

Aus dem der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Small-Fiber-Neuropathie und Schmerzsensibilisierung als Spätfolgen bei  
Überlebenden einer akuten lymphoblastischen Leukämie nach  
Stammzelltransplantation im Kindesalter

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Victoria Ruscher

aus Münster

Datum der Promotion: 17.09.2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	IV
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	IV
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	IV
<b>Abstract in deutscher Sprache</b> .....	VI
<b>Abstract in englischer Sprache</b> .....	VII
<b>Anmerkungen</b> .....	VIII
<b>1. Einleitung</b> .....	1
1.1 Allgemeines und Therapieprinzipien .....	1
1.2 Nebenwirkungen - Periphere Neuropathie und veränderte Schmerzwahrnehmung. ....	1
1.3 Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie .....	2
1.4 Quantitativ sensorische Testung .....	3
1.5 Aktueller Stand der Forschung .....	4
1.5.1 Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie .....	4
1.5.2 Neurologische Komplikationen nach SZT .....	5
1.5.3 Die QST als angewandte Untersuchungsmethode .....	5
1.5.4 Pathomechanismus der CIPN .....	6
1.5.5 Pathomechanismus der SFN .....	6
1.5.6 Genetische Variationen im Vincristin-Metabolismus .....	7
<b>2. Patienten und Methodik</b> .....	7
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien, Ablauf der Testungen .....	7
2.2 Datenerhebung mittels red-pmTNS .....	8
2.3 Datenerhebung mittels QST .....	8
2.4 Transformierung der Rohdaten in Z-Scores .....	11
2.5 Statische Analysen .....	11
2.6 Einordnung der Daten in die LoGa-Klassifikation .....	12
<b>3. Ergebnisse</b> .....	12

3.1 Gesamtauswertung red-pmTNS .....	14
3.2 Gesamtauswertung QST.....	14
3.3 Gesamtauswertung mittels LoGa-Klassifikation .....	15
3.4 Small- und Large-Fiber Neuropathie .....	16
3.5 Risikofaktoren .....	16
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>17</b>
4.1 Vergleichbar der Ergebnisse mit aktuellen Studien .....	17
4.2 Limitationen der eigenen Arbeit.....	22
4.3 Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen .....	23
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>24</b>
<b>Anhang .....</b>	<b>33</b>
<b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>36</b>
<b>Ausführliche Anteilserklärung an der Publikation.....</b>	<b>37</b>
<b>Auszug aus der Journal Summary List „PEDIATRICS“ .....</b>	<b>40</b>
<b>Druckexemplar der Publikation .....</b>	<b>41</b>
<b>Curriculum Vitae Victoria Ruscher .....</b>	<b>51</b>
<b>Publikationsliste .....</b>	<b>52</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>53</b>

## Abbildungsverzeichnis

**Abbildung 1:** Flussdiagramm Patienteneinschluss

**Abbildung 2:** Balkendiagramm von der Gesamtauswertung des red-pmTNS

## Tabellenverzeichnis

**Tabelle 1:** Vergleich Studienteilnehmer mit Nichtteilnehmern

**Tabelle 2:** Auswertung der Einzelnen QST-Parameter

**Tabelle 3:** Einordnung der Studienergebnisse in die LoGa-Klassifikation

## Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphoblastische Leukämie
Allo	Allodynie
CDT	Kältewahrnehmung (engl.: cold detection threshold)
CIPN	Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie
CPT	Kälteschmerz (engl.: cold pain threshold)
CTCAE	Common Terminology and Criteria for Adverse Events
DFNS	Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
HPT	Hitzeschmerz (engl.: heat pain threshold)
IENFD	Intraepidermale Nervenfaserdichte (engl.: intraepidermal nerve fiber density)
LFN	Große Nervenfasern-Schädigung (engl.: large fiber neuropathy)
MDT	Mechanische Detektionsschwelle (engl.: mechanical detection threshold)
MPS	Mechanische Schmerzsensibilität (engl.: mechanical pain sensitivity)
MPT	Mechanische Schmerzreizschwelle (engl.: mechanical detection threshold)
NIS	Neuropathy Impairment Score
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
Ped-mTNS	Pädiatrisch modifizierter TNS
PHS	Paradoxe Hitzeempfindung (engl.: paradoxical heat sensations)

QST	Quantitativ sensorische Testung
Red-pmTNS	Reduzierte Version des pädiatrisch modifizierten Total Neuropathie Score (engl: reduced version of pediatric modified total neuropathy score)
SFN	Schädigung kleinkalibriger Nervenfasern (engl.: small fiber neuropathy)
SZT	Stammzelltransplantation
TNS	Total Neuropathy Score
TSL	Thermisches Diskriminierungsvermögen (engl: Thermal sensory limen)
VDT	Vibrationsdetektionsschwelle (engl.: vibration detection threshold)
WDT	Wärmewahrnehmung (engl.: warm detection threshold)
WUR	Wind-Up-Phänomen (engl.: wind up ratio)

**Anmerkung:** Die folgenden Abstracts sind inhaltlich dem Abstract von Ruscher et al. (2020), verfügbar über Open Access, entnommen, in die englische Sprache modifiziert und in die deutsche Sprache übersetzt und modifiziert worden.

## **Abstract (in deutscher Sprache)**

### **Hintergrund**

Unsere Studie hatte zum Ziel Langzeitfolgen erstmalig bezüglich einer peripheren kleinkalibrigen bzw. Small-Fiber-Neuropathie und Schmerzsensibilisierung bei Überlebenden einer akuten lymphoblastische Leukämie (ALL) nach Stammzelltransplantation (SZT) im Kindes- und Jugendalter aufzuzeigen.

### **Methodik**

In einer monozentrischen Querschnittsstudie untersuchten wir 25 rezidivfreie ALL-Überlebende (mittleres Alter bei SZT:  $11 \pm 4.9$  Jahre; mittlere Regenerationszeit zwischen SZT und Studientestung: 8.25 Jahre; 19 männliche Teilnehmer,) indem wir einen klinischen Score, eine reduzierte Version des pädiatrisch modifizierten „Total Neuropathy Score“ (red-pmTNS) einsetzten, sowie die Quantitativ Sensorische Testung (QST). Folgende Einschlusskriterien wurden berücksichtigt:  $\geq 6$  Jahre alt bei Studientestung,  $\leq 18$  Jahre alt bei SZT,  $\geq 1$  Jahr nach SZT.

### **Ergebnisse**

Neun Patienten (36%) zeigten laut klinischem Score eine periphere Neuropathie mit einer Gesamtpunktzahl von mindestens 4. Die QST Parameter taktile Schmerzsensibilität (MPS), taktile Detektionsschwelle (MDT), thermisches Diskriminierungsvermögen (TSL), sowie die Reizschwellen für Vibration (VDT) und Druckschmerz (PPT) waren in unserer Kohorte verglichen mit den Referenzwerten gleichaltriger gesunder Patienten signifikant verändert ( $p < 0.0038$ ). Alle mit Ausnahme eines Patienten zeigten mindestens einen auffälligen Parameter in der QST. Bei über der Hälfte der Patienten zeigten sich Zeichen einer Schmerzsensibilisierung. In der QST wurden bei 22 (88%) bzw. 17 (68%) Überlebenden Zeichen einer Small- (SFN) bzw. Large-Fiber-Neuropathie (LFN) nachgewiesen. Sensorische Defizite bezüglich der Vibrationsdetektion und mechanischen Schmerzdetection korrelierten entgegengesetzt signifikant mit der Zeitspanne zwischen Transplantation und Untersuchung.

## **Zusammenfassung**

Überlebende einer ALL und SZT im Kindesalter haben ein hohes Risiko langfristig eine periphere Neuropathie mit einer führenden Funktionsbeeinträchtigung der kleinen Nervenfasern sowie einer Schmerzsensibilisierung zu entwickeln.

## **Abstract (in englischer Sprache)**

### **Purpose**

For the first time, we strived for elucidating peripheral small-fiber neuropathy and pain sensitization in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia after stem cell transplantation (SCT).

### **Methods**

We assessed 25 relapse-free survivors in a cross-sectional, retrospective, single-center study assessed 25 relapse-free long-term survivors (median age at SCT:  $11 \pm 4.9$  years; median time between SCT and testing: 8.25 years, 19 males). For the clinical assessment, we used a reduced version of the pediatric-modified total neuropathy score. Quantitative Sensory Testing was used as second testing modality. We defined our inclusion criteria as followed:  $\geq 6$  years old at testing,  $\leq 18$  years old at time of SCT,  $\geq 1$  year between SCT and testing.

### **Results**

In our clinical questionnaire and assessment red-pmTNS, a total number of 9 patients (36%) showed clinical sign of peripheral neuropathy with a total score of 4 points or more. In QST, our survivor cohort showed significantly abnormal results ( $p < 0.0038$ ) in the following parameters: mechanical pain sensitivity, mechanical detection threshold, thermal sensory limen, vibration detection threshold, pressure pain threshold. At least one abnormal QST parameter was noticed in all survivors except one. Clinical signs implying small fiber neuropathy were shown in 22 (88%) and large fiber neuropathy in 17 (68%) survivors, respectively. Pain sensitization was observed in more than half of our participants.

### **Conclusions and Implications for Cancer Survivors**

In long-term, small fiber neuropathy and pain sensitization are frequently present in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia after SCT.

**Anmerkung:**

In der folgenden Arbeit werden Ergebnisse unserer Studie vorgestellt, welche bereits 04/2020 im Journal of Cancer Research and Clinical Oncology publiziert wurden. Die publizierte Arbeit von Ruscher et al. wurde auf Englisch verfasst. Aufgrund derselben nun hier präsentierten Ergebnisse und derselben Autorenschaft mit Frau Ruscher als Erstautorin sind Doppelungen hinsichtlich Ergebnissen, sowie inhaltlichen und sprachlichen Aussagen nicht zu vermeiden.

Darüber hinaus wird zur Besserung Lesbarkeit im fortlaufenden Text stets das generische Maskulin genutzt. Eine Geschlechterdiskriminierung oder fehlende Gleichsetzung der Geschlechter war hier keinesfalls die Intention und sollte auch nicht als solche verstanden werden.



# Einleitung

## 1. Allgemeines und Therapieprinzipien

Die akute lymphoblastische Leukämie (ALL) ist die häufigste bösartige Tumorerkrankung bei Kindern und Jugendlichen ([Siegel et al. 2014](#)). Die Therapieregime sind stratifiziert nach Risikofaktoren wie Tumorlast, ZNS-Befall, Ansprechen auf die Therapie sowie immunologischen und genetischen Merkmalen. Sie bestehen prinzipiell aus einer systemischen und intrathekalen Polychemotherapie. Bei Hochrisiko-Konstellationen oder Rezidiven besteht die Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation (SZT) ([Merli et al. 2019](#)). In 2018 erhielten in Europa 2965 Patienten im Rahmen einer ALL-Behandlung eine allogene Stammzelltransplantation. Ungefähr einer von zehn Patienten war zum Zeitpunkt der Transplantation jünger als 18 Jahre ([Passweg et al. 2020](#)). Aufgrund der stetig steigenden Überlebenswahrscheinlichkeiten dieser Patientengruppe rücken Langzeitfolgen und Überlebensqualität nach Therapieende immer mehr in den Fokus ([Gooley et al. 2010](#); [Socié et al. 1999](#); [Wingard et al. 2011](#)). Langzeitfolgen sind assoziiert mit unerwünschten Wirkungen von Medikamenten, Graft-versus-Host-Disease, HLA-mismatch, der Erkrankung als solcher, Infektionen und weiteren Komorbiditäten. Die Langzeitfolgen können starke Auswirkungen auf die Überlebensqualität in Form von Schmerzzuständen, Kraftlosigkeit, Missempfindungen oder eingeschränkter Feinmotorik haben ([de Brabander et al. 2000](#); [Hilgendorf et al. 2015](#); [Koeppen et al. 2014](#)).

### 1.2 Nebenwirkung Neurotoxizität - Periphere Neuropathie und veränderte Schmerzwahrnehmung

Die Polychemotherapie der ALL umfasst je nach Protokoll und Risikogruppe verschiedene Zytostatika. Neurotoxisch sind insbesondere Vincristin und Methotrexat, die bei bis zu 85% der Patienten diese unerwünschte Wirkung akut auslösen ([Gomber et al. 2010](#)). Die Neurotoxizität ist häufig dosislimitierend, jedoch mit zunehmender Regenerationszeit nach intensiver Therapie häufig rückläufig. Dennoch gibt es Patienten, die Jahre nach Therapieende Residuen dieser Neurotoxizität zeigen. Diese äußert sich neben zentralen Wirkungen auf Kognition und Verhalten peripher in Form von sensomotorischen Defiziten wie muskuläre Schwäche, eingeschränkte Sensorik wie Hyper-, Hypo- oder schmerzhaften Parästhesien ([Lavoie Smith et al. 2015](#); [Ness et al. 2012](#)).

Die peripheren Neuropathien lassen sich in Schädigungen der kleinen und/oder großen Fasern untergliedern. Die großen myelinisierten A $\beta$ -Nervenfasern (Durchmesser 7-15  $\mu$ m), leiten Stimuli

des Tast- und Vibrationsempfindens weiter. Kaltreize sowie schnelle „spitze“ Schmerzempfindungen und Hitzeschmerz werden über kleinkalibrige myelinisierte A $\delta$ -Fasern (Durchmesser 2-5  $\mu$ m) fortgeleitet. Wärmeempfinden, Kälteschmerz, sowie dumpfer „langsamer“ Schmerz werden über kleinkalibrige unmyelinisierte C-Fasern (Durchmesser  $\leq$ 1  $\mu$ m) weitergeleitet. C-Fasern, so genannte polymodale Schmerzfasern reagieren auf sowohl thermische, mechanische und chemische nozizeptive Reize ([Misra et al. 2008](#); [Hovaguimian and Gibbons 2011](#); [Blackmore and Siddiqi 2017](#)).

