

Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie – das Auge als potentieller Biomarker

Nadine Wilinski^{1,2}, Sebastian Bohn^{1,3}, Karsten Sperlich^{1,3}, Christian George⁴, Friederike Schaub¹, Angrit Stachs^{4,5} und Oliver Stachs^{1,3}

¹ Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Universitätsmedizin Rostock

² Bodden-Kliniken Ribnitz-Damgarten

³ Department Life, Light & Matter, Universität Rostock

⁴ Universitäts-Frauenklinik am Klinikum Südstadt Rostock

⁵ MVZ der Universitätsmedizin Rostock

Teaser

Neue bildgebende Verfahren am Auge könnten in Zukunft helfen Nebenwirkungen systemischer Krebstherapien objektiver zu erfassen, bevor sie klinisch manifest werden. Eine Pilotstudie aus Rostock zeigt, wie sich Nerven- und Immunzellen der Hornhaut unter neoadjuvanter Chemotherapie verändern.

Einleitung

Die Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie (CIPN) ist eine häufige und schwerwiegende Nebenwirkung vieler onkologischer Therapien, insbesondere beim Einsatz von Neurotoxinen wie den Taxanen [1-3]. So entwickeln über die Hälfte der mit Paclitaxel behandelten Patientinnen Symptome einer peripheren Neuropathie. Bei einem Teil der Betroffenen sind diese Nervenschädigungen langanhaltend oder sogar irreversibel [4,5]. Typische Beschwerden umfassen Parästhesien, Taubheitsgefühle, brennende Schmerzen und Allodynien an Händen und Füßen – oft in klassischer „Handschuh- und Strumpfverteilung“, welche die Lebensqualität der Krebspatient:innen erheblich und nachhaltig beeinträchtigen können. Zudem beeinflusst eine auftretende CIPN den Therapieerfolg durch Dosislimitation: Bei ausgeprägter Neuropathie muss die Chemotherapiedosis reduziert oder die Behandlung vorzeitig beendet werden.

Trotz der klinischen Relevanz gibt es bis heute kein standardisiertes Verfahren zur objektiven Diagnostik der CIPN [6]. In der Routine stützt sich die Detektion vor allem auf subjektive Symptomanangaben in Form von Patientenfragebögen und allgemeine neurologische Untersuchungen. Elektrophysiologische Messungen gelten zwar als Goldstandard vieler Polyneuropathien, erfassen jedoch hauptsächlich dicke Nervenfasern und können bei CIPN unauffällig bleiben. Quantitative sensomotorische Testungen und Hautbiopsien zur intraepidermalen Nervenfasern-Dichte bieten objektivere Befunde, sind jedoch teils invasiv oder aufwändig. Eine leicht zugängliche, sensitive Methode zur frühen objektiven Erkennung von CIPN wird daher dringend benötigt.

Genau hier setzt ein neues Forschungskonzept an: Das Auge als Fenster zum peripheren Nervensystem. Die humane Hornhaut ist das am dichtesten innervierte Gewebe des Körpers. Mit der in vivo konfokalen Laser-Scanning-Mikroskopie (CLSM) der Hornhaut lassen sich Nervenfasern und Zellen der Hornhaut hochauflösend darstellen. Veränderungen im subbasalen Hornhautnervenplexus (dem Geflecht der freien Nervenendigungen unter dem Hornhautepithel) können als Marker einer Small-Fiber-Neuropathie dienen – eine Erkenntnis aus der Diabetologie, wo ein Rückgang der Hornhautnervenzlänge oft parallel zur diabetischen Polyneuropathie verläuft. Auch hochspezialisierte Zellen des Immunsystems wie die dendritischen Zellen rücken in den Fokus, da ihre Aktivierung und Vermehrung in der Hornhaut Hinweise auf neuroinflammatorische Prozesse geben könnte. Neben der Hornhaut kann zudem die Netzhaut Aufschluss über neurodegenerative Veränderungen geben. So wird der Retina, welche embryologisch Teil des zentralen Nervensystems ist, durch Erfassung subtiler Veränderungen in der Makula-Dicke oder den retinalen Nervenfaserschichten ein potentieller Wert als Biomarker bei neurodegenerativen Erkrankungen zugeschrieben.

