

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

DISSERTATION

**Quantitativ sensorische Testung zur  
Erfassung einer Vincristin-bedingten  
peripheren Neuropathie bei Kindern und  
Jugendlichen mit akuter  
lymphoblastischer Leukämie oder  
Morbus Hodgkin**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Hanae Wagenzik

aus München

Datum der Promotion: 09.09.2016

## **Inhaltsverzeichnis**

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	5
Abstract (deutsch)	7
Abstract (englisch)	9
1. Einleitung	9
1.1 Vorbemerkung	11
1.2 Vincristin	11
1.3 Herkunft und Entwicklung	12
1.3.1 Pharmakokinetik	12
1.3.2 Zytotoxische Wirkung	13
1.3.3 Unerwünschte Wirkungen	14
1.3.3.1 Frühe neuropathische Symptome	14
1.3.3.2 Späte neuropathische Symptome	15
1.3.3.3 Reversibilität und Spätfolgen	16
1.3.4 Einflussfaktoren der Vincristin-Neurotoxizität	17
1.3.5 Pathophysiologie der Vincristin-Neuropathie	17
1.4 Elektroneurographische Untersuchungen	18
1.5 Quantitativ sensorische Testung	20
1.5.1 Klinisch-experimenteller Einsatz der Quantitativ sensorischen Testung	20
1.5.2 Validität und Reliabilität	21
1.6 Bisherige Beobachtungen	23
1.7 Ziel der Studie und Fragestellung	24
2. Material und Methoden	26
2.1 Patienten	26
2.2 Chemotherapie-Protokoll	27
2.2.1 Akute lymphoblastische Leukämie	27
2.2.2 Morbus Hodgkin	30
2.3 Untersuchungen	31
2.3.1 Klinisch-neurologische Untersuchung mittels Neuropathie-Summscore	31
2.3.1.1 Unterscore Schmerz	32
2.3.1.2 Unterscore Parästhesie	33
2.3.1.3 Unterscore Reflexe	33
2.3.1.4 Unterscore Kraft	33
2.3.1.5 Unterscore Vegetative Symptome	34
2.3.2 Messung der Temperatur- und Vibrationsschwelle	35
2.3.2.1 Temperaturschwellenmessung	35
2.3.2.2 Vibrationsschwellenmessung	36

2.3.3	Elektroneurographie	36
2.3.3.1	Elektroneurographie der motorischen Nerven	37
2.3.3.2	Elektroneurographie der sensiblen Nerven	37
2.4	Statistische Analyse	38
3.	Ergebnisse	40
3.1	Normwerte der Temperatur- und Vibrationsschwelle von Hand und Fuß	40
3.2	Ausprägung, Lokalisation und Dauer der Vincristin-bedingten neuropathischen Symptome	41
3.2.1	Dauer der Vincristin-Neuropathie	41
3.2.2	Frühsymptome der Vincristin-Neuropathie	42
3.2.2.1	Muskeleigenreflexe	42
3.2.2.2	Schmerzen	42
3.2.2.3	Sensibilitätsstörungen	43
3.2.2.4	Vegetative Symptome	43
3.2.3	Spätsymptome der Vincristin-Neuropathie	44
3.3	Elektroneurographische und quantitativ sensorische Messungen sowie klinisch-neurologischer Verlauf vor, während und nach der Vincristin-Therapie	48
3.3.1	Veränderungen des Neuropathie-Summscores	49
3.3.2	Veränderungen der elektroneurographischen Messwerte	50
3.3.3	Veränderungen der quantitativ sensorischen Messwerte	51
3.4	Korrelationsanalyse zwischen dem Neuropathie-Summscore und den elektroneurographischen bzw. den quantitativ sensorischen Messungen	54
3.5	Korrelationsanalyse zwischen den Neuropathie-Unterscores und den elektroneurographischen bzw. quantitativ sensorischen Messungen	57
4.	Diskussion	60
4.1	Der klinische Neuropathie-Score	60
4.1.1	Scores zur Erfassung Chemotherapie-induzierter Neuropathien	61
4.1.1.1	Die Toxizitätsskala der WHO	61
4.1.1.2	Die National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	61
4.1.1.3	Weitere Neurotoxizitäts-Skalen	62
4.1.2	Klinische Relevanz eines detaillierten Neuropathie-Scores	64
4.1.3	Der klinische Neuropathie-Summscore	66
4.1.3.1	Gewichtung der Erhebungsparameter des Neuropathie-Summscores	67
4.2	Quantitativ sensorische Testung bei Kindern und Jugendlichen	69
4.2.1.1	Normwerte der Temperatur- und Vibrationsschwelle bei Kindern und Jugendlichen	69
4.2.2	Abhängigkeit der quantitativ sensorischen Testung von Alter, Körperlänge und Geschlecht	72
4.3	Vergleich der quantitativ sensorischen Testung mit den neurographischen Messungen bei Kindern und Jugendlichen mit Vincristin-bedingter Neuropathie	73

4.3.1	Quantitativ sensorische Testungen – Ergebnisse im Vergleich mit der Literatur	73
4.3.2	Elektroneurographische Messungen – Ergebnisse im Vergleich mit der Literatur	74
4.3.3	Elektroneurographische Messungen – Ergebnisse und ihre pathophysiologische Erklärung	75
4.3.4	Quantitativ sensorische Testungen – Ergebnisse und ihre pathophysiologische Erklärung	78
4.3.4.1	Perspektive und klinische Relevanz	81
	Literaturliste	84
	Anhang	95
	Abbildungsverzeichnis	98
	Tabellenverzeichnis	99
	Lebenslauf	100
	Eidstattliche Erklärung	102
	Danksagung	103

## Abkürzungsverzeichnis

ALL-BFM	Bezeichnung des Studienprotokolls für die akute lymphoblastische Leukämie der Studiengruppe Berlin-Frankfurt-Münster
Ampl.	Amplitude
ASR	Achillessehnenreflex
BSR	Bizepssehnenreflex
CIPN	Chemotherapie induzierte periphere Neuropathie
DFNS	Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz
ECOG	European Cooperative Oncology Group
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
HD	Hodgkin Disease
HR	Hoch-Risikogruppe
KOF	Körperoberfläche
KS	Kaltschwelle
KSM	Kaltschwellenmessung
MAP	Muskelaktionspotential
mNLG	Motorische Nervenleitgeschwindigkeit
MR	Mittlere Risikogruppe
NAP	Nervenaktionspotential
NCI-CTC	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria
NHL	Non Hodgkin Lymphom
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
n.s.	nicht signifikant
NSS	Neuropathie Summenscore
Ped-mTNS	Pediatric-modified Total Neuropathie Score
PNP	Polyneuropathie
PSR	Patellasehnenreflex
QST	Quantitativ sensorische Testung
S	Stimulation

SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
SD	Standarddeviation
sNLG	Sensible Nervenleitgeschwindigkeit
SR	Standard Risikogruppe
SAP	Sensibles Nervenaktionspotential
TG	Therapiegruppe
TNS	Total Neuropathy Score
TSM	Temperaturschwellenmessung
VCR	Vincristin
VIPN	Vincristin induzierte Polyneuropathie
VS	Vibrationsschwelle
VSM	Vibrationsschwellenmessung
WHO	World Health Organization
WS	Warmschwelle
WSM	Warmschwellenmessung

## **Abstract (deutsch)**

**Hintergrund:** Vincristin (VCR) ist ein unverzichtbares Chemotherapeutikum in der pädiatrischen Onkologie. Es führt dosisabhängig zu einer schmerzhaften, peripheren, distal betonten, senso-motorischen Neuropathie. Betroffen sind neben großkalibrigen auch kleinkalibrige Nervenfasern.

Bisher gelten elektroneurographische Untersuchungen als Standard in der Diagnostik der Polyneuropathien. Mit ihr werden jedoch lediglich die Funktion dicker, myelinisierter Nervenfasern erfasst. Zur besseren Diagnostik peripherer Neuropathien wurden deswegen in den letzten Jahren zunehmend Studien mit der quantitativ sensorischen Testung (QST) durchgeführt. Die QST erfasst dabei nicht nur die Funktion großkalibriger, sondern auch kleinkalibriger Nervenfasern.

**Ziel und Fragestellung:** In der vorliegenden prospektiven Studie soll die Häufigkeit und Ausprägung der VCR-induzierten Polyneuropathie (VIPN) anhand eines in dieser Studie vorgestellten detaillierten Neuropathiescores evaluiert werden. Dann soll geprüft werden, wie gut die QST in Form der Temperaturschwellenmessung (TSM warm und kalt) und Vibrationsschwellenmessung (VSM) mit diesem klinischen Score korreliert im Vergleich zu den elektroneurographischen Messungen.

**Methode:** 29 Kinder und Jugendliche, die im Rahmen ihrer akuten lymphoblastischen Leukämie- bzw. M. Hodgkin Therapie VCR erhielten, wurden zu drei Zeitpunkten (vor Beginn der Chemotherapie, eine Woche nach dem ersten VCR-Block und drei Monate nach Beendigung der VCR-Therapie) wie folgt untersucht: eine klinisch-neurologische Untersuchung und Befragung anhand des Neuropathiescores, eine Messung der Temperatur- und Vibrationsschwelle an der Hand und am Fuß, als auch elektroneurographische Messungen jeweils zweier sensibler und motorischer Nerven an der unteren Extremität. Anschließend erfolgten Korrelationsmessungen nach Spearman um die Korrelation der jeweiligen Methode mit dem Neuropathiescore und seinen Untergruppen zu evaluieren.

**Ergebnis.** Die beste Korrelation mit dem Neuropathiescore zeigten die Warmschwellenmessung (Korrelationskoeffizient 0,65;  $p < 0,01$ ) und die VSM (Korrelationskoeffizient 0,60;  $p < 0,01$ ) am Fuß. Die frühen VCR-Nebenwirkungen wie Schmerzen, Parästhesien und vegetative Symptome wurden hierbei am besten durch die Warmschwellenmessung (Korrelationskoeffizient 0,64;  $p < 0,01$ ), die späten Symptome wie Kraftminderung am besten durch die VSM aufgezeigt (Korrelationskoeffizient 0,55;  $p < 0,01$ ).

Dagegen wiesen die elektroneurographischen Messmethoden mit dem Neuropathiescore nur sehr schwache Korrelationen auf (Korrelationskoeffizient 0,15-0,37;  $p < 0,01-0,05$ ). So wurden die bedeutsamen frühen neuropathischen Symptome durch die elektroneurographische Untersuchung gering oder gar nicht wiedergespiegelt (Korrelationskoeffizient 0,00-0,27 bei nicht vorhandener bzw. geringer Signifikanz), lediglich bei dem später auftretenden Kraftverlust zeigte sich eine geringe bis mittlere Korrelation (Korrelationskoeffizient 0,16-0,39;  $p < 0,01-0,05$ ).

**Schlussfolgerung:** Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse scheinen insbesondere die VSM und WSM am Fuß eine vielversprechende Methode zu sein, um ergänzend zu einem ausreichend detaillierten Neuropathiescore die neurologischen Defizite der VCR-Neuropathie aufzuzeigen. Weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv müssen zur Validierung und Reliabilitätsprüfung der QST zur Erfassung einer VIPN bei Kindern und Jugendlichen erfolgen.



## **Abstract (englisch)**

**Background:** Vincristine (VCR) is an important chemotherapy drug used widely in pediatric oncology. However its dose dependent side effect is a painful, peripheral, sensorimotor neuropathy. The distal neuropathy affects large, myelinated and small-calibre myelinated and unmyelinated nerve fibers. Electroneurographic examination is a standard method evaluating condition of peripheral nerves. However, the examination is painful and only the function of thick myelinated nerve fibers are detected. In recent years studies with quantitative sensory testing (QST) were increasingly performed to improve diagnosis of large and small fiber peripheral neuropathy.

**Objective:** In the present prospective study, the prevalence and severity of the VCR-induced neuropathy was evaluated on the basis of a newly developed neuropathy symptom score. It was then examined how well the measurements of dection thresholds of warm (WDT), cool and vibration (VDT) of the hand and food correlates with this clinical score compared to the electroneurographic measurements.

**Method:** 29 children and adolescents who received VCR as part of their acute lymphoblastic leukemia or M. Hodgkin Chemotherapy were examined at three time points (before the start of chemotherapy, one week after the first VCR-block and three months after cessation of VCR-therapy) as follows: a clinical neurological examination and questioning on the basis of the neuropathy score, the testing of WDT, CDT and VDT of the hand and foot and electroneurographic measurements of two sensitive and motor nerves of the lower extremity were performed. Subsequently Spearman's rank correlation coefficient (SRCC) was calculated to test the association between each method and the total symptom score and its subgroups.

**Results:** Measurement of both the WDT (SRCC 0.65;  $p < 0.01$ ) and VDT (SRCC 0.60;  $p < 0.01$ ) of the food were highly correlated with the neuropathy score. Early symptoms of the VIPN – pain, paresthesia, vegetative smyptoms – showed good correlation with the WDT (SRCC 0.64;  $p < 0.01$ ), whereas the late symptom – loss of muscle strength – was best correlated with the VDT (SRCC 0.55;  $p < 0.01$ ). In contrast very low correlation – and mainly not significant – could be detected between the electroneurographic assesment and the neuropathy score particulary for the important early neuropathy symptoms (SRCC from 0.00 to 0.36).

**Conclusion:** The quantitative measurement of VDT and WDT – in addition to a clinical examination – seem to be a promising method for quantifying the somatosensory dysfunction in pediatric patients with a VIPN. Further studies with a larger sample size must be performed to test the validity and reliability of the method..

# **1. Einleitung**

## **1.1 Vorbemerkung**

Die Prognose der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) und des Morbus Hodgkin (M. Hodgkin) im Kindesalter hat sich in den letzten Jahrzehnten drastisch verbessert. Lag die Fünf-Jahresüberlebensrate der ALL und des M. Hodgkin Anfang der 70er Jahre bei etwa 50%, konnte sie durch die Intensivierung und Optimierung der Therapie im Rahmen großer multizentrischer Studien auf über 80% (ALL) bzw. 90% (M. Hodgkin) gesteigert werden (20). Diese positive Entwicklung hat zur Folge, dass, nachdem Jahrzehnte nur die Verlängerung der Überlebenszeit im Vordergrund stand, nun mehr und mehr auch die Frage der Lebensqualität in den Fokus rückt (2). In diesem Rahmen gewinnt die Reduktion bzw. Vermeidung von Früh- und vor allem Spätschäden der Chemotherapie eine immer größere Bedeutung. Voraussetzung für die Erfassung solcher Chemotherapie-bedingten Schäden sind ein exaktes klinisches Monitoring und – im Idealfall – standardisierte, schnell verfügbare und v.a. für Kinder möglichst wenig belastende Untersuchungsmethoden. Unter diesen Aspekten soll in der vorliegenden Arbeit das Chemotherapeutikum VCR einer genauen Betrachtung unterzogen werden und zwar sowohl hinsichtlich seiner frühen und späten Toxizität, als auch hinsichtlich zuverlässiger Erfassungsmethoden derselben.

## **1.2 Vincristin**

Vincristin (VCR) stellt eines der wichtigsten Chemotherapeutika in der Behandlung der ALL und des M. Hodgkin im Kindesalter dar (3). Anfang der 60er Jahre wurde VCR zunächst als Einzelchemotherapeutikum bei Non-Respondern und Rezidiven verschiedener maligner Erkrankungen eingesetzt. Dabei zeigten gerade hämatologische Neoplasien, hier v.a. die akute lymphoblastische Leukämie, eine hohe Ansprechrate. Seit der Einführung der Kombinationschemotherapie Anfang der 70er Jahre ist VCR fester Bestandteil der Therapieprotokolle der ALL, des Non-Hodgkin-Lymphoms und des M. Hodgkin. Darüber hinaus spielt es eine wichtige Rolle in der Behandlung vieler neoplastischer Erkrankungen, wie des Wilmstumors, Ewing-Sarkoms, Neuroblastoms, Rhabdomyosarkoms und von Gehirntumoren (4,5).

### **1.3 Herkunft und Entwicklung**

VCR ist ein natürlich vorkommendes Alkaloid. Es wird aus den luftgetrockneten Blättern der auf Madagaskar beheimateten Immergrünart *Vinca rosea* isoliert (6). Neben VCR enthält die Pflanze *Vinca rosea* noch zwei weitere Alkaloide, das pharmakologisch inaktive Vindolin und das ebenfalls in der Chemotherapie verwendete Vinblastin (7). Seit dem 17. Jahrhundert wurden die Extrakte der *Vinca rosea* in der Volksmedizin v.a. zum Heilen von Wunden und zur Senkung des Blutzuckerspiegels verwendet (14). Das Interesse an der Gruppe dieser sogenannten Vincaalkaloide als Zytostatika entstand in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts, als ein peripherer leukopenischer Effekt des Alkaloids Vinblastin im Tiermodell nachgewiesen werden konnte (4). Im Jahr 1961 wurde VCR dann erstmals erfolgreich zur Therapie der P-1534 Leukämie bei DBA/2 Mäusen eingesetzt (8). Im gleichen Jahr wurde VCR zur Testung für klinische Studien freigegeben (4).

#### **1.3.1 Pharmakokinetik**

Pharmakokinetische Daten von VCR waren bis 1991 aufgrund fehlender spezifischer und sensitiver Nachweismethoden selten. Erst seit Einführung eines Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographen Anfang der 90er Jahre ist eine spezifische und sensitive Messung von VCR in biologischen Flüssigkeiten möglich (5). VCR verteilt sich nach einer intravenösen Injektion schnell aus dem Blut in die verschiedenen Gewebe und zeigt eine sehr lange intrazelluläre Verweildauer (4,9). Es akkumuliert besonders im Pankreas-, Milz-, Leber- und Nierengewebe und im Knochenmark. Dagegen ist seine Konzentration v.a. im ZNS gering (4). Die Biotransformation der Vincaalkaloide erfolgt ausschließlich in der Leber. Hierbei spielen die Cytochrome P450 3A eine wichtige Rolle (10). Wegen ihrer hohen Molekülmasse (>500 g/mol) werden die Vincaalkaloide und deren Metaboliten überwiegend biliär und nur zum geringen Teil auch renal ausgeschieden (6,11).

VCR zeigt eine hohe interindividuelle, z.T. auch intraindividuelle Variabilität der Clearance, des Verteilungsvolumens und der Plasmahalbwertszeit (12). Mehrere Faktoren scheinen einen Einfluss auf die Variabilität der pharmakokinetischen Parameter zu haben, die Ergebnisse hierzu sind allerdings widersprüchlich. Eventuell spielt das Alter eine Rolle.

So fanden Chrom et al. eine schnellere VCR-Clearance bei Kindern (< 10 Jahre) im Vergleich zu Erwachsenen, wobei Kinder unter einem Jahr eine langsamere Clearance aufwiesen als ältere Kinder (13). In neueren Studien konnte diese Altersabhängigkeit der Clearance jedoch nicht bestätigt werden (10,14). Weiterhin zeigte sich, dass erhöhte Plasmaspiegel der hepatischen alkalischen Phosphatase und gamma-Glutamyltransferase mit einer verlangsamten VCR-Clearance einhergehen (14,15,16). Schließlich kann es durch die gleichzeitige Gabe von anderen Medikamenten zu einer kompetitiven Hemmung (z.B. Cyclosporin A, Erythromycin, Azolfungizide) oder aber Induktion (z.B. Corticosteroide) des Cytochrom P450-Systems in der Leber kommen und damit zu einer verlangsamten bzw. beschleunigten Clearance (15).

### **1.3.2 Zytotoxische Wirkung**

VCR gehört zu den Tubulin-bindenden Substanzen. Tubuline sind eine heterogene Gruppe von Proteinen, die sich in eukaryoten Zellen zu Mikrotubuli verbinden. Mikrotubuli sind dynamische Strukturen, die einem ständigen Auf- und Abbau von Untereinheiten an ihren Enden unterliegen, und wichtiger Bestandteil des Zytoskeletts sind. Sie sorgen zum einen für die Zellstabilität, zum anderen sind sie unentbehrlich für die Bewegung und den Transport innerhalb der Zelle. An ihnen hangeln sich mit Nähr- und Botenstoffen gefüllte Vesikel in der Zelle entlang (17). In den Nervenzellen findet dieser axoplasmatische Transport von dem Zellkörper zum Ende des Axons und umgekehrt statt (7). Mikrotubuli spielen zudem eine große Rolle bei der Zellteilung, da sie den Spindelapparat ausbilden, an dem die Chromosomen in der Metaphase zu den Zellpolen wandern.

Durch die reversible Bindung des VCR an das Tubulin wird deren Polymerisation zu Mikrotubuli verhindert und in der Folge der Prozess der Zellteilung unterbrochen. Darüber hinaus bindet VCR auch direkt an den Mikrotubuli, was zu deren Strukturschädigung und dann Auflösung führt (7). Diese beiden Mechanismen scheinen allerdings erst bei höheren VCR-Dosierungen eine Rolle zu spielen. Neuere Untersuchungen zeigen, dass bei niedriger VCR-Dosis der Spindelapparat nur seine Flexibilität verliert. Dies reicht aber bereits, dass ein Auseinanderweichen der Chromosomen nicht mehr stattfindet (4). Ein weiterer wichtiger Wirkmechanismus des VCR scheint die Induktion einer Apoptose zu sein (18). Ferner führten die Vincaalkaloide bei tumortragenden Mäusen zu einer Verringerung des Blutflusses im Tumor mit einer konsekutiven hämorrhagischen Nekrose des betreffenden Tumors (19,20).