Im Rahmen einer Leukämiebehandlung erfahren die Patienten aufgrund von häufig erlebten schmerzhaften Untersuchungen und unerwünschten Wirkungen der Medikamente Schmerzen ([Van Cleve et al. 2004](#); [Vasquezna et al. 2015](#)). Es kann es zu einer Sensibilisierung, im Sinne eines Lernens, gegenüber nozizeptiven Stimuli kommen, d.h. einer zentralen Schmerzsensibilisierung, die lange nach Therapieende persistiert. Dies beruht auf einer erhöhten synaptischen Antwort mit einer dauerhaft veränderten synaptischen Funktion nach nozizeptivem Stimulus. Die homosynaptische Plastizität (Langzeitpotenzierung) und die heterosynaptische Potenzialänderung (niedrigere Aktivierungsschwelle zwischen Mechanorezeptoren und nachgeschaltetem Neuron im Rückenmark) sind dabei Voraussetzung ([Woolf 2011](#)). Andererseits kann eine periphere Schmerzsensibilisierung im Sinne einer erniedrigten Aktivierungsschwelle für Schmerzreize als Folge von Alterationen der peripheren Nervenenden aufgrund unterschiedlicher Genese, z.B. durch Inflammation, ebenfalls zu einer erhöhten Aktivität der nozizeptiven Rezeptoren führen und somit zu einer vermehrten Schmerzwahrnehmung ([Bishop et al. 2010](#); [Perl et al. 1976](#)). Die veränderte Schmerzwahrnehmung kann zum einen eine Hyperalgesie (erhöhte Schmerzempfindlichkeit) als Folge haben, sowie eine Allodynie (nicht noxische Stimuli wie Berührungen werden als Schmerzreiz wahrgenommen). Wichtig bei der subjektiven Empfindung Schmerz ist, dass zwar nozizeptive Stimuli eine Schmerzintensität bahnen, die Verarbeitung und Wahrnehmung aufgrund von vielen Faktoren wie Emotionen, einer kognitiven Bewertung des nozizeptiven Stimulus oder auch durch vegetative Einflüsse wie den vegetativen Reflexen unterschiedlich wahrgenommen werden kann (Schnitzler et al., 2000).

### **1.3 Die Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie**

Die Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie (CIPN) äußert sich meist als distal symmetrische Polyneuropathie, die insbesondere eine Einschränkung der Somatosensorik aufweist. Auch motorische Einschränkungen wie abgeschwächte Muskeleigenreflexe, vor allem des Achillessehnenreflexes, sowie Kraftminderungen in den distalen Extremitäten können als klinische Zeichen vorliegen ([Varedi et al. 2018](#); [Gilchrist 2012](#)). Die Diagnostik dieser

therapieassoziierten Wirkung ist schwierig und Fokus mehrerer Forschungsarbeiten. Eine Kombination aus klinischen Scores und der Nervenleitgeschwindigkeitsmessung (NLG) liefert nach heutigem Forschungsstand die verlässlichsten Ergebnisse für die periphere Neuropathie großkalibriger Nervenfasern (eine so genannte Large-Fiber Neuropathie – LFN) ([England et al. 2005](#)). Aufgrund der Schmerzhaftigkeit der NLG eignet diese sich nicht, um ein generelles Screening bei pädiatrischen Patienten durchzuführen. Zudem erfasst die NLG ausschließlich die Funktion großkalibriger Nervenfasern, sodass Pathologien der kleinkalibrigen Nervenfasern weiterhin unentdeckt bleiben. Die Detektion einer so genannten „Small-Fiber“ Neuropathie (SFN) ist herausfordernd und aufwendig. Die Hautbiopsie stellt den aktuellen Goldstandard dar, indem nach spezieller immunhistochemischer Aufarbeitung der Gewebeprobe lichtmikroskopisch die Dichte der intraepidermalen Nervenfasern gemessen und somit Rückschlüsse auf Veränderungen der kleinen Nervenfasern gezogen werden ([Basantsova et al. 2019](#); [Devigili et al. 2019](#)). Dieses Verfahren ist jedoch invasiv, kostenintensiv und benötigt lange Analysezeiten. Somit ist auch dieses diagnostische Mittel nicht regelhaft für pädiatrische Patienten anzuwenden. Eine Kombination aus verschiedenen nicht-invasiven diagnostischen Methoden und einer neurologischen Untersuchung detektieren nach heutigem Wissensstand eine SFN am verlässlichsten ([Devigili et al. 2019](#); [Ridehalgh et al. 2018](#); [Fabry et al. 2020](#)).

#### **1.4 Die Quantitativ sensorische Testung**

Die Quantitativ sensorische Testung (QST) ist ein psychophysisches Testverfahren bestehend aus 7 Subtests, in dem insgesamt 13 verschiedene Parameter der Somatosensorik untersucht werden. Der Deutsche Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS) veröffentlichte im Jahr 2006 ein Protokoll zur standardisierten Durchführung der QST ([Rolke et al. 2006](#)). Eine Überarbeitung und Aktualisierung dieses Protokolls erfolgte 2016 ([Mucke et al. 2016](#)). Anhand dieses Protokolls ist es möglich, eine weitgehend standardisierte Untersuchung durchzuführen und Testergebnisse auch zentrumsübergreifend mit normierten Referenzwerten zu vergleichen. Dabei sind die geringen Kosten, der relativ geringe Zeitaufwand sowie die Nicht-Invasivität der Untersuchungsmethode ein deutlicher Vorteil gerade im Bereich der Pädiatrie ([Lieber et al. 2018](#); [Blankenburg et al. 2012](#); [Blankenburg et al. 2010](#)). Bei der QST wird für jeden Patienten ein individuelles somatosensorisches Profil erstellt, welches die verschiedenen somatosensorischen Entitäten Vibration, Mechanodetektion, Thermodetektion und Schmerzempfinden auflistet. Auch eine Schmerzsensibilisierung wird hinsichtlich einer Hyperalgesie oder Allodynie erkannt.

## **1.5 Aktueller Stand der Forschung**

### **1.5.1 Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie**

Bereits 2013 führten Gilchrist et al. in ihrer Querschnittsstudie eine Anpassung des „Total Neuropathy Scores“ (TNS) durch, die es Ihnen ermöglichte, den klinischen Score für Kinder verlässlich ab dem 6. Lebensjahr zu verwenden ([Gilchrist and Tanner 2013](#)). Zudem verglichen sie 2014 in einer Querschnittsstudie den TNS mit den anerkannten und validierten CTCAE Kriterien ([Gilchrist et al. 2014](#)). Probanden zwischen 5 und 18 Jahren, die im Rahmen einer Leukämiebehandlung mit Vincristin erhielten, wurden mit den verschiedenen Scores auf Zeichen einer Neuropathie untersucht, alters- und geschlechtsspezifische gesunde Gleichaltrige wurden als Vergleichsgruppe herangezogen. Sie zeigten, dass mittels des ped-mTNS 86% der Probanden am Therapieende klinische Zeichen einer Neuropathie zeigten, während aufgrund den CTCAE Kriterien lediglich 68% auffällig waren. Insgesamt wurden somit bei Verwendung der CTCAE Kriterien 40% der Kinder, die auffällige Testergebnisse mit einer Gesamtpunktzahl von 5 oder mehr im ped-mTNS aufwiesen, nicht entdeckt.

Lavoie et al. untersuchten in ihrer Longitudinalstudie Vincristin-induzierte Neuropathien bei 128 ALL-Patienten im Alter zwischen 1 und 18 Jahren, 109 Patienten vollendeten die Testungen innerhalb der vollen 12 Monate ([Lavoie Smith et al. 2015](#)). Dabei testeten sie vor Beginn der ersten Vincristingabe und innerhalb des ersten Therapiejahres vor jeder erneuten Vincristingabe. Sie testeten mithilfe eines klinischen Scores, den pädiatrisch modifizierten TNS (ped-mTNS). Insgesamt zeigten 78% der Patienten im Score einen pathologischen Gesamtwert, nur 44% berichteten subjektiv von Schmerzen. Es zeigte sich 2 Monate nach der maximalen kumulativen Vincristindosis die stärkste Beeinträchtigung. Der so genannte Coasting-Effekt ist insbesondere bei platinhaltigen Chemotherapien beschrieben, jedoch ebenso bei Vincristin in einer abgeschwächten Variante zu beobachten. Der Coasting-Effekt beschreibt das Phänomen, dass die neurale Funktionsbeeinträchtigung zeitversetzt nach Beendigung der neurotoxischen Medikation, bis zu wenigen Monaten, ihr Maximum erreicht ([Gupta and Bhaskar 2016](#)).

Gilchrist et al. untersuchten 2017 67 Kinder und Jugendliche mit einem Tumorleiden, die nicht ZNS-assoziiert waren ([Gilchrist et al. 2017](#)). Darunter waren 26 ALL-Patienten, 26 litten an einem Lymphom und 10 an einem Wilmstumor. Die Testungen mittels ped-mTNS wurden während der Therapie, 3 Monate und 6 Monate nach Therapieende durchgeführt. Während der Therapie waren 87% durch pathologische Scores auffällig, 6 Monate nach Therapie noch 40%. Dabei war vor allem in der ALL-Gruppe eine größere Regredienz zu beobachten im Vergleich zu den anderen Tumorentitäten. Insgesamt zeigte sich jedoch auch in der ALL-Gruppe eine CIPN-Persistenz bei ungefähr 10% der Patienten.

In einer Studie von Varedi et al. aus 2018 untersuchte die Forschungsgruppe Langzeitüberlebende einer ALL im Kindesalter mindestens 10 Jahre nach Erstdiagnose ([Varedi et al. 2018](#)). Dabei zeigten sie Assoziationen auf zwischen peripherer Neuropathie und Einschränkungen der statischen Balance, der Mobilität, der Gehstrecke und der Lebensqualität. Insgesamt wurden bei 40% der Probanden eine eingeschränkte periphere Nervenfunktion detektiert, d.h. in der sensorischen oder motorischen Funktion, oder beide kombiniert. Weitere Studien, die neurale Funktionsbeeinträchtigungen nach intensiver Leukämietherapie im Kindesalter untersuchten, zeigten ähnliche Werte. Jain et al. zeigten in ihren Untersuchungen aus dem Jahr 2014 mittels neurologischer Testung, NLG und einer reduzierten Version des TNS bei ebenfalls ca. 30% der untersuchten Probanden Zeichen einer peripheren Neuropathie ([Jain et al. 2014](#)). Dabei war das untersuchte Patientenkollektiv stets ausschließlich mit einer Chemotherapie behandelt worden. Stammzelltransplantierte pädiatrische ALL-Patienten wurden nach dem aktuellen Forschungsstand bislang noch nicht spezifisch auf langwierige Beeinträchtigungen der Nervenfunktion nach Therapieende untersucht.

### **1.5.2 Neurologische Komplikationen nach SZT**

De Brabander et al. beobachteten in einer retrospektiven Analyse von 141 erwachsenen Patienten nach Stammzelltransplantation bei 59 (42%) Patienten neurologische Komplikationen ([de Brabander et al. 2000](#)). Sostak et al. stellten in einer prospektiven Studie bei 46 (65%) der 71 untersuchten erwachsenen Patienten neurologische Spät komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation fest, die überwiegend das periphere Nervensystem betrafen ([Sostak et al. 2003](#)). Koeppen et al. erfassten in einer prospektiven Beobachtungsstudie besonders neuromuskuläre Folgen nach allogener Stammzelltransplantation bei Erwachsenen ([Koeppen et al. 2014](#)). Diese traten bei 8% der Patienten auf.

### **1.5.3 Die QST als angewandte Untersuchungsmethode**

In der Querschnittsstudie von Maier et al. wurden 1236 erwachsene Patienten mit neuropathischen Schmerzsyndromen mittels QST untersucht ([Maier et al. 2010](#)). 92% der Patienten wiesen ein auffälliges QST-Profil mit mindestens einer Anomalität auf. Zusätzlich stellten sie fest, dass die periphere Neuropathie ein charakteristisches Muster an Funktionszunahme und -verlust der sensiblen Parameter aufweist, mit dem größten Anteil bei „loss-of-function“. 2010 evaluierten Blankenburg et al. das QST-Protokoll des DFNS für pädiatrische Patienten und erstellten erstmalig Referenzwerte anhand von 170 untersuchten gesunden Kindern und Jugendlichen ([Blankenburg et al. 2010](#)). In einer nachfolgenden Untersuchung von pädiatrischen Patienten mit Diabetes

konnten bereits subklinische Alterationen der verschiedenen Wahrnehmungsqualitäten detektiert werden ([Blankenburg et al. 2012](#)). Lieber et al. untersuchten in ihrer multizentrischen Querschnittsstudie pädiatrische Patienten mit lymphatischer Leukämie mittels QST, NLG des red-pmTNS auf Zeichen der LFN und SFN nach Therapieende ([Lieber et al. 2018](#)). Dabei wurden anhand des red-pmTNS 32% der Probanden mit klinischen Zeichen einer SFN ermittelt, lediglich 15% zeigte Auffälligkeiten einer peripheren Neuropathie in der NLG. Im Gegensatz dazu wurden in der QST 71% der Probanden als auffällig in der peripheren Nervenfunktion beschrieben.

#### **1.5.4 Pathomechanismus der CIPN**

Der genaue Pathomechanismus der CIPN ist bislang noch Gegenstand vieler Forschungsarbeiten. Vermutlich werden die Spinalwurzeln durch den fehlenden Schutz der Blut-Nerven-Schranken angegriffen, die sensorische Funktionseinschränkung als führende Komponente resultiert (Allen et al, 1994). Ebenso wird Vincristin als Spindelgift mit direkter axonaler Schädigung des Spindelapparates assoziiert (Topp et al., 2010).

Viele Faktoren beeinflussen zusätzlich die Toxizität der Chemotherapie hinsichtlich einer Neuropathie. Darunter zählen beispielsweise die simultane Verabreichung von CYP-isoenzymatisch verstoffwechselten Medikamenten, die wiederum den Abbau via Cytochrom-Enzymen in der Leber hemmen können (Egbelakin et al., 2010). Ebenso können verschiedene genetische Variationen den Abbau und somit auch die Toxizität beeinflussen, siehe 1.5.6.

#### **1.5.5 Pathomechanismus der SFN**

Verschiedene Ursachen können zu einer SFN führen. Zum einen werden immunvermittelte Mechanismen diskutiert, beispielsweise Autoimmunerkrankungen wie Sarkoidose oder Lupus erythematoses, bei denen die SFN als Begleitsymptom auftreten kann. Intravenöse Gaben von Immunglobulinen führten hier zu subjektiven und im Labor nachgewiesenen Besserungen. Als weitere Ursache werden externe Noxen angesehen wie Chemotherapeutika oder andere Medikamente wie Azole. Hier ist der genaue Pathomechanismus nicht gänzlich geklärt, wie oben bereits erwähnt (Basantsova NY et al., 2019).

Auch genetische Variationen im dem Natriumkanal SCN9/Nav1.7 /8/9 werden bei chronischen Schmerzzuständen wie Erythromelalgia oder Schmerzsyndromen als Ursache für die erhöhte Schmerzwahrnehmung im Sinne einer idiopathischen SFN beschrieben (Faber et al., 2012).

Metabolische Ursachen wie Diabetes oder eine Alkoholabhängigkeit stehen ebenfalls in Verbindung mit der Entstehung einer SFN (Hovaguimian et al., 2011).

