alternativhypothese muss verworfen werden und die Nullhypothese behält ihre Gültigkeit.

Bei genauerer Betrachtung einzelner Items zeigt sich eine tendentielle Steigerung der Werte, wodurch eine klinische Relevanz vermerkt werden kann. Der Global Health Status (QL2) weist eine Verbesserung von 25 Punkten ausgehend von der Baseline zum Follow up auf und wird lt. Osaba als groß bewertet. Die Fragen bezüglich der körperlichen Schwierigkeiten sich anzustrengen, dem Gefühl der Schwäche und der Schmerzen im Alltag kann eine tendentielle Abnahme beobachtet werden.

Die autonome, sensorische und motorische Skala des CIPN-20 Moduls zeigen keine statistische Signifikanz bezüglich der Wirkung der CV4-Technik auf die chemoinduzierte Polyneuropathie. Die Nullhypothese behält ihre Gültigkeit und die Alternativhypothese muss verworfen werden. Die klinische Relevanz zeigt eine Abnahme der Beschwerden bezogen auf Muskelkrämpfe, dem Taubheitsgefühl in Zehen oder Füßen, dem Kribbeln in den Zehen, dem mühevollen Umgang mit kleinen Gegenständen und der Mühe beim Gehen.

Der Liquor und seine Fluktuation bewirkt biochemische Stoffwechselveränderungen und eine Anpassung der Zellfunktionen. Eine wesentliche Voraussetzung dafür ist die sogenannte Gewebeatmung, die dafür zuständig ist, dass jede Zelle mit Sauerstoff, Nährstoffen, Enzymen und Hormonen versorgt wird. Darüber hinaus werden metabolische Abfallprodukte abtransportiert. Eine der wichtigsten Regionen für diese Funktion ist der Bereich des IV. Ventrikels, da alle Bereiche für die Aufrechterhaltung der Homöostase dort verankert sind (Magoun, 1976, p. 52).

Auch in perivaskulären Räumen, die eine Verbindung zwischen Subarachnoidalräumen und extrazellulären Räumen darstellen, findet eine Mikrozirkulation von Liquor und extrazellulärer Flüssigkeit statt. Der LCS zirkuliert in allen Blutgefäßen sowie innerhalb und außerhalb des zentralen Nervensystems (Chikly & Quaghebeur, 2014).

Die gesamten Veränderungen während dieser RCT sprechen für den osteopathischen Ansatz, dass durch Behandlung der Physiologie, die Körperstruktur beeinflusst und somit die Selbstkorrektur und die normale Funktion wieder hergestellt werden kann. Es führt zu einer Art potentieller Kraft in Form von Rhythmisierungen und Strömungen im Körper. Diese körpereigenen Kräfte kann die Osteopathin/der Osteopath nutzen, um ursächliche Krankheitsfaktoren aufzufinden, die Beweglichkeit zu verbessern, den Flüssigkeitsaustausch zu normalisieren, Einfluss auf das vegetative Nervensystem zu nehmen, viszerale Störungen zu minimieren und die selbstregulativen Tätigkeiten zu fördern (Liem, 2013, pp. 4 – 6).

Diese Studie zeigt, dass ein gewisser Einfluss der osteopathischen Technik vorhanden, aber nicht statistisch nachweisbar ist. Nichtsdestotrotz zeigen die individuellen Ergebnisse eine Verbesserung der Lebensqualität und einen Rückgang der Beschwerden, wodurch die klinische Relevanz dieser Studie deutlich gemacht wird, und der Einsatz der Osteopathie zur Verbesserung der Lebensqualität und Senkung der Beschwerdesymptomatik der cheminduzierten Polyneuropathie als Behandlungsmethode in Betracht gezogen werden soll.

Ausblick

Durch die ansteigende Zahl der Krebserkrankungen, der verbesserten Wirkung der Chemotherapeutika und der damit verbundenen steigenden Anzahl an Patientinnen/Patienten mit chemoinduzierter Neuropathie beweist den hohen Bedarf an entsprechenden Therapien.

Der ganzheitliche Zugang der Osteopathie stellt eine gute Möglichkeit dar, die Selbstheilungskräfte der Betroffenen zu unterstützen, und über körpereigene Systeme Einfluss auf das Schmerzempfinden zu nehmen und die Selbstregulation des Körpers zu fördern.

Die Betrachtung der klinischen Relevanz sollte trotz der statistisch nicht signifikanten Ergebnisse Ansporn für weiterführende Studien sein. Eine engere Wahl der Einschlusskriterien bezüglich der Krebsart und der Altersgruppe, eine größere Stichprobe und eine längere Studiendauer, vor allem mit einer ausgedehnten Therapie und Follow up-Phase, könnten den osteopathischen Zugang zur Verbesserung der Lebensqualität und zur Senkung der Beschwerdesymptomatik der chemoinduzierten Polyneuropathie noch untermauern.

Um einen positiven Einfluss noch zu verstärken, wäre die Kombination der CV4-Technik mit globalen Flüssigkeitstechniken eine sehr interessante Option (Nutzung der Verbindungswege von LCS über Lymphe und Liquorfluss entlang der Spinalnerven) (Liem, 2013, pp. 291 – 293).

Wünschenswert wäre eine interdisziplinäre Zusammenarbeit, um die Entstehung der chemoinduzierten Polyneuropathie weiter zu ergründen, die Symptome zu lindern und die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern.

LITERATURVERZEICHNIS

- Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., .Haes, J. C. de (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, 85(5), 365–376. <https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365>
- Bechter, K. (2011). The peripheral cerebrospinal fluid outflow pathway – physiology and pathophysiology of CSF recirculation: A review and hypothesis. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*, 17(3), 51–66. <https://doi.org/10.1016/j.npbr.2011.06.003>
- Bechter, K. (2016). CSF signaling at peripheral CSF outflow pathway (PCOP) may modulate neuronal guided immune responses. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*, 22(1), 1. <https://doi.org/10.1016/j.npbr.2015.12.003>
- Bechter, K., & Schmitz, B. (2014). Cerebrospinal fluid outflow along lumbar nerves and possible relevance for pain research: Case
- Berger, U. (2011). *Wirkung des CV4 auf Übelkeit, Erbrechen und Lebensqualität im Verlauf der Chemotherapie*. Wiener Schule für Osteopathie
- Berger, D. P., Engelhardt, R., Mertelsmann, R., & Engelhardt, M. (Eds.) (2006). *ecomed Medizin. Das Rote Buch: Hämatologie und internistische Onkologie ; [mit 150 Therapie-Protokollen* (3., überarb. und erw. Aufl.). Landsberg/Lech: ecomed
- Blanton, H. L., Brelsfoard, J., DeTurk, N., Pruitt, K., Narasimhan, M., Morgan, D. J., & Guindon, J. (2019). Cannabinoids: Current and Future Options to Treat Chronic and Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain. *Drugs*, 79(9), 969–995. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01132-x>
- Boehmerle, W., Huehnchen, P., & Endres, M. (2015). Chemotherapieinduzierte Neuropathien [Chemotherapy-induced neuropathy]. *Der Nervenarzt*, 86(2), 156–160. <https://doi.org/10.1007/s00115-014-4126-3> Brussels 2001
- Chikly, B., & Chikly, A. (2016). Verbindung von Gehirn und Lymphsystem: neue Erkenntnisse und ihre Bedeutung für die Therapie. *Osteopathische Medizin*, 17(4), 4–9. [https://doi.org/10.1016/S1615-9071\(16\)30080-6](https://doi.org/10.1016/S1615-9071(16)30080-6)
- Chikly, B., & Quaghebeur, J. (2013). Reassessing cerebrospinal fluid (CSF) hydrodynamics: A literature review presenting a novel hypothesis for CSF physiology. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, 17(3), 344–354. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2013.02.002>
- Chikly, B., & Quaghebeur, J. (2014). Hydrodynamik des Liquor cerebrospinalis – eine Neubewertung. *Osteopathische Medizin*, 15(1), 4–12. [https://doi.org/10.1016/S1615-9071\(14\)60031-9](https://doi.org/10.1016/S1615-9071(14)60031-9)
- Crevenna R, Ashbury FD (2018) Physical interventions for patients suffering from chemotherapy-induced polyneuropathy. *Support Care Cancer* 26(4):1017–1018

- Cserr HF, harling-Berg Cj, Knopf PM (1992) Drainage of brain extracellular fluid into blood and deep cervical lymph and its immunological significance. *Brain Pathol* 2 (4): 269 – 276
- Cserr, Helen F. (1971) *PHYSIOLOGICAL REVIEWS*, Vol. 61, No. 2, April 1971, hirtsa in U.S.A. Physiology of the Choroid Plexus, Division of Biomedical Sciences, Brown University, Providence, Rhode Island
- Dariš, B., Tancer Verboten, M., Knez, Ž., & Ferik, P. (2019). Cannabinoids in cancer treatment: Therapeutic potential and legislation. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 19(1), 14 – 23. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2018.3532>
- Deeken, J. F., & Löscher, W. (2007). The blood-brain barrier and cancer: Transporters, treatment, and Trojan horses. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 13(6), 1663–1674. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2854>
- DKFZ Deutsches Krebsforschungszentrum, (2020) Krebsinformationsdienst, Deutsches Krebsforschungszentrum 0800-4203040 oder [Krebsinfodienst@dkfz.de](mailto:krebsinfodienst@dkfz.de)
www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/operation.php;
www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/grundlagen/krebsentstehung.php
- Dorsey, S. G., Kleckner, I. R., Barton, D., Mustian, K., O'Mara, A., St Germain, D., Janelins, M. C. (2019). The National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting for Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Journal of the National Cancer Institute*, 111(6), 531–537. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz011>
- Farguhar-Smith, P., and Brown, M. R. D. (2016). “Persistent pain in cancer survivors: Pathogenesis and treatment options,” in *Pain Clinical Updates XXIV* (London, UK), 1–8. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*
- Farquhar-Smith, Rice, A. S. C., W. P., & Nagy, I. (2002). Endocannabinoids and pain: Spinal and peripheral analgesia in inflammation and neuropathy. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 66(2-3), 243–256. <https://doi.org/10.1054/plef.2001.0362>
- Guzman, M. (2003). Cannabinoids: potential anticancer agents. *Natur Reviews Cancer*. 3, p. 745-755
- Hackl, Mag. Dr. Monika HACKL, Tel.: +43 (1) 71128-7355 bzw. monika.hackl@statistik.gv.at und Petra IHLE, BA, Tel.: +43 (1) 71128-7533 bzw. petra.ihle@statistik.gv.at. Statistik Austria
- Hübner, J., Münstedt, K., Stoll, C., van Oorschot, B., & Lordick, F. (2013). Komplementäre und alternative Medizin in der Palliativmedizin bei Tumorpatienten. *Der Onkologe*, 19(2), 101–107. <https://doi.org/10.1007/s00761-012-2380-1>