### **1.3.3 Unerwünschte Wirkungen**

VCR besitzt eine geringe therapeutische Breite. Bereits leichte Überdosierungen bewirken schwere Nebenwirkungen (56). Die übliche Dosierungsrichtlinie für Kinder beträgt 1.5-2.0 mg/m<sup>2</sup> KOF, einmal wöchentlich i.v. mit einer maximalen Einzeldosis von 2 mg (9). Im Gegensatz zu anderen Chemotherapeutika besitzt VCR keine signifikante myelosuppressive Toxizität. Auch verursacht es kaum Übelkeit oder Erbrechen. Die dosislimitierende Nebenwirkung des VCR ist seine Neurotoxizität (3). Das gesamte Nervensystem kann betroffen sein, am häufigsten kommt es jedoch zu Schäden am peripheren Nervensystem im Sinne einer dosisabhängigen, symmetrischen, sensomotorischen und autonomen Polyneuropathie. Die neuropathischen Symptome zeigen sich eher distal als proximal, häufiger an der unteren als an der oberen Extremität (21). Darüber hinaus scheinen die sensiblen Neurone frühzeitiger und ausgeprägter betroffen zu sein als die motorischen (22).

#### **1.3.3.1 Frühe neuropathische Symptome**

Das früheste und beständigste Zeichen der Polyneuropathie ist die Abschwächung oder der Verlust der Muskeleigenreflexe. Der Achillessehnenreflex ist meist schon innerhalb der ersten zwei Wochen nach Therapiebeginn nicht mehr nachweisbar (23). In einer Studie von Sandler et al. kam es bei allen 50 untersuchten Patienten nach einer kumulativen Dosis von mindestens 4 mg VCR/m<sup>2</sup> KOF zu einem vollständigen Verlust des Achillessehnenreflexes (24). Ebenfalls kann es sehr früh – mitunter bereits ein bis zwei Tage nach einer VCR-Gabe – zu einem tiefen Muskel- bzw. Knochenschmerz kommen. Bei Holland et al. gaben ein Viertel der untersuchten erwachsenen Patienten an, während der VCR-Therapie Schmerzen in einer Region oder mehreren Regionen des Skelettsystems zu haben (25). Häufige Lokalisationen dieser Schmerzen sind die untere Extremität, der Rücken und die Kieferknochen (2). Schmerzen im Ober- bzw. Unterkiefer sind auf eine toxische Reizung des Trigeminusnerv zurückzuführen (26). Auffallend ist jedoch, dass einige Autoren Schmerzen als häufiges und frühes Symptom nicht erwähnen oder gar betonen, dass VCR eine schmerzfreie Neuropathie verursacht (24,26,27).

Ein weiteres frühes Symptom der VCR-Toxizität ist das Auftreten einer autonomen Neuropathie oft schon innerhalb von 14 Tagen nach Beginn der VCR-Therapie. Laut Gidding et al. zeigen sich bei ca. 40% der Patienten, die mit VCR behandelt werden, Zeichen einer intestinalen Obstruktion mit abdominellen Schmerzen und Obstipation. Bei fast einem Drittel

der Patienten entwickelt sich sogar ein Ileus (4,26). Weitere Symptome einer autonomen Neuropathie wie Blasenatonie oder orthostatische Hypotension treten dagegen nur selten auf. Ebenfalls zu den frühen und besonders häufigen Symptomen der VCR-Neuropathie zählen Parästhesien (28,29). In den großen Studien von Sandler und Holland aus den Jahren 1969 und 1973 berichteten knapp 60% der Patienten über Taubheitsgefühle bzw. Kribbelparästhesien in den Fingern oder Zehen. Diese treten in der Regel ab der zweiten bis dritten Therapiewoche auf (24,25).

### **1.3.3.2 Späte neuropathische Symptome**

Zu den eher etwas später auftretenden Zeichen der VCR-Neuropathie gehören die Muskelparesen. Betroffen sind v.a. die Streckmuskeln der Zehen und Füße und in geringerem Maße der Finger und Hand. In der Übersicht von Kaplan et. al, der alle größeren Studien zur VCR-Neuropathie zusammenfasste, zeigten sich bei ca. einem Drittel der Patienten – Kinder und Erwachsene gleichermaßen – ab der dritten Therapiewoche schwere Paresen (30). Die Muskelschwäche in der unteren Extremität trat bei Kindern häufiger auf als bei Erwachsenen. Gerade bei Kindern kann dadurch ein typisches, breitbeiniges und unsicheres Gangbild entstehen (24). Selten schreitet die Parese nach proximal fort, erreicht aber nur in wenigen Fällen den Oberschenkel (30). Hirnnervenaffektionen sind, abgesehen von der sehr früh nach Therapiebeginn möglichen Trigemismusreizung, ebenfalls eine späte aber äußerst seltene Manifestation der VCR-Neuropathie.

Inwieweit VCR das ZNS schädigt, ist nicht ganz klar. Sehr geringe Konzentrationen von VCR im Liquor weisen auf eine nur geringe Penetration durch die Blut-Liquor-Schranke hin (31). In der Literatur wird über einzelne Fälle berichtet, in denen es während einer VCR-Therapie zu epileptischen Anfällen, Halluzinationen und komatösen Zuständen kam, wobei jedoch meistens andere Ursachen nicht ausgeschlossen werden konnten. Die beschriebenen VCR-assozierten Krampfanfälle sind möglicherweise nicht direkt Folge einer VCR-Schädigung sondern Folge eines VCR-induzierten SIADH mit konsekutiver Hyponatriämie und Hirnödem (30).

### 1.3.3.3 Reversibilität und Spätfolgen

Die klinischen Symptome der VCR-Neuropathie sind zum größten Teil nach Absetzen der VCR-Therapie reversibel. Hierbei gibt es unterschiedliche Angaben hinsichtlich des Zeitintervalls bis zum Verschwinden der neuropathischen Symptome. Die Regredienz der Symptome nach Absetzen von VCR betrifft am frühesten die leichten Parästhesien. Sie zeigen innerhalb von ein bis zwei Wochen nach Absetzen der VCR-Therapie eine Besserung (24,32). Allerdings stellten Postma et al. diese Ergebnisse in Frage. Sie fanden bei fast einem Drittel der von ihnen untersuchten Patienten auch noch drei Jahre nach Ende der VCR-Therapie Sensibilitätsstörungen in den Händen und/oder Füßen (32,33). In einer Nachbeobachtungsstudie über die Langzeitfolgen der VCR-Therapie bei Kindern berichteten immerhin noch 5% der Patienten auch drei Jahre nach Therapieende über Parästhesien. Sogar 23% der Kinder gaben an, noch regelmäßig Schmerzen zu haben (34). Vor allem aber motorische Defizite scheinen auch z.T. viele Monate nach Absetzen der VCR-Therapie fortzubestehen. Bei Kaplan et al. ließen sich bei 10% der Erwachsenen auch ein halbes bis fast zweieinhalb Jahre nach Beendigung der VCR-Therapie eine Schwäche der Hand- und Fußmuskulatur nachweisen (30). Bei Kindern scheint v.a. die Fußmuskulatur betroffen zu sein. In mehreren Studien zeigte sich, dass die Fußstrecker auch noch drei Jahre nach Ende der Therapie signifikant beeinträchtigt waren (34). Wright et al. zeigten, dass bei ca. 10% der Kinder deswegen sogar eine chirurgische Intervention notwendig wurde (35). Bei Kindern wurden jüngst in mehreren Studien auch die Langzeiteffekte einer VCR-Therapie auf die für ihre Entwicklung besonders wichtigen grob- und feinmotorischen Fähigkeiten untersucht.

Zu Funktionen, die geprüft wurden, gehörten u.a. Gehen, Laufen, Hüpfen, Handgeschicklichkeit, Ballfertigkeiten und Balancefähigkeit. Demnach fanden Vainionpää et al. bei 20% der Kinder, die im Rahmen ihrer ALL-Therapie mit VCR behandelt wurden, auch noch zwei bis drei Jahre nach Therapieende Defizite der grobmotorischen Fähigkeiten. Einschränkungen der Feinmotorik wiesen sogar 30% der Kinder auf. Bei Reinders-Messelink et al. waren die Zahlen noch dramatischer. Hier zeigten 67% der Kinder auch noch mehr als zwei Jahre nach Ende der VCR-Therapie feinmotorische Störungen, insbesondere auch Abweichungen in der Handschrift (36,37).

Auch die Muskeigenreflexe erholen sich sehr langsam. Postma et al. fanden noch bis zu sechs Jahre nach dem Therapieende mit VCR eine Hypo- bzw. Areflexie bei 37% der untersuchten Erwachsenen (33). In einer Follow-up Studie bei Kindern mit ALL hatten zwei



bis drei Jahre nach Therapieende noch 50% der Patienten eine Reflexabschwächung (37).

#### **1.3.4 Einflussfaktoren der Vincristin-Neurotoxizität**

Mehrere Faktoren scheinen die Inzidenz und den Schweregrad der Neuropathie zu beeinflussen. Als erstes scheint das Applikationsschema von VCR eine wichtige Rolle zu spielen. Je höher die Einzeldosis, je kürzer die Intervalle zwischen den einzelnen Dosen sind und je häufiger die VCR-Applikation erfolgt, umso schwerer sind die neuropathischen Symptome (21,26). Eine hohe kumulative Dosis wird scheinbar besser toleriert als eine hohe Einzeldosis. So liefert eine Studie mit 13 an ALL erkrankten Kindern Hinweise dafür, dass für die Entstehung von VCR-Nebenwirkungen die Plasma-Peak-Konzentration eine größere Rolle spielt als die Dauer der VCR-Exposition (12). Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor scheint das Alter zu sein, wobei die Angaben hierüber zum Teil widersprüchlich sind. Säuglinge und Erwachsene sollen demnach häufiger und schwerer betroffen sein als Kinder (4). Allerdings widersprechen dem auch einige Autoren (30,32). Möglicherweise hängt dies zusammen mit den bereits erläuterten altersabhängigen Unterschieden in der Plasmaclearance. Zudem konnte erst kürzlich gezeigt werden, dass bestimmte Genotypen der Cytochrom P450-Enzyme mit einer verminderten VCR-Metabolisierung einhergehen und damit mit einem erhöhten Risiko einer VCR-induzierten Neuropathie verbunden sind (11). Besteht zudem eine gestörte Leberfunktion, erhöht sich das Risiko einer Neuropathie, da VCR überwiegend biliär eliminiert wird (4). Vermutlich erhöht auch eine zusätzliche Bestrahlung peripherer Nerven und eine vorbestehende Erkrankung des peripheren Nervensystems die VCR-Neurotoxizität (26). Auch die gemeinsame Applikation mit anderen Medikamenten erhöht das Risiko der VCR-Neurotoxizität. Dies ist u.a. nachgewiesen für Cyclosporin A, Erythromycin und Itraconazol. Hier scheint die Hemmung der hepatischen Cytochrom P450-Enzyme eine Rolle zu spielen (15).

#### **1.3.5 Pathophysiologie der Vincristin-Neuropathie**

Wie bereits erwähnt, blockiert VCR durch seine Bindung an Tubulin deren Polymerisation zu Mikrotubuli und verhindert in der Folge die Zellteilung. Da Neurone jedoch nach der Geburt in der Regel ihre Teilungsfähigkeit verloren haben, müssen andere Faktoren für die Neurotoxizität von VCR verantwortlich sein (38). Der genaue Pathomechanismus der Nervenschädigung Tubulinbindender Substanzen ist nach wie vor nicht geklärt. Ein Punkt

scheint die Störung des axoplasmatischen Transport in den Neuronen zu sein, bei dem Mikrotubuli eine essenzielle Rolle spielen (17). Dieser transportiert von zentral nach peripher und umgekehrt sowohl Nährstoffe als auch für den Funktions- und Strukturstoffwechsel wichtige Peptide (7). VCR greift somit nicht nur in den Zellzyklus ein, sondern schädigt axonale Strukturen und Funktionen. Längere Axone sind dabei anfälliger und die trophische Störung betrifft primär die distalen Axonabschnitte, die sich dann nach proximal ausbreitet (7). Dieses Phänomen wird als axonale Degeneration vom „dying back“-Typ bezeichnet (4). Klinisch zeigt sich dies in einer distal-betonten Neuropathie, Hände und Füße sind vorrangig betroffen. Einige wenige Autoren konnten in ihren histologischen Studien allerdings einen solchen dying back-Effekt nicht bestätigen. Die distalen und proximalen Nervenfasern waren dort gleichermaßen betroffen. Einige Studien belegen auch, dass die initialen Nervenläsionen durchaus auch proximal vorkommen (32,39). In einigen tierexperimentellen Untersuchungen waren die primären Läsionen sogar noch weiter proximal gelegen, nämlich in den dorsalen Wurzelganglien, so dass die entsprechenden Autoren sogar von der Möglichkeit einer anterograden Schädigung des peripheren Axons ausgehen (40). Zusätzlich zu der axonalen Degeneration kann es durch VCR auch zu einer Demyelinisierung der betroffenen Nervenfasern kommen. Man geht davon aus, dass es sich hierbei um einen sekundären Effekt handelt als späte Folge der axonalen Degeneration (4). Allgemein haben axonale Neuropathien eine deutlich schlechtere Prognose im Vergleich zu den demyelinisierenden Neuropathien (41). Auch Schäden der mitochondrialen Funktion scheinen eine Rolle bei der Entstehung der VCR-induzierten Neuropathie zu spielen (42).

#### **1.4 Elektroneurographische Untersuchungen**

Die diagnostische Standarduntersuchung zur Abschätzung einer peripheren Nervenschädigung ist die Messung der sensiblen und motorischen Nervenleitgeschwindigkeit (sNLG und mNLG) (43). Mehrere Studien an Erwachsenen zeigten jedoch, dass gerade die NLG bei der VCR-Neuropathie nur geringfügig oder gar nicht betroffen ist (9,29). Guiheneuc et al. fanden selbst bei einer kumulativen VCR-Dosis von 8,4 mg/m<sup>2</sup> KOF keine signifikante Verlangsamung der sensorischen und motorischen NLG an der oberen und unteren Extremität (44).

Was sich allerdings regelmäßig findet, ist eine Verringerung der Amplituden der distalen Muskelaktionspotentiale (MAP) sowie der sensiblen Nervenaktionspotentiale (SAP). Die Reduktion kann dabei bis zu 50% betragen (22). In einer Studie von Pal kam es auch noch

drei Monate nach Beendigung der VCR-Therapie zu einer weiteren Reduktion der motorischen und sensiblen Amplituden (29). Die Reduktion der Amplituden der SAP und MAP bei weitgehend normaler NLG passt zu der Annahme einer Schädigung im Sinne einer primär axonalen Degeneration, bei der die trophische Schädigung des Axons zu einem Untergang von Nervenfasern führen. Die Abnahme des Nervenfaservolumens spiegelt sich dann in einer reduzierten Amplitudenhöhe wieder (46). Erst sekundär kann es auch zu einer Schädigung der Myelinummantelung kommen, die sich dann auch in einer reduzierten NLG zeigt (4).

Elektroneurographische Untersuchungen bei Kindern, die mit VCR behandelt wurden, sind selten. Es gibt eine Studie von Lowitzsch et al., in der bei 47 Kindern nach Beendigung der VCR-Therapie NLG-Messungen durchgeführt wurden. Einschränkend muss erwähnt werden, dass die Untersuchungsgruppe ausgesprochen heterogen gewählt war. Die Kinder hatten zum einen unterschiedliche onkologische Erkrankungen, zum anderen waren die applizierten VCR-Dosen äußerst variabel. Die minimalen kumulativen Dosen lagen dabei bei 6 mg/m<sup>2</sup> KOF, während die maximalen kumulativen Dosen bis 76 mg/m<sup>2</sup> KOF reichten. Auch der Nachuntersuchungszeitpunkt bot eine erhebliche Streubreite und lag zwischen vier Wochen und sechs Jahren nach der letzten VCR-Gabe. Dennoch konnte gezeigt werden, dass auch hier die motorische NLG des N. tibialis durchweg im Normbereich lag. Die sensible NLG des N. medianus zeigte allerdings auch 13 Monate nach VCR-Ende tatsächlich bei 15 Kindern noch eine signifikante Verlangsamung (48). Gerade wegen der erst späten und z.T. nur geringfügigen Änderungen insbesondere der NLG-Messungen, geben die Ergebnisse der Elektroneurographie insgesamt nur mäßig Aufschluss über das Vorliegen einer frühen VCR-Neuropathie. Insbesondere für die routinemäßige Anwendung im klinischen Alltag sind sie darüber hinaus gerade bei Kindern aufgrund der unangenehmen Untersuchungsbedingungen wenig geeignet. Hinzu kommt, dass die elektroneurographischen Verfahren nur die stark myelinisierten Nervenfasertypen erfassen. Die wenig myelinisierten oder unmyelinisierten Fasertypen (C- und A $\delta$ -Fasern), die für die Schmerz- und Temperaturweiterleitung verantwortlich sind, können mit der NLG-Messung nicht untersucht werden (49,50). Schmerzen zählen jedoch v.a. bei Kindern zu den häufigen und unangenehmen Symptomen der VCR-Neuropathie. Gerade sie sind Ursache für die Unterbrechung oder frühzeitige Beendigung der VCR-Therapie.

## **1.5 Quantitativ sensorische Testung**

Die Quantitativ sensorische Testung (QST) ist eine nicht invasive Methode zur Prüfung der Funktionen des gesamten somatosensorischen Systems: vom primär afferenten Neuron bis zum Kortex. Mit Hilfe genau definierter thermischer (warm/kalt) und diverser mechanischer (z.B. Vibration, Druck) Stimuli können Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen quantitativ gemessen werden. Im Gegensatz zur Neurographie, die die Funktion der schnell leitenden großkalibrigen myelinisierten A $\alpha$ - und A $\beta$ -Fasern abbildet, erlaubt die QST zusätzlich auch die Beurteilung der kleinkalibrigen dünn- und unmyelinisierten A $\delta$ - und C-Fasern (51,52). Somit lässt sich durch die QST ein individuelles Sensibilitätsprofil erstellen, das wiederum Rückschlüsse auf die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen zulässt. Hierdurch erhofft man sich eine mechanismusbasierte Therapie für neuropathische Krankheitsbilder (53). Die QST ist ein psychophysisches Verfahren, das auf die Mitarbeit und Aufmerksamkeit des Patienten angewiesen und im Gegensatz zur Neurographie nicht objektiv ist (54).

### **1.5.1 Klinisch-experimenteller Einsatz der Quantitativ sensorischen Testung**

Mehrere computerisierte QST-Geräte zur Prüfung des Temperatur- und Vibrationssinns sind mittlerweile auf dem Markt, um deren Reproduzierbarkeit zu erhöhen (55). In den letzten Jahrzehnten steigt das Interesse an der QST rasant, was sich an einer Vielzahl von Studien v.a. zur diabetischen Polyneuropathie zeigt (51,56,57,58). Die American Diabetes Association hat 1992 die QST als einen validen Test für epidemiologische Studien und Arzneimittelprüfungen zur diabetischen Polyneuropathie eingestuft (51). So haben Hansson et al. mit Hilfe von thermischen Wahrnehmungs- und Schmerzschwellenmessungen am Fuß eine Schweregradeinteilung der diabetischen Polyneuropathie vorgestellt. Je nach Ausmaß der Veränderungen einzelner QST-Parameter wurden die 46 Patienten in vier Gruppen eingeteilt. Die Korrelationen mit einer klinisch-neurologischen Untersuchung zeigten signifikante Werte (59). In einer großen Studie mit 6487 Diabetikern konnten Young et al eine signifikante Korrelation zwischen der Vibrationsschwelle und einem klinischen Neuropathiescore nachweisen (58,60). Die europäische Federation of Neurological Societies (EFNS) stuft in ihren Empfehlungen von 2009 die QST als nützliches diagnostisches Mittel zur Früherkennung der diabetischen Neuropathie ein (61). Die deutsche Nationale Versorgungsleitlinie diabetische Neuropathie bei Erwachsenen von 2011 empfiehlt den klinischen Einsatz der QST dagegen nur, wenn die Verdachtsdiagnose einer sensomotorischen

diabetischen PNP klinisch (neurologische Untersuchung und Neuropathiescore) nicht gesichert werden kann. (62).

Auch zur Evaluation einer Chemotherapie induzierten Polyneuropathie (CIPN) wird die QST zunehmend in klinischen Studien eingesetzt. So befassen sich zwei Studien mit den Langzeiteffekten einer VCR-Therapie bei vorwiegend hämatologischen Tumoren auf das periphere Nervensystem. Postma et al. führten hierzu neben einer klinisch-neurologischen Untersuchung Vibrations- und Temperaturschwellen-messungen 4-77 Monate nach Therapieende durch. Fast 2/3 der Patienten gaben transiente oder persistierende sensorische Veränderungen (v.a Taubheitsgefühl, Kribbel-parästhesien und Krämpfe) an, 13 Patienten waren asymptomatisch. Patienten mit persistierenden Beschwerden hatten allesamt veränderte Vibrations- und/oder Temperaturschwellen, während sich in der Gruppe mit vorübergehenden Schmerzen bei fast 2/3 der Patienten normale Schwellenmessungen fanden. Bei 10 von 13 asymptomatischen Patienten ergaben die Messungen wiederum veränderte Werte, sodass Postma et al. die QST als sensitiv, aber eher unspezifisch bewerteten (33).