### **1.5.6 Genetische Variationen im Vincristin-Metabolismus**

Im ALL-Therapieregime ist das neurotoxische Agens Vincristin am ehesten als Ursache für die Polyneuropathien zu nennen. Die klinischen Zeichen dafür stellen den dosislimitierenden Faktor dar. Frost et al. untersuchten bei 98 Kindern mit ALL am Tag 1 der Induktionstherapie den Verlauf der Plasmakonzentration des Vincristin. Eine Korrelation zwischen Alter und Pharmakokinetik konnte nicht nachgewiesen werden ([Frost et al. 2003](#)). Vincristin wird hepatisch hauptsächlich über CYP3A5 metabolisiert. Dabei führen Variationen der Allel-Expression von CYP3A5 zu einem unterschiedlich effizienten Abbau. Variierende Plasmaspiegel trotz gleicher Applikationsmenge von Vincristin sind die Folge ([Diouf et al. 2015](#); [Dennison et al. 2006](#)). Egbelakin et al. untersuchten die Allele auf ihre Abbaueffizienz und beobachteten, dass es bei einer Expression CYP3A5\*1 zu einer erhöhten Enzymaktivität und weniger Neurotoxizität kam ([Egbelakin et al. 2011](#)). Dieses Allel sei bei 70% der afroamerikanischen Patientenkohorte nachgewiesen worden. In der kaukasischen Patientengruppe gehörten CYP3A5\*3, CYP3A5\*6 und CYP3A5\*7 zu den häufigen Allelvertretern. Diese sind mit einer verminderten Enzymaktivität verknüpft und generieren somit mehr Neurotoxizität.

## **2. Patienten und Methodik**

### **2.1 Ein- und Ausschlusskriterien, Ablauf der Testungen**

Unsere monozentrische Querschnittsstudie wurde von der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin hinsichtlich der Deklaration von Helsinki geprüft und am 07.07.2016 genehmigt. Eingeschlossen wurden Langzeitüberlebende nach lymphoblastischer Leukämiebehandlung im Kindesalter, die zwischen 1996 und 2016 im Otto-Heubner-Centrum allogenen transplantiert wurden.

Die Einschlusskriterien setzten sich wie folgt zusammen:

- Studientestung mindestens ein Jahr nach erfolgter allogener Transplantation
- Zum Zeitpunkt der allogenen Transplantation <18 Jahre
- Kein Rezidiv nach Transplantation
- Zum Zeitpunkt der Studienuntersuchung mindestens 6 Jahre alt
- Ausreichendes intellektuelles Verständnis/deutsches Sprachverständnis zur Durchführung der deutschen Testanweisungen



Die freiwillige Studienteilnahme wurde schriftlich von den volljährigen Studienteilnehmern bestätigt bzw. bei minderjährigen Studienteilnehmern durch das Einverständnis der Erziehungsbevollmächtigten ergänzt.

Für jede einzelne Testung wurden etwa 1-1,5 Zeitstunden angesetzt. Die Messungen wurden zur besseren Vergleichbarkeit stets im selben Raum von derselben Untersucherin durchgeführt. Es wurde sich im Wortlaut an das Protokoll der DFNS gehalten. Die Temperatur im Testraum betrug zwischen 19,5 und 22,5°C, und wurde mittels Raumthermometer vor jeder Testung gemessen und dokumentiert. Weitere Störfaktoren wie Telefone, laute Elektrogeräte, ablenkende Lichter etc. wurden im Vorfeld ausgeschaltet oder aus dem Raum entfernt.

Im Rahmen des von uns verwendeten klinischen Scores red-pmTNS wurde zunächst ein kurzer Testbogen abgefragt und nachfolgend eine klinisch-neurologische Untersuchung durchgeführt. Die QST wurde abschließend erhoben. Aufgrund der guten Mitarbeit der Patienten mussten während der Testungen keine Pausen eingefügt werden.

## **2.2 Datenerhebung mittels Red-pmTNS**

Wir verwendeten eine reduzierte Version des ped-mTNS. Dieser setzt sich zusammen aus einem Fragenkatalog über sensorische, motorische und autonome Funktionseinschränkungen, sowie einer kurzen neurologischen Untersuchung. Bei der ursprünglichen ped-mTNS-Version wird in dieser neurologischen Untersuchung neben der Reflex- und Krafttestung ebenfalls das Vibrations-, Schmerz- und Berührungsempfinden getestet. Da diese letzten drei sensorischen Wahrnehmungen bereits im QST-Protokoll integriert sind, verzichteten wir auf eine doppelte Testung und reduzierten den klinische Score, wie bereits von Lieber et al. dargestellt ([Lieber et al. 2018](#)). Die einzelnen Rubriken wurden mit einer Punktzahl von null bis vier bewertet und zu einer Gesamtpunktzahl addiert. Dabei repräsentierte 0 keinerlei klinische Symptome und vier die stärksten Symptome. Insgesamt konnte eine Maximalpunktzahl von 20 erreicht werden, bei einer Gesamtpunktzahl von 4 oder mehr gingen wir von einer klinisch auffälligen peripheren Neuropathie aus.

## **2.3 Datenerhebung mittels QST**

Für die QST Testung wählten wir die Dermatome L5/S1 am Fußrücken, da die CIPN klassischerweise ein distal symmetrisches Verteilungsmuster aufweist und häufig zuerst die langen Nervenfasern beeinträchtigt.

Die QST wurde entsprechend des Protokolls des DFNS durchgeführt. Die gesamte Testung setzt sich aus 7 Subtests zusammen, die insgesamt 13 verschiedene Parameter untersuchen:



- Temperaturempfinden für Wärme (WDT), Kälte (CDT), Hitzeschmerz (HPT), Kälteschmerz (CPT), paradoxe Hitzeempfindungen (PHS)
- Diskriminierung zwischen warmen und kalten Reizen (TSL)
- Mechanische Detektion für Berührungen (MDT), Schmerzreize (MPT), Schmerzintensität (MPS), Allodynie (Allo), Wind-Up-Ratio (WUR), Druckschmerz (PPT), Vibration (VDT)

Die thermische Testung wurde mittels TSA 2001-II durchgeführt (Thermal Sensory Analyer, Medoc Ltd., Israel). Das Gerät verfügt über eine Kontaktfläche von  $9.0\text{cm}^2$  (TSA II), über welche die thermischen Stimuli auf die Testregionen der Probanden appliziert wurden. Die Starttemperatur betrug  $32^\circ\text{C}$  und wurde mit je  $1^\circ\text{C/s}$  kälter oder wärmer. Zunächst wurde die Wahrnehmung von kalten und warmen Reizen getestet, gefolgt von dem Empfinden von Temperaturschwankungen zwischen kalt und warm, sowie paradoxen Hitzeempfindungen. Abschließend wurde die Wahrnehmung von Kälte- und Hitzeschmerz getestet. Alle Einzelwerte wurden als arithmetisches Mittel von drei aufeinanderfolgenden Messungen dokumentiert.

Die mechanische Detektion für leichte Berührungen wurde mit kleinen Haar-Filamenten, den so genannten von Frey Filamenten, unterschiedlicher Stärke gemessen (Opti-hair<sup>2</sup>-set, Marstock nerve test, Germany – Stärken 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128, 256 und 512mN – Durchmesser ca. 0.5mm). Begonnen wurde mit einer Reizstärke von 16 mN. Die Intensität wurde schrittweise reduziert, bis der Proband keinen taktilen Reiz mehr spürte. Der Stimulus wurde konstant appliziert bis sich eine S-Form des von Frey Filaments zeigte mit einem Hautkontakt von ca. zwei Sekunden. Es wurde der geometrische Mittelwert von fünf Werten gerade unter- und oberhalb der Reizschwelle dokumentiert.

Die Mechanische Schmerzwahrnehmung wurde anhand eines Nadelstimulators, den so genannten Pinpricks (MRC System GmbH, Deutschland) gemessen. Die Reizserie begann mit einer Pinprick-Stärke von 8 mN, und wurde bis zur Schmerzreizschwelle über 16, 32, 64, 128, 256 bis zu maximal 512 mN appliziert. Eine Testserie von fünf zu- und abnehmenden Stimulusintensitäten und Hautkontakt von ca. 1-2 sec wurde senkrecht zur Hautoberfläche durchgeführt. Auch hier wurde der geometrische Mittelwert von 5 Werten gerade unter- und oberhalb der Reizschwelle dokumentiert.

Für den Testparameter Schmerzintensität und Allodynie wurde das Reiz-Antwort-Verhalten getestet. Ein standardisiertes Set von Wattestäbchen (100 mN), Wattebausch (3 mN), Pinsel (200-400 mN, Somedic Schweden) und Pinprick wurde nach einer genauen Reihenfolge auf das

Testgebiet appliziert. Die Testperson musste die jeweiligen applizierten Einzelreize auf einer Schmerzskala von 0 bis 100 einordnen. Dabei stellte 0 keinen schmerzhaften Reiz dar, 1 den niedrigsten wahrnehmbaren Schmerzreiz und 100 den stärksten vorstellbaren Schmerzreiz. Insgesamt wurden in der Testserie 50 Einzelreize appliziert, davon 35 Pinprick-Reize und 15 Reize durch Wattebausch/Pinsel/Wattestäbchen. Eine Pause zwischen den einzelnen Reizen von ca. 10 sec wurde eingehalten, um kein eventuelles Wind-Up-Phänomen zu provozieren. Unter dem Wind-Up-Phänomen versteht man eine Summation von aufeinanderfolgenden Reizen, die durch spinale Vorgänge zu einer erhöhten Schmerzwahrnehmung führen. Für die Schmerzintensität wurde das geometrische Mittel aller Einzelwerte dokumentiert. Für die Allodynie wurde ebenfalls das geometrische Mittel herangezogen aus allen Einzelwerten für die Berührungsempfindungen Wattebausch/Pinsel/Wattestäbchen.

Das Wind-Up-Phänomen, die zeitliche Summation spinal verarbeiteter nozizeptiver Stimuli, die zu einer Sensibilisierung und somit zu einer erhöhten Schmerzwahrnehmung führen bis hin zur Allodynie, wurde mittels Pinpricks provoziert. Dabei wurde für Kinder die Stärke des sich wiederholenden Pinprick-Reizes entsprechend reduziert angepasst mit einer Stärke von 128 mN (bei erwachsenen Probanden 256 mN). Es wurde jeweils eine Serie aus 10 Pinprick-Reizen appliziert mit je einer Frequenz von 1 Hz. Nach jedem gesetzten Einzelreiz wurde vom Probanden eine Bewertung auf der Schmerzskala zwischen 0 und 100 abgegeben, dabei 0 wieder definiert als nicht schmerzhafter Reiz und 100 definiert als maximal vorstellbarer Schmerz. Am Ende der Reizfolge musste dann ebenso eine generelle Bewertung der Reizfolge anhand der zuvor verwendeten Schmerzskala erfolgen. Insgesamt wurden fünf solcher Reizfolgen durchgeführt. Nachfolgend wurde der Quotient aus der gesamten Reizfolge und dem Einzelreiz dokumentiert.

Das Vibrationsempfinden testeten wir anhand von Vibrationsreizen durch die Rydel-Seiffer-Stimmgabel, eine konventionelle 128 Hz Stimmgabel mit 8/8-Skala. Die Vibrationsfrequenz der standardisierten Stimmgabel betrug 64 Hz. Der Reiz wurde über dem medialen Malleolus appliziert und insgesamt drei Mal durchgeführt. Der Proband wurde angewiesen anzugeben, wann der Vibrationsreiz nicht mehr spürbar sei. Dieser Wert auf der 8/8-Skala wurde dokumentiert und nachfolgend das arithmetische Mittel der drei Einzelwerte als Endwert ausgerechnet.

Die Druckschmerzschwelle wurde mittels Druckalgometer getestet (Somedic, Schweden). Mit einer Kontaktfläche von ca. 1 cm<sup>2</sup> wurde ein Druck zwischen 0 und bis zu 2000 kPa ausgeübt, mit einer stufenweisen Steigerung des Druckes auf das Testareal von ca. 0,5 kg/cm<sup>2</sup> pro Sekunde. Als Endwert wird das arithmetische Mittel von drei Einzelwerten dokumentiert.

## **2.4 Transformierung der Rohdaten in Z-Scores**

Zur Analyse wurden die erhobenen Daten in eine Exceltabelle (Excel für Mac, Version 15.30) überführt und mithilfe der verfügbaren Referenzwerte alters- und geschlechtsspezifisch in die so genannten Z-Scores überführt. Die Berechnung der Z-Scores wurde nach dem Protokoll der DFNS durchgeführt.

Zur Analyse der Einzelparameter der QST ist es wichtig zu wissen, dass fast alle Werte linksverteilt waren und zunächst in eine Normalverteilung überführt werden mussten. Dabei logarithmierten wir die Werte der Einzelparameter. Hiervon ausgenommen waren die Parameter für paradoxe Hitzeempfindung, Kälte- und Hitzeschmerz, sowie für die Vibrationsdetektion. Bei allen Schmerzwerten wurde vor der log-Transformierung eine Bartell-Prozedur durchgeführt, d.h. alle Werte wurden mit einer kleinen Konstante +0,1 addiert, um das Logarithmieren auch bei 0-Werten, wie sie beispielsweise häufig bei leichten Berührungsreizen während der Reiz-Antwort-Serie vorkamen, durchführen zu können. Es wurden für jeden Parameter alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte genutzt und die Z-Scores berechnet. Der relative Mittelwert der jeweiligen Vergleichsgruppe wurde mit einem Z-Score von 0 dargestellt. Als pathologisch gelten jene Werte, die außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls gesunder Probanden liegen, nach Z-Scores sind dies Werte  $<-1,96$  oder  $>1,96$ . Paradoxe Hitzeempfindungen und Allodynie sind immer als pathologisch zu bewerten, da sie in der gesunden Vergleichsgruppe nicht auftreten. Positivsymptome, wie Hyperalgesie, Allodynie und Hyperästhesie spiegelten sich in positiven Z-Scores wieder, Negativsymptome wie Hypoalgesie, Hypästhesie entsprechend in negativen Z-Scores. Da bei paradoxen Hitzeempfindungen ein Verlust des thermischen Diskriminierungsverhalten vorliegt, wurde hier ein negativer Z-Score gewählt.

## **2.5 Statistische Analyse**

Statistische Analysen wurden mithilfe von SPSS (SPSS für Mac, Version 25.0) durchgeführt. Aufgrund von Mehrfachtestungen verminderten wir mit Hilfe einer Bonferri-Korrektur die Alphafehler-Kumulierung, sodass wir für  $p < 0,0038$  eine statistische Signifikanz unserer Testergebnisse erhielten. Alle normalverteilten Werte wurden mittels einseitigem t-Test analysiert. 5 Einzelparameter (PHS, MDT, ALL, WUR, VDT) waren auch nach log-Transformation mit einer Schiefe von  $<-1$  oder  $>1$  nicht normalverteilt. Hier wendeten wir einen einseitig parametrischen Test, den Wilcoxon Test, an. Zur Korrelationsmessung zwischen Risikofaktoren und den Testergebnissen der QST und des klinischen Scores wendeten wir die Pearson Korrelationsrechnung an. Bei der bilateralen Messung kam es in einigen Fällen zu

unterschiedlichen Ergebnissen zwischen dem rechten und dem linken Testareal. Da wir die Einschränkungen seitens der peripheren Nerven darstellen wollten, wählten wir pro QST Einzelparameter den jeweils schlechteren Wert der beiden Messungen, da wir postulierten, dass eine vorhandene Pathologie in einem frühen Stadium zunächst auch nur einseitig auftreten kann.