Vor diesem Hintergrund untersuchten wir an der Universitätsmedizin Rostock, ob sich neurotoxische Nebenwirkungen der Chemotherapie mithilfe moderner augenärztlicher Untersuchungsverfahren objektivieren lassen [7]. Insbesondere wurde die Frage gestellt, ob Frühveränderungen an Hornhautnerven oder der Netzhaut mit der Entwicklung einer CIPN bei Brustkrebspatientinnen unter Paclitaxel-Therapie einhergehen. Im Folgenden wird sich ophthalmologisch auf die Diskussion von Hornhautveränderungen beschränkt.

Methodik

Für die Studie wurden Patientinnen mit Brustkrebs (durchschnittliches Alter 55 Jahre; n = 14) eingeschlossen, die im Rahmen der neoadjuvanten Chemotherapie u. a. Paclitaxel erhielten [7]; gesunde, altersangepasste Kontrollen (n=10) ohne relevante Vorerkrankungen (insbesondere keine neuro-, ophthalmologischen, onkologischen oder gynäkologischen Erkrankungen sowie kein Diabetes) wurden nicht randomisiert rekrutiert. Die Gruppen unterschieden sich zudem nicht hinsichtlich BMI sowie Nikotin-, Alkohol- oder Drogenkonsum. Gesunde Frauen ähnlichen Alters dienten als Kontrollgruppe ohne neurotoxische Exposition. Die prospektive Untersuchung umfasste vier Messzeitpunkte: T0 vor Therapiebeginn (Baseline nach Diagnosestellung), T1 nach 4 Zyklen Antracyclin/Cyclophosphamid-Therapie, T2 nach 6 Zyklen Paclitaxel und T3 nach Abschluss der gesamten systemischen Therapie (in der Regel 12 Zyklen Paclitaxel). Dieses Schema und die entsprechenden Zeiträume sind in Abb. 1 zusammengefasst.

Zur Erfassung der Polyneuropathie wurden sowohl subjektive als auch objektive Parameter herangezogen. Einerseits bewerteten die Patientinnen ihre Beschwerden mit standardisierten Fragebögen: dem EORTC QLQ-CIPN20-Fragebogen der Europäischen Organisation für forschungsbezogene Behandlung von Krebserkrankungen, sowie dem FACT-Anamnesebogen (Functional Assessment of Cancer Therapy) mit taxan-spezifischer Subskala. Zusätzlich wurden neuropathische Untersuchungsbögen erhoben: der Neuropathie-Symptom-Score (NSS) erfragte typische Missempfindungen, Schmerzempfinden und autonome Beschwerden, während der Neuropathie-Defizit-Score (NDS) mittels klinisch-neurologischer Untersuchung objektive Ausfälle quantifizierte.

Andererseits kamen bildgebende Verfahren der Augenheilkunde zum Einsatz [8-10]. Sowohl Patientinnen als auch die Kontrollprobandinnen erhielten eine ophthalmologische Untersuchung mit Spaltlampenbefund der vorderen Augenabschnitte und eine Optische Kohärenztomographie (OCT) der Makula.

Ein besonderer Schwerpunkt lag auf der Untersuchung der Hornhautnerven: Hierfür wurde die Rostocker konfokale Hornhautmikroskopie (Heidelberg Engineering HRT3 mit Rostock Cornea Module) eingesetzt, welche in vivo Untersuchungen der Morphologie der Hornhaut mit Zellauflösung ermöglicht. Um ein ausreichend großes Gebiet des subbasalen Nervenplexus abzubilden, wurde ein neuartiges Mosaik-Verfahren entwickelt (EyeGuidance), wobei durch geführte Augenbewegungen und automatisierte Verschiebung der Fokus-Ebene Einzelbilder zu einem zusammenhängenden Hornhautnerven-Mosaik von ca. 3–4 mm² Fläche fusioniert werden können. Entscheidend bei diesem Ansatz ist, dass man dabei erstmals in der Lage ist bei Folgeterminen identische Hornhautareale zu erfassen und longitudinal miteinander zu vergleichen.