Die Arbeitsgruppe QST der amerikanischen Academy of Neurology hat in ihren 2003 veröffentlichten Empfehlungen ausdrücklich darauf hingewiesen, die QST nicht als einziges Kriterium für die Diagnose einer Neuropathie zu verwenden. Vielmehr kann sie ergänzend zur klinisch neurologischen Untersuchung wertvolle Informationen über die betroffenen Nervenfasern bei einer Neuropathie liefern (64).

### **1.5.2 Validität und Reliabilität**

Die Angaben zur diagnostischen Aussagekraft der QST sind sehr unterschiedlich. So betrug die Sensitivität einzelner sensorischer Parameter in Hinblick auf die Diagnose einer diabetischen Polyneuropathie in einer Studie von Vinik et al. 78% für die Warm-, 77% für die Kalt- und 88% für die Vibrationsschwellenmessung (VSM) bei einer Spezifität von jeweils über 90%. Eine Kombination aus thermischer und vibratorischer Testung erhöhte die Sensitivität auf knapp 95% bei einer Spezifität von 77-86% (65). Devigilli et al. untersuchten an 67 Patienten mit einer Small fiber Neuropathie die diagnostische Effektivität der QST, einer Hautbiopsie und der klinisch neurologischen Untersuchung. Eine Small fiber Neuropathie lag vor, wenn mindestens zwei der Untersuchungen pathologische Werte zeigten. Die QST hatte eine diagnostische Effektivität von nur 46%, am treffsichersten konnte eine Small fiber Neuropathie durch eine Hautbiopsie diagnostiziert werden. Jedoch fand sich eine

signifikante negative Korrelation zwischen der Dichte der intraepidermalen Nervenfasern und der Temperaturwahrnehmungsschwellen (66). Angaben der Validität der QST zur Diagnose einer CIPN unterscheiden sich je nach untersuchtem Chemotherapeutikum. Ursächlich hierfür sind unterschiedliche zugrundeliegende Pathophysiologien. Für die VCR-induzierte Polyneuropathie (VIPN) gibt es bisher keine Studien zur Validitätsprüfung der QST. Studien mit anderen Chemotherapeutika zeigten keine signifikante Korrelation von VSM und einem klinisch-neurologischen Symptomenscore (Doxetacel) (67) oder aber stuften die Vibrations- nicht aber die Temperaturschwellenmessung (TSM) als ein nützliches diagnostisches Mittel zur Erfassung einer Cisplatin-induzierten Neuropathie ein (58).

Ursächlich für die unterschiedlichen Angaben über die Validität und Reliabilität der QST ist unter anderem der Einsatz nicht standardisierter QST-Protokolle und der Mangel an standardisierten Referenzwerten (54,61). Bei der QST handelt es sich um ein psychophysisches Verfahren. Somit sind die Befunde sowie deren Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit zwischen einzelnen Studiengruppen u.a. vom Stimulationsprotokoll (z.B. Reihenfolge der Stimuli), von der verwendeten Methode, der Art und Verständlichkeit der Instruktionen und nicht zuletzt von der Aufmerksamkeit und Motivation des Patienten abhängig. Aus diesem Grund ist ein standardisiertes QST-Protokoll essenziell (68). Der deutsche Forschungverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS) hat 2006 ein umfangreiches standardisiertes QST-Protokoll entwickelt, welches anhand von sieben Tests die Erfassung von 13 somatosensorischen Parametern ermöglicht. Zudem wurden ebenfalls vom DFNS standardisierte Referenzwerte für die QST ermittelt (51,69). Eine multizentrische Studie hat kürzlich die Reliabilität des standardisierten QST-Protokolls der DFNS belegt (70). Inzwischen können QST-Labore ein Zertifikat „Quantitativ Sensorische Testung nach Profilen des DFNS“ erwerben.

## 1.6 Bisherige Beobachtungen

In der pädiatrischen hämatologischen/onkologischen Klinik der Charité werden die Patienten mit ALL gemäß den Studienprotokollen ALL-Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) behandelt. Dieses enthält zu Beginn – im sogenannten Protokoll 1 – vier Gaben VCR, sowie nochmals vier Gaben am Ende im sogenannten Protokoll 2. Die kumulative Dosis beträgt insgesamt 12 mg/m<sup>2</sup> KOF. Die Patienten mit M. Hodgkin werden gemäß dem Studienprotokoll HD behandelt. Dieses enthält 2 bis sechs Therapiezyklen. In jedem Zyklus erhält der Patient zweimal bzw. dreimal VCR. Die kumulative Dosis liegt zwischen 9 und 21 mg/m<sup>2</sup> KOF. In beiden Studienprotokollen wird gefordert, dass die Patienten regelmäßig nach Anzeichen einer VCR-Neuropathie hin zu untersuchen sind. Zur klinisch-neurologischen Überwachung wird lediglich die Dokumentation der Therapietoxizität anhand eines Toxizitätsbogen, modifiziert nach den NCI Common-Toxicity-Criteria, gefordert. Dieser ist jedoch für die Erfassung einer VCR-bedingten Neurotoxizität an vielen Stellen nicht ausreichend differenziert. So konnte bei dieser Skala eine hohe Inter- und Intraindividuenvariabilität insbesondere in den wichtigen Bereichen Grad zwei (moderat) und drei (schwer) nachgewiesen werden (71) Insbesondere dann, wenn es um ein intraindividuelles Verlaufsmonitoring geht. Weitere Empfehlungen oder Vorgaben hinsichtlich objektiver Erfassungsmethoden einer möglichen VCR-Toxizität macht die Studienleitung nicht. Die Entscheidung hierzu obliegt dem behandelnden Onkologen vor Ort.

Auch bei den Patienten der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie der Charité treten im Rahmen der VCR-Behandlung häufig Symptome einer peripheren Neuropathie auf. Unserer Erfahrung nach prägen bei den Kindern Schmerzen und Missempfindungen das Bild der frühen Phase der VCR-Neuropathie. Auch andere Studiengruppen erwähnen als häufigstes Symptom nicht schmerzhaftes Taubheits- und Kribbelgefühle, gefolgt von Schmerzen (2,63). Betroffen ist hierbei v.a. die untere Extremität. Nur selten und dann erst später kommen Symptome einer Parese im Sinne einer Zehen- und Fußheberschwäche hinzu. In der Literatur werden jedoch teilweise Paresen als Leitsymptom der VCR-Neuropathie beschrieben (32).

Für ein quantitatives Monitoring neurotoxischer Therapienebenwirkungen werden bislang im klinisch-onkologischen Alltag die elektroneurographischen Messungen verwendet. Sie werden allerdings nur sporadisch eingesetzt. Meist fehlen dann die zugehörigen Ausgangswerte zum Vergleich. Die Ursachen für den seltenen Einsatz dieser Methode in der Pädiatrie sind vielfältig. Die Untersuchung ist unangenehm und die Compliance bei

pädiatrischen Patienten daher mäßig. Unter organisatorischen Gesichtspunkten ist sie zudem für den klinischen Alltag eher ungeeignet, da für die Durchführung und Auswertung der Untersuchung erfahrene Neurologen notwendig sind. Wie bereits dargestellt, eignen sich die elektroneurographischen Messungen auch nur unzureichend zur Erfassung der VCR-bedingten Neuropathie, da die Messung der NLG nur die großkalibrigen, myelinisierten schnell leitenden Nervenfasern erfasst (72). Taubheitsgefühl und Kribbelparästhesien sowie Schmerzen und motorische Ausfälle sind jedoch ein Hinweis dafür, dass bei der VCR-Neuropathie sowohl groß- als auch kleinkalibrige Fasern betroffen sind (63).

Fehlende alternative Messmethoden zur Differenzierung der VCR-bedingten Neuropathie führen dazu, dass im klinischen Alltag meist allein aufgrund des klinischen Verdachts und ohne weitere Diagnostik die VCR-Therapie angepasst wird. Um aber unnötige Dosisreduktionen dieses – für den Erfolg der Therapie essentiellen Chemotherapeutikums – zu vermeiden, wären dringend alternative Messmethoden wünschenswert, die im klinischen Alltag die VCR-Neuropathie quantitativ erfassen und dabei schnell verfügbar, leicht ausführbar und insbesondere für Kinder und Jugendliche tolerierbar sind.

## **1.7 Ziel der Studie und Fragestellung**

In der vorliegenden Promotion sollen zwei nicht-invasive, schmerzlose, quantitativ sensorische Messverfahren zur Erfassung von VCR-bedingten Nervenschädigungen als mögliche Alternative bzw. sinnvolle Ergänzung zu den elektroneurographischen Methoden getestet werden.

Es handelt sich um die automatisierte

- Temperaturschwellenmessung (TSM) als quantitative Methode zur Erfassung einer Schädigung der kleinkalibrigen dünn myelinisierten (Kälteempfinden) und unmyelinisierten (Wärmeempfinden) Nervenfasern (A $\delta$ - und C-Fasern) und die
- Vibrationsschwellenmessung (VSM) als quantitative Methode zur Erfassung einer Schädigung der großkalibrigen myelinisierten Nervenfasern (A $\beta$ -Fasern) (58).

Das Temperatur- und Vibrationsempfinden sind empfindliche diagnostische Parameter zur Erfassung einer Polyneuropathie (58). Die allgemein übliche klinisch-neurologische Untersuchung des Vibrationsempfindens mittels Stimmgabel bzw. des Temperaturempfindens mittels unstandardisierter Kalt-, und Warmreize kann dabei zur groben Orientierung dienen,



ohne eine sichere Quantifizierung zu erlauben. Wesentlich exaktere und darüber hinaus quantifizierbare Messmethoden stellen die gerätegesteuerte VSM und TSM dar, die zu den QST zählen. Dies bietet die Chance, bereits zu diesem frühen Zeitpunkt durch Therapieoptimierung und/oder medikamentöse Gegensteuerung eine klinische Manifestation der Polyneuropathie zu verhindern oder zumindest zu verzögern. Eine routinemäßige klinische Nutzung der QST zur Erkennung von VCR-bedingten Nervenschädigungen – möglicherweise auch schon in der Frühphase vor Auftreten von klinischen Symptomen – gibt es bei Kindern bisher nicht.

Ziel dieser Studie ist eine möglichst detaillierte Erfassung der VCR-bedingten Polyneuropathie mit Hilfe sowohl eines neu erstellten Neuropathiescores als auch ergänzend mit der computergesteuerten TSM und VSM.

Folgende Ziele und Fragestellungen ergeben sich somit für die Promotion:

- Darstellung der Symptome, Zeichen und des zeitlichen Verlaufs der VCR-induzierten Neuropathie mittels des Neuropathie-Summenscores, der QST und der elektroneurographischen Messungen
- Wie sind die Normwerte der TSM und VSM bei Kindern und Jugendlichen?
- Wie gut korrelieren die TSM/VSM einerseits und die elektroneurographischen Messungen andererseits mit dem klinischen Neuropathiescore?

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patienten

Zur Erstellung von Normwerten für die Temperatur- und Vibrationsschwelle an Hand und Fuß im Kindes- und Jugendalter wurden 64 neurologisch gesunde Kinder und Jugendliche im Alter von 6-16 Jahren (Mittelwert 12,2 Jahre; Standardabweichung +/-3,5 Jahre) untersucht. Die Kinder stammten sowohl aus der pädiatrisch-onkologischen als auch aus der allgemein-pädiatrischen Abteilung der Charite/Campus Virchow. Neunundzwanzig dieser Kinder und Jugendlichen, die an ALL oder M. Hodgkin erkrankt waren, erhielten zwischen 1996 und 2003 eine Chemotherapie. Diese Patienten nahmen zusätzlich an den Untersuchungen zur Erfassung einer VCR-induzierten Polyneuropathie teil. Hierfür mussten folgende Einschlusskriterien erfüllt sein:

- Primärdiagnose ALL oder M. Hodgkin
- Teilnehmer des Studienprotokolls ALL-BFM 95, 98 oder 2000; Mittlere Risikogruppe (=MR) oder
- Teilnehmer des Studienprotokolls HD-95, Therapiegruppe (=TG) 2 bzw. 3
- Alter  $\geq$  6 Jahre
- Schriftliches Einverständnis der Eltern bzw. des Sorgeberechtigten

Ausschlusskriterien waren:

- vorbestehende neurologische Erkrankung
- mangelnde Compliance

## 2.2 Chemotherapie-Protokoll

### 2.2.1 Akute lymphoblastische Leukämie

Die Patienten mit ALL wurden entsprechend den Studienprotokollen ALL-BFM 95, 98 oder 2000 behandelt. Gemäß dieser Protokolle werden die Patienten einem der drei Therapie-zweige Standardrisiko (SR), mittleres Risiko (MR) oder Hochrisiko (HR) zugeordnet. Diese Einteilung ist unter anderem abhängig von der Anzahl der Leukozyten und dem Alter bei Diagnose. In unserer Studie nahmen nur Patienten aus dem Therapie-zweig MR teil, da die Patienten in der Standardrisikogruppe jünger als sechs Jahre waren und in der Hochrisikogruppe die kumulative VCRdosis stark von der MR-Gruppe abwich.

Die genauen Kriterien für eine Zuordnung zur MR-Gruppe sind folgende:

- Leukämiezellen  $\geq 1000/\mu\text{l}$  im peripheren Blut am Tag 8 nach Therapiebeginn
- Vollständige Remission am Tag 33
- Keine Translokation t(9;22) bzw. BCR/ABL Rekombination
- Keine Translokation t(4;11) bzw. MLL/AF4 Rekombination

Zusätzlich muss mindestens eines der nachfolgenden Kriterien erfüllt sein:

- Leukozyten  $\geq 20.000/\mu\text{l}$  bei Diagnose
- Alter  $<$  ein Jahr (in unserer Studie nicht eingeschlossen)
- Alter  $\geq$  sechs Jahre

Das MR-Protokoll setzt sich zusammen aus der Intensivtherapie bestehend aus den Protokollen I (Induktionstherapie), Protokoll M (Konsolidierungstherapie) und Protokoll II (Reinduktionstherapie) mit einer anschließenden Dauertherapie (s. Anhang 1 u. 2). Sowohl im Protokoll M als auch in der Dauertherapie erfolgt eine Randomisierung in jeweils zwei unterschiedliche Therapiegruppen. Die Gesamttherapiedauer beträgt 24 Monate gerechnet vom Beginn von Protokoll I, wovon ca. sieben Monate auf die Intensivtherapie entfallen. VCRgaben erfolgen in Protokoll I und II sowie in der Randomisierungsgruppe MR-B der Dauertherapie. Im Folgenden werden die Therapieprotokolle ALL-BFM 95, 98 und 2000 zusammenfassend beschrieben (Abb. 1).

Das Protokoll I (Induktionstherapie) beginnt mit einer einwöchigen Steroidvorphase (Prednison 60 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag). Am achten Tag erfolgt die erste VCRgabe mit 1,5 mg/m<sup>2</sup> KOF (maximale Einzeldosis 2 mg) als i.v. Bolus-Injektion, gefolgt von drei weiteren VCRgaben jeweils im Abstand von einer Woche an den Tagen 15, 22 und 29, ebenfalls mit 1,5 mg/m<sup>2</sup> KOF (entsprechend bezeichnet als 1. VCR-Block).

Weitere Therapieelemente in Protokoll I sind: Prednison 60 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag p.o. von Tag 8-38 (ab Tag 29 Beginn der Prednison-Reduktionsphase); Daunorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag als einstündige Infusion an den Tagen 8, 15, 22, 29; Asparaginase 5000 E/m<sup>2</sup> KOF/Tag als einstündige Infusion an den Tagen 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 und 33; Cyclophosphamid 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag als einstündige Infusion an den Tagen 36 und 64 (dazu Mesna 400 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. jeweils null, vier und acht Stunden nach der Cyclophosphamid-Infusion); Cytarabin 75 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag i.v. in vier Blöcken über je vier Tage an den Tagen 38-41, 45-48, 52-55 und 59-62; Mercaptopurin 60 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag p.o. an den Tagen 36-63; Methotrexat in altersgestufter Dosis (von 6-12 mg) intrathekal an den Tagen 1, 12, 33, 45, 59 und bei initialem ZNS-Befall zusätzlich an den Tagen 18 und 27. Nach einer zweiwöchigen Pause beginnt je nach Randomisierung das Protokoll M bzw. MCA (Konsolidierungstherapie). Beide Blöcke dauern jeweils 56 Tage.

Die Protokolle M bzw. MCA beinhalten keine VCR-Therapie. In beiden Blöcken erhalten die Patienten Mercaptopurin 25 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag p.o. von Tag 1 bis 56, sowie Hochdosis-Methotrexat 5 g/m<sup>2</sup> KOF/Tag als 24-stündige Infusion und Methotrexat in altersgestufter Dosis (von 6-12 mg) intrathekal an Tag 8, 22, 36 und 50. Jeweils 42, 48 und 54 Stunden nach Beginn der Methotrexat-Infusion erfolgt eine i.v. Leukovoringabe von jeweils 15 mg/m<sup>2</sup> KOF. In der Randomisierungsgruppe MCA erhalten die Patienten zusätzlich niedrig-dosiertes Cytarabin 200 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag als 24-stündige Infusion an Tag 9, 23, 37 und 51.

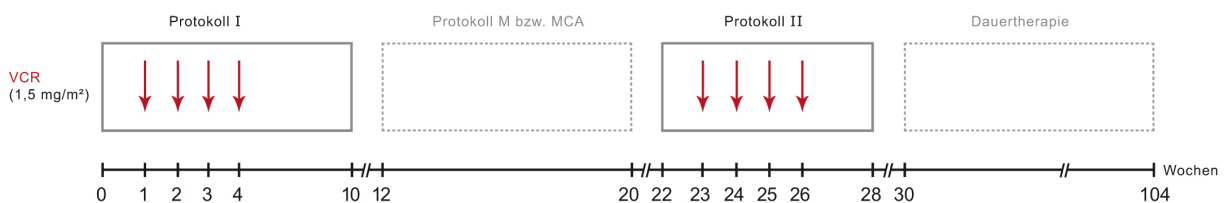
Nach einer zweiwöchigen Pause beginnt das Protokoll II (Reinduktionstherapie). Es dauert insgesamt 49 Tage. Begonnen wird mit Dexamethason 10 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag p.o. von Tag 1-31 (ab Tag 22 Beginn der Dexamethason-Reduktionsphase). Am achten Tag erfolgt die erste VCRgabe mit 1,5 mg/m<sup>2</sup> KOF als i.v. Bolus-Gabe (maximale Einzeldosis 2 mg). Insgesamt erfolgen wie in Protokoll I vier VCRgaben im Abstand von einer Woche an Tag 8, 15, 22 und 29 (entsprechend bezeichnet als 2. VCR-Block).

Weitere Therapieelemente in Protokoll II sind: Doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag als einstündige Infusion an Tag 8, 15, 22 und 29; Asparaginase 10 000 E/m<sup>2</sup> KOF/Tag als

einstündige Infusion an Tag 1, 8, 15 und 18; Cyclophosphamid 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag als 24-stündige Infusion an Tag 36; Cytarabin 75 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag i.v. in zwei Blöcken über jeweils vier Tage von Tag 38-41 und Tag 45-48; 6-Thioguanin 60 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag p.o. von Tag 36-49; Methotrexat in altersgestufter Dosis (von 6-12 mg) intrathekal an Tag 38 und 45, bei initialem ZNS-Befall zusätzlich an Tag 1 und 18.

Die Dauertherapie beginnt je nach Regeneration des Knochenmarks und des klinischen Status zwei Wochen nach Abschluss von Protokoll II. Je nach Randomisierung besteht sie aus den Therapiezeigen MR-A oder MR-B. Beide Zweige beinhalten einen zehn Wochen dauernden Zyklus bestehend aus täglichen sechs Mercaptopuringaben (25 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag p.o.) und einer einmal wöchentlichen Methotrexatgabe (20 mg/m<sup>2</sup> KOF/Woche p.o.). Diese Zyklen werden in beiden Therapieblöcken insgesamt sechsmal wiederholt. Im Therapiezeig MR-B erhält der Patient in der letzten Woche eines jeden Therapiezyklus zusätzlich Dexamethason 6 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag p.o. für sieben Tage, sowie die Gabe von VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag i.v. an Tag 1 und 7.

Zusammengefasst heißt das: die Patienten erhalten im Rahmen der Studienprotokolle ALL 95, 98 bzw. 2000 im Protokoll I insgesamt viermal 1,5 mg/m<sup>2</sup> KOF VCR i.v. an Tag 8, 15, 22 und 29 (= 1. VCR-Block) und im Protokoll II nochmals viermal 1,5 mg/m<sup>2</sup> KOF VCR i.v. an Tag 8, 15, 22 und 29 (= 2. VCR-Block).



**Abb. 1:** Zeitpunkte der VCR-Gaben während des Therapiezeiges MR (mittleres Risiko) des ALL-BFM Protokolls.

### 2.2.2 Morbus Hodgkin

Die Patienten mit M. Hodgkin waren in der Therapieoptimierungsstudie HD-95 eingeschlossen und wurden entsprechend dem Therapieprotokoll behandelt. Das Protokoll unterscheidet drei Therapiegruppen (TG 1, 2 und 3) mit einer jeweils unterschiedlichen Anzahl von Chemotherapiezyklen. Die Zuordnung zu einer Therapiegruppe erfolgt anhand des initialen Ausbreitungsstadiums des M. Hodgkins in Anlehnung an die Ann-Arbor-Klassifikation (44). In unserer Arbeit nahmen nur Patienten aus TG 2 und 3 teil, die im Folgenden beschrieben werden.