## **2.6 Einordnung der Daten in die LoGa-Klassifikation**

Gemäß Maier et al. teilten wir die Ergebnisse aus der QST in Positiv- und Negativsymptome ein (Maier et al., 2010). Dabei können die Kombinationen verschiedener sensorischer pathologischer Funktionsverluste und -zunahmen der thermischen und mechanischen Wahrnehmung besser dargestellt werden. Es wurde folgende Einteilung vorgenommen:

L1 = Verlust der thermischen Wahrnehmung (vermindertes Wärme-/Kälteempfinden, verminderte thermische Diskriminierungsfähigkeit)

L2 = Verlust der Berührungswahrnehmung (für leichte Berührungen und nozizeptive Stimuli)

L3 = Verlust der thermischen Wahrnehmung und der Berührungswahrnehmung

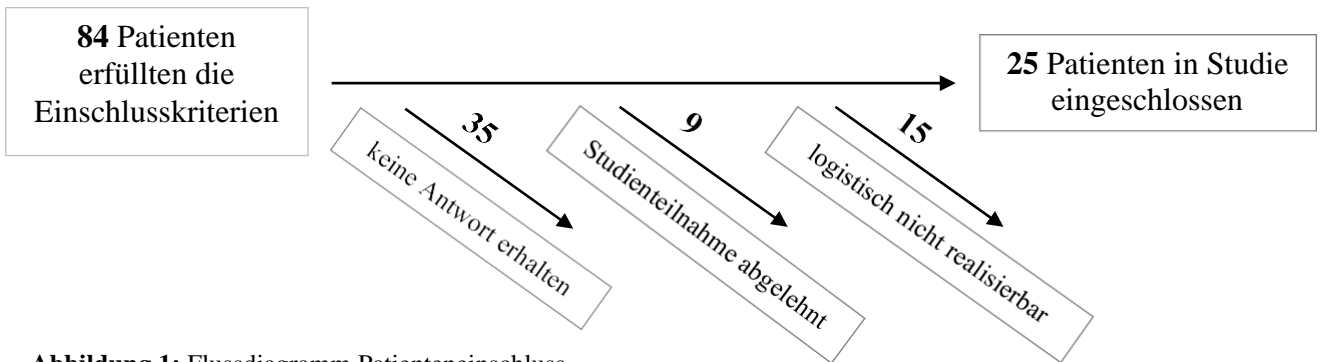
G1 = Verstärkung der thermischen Wahrnehmung für Hitze-/Kälteschmerz

G2 = Verstärkung der taktilen Wahrnehmung für leichte Berührungsreize, Druckschmerzempfinden, nozizeptive Stimuli, Allodynie

G3= Verstärkung der thermischen und taktilen Wahrnehmung

## **3. Ergebnisse**

Aus der uns vorliegenden Datenbank erfüllten 84 Patienten die Einschlusskriterien. Insgesamt wurden 25 Probanden in unserer Studie untersucht. Dies entspricht einer Teilnahmerate von 30%. Verglichen mit den Patienten, die nicht an der Studie teilgenommen haben, unterschied sich die untersuchte Kohorte nicht erheblich hinsichtlich Alter bei Testung und Alter bei Transplantation. Das Geschlechterverhältnis verschob sich von 1:1 unter allen eingeschlossenen Patienten zu 3:1 (m:w) unter allen getesteten Probanden. Es wurden zudem deutlich mehr untersuchte Probanden in der ersten Remission transplantiert verglichen mit der Gesamtkohorte, die die Einschlusskriterien erfüllte. Die aktive Rekrutierung erfolgte zwischen 08/2016 und 04/2017.



**Abbildung 1:** Flussdiagramm Patienteneinschluss

**Tabelle 1:**

Vergleich Studienteilnehmer mit Nichtteilnehmern (Einschlusskriterien erfüllt, nicht in Studie eingeschlossen)

	Studienteilnehmer	Nichtteilnehmer
Mittleres Alter (Spannweite) in Jahren	18 (8-33)	18 (6-34)
Geschlecht		
weiblich	19	30
männlich	6	29
Immunologische Subklassifikation		
B-Linien-ALL	17	46
T-ALL	6	9
Biphänotypische ALL	2	4
Mittleres Alter während SZT (Spannweite) in Jahren	11 (2-18)	7 (1-18)
Methoden der Stammzellgewinnung		
Knochenmark	17	38
Peripheres Blut	8	21
Stammzellspender		
verwandt	4	22
nicht verwandt	21	37
Remissionsstatus (CR) vor SZT		
CR 1	16	18
CR 2	9	36
CR 3	-	5

Verhältnis männlich:weiblich – Studienteilnehmer 3,2:1

Verhältnis männlich:weiblich – alle eingeschlossenen Patienten 1,4:1

Verhältnis CR:CR2 – Studienteilnehmer 1,77:1

Verhältnis CR:CR2 – alle eingeschlossenen Patienten 0,74:1

### 3.1 Gesamtauswertung red-pmTNS

Mithilfe des angewendeten klinischen Scores identifizierten wir insgesamt 9 Probanden mit einem pathologischen Gesamt-Score von  $\geq 4$  Punkte. Insgesamt gaben 15 Probanden (60%) autonome Störungen an, 7 berichteten von sensorischen Symptomen (28%), und 3 (12%) von motorischen Einschränkungen. Klinische Zeichen wie Kraftminderung oder reduzierte Muskeleigenreflexe zeigten sich in 8 Probanden (32%). Auf Nachfrage wurden dauerhafte Schmerzzustände von allen Probanden verneint. Zur Schmerzerhebung verwendeten wir den painDETECT Fragebogen (Stiefelhagen et al., 2014).

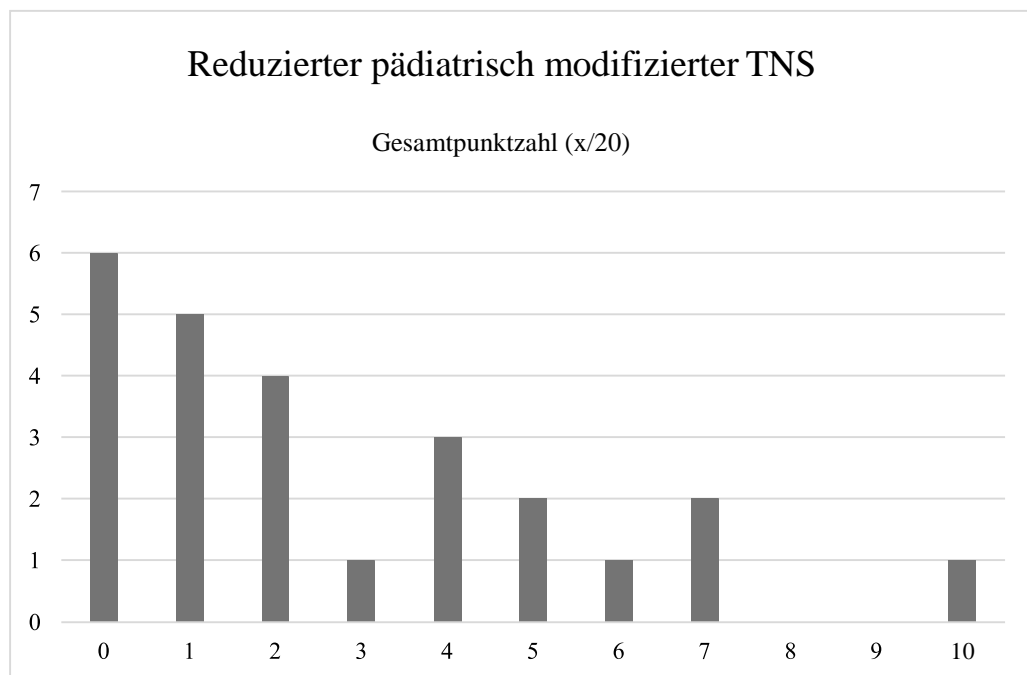


Abbildung 2: Balkendiagramm von der Gesamtauswertung des red-pmTNS

### 3.2 Gesamtauswertung QST

In der QST zeigten 24 von 25 (96%) untersuchten Probanden mindestens einen signifikant pathologischen Wert, 17 (68%) mindestens zwei signifikant pathologische Werte, und 14 (56%) mindestens drei pathologische Werte mit einem Z-Score  $>1,96$  bzw.  $<-1,96$ , siehe Tabelle 2. Mit 56% zeigten über die Hälfte der Probanden ein vermindertes Vibrationsempfinden, und 40% ein vermindertes Berührungsempfinden. Ungefähr ein Viertel der Probanden hatten eine eingeschränkte thermische Wahrnehmung mit einem verminderten thermischen Diskriminierungsvermögen, zwei Probanden zeigten ein eingeschränktes Kälteempfinden. Bei einem Drittel der Probanden beobachteten wir eine erhöhte Schmerzwahrnehmung gegenüber nozizeptiven Stimuli durch das Druckalgometer, ungefähr ein Viertel zeigte ein erhöhtes

Schmerzempfinden gegenüber mechanisch nozizeptiven Stimuli vermittelt durch Pinpricks. Nur wenige Probanden zeigten ein erhöhtes Kälteschmerzempfinden mit insgesamt 8%, 12% ein vermindertes Hitzeschmerzempfinden. Insgesamt wurden bei 32% der Probanden paradoxe Hitzeempfindungen beobachtet.

**Tabelle 2:** Auswertung der Einzelnen QST-Parameter

OST Parameter	Mittelwert ± SD	Schiefe	95%- Konfidenzintervall (log-Werte)	p-Wert (t-Test)
<b>CDT</b>	-0.496 ± 1.588	-0.274	-1.118/0.127	0.132
<b>WDT</b>	-0.417 ± 1.274	0.030	-0.916/0.082	0.115
<b>TSL</b>	-0.743 ± 1.495	-0.075	-1.329/-0.157	0.020
<b>CPT</b>	0.259 ± 1.304	-0.163	-0.252/0.770	0.331
<b>HPT</b>	0.418 ± 1.295	-0.339	-0.089/0.926	0.119
<b>MPT</b>	0.609 ± 1.433	-0.536	0.048/1.171	0.044
<b>MPS</b>	1.384 ± 1.001	0.588	0.991/1.776	0.00000037878*
<b>PPT</b>	1.959 ± 1.667	0.800	1.306/2.613	0.000005*

QST Parameter	Mittelwert ± SD	Schife	Interquartile (25 <sup>th</sup> /75 <sup>th</sup> Perzentile)	p-Test (Wilcoxon-Test)
<b>PHS</b>	0.000 ± 2.824	-1.556	-2.432/0.208	0.182
<b>MDT</b>	-1.548 ± 4.087	-1.803	-4.973/-0.582	0.000*
<b>ALLO</b>	-0.200 ± 0.978	4.907	-0.217/0.000	0.008
<b>WUR</b>	-0.148 ± 1.571	2.440	-0.74/1.171	0.716
<b>VDT</b>	-2.281 ± 4.815	-1.224	-5.283/-0.461	0.000*

- Funktion der kleinen Nervenfasern (A%- und C-Fasern)
- Funktion der großen Nervenfasern (A $\beta$ -Fasern)

Isolierte Positivsymptome wie Hyperalgesie, Allodynie oder paradoxe Hitzeempfindungen wurden bei 16% der Probanden erfasst, isolierte Negativsymptome wie Hypästhesie und Hypalgesie bei 28%. Mit 52% zeigte der überwiegende Teil der Probanden eine Kombination aus Positiv- und Negativsymptomen. Der Median für abnorme QST-Parameter lag bei 3 mit einer Spannweite von 0 bis 7 und einer Streuung von 1,915.

### 3.3 Gesamtauswertung mittels LoGa-Klassifikation

Die QST Parameter teilten wir zudem wie oben beschrieben gemäß Maier et al. in Funktionszunahme und Funktionsverlust für thermische und mechanische Wahrnehmung ein (Maier et al., 2010). Dabei kam die Kombination L3G2, Funktionsverlust für sowohl thermische

als auch mechanische Reize sowie eine Funktionszunahme für mechanische Stimuli im Sinne einer Hyperalgesie oder Allodynie mit 28% am häufigsten vor. In dieser Untergruppe hatten 5 von 7 Probanden (71%) auch einen auffälligen klinischen Score mit einem Gesamtergebnis von 4 oder mehr Punkten. Anders herum zeigten die im klinischen Score auffälligen Probanden zu 30% das L3G2-Muster in der LoGa-Klassifikation. Die zweithäufigste Kombination stellte die L2G2-Kombination dar, eine Kombination aus vermindertem Vibrationsempfinden oder Sensibilitätsverlust für leichte Berührung, sowie eine Funktionszunahme im Sinne einer Hyperalgesie oder Allodynie gegenüber mechanischen Stimuli.

**Tabelle 3:** Einordnung der Studienergebnisse in die LoGa-Klassifikation

Funktionsverlust ↓ ———— Funktionszunahme →	G0 (kein)	G1 (t)	G2 (m)	G3 (t+m)
	L0 (kein)	1 (4%)	2 (8%)	2 (8%)
L1 (t)	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)	0
L2 (m)	3 (12%)	0	2 (8%)	1 (4%)
L3 (t+m)	4 (16%)	0	7 (28%)	0

thermische somatosensorische Funktion (t)  
 taktile somatosensorische Funktion (m)  
 thermische und mechanische somatosensorische Funktion (t+m)

L0 = kein somatosensorischer Funktionsverlust; L1 = Verlust der thermischen Wahrnehmung; L2 = Verlust der taktilen Wahrnehmung; L3 = Verlust der thermischen und taktilen Wahrnehmung; G0 = keine Funktionszunahme; G1 = thermische Hyperalgesie; G2 = taktile Hyperalgesie/Allodynie; G3 = thermische und taktile Hyperalgesie/Allodynie

### 3.4 Small- und Large-Fiber Neuropathie

Eine isolierte LFN wurde bei 2 Probanden (8%) beobachtet, eine isolierte SFN bei 7 Probanden (28%). Eine Kombination aus SFN und LFN wurde bei 15 Probanden (60%) beobachtet.