Ergebnisse

Klinische Zeichen der Neuropathie und Beeinflussung der Lebensqualität (Abb. 2): Zu Studienbeginn (T0) bestanden bei keiner Patientin neurologische Auffälligkeiten. Im Verlauf der Chemotherapie entwickelte jedoch ein Großteil der behandelten Patientinnen Zeichen einer peripheren Neuropathie, am deutlichsten zeigten sich die Veränderungen im Laufe der Paclitaxel-Therapie (T1 vs. T3). Typischerweise klagten die Patientinnen über Kribbeln und Taubheit der Zehen und Finger; bei einigen traten auch stechende Schmerzen oder

Temperaturempfindungsstörungen auf, insbesondere nach den letzten Paclitaxel-Zyklen. Keine der Patientinnen entwickelte jedoch eine schwere Neuropathie. Die CIPN äußerte sich also vor allem subjektiv durch Missempfindungen ohne gravierende neurologische Funktionsausfälle.

Hornhautnerven und dendritische Zellen: Der subbasale Hornhautnervenplexus konnte bei allen Teilnehmerinnen großflächig abgebildet und identische Nervenabschnitte über die Zeit identifiziert werden. Trotz des Auftretens einer klinisch moderaten Neuropathie blieben die Parameter der Hornhaut-Nervenfasern (z. B. Länge, Dichte, Verzweigungsmuster) insgesamt stabil gegenüber dem Ausgangsbefund oder der Kontrollgruppe. Es trat keine signifikante Abnahme der Nervenfaserdichte ein, wie man sie z. B. von diabetischen Polyneuropathien kennt, bei den Patientinnen mit vollständigem Datensatz blieb die korneale Nervenfaserlänge über alle vier Messzeitpunkte hinweg mit etwa 26–28 mm/mm² und die totale Nervenfaserdichte mit ca. 350–380 Fasern/mm² weitgehend stabil [7]. Das Ergebnis erscheint auf den ersten Blick ernüchternd, da ursprünglich die Erwartung bestand, einen direkten Biomarker für die Chemotherapie-induzierte Neuropathie identifizieren zu können. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass im Rahmen der Studie keine schweren neuropathischen Verläufe beobachtet wurden.

Ein sehr deutlicher Effekt zeigte sich hingegen bei den dendritischen Zellen (DC) der Hornhaut: Unter laufender Therapie mit Paclitaxel und dem Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab kam es zu einem ausgeprägten Anstieg der DC-Dichte im subbasalen Plexus [Abb. 2,3]. Innerhalb der ersten 6–11 Wochen Gabe von Trastuzumab stieg die Anzahl dendritischer Zellen in den betrachteten Hornhautarealen deutlich an. Die Anzahl der DC entsprach nach 6 Wochen etwa dem 2,5-Fachen und nach 11 Wochen mehr als dem Sechsfachen des Ausgangswerts (Abb. 3) [9]. Danach (nach Absetzen von Paclitaxel) reduziert sich die DC Dichte wieder auf den Ausgangswert.

Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse werfen ein neues Licht auf die Pathophysiologie und frühzeitige Erkennung der Chemotherapie-induzierten Neuropathie. Bisherige Studien zur CIPN waren oft querschnittlich angelegt, d. h. sie verglichen Patienten nach abgeschlossener Chemotherapie mit gesunden Kontrollen [11-13]. Dabei wurde z. B. mittels Hornhautmikroskopie ein teils deutlicher Verlust der kornealen Nervenfasern bei ehemals chemotherapierten Patienten nachgewiesen. In einer Studie an gastrointestinalen Tumorpatienten (Oxaliplatin/Cisplatin-Chemotherapie) fand man z. B. signifikant verringerte Hornhaut-Nervendichten nach Abschluss der Chemotherapie im Vergleich zu vorher, gefolgt von einer teilweisen Nervenregeneration 6 Monate später [14]. Dies zeigt, dass strukturelle Nervenschäden durch Zytostatika grundsätzlich auch im Auge detektierbar sind.

Die Rostocker Untersuchung setzt hier früher an: Erstmals wurde prospektiv von Therapiebeginn an verfolgt, wie sich potenzielle Biomarker im Auge parallel zur Entstehung der Neuropathie entwickeln. Dass in unserer Kohorte kein akuter Nervenfaserverlust nachweisbar war, dürfte zwei Hauptgründe haben: zum einen die nur moderate Neuropathie-Ausprägung, zum anderen der relativ kurze Beobachtungszeitraum. Möglicherweise wären deutliche Hornhautnerven-Verluste erst bei länger andauernder Neuropathie oder in stärker betroffenen Kollektiven zu finden – dies deckt sich mit Berichten, dass z. B. nach mehreren Monaten Paclitaxel eine signifikante Abnahme der kornealen Nervenfaserdichte auftreten kann. Es gibt Hinweise, dass regenerative Prozesse einsetzen: Daten legen nahe, dass kleine Nervenfasern nach Chemotherapie-Schädigung verstärkt aussprossen und vorübergehend sogar an Länge zunehmen können. Eine solche transiente Hyperregeneration könnte erklären, warum in manchen Studien die Hornhaut-Nervenfaserlänge kurz nach Therapieende wieder anstieg, bevor ein endgültiger degenerativer Endzustand eintrat [15,16].

Besonders aufschlussreich ist der beobachtete Anstieg der dendritischen Zellen der Hornhaut während der akuten Neurotoxizität unter paralleler Antikörpertherapie mit Trastuzumab. Dieses

Phänomen der Hornhauttoxizität wurde auch bei der Applikation von sogenannten Antibody-Drug Conjugates (ADC) beschrieben [20]. Paclitaxel ist bekannt dafür, neuroimmune Reaktionen zu triggern – etwa über die Aktivierung von Gliazellen im peripheren Nervensystem und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine (wie z. B. CCL2, welches Makrophagen rekrutiert). Die Hornhaut mit ihrem dichten Geflecht an freien Nervenendigungen und residente Immunzellen reagiert offenbar besonders empfindlich auf solche systemischen Entzündungsreize.

Die Studie unterliegt naturgemäß bestimmten Limitationen – die geringe Fallzahl von 14 Patientinnen limitiert die statistische Power und schränkt die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ein. Zudem wurden nur Paclitaxel-haltige Schemata (bei 2 Patientinnen in Kombination mit Trastuzumab) als Therapieschema betrachtet – andere neurotoxische Chemotherapeutika wie Oxaliplatin oder Vincristin könnten andere Muster zeigen. Schwer betroffene Neuropathie-Patientinnen waren in diesem Kollektiv nicht vertreten, sodass die gesamte Spannbreite der CIPN nicht erfasst wurde. Schließlich bleibt unklar, ob die gefundenen Biomarker tatsächlich prädiktiv für den Verlauf der Neuropathie sind – dies konnte bei der relativ milden Ausprägung in unserem Kollektiv nicht beurteilt werden.