Beide Therapiegruppen beginnen mit zwei Chemotherapiezyklen OPPA (für Mädchen) bzw. OEPA (für Jungen). Unabhängig vom Geschlecht schließen sich daran zwei (TG 2) bzw. vier (TG 3) sogenannte COPP-Blöcke an. Alle Zyklen dauern jeweils 15 Tage, zwischen den Zyklen liegt jeweils ein zweiwöchiges Therapieintervall (s. Anhang 3-6).

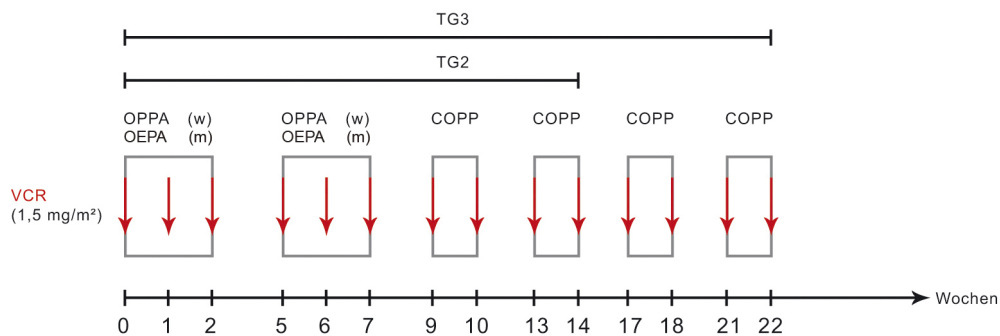
Im OPPA bzw. OEPA-Zyklus erfolgt die VCR-Gabe als i.v. Bolusinjektion an Tag 1, 8 und 15 in einer Dosis von jeweils  $1,5 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$ , wobei die maximale Einzeldosis 2 mg beträgt. Die maximale Gesamtdosis ist demnach 6 mg.

Weitere Therapieelemente von OPPA bzw. OEPA sind: Prednison  $60 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$  p.o. an Tag 1-15; Adriamycin  $40 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$  als zwei- bis vierstündige Infusion an Tag 1 und 15; OPPA enthält zusätzlich Procarbazin  $100 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$  p.o. an Tag 1-15, während OEPA zusätzlich Etoposid  $125 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$  als zweistündige Infusion an Tag 3-7 enthält.

Im COPP-Zyklus erfolgt die VCR-Gabe an Tag 1 und 8 in einer Dosis von  $1,5 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$  i.v., wobei die maximale Einzeldosis auch hier 2 mg beträgt.

Weitere Therapieelemente von COPP sind: Prednison  $40 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$  p.o. an Tag 1-15; Procarbazin  $100 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$  p.o. an Tag 1-15; Cyclophosphamid  $500 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$  als 30-60-minütige Infusion an Tag 1 und 8 (mit MESNA  $150 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$  i.v. vor der Cyclophosphamid-Infusion und MESNA  $500 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$  als 24-stündige Infusion nach der Cyclophosphamid-Infusion).

Zusammengefasst heißt das, die Patienten mit M. Hodgkin erhalten während zweier OPPA bzw. OEPA-Zyklen insgesamt sechsmal  $1,5 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$  VCR i.v. an Tag 1, 8, 15, 29, 36, 43 (= 1.VCR-Block) und in den darauffolgenden zwei (TG2) bzw. vier (TG3) COPP-Zyklen nochmal viermal bzw. achtmal  $1,5 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$  VCR i.v. an Tag 1 von Woche 9, 10, 13, 14 (TG2) bzw. zusätzlich an Tag 1 der Woche 17, 18, 21 und 22 (= 2.VCR-Block) (Abb. 2).



**Abb. 2:** Zeitpunkte der VCR-Gaben innerhalb der Chemotherapiezyklen OEPA, OPPA und COPP der TG 2 bzw. 3 des HD-Protokolls 95; m = männlich; (w) = weiblich.

## 2.3 Untersuchungen

Bei allen Patienten fanden an drei festgelegten Zeitpunkten folgende Untersuchungen statt:

- 1) Klinisch-neurologische Untersuchung (Dokumentation per Neuropathie-Summenscore)
- 2) Elektroneurographische Messungen
  - a) mNLG(N. tibialis, N. peroneus prof.) und sNLG (N. suralis, N.plantaris med.)
  - b) Amplitudenhöhe des sensorischen und motorischen Nervenaktionspotentials (NAP)
- 3) Quantitativ sensorische Testung
  - a) VSM
  - b) TSM

Die drei Untersuchungszeitpunkte waren:

- Vor Beginn der Polychemotherapie (= t1)
- Eine Woche nach dem 1.VCR-Block (d.h. nach vier bis sechs VCR-Gaben a 1,5 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v) zur Erfassung der frühen VCR-Toxizität (= t2)
- Drei Monate nach Ende des letzten VCR-Blocks d.h. nach insgesamt 8-14 VCR-Gaben (a 1,5 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v.) zur Erfassung der späten VCR-Toxizität (= t3).

Das übrige klinische und labor-chemische Monitoring der Patienten erfolgte entsprechend den Richtlinien der Protokolle ALL-BFM 95, 98, 2000 und HD 95.

### 2.3.1 Klinisch-neurologische Untersuchung mittels Neuropathie-Summenscore

In dem sog. Neuropathie-Summenscore (NSS) wurden die neurologischen Symptome und Zeichen VCR-bedingter Nebenwirkungen summarisch erfasst. Dabei wurden bei den

jeweiligen neurologischen Symptomen immer drei Ausprägungen unterschieden, wobei die stärkste pathologische Ausprägung mit einem Punkt, die mittlere mit zwei Punkten und ein Normalbefund mit der maximalen Punktzahl von drei Punkten bewertet wurde.

Der NSS prüft folgende 4 Bereiche, die im folgenden als Unterscore bezeichnet werden:

1. Sensorik:
  - Unterscore Schmerzen
  - Unterscore Parästhesie
2. Senso-Motorik: Unterscore Reflexe
3. Motorik: Unterscore Kraft
4. Vegetativum: Unterscore vegetative Symptome

Die Daten zu den Unterscores eins und vier wurden dabei anamnestisch mittels Befragung des Patienten, der Kindseltern sowie ergänzend nach Durchsicht der Patientenakte gewonnen. Die Daten zu Unterscore zwei und drei wurden durch eine von mir durchgeführte neurologische Untersuchung erhoben. Alle Untersuchungen wurden symmetrisch an beiden Körperhälften durchgeführt, aber nur einfach in dem Neuropathiescore registriert. Waren Seitenunterschiede nachweisbar, wurde die jeweils pathologischere Merkmalsausprägung dokumentiert. Im Einzelnen umfassten die vier Unterscores die im folgenden dargestellten neurologischen Symptome und klinischen Zeichen.

### **2.3.1.1 Unterscore Schmerz**

Dieser Unterscore prüfte und erfasste das Vorhandensein von Schmerzen und deren Intensität. Die Kinder wurden gefragt, ob sie zu irgendeinem Zeitpunkt seit Beginn der Therapie schmerzhafte Empfindungen hatten, die u.a. brennenden, dumpf-drückenden oder nadelstichartigen, elektrisierenden Charakter aufwiesen. Es gab drei Kategorien, „keine“, „leichte-mittlere“ oder „starke“ Schmerzen, entsprechend einem Score von drei, zwei oder einem Punkt(en). Zusätzlich wurde die Schmerzdauer bewertet mit „nie“, „Minuten-Stunden“ oder „Tage“, entsprechend drei, zwei oder einem Punkt(en). Ebenfalls ging die Ausdehnung des Schmerzes in die Bewertung mit ein. Hierbei wurden drei Schmerzlokalisationen unterschieden:

- obere Extremität: „keine Schmerzen“ (= drei Punkte), „Schmerzen in Hand und/oder Unterarm (= zwei Punkte) und „Schmerzen einschließlich Oberarm“ (= ein Punkt)



- untere Extremität: „keine Schmerzen“ (= drei Punkte), „Schmerzen im Fuß“ (= zwei Punkte) und „Schmerzen über den Fuß hinaus“ (= ein Punkt)
- sonstige Schmerzlokalisationen: „vorhanden“ (= zwei Punkte) oder „nicht vorhanden“ (= ein Punkt)

### **2.3.1.2 Unterscore Parästhesie**

Dieser Unterscore erfasste das Vorhandensein von nicht-schmerzhaften Missempfindungen wie Taubheitsgefühl oder Kribbelparästhesien. Den Kindern wurden hierzu mehrere Beschreibungen zur Hilfe angeboten, wie z.B. „pelziges Gefühl“ und „Ameisenlaufen“. Bestanden keinerlei Missempfindungen ergab dies die volle Punktzahl (= drei Punkte), bestand ein Taubheitsgefühl oder Kribbeln ergab dies zwei Punkte, traten ein Taubheitsgefühl und Kribbeln zeitgleich auf, gab dies einen Punkt. Weiterhin wurde erfasst, ob die Parästhesie an der oberen Extremität lokalisiert war („keine Parästhesie“ = drei Punkte; „Parästhesie der Hand“ = zwei Punkte; „Parästhesie über die Hand hinaus“ = einen Punkt) bzw. an der unteren Extremität („keine Parästhesie“ = drei Punkte; „Parästhesie des Fußes“ = zwei Punkte; „Parästhesie über den Fuß hinaus“ = einen Punkt). Auch die Zeitdauer der Parästhesie wurde bewertet, d.h. „zu keinem Zeitpunkt von einer Parästhesie betroffen zu sein“ ergab drei Punkte, „Taubheitsgefühle und/oder Kribbeln für Minuten bis Stunden“ ergab zwei Punkte und dauerten sie mehrere Tage an, wurde dies mit einem Punkt bewertet.

### **2.3.1.3 Unterscore Reflexe**

Hier wurde der Reflexstatus geprüft. Dies schloss ein den Tricepssehnenreflex (TSR), den Bicepssehnenreflex (BSR), den Patellasehnenreflex (PSR) und den Achillessehnenreflex (ASR), immer jeweils beidseits. Eingeteilt wurde die Reflexantwort in: „normal auslösbar“, „schwach auslösbar“ oder „nicht auslösbar“, entsprechend einer Skalierung von drei, zwei oder einem Punkt.

### **2.3.1.4 Unterscore Kraft**

Hier wurde die Kraft der Finger- und Handstrecker, der Zehen- und Fußstrecker sowie der Unterschenkelstrecker geprüft. Die Bewertung des jeweiligen Kraftgrades erfolgte nach folgender Einteilung:

- aktive Bewegung gegen Schwerkraft und Widerstand unüberwindbar = drei Punkte
- aktive Bewegung gegen Schwerkraft und Widerstand überwindbar = zwei Punkte
- aktive Bewegung nur gegen Schwerkraft bzw. unter Ausschaltung der Schwerkraft möglich = ein Punkt  
Schließlich wurde das Aufstehen, Gehen und Treppensteigen beurteilt und mit „normal möglich“ (= drei Punkte), „erschwert möglich“ (= zwei Punkte) oder „nicht möglich“ (= ein Punkt) bewertet.

### 2.3.1.5 Unterscore Vegetative Symptome

Zur Bewertung der vegetativen Funktionen wurden die Patienten nach dem Vorhandensein und der Stärke von abdominellen Schmerzen befragt. Die Antwortmöglichkeiten waren „keine“ (= drei Punkte) „leichte-mittlere“ (= zwei Punkte) oder „starke“ (= ein Punkt) abdominelle Schmerzen. Die Frage zur Dauer der Bauchschmerzen wurde kategorisiert in „nie“ (= drei Punkte), „Stunden“ (= zwei Punkte) oder „Tage“ (= ein Punkt).

Desweiteren wurden Obstipationsbeschwerden der Patienten festgehalten. Hier erfolgte die Einteilung in „keine“, „leichte“ oder „schwere“ Obstipation, entsprechend einer Punkteverteilung von drei, zwei oder einem. Ebenso erfolgte die Frage nach der Dauer der Obstipation, die mit „keine Obstipation“ (= drei Punkte), „einzelne Tage andauernde Obstipation“ (= zwei Punkte) oder „mehrere Tage andauernde Obstipation“ (= ein Punkt) bewertet wurde.

Abschließend dokumentierte der Untersucher, ob stuhlregulierende Maßnahmen angewandt wurden. Die Skalierung war hierbei wie folgt: „keine Laxanzien“ (= drei Punkte) „Laxanzien in Standarddosis“ (= zwei Punkte) und „Laxanzien hochdosiert und/oder Einläufe“ (= ein Punkt).

Der hier verwendete NSS vergibt insgesamt maximal 81 Punkte (dies entspricht einem neurologisch komplett unauffälligem Patienten). Der Score gewichtet dabei insofern, als dass klinisch relevante Symptome, also Symptome, die zur Gabe von Supportivmedikamenten, zum Verschieben, Pausieren oder zur Dosisreduktion von VCR führen, stärker in den Score miteinfließen als solche Symptome, die wenig oder keinen Einfluss haben auf eine etwaige Anpassung der VCR-Dosis haben.

In der folgenden Tabelle ist dargestellt, welcher Unterscore welche maximale Punktzahl erreicht, sowie die sich daraus ergebende Gewichtung innerhalb des NSS (Tab. 1).

**Tab. 1:** Die vier Unterscores und ihre Gewichtung innerhalb des NSS

<b>Unterscore</b>	<b>Geprüfte Funktion/ Symptome</b>	<b>Maximale Punktzahl</b>	<b>Gewichtung</b>
<b>Senso-Motorik</b>	Reflexe	12	1-fach
<b>vegetative Symptome</b>	Obstipation, abdominelle Schmerzen	15	1,25-fach
<b>Motorik</b>	Grobe Kraft, Aufstehen, Gangbild, Treppensteigen	24	2-fach
<b>Sensorik</b>	Schmerzen, Parästhesien	30	2,5-fach

### **2.3.2 Messung der Temperatur- und Vibrationsschwelle**

Die Prüfung des Temperatur- und Vibrationssinns erfolgte ebenso wie die klinisch-neurologische Untersuchung vor Beginn der Chemotherapie, eine Woche nach dem ersten VCR-Block (= frühe VCR-Toxizität) und drei Monate nach dem Ende der Polychemotherapie (= späte VCR-Toxizität). Die TSM und VSM wurde mit Hilfe des Path-Tester MP 100 (Hersteller PHYWE, Göttingen) in einem ruhigen und störungsfreien Raum durchgeführt. Vor Beginn der Testreihe wurde ein kurzer Probelauf an der zu untersuchenden Stelle durchgeführt. Die Eltern der Kinder waren zum Zeitpunkt der Untersuchung, die ca. 30 Min. dauerte, nicht im Untersuchungsraum anwesend.

#### **2.3.2.1 Temperaturschwellenmessung**

Mit der TSM wird die Funktion der kleinkalibrigen dünn myelinisierten A $\delta$ -Nervenfasern (Kälteempfinden) und der unmyelinisierten C-Nervenfasern (Wärmeempfinden) geprüft (58). Gemessen wurde die Wahrnehmungsschwelle sowohl für Kälte- als auch für Wärmereize jeweils an Hand und Fuß. Die Thermoreize wurden dem Patienten mit einem sogenannten Peltier-Element über eine Metallfläche von 1.6 x 3.6 cm angeboten. Die Kontaktfläche ist federnd gelagert, um ein konstantes Auflagegewicht von 10 g/cm<sup>2</sup> zu erzielen. Aus Sicherheitsgründen wurden die Messbereiche zwischen 17 °C und 42 °C eingeschränkt.

Die praktische Vorgehensweise ist wie folgt: ein Thermostimulator wurde mit konstanter Andruckskraft auf den Thenar der linken Hand bzw. auf den linken Fußrücken aufgesetzt. Der zur Messung bestimmte Reizort hatte vor Beginn der Messung mindestens 30 Sekunden Kontakt zur Thermode, um eine Temperaturangleichung zwischen Haut und Metallplatte zu erreichen.

Ausgehend von einer Temperatur von 32 °C wurde die Thermode dann um 0,7 °C pro Sekunde erwärmt bzw. abgekühlt, bis der Patient die eben merkliche Temperaturänderung per Knopfdruck signalisierte (sogenannte Grenzwertmethode oder method of limits). Zwischen jeder Messung wurde eine Pause von 10 Sekunden eingehalten. Bei jeder Messreihe wurden sieben Messzyklen durchgeführt und hieraus jeweils der Mittelwert errechnet (74).

### **2.3.2.2 Vibrationsschwellenmessung**

Die Untersuchung des Vibrationssinnes ist für die Überprüfung der Funktion der großkalibrigen myelinisierten Nervenfasern vom Typ A $\beta$  geeignet (58). Ein Vibrationsreiz, der durch einen Stimulator auf der Haut appliziert wird, erregt die Druckrezeptoren vom Typ FA II (Pacini-Körperchen) und FA I (Meissnersche Tastkörperchen), die wiederum die oben genannten Nervenfasern erregen (75).

Die praktische Vorgehensweise ist wie folgt: ein Vibrationskopf, der aus einem elektromagnetisch angetriebenem Stößel besteht, wurde am linken Hand- bzw. Fußrücken (Os metacarpale I bzw. Os metatarsale II) mit einem definierten Auflagedruck von 200-500 p angebracht. Die Messphase begann variabel zwischen null und fünf Sekunden nach einem Lichtsignal. Dem Probanden wurden dann Vibrationsreize mit einer konstanten Frequenz von 100 Hz angeboten. Die Anstiegsgeschwindigkeit betrug 0,2  $\mu\text{m}/\text{Sekunde}$  (74). Wir wählten zur Bestimmung der Vibrationswahrnehmungsschwelle die Grenzwertmethode. Hierbei nimmt die Reizamplitude linear zu und der Proband bestätigt durch Knopfdruck den Augenblick, in dem er die Vibration wahrnimmt (58). Dieser Vorgang wurde fünfmal wiederholt und daraus der Mittelwert – die sogenannte Vibrationswahrnehmungsschwelle – berechnet. Auf die absteigende Messung der Grenzwertmethode kann nach Goldberg und Lindblom verzichtet werden (76).

### **2.3.3 Elektroneurographie**

Zum Vergleich wurden parallel zu den TSM und VSM auch standardisierte elektroneurographische Untersuchungen durchgeführt. Gemessen wurden jeweils zwei motorische Nerven (N. tibialis, N. peroneus profundus) sowie zwei sensible Nerven (N. suralis, N. plantaris medialis) an der unteren Extremität. Die Messung und Auswertung der Messwerte erfolgte durch die Neurologen der neurologischen Ambulanz für Erwachsene, Charité.

### 2.3.3.1 Elektroneurographie der motorischen Nerven

Am N. tibialis und N. peroneus profundus wurden die motorische NLG (mNLG) und die Amplitude des evozierten Muskelaktionspotentials bestimmt. Hierzu wurde der jeweilige Nerv an zwei Punkten (distal und proximal, entsprechend S1 und S2; S=Stimulation) mit supramaximaler Intensität elektrisch gereizt und die durch die Reize ausgelösten Muskelantwortpotentiale über den entsprechenden Muskeln (=Ableitort) mit Oberflächenelektroden abgeleitet (Tab. 2). Dabei wurde die differente Elektrode über dem Muskelbauch in Höhe der Endplattenzone und die indifferente über der zugehörigen Sehne fixiert (46).

**Tab. 2:** Ableitungs- und Stimulationsorte der untersuchten motorischen Nerven zur Bestimmung der mNLG und der Amplitude des Muskelaktionspotentials.

Untersuchter Nerv	Stimulationsort 1 (S1)	Stimulationsort 2 (S2)	Ableitort
N. tibialis	dorsal des Malleolus medialis	Fossa poplitea	M. flexor hallucis brevis
N. peroneus profundus	über dem Sprunggelenk	Capitulum fibulae	M. extensor digitorum brevis

Die NLG wird aus dem Quotienten der Distanz zwischen den beiden Stimulationspunkten (S1 und S2) und der Differenz der Latenzzeiten der evozierten Muskelaktionspotentiale errechnet. Die Latenzzeit entspricht dabei der Zeit zwischen Reizapplikation und Muskelpotentialableitung (46).

### 2.3.3.2 Elektroneurographie der sensiblen Nerven

Stimuliert wurden der N. suralis und der N. plantaris medialis. Dabei wurde die sensible NLG und die Amplitude der sensiblen NAP bestimmt. Die Ableitung der NAP erfolgte mit Oberflächenelektroden in orthodromer Technik. Hierbei wurde der sensible Nerv distal gereizt (Stimulationsort) und das NAP an einem proximal gelegenen Ableitort entsprechend der physiologischen, von distal nach proximal fortschreitender Ausbreitung der Impulsfortleitung abgeleitet (Tab. 3) (46).

**Tab. 3:** Ableitungs- und Stimulationsorte der untersuchten sensiblen Nerven zur Bestimmung der sNLG und der Amplitude des sensiblen Nervenaktionspotentials.