### 3.5 Risikofaktoren einer peripheren Neuropathie

Nach der Korrelationsanalyse konnten wir keine klinischen Risikofaktoren (kumulative Vincristindosis, chronische Graft-versus-Host-Disease (cGvHD), Alter, Geschlecht, Remissionsstatus vor SZT, Stammzellquelle, HLA-Kompatibilität, Strahlendosis in Gy, immunologische Subklassifikation) weder für den klinischen Score noch die QST ausmachen. In der Pearsons Korrelation war eine kürzere Regenerationszeit zwischen Transplantation und Studientestung mit einer erhöhten Sensibilität für nozizeptiven Stimuli durch Pinprick-Reize



(Pearsons-Koeffizient -0,572; p-Wert 0,003) und einem verminderten Vibrationsempfinden (Pearsons-Koeffizient 0,507; p-Wert 0,009) assoziiert.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit aktuellen Studien**

Aufgrund der zunehmenden Überlebenswahrscheinlichkeit bei akuter Leukämieerkrankung und Stammzelltransplantation und den damit immer wichtiger werdenden Langzeitfolgen und dauerhafte Beeinträchtigungen der Lebensqualität widmen sich viele verschiedene Studiengruppen diesem Forschungsgebiet. Zur Detektion der SFN und LFN bedienten wir uns zwei verschiedener Methoden, der QST und eines abgewandelten klinischen Scores, dem red-pmTNS.

In einer Longitudinalstudie von Gilchrist et al. aus 2017 wurden Patienten am Therapieende, 3 und 6 Monate nach Therapieende mittels pmTNS untersucht ([Gilchrist et al. 2017](#)). Es zeigten sich mit 85% der Probanden am Therapieende ein Großteil der Patienten auffällig, während 6 Monate nach Therapieende nur noch 12% auffällige Gesamtwerte zeigten. Diese Ergebnisse geben Hinweise auf die hohe Regenerationsfähigkeit nach akuter Neurotoxizitäten in der Zeit nach Therapieende. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von Seretny et al. in einem Übersichtsartikel mit 31 eingeschlossenen Studien erhoben, die 68% der Probanden am Therapieende mit Zeichen einer CIPN identifizierten, nach 6 Monaten zeigten noch 30% der insgesamt 4179 eingeschlossenen Patienten Zeichen einer CIPN ([Seretny et al. 2014](#)). Sicherlich ist hier als Schwäche der Übersicht zu nennen, dass aufgrund der Heterogenität der verwendeten diagnostischen Mittel zur Erfassung der CIPN diese nicht mit in die Analyse eingeflossen sind. Diese Ergebnisse unterstützen unsere Beobachtung eines verbesserten Vibrationsempfindens und reduzierter Schmerzhaftigkeit gegenüber nozizeptiven Berührungen mit zunehmender Genesungsdauer.

Weitere Studiengruppen untersuchten Probanden auf klinischen Zeichen einer CIPN nach Leukämiebehandlung in der Kindheit mit ähnlichen klinischen Scores ([Tay et al. 2017](#); [Jain et al. 2014](#); [Varedi et al. 2018](#)). Bei 27-41% der Probanden zeigten sich Zeichen einer peripheren Neuropathie. Diese Zahlen spiegelten sich auch in unseren Beobachtungen wider.

Dem entgegenstehend beobachtete die Studiengruppe um Ramchandren et al. ungefähr 7,4 Jahre nach Ende der Leukämiebehandlung bei fast allen Probanden Zeichen der peripheren Neuropathie der durch den „Neuropathy Impairment Score“ (NIS) erfasst wurde ([Ramchandren et al. 2009](#)). Dabei ist es wichtig hervorzuheben, dass bei dem NIS insbesondere die motorische Funktion im

Vordergrund steht und somit in Diskrepanz zu dem hier verwendeten Score red-pmTNS steht, in dem die somatosensorische Komponente einen größeren Anteil ausmacht. Diese Diskrepanz zwischen den verwendeten Scores könnte zudem die Diskrepanz der Ergebnisse erklären.

In einer vorangegangenen Studie unserer Forschungsgruppe untersuchten wir Langzeitüberlebende einer akuten lymphatischen Leukämie im Kindesalter auf Zeichen einer peripheren Neuropathie und Schmerzsensibilisierung mittels Neurographie und QST, sowie dem gleichen klinischen Score red-pmTNS ([Lieber et al. 2018](#)). Der Unterschied zu dieser Studienkohorte war die ausschließliche Behandlung mittels Chemotherapie ohne anschließende allogene Stammzelltransplantation. Dabei betrug die mediane Zeitspanne seit Ende der intensiven Therapie ungefähr 2,5 Jahre verglichen mit durchschnittlich 8,25 Jahre in der von uns untersuchten Kohorte. Bei den ausschließlich Chemotherapie-behandelten Kindern zeigten 33% einen auffälligen Gesamtwert im klinischen Score, und ist somit fast deckungsgleich mit unseren 36% identifizierten Probanden. Aus diesem Grund gehen wir von der Annahme aus, dass eine Stammzelltransplantation keine weiteren klinischen Zeichen für eine periphere Neuropathie provoziert, die mittels Scores wie dem red-pmTNS ermittelt werden können.

In unserer Kohorte beobachteten wir bei 36% der Patienten Auffälligkeiten mittels des klinischen Scores, durch die QST waren es insgesamt 96%. Diese Diskrepanz von 60% kann entweder zeigen, dass die QST zu viele Probanden als falsch positiv einstuft, oder dass der klinische Score eine zu geringe Sensitivität aufweist und somit eine große Anzahl klinisch stummer peripherer Neuropathien in unserer Kohorte vorliegt.

Bereits viele Forschungsgruppen widmeten sich der diagnostischen Herausforderung der SFN. Devigili et al. verglichen im Jahr 2008 in ihrer retrospektiven Analyse die klinische Untersuchung, Hautbiopsie und QST hinsichtlich ihrer diagnostischen Effizienz zur Detektion einer SFN ([Devigili et al. 2008](#)). Dabei lieferten eine Kombination aus klinischen Symptomen, normaler NLG und entweder abnormer intraepidermaler Nervenfaserdichte oder QST die verlässlichsten Ergebnisse zur SFN-Erkennung.

Ebenso zeigten Devigili et al. in ihrer 2018 durchgeführten Studie hinsichtlich der SFN Diagnostik, dass eine Kombination von klinischen Symptomen und funktioneller und/oder struktureller Nervenfasertestung die höchste Detektionsrate einer SFN aufweist ([Devigili et al. 2019](#)). Dabei verglichen sie zum einen bereits mit einer sensorischen Neuropathie diagnostizierte Patienten mit den drei diagnostischen Mitteln der klinischen Testung, QST und intraepidermaler Nervenfaserdichtemessung (IENFD). Hier zeigte sich in der Kombination von klinischen Symptomen und QST eine Sensitivität von 42%, in der Kombination von klinischen Symptomen und der IENFD eine Sensitivität von 69%. Die auffällige QST allein zeigte hingegen nur eine

Sensitivität von 5%, die IENFD allein 20%. Aus der Kohorte zeigten 5% sowohl auffällige Testergebnisse in der QST und der IENFD, hingegen aber keine klinischen Symptome.

Wichtig hervorzuheben aus beiden Studien von Devigili et al. ist, dass bei der QST ausschließlich die thermischen Testungen und die taktile Testung mittels von-Frey-Filamenten durchgeführt wurden und somit nicht die gesamte Testbatterie angewendet wurde. So sind die Ergebnisse der QST hinsichtlich der diagnostischen Aussagekraft vorbehaltlich zu interpretieren.

Auch Fabry et al. untersuchten 2020 in ihrer retrospektiven Analyse die verschiedenen diagnostischen Mittel für die SFN: die QST, die Quantitative Schweißmessung, Laser evozierte Potenziale, die Elektrochemische Leitfähigkeit, und die autonome kardiovaskuläre Funktionstestung zur Messung der autonomen Nervenfunktion ([Fabry et al. 2020](#)). Dabei zeigte die QST mit 72% die höchste Sensitivität aller Diagnosemethoden, jedoch nur eine Spezifität von 39%. Anders herum zeigte die Hautbiopsie eine Spezifität von 91%, jedoch nur eine Sensitivität von 58%. Zeigten mindestens zwei der sechs Testmodalitäten auffällige Werte, wurde von einer definitiven SFN ausgegangen. Eine SFN wurde als nicht vorhanden beschrieben, wenn keine Testmodalität auffällig war. Eine mögliche SFN wurde beschrieben, wenn die klinischen Aspekte und Testergebnisse nicht kongruent waren und mindestens ein hinreichender Hinweis für eine SFN entweder klinisch oder in einer Testmodalität vorlag. Diese Studie zeigt, dass auch hier eine Kombination verschiedener diagnostischer Methoden am verlässlichsten eine SFN detektiert. Mit der kornealen Lichtmikroskopie ist es möglich, objektiv und nicht-invasiv die Dichte der trigeminalen C-Fasern auf der Kornea zu bestimmen ([Tavakoli et al. 2015](#)). Dabei werden die Nervenfaserdichte, Nervenfaserlänge, Aufzweigungsdichte und Tortuosität gemessen. Die Messung erfolgt automatisiert und ist somit wenig fehleranfällig. Eine Mitarbeit des Patienten ist nicht notwendig. Weitere Studien zur Ermittlung von standardisierten Abläufen, Analysen und normierten Referenzwerten für unterschiedliche Altersgruppen und unterschiedliche Ursachen der vorliegenden peripheren Neuropathie sind notwendig, um die Sensitivität und Spezifität dieser neuerlichen und vielversprechenden Untersuchungsmethode zu definieren. Deshalb wird diese Untersuchungsmethode bislang nur als Zusatzdiagnostik verwendet.

Die QST als unsere vordergründige Testmethode deckt durch die breite Testbatterie fast alle somatosensorischen Funktionen ab. Verglichen mit unserer vorangegangenen Studie von pädiatrischen Chemotherapie-behandelten ALL-Patienten ([Lieber et al. 2018](#)) zeigt unsere Kohorte ähnliche Verteilungen in den signifikanten einzelnen QST-Parametern. Hier sind insbesondere die MDT, PPT und TSL zu nennen. Ähnliche Häufigkeiten der LFN mit jeweils ca. 2/3 der Probanden waren zu beobachten. Nicht-kongruent waren hingegen die Beobachtungen hinsichtlich der SFN, die bei der aktuellen Kohorte bei 88% lag, in der früheren Kohorte mit

ausschließlicher Chemotherapie als Behandlungsmaßnahme lediglich bei einem Drittel. Eine zusätzliche Schädigung der kleinen Nervenfasern im Rahmen der SZT ist hier anzunehmen. Vergleicht man zwischen den beiden Kohorten die kumulative Vincristindosis mit 12.3 mg/m<sup>2</sup> (aktuelle Kohorte) und 12 mg/m<sup>2</sup> ([Lieber et al. 2018](#)), ist hier kaum eine Differenz vorhanden, sodass wir das Vincristin hier nicht als alleinige Ursache der SFN annehmen können. Weitere Medikamente wie Immunsuppressiva wie Ciclosporin A oder Tacrolimus könnten hier zu den zusätzlichen Nervenfaserschädigungen beitragen ([Arnold et al. 2013](#)). Des Weiteren ist eine immunvermittelte Nervenfaserschädigung nicht auszuschließen. Hoeijmakers et al. zeigten, dass eine intensitätsreduzierte Konditionierung gegenüber der myeloablativen Konditionierung zu erhöhten SFN-Raten und peripheren Nervenschäden nach SZT führten ([Hoeijmakers et al. 2012](#)). In einer prospektiven Studie von Bilic et al. wurden erwachsene Patienten mit cGvHD nach SZT mit der QST auf somatosensorische Funktionsbeeinträchtigungen hin untersucht ([Bilic et al. 2016](#)). Sehr interessant waren hier eine sehr ähnliche Verteilung der SFN und LFN: LFN allein 15%, SFN allein 28%, SFN und LFN kombiniert 60%. Jedoch konnten wir in unseren Analysen keine Korrelation zwischen einer vorhandenen cGvHD und den verschiedenen Neuropathieformen zeigen. Dies könnte jedoch auch durch die nur mit 3 Probanden sehr geringe Anzahl an cGvHD-Probanden innerhalb der Kohorte erklärt sein.

Auch die Schmerzsensibilisierung war in unserer Kohorte mit ca. 50% deutlich stärker ausgeprägt als in der untersuchten Kohorte von Lieber et al. mit ca. 30%, die ausschließlich Chemotherapie als Leukämiebehandlung erhielt. Dabei ist es wichtig, den Begriff Schmerzsensibilisierung von chronischen Schmerzen zu trennen. Woolf et al. vermuteten, dass es aufgrund von repetitiven Ab-Reizen zu einer Stimulierung der C-Fasern in Form einer Hyperalgesie kommen kann. Zusätzlich postulierten sie, dass sensorische Funktionsverluste durch reduzierte Reizschwellen für andere sensorische Reize wie Berührung zu kompensieren versucht werden ([Woolf 2011](#)). Tatsächlich konnte man in unserer Kohorte bei 76% der Probanden, die eine Schmerzsensibilisierung zeigten, zusätzlich Hypästhesien für taktile oder thermische Stimuli beobachten. Der genaue Pathomechanismus für die periphere und zentrale Schmerzsensibilisierung sowie die SFN ist nicht vollständig erforscht. Eine erhöhte Makrophagen- und Mastzellaktivität bei der immunvermittelten SFN könnte durch eine erhöhte Chemokinausschüttung zentral zu einer vermehrten Aktivierung von Mikrogliazellen führen. Die peripher veränderte chemotaktische Umgebung und veränderte zentrale Verarbeitungsprozesse sensorischer Stimuli würden gemeinsam zu einer veränderten Schmerzwahrnehmung im Sinne einer Sensibilisierung führen ([Grauer et al. 2010](#); [Hoeijmakers et al. 2012](#)).

Für die idiopathische SFN konnten Faber et al. in ihrer Studie aus dem Jahr 2012 bei ca. einem Drittel der Probanden genetische Veränderung im SCN9A-Gen nachweisen, die wiederum für Na<sub>v</sub>1.7 Natrium-Kanäle codieren ([Faber et al. 2012](#)). Diese veränderten Natriumkanäle wiesen durch eine vermehrte spontane Aktionspotenzialgenerierung sowie erniedrigter Depolarisationsschwelle eine erhöhte Aktivität auf. Diese genetischen Veränderungen könnten zusätzlich zu der SFN in unserer Kohorte beitragen.