- Huch, R., Engelhardt, S., & Schäffler, A. (Eds.) (2010). *Mensch, Körper, Krankheit: Anatomie, Physiologie, Krankheitsbilder; Lehrbuch und Atlas für die Berufe im Gesundheitswesen* (5., überarb. u. erw. Aufl., [Nachdr.]). München: Elsevier Urban & Fischer. Retrieved from http://deposit.d-nb.de/cgi-bin/dokserv?id=2946086&prov=M&dok_var=1&dok_ext=htm
- Jungi&Senn in Leischner, H. (2007). *Basics Onkologie* (1. Aufl.). *Basics*. München: Elsevier Urban & Fischer. Retrieved from http://deposit.d-nb.de/cgi-bin/dokserv?id=2972162&prov=M&dok_var=1&dok_ext=htm
- Kneis S. (2019) It's never too late- balance and endurance training improves functional performance, quality of life, and alleviates neuropathic symptoms in cancer survivors suffering from chemotherapy-induced peripheral neuropathy: results of a randomized controlled trial. *BMC Cancer* (2019)19:414
- Koeppen, S. (2015). Periphere Neurotoxizität. *Der Onkologe*, 21(4), 311 – 317. <https://doi.org/10.1007/s00761-014-2796-x>
- Koeppen, S. (2018). Prophylaxe und Therapie der chemotherapieinduzierten Polyneuropathie. *Best Practice Onkologie*, 13(4), 214–225. <https://doi.org/10.1007/s11654-018-0082-x>
- Korbecki, A., Zimny, A., Podgórski, P., Szaśiadek, M., & Bladowska, J. (2019). Imaging of cerebrospinal fluid flow: Fundamentals, techniques, and clinical applications of phase-contrast magnetic resonance imaging. *Polish Journal of Radiology*, 84, e240-e250. <https://doi.org/10.5114/pjr.2019.86881>
- Kurtin, S., & Fuoto, A. (2019). Pain Management in the Cancer Survivor. *Seminars in Oncology Nursing*, 35(3), 284–290. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.04.010>
- Leischner, H. (2007). *Basics Onkologie* (1. Aufl.). *Basics*. München: Elsevier Urban & Fischer. Retrieved from http://deposit.d-nb.de/cgi-bin/dokserv?id=2972162&prov=M&dok_var=1&dok_ext=htm
- Liem, T. (2013). *Kraniosakrale Osteopathie: Ein praktisches Lehrbuch ; 64 Tabellen* (6., unveränd. Aufl.). Stuttgart: Haug
- Liem, T. (2017). Update zur Liquorforschung und Drainage des Gehirns. *Osteopathische Medizin, Zeitschrift Fr Ganzheitliche Heilverfahren*, 2(18), 22–27. [https://doi.org/10.1016/S1615-9071\(17\)30049-7](https://doi.org/10.1016/S1615-9071(17)30049-7)
- Magoun, H.I. (1976). *Osteopathy in the Cranial Field* (3rd ed.). Kirksville, Missouri: The Journal Printing Company. *Manual Therapy*, 9, pp. 22-29
- Matthes, H., & Schad, F. (2019). Der onkologische Patient im Spannungsfeld zwischen wissenschaftlichem Standard und praktischer Individualisierung in der Onkologie. *Der Onkologe*, 25(1), pp. 102–108. <https://doi.org/10.1007/s00761-019-0601-6>

- Maushagen, R., Pries, B., Wollenberg (2015), *Chemotherapie mit Paclitaxel führt zu microRNA-Freisetzung*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg: NO 201563:792-796; DOI 10.1007/s00106-015-0080-z
- McPartland, J.M. (2008). The Endocannabinoid system: An osteopathic Perspective. *Journal of the American Osteopathic Association*, 108, pp. 586-600
- Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N. Engl. J. Med* 1987;317:1098
- Müllauer, E., Simader, R., Nieland, P., & Teloo, E. (2014). Physiotherapeutische Schmerztherapie in der Onkologie. *Der Onkologe*, 20(9), 868–875. <https://doi.org/10.1007/s00761-014-2661-y>
- Muntinga E.(2019). Fluid Drive – angetrieben von äußerer Lebenskraft? *Osteopathische Medizin*, 20(4), 10–17. [https://doi.org/10.1016/S1615-9071\(19\)30115-7](https://doi.org/10.1016/S1615-9071(19)30115-7)
- Nikan, M., Nabavi, S. M., & Manayi, A. (2016). Ligands for cannabinoid receptors, promising anticancer agents. *Life Sciences*, 146, 124–130. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.12.053>.
Onkologie, L. S3-Leitlinie Supportive Therapie
- Ormel, J., Lindenberg, S., Stevernik, N., Vonkorff, M. (1997). Quality of life and social production functions: a framework for understanding health effects. *Social Science and Medicine*, 45, pp. 1051-1059
- Osoba, D., Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B., & Pater, J. (1998). Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 16(1), pp. 139–144
<https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.1.139>, palpation of the „primary respiratory mechanism“ within the „cranial concept“
- Petru, E., Fink, D., Jonat, W., & Köchli, O. (2009). *Praxisbuch Gynäkologische Onkologie* (2., vollständig überarbeitete Auflage). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
Retrieved from <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10281278>
- Renneberg B, Hammelstein P, Hrsg. *Gesundheitspsychologie*. Heidelberg: Springer Medizinverlag; 2006. S. 195-216. DOI:10.1007/978-3-540-47632-0_12 <https://doi.org/10.1007/978-3-540-78327-5>, published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, p. 29)
- Russo, M. M., & Sundaramurthi, T. (2019). An Overview of Cancer Pain: Epidemiology and Pathophysiology. *Seminars in Oncology Nursing*, 35(3), 223-228. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.04.002>
- Sack, H., & Thesen, N. (1998). *Bestrahlungsplanung: 46 Tabellen* (2., vollst. überarb. und erw. Aufl.). Stuttgart: Thieme

- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., & Wesker, K. (2018). *Prometheus Lernatlas - Kopf, Hals und Neuroanatomie* (5., vollständig überarbeitete Auflage). Thieme eRef. Stuttgart: Thieme. Retrieved from <https://eref.thieme.de/ebooks/2343785>
<https://doi.org/10.1055/b-006-149644>
- Schwarz, R., & Hinz, A. (2001). Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. *European Journal of Cancer*, 37(11), 1345–1351.
[https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(00\)00447-0](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(00)00447-0)
- Seeber, S., & Schütte, J. (Eds.) (2007). *Therapiekonzepte Onkologie: Mit 402 Tabellen* (5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage). Heidelberg: Springer Medizin. Retrieved from http://deposit.dnb.de/cgi-bin/dokserv?id=2687125&prov=M&dok_var=1&dok_ext=htm
- Seretny, M., Currie, G. L., Sena, E. S., Ramnarine, S., Grant, R., MacLeod, M. R., . . . Fallon, M. (2014). Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain*, 155(12), 2461–2470.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.020>
- Smith L.,Ellen M., Barton D.L.,Quin R.,Steen P.D., Aaronson N.K., Loprinzi Ch.L.. (2013) Assessing patient-reported peripheral neuropathy: the reliability and validity of the European Organization for Research and treatment of Cancer QLQ-CIPN20 Questionnaire. *Springer Science+Business Media Dordrecht Qual Life Res* (2013). <https://doi.org/10.1007/s11136-013-0379-8>
- Sommer, C., & Üçeyler, N. (2018). Small-Fiber-Neuropathien. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 86(8), 509-518. <https://doi.org/10.1055/a-0648-0450>
- Sommerfeld, P., Kaider, A., & Klein, P. (2004). Inter- and intraexaminer reliability in palpation of the “primary respiratory mechanism” within the “cranial concept”. *Manual Therapy*, 9(1), 22-29. [https://doi.org/10.1016/S1356-689X\(03\)00099-7](https://doi.org/10.1016/S1356-689X(03)00099-7)
- Starobova, H., & Vetter, I. (2017). Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 10, 174.
<https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00174>
- Statistik Austria (2020), *Der Informationsmanager, Krebserkrankungen in Österreich*, Wien 2020, ISBN 978-3-903264-38-0
- Still AT. *Autobiography of Andrew T. Still*. Published by the author, Kirksville, MO:1908:89. Reprinted 1981, by American Association of Osteopathy, Indianapolis
- Still AT. *Autobiography of A.T. Still* [e-book]. 1897. Electronic library: early American manual therapy page. Meridian Institute: monterey, Calif; 2004. Available at: <http://www.meridianinstitute.com/eamt/files/still3/st3cont.html>. Accessed may 12, 2005)
- Still AT: *Philosophy and mechanical principles of osteopathy*. Kansas: Hudson Kimberly 1902. Reprint: Kirksville: Osteopathie Enterprise: 1986:65

Sutherland WG. Teachings in the Science of Osteopathy. Fort Worth. Sutherland Cranial Teaching Foundation, 1991:14

Sutherland WG. Teachings in the Science of Osteopathy. Fort Worth. Sutherland Cranial Teaching Foundation, 1991: 37

Tamburin, S., Park, S. B., Alberti, P., Demichelis, C., Schenone, A., & Argyriou, A. A. (2019). Taxane and epothilone-induced peripheral neurotoxicity: From pathogenesis to treatment. *Journal of the Peripheral Nervous System : JPNS*, 24 Suppl 2, pp. 40 – 51. <https://doi.org/10.1111/jns.12336>

Tjeerd Postma, MD, PhD; Dept. of Neurology; VU University Medical Center; PO Box 7057;1007MB Amsterdam, Holland (EORTC, Quality of Life Department For and on behalf of EORTC- Quality of Life Group, 2019)

Upledger, J. E., Vredevoogd, J. D., Klett, L., & Landeweer, G. G. (2000). *Lehrbuch der CranioSacralen Therapie* (4., neubearb. Aufl.). HAUG Manuelle Medizin. Heidelberg: Haug.