Untersuchter Nerv	Stimulationsort (S)	Ableitort
N. suralis	dorsal des Malleolus lateralis	10 cm oberhalb von (S), lateral der Achillessehne
N. plantaris medialis	Plantar, proximal des Großzehenballens	dorsal des Malleolus medialis

## 2.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde unter der Beratung von Frau Dr. Küchler, Biometrisches Institut, Charité, Herrn Dr. med. Ralf Herold, ehemals Klinik für Pädiatrie m.S. Onkologie und Hämatologie, Charité, und Herrn Dr. med. Dipl.-Ing. Dipl. Medizinf. Ingo Steffen, Klinik für Nuklearmedizin, Charité, durchgeführt. Zur statistischen Berechnung wurde das Statistikprogramm SPSS V16 der Firma Softonic verwendet.

Zunächst wurden alle erfassten Parameter (NSS, elektroneurographische und quantitativ sensorische Messungen) anhand der Schiefberechnung auf das Vorliegen einer Normalverteilung hin überprüft. Als normalverteilt gelten Schiefewerte zwischen -1 und +1. Bei Werten mit einer Links- bzw. Rechtsschiefe wurde überprüft, ob durch eine Logarithmisierung der Werte eine Normalverteilung erzielt werden kann.

Im ersten Teil der Arbeit präsentierten wir die Normwerte der quantitativ kutan-sensorischen Messungen von 65 neurologisch gesunden Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 16 Jahren, angegeben als Mittelwert mit zweifacher Standardabweichung bzw. als Median mit 5. bzw. 95. Perzentile. Zuvor wurde mit Hilfe der linearen Regressionsanalyse (Rückwärtsmethode) eine Abhängigkeit der Messwerte von Alter, Körperlänge und Geschlecht ausgeschlossen. Das Signifikanzniveau lag bei dieser wie bei allen folgenden Berechnungen bei  $p < 0,05$ . P-Werte  $< 0,01$  galten als hoch signifikant.

Als nächstes wurden die Veränderungen der Untersuchungsergebnisse des NSSs, dessen Unterscores, der quantitativ kutan-sensorischen und elektroneurographischen Messungen im zeitlichen Verlauf (t1, t2 und t3) untersucht. Die Messergebnisse an den drei Untersuchungszeitpunkten wurden als Mittelwert plus Standardabweichung angegeben. Zusätzlich wurden die zeitlichen Veränderungen als prozentuale Abweichung zum Ausgangswert (= 100%) dargestellt. Mit Hilfe des Tests nach Friedman und Wilcoxon wurden die Ergebnisse zum Zeitpunkt t1, t2 und t3 miteinander verglichen und auf signifikante Unterschiede hin untersucht.

Schließlich sollte geprüft werden, mit welcher Messmethode – der elektroneurographischen oder der quantitativ sensorischen – die VCR-Toxizität besser nachzuweisen ist. Per Korrelationsanalyse wurde dementsprechend ermittelt, welche Messparameter die stärkste Korrelation mit dem NSS aufwiesen. Wir wählten dabei die Korrelationsanalyse nach Spearman, da es sich bei den Parametern um gemischt metrische (elektroneurographische und quantitativ sensorische Messergebnisse) und ordinal skalierte Daten (NSS) handelte.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Normwerte der Temperatur- und Vibrationsschwelle von Hand und Fuß

Zur Erstellung von Normwerten der Temperatur- und Vibrationsschwelle an der Hand und am Fuß untersuchten wir 64 neurologisch gesunde Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 16 Jahren. Mit Hilfe der linearen Regressionsanalyse wurde zunächst geprüft, ob das Alter, die Körperlänge oder das Geschlecht einen Einfluss auf die Temperatur- und Vibrationsschwelle an der Hand und am Fuß haben. Die Ergebnisse sind in der Tab. 4 zusammengefasst.

**Tab. 4:** Prüfung der Temperaturschwelle warm/kalt und der Vibrationsschwelle an Hand und Fuß auf Abhängigkeit von Alter, Körperlänge und Geschlecht mittels einfacher linearer Regressionsanalyse bei 64 Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 16 Jahren.

		<b>p-Wert</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
<b>Temperaturschwelle warm Hand</b>	Alter	0,32	0,02
	Größe	0,48	0,01
	Geschlecht	0,85	0,00
<b>Temperaturschwelle kalt Hand</b>	Alter	0,16	0,03
	Größe	0,22	0,02
	Geschlecht	0,83	0,00
<b>Vibrationsschwelle Hand</b>	Alter	0,39	0,01
	Größe	0,17	0,03
	Geschlecht	0,22	0,06
<b>Temperaturschwelle warm Fuß</b>	Alter	0,39	0,01
	Größe	0,32	0,02
	Geschlecht	0,88	0,00
<b>Temperaturschwelle kalt Fuß</b>	Alter	0,71	0,002
	Größe	0,95	0,00
	Geschlecht	0,42	0,00
<b>Vibrationsschwelle Fuß</b>	Alter	0,12	0,04
	Größe	0,15	0,03
	Geschlecht	0,46	0,02

Es zeigte sich, dass weder das Alter, noch die Körperlänge, noch das Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf die Messergebnisse der Temperatur- oder Vibrationsschwelle hatten. Dies galt sowohl für die Messungen an der Hand als auch am Fuß.

Nachdem eine Alters-, Körperlängen- oder Geschlechtsabhängigkeit für alle geprüften Parameter ausgeschlossen werden konnte, wurden die Normwerte definiert und als Mittelwert mit zweifacher Standardabweichung (SD), bzw. als Median mit 5. bzw. 95. Perzentile angegeben (Tab. 5).



**Tab. 5:** Die Normwerte der Temperaturschwelle warm bzw. kalt und der Vibrationsschwelle an der Hand und am Fuß bei 64 Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 16 Jahren.

	TSM Hand (C°)		TSM Fuß (C°)		VSM (µm)	
	Warm	Kalt	Warm	Kalt	Hand	Fuß
<b>Mittelwert</b>	1,05	-0,67	1,92	-0,87	0,65	1,16
<b>2 SD</b>	0,47	0,41	1,03	0,50	0,32	0,76
<b>Median</b>	1,05	-0,66	1,85	-0,86	0,63	1,09
<b>5. Perzentile</b>	0,72	-1,00	1,06	-1,30	0,43	0,61
<b>95. Perzentile</b>	1,60	-0,35	2,84	-0,41	1,03	1,89

TSM=Temperaturschwellenmessung; VSM=Vibrationsschwellenmessung

### 3.2 Ausprägung, Lokalisation und Dauer der Vincristin-bedingten neuropathischen Symptome

Bei 29 Kindern (16 Patienten mit ALL, 13 Patienten mit M. Hodgkin) wurden im Rahmen der Polychemotherapie die klinischen Symptome einer VIPN untersucht. Die Untersuchungen fanden an drei verschiedenen Zeitpunkten statt.

Die erste Untersuchung erfolgte vor Beginn der Chemotherapie (= t1). Die beiden folgenden Untersuchungen fanden jeweils eine Woche nach dem ersten VCR-Block (= t2) statt, und noch ein weiteres Mal drei Monate nach dem letzten VCR-Block (= t3). Der Zeitpunkt t2 erfasste dabei die frühe VCR-Toxizität, der Zeitpunkt t3 die späte VCR-Toxizität.

#### 3.2.1 Dauer der Vincristin-Neuropathie

Nach dem ersten VCR-Block (kumulative VCR-Dosis 6-9 mg/m<sup>2</sup> KOF) wiesen alle 29 Patienten klinische Zeichen und Symptome einer VCR-Neuropathie auf. Auch drei Monate nach Ende der VCR-Therapie (kumulative VCR-Dosis 9-21 mg/m<sup>2</sup> KOF) hatten alle 29 Patienten noch immer Zeichen einer VCR-Neuropathie. Lässt man die klinisch wenig relevanten Reflexverluste unberücksichtigt, hatten zum Zeitpunkt t2 trotzdem noch 90% der Patienten (26/29) und zum Zeitpunkt t3 weiterhin noch 80% der Patienten (23/29) klinische Zeichen einer VCR-Neuropathie. Die Ausprägung der einzelnen VCR-bedingten Symptome, deren Lokalisationen sowie deren Dauer sind am Ende des Kapitels in den Tab. 6-8 zusammengefasst.

### **3.2.2 Frühsymptome der Vincristin-Neuropathie**

Die Patienten wiesen nach dem 1.VCR-Block folgende neuropathische Symptome auf: Abschwächung bzw. Verlust der Muskeleigenreflexe, Schmerzen, Sensibilitätsstörungen, Obstipation und Paresen.

#### **3.2.2.1 Muskeleigenreflexe**

Häufigstes Symptom der VCR-Toxizität war der Verlust des ASR. Er war bereits nach dem ersten VCR-Block bei 86% der Patienten nicht mehr auslösbar. Drei Monate nach der letzten VCR-Gabe fehlte er bei fast allen Patienten (97%). Am zweit häufigsten betroffen waren dann der BSR, gefolgt vom TSR und schließlich dem PSR. Auch diese Reflexe waren bereits nach dem ersten VCR-Block praktisch allesamt nicht mehr normal auslösbar. Allerdings waren sie im Gegensatz zum ASR zu einem höheren Teil zumindest noch schwach auslösbar.

#### **3.2.2.2 Schmerzen**

Das für Therapieentscheidungen wichtige Symptom der VCR-Neuropathie sind Schmerzen. Sie traten meist schon nach dem ersten VCR-Block auf. 83% der Patienten waren davon betroffen. Drei Monate nach Beendigung der VCR-Therapie waren die Schmerzen deutlich im Abklingen. Allerdings gab immerhin noch ca. die Hälfte der Patienten an, Schmerzen zu haben. Auch die Schmerzintensität war während der VCR-Therapie höher als danach. Von den Patienten, die nach dem ersten VCR-Block Schmerzen angaben, klagten 63% über leichte bis mittlere Schmerzen, 37% der Patienten gaben sogar so starke Schmerzen an, dass sie deswegen Analgetika erhielten. Drei Monate nach VCR-Ende war die Schmerzintensität geringer. Nur noch etwa ein Viertel der Patienten mit Schmerzen gaben an, dass diese stark seien, bei ca. drei Viertel handelte es sich nur noch um leichte bis mittlere Schmerzen. Von den VCR-bedingten Schmerzen waren überwiegend die Beine betroffen. So klagten in der Frühphase der VCR-Neuropathie über die Hälfte der Patienten über Schmerzen im gesamten Bein. Drei Monate nach Ablauf der VCR-Therapie waren es noch gut ein Viertel der Patienten. Weniger häufig wurden Schmerzen in der oberen Extremität angegeben. So hatten nach dem ersten VCR-Block nur 17% der Patienten, und ein Viertel Jahr nach Ende der VCR-Therapie noch 13% der Patienten Schmerzen in der oberen Extremität. VCR-bedingte Schmerzen andernorts traten deutlich seltener auf. So berichteten etwa ein Drittel der

Patienten zum Zeitpunkt t2 Schmerzen an einer anderen Stelle als den Extremitäten zu haben. Zum Zeitpunkt t3 waren es nur noch halb so viele. In Bezug auf die Schmerzsymptomatik wurden die Patienten nicht nur nach der Lokalisation und Intensität befragt, sondern auch nach der Dauer der Schmerzepisoden. So wurde unterschieden, ob die Schmerzen wenige Stunden auftraten oder aber Tage anhielten. Bei Patienten, die Schmerzen beschrieben, bestanden diese zum überwiegenden Teil (83%) mehrere Tage, nicht nur Stunden. Zwar hatten – wie oben beschrieben – zum Zeitpunkt t3 deutlich weniger Patienten überhaupt noch Schmerzen, doch hielten diese auch hier in den meisten Fällen (79%) über Tage an.

### **3.2.2.3 Sensibilitätsstörungen**

Nach den Schmerzen waren Sensibilitätsstörungen in Form von Parästhesien das nächst häufigste Neuropathiesymptom der VCR-Therapie. Insgesamt zwei Drittel der Patienten klagten bereits nach dem ersten VCR-Block über ein Taubheits- und/oder Kribbelgefühl. Diese Symptome waren nur langsam regredient. Auch drei Monate nach Ende der VCR-Therapie bestanden noch bei ca. der Hälfte der Patienten Parästhesien. Anders als bei den Schmerzen war die obere Extremität von den Parästhesien weit häufiger betroffen als die untere Extremität (55% vs. 41% zum Zeitpunkt t2 bzw. 48% vs. 24% Zeitpunkt t3), wobei sich die Parästhesien in den meisten Fällen auf die Hände beschränkten (in 82% der Fälle zum Zeitpunkt t2, bzw. 100% der Fälle zum Zeitpunkt t3). Deutlich seltener ging die Parästhesie über die Hände hinaus und reichte bis in den Arm (t2= 18%; t3= 0%). Während der VCR-Therapie gaben ca. die Hälfte der von Parästhesien betroffenen Patienten an, dass sie entweder Kribbel-Parästhesien oder Taubheitsgefühle hatten. Die andere Hälfte gab an, zeitgleich beide Arten der Missempfindungen zu verspüren. Drei Monate nach Ende der VCR-Therapie gaben nur noch ca. ein Viertel der betroffenen Patienten an, unter beiden Missempfindungen zu leiden. Der Rest (73%) hatte dann entweder nur Kribbel-Parästhesien oder nur Taubheitsgefühle. Darüberhinaus gab der überwiegende Teil (t2= 89%; t3= 81%) der Patienten an, dass wenn Parästhesien bestanden, diese während und auch nach Ende der VCR-Therapie nicht nur für Stunden auftraten, sondern über Tage anhielten.

### **3.2.2.4 Vegetative Symptome**

Nach den sensomotorischen (Reflexe) und rein sensorischen (Schmerzen bzw. Parästhesien) Symptomen, traten die vegetativen Symptome als nächsthäufigstes Zeichen der VCR-

Toxizität auf. So hatten nach dem ersten VCR-Block zwei Drittel der Patienten Obstipationsbeschwerden. Davon klagte ca. die Hälfte über eine leichte Obstipation, die andere Hälfte der Patienten litt sogar an einer schweren Obstipation. In diesem Zusammenhang wurde dokumentiert, wieviele dieser Patienten Laxanzien erhielten und in welcher Dosierung dies erfolgte, oder ob sogar Einläufe erforderlich waren. Ein Drittel der obstipierten Patienten erhielt Laxanzien in der Standard-Dosis. Bei immerhin zwei Drittel der betroffenen Patienten musste die Dosis der Laxanzien erhöht werden oder aber es wurden sogar Einläufe erforderlich. Drei Monate nach Ende der letzten VCR-Gabe waren die Obstipationsbeschwerden rückläufig. Nur noch die Hälfte der Patienten hatte Obstipationen. Diese waren insgesamt deutlich milder in ihrer Ausprägung, d.h. zwei Drittel der obstipierten Patienten hatten nur leichte Beschwerden. Bei nur noch einem Drittel bestanden starke Obstipationsbeschwerden. In diesen Fällen waren dann auch Einläufe oder hochdosierte Laxanzien verordnet worden. Von Bauschmerzen, die über Tage andauerten, waren sowohl während der VCR-Therapie als auch drei Monate nach VCR-Ende ca. 40% der Patienten betroffen. Allerdings klagten während der VCR-Therapie über 50% der betroffenen Patienten über starke Bauschmerzen. Drei Monate nach VCR-Ende hatten demgegenüber nur noch ein Viertel starke Bauschmerzen. Der Rest gab leichte bis mittelstarke Schmerzen an.

### **3.2.3 Spätsymptome der Vincristin-Neuropathie**

Waren Reflexverluste, Schmerzen, Parästhesien und vegetative Symptome allesamt Frühsymptome der VCR-Neuropathie, so kamen Paresen an den Extremitäten v.a. in der Spätphase der VCR-Neuropathie zum Tragen. Anders als bei den sensorischen und vegetativen Symptomen, die allesamt drei Monate nach der ersten VCR-Gabe bereits wieder eine Besserung zeigten, war die Muskelschwäche trotz Absetzen der VCR-Therapie weiter progredient. Betroffen war hiervon die Extremitätenmuskulatur, wobei die untere Extremität deutlich stärker betroffen war als die obere, und distale Abschnitte dabei stärker als proximale. Entsprechend hatten nach dem ersten VCR-Block ca. 50% der Patienten eine Zehenheberschwäche, bei 30% der Patienten betraf die Heberschwäche den gesamten Fuß. Immerhin 10% hatten sogar eine Kraftminderung im M. Quadriceps. Drei Monate nach Therapieende waren von den Muskelparesen noch mal deutlich mehr Patienten betroffen. So ließ sich nun bereits bei 70% der Patienten eine Zehenheberschwäche und bei 60% eine Fußheberschwäche nachweisen. Waren die Kraftminderungen anfangs gering, so waren diese ein Vierteljahr nach Therapieende häufig ausgeprägter. Hatten beispielsweise von den

Patienten mit Zehenheberschwäche anfangs 85% eine Kraftminderung Grad 4/5 und nur 15% einen Kraftgrad 3/5 oder weniger, so wiesen drei Monate nach VCR-Ende bereits 41% der betroffenen Patienten nur noch einen Kraftgrad 3/5 oder weniger auf. Die oberen Extremitäten waren von Muskelparesen insgesamt deutlich weniger betroffen. Nur etwa ein Viertel der Patienten hatte eine Kraftminderung in den Fingerstreckern. Weiter proximal gelegene Abschnitte von Hand und Arm waren selten oder gar nicht paretisch. An komplexeren Bewegungsabläufen war gut abzulesen, welche Folgen die VCR-bedingte Kraftminderung nach sich zog: aufstehen war immerhin für 10% der Patienten drei Monate nach Therapieende nur erschwert möglich, 20% der Patienten brauchte zu dieser Zeit Unterstützung beim Gehen, für 40% der Patienten war Treppensteigen zu der Zeit nur erschwert möglich. Für immerhin einen der 29 Patienten war Gehen oder Treppensteigen gar nicht mehr möglich.

**Tab. 6:** Absolute und relative Häufigkeiten, Lokalisation und Dauer der neuropathischen Symptome bei 29 Patienten, während und nach Ende der VCR-Therapie.

VCR-NW	Schweregrad 1-3*	Frühe VCR-Toxizität <sup>1</sup>		Späte VCR-Toxizität <sup>2</sup>	
		n/29	%	n/29	%
<b>Unterscore Parästhesie</b>					
<i>Lokalisation</i>	Ø	13	45	15	52
Obere Extremität	Hand	13	45	14	48
	Arm	3	10	0	0
Untere Extremität	Ø	17	59	22	76
	Zehen	4	14	3	10
	Fuß/Bein	8	27	4	14
<i>Dauer</i>	Ø	10	34	13	45
	Stunden	2	7	2	7
	Tage	17	59	14	48
<i>Qualität</i>	Ø	10	34	14	48
	Taubh.gef. o. Kribbeln	10	34	11	38
	Taubh.gef. u. Kribbeln	9	32	4	14
<b>Unterscore Schmerzen</b>					
<i>Lokalisation</i>	Ø	24	83	25	86
Obere Extremität	Hand/Unterarm	2	7	3	10
	Oberarm	3	10	1	3
Untere Extremität	Ø	11	38	16	55
	Fuß	3	10	5	17
	Bein	15	52	8	28
<i>Sonstige</i>	Nein	19	65	24	83
	Ja	10	35	5	17
<i>Dauer</i>	Ø	5	17	15	52
	Min.-Std.	4	14	3	10
	Tage	20	69	11	38
<i>Qualität</i>	Keine	5	17	14	48
	Leicht-mäßig	15	52	11	38
	Stark	9	31	4	14
<i>Maßnahmen</i>	Keine	14	48	21	72
	Vitamin B/Magnesium	6	21	2	7
	Analgetika	9	31	6	21

\*jeweils drei Schweregrade: Normalbefund (entspr. drei Punkten); leichte bis mittlere Ausprägung (entspr. zwei Punkten); starke Ausprägung (entspr. einem Punkt); <sup>1</sup> Frühe VCR-Toxizität = nach dem ersten VCR-Block (kumulative Dosis 6-9 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v.); <sup>2</sup> Späte VCR-Toxizität = drei Monate nach der letzten VCR-Gabe (kumulative Dosis 9-21 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v.).

**Tab. 6:** Absolute und relative Häufigkeiten, Lokalisation und Dauer der neuropathischen Symptome bei 29 Patienten, während und nach Ende der VCR-Therapie.

VCR-NW	Schweregrad 1-3*	Frühe VCR-Toxizität <sup>1</sup>		Späte VCR-Toxizität <sup>2</sup>	
Unterscore Reflexe		n/29	%	n/29	%
TSR	Normal	1	3	1	3
	Abgeschwächt	10	35	8	28
	Ø	18	62	20	69
BSR	Normal	0	0	0	0
	Abgeschwächt	9	31	5	17
	Ø	20	69	24	83
PSR	Normal	0	0	2	7
	Abgeschwächt	13	45	7	24
	Ø	16	55	20	69
ASR	Normal	0	0	0	0
	Abgeschwächt	4	14	1	3
	Ø	25	86	28	97
<b>Unterscore Kraft</b>					
Handstrecker	Kraftgrad 5/5	24	83	25	86
	Kraftgrad 4/5	4	14	3	10
	≤ Kraftgrad 3/5	1	3	1	3
Fingerstrecker	Kraftgrad 5/5	22	76	22	76
	Kraftgrad 4/5	5	17	5	17
	≤ Kraftgrad 3/5	2	7	2	7
Quadriiceps	Kraftgrad 5/5	26	90	26	90
	Kraftgrad 4/5	3	10	3	10
	≤ Kraftgrad 3/5	0	0	0	0
Fußstrecker	Kraftgrad 5/5	20	69	12	41
	Kraftgrad 4/5	6	21	11	38
	≤ Kraftgrad 3/5	3	10	6	21
Zehenstrecker	Kraftgrad 5/5	15	52	9	31
	Kraftgrad 4/5	12	41	12	41
	≤ Kraftgrad 3/5	2	7	8	28
Aufstehen	Normal möglich	28	97	26	90
	Erschwert möglich	1	3	3	10
	Nicht möglich	0	0	0	0
Gang	Normal möglich	23	79	23	79
	Erschwert möglich	6	21	5	17
	Nicht möglich	0	0	1	3
Treppensteigen	Normal möglich	24	83	17	59
	Erschwert möglich	5	17	11	38
	Nicht möglich	0	0	1	3

\* jeweils drei Schweregrade: Normalbefund (entspr. drei Punkten); leichte bis mittlere Ausprägung (entspr. zwei Punkten); starke Ausprägung (entspr. einem Punkt); <sup>1</sup> Frühe VCR-Toxizität = nach dem ersten VCR-Block (kumulative Dosis 6-9 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v.); <sup>2</sup> Späte VCR-Toxizität = drei Monate nach der letzten VCR-Gabe (kumulative Dosis 9-21 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v.).