Als weiterer Aspekt ist die subjektive Komponente bei der Schmerzsensibilisierung zu berücksichtigen. Der Schmerz als solcher ist ein komplexes Konstrukt aus objektiven und subjektiven Prozessen. Durch physische und psychische Erfahrungen im Rahmen der Krankenhausbehandlung kann es aufgrund des Krankenhausumfeldes zu veränderten Wahrnehmungen kommen. Die Hospitalisierung als solche wird durch lange Krankenhausaufenthalte und schmerzhafte Prozeduren während der Behandlung hervorgerufen. So ist es durch repetitive Knochenmarkspunktionen, Blutentnahmen etc. durchaus möglich, dass einige unserer Probanden, die in der Kindheit während der leukämischen Behandlung erlebten Ereignisse unterschiedlich verarbeiteten ([Vaudre et al. 2005](#)). So kann bei unserer Testung durchaus die psychische Komponente einen Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung und somit die Testergebnisse ausgeübt haben. Eine Quantifizierung eines solchen Einflusses ist jedoch schwierig. Schultz et al. erfragten durch Fragebögen bei Überlebenden nach ALL die selbst eingestufte Lebensqualität ([Schultz et al. 2017](#)). Dabei zeigte die untersuchte Kohorte trotz mindestens einer chronisch vorhandenen Erkrankung pro Patient mindestens gute bis sehr gute Einstufungen der Lebensqualität. Eine veränderte Wahrnehmung der Gesundheit wird deutlich. Wie oben erwähnt kategorisierten wir die Ergebnisse ebenfalls in die LoGa-Klassifikation ein, wie zuvor Maier et al. vorgestellt. Dabei trat die Kombination L3G2 und L3G0 am häufigsten auf. Auch bei Maier et al. zeigten sich diese Kombinationen vor allem bei peripherer Neuropathie, zentraler Schmerzsensibilisierung und peripher Nervenläsion (Maier et al., 2010). Die ähnliche LoGa-Musterverteilung könnte auf ähnliche Ursachen der veränderten Somatosensorik hindeuten, wie beispielsweise Chemotherapie. Dennoch sind die Ursachen für CIPN multifaktoriell. Viele Studien erforschten unterschiedliche Ätiologien und Einflüsse auf die Entstehung einer CIPN. Ein veränderter CYP3A5-Metabolismus, unterschiedliche Medikamentendosierungen, sowie die parallele Medikation mit CYP3A5-verstoffwechselten Medikamenten wie Azole sind hier als Beispiele zu nennen ([Egbelakin et al. 2011](#); [Mora et al. 2016](#); [van de Velde et al. 2017](#)). Bei der am häufigsten auftretenden L3G2-Muster-Kohorte gaben fast alle Probanden im red-pmTNS Schwierigkeiten im Alltagsleben an, wie Probleme im Reißverschluss Schließen, häufiges

Stolpern oder verminderte Muskelkraft. Abnormalitäten in der QST und Einschränkungen im alltäglichen Leben zeigen somit einen Bezug zueinander.

In der Kohorte von Lieber et al. berichteten 3 Probanden von chronischen Schmerzen, im Gegensatz zu keinem Probanden in unserer Kohorte. Aufgrund der erhöhten Schmerzsensibilisierung in unserer Kohorte sind diese Ergebnisse überraschend. In der Querschnittsstudie von Bakkers et al. gaben 60% der Patienten mit SFN zumindest zwischenzeitlich auftretende spontane Schmerzen wie „burning-feet“ an ([Bakkers et al. 2014](#)). Unsere relativ kleine Kohorte mit n=25 könnte ursächlich für diese Diskrepanz sein.

Wir konnten eine negative Korrelation zwischen Regenerationszeit und Ausmaß der Hyperalgesie für Pinprick-Reize sowie Hypästhesie für Vibrationsreize nachweisen. Eine Verbesserung der neuralen Funktionsbeeinträchtigung und chronischen Schmerzzuständen nach antileukämischer Therapie mit zunehmender Regenerationszeit wurde beschrieben ([Jain et al. 2014](#), [Ramchandren et al. 2009](#)). Nichtsdestotrotz sind Residuen der neuralen Funktionsbeeinträchtigungen und chronischen Schmerzen teilweise auch Jahre nach Therapieende zu beobachten. Bedauerlicherweise sind die therapeutischen Möglichkeiten einer CIPN begrenzt. Untersuchungen über die Wirksamkeit von Gabapentin oder Glutaminsäure sind widersprüchlich ([Kandula et al. 2016](#); [Angelescu et al. 2011](#)). Einzig für Duloxetin gibt es erste Hinweise für eine Verbesserung der CIPN ([Hershman et al. 2014](#)). In einer Cochrane-Analyse zeigte Duloxetin jedoch keine signifikanten therapeutischen Effekte ([Albers et al. 2014](#)). Eine subjektive Besserung der Sensibilität, der motorischen Funktion (Gehfähigkeit) und des subjektiven Wohlbefindens konnte hingegen für 1%-ige Menthol-Creme nachgewiesen werden ([Fallon et al. 2015](#)). Dabei stellt die zweimal tägliche Applikation auf die betroffenen Areale eine einfache und nebenwirkungsarme Behandlungsmöglichkeit dar. Des Weiteren zeigten nicht-pharmakologische Interventionen wie Physiotherapie mit Kraft-, Ausdauer-, Feinmotorik- und Gleichgewichtstraining Effekte, die sich positiv auf die alltägliche Funktion auswirkten ([Streckmann et al. 2014](#)).

#### **4.2 Limitationen der eigenen Arbeit**

Als Limitation ist sicherlich die sehr kleine Fallzahl von 25 Patienten zu nennen, sowie das Studiendesign als einmalige Querschnittsuntersuchung. Eine Longitudinalstudie, die den Verlauf der Funktionsbeeinträchtigungen für den individuellen Patienten über einen längeren Zeitraum dokumentiert, wäre sicherlich hilfreich zum besseren Verständnis über die Regenerationsfähigkeit der somatosensorischen Funktionseinbußen. Das Ziel unserer Studie war es, die somatosensorischen Funktionsbeeinträchtigungen bei ALL-Patienten nach SZT erstmalig darzustellen. Aufgrund der bereits umfassenden Untersuchung mittels klinischem Score und QST

verzichteten wir auf weitere Tests wie beispielsweise den 6-Minuten-Gehtest oder Balanceübungen (Ness et al., 2012). Die Auswirkungen der Testergebnisse in der QST und dem Score auf die tatsächliche Alltagsfunktion bleibt somit leider nur zu vermuten.

#### **4.3 Weiterführende wissenschaftliche Fragestellung**

Durch das Querschnittsdesign unserer Studie haben wir zwar für jeden Probanden ein individuelles Testergebnis auswerten können. Interessant wäre sicherlich, wie sich das somatosensorische Verhalten bereits vor Therapiestart, während der Therapie und zu verschiedenen Testungen nach der Therapie verhält. Hier wären longitudinale Studiendesigns wünschenswert, um die individuellen Veränderungen über die Zeit zu prüfen und mögliche Einflussfaktoren auf die Entwicklung der somatosensorischen Funktion zu identifizieren.

Wie erwähnt gibt es verschiedene Untersuchungsmethoden, um eine SFN zu detektieren. Die QST ist mit ihrer Sensitivität und einfachen Handhabung sicherlich ein adäquates Testmodul bei pädiatrischen Patienten. Der Goldstandard der Hautbiopsie liefert ergänzende Informationen und wäre bei erwachsenen Probanden eine mögliche zusätzliche Untersuchungsmethode.

Ebenso ist die korneale Lichtmikroskopie eine neue und spannende Untersuchungsmethode zur Erfassung der SFN. Zukünftige Studien sollten hier den Fokus legen, da diese Methodik durch ihre automatisierte Auswertung, Nicht-Invasivität und geringen Zeitaufwand vielversprechend erscheint. Die Langzeitfolgen einer Krebsbehandlung im Kindesalter sind sowohl physischer als auch psychischer Natur. Insbesondere die Lebensqualität im weiteren Leben ist hier wichtig. Eine ausführliche Erfassung der Lebensqualität nach Krebstherapie im Kindesalter verknüpft mit objektiven Testungen können Hinweise auf das Ausmaß objektiver Funktionseinbußen im alltäglichen Leben geben und sollten in der Zukunft intensiver untersucht werden.

Zusätzlich zu den oben genannten Testmodalitäten würden Alltagsfunktionstestungen wie Balancetestungen etc. die klinische Relevanz der Testergebnisse verdeutlichen und eine Verbindung zwischen objektivierbaren Ergebnissen und tatsächlicher Funktionsbeeinträchtigung im Alltag herstellen.

## Literaturverzeichnis

Albers JW, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower RC. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 31;(3):CD005228.

Allen DT, Kiernan JA. Permeation of proteins from the blood into peripheral nerves and ganglia. *Neuroscience.* 1994 Apr;59(3):755–64.

Angelescu DL, Faughnan LG, Jeha S, Relling MV, Hinds PS, Sandlund JT, Cheng C, Pei D, Hankings G, Pauley JL, Pui CH. Neuropathic pain during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2011 Dec 15;57(7):1147–53.

Arnold R, Pussell BA, Pianta TJ, Lin CS-Y, Kiernan MC, Krishnan AV. Association between calcineurin inhibitor treatment and peripheral nerve dysfunction in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2013 Sep;13(9):2426–32.

Bakkers M, Faber CG, Hoeijmakers JGJ, Lauria G, Merkies ISJ. Small fibers, large impact: quality of life in small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve.* 2014 Mar;49(3):329–36.

Barton-Burke M, Dwinell DM, Kafkas L, Lavalley C, Sands H, Proctor C, Johnson E. Graft-versus-host disease: a complex long-term side effect of hematopoietic stem cell transplant. *Oncology.* 2008;22(11 Suppl Nurse Ed):31–45.

Basantsova NY, Starshinova AA, Dori A, Zinchenko YS, Yablonskiy PK, Shoenfeld Y. Small-fiber neuropathy definition, diagnosis, and treatment. *Neurol Sci.* 2019 Jul;40(7):1343–50.

Bilic E, Delimar V, Desnica L, Pulanic D, Bilic E, Bakovic M, Curtis LM, Seiwert RS, Stipetic MM, Ceovic R, Pulanic TK, Aleric I, Milos O, Vrhovac R, Nemet D, Pavletic SZ. High prevalence of small- and large-fiber neuropathy in a prospective cohort of patients with moderate to severe chronic GvHD. *Bone Marrow Transplant.* 2016 Nov;51(11):1513–7.



Bishop T, Marchand F, Young AR, Lewin GR, McMahon SB. Ultraviolet-B-induced mechanical hyperalgesia: A role for peripheral sensitisation. *Pain*. 2010 Jul;150(1):141–52.

Blackmore D, Siddiqi ZA. Diagnostic Criteria for Small Fiber Neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2017 Mar;18(3):125–31.

Blankenburg M, Boekens H, Hechler T, Maier C, Krumova E, Scherens A, Magerl W, Aksu F, Zernikow B. Reference values for quantitative sensory testing in children and adolescents: Developmental and gender differences of somatosensory perception. *Pain*. 2010;149(1):76–88.

Blankenburg M, Kraemer N, Hirschfeld G, Krumova EK, Maier C, Hechler T, Aksu F, Magerl W, Reinehr T, Wiesel T, Zernikow B. Childhood diabetic neuropathy: functional impairment and non-invasive screening assessment. *Diabet Med*. 2012;29(11):1425–32.

de Brabander C, Cornelissen J, Smitt PA, Vecht CJ, van den Bent MJ. Increased incidence of neurological complications in patients receiving an allogenic bone marrow transplantation from alternative donors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(1):36–40.

Dennison JB, Kulanthaivel P, Barbuch RJ, Renbarger JL, Ehlhardt WJ, Hall SD. Selective metabolism of vincristine in vitro by CYP3A5. *Drug Metab Dispos*. 2006;34(8):1317–27.

Devigili G, Rinaldo S, Lombardi R, Cazzato D, Marchi M, Salvi E, Eleopra R, Lauria G. Diagnostic criteria for small fibre neuropathy in clinical practice and research. *Brain*. 2019 Dec 1;142(12):3728–36.

Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, Broglio L, Granieri E, Lauria G. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*. 2008 Jul;131(Pt 7):1912–25.

Diouf B, Crews KR, Lew G, Pei D, Cheng C, Bao J, Zheng JJ, Yang W, Fan Y, Wheeler HE, Wing C, Delaney SM, Komatsu M, Paugh SW, McCorkle JR, Lu X, Winick NJ, Carroll WL, Loh ML, Hunger SP, Devidas M, Pui CH, Dolan ME, Relling MV, Evans WE. Association of an inherited genetic variant with vincristine-related peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *JAMA*. 2015;313(8):815–23.

Egbelakin A, Ferguson MJ, MacGill EA, Lehmann AS, Topletz AR, Quinney SK, Li L, McCammack KC, Hall SD, Renbarger JL. Increased risk of vincristine neurotoxicity associated with low CYP3A5 expression genotype in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(3):361–7.

England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, Cohen JA, Fisher MA, Howard JF, Kinsella LJ, Latov N, Lewis RA, Low PA, Sumner AJ. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2005;64(2):199–207.

Faber CG, Hoeijmakers JGJ, Ahn H-S, Cheng X, Han C, Choi JS, Estacion M, Lauria G, Vanhoutte EK, Gerrits MM, Dib-Hajj S, Drenth JPH, Waxman SG, Merkies ISJ. Gain of function NaV1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy. *Ann Neurol*. 2012 Jan 22;71(1):26–39.

Fabry V, Gerdelat A, Acket B, Cintas P, Rousseau V, Uro-Coste E, Evrard SM, Pavy-Le Traon A. Which Method for Diagnosing Small Fiber Neuropathy? *Front Neurol*. 2020 May 5;11:342.

Fallon MT, Storey DJ, Krishan A, Weir CJ, Mitchell R, Fleetwood-Walker SM, Scott AC, Colvin LA. Cancer treatment-related neuropathic pain: proof of concept study with menthol—a TRPM8 agonist. *Support Care Cancer*. 2015 Sep 1;23(9):2769–77.

Frost BM, Lonnerholm G, Koopmans P, Abrahamsson J, Behrendtz M, Castor A, Forestier E, Uges DRA, de Graaf SSN. Vincristine in childhood leukaemia: no pharmacokinetic rationale for dose reduction in adolescents. *Acta Paediatr*. 2003;92(5):551–7.

Gilchrist L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in pediatric cancer patients. *Semin Pediatr Neurol*. 2012 Mar;19(1):9–17.

Gilchrist LS, Marais L, Tanner L. Comparison of two chemotherapy-induced peripheral neuropathy measurement approaches in children. *Support Care Cancer*. 2014;22(2):359–66.

Gilchrist LS, Tanner L. The pediatric-modified total neuropathy score: a reliable and valid measure of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children with non-CNS cancers. *Support Care Cancer*. 2013;21(3):847–56.

Gilchrist LS, Tanner LR, Ness KK. Short-term recovery of chemotherapy-induced peripheral neuropathy after treatment for pediatric non-CNS cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Jan;64(1):180–7.