Valentine, W. M. (2020). Toxic Peripheral Neuropathies: Agents and Mechanisms. *Toxicologic Pathology*, 48(1), 152–173. <https://doi.org/10.1177/0192623319854326>

Wales, A.L. (1953). The management, reaction and systemic effects of fluctuation of the cerebrospinal fluid. *Journal of the Osteopathic Cranial Association*, pp. 35-47

Whedon, J. M., & Glassey, D. (2009). Cerebrospinal FLUID STASIS AND ITS CLINICAL SIGNIFICANCE. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 15(3), 54–60

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: angelehnt an: Modell der Mehrschritt-Karzinogenese (Berger, 2006, p. 23)	7
Abbildung 2: CIN, chemoinduzierte Neuropathien (Boehmerle, Huehnchen, & Endres, 2015)..	13
Abbildung 3: angelehnt an: Zellzyklus (Huch et al., 2007, p. 46)	25
Abbildung 4: Zellzyklus und Phasenspezifität der Zytostatika angelehnt an (Berger, 2006, p. 93)	26
Abbildung 5: angelehnt an: Wirkungsmechanismen der Zytostatika (Starobova , 2017, p. 3)....	29
Abbildung 6: Oxaliplatin angelehnt an (Starabova, 2017, p. 6).....	30
Abbildung 7: Cisplatin angelehnt an (Starobova, 2017, p. 6).....	31
Abbildung 8: Vincristin angelehnt an (Starobova, 2017, p. 7).....	32
Abbildung 9: Paclitaxel angelehnt an (Starobova, 2017, p. 8)	33
Abbildung 10: Liste medizinisch wirksamer Lebensmittel für die Prävention von CIPN angelehnt an (Starobova 2017, p. 12)	39
Abbildung 11: Pharmakologisch wirksame Mittel für die Symptombehandlung der CIPN angelehnt an (Starobova, 2017, p. 13)	40
Abbildung 12: angelehnt an: Liquorräume (Prometheus, 2005, p. 312).....	50
Abbildung 13: angelehnt an:PCOP und CSF Zirkulationspfade (Bechter, 2011, p. 54).....	57
Abbildung 14: Sample Size Calculator, (Flaschberger, 2020)	64
Abbildung 15: Erhebungszeitpunkte (Flaschberger, 2020).....	68
Abbildung 16: Rekrutierung und Drop out, (Petra Flaschberger, 2020)	72
Abbildung 17: Verteilung der Geschlechter (Flaschberger,2020)	73
Abbildung 18: Verteilung der Krebsarten (Flaschberger, 2020).....	73
Abbildung 19: Krebsverteilung Frauen (Flaschberger, 2020)	74
Abbildung 20: Krebsverteilung Männer (Flaschberger, 2020).....	74
Abbildung 21: Mittelwert (Flaschberger, 2020).....	76
Abbildung 22: Median-Entwicklung(Flaschberger, 2020)	76
Abbildung 23: Entwicklung der SD (Flaschberger, 2020)	77
Abbildung 24: Minimumentwicklung (Flaschberger, 2020)	77
Abbildung 25: Maximumentwicklung (Flaschberger, 2020)	77
Abbildung 26: Geschlechterverteilung Interventionsgruppe/ Abbildung 27: Geschlechterverteilung Kontrollgruppe (Flaschberger, 2020).....	78
Abbildung 28: Altersverteilung Interventionsgruppe (Flaschberger, 2020).....	78
Abbildung 29: Altersverteilung Kontrollgruppe (Flaschberger, 2020).....	79
Abbildung 30: Median im Gruppenvergleich (Flaschberger,2020).....	80

Abbildung 31: Median CIPN Interventionsgruppe, (Flaschberger, 2020)	83
Abbildung 32: Median CIPN Kontrollgruppe (Flaschberger, 2020)	83
Abbildung 33: QL2 Interventionsgruppe, (Flaschberger, 2020)	84
Abbildung 34: QL2 Kontrollgruppe ,(Flaschberger, 2020)	84
Abbildung 35: Funktionsskalen Interventionsgruppe, (Flaschberger, 2020)	85
Abbildung 36: Funktionsskalen Kontrollgruppe, (Flaschberger, 2020).....	85
Abbildung 37: Symptomskalen Interventionsgruppe, (Flaschberger, 2020):.....	87
Abbildung 38: Symptomskalen Kontrollgruppe, (Flaschberger, 2020)	87
Abbildung 39: Median Interventionsgruppe (Flaschberger, 2020)	88
Abbildung 40: Median Kontrollgruppe (Flaschberger, 2020).....	88
Abbildung 41: Frage 1: EORTC QLQ-C30 li Interventionsgruppe, re Kontrollgruppe (Flaschberger, 2020)	89
Abbildung 42: Frage 29: EORTC QLQ-C30 li Interventionsgruppe, re Kontrollgruppe (Flaschberger 2020).....	90
Abbildung 43: Frage 12: EORTC QLQ-C30 li Interventionsgruppe, re Kontrollgruppe (Flaschberger, 2020).....	90
Abbildung 44: Frage 38: CIPN-20 li Interventionsgruppe , re Kontrollgruppe (Flaschberger, 2020)	91
Abbildung 45: Frage 36: EORTC QLQ-C30 li Interventionsgruppe, re Kontrollgruppe (Flaschberger, 2020).....	91
Abbildung 46: Frage 42: CIPN-20 li Interventionsgruppe, re Kontrollgruppe (Flaschberger, 2020)	92
Abbildung 47: Frage 44: CIPN-20 li Interventionsgruppe, re Kontrollgruppe (Flaschberger, 2020)	92
Abbildung 48: Frage 32: CIPN-20 li Interventionsgruppe, re Kontrollgruppe (Flaschberger, 2020)	93
Abbildung 49: Frage 34: CIPN-20 li Interventionsgruppe, re Kontrollgruppe (Flaschberger, 2020)	93
Abbildung 50: Frage 47: CIPN-20 (li Interventionsgruppe, re Kontrollgruppe Flaschberger, 2020)	94
Abbildung 51: Frage 19: EORTC QLQ-C30 li Interventionsgruppe, re Kontrollgruppe (Flaschberger, 2020).....	94
Abbildung 52: Krebsverteilung Interventionsgruppe, (Flaschberger, 2020)	100
Abbildung 53: Krebsverteilung Kontrollgruppe, (Flaschberger, 2020).....	100
Abbildung 54: QLQ Score ,li Interventionsgruppe, re Kontrollgruppe (Flaschberger, 2020).....	101

Abbildung 55: Sensorische Skala Mamma Ca li Interventionsgruppe, re Kontrollgruppe (Flaschberger, 2020).....	103
Abbildung 56 : PA Score Mamma Ca: Interventionsgruppe li, Kontrollgruppe re (Flaschberger, 2020)	104
Abbildung 57: Medianentwicklung CIPN global (Flaschberger, 2020)	105
Abbildung 58: Median CIPN Interventionsgruppe (Flaschberger, 2020)	106
Abbildung 59: Median CIPN Kontrollgruppe, (Flaschberger, 2020)	107
Abbildung 60: Medianentwicklung Interventionsgruppe (Flaschberger, 2020)	108
Abbildung 61: Medianentwicklung Kontrollgruppe, (Flaschberger, 2020)	109

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle	Titel	Seite
<i>Tabelle 1</i>	<i>Arten von karzinogenem Schmerz</i>	9
<i>Tabelle 2</i>	<i>Charakterisierung der Zytostatika</i>	27
<i>Tabelle 3</i>	<i>WHO Stufenschema der Schmerztherapie</i>	37
<i>Tabelle 4</i>	<i>Liquorzusammensetzung</i>	55
<i>Tabelle 5</i>	<i>Übersicht der Wertebereiche</i>	75
<i>Tabelle 6</i>	<i>Werte Interventionsgruppe</i>	79
<i>Tabelle 7</i>	<i>Werte Kontrollgruppe</i>	79
<i>Tabelle 8</i>	<i>globale Werte für CIPN-Score</i>	80
<i>Tabelle 9</i>	<i>CIPN-Score der Interventionsgruppe</i>	81
<i>Tabelle 10</i>	<i>CIPN-Score Kontrollgruppe</i>	81
<i>Tabelle 11</i>	<i>CIPN-Score Global Therapie</i>	81
<i>Tabelle 12</i>	<i>CIPN-Score Interventionsgruppe Therapie</i>	81
<i>Tabelle 13</i>	<i>CIPN-Score Kontrollgruppe Therapie</i>	81
<i>Tabelle 14</i>	<i>CIPN-Score Global Follow up</i>	82
<i>Tabelle 15</i>	<i>CIPN-Score Interventionsgruppe Follow up</i>	82
<i>Tabelle 16</i>	<i>CIPN-Score Kontrollgruppe Follow up</i>	82
<i>Tabelle 17</i>	<i>Funktionsskalen Baseline im Vergleich Follow up</i>	85
<i>Tabelle 18</i>	<i>Symptomskalen Baseline im Vergleich Follow up</i>	86
<i>Tabelle 19</i>	<i>Patientenprotokoll</i>	95
<i>Tabelle 20</i>	<i>Funktionsskalen Mamma Ca Baseline im Vergleich Follow up</i>	102
<i>Tabelle 21</i>	<i>Symptomskalen Mamma Ca Baseline im Vergleich Follow up</i>	102

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AP	appetite loss
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Gesellschaften
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BMI	Body Mass Index
BSA	Körperoberflächenwert
CF	cognitive functioning
CIN	chemoinduzierte Neuropathie
CIPN	chemoinduzierte Polyneuropathie
CO	constipation
CRI	cranio Rhythmic Impulse
CSF	cerebro spinal fluid
DI	diarrhoea
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DY	dyspnoea
EF	emotional functioning
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer

FA	fatigue
FI	financial difficulties
GWAS	genome world wide studies
IENF	intraepidermal Nervenfasern
IMRT	intensitätsmodulierte Strahlentherapie
ISTO	Informationszentrum für Standards in der Onkologie
LCS	Liquor Cerebro Spinalis
MCID	minimal clinically important difference
miRNA	Micro-Ribonukleinsäure
MTA	Medizinisch Technische Assistentin
Nab-Paclitaxel	nanoparticle albumin bound paclitaxel
NGF	nerve growth factor (Nervenwachstumsfaktor)
NMDA	Glutamat
NV	nausea and vomiting
PA	pain
PC	Plexus Choroideus
PF2	physical functioning
PRM	Primär Respiratorischer Mechanismus
QL2	Global Health Status

RNA	Ribonukleinsäure
ROS	reaktive Sauerstoffspezies (reactive oxygen species)
RT	Radiotechnologin
SF	social functioning
SL	insomnia diarrhoea
SNPs	Nukleotid Polymorphismus
TAPS	akutes Schmerzsyndrom
TENS	transkutane elektrische Nervenstimulation
TIPN	taxaninduzierte Polyneuropathie
WHO	World health organisation , Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

ANHANG A STUDIENMATERIAL

Osteopathische Behandlung (CV4) und ihre Wirkung auf die Chemoinduzierte Polyneuropathie

Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Studie

.....Einfluss der CV4 Technik auf die chemoinduzierte Polyneuropathie bei Patienten mit taxanhaltiger Chemotherapie...