**Tab. 6:** Absolute und relative Häufigkeiten, Lokalisation und Dauer der neuropathischen Symptome bei 29 Patienten, während und nach Ende der VCR-Therapie.

VCR-NW	Schweregrad 1-3*	Frühe VCR-Toxizität <sup>1</sup>		Späte VCR-Toxizität <sup>2</sup>	
		n/29	%	n/29	%
<b>Unterscore vegetative Symptome</b>					
Bauchschmerzen	Keine	18	62	17	59
	Leicht-mittel	5	17	9	31
	Stark	6	21	3	10
Dauer	Nie	18	62	17	59
	Stunden	0	0	1	3
	Tage	11	38	11	38
Obstipation	Keine	10	35	15	48
	Leicht	9	31	9	35
	Schwer	10	35	5	17
Dauer	Nie	10	35	15	52
	Stunden	0	0	1	3
	Tage	19	66	13	45
Maßnahmen	Keine	9	31	13	45
	Laxantien (§)	7	24	11	38
	Einläufe/ Laxantien (§)	13	45	5	17

\* jeweils drei Schweregrade: Normalbefund (entspr. drei Punkten); leichte bis mittlere Ausprägung (entspr. zwei Punkten); starke Ausprägung (entspr. einem Punkt); <sup>1</sup> Frühe VCR-Toxizität= nach dem ersten VCR-Block (kumulative Dosis 6-9 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v.); <sup>2</sup> Späte VCR-Toxizität= drei Monate nach der letzten VCR-Gabe (kumulative Dosis 9-21 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v.); (§)= Laxantien in Standarddosis; (§)= Laxantien hochdosiert.

### 3.3 Elektroneurographische und quantitativ sensorische Messungen sowie klinisch-neurologischer Verlauf vor, während und nach der Vincristin-Therapie

Im vorigen Abschnitt 3.2. wurde beschrieben, wie häufig die jeweiligen VCR-Symptome zu den verschiedenen Zeitpunkten bei den 29 Patienten auftraten und wie ausgeprägt sie jeweils waren. Hierbei konnte man deutlich sehen, dass bestimmte Symptome schon früh auftraten aber auch nach Therapieende schnell wieder regredient waren (siehe Unterscore Parästhesie, Schmerzen und vegetative Symptome), während andere VCR-Nebenwirkungen eher spät voll in Erscheinung traten und über die Therapie hinaus anhielten (siehe Unterscore Kraft).

In diesem Abschnitt wird veranschaulicht, wie sich im Mittel der NSS und die jeweiligen Unterscores im Laufe der VCR-Therapie verändern. Grafisch wird dies zum Zeitpunkt t2 und t3 als prozentuale Abweichung vom Ausgangswert t1 dargestellt.

Dem neurologischen Verlauf wurden die Verläufe der Vibrations- und TSM und die der NLG-Messungen und Amplituden gegenübergestellt.

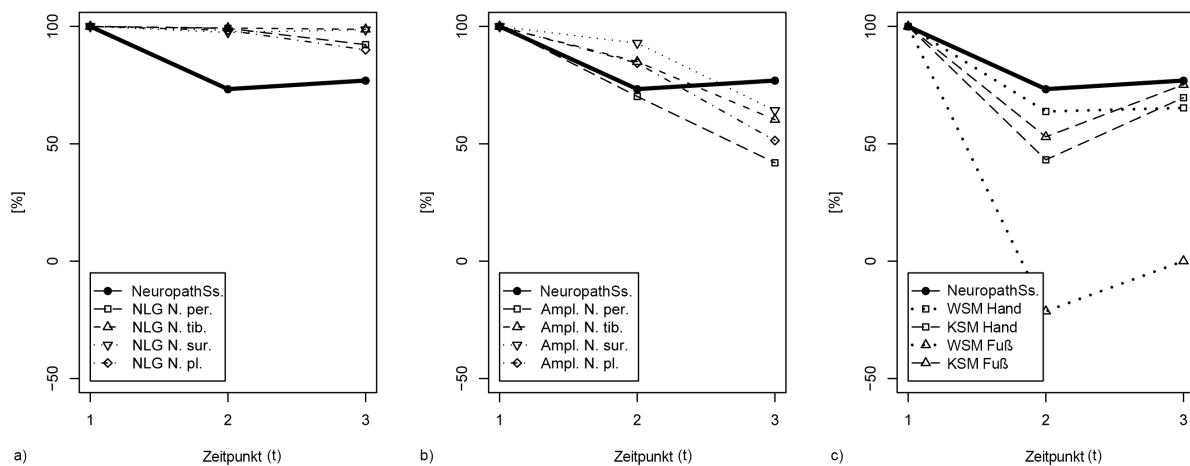


### 3.3.1 Veränderungen des Neuropathie-Summscores

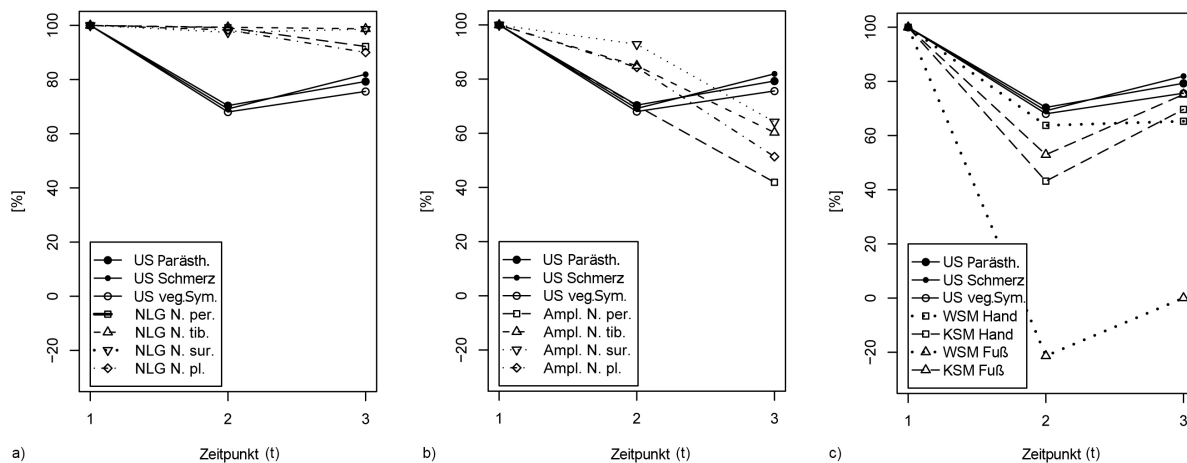
Betrachtet man nun zuerst den Verlauf des NSS, wird sichtbar, dass dieser nach dem 1. VCR-Block im Schnitt 25% weniger Punkte erreichte ( $p < 0,01$ ). Drei Monate nach Ende der VCR-Gaben war der Score dann bereits wieder angestiegen, ohne allerdings die Ausgangswerte erreicht zu haben (Tab. 7; Abb. 3).

Die Unterscores Schmerz, Parästhesie und vegetative Symptome, die alle drei die frühen Symptome der VCR-Toxizität widerspiegeln, zeigten eine signifikante Verschlechterung um mindestens 30% unmittelbar nach dem ersten VCR-Block, mit einer Tendenz zur Erholung drei Monate nach Absetzen von VCR, die jedoch nicht signifikant war (Tab. 7; Abb. 4).

Beim Unterscore Kraft, der die eher späten Zeichen und Symptome der VCR-Toxizität zusammenfasst, könnte eventuell ein kumulativer neurotoxischer Effekt der VCR-Therapie nachgewiesen werden, d.h. nach den ersten vier bis sechs VCR-Gaben bestand eine Kraftminderung von im Mittel 8%. Diese verschlechterte sich – wenn auch nicht signifikant – um weitere 5% bis auf 13% zum Zeitpunkt t3 und dies, obwohl die VCR-Therapie da bereits seit drei Monaten beendet war (Tab. 7; Abb. 5).



**Abb. 3:** Prozentuale Änderung der Mittelwerte des Neuropathie-Summscores (Neuropath.Ss) vor (t1), während (t2) und drei Monate nach der VCR-Therapie (t3) bei 29 Patienten zwischen 6 und 16 Jahren, verglichen mit der prozentualen Änderung der Mittelwerte der, NLG des N. peroneus profundus, N. tibialis, N. plantaris medialis und N. suralis (a), der Amplitude des N. peroneus profundus, N. tibialis, N. plantaris medialis und N. suralis (b) und der WSM und KSM an Hand und Fuß (c).



**Abb. 4:** Prozentuale Änderung der Mittelwerte der frühen Symptome der VCR-Toxizität, entsprechend den Unterscores (US) Parästhesie, Schmerz und vegetative Symptome (veg.Sym.) vor (t1), während (t2) und drei Monate nach der VCR-Therapie (t3) bei 29 Patienten zwischen 6 und 16 Jahren, verglichen mit der prozentualen Änderung der Mittelwerte der, NLG des N. peroneus profundus, N. tibialis, N. plantaris medialis und N. suralis (a), Amplitude des N. peroneus profundus, N. tibialis, N. plantaris medialis und N. suralis (b) und der WSM bzw. KSM jeweils an Hand und Fuß (c).

Um eventuelle Parallelen im zeitlichen Verlauf (t1-t3) zwischen dem NSS und den NLG bzw. VSM und TSM zu erkennen, wurden diese grafisch einander gegenübergestellt (Abb. 3, Abb. 4, Abb. 5). Hierdurch wurde erkennbar, welche der beiden Untersuchungsmethoden den klinisch neurologischen Verlauf tendenziell besser abbildet.

### 3.3.2 Veränderungen der elektroneurographischen Messwerte

Beginnend mit den Änderungen der NLG wird deutlich sichtbar, dass diese, anders als die klinisch-neurologische Situation, im Laufe der VCR-Neuropathie fast unverändert bleiben: alle vier gemessenen Nerven verlangsamten ihre Leitgeschwindigkeit nur marginal (Abb. 3a; Tab. 7). Ähnlichkeiten mit dem zeitlichen Verlauf des Neuroscores sind nicht zu sehen. Insbesondere zum Zeitpunkt t2 fanden sich bei allen vier NLG nahezu keine Veränderungen. Erst drei Monate nach Beendigung der Therapie war eine geringe, aber nicht signifikante Verlangsamung der NLG hauptsächlich des N. peroneus profundus und des N. plantaris medialis messbar, die jedoch 10% im Vergleich zu den Ausgangswerten nicht überschritt.

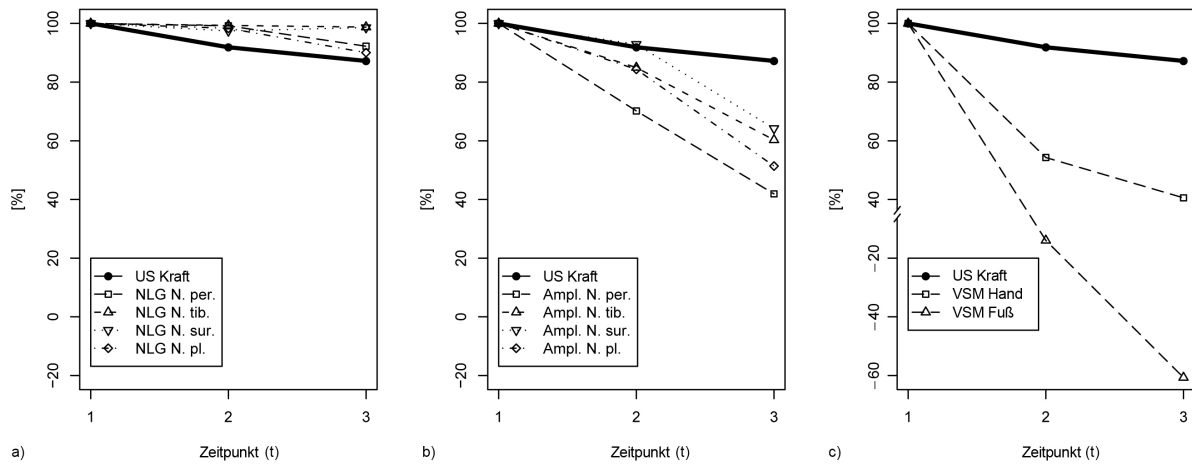
Etwas deutlicher im Vergleich zu den NLG waren die Veränderungen der Amplituden der sensiblen Nervenaktionspotenziale und der Muskelantwortpotenziale während und nach der VCR-Therapie (Tab. 7; Abb. 3b). Die fortschreitende Verschlechterung aller vier Amplituden ähnelte dabei am stärksten dem Verlauf des Unterscores Kraft (Abb. 5b), d.h. alle Amplituden verringerten sich bereits sichtbar nach dem 1. VCR-Block, signifikant war dies nur bei der

Amplitude des N. tibialis. Dieser Effekt war dann beim N. tibialis und beim N. plantaris med. noch deutlicher drei Monate nach Beendigung der VCR-Chemotherapie.

### **3.3.3 Veränderungen der quantitativ sensorischen Messwerte**

Wesentlich deutlicher waren – im Vergleich zu den elektroneurographischen Messwerten – die Veränderungen der quantitativ sensorischen Messwerte während und nach der VCR-Therapie.

Alle vier zum Zeitpunkt t1-t3 gemessenen Temperaturschwellen (Warm- und Kaltschwelle an Hand und Fuß) verliefen untereinander sehr ähnlich und zeigten darüber hinaus einen auffällig parallelen Verlauf zum NSS (Abb. 3c). Noch deutlicher verlief der gleichsinnige Verlauf mit den drei Unterscores auf, welche vor allem die Zeichen und Symptome der frühen VCR-Toxizität zusammenfassen (Abb. 4c). Den deutlichsten Effekt zeigte dabei die Warmschwelle am Fuß: die Fähigkeit der Patienten einen Temperaturanstieg am Fußrücken wahrzunehmen verschlechterte sich um knapp 120% nach dem 1. VCR-Block. Drei Monate nach Beendigung der VCR-Therapie zeigte sich bereits eine leichte Erholung um etwa 20%. Auch die Wahrnehmungsfähigkeit eines Kältereizes am Fuß war bereits nach dem ersten VCR-Block um ca. 50% gesunken. Drei Monate nach Beendigung der VCR-Therapie war die Kaltschwelle wieder um 25% gestiegen. Die Kaltschwelle an der Hand lag zum Zeitpunkt t2 um 43% niedriger als vor Beginn der VCR-Therapie, mit einer deutlichen Erholung um fast 30% zum Zeitpunkt t3. Stark betroffen war auch das Wärmeempfinden an der Hand während der VCR-Therapie, d.h. die Warmschwelle an der Hand fiel auf 64% des Ausgangswertes und blieb auch drei Monate nach Beendigung der Therapie fast unverändert. Die Änderung der Vibrationswahrnehmungsschwelle an Hand und Fuß während und nach der VCR-Therapie verlief proportional zu den Veränderungen des Unterscores Kraft, der die späten Symptome der VCR-Toxizität erfasst (Tab. 7; Abb. 5c). Am eindrucksvollsten zeigte sich dies am Fuß. Die Vibrationswahrnehmung verschlechterte sich dort nach dem ersten VCR-Block um 114% verglichen mit den Ausgangswerten. Zum Zeitpunkt t3 war die Vibrationswahrnehmungsschwelle dann sogar 161% schlechter als vor Beginn der Therapie und das, obwohl die letzte VCR-Gabe drei Monate zurücklag. Die Vibrationswahrnehmung an der oberen Extremität war dagegen weniger beeinträchtigt: die Vibrationsschwelle an der Hand verschlechterte sich um 46% zum Zeitpunkt t2 und um weitere 13% zum Zeitpunkt t3, obwohl die Therapie bereits beendet war.



**Abb. 5:** Prozentuale Änderung der Mittelwerte der späten Symptome der VCR-Toxizität entsprechend dem Unterscores (US) Kraft vor (t1), während (t2) und drei Monate nach der VCR-Therapie (t3) bei 29 Patienten zwischen 6 und 16 Jahren verglichen mit der prozentualen Änderung der Mittelwerte der, NLG des N. peroneus profundus, N. tibialis, N. plantaris medialis und N. suralis (a), Amplitude des N. peroneus profundus, N. tibialis, N. plantaris medialis und N. suralis (b) und VSM jeweils an Hand und Fuß (c).

**Tab. 7:** Verlauf des NSS, der Unterscores, der elektroneurographischen sowie der quantitativ sensorischen Parameter vor (t1), während (t2) und drei Monate nach der VCR-Therapie (t3) bei 29 Patienten zwischen 6 und 16 Jahren. Dargestellt als Mittelwert (MW)±SABW bzw. prozentuale Änderung, wobei t1=100 % entspricht; Berechnung der Signifikanz mittels Wilcoxon-Test.

	MW± SABW			MW± SABW (%)			p-Wert		
	t1	T2	t3	t1	t2	t3	t1vs.t2	t1 vs.t3	t2vs.t3
<b>NSS (Pkte.)</b>	78,9±2,3	57,7±9,2	60,6±11,4	100±0	73,3±12,5	76,9±15,2	< 0,01	< 0,01	n.s.
<b>Unterscore</b>									
Parästhesie	12,0±0,0	8,4±2,8	9,5±2,5	100±0	70,4±23,4	79,3±21,1	< 0,01	< 0,01	n.s.
Schmerz	17,0±0,0	11,8±2,9	13,9±3,6	100±0	69,2±17,1	81,9±20,9	< 0,01	0,01	n.s.
Veget. Symptome	15,0±0,0	10,2±4,0	11,3±3,7	100±0	68,0±26,5	75,6±24,7	< 0,01	< 0,01	n.s.
Kraft	23,9±0,4	22,0±2,5	20,9±3,1	100±0	91,9±10,1	87,2±13,1	0,01	< 0,01	n.s.
<b>Elektrophysiol. Messungen</b>									
NLG N. peron. (m/s)	47,8±3,0	47,2±4,3	43,8±9,7	100±0	99,2±8,5	92,2±20,2	n.s.	n.s.	n.s.
NLG N. tib. (m/s)	46,3±3,2	46±5,0	45,8±5,8	100±0	99,3±8,6	98,7±10,7	n.s.	n.s.	n.s.
NLG N. sur. (m/s)	49,1±5,0	47,5±4,8	48,3±6,3	100±0	97,5±8,0	98,6±9,30	n.s.	n.s.	n.s.
NLG N. plan. (m/sec)	52,0±5,9	51,1±5,9	46,7±18	100±0	98,3±8,2	90,0±34,6	n.s.	n.s.	n.s.
Ampl. N. peron. (µm)	7,4±3,9	5,1±3,0	2,4±1,5	100±0	70,2±25,4	41,9±35,4	n.s.	n.s.	n.s.
Ampl. N. tib. (µm)	14,0±5,2	12,2±6,5	8,4±4,2	100±0	85±34,1	60,3±25,4	< 0,01	< 0,01	<0,01
Ampl. N. sur. (µm)	16,4±6,0	14,3±5	10,1±4,8	100±0	92,9±24,2	64,2±24,8	n.s.	<0,01	n.s.
Ampl. N. plan. (µm)	16,6±1,3	12,5±7,7	7,3±5,6	100±0	84,3±40,4	51,4±37	n.s.	< 0,01	<0,01
<b>Quantitativ sensorische Messungen</b>									
WS Hand (Δ°C)	1,2±0,3	1,5±0,6	1,5±0,8	100±0	63,8±60,4	65,3±77,8	n.s.	n.s.	n.s.
KS Hand (Δ°C)	-0,7±0,2	-1,1±0,4	-0,9±0,3	100±0	43,2±75,9	69,7±58	0,01	n.s.	n.s.
WS Fuß (Δ°C)	2,0±0,7	3,6±2,2	3,3±2,0	100±0	-21,4±188,4	0,0±164,6	n.s.	n.s.	n.s.
KS Fuß (Δ°C)	-0,9±0,3	-1,2±0,7	-1,0±0,7	100±0	53,0±76,4	75,2±80,0	n.s.	n.s.	n.s.
VS Hand (Δ µm)	0,7±0,2	1,0±0,5	1,1±0,6	100±0	54,3±67,6	40,6±79,1	n.s.	0,01	n.s.
VS Fuß (Δ µm)	1,2±0,4	2,3±1,5	2,8±1,9	100±0	-14,0±140,9	-60,7±157,8	<0,01	<0,01	n.s.