Gomber S, Dewan P, Chhonker D. Vincristine induced neurotoxicity in cancer patients. *Indian J Pediatr*. 2010;77(1):97–100.

Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, Paul PJ, Sandmaier BM, Marr KA, Appelbaum FR, Storb R, McDonald GB. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2010;363(22):2091–101.

Grauer O, Wolff D, Bertz H, Greinix H, Kühl J-S, Lawitschka A, Lee SJ, Pavletic SZ, Holler E, Kleiter I. Neurological manifestations of chronic graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus-host disease. *Brain*. 2010 Oct;133(10):2852–65.

Gupta R, Bhaskar A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain. *BJA Educ*. 2016 Apr 1;16(4):115–9.

Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Gavin P, Lavino A, Lustberg MB, Paice J, Schneider B, Smith ML, Smith T, Terstriep S, Wagner-Johnston N, Bak K, Loprinzi CL. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(18):1941–67.

Hilgendorf I, Greinix H, Halter JP, Lawitschka A, Bertz H, Wolff D. Long-term follow-up after allogeneic stem cell transplantation. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(4):51–8.

Hoeijmakers JG, Faber CG, Lauria G, Merkies IS, Waxman SG. Small-fibre neuropathies-- advances in diagnosis, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol*. 2012 May 29;8(7):369–79.

Hovaguimian A, Gibbons CH. Diagnosis and treatment of pain in small-fiber neuropathy. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15(3):193–200.

Jain P, Gulati S, Seth R, Bakhshi S, Toteja GS, Pandey RM. Vincristine-induced neuropathy in childhood ALL (acute lymphoblastic leukemia) survivors: prevalence and electrophysiological characteristics. *J Child Neurol*. 2014 Jul;29(7):932–7.

Kandula T, Park SB, Cohn RJ, Krishnan AV, Farrar MA. Pediatric chemotherapy induced peripheral neuropathy: A systematic review of current knowledge. *Cancer Treat Rev*. 2016 Nov;50:118–28.

Koeppen S, Thirugnanasambanthan A, Koldehoff M. Neuromuscular complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer*. 2014;22(9):2337–41.

Lavoie Smith EM, Li L, Chiang C, Thomas K, Hutchinson RJ, Wells EM, Ho RH, Skiles J, Chakraborty A, Bridges CM, Renbarger J. Patterns and severity of vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Peripher Nerv Syst*. 2015;20(1):37–46.

Lieber S, Blankenburg M, Apel K, Hirschfeld G, Hernáiz Driever P, Reindl T. Small-fiber neuropathy and pain sensitization in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018 May;22(3):457–69.

Maier C, Baron R, Tolle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Gierthmühlen J, Flor H, Geber C, Hüge V, Krumova EK, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihöfner C, Richter H, Rolke R, Scherens A, Schwarz A, Sommer C, Tronnier V, Uçeyler N, Valet M, Wasner G, Treede RD. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain*. 2010;150(3):439–50.

Merli P, Algeri M, Del Bufalo F, Locatelli F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2019 Apr;14(2):94–105.

Misra UK, Kalita J, Nair PP. Diagnostic approach to peripheral neuropathy. *Ann Indian Acad Neurol*. 2008;11(2):89.

Mora E, Smith EML, Donohoe C, Hertz DL. Vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric cancer patients. *Am J Cancer Res*. 2016 Nov 1;6(11):2416–30.

Mücke M, Cuhls H, Radbruch L, Baron R, Maier C, Tölle T, Treede RD, Rolke R. Quantitative sensory testing (QST). English version. *Schmerz*. 2016. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00482-015-0093-2>

Ness KK, Hudson MM, Pui C-H, Green DM, Krull KR, Huang TT, Robison LL, Morris EB. Neuromuscular impairments in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: associations with physical performance and chemotherapy doses. *Cancer*. 2012 Feb 1;118(3):828–38.

Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, Corbacioglu S, Duarte R, Dolstra H, Lankester AC, Mohty M, Montoto S, Peffault de Latour R, Snowden JA, Styczynski J, Yakoub-Agha I, Kröger N. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T's come into focus. *Bone Marrow Transplantation*. 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41409-020-0826-4>

Perl ER, Kumazawa T, Lynn B, Kenins P. Sensitization of High Threshold Receptors with Unmyelinated (C) Afferent Fibers. In: Iggo A, Ilyinsky OB, editors. *Progress in Brain Research*. Elsevier; 1976. p. 263–77.

Ramchandren S, Leonard M, Mody RJ, Donohue JE, Moyer J, Hutchinson R, Gurney JG. Peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Peripher Nerv Syst*. 2009 Sep;14(3):184–9.

Ridehalgh C, Sandy-Hindmarch OP, Schmid AB. Validity of Clinical Small-Fiber Sensory Testing to Detect Small-Nerve Fiber Degeneration. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2018 Oct;48(10):767–74.

Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede RD, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Bötterfür IC, Braune S, Flor H, Hüge V, Klug R, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihöfner C, Rolko C, Schaub C, Scherens A, Sprenger T, Valet M, Wasserka B. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*. 2006;123(3):231–43.

Schnitzler A, Ploner M. Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. *J Clin Neurophysiol*. 2000 Nov;17(6):592–603.

Schultz KAP, Chen L, Kunin-Batson A, Chen Z, Woods WG, Gamis A, Kawashima T, Oeffinger KC, Nicholson HS, Neglia JP. Health-related Quality of Life (HR-QOL) and Chronic Health Conditions in Survivors of Childhood Acute Myeloid Leukemia (AML) with Down Syndrome (DS): A Report From the Children’s Oncology Group. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017 Jan;39(1):20–5.

Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, Colvi LA, Fallon M. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2014 Dec;155(12):2461–70.

Siegel DA, King J, Tai E, Buchanan N, Ajani UA, Li J. Cancer incidence rates and trends among children and adolescents in the United States, 2001-2009. *Pediatrics*. 2014 Oct;134(4):e945–55.

Socié G, Stone JV, Wingard JR, Weisdorf D, Henslee-Downey PJ, Bredeson C, Cahn JY, Passweg R, Rowlings PA, Schouten HC, Kolb HJ, Klein JP. Long-Term Survival and Late Deaths after Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *N Engl J Med*. 1999 Jul 1;341(1):14–21.

Sostak P, Padovan CS, Yousry TA, Ledderose G, Kolb HJ, Straube A. Prospective evaluation of neurological complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Neurology*. 2003;60(5):842–8.

Stiefelhagen P. painDETECT® – eine der weltweit größten Schmerzdatenbanken. Vol. 7, *Angewandte Schmerztherapie und Palliativmedizin*. 2014. p. 51–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s15223-014-0479-5>

Streckmann F, Kneis S, Leifert JA, Baumann FT, Kleber M, Ihorst G, Herich L, Grüssinger V, Gollhofer A, Bertz H. Exercise program improves therapy-related side-effects and quality of life in lymphoma patients undergoing therapy. *Ann Oncol.* 2014 Feb;25(2):493–9.

Tavakoli M, Ferdousi M, Petropoulos IN, Morris J, Pritchard N, Zhivov A, Ziegler D, Pacaud D, Romanchuk K, Perkins BA, Lovblom LE, Bril V, Singleton JR, Smith G, Boulton AJ, Efron N, Malik RA. Normative values for corneal nerve morphology assessed using corneal confocal microscopy: a multinational normative data set. *Diabetes Care.* 2015 May;38(5):838–43.

Tay CG, Lee VWM, Ong LC, Goh KJ, Ariffin H, Fong CY. Vincristine-induced peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2017 Aug;64(8). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.26471>

Topp KS, Tanner KD, Levine JD. Damage to the cytoskeleton of large diameter sensory neurons and myelinated axons in vincristine-induced painful peripheral neuropathy in the rat. *J Comp Neurol.* 2000 Sep 4;424(4):563–76.

Van Cleve L, Bossert E, Beecroft P, Adlard K, Alvarez O, Savedra MC. The pain experience of children with leukemia during the first year after diagnosis. *Nurs Res.* 2004 Jan;53(1):1–10.

van de Velde ME, Kaspers GL, Abbink FCH, Wilhelm AJ, Ket JCF, van den Berg MH. Vincristine-induced peripheral neuropathy in children with cancer: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017 Jun;114:114–30.

Varedi M, Lu L, Howell CR, Partin RE, Hudson MM, Pui CH, Krull KR, Robison LL, Ness NK, McKenna R. Peripheral Neuropathy, Sensory Processing, and Balance in Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2018 Aug 1;36(22):2315–22.

Vasquenza K, Ruble K, Chen A, Billett C, Kozlowski L, Atwater S, Kost-Byerly S. Pain Management for Children during Bone Marrow and Stem Cell Transplantation. *Pain Manag Nurs.* 2015 Jun;16(3):156–62.

Vaudre G, Trocmé N, Landman-Parker J, Maout F, Tabone MD, Tourniaire B, Gouraud F, Dollfus C, Auvrignon A, Leverger G. [Quality of life of adolescents surviving childhood acute lymphoblastic leukemia]. *Arch Pediatr*. 2005 Nov;12(11):1591–9.

Voortman M, Fritz D, Vogels OJM, Eftimov F, van de Beek D, Brouwer MC, Drent M. Small fiber neuropathy: a disabling and underrecognized syndrome. *Curr Opin Pulm Med*. 2017 Sep;23(5):447–57.

Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, Sorrow ML, Horowitz MM, Bolwell B, Rizzo JD, Socié G. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 1;29(16):2230–9.

Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011 Mar;152(3 Suppl):S2–15.



## **Anhang**

### **Die reduzierte Version des pädiatrisch-modifizierten Total Neuropathie Score**

#### **Fragebogen**

##### Sensorische Symptome

„Hast du/haben Sie Stellen am Körper, die kribbeln oder sich taub anfühlen oder schmerzen?“

0 = keine

1 = Symptome begrenzt auf Finger/Zehen

2 = Symptome begrenzt bis zu den Handgelenken/Knöcheln

3 = Symptome begrenzt bis zu den Ellbogen/Knie

4 = Symptome oberhalb Ellbogen/Knie vorhanden

→ schlechtester Wert für die drei Sensationen wird dokumentiert

##### Funktionelle Symptome

“Hast du/haben Sie Schwierigkeiten die Knöpfe an der Kleidung zu schließen/einen Reißverschluss zu schließen?”

“Stolperst du/stolpern Sie häufiger?”

“Hast du/haben Sie Probleme Treppen zu steigen?”

Dokumentation nach jeder Frage. Es ist...

0 = nicht problematisch

1 = etwas problematisch

2 = problematisch

3 = ich benötige Hilfe

4 = ich kann es nicht selbstständig

→ der schlechteste Wert der drei Fragen wird dokumentiert

##### Autonome Symptome

“Fühlst du dich/fühlen Sie sich schwindelig, oder wird Ihnen schwarz vor Augen beim Aufstehen aus dem Bett?”

“Fühlen sie deine/Ihre Hände wärmer oder kälter an als normal?”

Dokumentation nach jeder Frage:

0 = niemals

1 = selten

2 = manchmal

3 = häufig

4 = immer

→ der schlechteste Wert der zwei Fragen wird dokumentiert

## **Klinische Testung**

### Kraft

Testareale: Großzehenextension, Fußextension, Fingerabduktion, Handextension

0 = normal

1 = leichte Schwäche

2 = moderate Schwäche

3 = große Schwäche

4 = keine Kraft

→ der schlechteste Wert von drei Kraftmessungen wird dokumentiert

### Reflexe

Reflex-Testzonen: Achillessehnenreflex, Patellarsehnenreflex

0 = normal (ASR +2, PSR +2)

1 = reduzierter Achillessehnenreflex, normaler Patellarsehnenreflex (ASR +1, PSR +2)

2 = fehlender Achillessehnenreflex, normaler Patellarsehnenreflex (ASR 0, PSR +2)

3 = fehlender Achillessehnenreflex, reduzierter Patellarsehnenreflex (ASR 0, PSR +1)

4 = fehlender Achillessehnenreflex, fehlender Patellarsehnenreflex (ASR 0, PSR 0)

→ der schlechteste Wert von drei Reflextestungen wird dokumentiert

GESAMTWERT: / 20
------------------

## Detailangaben der einzelnen Studienteilnehmenden

Patient	Geschlecht	Alter (bei QST) in Jahren	Alter (bei SZT) in Jahren	Regenerationszeit zwischen SZT und QST (in Jahren)	Diagnose	Remissionssstatus vor SZT	AB0-Inkompatibilität (Minor, Major, ident)	SZT-Quelle (Knochenmark /Peripheres Blut)	HLA-matches	Immunsuppression: Medikamente und Dauer Ciclosporin (CSA) + Prednisolon (Pred) in Monaten	Akute GvHD Grad (Organ)	Chronische GvHD Grad (Organ)	Kumulative Vincristindosis in mg	Radiatio in Gy (Kopf/ Körper)
1	weiblich	24	8	15.9	B-ALL	CR2	Major	KM	11/12	3 CSA + 1.5 Pred	2 (Haut, Darm)	keine	13	12/12
2	männlich	14	4	9.6	B-ALL	CR1	Major	KM	10/10	3 CSA + 18 Pred	2 (Haut,Darm)	1 (Haut)	6	12/12
3	männlich	18	5	12.6	T-ALL	CR1	Minor	KM	10/10	4 CSA	3(Haut, Darm, Leber)	keine	6	12/12
4	männlich	8	2	6.1	B-ALL	CR2	Minor	KM	10/10	3 CSA + 1.5 Pred	1 (Haut)	keine	5	12/12
5	weiblich	14	11	2.75	B-ALL	CR2	Minor	PB	10/10	2 CSA + 3 Pred	1 (Haut)	keine	7	12/12
6	männlich	18	17	1.3	others	CR1	Minor	KM	9/10	4 CSA	None	keine	2	12/12
7	männlich	22	17	4.5	others	CR1	Ident	KM	9/10	3 CSA + 2 Pred	1 (Haut)	keine	8	20/14
8	männlich	16	8	7.9	T-ALL	CR2	Minor	PB	8/10	2 CSA	1 (Haut)	keine	15	24/12
9	männlich	24	14	10.25	B-ALL	CR1	Ident	KM	10/10	2 CSA + 1 Pred	2 (Haut)	keine	6	12/12
10	männlich	20	10	10.4	T-ALL	CR1	Major	KM	10/10	2 CSA + 1 Pred	1 (Haut)	keine	6	12/12
11	männlich	13	3	9.4	B-ALL	CR1	Major	KM	10/10	2 CSA + 1 Pred	1 (Haut)	keine	10	12/12
12	männlich	33	14	19	T-ALL	CR1	Major	KM	10/10	3 CSA + 3 Pred	2(Haut, Darm)	keine	10	18/12
13	männlich	24	14	10.25	B-ALL	CR1	Minor	KM	9/10	- *	- *	keine	6	12/12
14	männlich	29	15	14.8	B-ALL	CR1	Minor	KM	10/10	2 CSA + 1 Pred	2 (Haut)	keine	8	12/12
15	weiblich	15	7	8.25	B-ALL	CR1	Minor	PB	9/10	2 CSA	0	keine	10	12/12
16	männlich	24	18	6	B-ALL	CR2	Minor	PB	8/10	2 CSA + 3 Pred	2 (Haut)	keine	13	12/12
17	männlich	15	9	5.9	B-ALL	CR2	Minor	PB	10/10	4 CSA + 12 Pred	1 (Haut)	1 (Haut)	16	12/12
18	weiblich	18	5	12.6	B-ALL	CR1	Minor-Major	KM	9/10	1.5 CSA + 6 Pred	1 (Haut)	keine	8	12/12
19	männlich	29	17	11.3	T-ALL	CR1	Major	KM	10/10	5 CSA + 15 Pred	1 (Haut)	keine	6	12/12
20	männlich	13	11	1.9	B-ALL	CR2	Minor	KM	9/10	24 CSA + 9 Pred	2 (Haut, Darm)	2 (Haut)	5	24/12
21	männlich	20	6	14.4	B-ALL	CR2	Major	KM	10/10	3 CSA + 2 Pred	1 (Haut)	keine	9	12/12
22	weiblich	18	11	7.2	B-ALL	CR1	Ident	KM	10/10	2 CSA	1 (Haut)	keine	6	12/12
23	männlich	16	13	3.4	T-ALL	CR1	Ident	PB	9/10	2 CSA + 1.5 Pred	1 (Haut)	keine	0	18/12
24	weiblich	21	15	5.7	B-ALL	CR2	Minor	PB	8/10	- *	- *	keine	6	12/12
25	männlich	6	5	1.2	B-ALL	CR1	Major	PB	9/10	3 CSA	1 (Haut)	keine	4	0