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer!

Wir laden Sie ein an der oben genannten klinischen Studie teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen Gespräch.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung erfolgt freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein vorzeitiges Ausscheiden aus dieser Studie hat keine nachteiligen Folgen für Ihre medizinische Betreuung.

Klinische Studien sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Studie ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Studie schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Therapeuten sorgfältig durch und zögern Sie nicht Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

- wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Studie vollständig verstanden haben,
- wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und
- wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser klinischen Studie im Klaren sind.

1. Was ist der Zweck der klinischen Studie?

Der Zweck dieser klinischen Studie ist es mithilfe der osteopathischen Technik, die Selbstheilungskräfte und die Selbstregulation des Körpers zu unterstützen und körpereigene Systeme zu nutzen, um einen positiven Einfluss auf das Schmerzempfinden bei Chemoinduzierter Polyneuropathie (CIPN) zu nehmen.

2. Wie läuft die klinische Studie ab?

Diese klinische Studie wird an einem Ort durchgeführt, und es werden insgesamt 50 Personen daran teilnehmen. (Die Aufteilung zu den Therapeuten erfolgt per Los in 2 Gruppen zu je 25 Patienten).

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie wird voraussichtlich 8 Wochen dauern.

Folgende Maßnahmen werden ausschließlich aus Studiengründen durchgeführt:

Während dieser klinischen Studie werden im Abstand von 7 Tagen, die folgenden Behandlungen durchgeführt: CV4 Technik 1 mal pro Woche für 4 Wochen. Sie werden gebeten zu Beginn der Studie, nach 4 Wochen und nach 8 Wochen einen Fragebogen auszufüllen und diesen so schnell wie möglich an die Studienleitung zu übergeben. Sie werden gebeten, hierzu jeweils in die physiotherapeutische Praxis: „Petra Flaschberger“, Wernbergerstrasse 36 zu kommen. Insgesamt sind 4 Besuche notwendig. Die Einhaltung der Besuchstermine, einschließlich der Anweisungen der Studienleiterin ist von entscheidender Bedeutung für den Erfolg dieser klinischen Studie.

3. Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der Klinischen Studie?

Durch die CV4 Technik ist eine bessere Versorgung der Zellen, verbesserte Lymphbewegungen und eine verbesserte Regeneration von Gewebe zu erwarten und somit ein positiver Einfluss auf die CIPN –Symptomatik.

4. Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen?

Es ist möglich, dass Sie durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie keinen direkten Nutzen für Ihre Gesundheit ziehen

Es könnten, durch die im Rahmen dieser klinischen Studie durchgeführten Maßnahmen Beschwerden entstehen (z.B. Verschlechterung der CIPN-Symptomatik, Kopfschmerzen) oder sogar mit Risiken behaftet sein. z.B. bei bestehenden Gefäßanomalien oder Gefäßschädigungen).

5. Zusätzliche Einnahme von Arzneimitteln?

Im Zuge der Studie werden Sie gebeten jegliche Arzneimitteleinnahmen (auch homöopathische Arzneimittel) aus statistischen Gründen in einem entsprechenden Protokoll zu dokumentieren.

7. Was ist zu tun beim Auftreten von Symptomen, Begleiterscheinungen und/oder Verletzungen?

Sollten im Verlauf der klinischen Studie irgendwelche Symptome, Begleiterscheinungen auftreten, müssen Sie diese Ihrem Arzt /Therapeuten mitteilen.

8. Wann wird die klinische Studie vorzeitig beendet ?

Sie können jederzeit auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen und aus der klinischen Studie ausscheiden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ihre Studienleiterin wird Sie über alle neuen Erkenntnisse, die in Bezug auf diese klinische Studie bekannt werden, und für Sie wesentlich werden könnten, umgehend informieren. Auf dieser Basis können Sie dann Ihre Entscheidung zur **weiteren** Teilnahme an dieser klinischen Studie neu überdenken.

Es ist aber auch möglich, dass Ihre Studienleiterin entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Studie vorzeitig zu beenden, ohne vorher Ihr Einverständnis einzuholen. Die Gründe hierfür können sein:

- a) Sie können den Erfordernissen der Klinischen Studie nicht entsprechen;
- b) Ihr behandelnder Arzt hat den Eindruck, dass eine weitere Teilnahme an der klinischen Studie nicht in Ihrem Interesse ist;

9. In welcher Weise werden die im Rahmen dieser klinischen Studie gesammelten Daten verwendet ?

Sofern gesetzlich nicht etwas anderes vorgesehen ist, haben nur die Prüfer und deren Mitarbeiter Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht.

Die Weitergabe der Daten erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken und Sie werden ausnahmslos darin nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Studie werden Sie nicht namentlich genannt.

10. Entstehen für die Teilnehmer Kosten? Gibt es einen Kostenersatz oder eine Vergütung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

11. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Studie steht Ihnen Ihre Studienleiterin gerne zur Verfügung.

Name der Kontaktperson: Petra Flaschberger.....

Ständig erreichbar unter: 0650/490 4444

Name der Kontaktperson: Dr. Frager-Kommetter.....

Ständig erreichbar unter: 04242 /42324.....

Name der Kontaktperson: Claudia Picher.....

Ständig erreichbar unter: 0664/73742924.....

13. Einwilligungserklärung

Name des Patienten in Druckbuchstaben:

Geb.Datum: Code:

Ich erkläre mich bereit, an der klinischen Studie „Einfluss der CV4 Technik auf die chemoinduzierte Polyneuropathie bei Patienten mit taxanhaltiger Chemotherapie“ teilzunehmen.

Ich bin von Frau Petra Flaschberger ausführlich und verständlich über die Studie, mögliche Belastungen und Risiken, sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie, sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 5 Seiten umfasst gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir von der Studienleiterin verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zur Zeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung der klinischen Studie erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile für meine weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ich bin zugleich damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser klinischen Studie ermittelten Daten aufgezeichnet werden. Um die Richtigkeit der Datenaufzeichnung zu überprüfen, dürfen Beauftragte des Auftraggebers und der zuständigen Behörden bei der Studienleiterin Einblick in meine personenbezogenen Krankheitsdaten nehmen.

Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes beachtet.

Eine Kopie dieser Patientenerinformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt bei der Studienleiterin.

.....
(Datum und Unterschrift des Patienten)

.....
(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Arztes)


EORTC QLQ-C30 (Version 3)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl einkreisen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--

Ihr Geburtsdatum (Tag, Monat, Jahr):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31									
----	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z. B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4

Bitte wenden



EORTC QLQ – CIPN20

Manchmal berichten Patienten über die folgenden Symptome oder Probleme. Geben Sie bitte an, wie stark diese Symptome oder Probleme bei Ihnen in der vergangenen Woche aufgetreten sind. Bitte antworten Sie, indem Sie die am ehesten zutreffende Zahl einkreisen.

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
31 Hatten Sie ein Kribbeln in Fingern oder Händen?	1	2	3	4
32 Hatten Sie ein Kribbeln in Zehen oder Füßen?	1	2	3	4
33 Hatten Sie ein Taubheitsgefühl in Ihren Fingern oder Händen?	1	2	3	4
34 Hatten Sie ein Taubheitsgefühl in Ihren Zehen oder Füßen?	1	2	3	4
35 Hatten Sie stechende oder brennende Schmerzen in Ihren Fingern oder Händen?	1	2	3	4
36 Hatten Sie stechende oder brennende Schmerzen in Ihren Zehen oder Füßen?	1	2	3	4
37 Hatten Sie Krämpfe in Ihren Händen?	1	2	3	4
38 Hatten Sie Krämpfe in Ihren Füßen?	1	2	3	4
39 Hatten Sie Probleme beim Stehen oder Gehen, weil Sie den Boden unter Ihren Füßen nicht mehr spürten?	1	2	3	4
40 Hatten Sie Schwierigkeiten, warmes von kaltem Wasser zu unterscheiden?	1	2	3	4
41 Hatten Sie Mühe, einen Stift zu halten und damit zu schreiben?	1	2	3	4
42 Hatten Sie Mühe, mit Ihren Fingern mit kleinen Gegenständen umzugehen (zum Beispiel kleine Knöpfe zuzumachen)?	1	2	3	4
43 Hatten Sie Mühe, ein Glasgefäß oder eine Flasche zu öffnen, weil Ihre Hände zu schwach waren?	1	2	3	4
44 Hatten Sie Mühe beim Gehen, weil Ihre Füße nach unten abknickten?	1	2	3	4

Bitte fahren Sie auf der folgenden Seite fort

Während der letzten Woche:

	Überhaupt nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
45 Hatten Sie Mühe beim Treppensteigen oder beim Aufstehen von einem Stuhl, weil Ihre Beine schwach waren?	1	2	3	4
46 Wurde Ihnen beim Aufstehen aus einer sitzenden oder liegenden Position schwindlig?	1	2	3	4
47 Hatten Sie eine verschwommene Sicht?	1	2	3	4
48 Hatten Sie Hörprobleme?	1	2	3	4

Bitte beantworten Sie die folgende Frage nur, wenn Sie Autofahrer sind

49 Hatten Sie Probleme beim Gebrauch der Pedale?	1	2	3	4
--	---	---	---	---

Bitte beantworten Sie die folgende Frage nur, wenn Sie männlich sind

50 Hatten Sie Schwierigkeiten, eine Erektion zu bekommen oder zu erhalten?	1	2	3	4
--	---	---	---	---

Funktionsskalen	Symptomskalen
QL2 (Global Health Status)	FA (fatigue)
PF (physical functioning)	NV (nausea and vomiting)
CF (cognitive functioning)	PA (pain)
SF (social functioning)	DY (dyspnoea)
EF (emotional functioning)	SL (insomnia)
RF2 (role functioning)	AP (appetite loss)
	CO (constipation)
	DI (diarrhoea)
	FI (financial difficulties)

EORTC QLQ-C30 und CIPN-20

Zitationen und Verfügbarkeiten sollen nur mit folgenden REFERENZEN erfolgen:

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JCJM, Kaasa S, Klee MC, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw KCA, Sullivan M, Takeda F.