WS=Warmschwelle; KS=Kaltschwelle; VS=Vibrationsschwelle; NLG=NLG; N.peron=N. peroneus profundus; N.plan.=N. plantaris medialis; N. peron.=N. peroneus; N. tib.=N. tibialis; Ampl.=Amplitude; n.s.=nicht signifikant.

### 3.4 Korrelationsanalyse zwischen dem Neuropathie-Summscore und den elektroneurographischen bzw. den quantitativ sensorischen Messungen

Im Folgenden wurde untersucht, wie stark der Zusammenhang zwischen dem NSS und den zeitgleich durchgeführten elektroneurographischen bzw. den quantitativ sensorischen Messungen andererseits während und nach der VCR-Therapie war. Hierzu wurde jeweils die Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt.

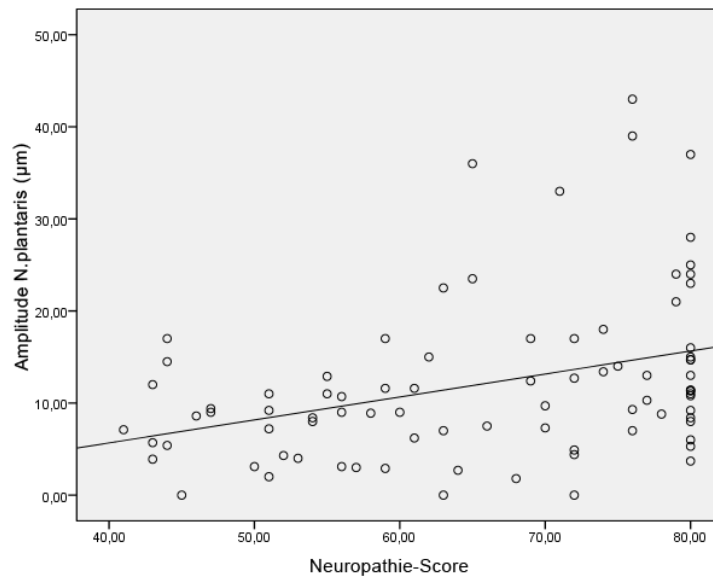
Betrachtet man zunächst die elektroneurographischen Messungen hinsichtlich eines solchen Zusammenhangs, zeigte sich, dass zwischen dem NSS und den NLG aller vier gemessenen Nerven (N. tibialis, N. peroneus profundus, N. suralis, N. plantaris medialis) kein signifikanter Zusammenhang bestand (Tab. 8). Für die entsprechenden Amplituden zeigte sich immerhin ein schwacher Zusammenhang mit dem NSS, d.h. die Amplitudenmessungen an den drei Nerven der unteren Extremität ergaben einen Korrelationskoeffizienten, der zwischen 0,24 und 0,26 lag ( $p < 0,05$ ). Der Korrelationskoeffizient für die Amplituden des weiter distal gelegenen N. plantaris medialis lag immerhin bei 0,37 ( $p < 0,01$ ).

**Tab. 8:** Die Korrelationskoeffizienten für den Zusammenhang zwischen dem Neuropathie-Summscore und den NLG bzw. Amplitudenhöhen (Ampl.) der vier gemessenen Beinnerven.

Parameter	NSS
NLG N. peroneus profundus	0,20
NLG N. tibialis	0,21
NLG N. suralis	0,15
NLG N. plantaris medialis	0,18
Ampl. N. peroneus profundus	0,24*
Ampl. N. tibialis	0,26*
Ampl. N. suralis	0,24*
Ampl. N. plantaris medialis	0,37**

\* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$ .

Der Zusammenhang zwischen dem NSS und der Amplitude des N. plantaris medialis ist in Abb. 6 nochmals graphisch dargestellt. Die große Streuung der Punktwolke um die Ausgleichsgerade zeigt deutlich, dass es sich lediglich um einen schwachen Zusammenhang handelt.



**Abb. 6:** Linearer Zusammenhang zwischen dem Neuropathie-Summenscore und der Amplitude des N. plantaris medialis.

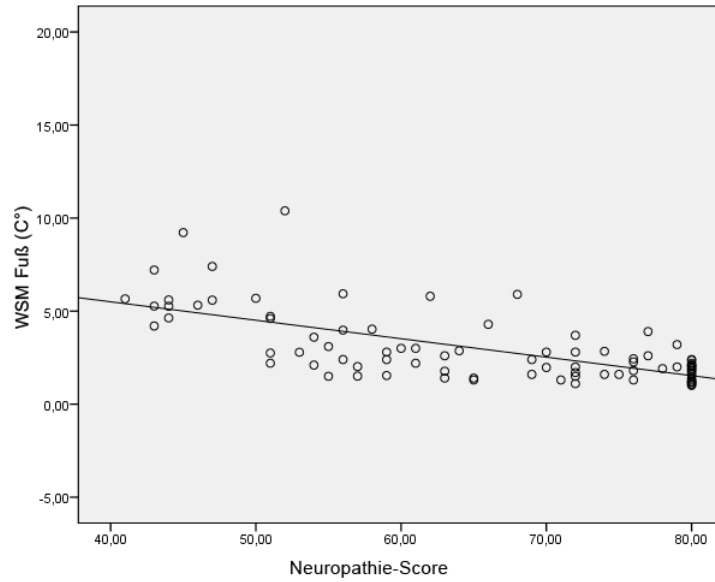
Im Gegensatz zu den elektroneurographischen Messwerten zeigten die QST – bestehend aus der VSM sowie der TSM (warm und kalt) jeweils gemessen an der Hand und am Fuß – allesamt eine mittlere bis hohe Korrelation mit dem NSS (Tab. 9).

**Tab. 9:** Korrelationskoeffizienten für den Zusammenhang zwischen dem Neuropathie-Summenscore und den VSM bzw. TSM (warm und kalt) an der Hand und am Fuß.

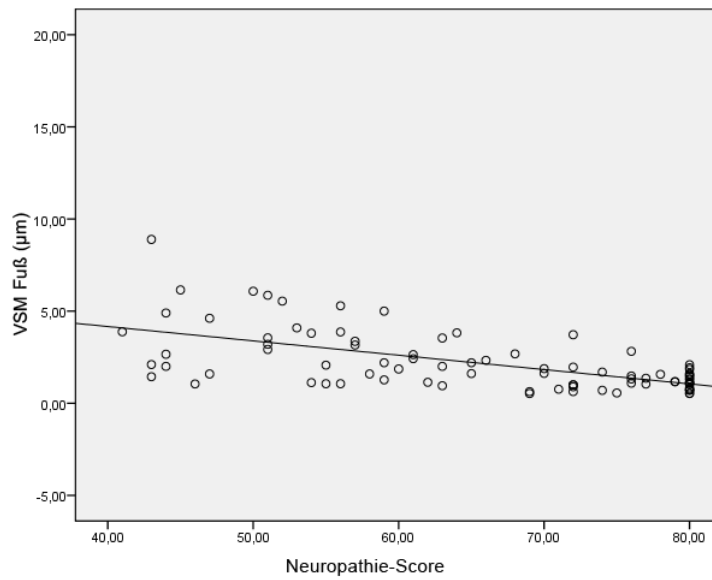
Parameter	Neuropathie-Summenscore
<b>Fuß VSM</b>	0,60**
<b>Fuß WSM</b>	0,65**
<b>Fuß KSM</b>	0,42**
<b>Hand VSM</b>	0,41**
<b>Hand WSM</b>	0,36**
<b>Hand KSM</b>	0,37**

\*\*= $p < 0,01$ .

Die Effekte waren dabei am Fuß allseits deutlicher als an der Hand, wobei die WSM am Fuß mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,65 ( $p < 0,01$ ) die insgesamt höchste Korrelation aufwies (Abb. 7), gefolgt von der VSM am Fuß mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,6 ( $p < 0,01$ ; Abb. 8). Die KSM zeigte insgesamt die schwächste Korrelation mit dem NSS (0,42 Fuß kalt;  $p < 0,01$ ; 0,37 Hand kalt;  $p < 0,01$ ).



**Abb. 7:** Linearer Zusammenhang zwischen dem Neuropathie-Summscore und der WSM am Fuß.



**Abb. 8:** Linearer Zusammenhang zwischen dem Neuropathie-Summscore und der VSM am Fuß.

Der NSS setzt sich zusammen aus den Unterscores Schmerz, Parästhesie, vegetative Symptome und dem Unterscore Kraft. Die ersten drei Unterscores erfassen gemeinsam die frühen Symptome der VCR-Toxizität, während der Unterscore Kraft die späten Symptome der VCR-Toxizität erfasst.



### 3.5 Korrelationsanalyse zwischen den Neuropathie-Unterscores und den elektroneurographischen bzw. quantitativ sensorischen Messungen

Für eine erste Einschätzung prüfte ich im vorangegangenen Kapitel, wie gut die QST mit dem NSS korrelierten. In diesem Kapitel wurde untersucht, wie gut die beiden Messmethoden mit den Unterscores korrelierten. Hierbei wurden die drei Unterscores Parästhesien, Schmerzen und vegetative Symptome nochmal unter dem Begriff „frühe VCR-Toxizität“ zusammengefasst, der Unterscore Kraft entsprach in diesem Kontext der „späten VCR-Toxizität“. Die Korrelationsanalyse mit diesen Unterscores erfolgte deshalb, weil ich prüfen wollte, ob die jeweiligen Messmethoden eher die frühen oder die späten Symptome der VCR-Neuropathie erfassen.

Zuerst erfolgte die Auswertung der elektroneurographischen Messwerte. Die Korrelationsanalyse mit den einzelnen Unterscores zeigte zwei wichtige Aspekte: die NLG wie auch die Amplituden erfassten im Grunde nur die späten Auswirkungen der VCR-Neuropathie. Bis auf die NLG des N. suralis korrelierten die elektroneurographischen Messungen zumindest schwach mit dem Unterscore Kraft (Tab. 10).

**Tab. 10:** Korrelationskoeffizienten für den Zusammenhang zwischen dem Unterscore Kraft (= späte Toxizität) und den NLG bzw. Amplitudenhöhen (Ampl.) der vier gemessenen Beinnerven.

Parameter	Unterscore Kraft späte VCR-Toxizität
NLG N. peroneus profundus	0,29*
NLG N. tibialis	0,22*
NLG N. suralis	0,16
NLG N. plantaris medialis	0,27*
Ampl. N. peroneus profundus	0,31**
Ampl. N. tibialis	0,36**
Ampl. N. suralis	0,29**
Ampl. N. plantaris medialis	0,39**

\*= $p < 0,05$ ; \*\*= $p < 0,01$ .

Ausgesprochen geringe Korrelationen bestanden dagegen mit den Unterscores, die die frühen – also während der Therapie entstandenen – VCR-Symptome erfassten (Tab. 11). Insbesondere wurde sichtbar, dass der gerade im Hinblick auf Therapieentscheidungen so wichtige Unterscore Schmerz durchweg die schwächsten oder gar keine Korrelationen mit den elektroneurographischen Messungen aufwies.

**Tab. 11:** Korrelationskoeffizienten für den Zusammenhang zwischen den Unterscores Schmerz, Parästhesie vegetative Symptome und frühe VCR-Toxizität und den NLG bzw. Amplitudenhöhen (Ampl.) der vier gemessenen Beinnerven.

	Unterscore			
	Schmerz	Parästhesie	vegetative Symptome	frühe VCR-Toxizität <sup>§</sup>
<b>NLG N. peroneus profundus</b>	0,09	0,14	0,16	0,16
<b>NLG N. tibialis</b>	0,17	0,20	0,27*	0,26*
<b>NLG N. suralis</b>	0,10	0,16	0,14	0,16
<b>NLG N. plantaris medialis</b>	0,11	0,21*	0,20	0,20
<b>Ampl. N. peroneus profundus</b>	0,00	0,01	0,07	0,04
<b>Ampl. N. tibialis</b>	0,08	0,17	0,18	0,15
<b>Ampl. N. suralis</b>	0,09	0,13	0,18	0,16
<b>Ampl. N. plantaris medialis</b>	0,26*	0,28**	0,36**	0,34**

§ frühe VCR-Toxizität bestehend aus den drei Unterscores Schmerz, Parästhesie und vegetative Symptome; \*p<0,05; \*\*p<0,01.

Im Gegensatz zu den elektroneurographischen Messwerten zeigten die sechs quantitativ sensorischen Messmethoden praktisch durchweg hoch signifikante mittlere bis hohe Korrelationen mit den einzelnen Unterscores (Tab. 12). Die Effekte waren dabei am Fuß allseits deutlicher als an der Hand, wobei die WSM ebenso wie die VSM mittlere bis hohe Korrelationen aufwiesen. Die KSM zeigte dagegen schwächere Korrelationen. Überdies zeigte sich, dass die Unterscores, die zusammen die frühen Symptome der VCR-Toxizität widerspiegeln (Unterscore Schmerz, Parästhesie, vegetative Symptome, zusammengefasst als „frühe Toxizität“) am besten durch die WSM am Fuß erfasst wurden. Hier lag der Korrelationskoeffizient mit 0,64 (p<0,01) am höchsten (Tab. 12).

**Tab. 12:** Korrelationskoeffizienten für den Zusammenhang zwischen den Unterscores Schmerz, Parästhesie, vegetative Symptome, frühe VCR-Toxizität und den VSM bzw. TSM (warm und kalt) an der Hand und am Fuß.

	Unterscore			
	Schmerz	Parästhesie	vegetative Symptome	frühe VCR-Toxizität <sup>§</sup>
<b>Fuß VSM</b>	0,54**	0,49**	0,58**	0,60**
<b>Fuß WSM</b>	0,51**	0,61**	0,59**	0,64**
<b>Fuß KSM</b>	0,39**	0,41**	0,39**	0,43**
<b>Hand VSM</b>	0,34**	0,28**	0,37*	0,36**
<b>Hand WSM</b>	0,32**	0,36**	0,27**	0,32**
<b>Hand KSM</b>	0,30**	0,30**	0,29**	0,33**

§ „frühe VCR-Toxizität“ bestehend aus den drei Unterscores Schmerz, Parästhesie und vegetative Symptome; \*p<0,05; \*\*p<0,01.

Die späte VCR-Toxizität, zusammengefasst im Unterscore Kraft wurde dagegen am deutlichsten durch die VSM am Fuß repräsentiert. Hier lag der Korrelationskoeffizient im Vergleich zu den übrigen QST mit 0,55 ( $p < 0,01$ ) am höchsten (**Tab. 13**).

**Tab. 13:** Korrelationskoeffizienten für den Zusammenhang zwischen dem Unterscore Kraft (= späte VCR-Toxizität) und der VSM bzw. TSM (warm und kalt) an der Hand und am Fuß.

	Unterscore Kraft $\triangleq$ späte VCR-Toxizität
<b>Fuß WSM</b>	0,49**
<b>Fuß KSM</b>	0,23**
<b>Fuß VSM</b>	0,55**
<b>Hand WSM</b>	0,38**
<b>Hand KSM</b>	0,29**
<b>Hand VSM</b>	0,29**

\*= $p < 0,05$ ; \*\*= $p < 0,01$ .

Zusammengefasst konnte deutlich gezeigt werden, dass, von allen untersuchten Messmethoden, die WSM und die VSM an der unteren Extremität die stärkste lineare Korrelation mit den per NSS erfassten Symptomen der VCR-Toxizität aufwiesen. Speziell die frühen Symptome wurden am besten durch die Warmschwellenmessung identifiziert, die spät auftretenden VCR-Nebenwirkungen am besten durch die Vibratometrie.

Bemerkenswert ist insbesondere, dass gerade bei der Erfassung der klinisch so wichtigen neuropathischen Schmerzen die elektroneurographischen Messtechniken am schlechtesten abschnitten, d.h. sie korrelierten mit dem Unterscore Schmerz fast bzw. gar nicht.

## **4. Diskussion**

Vincristin wird seit mehr als 40 Jahren erfolgreich als Chemotherapeutikum eingesetzt. Obwohl es eine zentrale Bedeutung auch in der Behandlung der ALL und des M. Hodgkin im Kindesalter hat, gibt es immer noch viele offene Fragen u.a. hinsichtlich der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, des Dosis-Wirkungsverhältnis. Gerade bei Kindern wissen wir bis heute wenig über die optimale Dosierung der Vinca-Alkaloide (9,77). Obwohl es bekannt ist, dass sowohl bezüglich der VCR-Toleranz als auch hinsichtlich der Pharmakokinetik von VCR große inter- und auch intraindividuelle Unterschiede existieren, besteht die generelle Anwendungspraxis, die Einzeldosis auf 2 mg zu begrenzen. Dies führt sicher dazu, dass man im individuellen Fall deutlich unter der maximalen therapeutisch möglichen und dabei dennoch verträglichen Dosis bleibt (9,15,78).

Der limitierende Faktor von VCR ist v.a. seine Neurotoxizität (21,24). Insbesondere in der pädiatrischen Onkologie gibt es trotz zunehmenden Interesse immer noch wenig Daten über die tatsächliche Inzidenz, den Schweregrad und die klinische Manifestation der VCR-induzierten Polyneuropathie (VIPN). Ein Grund hierfür liegt zum Teil in der unzureichenden Dokumentation neurotoxischer Nebenwirkungen im Rahmen der Chemotherapiestudien, die hierzu oftmals die WHO-Graduierung und die National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) verwenden, die aus neurologischer Sicht jedoch nicht detailliert genug die Symptome einer CIPN erfassen (79). Die genaue Analyse der schmerzhaften sensorischen Symptome und sensiblen Defizite ist aber Voraussetzung für ein besseres Verständnis für die den Beschwerden zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen und die Entwicklung Mechanismen-basierter Therapien (53).

Ziel dieser Studie war somit eine möglichst detaillierte Erfassung VCR-induzierter neuropathischer Symptome mit Hilfe eines neu erstellten Neuropathiescores. Zudem sollte geprüft werden, wie die nicht invasive QST im Vergleich zu elektrophysiologischen Messungen die klinischen Symptome widerspiegelt.

### **4.1 Der klinische Neuropathie-Score**

Die wichtigste primäre Voraussetzung, um überhaupt Neurotoxizitäts-Daten zu erfassen, ist ein differenzierter und sensitiver neurologischer Score. Erst mit Hilfe eines solchen maßgeschneiderten Scores können Daten zur VCR-Neuropathie monozentrisch, multi-zentrisch und longitudinal verglichen werden. Gerade Prüfungen zur Wirksamkeit

neuroprotektiver Substanzen während einer VCR-Therapie machen einen differenzierten neurologischen Score erforderlich.

#### **4.1.1 Scores zur Erfassung Chemotherapie-induzierter Neuropathien**

Standardisierte Scores zur Erfassung Chemotherapie-induzierter Toxizitäten gibt es zwar, oftmals sind sie aber im Bezug auf das Abfragen neurologischer Nebenwirkungen sehr allgemein gehalten und damit zur genauen Erfassung aller klinisch relevanten Symptome der VCR-Neuropathie und ihrer Verlaufskontrolle zu ungenau (9,80).

##### **4.1.1.1 Die Toxizitätsskala der WHO**

Diese ist ein häufig eingesetztes Instrument, um den Schweregrad therapieassoziierter unerwünschter Nebenwirkungen zu dokumentieren. Dieser klinisch verbreitete Score erfasst jedoch in Bezug auf neuropathische Symptome nur äußerst grob einige Parameter der sensiblen und motorischen Funktionsdefizite: es werden lediglich Parästhesien, Reflexe und motorische Defizite analysiert. Mögliche Parästhesien und Paresen werden zwar nach Schweregraden eingeteilt, Angaben über die genaue Lokalisation, die Ausbreitung und die Dauer der auftretenden Symptome werden dabei nicht abgefragt. Derartige wichtige zusätzliche Informationen der peripheren Neuropathie werden somit nicht dokumentiert. Schmerzen und deren Ausprägungsgrad werden zwar abgefragt, aber nicht im Kontext mit unerwünschten Wirkungen neurologischer Art.

##### **4.1.1.2 Die National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events**

Ein weiterer häufig eingesetzter Score zur Graduierung der CIPN ist der CTCAE, der in modifizierter Form auch in der Studiengruppe BFM zur Dokumentation der Therapietoxizität eingesetzt wird. Entscheidender Schwachpunkt dieses Scores ist seine arztzentrierte Ausrichtung. Sowohl in Bezug auf das Auftreten von Schmerzen als auch von Parästhesien oder von Schwäche der Muskulatur erfolgt die immer gleiche Einteilung, nämlich ob eine „Funktionseinschränkung“ oder sogar eine „Einschränkung der täglichen Aktivitäten“ vorliegt. Die Einschätzung darüber obliegt dem behandelnden Arzt und kann je nach Untersucher zu höchst unterschiedlichen Angaben hinsichtlich der Inzidenz und des Schweregrades einer CIPN führen (81,82). Es ist durchaus problematisch, wenn der Arzt

derjenige ist, der subjektive Empfindungen des Patienten beurteilen soll. Es ist davon auszugehen, dass Arzt und Patient in ihrer Beurteilung nicht immer darüber übereinstimmen, welchen Einfluss unterschiedliche neurologische Symptome auf die tägliche Lebensqualität haben (83). Auch das wichtige Symptom neuropathischer Schmerz wird in der von der Studiengruppe BFM modifizierten Version nicht gesondert als unerwünschtes Ereignis dokumentiert, sondern es wird nach Parästhesien gefragt, die als „leicht“, „schwer“ oder „unerträglich“, d.h. schmerzhaft eingestuft werden. Nicht-schmerzhafte Parästhesien (z.B. Taubheitsgefühl oder Kribbeln) und schmerzhafte bzw. „unerträgliche“ Parästhesien – im Sinne eines neuropathischen Schmerzes – werden in einer Kategorie zusammengefasst. Es ist aber durchaus wichtig zwischen nicht-schmerzhaften Parästhesien und neuropathischen Schmerzen, die oft als brennend und drückend beschrieben werden, zu unterscheiden, da hierbei unterschiedliche sensorische Nervenfasertypen betroffen sind (84). In der Originalversion der NCI-CTCAE gibt es jedoch eine Rubrik Schmerz/neuropathischer Schmerz.