*\*Daten fehlen in Archivakte*

## **Eidesstattliche Erklärung**

„Ich, Victoria Ruscher, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Small-Fiber-Neuropathie und Schmerzsensibilisierung als Spätfolgen bei Überlebenden einer akuten lymphoblastischen Leukämie nach Stammzelltransplantation im Kindesalter“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer PD Dr. Pablo Hernáiz Driever, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

## **Anteilerklärung an der erfolgten Publikation**

Ruscher V, Lieber S, Kühl JS, Schulte J, Blankenburg M, Reindl T, Hernáiz Driever P. Long-term small-fiber neuropathy and pain sensitization in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia after stem cell transplantation. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2020

### **Ausführliche Anteilerklärung von mir, Frau Victoria Ruscher, im Einzelnen:**

#### **1. Erarbeitung der Fragestellung, Ein- und Ausschlusskriterien, Studiendesign**

Die Forschungsgruppe um PD Dr. Hernáiz Driever untersuchte bereits im Vorfeld Überlebende einer ALL im Kindesalter mittels QST und red-pmTNS. Die Erweiterung des untersuchten Patientenkollektives um stammzelltransplantierte Patienten war der Ausgangspunkt für die aktuelle Studie. Dabei verwendete ich den bereits in der Forschungsgruppe etablierten reduzierten klinischen Score, um eine doppelte Testung dreier Parameter der taktilen Detektion, die bereits im QST Protokoll in abgewandelter Form enthalten waren, zu vermeiden. Des Weiteren führte ich unser teilweise pädiatrisches Patientenkollektiv die QST durch, welche sich bereits in vorangegangenen Studien als geeignete Untersuchungsmethode insbesondere auch bei Kindern und Jugendlichen erwies. Die Ein- und Ausschlusskriterien erarbeitete ich in Kooperation und finaler Abstimmung mit den genannten Koautoren. Dabei orientierten wir uns an den Vorgaben für das Mindestalter von 6 Jahren, ab dem eine Untersuchung mit QST als valide eingestuft wird. Wir legten eine Regenerationszeit von mindestens einem Jahr seit Transplantation fest, sodass wir akute Toxizitäten und Infektionen nach Transplantation weitestgehend ausschließen konnten. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurde in der Planungsphase beratend hinzugezogen. Dabei wurden insbesondere die Fallzahlkalkulation und das Studiendesign als solches diskutiert und gemeinsam erarbeitet.

#### **2. Testmethoden red-pmTNS und QST**

Der klinische Score wurde analog des veröffentlichten pädiatrisch modifizierten Total Neuropathy Score verwendet, eine Reduzierung von 8 auf 5 Kategorien wurde wie oben bereits erwähnt durchgeführt (siehe Anhang, Seite 37).

Das Protokoll der QST und der Ablauf der Testung wurde mir freundlicherweise von Dr. Sascha Lieber dargelegt. Den detaillierten Testablauf, die Einweisung in die Geräte, sowie das sprachlich genau festgelegte Protokoll erlernte ich mit seiner Hilfe. Zur Vortestung wurden fünf Probestatpatienten untersucht, um den genauen Ablauf und die sprachlichen Anweisungen zu

verinnerlichen und so weitestgehend zu standardisieren. Die Testungen habe ich in kompletter Eigenregie und selbstständig durchgeführt.

### **3. Patientenkollektiv ermitteln und einschließen**

Die Datenbank aller stammzelltransplantierten Kinder des Otto-Heubner-Zentrums der Charité im Zeitraum zwischen 1996 und 2016 wurde mir freundlicherweise vom Sekretariat der Klinik für pädiatrische Onkologie und Hämatologie zur Verfügung gestellt. Hierbei ist insbesondere Frau Christiane Guirassy zu erwähnen, die mir sowohl die Datenbank zur Verfügung stellte, sowie mich anleitete die entsprechenden Patientenakten aus dem Archiv zu suchen. Die Auswahl der potenziellen Studienteilnehmenden wurde von mir nach den oben genannten Einschlusskriterien vorgenommen. Die postalische Kontaktierung erfolgte ebenfalls eigenständig, ein Termin wurde telefonisch mit jedem Teilnehmenden individuell festgelegt.

### **4. Ergebnisauswertung und statistische Analyse**

Die Ergebnisse der QST wertete ich entsprechend des Protokoll der DFNS aus. Dafür übertrug ich die Testergebnisse zunächst in eine Exceltabelle (Excel Version 15.30) und berechnete die Z-Scores wie im Protokoll angegeben.

Die Werte des klinischen Scores übertrug ich ebenfalls in die oben genannte Tabelle.

Zur weiteren statistischen Analyse verwendete ich das Programm SPSS (Version 25). Bei den normalverteilten Werten konnte ich mittels zweiseitigem t-Test und alpha-Fehlerkorrektur die Signifikanz der Ergebnisse der einzelnen QST-Parameter prüfen. Bei den nicht-normalverteilten Werten verwendete ich hierfür den Wilcoxon-Test. Die Korrelationsanalysen führte ich mit der Pearsons Korrelation durch.

### **5. Visualisierung der Ergebnisse**

Die Ergebnisse visualisierte und entwarf ich komplett eigenständig mit dem Programm Excel und Word. Für die Visualisierung der Tabelle 3 (Einordnung der Studienergebnisse in die LoGa-Klassifikation) nahm ich das ursprünglich veröffentlichte Layout von Maier et al. (Maier et al., 2010) als Beispiel, entwarf die Tabelle 3 daran angelehnt komplett selbstständig mit dem Programm Excel. Ebenso wurde für die Abbildung 2 (Balkendiagramm von der Gesamtauswertung des red-pmTNS) die Idee unserer vorangegangenen Studie von Lieber et al. (Lieber et al, 2018) herangezogen, die Abbildung 2 von mir dann eigenständig erstellt.

## **6. Verfassen des Manuskriptes und Publikation der Ergebnisse im Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**

Das Manuskript verfasste ich eigenständig unter Supervision von meinem ersten Betreuer und Doktorvater PD Dr. Hernáiz Driever. Dabei verwendete ich das Programm Microsoft Word xx. Die oben genannten Koautoren revidierten das Manuskript ebenfalls. Verbesserungsvorschläge wurden eingearbeitet, die aktuelle Literatur wurde stets studiert und das Manuskript aktualisiert. Am xx.12.2020 reichten wir das fertig gestellte Manuskript in Einverständnis aller namentlich genannten Koautoren bei dem Journal of Cancer Research and Clinical Oncology ein.

Am 06.01.2020 erhielten wir eine schriftliche Rückmeldung des Editorial Managers des Journals of Cancer Research and Clinical Oncology. Die Rückmeldung erfolgte in Form einer Revision mit aufgelisteten Anmerkungen, die bearbeitet bzw. beantwortet werden sollten. Die Bearbeitung der Revision erfolgte von mir selbstständig. Die Abbildungen änderte ich wie gewünscht entsprechend der angegebenen Formalien. Supervidiert wurde ich hierbei von PD Dr. Hernáiz Driever. Sowohl das Antwortschreiben als auch das revidierte Manuskript wurde von den Koautoren geprüft und in erteiltem Einverständnis erneut eingereicht.

Die positive Antwort über die Annahme unseres finalen Manuskriptes und geplante Publikation in dem Journal of Cancer Research and Clinical Oncology erreichte uns am 08.04.2020. Am 28.04.2020 wurde der Artikel publiziert.

Frau **Victoria Ruscher** hatte die alleinige Erstautorenschaft an der folgenden Publikation:

Ruscher V, Lieber S, Kühl JS, Schulte J, Blankenburg M, Reindl T, Hernáiz Driever P; Long-term small-fiber neuropathy and pain sensitization in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia after stem cell transplantation; Journal of Cancer Research and Clinical Oncology; 2020

## Auszug aus der Journal Summary List „Oncology“ 2018

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
87	JOURNAL OF ENVIRONMENTAL SCIENCE AND HEALTH PART C-ENVIRONMENTAL CARCINOGENESIS & ECOTOXICOLOGY REVIEWS	994	3.517	0.000780
88	Brain Tumor Pathology	739	3.509	0.001470
89	BREAST	4,845	3.494	0.011240
90	BREAST CANCER RESEARCH AND TREATMENT	20,102	3.471	0.032350
91	JOURNAL OF IMMUNOTHERAPY	3,142	3.455	0.004000
92	Cancer Cell International	2,825	3.439	0.005500
92	HEMATOLOGICAL ONCOLOGY	1,224	3.439	0.003850
94	PSYCHO-ONCOLOGY	11,194	3.430	0.020160
95	MOLECULAR CARCINOGENESIS	5,257	3.411	0.008000
96	EJSO	8,540	3.379	0.016660
97	Cancer Research and Treatment	2,241	3.363	0.005550
98	Cancer Medicine	4,337	3.357	0.014330
99	JOURNAL OF CANCER RESEARCH AND CLINICAL ONCOLOGY	7,358	3.332	0.011130
100	EXPERIMENTAL CELL RESEARCH	19,656	3.329	0.019220
101	ACTA ONCOLOGICA	7,632	3.298	0.014940
102	American Journal of Translational Research	5,434	3.266	0.012240
103	CURRENT OPINION IN ONCOLOGY	2,721	3.261	0.005220
104	MEDICAL ONCOLOGY	6,653	3.252	0.011800
105	Journal of Cancer	3,923	3.182	0.009360
106	Clinical Colorectal Cancer	1,508	3.176	0.003400
107	Journal of Geriatric Oncology	1,068	3.164	0.004200





## **Publikation**

„Long-term small-fiber neuropathy and pain sensitization in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia after stem cell transplantation“

Autoren: Victoria Ruscher, Sascha Lieber, Jörn-Sven Köhl, Johannes Schulte, Markus Blankenburg, Tobias Reindl, Pablo Hernáiz Driever

Publikationsdatum: 28.04.2020

Zeitschrift: Journal of Cancer Research and Clinical Oncology > Ausgabe 8/2020

Print ISSN: 0171-5216

Elektronische ISSN: 1432-1335

Verlag: Springer Berlin Heidelberg

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03216-8>

## **Leerseite Publikation**

## **Leerseite Publikation**

## **Leerseite Publikation**

## **Leerseite Publikation**

## **Leerseite Publikation**

## **Leerseite Publikation**

## **Leerseite Publikation**



## **Leerseite Publikation**

## **Leerseite Publikation**

## **Curriculum Vitae Victoria Ruscher**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Publikationsliste

- Ruscher V, Lieber S, Kühl J-S, Schulte J, Blankenburg M, Reindl T, et al. Long-term small-fiber neuropathy and pain sensitization in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia after stem cell transplantation. J Cancer Res Clin Oncol [Internet]. 2020 Apr 28; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-020-03216-8>
- Abstract: Long-term small-fiber neuropathy and pain sensitization in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia after stem cell transplantation. Abstracts der 93. Wissenschaftlichen TAgung der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Monatsschr Kinderheilkd 167, 1095-111(2019). <https://doi.org/10.1007/s00112-019-001786-x>

## **Danksagung**

Zunächst gilt mein Dank selbstverständlich den Patientinnen und Patienten und ihren Eltern, die es überhaupt ermöglicht haben so eine Studie durchführen zu können. Trotz langer Krankheit und vielen Erinnerungen an die Klinik, die sicherlich nicht zu den schönsten zählen, haben sich die Teilnehmenden nochmals der Konfrontation mit der Krankheit gestellt und ihren Teil zu der Krebsforschung beigetragen. Gerade logistische Schwierigkeiten aufgrund der teilweise Berlin-fernen Wohnorte wurden auf sich genommen. Für dieses Engagement bin ich zutiefst dankbar.

Darüber hinaus möchte ich meinen Betreuer und Doktorvater PD Pablo Hernáiz Driever hervorheben, der nicht nur mit fachlichen, sondern auch mit menschlichen Bereicherungen die Arbeit vorangetrieben und ermöglicht hat. Durch die enge Zusammenarbeit konnte ich in der wissenschaftlichen Arbeit vieles neues Lernen, ebenso wie ich auch über das Medizinische hinaus meinen Horizont erweitern konnte.

Frau Christiane Guirassy und Sascha Lieber haben mich insbesondere in der Anfangszeit der Promotionsarbeit unterstützt und mir dadurch die Arbeit in der ersten Zeit in dem neuen Feld der wissenschaftlichen Arbeit deutlich erleichtert.

Außerdem danke ich meinen Koautoren für die effiziente und kollegiale Zusammenarbeit.

Nicht zu vergessen sind meine Familie und engen Freunde, die mich in den letzten 4 Jahren begleitet und immer wieder motiviert und unterstützt haben. Durch diesen Rückhalt ist es mir möglich gewesen auch parallel zum Studium und der Arbeit als Assistenzärztin die nötige Kraft aufzubringen, um sowohl die Publikation im Journal of Cancer Research and Clinical Oncology als auch die Promotion zu realisieren.