The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology.

Journal of the National Cancer Institute 1993; **85**: 365-376.

For details of the scoring procedure, a suggested format of citation for this manual is:

Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group.

The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition).

Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001.

Kontaktadresse für Information und Bedingungen für die Nutzung des Fragebogens:

Life Unit, EORTC Data Center.

QL Coordinator,

Quality of Life Unit,

EORTC Data Center,

Avenue E Mounier 83 - B11, 1200 Brussels, BELGIUM

Tel: +32 2 774 1611/Fax: +32 2 779 4568

Email: abo@eortc.be

Agreement for the EORTC CIPN 20 Modul



EORTC
Avenue E, Mounierlaan 83 / 11
Brussel 1200 Bruxelles
België - Belgique
Tel : +32 2 774 16 11
Fax : +32 2 772 35 45
E-mail : eortc@eortc.be
Web : http://www.eortc.be

User Agreement for the EORTC Module QLQ-CIPN20	
Please print 2 copies. Keep one and return the other to the Quality of Life Department, by email to monika.turek@eortc.org	
I have read and accept the above conditions for use of the EORTC module under Development. (Please PRINT details)	
Name of user:	<i>Petra Flaschbeiper</i>
Address:	<i>Wernbeipersbr. 36 9524 St. Ulrich AUSTRIA</i>
Tel:	<i>0650/490 4444</i>
Email:	<i>petra.flaschbeiper@a1.net</i>
Protocol Number:	
Title of the Study:	<i>The influence of a special orthopaedic intervention of patients with CIPN</i>
Signature of User :	<i>Flaschbeiper Petra</i>
Date:	<i>26.11.2019</i>

Randomisierung

Laufende Nummer	Zuordnung Fragebogen	Gruppe	Therapie teilgenommen x Stillpoint √			
			Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4
1.	SM1	A	√x	√x	X	X
2.	OR2	A	√x	√x	√x	√x
3.	PL25	A	√x	√x	X	X
4.	DI4	A	√x	√x	X	X
5.	DA5	A	√x	√x	√x	√x
6.	MP6	A	√x	X	√x	X
7.	DB7	A	√x	√x	√x	√x
8.	TE8	A	√x	X	√x	X
9.	AR14	A	√x	X	X	X
10.	TD10	A	√x	X	√x	√x
11.	BM11	A	√x	X	√x	X
12.	MMZ12	A	√x	√x	√x	X
13.	GH15	A	X	√x	X	X
14.	DK9	B	X	X	X	X
15.	RE13	B	X	X	X	X
16.	HSTR16	B	X	X	X	X
17.	LUK17	B	X	X	X	X
18.	OM18	B	X	X	X	X
19.	SCHJ19	B	X	X	X	X
20.	PB20	B	X	X	X	X
21.	FK21	B	X	X	X	X
22.	PLG22	B	X	X	X	X
23.	CR23	B	X	X	X	X
24.	AD24	B	X	X	X	X
25.	B3	B	X	X	X	X
26.	AF26	B	X	X	X	X
27.	WJ27	A				
28.	MR28	A				

Patientenstammblatt

Alter	Ge- schlecht	Krebsart	Chemotherapie	Gruppe /Fragebogen
1945	m	Pankreas Ca	Zytostatika	A/ SM1
1986	w	Mamma Ca	Epirubicin, Paklitaxel, Carboplatin, Cyclophosphamid	A/ OR2
1954	w	Mamma Ca	FEC (zytostatische Polychemotherapie) 5 Flouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid	A/MP6
1984	w	Mamma Ca	Abraxane, Everolimus, Taxotere, Halaren, Karocyla	A/DA5
1964	w	n. ovarii	Carboplatin, Taxotere	B/B3
1966	w	Mamma Ca	FEC, Abrexane	A/BM11
1972	w	Lungen Ca	Carboplatin, Pemetrexeol	A/TD10
1983	w	Mamma Ca	FEC	A/DI4
1975	W	Mamma Ca	Carboplatin, Taxane, Paclitaxel	B/AF26
1969	W	Mamma Ca	FEC	B/PB20
1969	w	Mamma Ca	FEC	B/PG22
1971	w	Mamma Ca	FEC	B/AD24
1964	w	Sigma Ca	Folfox (Folinsäure, 5 Flourouracil, Oxaliplatin)	B/RE13
1972		Mamma Ca	FEC	A/DB7

	w			
1963	w	Mamma Ca	FEC	B/CR23
1958		Mamma Ca	FEC	A/TE8
	w			
1979	w	Mamma Ca	FEC	A/MMZ12
1956	w	Mamma Ca	FEC	B/HSTR16
1948	w	Cervix Ca	Carboplatin, Paxitaxel	A/AR14
1969	m	Ösophagus Ca	FLOT- Shema (Flouracil, Folinsäure, Oxaliplatin, Docetaxel)	A/GH15
1970	w	Mamma Ca	FEC	B/LUK17
1963	m	Seminom II C	4 PE(B) Cisplatin, Vespesid, Bleomycin	B/OM18
1952	m	Darmkrebs	Zyrostatika	B/SCHJ19
1943	w	Lungen Ca	Carboplatin	B/FK21
1955	m	Hypopharynx Ca	Cisplatin, Taxotere	A/PL25
2000	m	Abdom. Desmoplastom T4	VIDE Shema (Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin, Etoposid)	B/DK9

ANHANG B STATISTISCHE DATEN

Baseline

Fragebogen Nr																										
Frage	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16	F17	F18	F19	F20	F21	F22	F23	F24	F25	F26
Allgemeine Lebensqualität																										
1	2	2	4	1	4	4	1	1	4	3	4	4	3	3	1	2	1	2	4	4	4	3	1	3	1	3
2	3	2	3	1	4	4	1	1	4	2	4	4	3	4	1	1	1	4	2	4	3	2	2	2	1	4
3	1	1	2	1	4	1	1	1	2	1	2	3	1	3	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1	3
4	1	2	3	2	4	3	1	1	3	2	2	4	3	2	1	1	1	1	3	4	2	1	1	2	1	4
5	1	1	1	1	3	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	1	3	1	1	1	1	1	1
6	2	3	3	1	1	2	2	1	4	3	4	1	1	4	2	2	1	3	3	4	3	3	1	3	1	4
7	3	3	4	1	3	3	2	1	4	4	4	4	1	4	2	2	1	2	3	4	3	3	1	2	2	4
8	1	4	1	1	4	2	1	1	2	4	4	4	1	1	2	2	3	2	1	4	3	2	1	2	1	3
9	1	3	3	1	4	4	3	3	4	2	4	1	3	4	2	3	1	2	3	4	1	4	1	2	2	3
10	2	3	3	1	2	3	2	1	3	3	3	4	3	3	2	3	2	2	3	4	3	3	1	2	2	4
11	1	4	3	1	3	4	1	3	2	1	4	3	1	1	1	3	2	1	1	4	3	2	2	1	2	4
12	3	3	3	1	1	4	3	1	4	2	4	4	3	3	1	3	1	2	3	4	2	3	1	3	1	4
13	1	1	4	1	3	1	1	1	2	4	4	1	2	4	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	1	4
14	1	1	2	1	4	3	3	1	4	4	4	4	3	1	4	1	1	1	2	1	1	1	1	1	2	4
15	1	1	1	1	3	1	1	1	1	4	4	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	3
16	3	4	1	1	1	3	2	1	1	4	4	2	2	4	1	1	1	3	1	1	3	1	1	3	1	4
17	1	1	1	1	1	1	1	2	1	4	1	1	2	2	1	3	1	3	1	3	1	2	1	1	1	2
18	1	4	3	1	3	4	3	1	4	2	4	4	3	4	2	3	3	2	3	4	3	3	1	4	2	4
19	1	3	3	1	2	4	2	1	4	3	4	1	2	4	2	3	1	4	3	4	1	4	1	2	2	4
20	1	3	1	2	1	2	2	1	3	4	4	1	1	3	1	3	1	3	1	4	2	1	1	3	1	4
21	2	3	2	1	2	3	2	1	2	4	4	1	1	4	2	3	2	2	1	4	3	3	1	2	2	4
22	1	3	4	1	2	3	3	1	4	3	4	2	2	3	1	4	3	3	3	4	4	3	1	2	2	4
23	1	2	4	1	3	1	3	1	3	4	4	1	1	3	1	4	2	1	2	4	4	3	1	1	3	4
24	1	4	2	1	3	3	2	1	3	4	3	2	1	3	1	4	2	2	3	4	4	3	1	2	2	4
25	1	2	1	1	1	2	1	1	4	4	4	1	1	2	1	2	3	2	2	3	4	2	1	3	1	3
26	3	3	4	2	4	2	1	1	4	4	4	2	1	4	1	4	2	3	3	3	4	3	1	3	3	4
27	3	3	4	3	3	2	2	2	4	1	4	2	1	3	1	2	1	3	3	3	4	3	1	2	2	4
28	1	1	4	1	1	2	1	1	3	1	3	3	1	1	1	3	1	4	1	2	3	2	1	3	1	3
29	6	4	3	6	2	2	5	5	2	3	1	3	7	4	6	3	5	5	5	2	4	3	6	5	6	2
30	6	3	3	5	2	2	6	5	1	2	1	4	7	4	6	3	7	4	4	2	4	3	6	5	6	2
CIPN 20																										
31	2	3	4	1	2	4	1	1	2	2	4	1	2	4	2	2	1	3	2	4	2	4	1	3	1	4
32	2	4	3	1	2	4	3	4	2	2	4	1	2	4	2	3	1	3	3	4	3	4	2	3	2	4
33	1	3	4	3	2	4	1	1	2	2	4	3	2	4	1	3	1	2	1	4	2	4	1	2	1	4
34	4	4	3	1	2	4	2	1	2	2	4	2	2	4	2	3	1	3	3	4	3	4	3	2	1	4
35	1	2	2	1	1	1	1	4	1	1	4	1	1	3	1	1	1	2	1	1	1	3	1	3	1	2
36	1	3	2	1	1	1	1	1	1	1	4	1	1	4	1	3	1	2	1	1	1	3	1	2	1	2
37	1	1	4	1	1	2	1	1	1	2	4	1	1	3	1	3	3	2	1	3	1	1	1	1	1	1
38	1	3	3	1	1	2	2	4	1	4	4	1	1	3	1	3	2	2	1	2	1	1	1	2	1	3
39	4	2	2	1	1	1	1	1	3	1	4	4	1	1	2	1	3	3	2	4	1	1	1	1	1	2
40	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	1	4	2	1	1	1	3	1	1	1	3	1	2	1	3
41	1	1	4	1	1	1	1	1	1	1	4	1	1	2	1	1	2	2	1	4	1	2	1	1	1	2
42	1	2	4	2	1	4	1	1	1	2	4	4	1	4	2	2	2	2	1	4	2	3	1	1	1	3
43	2	3	4	1	1	4	1	1	3	4	4	3	1	4	2	1	1	1	1	4	2	3	1	1	2	3
44	3	1	1	1	1	3	1	2	2	2	4	4	1	2	1	3	3	2	2	4	2	1	2	1	1	2
45	3	2	3	1	1	3	1	1	4	3	4	4	1	2	1	1	2	2	1	4	3	3	1	3	1	2
46	1	1	3	1	1	2	2	1	4	3	4	4	2	2	2	2	1	2	1	4	2	2	1	4	2	4
47	1	1	3	1	1	4	1	1	3	3	4	3	1	3	2	2	1	2	2	4	3	1	1	2	1	1
48	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	4	1	1	2	1	2	1	2	2	3	3	1	1	1	1	3
49	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	3	3	1	1	1	1	1	2	1	3	1	1	1	1	1	2
50	3								1						1				1	3						1