Trotz dieser Einschränkungen liefern die Ergebnisse einen Machbarkeitsnachweis und verdeutlichen das Potential biophotonischer Techniken: Die Verbindung aus moderner Augenheilkunde und Onkologie eröffnet neue Möglichkeiten, objektive Verlaufsmarker für Chemotherapie-Nebenwirkungen zu identifizieren. Dies kann langfristig zu einer personalisierteren Onkologie beitragen – etwa indem Hochrisiko-Patienten für Neuropathie frühzeitig erkannt und vorbeugend behandelt werden oder durch rechtzeitige Therapieanpassung das Auftreten einer schweren Neuropathie verhindert werden kann. Die vorgestellte Studie reiht sich in die wachsende Forschung zur „Ocularomics“ ein, also der Nutzung augenärztlicher Untersuchungen zur systemischen Risikostratifizierung. Ähnliche Ansätze werden z. B. bei neurodegenerativen Erkrankungen (Morbus Alzheimer, Multiple Sklerose) verfolgt.

Perspektiven für die Praxis

Was bedeuten diese Erkenntnisse nun für die Ärzteschaft? Zwar handelt es sich um eine explorative Studie, doch lassen sich einige praktische Schlüsse ziehen:

- *Bewusstsein für CIPN schärfen:* Onkologisch behandelte Patienten sollten frühzeitig und regelmäßig auf Symptome einer peripheren Neuropathie hin befragt und untersucht werden. Gerade Hausärzte, die Patienten in der Nachsorge sehen, sollten aktiv nach Kribbeln, Taubheitsgefühlen oder Schmerzen in den Extremitäten fragen, da viele Betroffene solche Symptome nicht spontan erwähnen. Eine gründliche Basisuntersuchung (Vibrationssinn mit Stimmgabel, Prüfung von Berührung und Temperatur an Händen/Füßen, Reflexstatus) gehört in der Betreuung von Chemotherapie-Patienten zum Repertoire.
- *Frühe Intervention bei Neuropathieanzeichen:* Zeichnen sich erste Neuropathie-Symptome unter einer Chemotherapie ab, sollte Rücksprache mit den behandelnden Onkologen gehalten werden. Gegebenenfalls kann eine Dosisreduktion oder Verlängerung der Infusionsintervalle erwogen werden, um einer Verschlimmerung vorzubeugen – gerade Paclitaxel-induzierte Neuropathie zeigt eine Dosis-Abhängigkeit und kumulative Toxizität. Studien zeigen, dass frühzeitiges Erkennen und Gegensteuern (Dose Modification) die Inzidenz schwerer CIPN reduzieren kann. Hier sind interdisziplinäre Abstimmung und individuelles Abwägen gefragt, um die Tumorkontrolle nicht zu gefährden, aber die Lebensqualität der Patienten zu erhalten.
- *Symptomatische Therapie und Rehabilitation:* Wenn eine CIPN besteht, sollte eine gezielte Symptomlinderung erfolgen. Gemäß Leitlinien wird bei schmerzhafter Neuropathie das Antidepressivum Duloxetine empfohlen, das nachweislich neuropathische Schmerzen bei CIPN lindern kann [17]. Auch pregabalinhaltige Medikamente oder topische Wirkstoffe

(Capsaicin-Pflaster) kommen off-label in Betracht. Eine enge Begleitung durch Neurologen oder Schmerzmediziner ist bei chronischer CIPN sinnvoll.