Therapie

Fragebogen Nr																										
Frage	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16	F17	F18	F19	F20	F21	F22	F23	F24	F25	F26
Allgemeine Lebensqualität																										
1	3	1	3	1	3	3	1	1	3	3	4	3	3	3	1	2	1	2	3	4	4	3	1	2	1	3
2	3	2	3	1	4	3	1	1	4	2	4	2	3	3	1	1	1	3	2	4	3	2	2	2	1	2
3	2	1	4	1	4	2	1	1	1	1	3	2	1	1	1	1	1	3	1	3	2	1	1	1	1	1
4	1	1	4	1	3	3	2	1	4	3	1	2	3	2	1	1	2	2	2	3	2	1	1	2	2	3
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	1	1	1	1	1
6	3	2	1	2	3	2	1	1	4	2	4	2	1	2	2	2	2	3	2	4	3	3	1	2	1	3
7	4	2	2	2	4	2	1	1	4	2	4	2	1	2	1	1	2	3	2	4	3	3	1	2	1	3
8	1	3	1	1	4	2	1	1	2	2	4	1	1	1	2	1	3	2	1	3	3	2	1	1	1	3
9	1	2	4	2	2	3	1	2	3	2	3	1	4	3	1	1	1	3	2	3	3	4	1	2	2	3
10	2	2	3	2	3	2	1	4	1	4	2	4	2	1	1	3	2	2	4	1	3	4	1	2	2	3
11	1	3	4	1	2	3	2	2	1	2	4	2	1	1	1	3	4	2	1	4	2	2	2	1	1	4
12	2	2	3	2	3	3	3	1	4	1	4	1	2	2	1	3	2	2	3	4	4	3	2	2	2	3
13	1	1	3	2	3	2	1	1	4	1	4	1	2	1	1	1	1	1	1	3	3	1	1	1	1	2
14	1	1	2	1	3	3	1	1	4	1	3	1	1	1	1	1	1	2	2	2	1	1	1	1	1	2
15	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
16	1	1	1	2	1	4	1	1	2	1	4	3	2	3	1	3	1	2	1	1	4	1	1	1	1	3
17	1	1	1	2	1	2	1	2	1	4	1	1	2	2	1	3	1	2	1	1	1	2	2	1	1	2
18	3	4	3	2	3	3	3	1	4	2	4	2	3	2	1	3	3	2	3	4	4	3	3	2	1	2
19	1	1	4	1	2	3	1	1	4	2	3	1	2	3	1	2	1	3	2	4	1	3	3	1	1	1
20	1	2	1	2	1	2	1	1	3	1	4	3	3	1	2	1	1	3	1	4	1	1	1	2	1	3
21	1	3	1	1	3	3	2	1	3	2	3	2	3	3	1	3	3	2	2	4	1	3	3	2	2	2
22	2	3	3	2	2	2	2	1	3	2	4	2	4	3	1	3	2	2	2	4	1	3	3	2	2	3
23	1	2	4	2	2	2	2	1	4	2	4	2	3	3	2	4	2	2	2	3	3	3	3	2	2	3
24	2	2	1	2	3	3	2	1	4	2	3	2	2	2	1	3	2	2	2	4	4	3	3	2	1	3
25	2	2	4	1	1	2	1	1	3	3	4	3	1	1	1	2	2	3	2	4	3	2	2	2	1	3
26	3	2	3	2	2	2	1	1	3	3	4	1	1	1	1	3	1	3	3	3	4	3	3	2	2	4
27	3	3	4	3	2	2	1	1	3	4	4	2	2	2	1	2	2	3	2	4	4	3	3	2	2	2
28	2	1	3	1	1	1	1	1	3	1	4	2	1	1	1	2	2	3	1	3	2	2	2	2	1	3
29	6	4	1	5	3	2	5	6	2	4	4	5	6	3	6	4	6	4	5	3	2	4	6	4	6	5
30	6	4	1	5	3	2	5	6	2	4	4	6	6	4	6	4	6	5	4	2	2	3	6	4	6	6
CIPN 20																										
31	1	1	4	2	3	3	2	1	2	1	4	3	2	3	1	2	2	3	2	4	3	3	1	3	1	3
32	2	3	3	1	3	3	2	3	2	1	4	1	2	4	1	2	1	4	2	4	3	4	2	3	1	2
33	2	1	4	1	3	3	2	1	1	1	4	2	2	3	1	1	2	2	2	4	3	4	1	2	1	3
34	3	2	2	1	3	3	2	3	1	1	4	1	2	4	1	1	1	3	3	4	2	4	2	2	1	2
35	1	2	3	1	3	2	2	1	1	1	4	1	1	2	1	1	1	2	1	3	1	3	1	1	1	3
36	1	2	3	1	2	2	2	1	1	1	4	1	1	4	1	1	1	3	1	3	1	3	1	1	1	2
37	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	4	1	1	2	1	1	1	2	1	2	1	1	1	1	1	1
38	1	1	4	1	1	1	3	1	1	2	4	1	1	2	1	1	2	3	1	2	1	1	1	1	1	2
39	3	1	3	1	1	2	1	1	1	1	4	1	1	1	1	1	2	2	2	3	2	1	1	1	1	1
40	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	4	1	2	1	1	1	1	3	1	2	1	2	1	2	1	2
41	1	1	4	1	1	1	1	1	2	1	4	1	1	1	1	1	1	2	1	4	1	3	1	1	1	1
42	1	1	4	1	2	3	1	1	1	1	4	1	1	3	1	1	1	2	1	4	2	3	1	1	1	3
43	1	2	4	2	2	3	1	1	2	2	4	1	1	3	1	1	1	2	2	4	1	1	1	1	1	3
44	1	1	3	1	1	3	1	3	1	2	4	1	1	1	1	1	2	2	4	1	1	1	1	1	1	1
45	2	1	3	1	1	3	1	1	3	2	4	1	1	3	1	1	1	2	1	4	4	2	1	3	2	2
46	2	1	1	2	1	2	2	1	2	2	4	1	1	1	2	1	2	1	2	2	3	2	1	2	2	3
47	1	1	4	1	1	3	1	1	3	2	4	1	1	1	1	1	1	1	2	3	4	1	1	1	2	1
48	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	4	1	1	1	1	1	1	2	2	3	3	1	1	1	1	2
49	2	1	1	2	1	1	1	1	1	1	4	1	1	1	1	1	1	2	1	3	1	1	1	1	1	1
50	3								1						1			2	2						1	

Follow up

Fragebogen Nr																											
Frage	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16	F17	F18	F19	F20	F21	F22	F23	F24	F25	F26	
Allgemeine Lebensqualität																											
1	2	3	4	2	v	3	1	1	3	1	4	2	2	3	1	2	1	2	4	4	4	3	1	2	2	2	
2	3	3	3	1	e	3	1	1	4	1	4	2	3	2	1	1	1	3	1	4	4	2	2	2	2	1	
3	3	2	2	1	r	3	1	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1	3	1	3	3	1	1	1	2	1	
4	1	1	3	2	s	4	2	1	4	3	1	1	3	2	1	1	1	2	3	3	3	1	1	2	2	2	
5	1	1	1	1	t	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1	
6	3	2	3	2	o	4	2	1	4	1	4	2	1	2	1	2	2	3	2	4	3	3	1	2	2	2	
7	3	3	4	2	r	4	2	1	4	2	4	2	1	2	1	2	1	3	3	4	3	3	1	2	2	2	
8	1	3	1	1	b	3	1	1	2	2	4	2	1	2	1	1	1	2	2	3	3	1	1	1	1	2	
9	1	2	3	2	e	3	2	1	3	1	3	1	3	3	1	2	1	3	3	3	3	4	1	1	2	1	
10	3	3	3	2	n	3	1	1	4	2	4	2	3	2	1	3	1	2	3	4	3	3	1	2	2	2	
11	2	2	3	1		3	1	1	1	1	4	2	1	1	1	3	1	2	1	3	3	2	1	1	2	4	
12	3	3	3	2		4	2	1	4	2	4	1	2	2	1	1	1	2	2	3	4	3	1	1	2	3	
13	1	3	3	2		3	1	1	4	1	4	1	2	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	3	1	
14	1	3	2	2		4	1	1	4	1	3	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	3	1	
15	1	1	1	1		4	1	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
16	1	1	1	2		3	1	1	2	2	4	1	2	3	1	3	1	2	2	1	3	1	1	1	1	2	
17	1	1	1	1		2	1	1	1	2	1	1	2	1	1	4	1	2	1	1	1	2	1	1	1	2	
18	2	3	3	2		4	2	1	4	2	4	2	3	2	1	3	2	2	3	4	4	3	1	2	3	3	
19	1	2	3	2		3	1	1	4	1	3	1	2	2	1	2	1	3	3	4	1	3	1	1	3	1	
20	1	3	1	2		3	1	1	3	1	4	4	3	1	1	2	1	3	2	4	4	1	1	2	2	3	
21	1	3	1	2		3	3	1	3	1	3	2	3	2	1	3	2	2	2	3	4	2	1	2	3	3	
22	1	3	3	1		3	3	1	3	2	4	2	4	2	1	3	2	2	2	4	4	3	1	1	3	3	
23	1	1	4	2		2	3	1	4	2	4	1	3	2	1	4	1	2	2	3	4	3	1	2	3	3	
24	1	3	2	2		3	3	1	4	2	3	1	2	1	1	4	2	2	2	4	4	3	1	2	3	3	
25	1	1	1	1		2	1	1	3	2	4	2	1	2	1	2	2	3	2	3	4	2	1	2	2	3	
26	1	2	4	2		2	1	1	3	2	4	2	1	1	1	3	1	3	3	3	4	3	1	2	3	4	
27	1	1	4	2		3	2	1	3	2	4	2	2	2	1	2	1	3	2	3	3	3	1	1	2	2	
28	1	1	4	1		2	1	1	3	2	4	2	1	1	1	2	1	3	1	3	3	2	1	1	1	3	
29	5	3	3	5		2	5	6	2	5	4	5	6	6	7	4	7	4	4	4	4	2	4	6	6	4	5
30	5	3	3	5		2	5	6	2	5	4	5	6	6	7	4	7	5	4	3	2	4	6	6	4	6	
CIPN 20																											
31	2	2	4	2		4	2	1	2	1	4	1	2	3	1	2	2	3	2	4	4	3	1	2	1	2	
32	3	3	4	1		4	2	3	2	1	4	1	2	3	1	2	1	4	2	4	3	4	1	2	1	1	
33	1	1	4	2		4	2	1	1	1	4	1	2	2	1	1	2	2	2	4	3	4	1	1	1	2	
34	2	2	4	1		4	3	3	1	1	4	1	2	3	1	1	1	3	3	4	2	4	2	1	1	1	
35	1	2	3	1		3	1	1	1	1	4	1	1	2	1	2	1	2	1	3	1	3	1	1	1	1	
36	1	2	4	1		3	1	1	1	1	4	1	1	3	1	1	1	3	2	3	1	3	1	1	1	2	
37	1	1	3	1		3	2	1	1	1	4	1	1	1	1	1	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	
38	1	1	4	1		3	3	1	1	2	4	1	1	2	1	1	2	3	2	2	1	1	1	2	1	2	
39	3	1	2	1		3	1	2	1	1	4	1	1	1	1	1	1	2	2	3	2	1	1	1	1	1	
40	1	1	1	1		2	1	1	1	1	4	1	2	1	1	1	1	3	1	2	1	2	1	2	1	1	
41	1	1	4	1		2	1	1	2	1	4	1	1	1	1	1	1	2	1	4	1	3	1	1	1	1	
42	1	1	4	1		4	1	1	1	2	4	1	1	3	1	1	1	2	1	4	2	3	1	1	1	2	
43	2	2	4	2		4	1	1	3	1	4	1	1	2	1	1	1	2	2	4	2	1	1	2	1	1	
44	3	1	2	1		4	1	3	1	1	4	1	1	1	1	1	1	2	2	4	1	1	1	1	1	1	
45	2	3	3	1		3	1	1	3	2	4	1	1	2	2	1	1	2	2	4	4	2	1	2	2	1	
46	2	3	3	2		3	2	1	2	2	4	1	1	1	1	1	2	1	1	2	3	2	1	2	2	2	
47	1	1	3	1		4	1	1	3	2	4	2	1	1	1	1	1	1	1	3	3	1	1	2	2	1	
48	1	2	1	1		2	1	1	1	2	4	2	1	1	1	1	1	2	2	3	3	1	1	1	1	2	
49	2	0	0	1		0	1	1	1	1	4	1	1	1	1	1	1	2	1	3	1	1	1	1	1	1	
50	3	0	0						1						1			2	2						1		

Baseline

EORTC QLQ-C30 Scoring																											
QL2_RS	6	3,5	3	5,5	2	2	5,5	5	1,5	2,5	1	3,5	7	4	6	3	6	4,5	4,5	2	4	3	6	5	6	2	Global health status / QoL
QL2	83	42	33	75	17	17	75	67	8,3	25	0	42	100	50	83	33	83	58	58	17	50	33	83	67	83	17	
PF2_RS	1,6	1,6	2,6	1,2	3,8	2,6	1	1	2,8	1,8	2,8	3,2	2,2	2,6	1	1,2	1	2,2	2,2	3,4	2,2	1,6	1,2	1,8	1	3	
PF2	80	80	47	93	6,7	47	100	100	40	73	40	27	60	47	100	93	100	60	60	20	60	80	93	73	100	33	
RF2_RS	2,5	3	3,5	1	2	2,5	2	1	4	3,5	4	2,5	1	4	2	2	1	2,5	3	4	3	3	1	2,5	1,5	4	
RF2	50	33	17	100	67	50	67	100	0	17	0	50	100	0	67	67	100	50	33	0	33	33	100	50	83	0	
EF_RS	1,3	3	3	1	2,5	2,5	2,5	1	3	3,8	3,8	1,5	1,3	3,3	1,3	3,8	2,3	2	2,3	4	3,8	3	1	1,8	2,3	4	Functional scales
EF	92	33	33	100	50	50	50	100	33	8,3	8,3	83	92	25	92	8,3	58	67	58	0	8,3	33	100	75	58	0	
CF_RS	1	2,5	1	1,5	1	2	1,5	1	3,5	4	4	1	1	2,5	1	2,5	2	2,5	1,5	3,5	3	1,5	1	3	1	3,5	
CF	100	50	100	83	100	67	83	100	17	0	0	100	100	50	100	50	67	50	83	17	33	83	100	33	100	17	
SF_RS	3	3	4	2,5	3,5	2	1,5	1,5	4	2,5	4	2	1	3,5	1	3	1,5	3	3	3	4	3	1	2,5	2,5	4	
SF	33	33	0	50	17	67	83	83	0	50	0	67	100	17	100	33	83	33	33	33	0	33	100	50	50	0	
FA_RS	2	3,3	3	1	2	3,7	2,7	1	3,7	2,3	3,7	4	3	3,3	1,7	3	2	2	3	4	2,7	3	1	3	1,7	4	
FA	33	78	67	0	33	89	56	0	89	44	89	100	67	78	22	67	33	33	67	100	56	67	0	67	22	100	
NV_RS	1	1	1,5	1	3,5	2	2	1	2,5	4	4	2	1	2,5	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1,5	1	3,5	
NV	0	0	17	0	83	33	33	0	50	100	100	33	0	50	0	0	0	33	0	0	0	0	0	17	0	83	
PA_RS	1	3	3	1	3	4	2,5	2	4	2,5	4	1	2,5	4	2	3	1	3	3	4	1	4	1	2	2	3,5	
PA	0	67	67	0	67	100	50	33	100	50	100	0	50	100	33	67	0	67	67	100	0	100	0	33	33	83	
DY_RS	1	4	1	1	4	2	1	1	2	4	4	4	1	1	2	2	3	2	1	4	3	2	1	2	1	3	
DY	0	100	0	0	100	33	0	0	33	100	100	100	0	0	33	33	67	33	0	100	67	33	0	33	0	67	
SL_RS	1	4	3	1	3	4	1	3	2	1	4	3	1	1	1	3	2	1	1	4	3	2	2	1	2	4	Symptom scales / items
SL	0	100	67	0	67	100	0	67	33	0	100	67	0	0	0	67	33	0	0	100	67	33	33	0	33	100	
AP_RS	1	1	4	1	3	1	1	1	2	4	4	1	2	4	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	1	4	
AP	0	0	100	0	67	0	0	0	33	100	100	0	33	100	0	0	0	0	0	33	33	0	0	33	0	100	
CO_RS	3	4	1	1	1	3	2	1	1	4	4	2	2	4	1	1	1	3	1	1	3	1	1	3	1	4	
CO	67	100	0	0	0	67	33	0	0	100	100	33	33	100	0	0	0	67	0	0	67	0	0	67	0	100	
DI_RS	1	1	1	1	1	1	1	2	1	4	1	1	2	2	1	3	1	3	1	3	1	2	1	1	1	2	
DI	0	0	0	0	0	0	0	33	0	100	0	0	33	33	0	67	0	67	0	67	0	33	0	0	0	33	
FI_RS	1	1	4	1	1	2	1	1	3	1	3	3	1	1	1	3	1	4	1	2	3	2	1	3	1	3	
FI	0	0	100	0	0	33	0	0	67	0	67	67	0	0	0	67	0	100	0	33	67	33	0	67	0	67	
EORTC-CIPN20 Scoring																											
sensory_	1,9	2,6	2,4	1,2	1,4	2,3	1,3	1,7	1,7	1,4	3,9	1,7	1,8	3,1	1,4	2,1	1,2	2,6	1,8	2,9	1,9	3	1,3	2,1	1,1	3,1	
sensory	70	48	52	93	85	56	89	78	78	85	3,7	78	74	30	85	63	93	48	74	37	70	33	89	63	96	30	
motor_R	1,6	1,8	3	1,1	1	2,5	1,1	1,5	1,8	2,5	3,9	2,6	1	2,6	1,3	1,9	2,1	1,9	1,1	3,5	1,6	1,9	1,1	1,4	1,1	2,3	
motor	79	75	33	96	100	50	96	83	75	50	4,2	46	100	46	92	71	62	71	96	17	79	71	96	88	96	58	
autonom	1,7	1	3	1	1	3	1,5	1	2,7	3	4	3,5	1,5	2,5	1,7	2	1	1,7	2	4	2,5	1,5	1	3	1,3	2,5	
autonom	78	100	33	100	100	33	83	100	44	33	0	17	83	50	78	67	100	78	67	0	50	83	100	33	89	50	