- *Präventive Maßnahmen prüfen:* In einigen onkologischen Zentren werden präventive Ansätze erprobt, um CIPN vorzubeugen. Zum Beispiel konnte durch Kälte-Therapie (Kühlung von Händen und Füßen während Paclitaxel-Infusionen) in Studien die Neuropathierate gesenkt werden – die Vasokonstriktion soll die Zytostatika-Aufnahme in periphere Nerven reduzieren. Ebenso gibt es Hinweise, dass Akupunktur hilfreich sein könnte: Erste randomisierte Studien berichten, dass Akupunktur unter Chemotherapie die Inzidenz und Schwere von CIPN vermindern kann [18]. Dies ist ein interessantes Feld für komplementärmedizinisch orientierte Kollegen [19].
- *Beteiligung der Augenärzte:* Obwohl augenärztliche Biomarker der CIPN derzeit noch kein Routineeinsatz sind, lohnt es sich, onkologische Patienten auf augenärztliche Beschwerden hin zu überwachen. Eine Chemotherapie kann – unabhängig von einer Neuropathie – auch direkte okulare Nebenwirkungen haben (z. B. Sicca-Syndrom, transienter Visusverlust oder selten Makulaödeme unter Taxanen). Bei Symptomen wie Sehverschwimmung, Augenschmerzen oder anhaltender Trockenheit sollte deshalb frühzeitig eine augenärztliche Konsiliaruntersuchung erfolgen. Umgekehrt könnten Augenärzte in Zukunft verstärkt in die onkologische Nachsorge eingebunden werden, etwa indem sie mittels Hornhautmikroskopie Hinweise auf systemische Nervenschäden liefern.

Zusammengefasst sollten behandelnde Ärzte ein wachsames Auge auf die Neurotoxizität onkologischer Therapien haben. CIPN ist nicht nur ein onkologisches Problem, sondern erfordert ein multiprofessionelles Management, an dem Onkologen, Hausärzte, Neurologen, Schmerztherapeuten und ggf. Augenärzte beteiligt sind. Frühzeitige objektive Diagnostik ist nicht zuletzt wichtig, um diejenigen Patienten zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für CIPN haben, damit ihnen, wenn möglich, eine andere Therapie oder eine engmaschigere Betreuung angeboten werden kann. In einer Zeit, in der die onkologische Therapie immer effektiver wird und das Überleben der Patienten steigt, rückt die Vermeidung von chronischen Langzeitnebenwirkungen wie CIPN immer mehr in den Vordergrund. Hier können Biomarker-Studien wie diese Arbeit aus Rostock langfristig den Weg weisen.

Fazit

Die Ergebnisse liefern erste Hinweise darauf, dass ophthalmologische Untersuchungen potentiell als objektive Verlaufsparemeter systemischer Therapien genutzt werden können. Für die klinische Praxis bedeutet dies: Ärzte sollten CIPN-Risiken aufmerksam überwachen und interdisziplinär zusammenarbeiten, um Neuropathien früh zu erkennen und gegenzusteuern. Zukünftig könnten spezialisierte Methoden wie die konfokale Hornhaut-Mikroskopie oder die optische Kohärenztomographie helfen, Hochrisikopatienten zu identifizieren, und damit personalisierte Schutzstrategien erlauben. Für eine Etablierung im klinischen Alltag sind jedoch weiterführende Studien unerlässlich. Dennoch unterstreicht diese Arbeit einen wichtigen Grundsatz: Die Augen können wertvolle Hinweise auf die Gesundheit des Nervensystems liefern.

Danksagung

Die Autorin dankt allen Patientinnen und Kontrollprobandinnen, die an der Studie teilgenommen haben, für ihre Zeit und ihr Vertrauen. Dr. med. Wilinski (geb. Stache) wurde für ihre Dissertation mit dem Titel „Untersuchungen des kornealen Nervenplexus und der Retina als potentielle Biomarker der Zytostatika-assoziierten Polyneuropathie beim Mammakarzinom“ mit dem Promotionspreis des Vereins zur Förderung der Auszubildenden und Studierenden an der Universitätsmedizin Rostock 2024 sowie mit dem Joachim-Jungius-Preis der Universität Rostock 2025 ausgezeichnet.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. rer. nat. Oliver Stachs
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Universitätsmedizin Rostock
18057 Rostock, Doberaner Str. 140
oliver.stachs@uni-rostock.de

Literatur:

1. Argyriou AA et al. Epidemiology and Predictors of Chemotherapy-Induced Polyneuropathy. *Front Pharmacol.* 2018;9:513.
2. Bennedsgaard K et al. Small Fiber Neuropathy in Breast and Colorectal Cancer Patients after Adjuvant Chemotherapy. *J Neurol.* 2020;267(10):3008-3019
3. Gangadharan A et al. Neuroinflammation and Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Evidence and Therapeutic Opportunities. *Transl Oncol.* 2021;14(5):101089.
4. Staff NP et al. Pathogenesis of paclitaxel-induced peripheral neuropathy – a current review. *Exp Neurol.* 2020;324:113121.
5. Park SB et al. Prevention of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A systematic review and recommendations. *JCO.* 2020;38(28):3325-3348.
6. Loprinzi CL et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: Prevention and Management of CIPN. *JCO.* 2020;38(28):3432-3448.
7. Stache N et al. Taxane-Induced Neuropathy and Its Ocular Effects – A Longitudinal Follow-up Study in Breast Cancer Patients. *Cancers.* 2023;15(9):2444.
8. Stache N et al. Assessment of dynamic corneal nerve changes using static landmarks by in vivo large- area confocal microscopy – a longitudinal proof-of-concept study. *Quant Imaging Med Surg.* 2022;12(10):4734-4746.
9. Bohn S, Stache N et al. In Vivo Monitoring of Corneal Dendritic Cells in the Subbasal Nerve Plexus during Trastuzumab and Paclitaxel Therapy – A One-Year Follow-Up. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(5): 1133.
10. Allgeier S et al. Real-time large-area imaging of the corneal subbasal nerve plexus: Morphology and vasculature. *Sci Rep.* 2022;12:3345.
11. Chiang JCB et al. A Cross-Sectional Study of Sub-Basal Corneal Nerve Reduction Following Neurotoxic Chemotherapy. *Transl Vis Sci Technol.* 2021;10(1):24.
12. Chiang JCB et al. Corneal nerve changes following treatment with neurotoxic anticancer drugs. *Ocul Surf.* 2021;21:221-237.
13. Cosmo E et al. Chemotherapy Induced Corneal Changes Assessed by Corneal Confocal Microscopy: A Review. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(21):2399
14. Pachman DR et al. Clinical Course of Oxaliplatin-Induced Neuropathy: Results from a Prospective Trial. *Support Care Cancer.* 2015;23(4):1151-1159.
15. Nyrop KA et al. Reversible Peripheral Neuropathy with Paclitaxel Therapy: Incidence and characteristics. *Breast Cancer Res Treat**. 2019;178(1):119-126
16. Miaskowski C et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Cancer Survivors. *J Pain Symptom Manage.* 2018;56(6):985-993.
17. Fukuda Y et al. Duloxetine for the treatment of CIPN: A meta-analysis. *JAMA.* 2014;311(13): 1311-1312.
18. Molassiotis A et al. Acupuncture for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Randomized Controlled Pilot Study. *Support Care Cancer.* 2019;27(12):4603-4612.
19. Schloss J et al. Summarizing the Evidence for Complementary Therapies in CIPN. *Integr Cancer Ther.* 2022;21:15347354221138398.
20. Deklerck E et al. Corneal features in trastuzumab emtansine treatment: not a rare occurrence. *Breast Cancer Res Treat.* Juni 2019;175(2):525–30.

Legenden

Abb. 1: Schematische Darstellung des Studienablaufes mit den Messzeitpunkten T0 (prätherapeutisch), T1/T2 (während Chemotherapie) und T3 (Follow-up nach Abschluss), modifiziert aus [7]

Abb. 2: Verlauf der Neuropathie-Scores sowie der Anzahl dendritischer Zellen unter Trastuzumab und Paclitaxcel Therapie über einen Gesamtzeitraum von 58 Wochen, aus [9]

Abb. 3: Darstellung identischer Areale des SNP über 58 Wochen mit drastischer Vermehrung dendritischer Zellen unter Trastuzumab und Paclitaxcel-Therapie und anschließendem Rückgang auf Ausgangsniveau unter alleiniger Trastuzumab-Gabe, aus [9]