Therapie

QL2_RS	6	4	1	5	3	2	5	6	2	4	4	6	6	4	6	4	6	5	5	3	2	4	6	4	6	6	
QL2	83	50	0	67	33	17	67	83	17	50	50	75	83	42	83	50	83	58	58	25	17	42	83	50	83	75	
PF2_RS	2	1	3	1	3	2	1	1	3	2	3	2	2	2	1	1	1	2	2	3	2	2	1	2	1	2	
PF2	67	93	33	##	33	53	93	##	47	67	47	67	60	67	##	93	93	60	73	20	53	80	93	80	93	67	
RF2_RS	4	2	2	2	4	2	1	1	4	2	4	2	1	2	2	2	2	3	2	4	3	3	1	2	1	3	
RF2	17	67	83	67	17	67	##	##	0	67	0	67	##	67	83	83	67	33	67	0	33	33	##	67	##	33	
EF_RS	2	3	2	2	3	3	2	1	4	2	4	2	3	3	1	3	2	2	2	4	2	3	3	2	2	3	
EF	83	50	58	75	50	50	67	##	17	67	17	67	33	42	92	25	58	67	67	8	58	33	33	67	75	42	
CF_RS	2	2	3	2	1	2	1	1	3	2	4	3	2	1	2	2	2	3	2	4	2	2	2	2	1	3	
CF	83	67	50	83	##	67	##	##	33	67	0	33	67	##	83	83	83	33	83	0	67	83	83	67	##	33	
SF_RS	3	3	4	3	2	2	1	1	3	4	4	2	2	2	1	3	2	3	3	4	4	3	3	2	2	3	
SF	33	50	17	50	67	67	##	##	33	17	0	83	83	83	##	50	83	33	50	17	0	33	33	67	67	33	
FA_RS	2	3	3	2	3	3	3	1	4	1	4	2	3	2	1	2	3	2	3	4	3	3	2	2	2	3	
FA	44	56	67	33	67	67	56	0	##	11	##	22	67	33	0	44	56	33	56	##	67	67	33	33	22	56	
NV_RS	1	1	2	1	2	2	1	1	3	1	3	1	1	1	1	1	1	2	2	2	1	1	1	1	1	2	
NV	0	0	17	0	33	33	0	0	50	0	67	0	0	0	0	0	0	17	17	17	0	0	0	0	0	17	
PA_RS	1	2	4	2	2	3	1	2	4	2	3	1	3	3	1	2	1	3	2	4	2	4	2	2	2	2	
PA	0	17	##	17	33	67	0	17	83	33	67	0	67	67	0	17	0	67	33	83	33	83	33	17	17	33	
DY_RS	1	3	1	1	4	2	1	1	2	2	4	1	1	1	2	1	3	2	1	3	3	2	1	1	1	3	
DY	0	67	0	0	##	33	0	0	33	33	##	0	0	0	33	0	67	33	0	67	67	33	0	0	0	67	
SL_RS	1	3	4	1	2	3	2	2	1	2	4	2	1	1	1	3	4	2	1	4	2	2	2	1	1	4	
SL	0	67	##	0	33	67	33	33	0	33	##	33	0	0	0	67	##	33	0	##	33	33	33	0	0	##	
AP_RS	1	1	3	2	3	2	1	1	4	1	4	1	2	1	1	1	1	1	1	3	3	1	1	1	1	2	
AP	0	0	67	33	67	33	0	0	##	0	##	0	33	0	0	0	0	0	0	67	67	0	0	0	0	33	
CO_RS	1	1	1	2	1	4	1	1	2	1	4	3	2	3	1	3	1	2	1	1	4	1	1	1	1	3	
CO	0	0	0	33	0	##	0	0	33	0	##	67	33	67	0	67	0	33	0	0	##	0	0	0	0	67	
DI_RS	1	1	1	2	1	2	1	2	1	4	1	1	2	2	1	3	1	2	1	1	1	2	2	1	1	2	
DI	0	0	0	33	0	33	0	33	0	##	0	0	33	33	0	67	0	33	0	0	0	33	33	0	0	33	
FI_RS	2	1	3	1	1	1	1	1	3	1	4	2	1	1	1	2	2	3	1	3	2	2	2	2	1	3	
FI	33	0	67	0	0	0	0	0	67	0	##	33	0	0	0	33	33	67	0	67	33	33	33	33	0	67	
EORTC-CIPN20 Scoring																											
sensory_	2	2	3	1	2	2	2	2	1	1	4	1	2	3	1	1	1	3	2	3	2	3	1	2	1	2	
sensory	78	81	44	96	59	56	78	81	93	96	0	89	81	48	##	93	89	44	74	22	63	41	93	74	##	59	
motor_R	1	1	3	1	1	2	1	1	2	2	4	1	1	2	1	1	1	2	1	3	2	2	1	1	1	2	
motor	92	96	24	96	88	67	92	92	83	83	0	##	##	67	##	##	96	63	92	21	83	79	##	92	96	75	
autonom	2	1	3	2	1	3	2	1	2	2	4	1	1	1	1	1	2	1	2	3	4	2	1	2	2	2	
autonom	67	##	50	83	##	50	83	##	67	67	0	##	##	##	89	##	83	89	67	50	17	83	##	83	78	67	

Follow up

EORTC QLQ-C30 Scoring																									
QL2_RS	5	3	3	5	2	5	6	2	5	4	5	6	6	7	4	7	5	4	4	2	4	6	6	4	6
QL2	67	33	33	67	17	67	83	17	67	50	67	83	83	##	50	##	58	50	42	17	50	83	83	50	75
PF2_RS	2	2	3	1	3	1	1	3	1	3	1	2	2	1	1	1	2	2	3	3	2	1	2	2	1
PF2	67	67	47	87	40	93	##	47	87	40	87	67	73	##	93	##	60	67	20	33	80	93	80	73	87
RF2_RS	3	3	4	2	4	2	1	4	2	4	2	1	2	1	2	2	3	3	4	3	3	1	2	2	2
RF2	33	50	17	67	0	67	##	0	83	0	67	##	67	##	67	83	33	50	0	33	33	##	67	67	67
EF_RS	1	3	3	2	3	3	1	4	2	4	2	3	2	1	4	2	2	2	4	4	3	1	2	3	3
EF	##	50	50	75	42	33	##	17	75	17	83	33	75	##	17	75	67	67	17	0	42	##	75	33	33
CF_RS	1	2	1	2	3	1	1	3	2	4	3	2	2	1	2	2	3	2	4	4	2	1	2	2	3
CF	##	67	##	83	50	##	##	33	83	0	33	67	83	##	67	83	33	67	17	0	83	##	67	67	33
SF_RS	1	2	4	2	3	2	1	3	2	4	2	2	2	1	3	1	3	3	3	4	3	1	2	3	3
SF	##	83	0	67	50	83	##	33	67	0	67	83	83	##	50	##	33	50	33	17	33	##	83	50	33
FA_RS	3	3	3	2	4	2	1	4	2	4	2	3	2	1	2	1	2	3	4	4	3	1	2	2	3
FA	56	67	67	33	89	22	0	##	33	##	22	56	33	0	44	11	33	56	89	89	67	0	22	44	56
NV_RS	1	2	2	2	4	1	1	3	1	3	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	2	1
NV	0	33	17	17	##	0	0	50	0	67	0	0	0	0	0	0	17	0	0	0	0	0	0	33	0
PA_RS	1	2	3	2	3	2	1	4	1	3	1	3	3	1	2	1	3	3	4	2	4	1	1	3	1
PA	0	33	67	33	67	17	0	83	0	67	0	50	50	0	33	0	67	67	83	33	83	0	0	50	0
DY_RS	1	3	1	1	3	1	1	2	2	4	2	1	2	1	1	1	2	2	3	3	1	1	1	1	2
DY	0	67	0	0	67	0	0	33	33	##	33	0	33	0	0	0	33	33	67	67	0	0	0	0	33
SL_RS	2	2	3	1	3	1	1	1	1	4	2	1	1	1	3	1	2	1	3	3	2	1	1	2	4
SL	33	33	67	0	67	0	0	0	0	##	33	0	0	0	67	0	33	0	67	67	33	0	0	33	##
AP_RS	1	3	3	2	3	1	1	4	1	4	1	2	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	3	1	
AP	0	67	67	33	67	0	0	##	0	##	0	33	0	0	0	0	0	33	33	0	0	33	67	0	
CO_RS	1	1	1	2	3	1	1	2	2	4	1	2	3	1	3	1	2	2	1	3	1	1	1	1	2
CO	0	0	0	33	67	0	0	33	33	##	0	33	67	0	67	0	33	33	0	67	0	0	0	0	33
DI_RS	1	1	1	1	2	1	1	1	2	1	1	2	1	1	4	1	2	1	1	1	2	1	1	1	2
DI	0	0	0	0	33	0	0	0	33	0	0	33	0	0	##	0	33	0	0	0	33	0	0	0	33
FI_RS	1	1	4	1	2	1	1	3	2	4	2	1	1	1	2	1	3	1	3	3	2	1	1	1	3
FI	0	0	##	0	33	0	0	67	33	##	33	0	0	0	33	0	67	0	67	67	33	0	0	0	67
EORTC-CIPN20 Scoring																									
sensory_RS	2	2	3	1	3	2	2	1	1	4	1	2	2	1	1	1	3	2	3	2	3	1	1	1	1
sensory	78	74	33	93	26	81	81	93	96	0	96	81	63	##	89	93	44	70	22	59	41	96	89	##	85
motor_RS	2	1	3	1	3	1	1	2	1	4	1	1	2	1	1	1	2	2	3	2	2	1	1	1	1
motor	79	92	33	96	38	88	92	79	88	0	##	##	79	96	##	92	63	83	21	79	79	##	88	96	92
autonom_RS	2	1	2	2	4	2	1	2	2	4	2	1	1	1	1	2	1	1	3	3	2	1	2	2	2
autonom	67	89	67	83	17	83	##	67	67	0	83	##	##	##	##	83	89	50	33	83	##	67	78	83	

BOXPLOT