In dem von mir erstellten Neurotoxizitäts-Score der vorliegenden Studie gibt es ebenfalls zwei getrennte Unterscores: zum einen den sogenannten Score Parästhesie, der die schmerzlosen Missempfindungen Taubheitsgefühl und Kribbeln zusammenfasst und den Score Schmerz, der alle schmerzhaften neuropathischen Symptome widerspiegelt. Trotzdem muss hier kritisch erwähnt werden, dass es Kindern z.T. schwerfallen könnte, zwischen nicht schmerzhaften Missempfindungen wie z.B. Kribbeln und Taubheitsgefühl und neuropathischen Schmerzen wie z.B. Brennen, Stechen oder Druck zu unterscheiden (77).

#### **4.1.1.3 Weitere Neurotoxizitäts-Skalen**

Auch die Neurotoxizitätsskala der European Cooperative Oncology Group (ECOG) fragt nicht ausreichend differenziert die Zeichen und Symptome der peripheren VCR-Neuropathie ab, wobei diese zumindest einen neuropathischen Schmerz überhaupt erwähnt. Weitere Kriterien sind die Sehnenreflexe, Parästhesien, Kraft und autonome Funktionen.

Einige Autoren haben ebenfalls die Notwendigkeit eines angepassten Scores zur Erfassung der CIPN erkannt. So haben Cavaletti et al. 2003 den sogenannten Total Neuropathy Score (TNS) in ihre klinische Forschung über die CIPN eingeführt (85). Dieser Score diente ursprünglich der Erfassung und Verlaufsbeurteilung der diabetischen Neuropathie (86). Er besteht in seiner kompletten Version sowohl aus klinischen als auch apparativen

Untersuchungen (sensible und motorische Neurographie eines distalen Nervs; quantitative Vibratometrie). Der klinische Teil fragt zunächst sensorische (Parästhesien wie Taubheitsgefühl/Kribbeln und Schmerz), motorische und autonome Symptome und Fähigkeiten ab. Die Unterschiede in der Ausprägung der Symptome werden jeweils durch fünf Schweregrade erfasst. Bei den sensiblen Symptomen wird – anders als bei dem WHO- und NCI-Score – nicht nur die Schwere, sondern – ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit – auch der Grad ihrer Ausbreitung beschrieben (z.B. „Symptome auf Finger/Zehen beschränkt“ oder „Symptome über das Hand- Fußgelenk hinausgehend“). Dann folgt die Prüfung der Schmerz- und Vibrationsempfindung, der Muskelkraft (Angabe von Kraftgraden gemäß der standardisierten Skala des British-Research-Council) und der Muskeleigenreflexe. Unzureichend dokumentiert sind bei Cavaletti et al. jedoch die wichtigen Themenkomplexe Schmerz – hier fehlt z.B. die Angabe der Schmerzintensität – und Symptome des vegetativen Nervensystems. Mittlerweile gibt es mehrere modifizierte Formen des TNS (80). Hervorzuheben ist insbesondere der sogenannte pediatric modified-Total Neuropathy Score (ped-mTNS) und eine kürzlich vorgestellte Variante des TNS für Kinder und Jugendliche, die mit Vincristin behandelt werden, den sogenannten Total Neuropathy Score-Pediatric Vincristine (TNS-PV) (87,88). Beide verzichten auf die für Kinder unangenehmen elektroneurographischen Messungen, der TNS-PV ersetzt aus demselben Grund die Nadelreiztestung durch eine Temperaturtestung da hierdurch ebenfalls die kleinen Nervenfasertypen geprüft werden. Sowohl die Prüfung der Temperatur- als auch Vibrationswahrnehmung erfolgt mit Hilfe einer Stimmgabel. Der TNS-PV beinhaltet zudem Fragen zu einer Obstipation indem er – wie in der vorliegenden Studie – den Einsatz von Abführmaßnahmen abfragt und somit den Schweregrad der Obstipation festlegt. Hier muss kritisch angemerkt werden, dass der Einsatz von Abführmaßnahmen sowohl von den Eltern als auch den Onkologen oftmals prophylaktisch erfolgt und somit eine Differenzierung von „tatsächlich indiziert“ und „rein prophylaktisch“ anhand der Patientenakte – wie auch in der vorliegenden Studie – nicht immer möglich ist. Insgesamt ähnelt der TNS-PV sehr dem in dieser Studie erarbeiteten Neuropathiescore, der Temperatur- und Vibrationssinn werden jedoch bei mir quantitativ bestimmt. In den letzten Jahren erfolgten mehrere Studien, die die Validität und Reliabilität sowohl des ped-mTNS als auch des TNS-PV bestätigten (87,88).

Vor allem Arbeitsgruppen, die den Nutzen von neuroprotektiven Substanzen in randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudien untersuchten, waren besonders mit den Grenzen der standardisierten Toxizitätsscores konfrontiert. In der Mehrzahl der Fälle wurden eigene Scores

entwickelt, die eine exaktere und aussagekräftigere Datenerhebung ermöglichen. So untersuchten Koeppen et al. bei Erwachsenen mit M. Hodgkin bzw. Non-Hodgkin Lymphom (NHL) und VCR-induzierter Neuropathie den neuroprotektiven Effekt des synthetischen ACTH(4-9)-Analogons (89). Um tatsächlich Unterschiede zwischen den behandelten Gruppen nachzuweisen, erstellten sie einen besonders ausführlichen Frage- und Symptombogen mit 12 neurologischen Parametern und 13 Funktionen des täglichen Lebens. Dabei wurde jeder Parameter in mindestens drei mögliche Schweregrade unterteilt. DeAngelis et al. untersuchten in einem ganz ähnlichen Studienmodell, ob bestimmte Ganglioside die neurotoxischen Nebenwirkungen von VCR reduzieren können. Ein weiteres Ziel ihrer Studie war die Unterscheidung zwischen VCR-induzierten neuropathischen Symptomen und den myopathischen Symptomen bedingt durch Corticoid-Gaben bei Patienten mit NHL. Auch diese Autoren haben für ihre gezielten Fragestellungen einen eigenen Neuropathie-Score entwickelt, der insgesamt 16 Parameter untersucht, u.a. Schmerzen, Parästhesien, Lage- und Vibrationssinn, Muskelkraft, Gangbild und Obstipation. Die Ausprägung eines jeden Parameters wurde dann in einer Skala von eins bis vier unterteilt. Auch Symptome einer Inkontinenz, Impotenz oder orthostatischen Hypotonie wurden erfasst, sie spielen jedoch als VCR-Nebenwirkungen bei Kindern keine Rolle. Wie detailliert dieser Erfassungsbogen war, zeigt die Tatsache, dass allein die Muskelkraft an insgesamt 22 verschiedenen Muskeln geprüft wurde.

#### **4.1.2 Klinische Relevanz eines detaillierten Neuropathie-Scores**

Den meisten genannten Scores ist gemeinsam, dass sie das in der pädiatrischen Onkologie wesentliche Symptom der VCR-Neuropathie entweder gar nicht, nur marginal oder wenn, nicht detailliert genug abfragen: das der Schmerzen. Weder die Ausprägung, noch die Ausdehnung oder die Dauer der Schmerzen werden dokumentiert. Die Folge ist: wo der Schmerz nicht abgefragt wird, wird er auch nicht registriert bzw. dokumentiert. So fiel bei der Durchsicht der Literatur auf, dass einige Autoren in ihren Studien zur VIPN das Symptom Schmerz gar nicht erwähnen (24,26,27). Auch für das Reduzieren und/oder Verschieben der VCR-Gaben sind laut Literatur nicht so sehr VCR-bedingte Schmerzen verantwortlich, als vielmehr die VCR-assozierten Muskelparesen (29,90).



Diese Beobachtungen stehen in deutlichem Gegensatz zu den Ergebnissen, die in der vorliegenden prospektiven monozentrischen Studie auf der Grundlage des detaillierten Neuropathie-Scores erhoben wurden. Dreiundachtzig Prozent der Patienten klagten nach dem ersten VCR-Block über Schmerzen, ein Drittel gaben sogar so starke Schmerzen an, dass sie ein Analgetikum benötigten. Bei der Mehrzahl der Patienten bestanden die Schmerzen nicht nur kurzzeitig sondern über viele Tage. Wichtig dabei sind unsere Erkenntnisse hinsichtlich der Reversibilität der VCR-Schmerzen: bei der Untersuchung drei Monate nach Ende der VCR-Therapie zeigte sich nämlich ein deutlich gebessertes Bild. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (85%) hatten dann bereits keine Schmerzen mehr oder bestenfalls geringe.

Warum ist es aber überhaupt so wichtig, die neuropathischen Symptome, insbesondere die Schmerzen, während und auch nach der VCR-Therapie so exakt zu dokumentieren? Wie schon mehrfach angemerkt, sind es die Schmerzen, die von allen unerwünschten VCR-Wirkungen am meisten Einfluss auf den Patienten, die weitere VCR-Therapie und die Supportivtherapie haben. So werden bei milden Verläufen Supportivmedikamente wie Thiamin, Vitamin B12, Magnesium und/oder Analgetika verordnet. Bei schweren Verläufen wird die VCR-Therapie mindestens verschoben oder reduziert. Bei sehr schweren Schmerzzuständen wird sie sogar vorzeitig beendet.

Eine sorgfältige Erhebung und Dokumentation ist auch deshalb nötig, weil der klinische Alltag zeigt, dass bei Schmerzen, die der Patient äußert, nur zu rasch davon ausgegangen wird, dass diese VCR-bedingt sind. Die Folge sind unter Umständen voreilige Dosisreduktionen. Dies ist aus zwei Gründen problematisch: erstens korreliert die Überlebenschance bei lymphoproliferativen Erkrankungen mit der VCR-Dosis (91). Unnötige Dosisreduktionen sollten also unbedingt vermieden werden. Und zweitens sind die Ursachen für Schmerzen durchaus vielfältig und keineswegs immer VCR geschuldet. So können auch der Primärtumor, Metastasen, Bestrahlungsschäden, Stoffwechsel- oder Elektrolytstörungen, Mangelernährung, Infektionen den Schmerzen zugrunde liegen. Auch andere Chemotherapeutika (z.B. MTX, Etoposid) neben VCR können neuropathische Schmerzen verursachen, wenn auch wesentlich seltener als VCR. Häufige Verwechslungen hinsichtlich der Ätiologie gibt es auch mit der durch Corticoide verursachten Myopathie. Diese zeigt sich jedoch – im Gegensatz zu der distal betonten VCR-Neuropathie – eher an den proximalen Anteilen der Extremitätenmuskulatur (90).

Aus den genannten Gründen ist es demnach wichtig, zum einen ein Dokumentationsinstrument zu verwenden, mit dem man exakt und detailliert die VCR-Symptome erfasst und

ergänzend eine diagnostische Möglichkeit zur Verfügung hat, diese zu quantifizieren und verifizieren. Der in dieser Arbeit entwickelte neurologische Score und die QST sollen diesen Erfordernissen gerecht werden.

#### **4.1.3 Der klinische Neuropathie-Summenscore**

Die neurologische Untersuchung des sensiblen Systems ist von besonderer Bedeutung, um bei einer Neuropathie die Ausprägung sowohl von sensiblen Ausfällen (z.B. Thermhypästhesie, Pallhypästhesie) als auch positiven sensorischen Reizerscheinungen (z.B. Schmerzen, Parästhesien) festzustellen. Durch die Erfassung des charakteristischen somatosensorischen Profils ist zum einen eine Abgrenzung gegenüber nozizeptiven Schmerzen möglich. Zum anderen lassen sich damit Rückschlüsse auf die betroffenen Nervenfasertypen ziehen (53).

Um die Dokumentation der neurotoxischen Nebenwirkungen von VCR bei Kindern und Jugendlichen zu verbessern, wurde in dieser Promotionsarbeit deshalb ein spezieller Fragebogen und Symptomenscore entwickelt und getestet. Dieser erfasst nicht nur die Qualität der sensorischen und autonomen neuropathischen Symptome, sondern auch deren Dauer, Häufigkeit und Ausmaß. Es wurde darin auch berücksichtigt, ob, und wenn wie lange, der Patient wegen Schmerzen, Parästhesien oder einer Obstipation eine Supportivtherapie erhalten hat. Motorische Defizite wurden nicht nur eingeteilt in „keine signifikante Funktionseinschränkung“ oder in „Einschränkung der täglichen Aktivitäten“ wie beim NCI-CTC, sondern die Muskelschwäche wurde – wie auch beim oben erwähnten TNS – entsprechend der Skala des British-Medical-Research-Council in Kraftgrade eingeteilt. Die gerade in der Pädiatrie zunehmend wichtige Einschätzung der Lebensqualität wurde ebenfalls in diesem Score berücksichtigt, wobei darauf geachtet wurde, eine subjektive Beurteilung durch den behandelnden Arzt zu vermeiden. Vielmehr wurden hierfür Funktionsabläufe des täglichen Lebens wie die Fähigkeit aufzustehen, zu laufen und Treppen zu steigen geprüft.

Um die Compliance der Kinder nicht zu strapazieren wurden auf einige neurologische Untersuchungen wie der Prüfung der Berührungsempfindlichkeit (A $\beta$ -Fasern) und der mechanischen Schmerzwahrnehmung (A $\delta$ -Fasern) verzichtet. Durch die anschließende computerisierte quantitative Prüfung des Vibrations (A $\beta$ -Fasern)- und Temperatursinns (A $\delta$ /C-Fasern) wurden diese Nervenfasertypen aber auf eine mögliche Schädigung hin untersucht. Die für die therapeutische Steuerung von VCR wichtigen Nebenwirkungen wie Schmerzen, Parästhesien oder Paresen wurden dagegen ausführlich berücksichtigt. Zudem

wurden in diesem Score einzelne Symptome in Subklassen (Unterscores) zusammengefasst und unterschiedlich gewichtet.

#### **4.1.3.1 Gewichtung der Erhebungsparameter des Neuropathie-Summenscores**

Eine solche Zusammenfassung der Symptome in Gruppen und deren Gewichtung ist notwendig. Bei einer ausschließlich summarischen Bewertung der VCR-Nebenwirkungen kann nicht unterschieden werden zwischen klinisch relevanten und nicht relevanten Nebenwirkungen. Schmerzen beispielsweise gehen in gleicher Weise in solch einen summarischen Score ein wie beispielsweise Reflexverluste. Beides sind VCR-Folgeschäden mit allerdings höchst unterschiedlicher Bedeutung für den Patienten. Dieser Unterschied wird in einem reinen Summenscore nicht ersichtlich. Die Toxizitätsskalen der WHO oder des NCIC bilden zwar Kategorien, umgekehrt fehlt hier aber ein Summenscore. Dieser wiederum ist meiner Ansicht nach aber vonnöten, um eine orientierende Übersicht zu erhalten über die Gesamtoxizität einer bestimmten VCR-Therapie.

Der in dieser Promotion entwickelte NSS ist ein summarischer Score, der dabei zwischen vier Unterscores mit einer unterschiedlichen Gewichtung unterscheidet. Im einzelnen sind dies der sensorische, der motorische, der senso-motorische und der vegetative Unterscore. Aus denselben Überlegungen, entwickelten auch Jackson et al. einen solchen aus Unterscores zusammengesetzten Summenscore. Der Score, der in ihrer placebokontrollierten Doppelblindstudie zur potentiellen neuroprotektiven Wirkung von Glutaminsäure bei VCR-Therapie zur Anwendung kam, setzte sich dabei zusammen aus den Unterscores Reflexe (ASR, PSR), Parästhesien, Muskelkraft (Zehengang möglich/unmöglich), Obstipation und psychische Veränderungen (Lethargie, Somnolenz oder Psychose/Anfälle). Der Ausprägungsgrad jedes Symptoms (normal/leicht/mittel/schwer) wurde für den Score in einen Zahlenwert (1-4) umgewandelt. Um eine Übersicht über die Gesamtoxizität von VCR zu erhalten, wurde die Summe aus allen Unterscores gebildet. Zusätzlich wurden aber auch die Unterscores einzeln ausgewertet. Somit war es möglich, nicht nur darzustellen, ob die Glutaminsäure die Gesamtoxizität von VCR senkt, sondern durch die Darstellung und Auswertung der einzelnen Kategorien wurde auch ersichtlich, ob die neuroprotektiven Effekte eher klinisch relevante oder eher weniger relevante Symptome betrafen. Die Autoren haben in ihrer Studie jedoch selbstkritisch angemerkt, dass die Schwäche ihres Summenscores darin bestehe, dass klinisch wichtige Symptome (z.B. schmerzhaftes Parästhesien) genauso mit 1-4 Punkten bewertet würden wie weniger wichtige Symptome (z.B. Reflexverlust). Eine

Gewichtung zwischen den Unterscores fand nicht statt (92). Wurden die Unterscores zur Bewertung der Gesamtoxizität addiert, entstanden erhebliche Verzerrungen. Anhand des Summenscores zeigte sich nämlich, dass das Neuroprotektivum Glutaminsäure tatsächlich signifikant die VCR-bedingte Neurotoxizität senken konnte. In der Einzelanalyse der Unterscores wurde allerdings ersichtlich, dass sich die neuroprotektive Wirkung von Glutaminsäure leider nur auf Bereiche beschränkte, die für das Befinden des Patienten wenig relevant waren (z.B. Reflexe). Schmerzen oder Taubheitsgefühle hingegen vermochte die Glutaminsäure überhaupt nicht zu beeinflussen.

Will man einen Score als Summenscore sinnvoll benutzen, so muss dieser in seinen Unterscores eine Gewichtung vornehmen. Die standardisierten Toxizitätsbögen der WHO oder des NCI tun dies so nicht. So werden beispielsweise „moderate Schmerzen mit Funktionseinschränkung“ gleichgesetzt mit „Obstipation und regelmäßiger Laxaneseinnahme“ oder „abgeschwächten Reflexen“. Im klinischen Alltag können diese Symptome aber kaum gleichgesetzt werden. Hier sind es nämlich hauptsächlich die Schmerzen und Muskelparesen, die für eine Dosisreduktion oder Verschiebung der VCR-Therapie ursächlich sind. Im Gegensatz dazu haben ein Reflexverlust oder eine Obstipation in der Regel keinerlei Konsequenzen hinsichtlich der VCR Gaben. Der meiner Ansicht nach in den meisten Neuropathie-Scores überbewertete Reflexstatus macht nur Sinn, wenn er nützlich ist als Vorhersagewert für die Schwere einer möglichen VCR-Neuropathie. Ein solcher Zusammenhang konnte aber nicht nachgewiesen werden (93).

Aufgrund vorgenannter Überlegungen wurde in dem hier entwickelten NSS die unterschiedliche klinische Relevanz der neuropathischen Symptome berücksichtigt: wichtige Symptome wie Schmerzen oder Parästhesien wurden stärker gewichtet (2-2,5-fach), als weniger relevante Symptome wie Reflexabschwächung oder Obstipation (1-1,25-fach).

Neben einer klinisch neurologischen Untersuchung und der Erfassung der Beschwerden in einem detaillierten Dokumentationsbogen, ist eine Messmethode erforderlich, die die sensorischen Defizite und schmerzhaften sensorischen Symptome quantitativ erfasst.

Die klassische Messmethode, die üblicherweise hierzu angewendet wird, ist die elektroneurographische Messung. Der Hauptnachteil dieser Methode – insbesondere in der Pädiatrie – ist, dass die Untersuchung als sehr unangenehm bis schmerzhaft empfunden wird und nur von Neurologen durchgeführt werden kann. Zudem ist die entsprechende Datenlage zur Erfassung der VCR-bedingten Neuropathie unbefriedigend. Die elektroneurographische

Messung erfasst die VCR-Neuropathie insbesondere in der Frühphase nur unzureichend, da mit ihr nur die Funktion der großkalibrigen myelinisierten motorischen und afferenten Nervenfasern ( $A\alpha$ - und  $A\beta$ -Spektrum) geprüft wird (94). Bei der VCR-Neuropathie sind jedoch groß- und kleinkalibrige Nervenfasern betroffen (63).

## **4.2 Quantitativ sensorische Testung bei Kindern und Jugendlichen**

Die Forderung nach einer schmerzfreien Messmethode, die auch die Funktion der kleinkalibrigen Nervenfasern überprüft und auch von Onkologen auf der Station durchgeführt werden kann, erfüllen zwei quantitativ sensorische Testverfahren: die apparative VSM (Messung der großkalibrigen Nervenfasern) und die TSM (Messung der kleinkalibrigen Nervenfasern). In dieser Arbeit wurde untersucht, ob sich diese beiden Verfahren zur Erfassung einer VCR-bedingten Neuropathie in der pädiatrischen Onkologie eignen.

Der klinische und experimentelle Einsatz der QST ist bei Erwachsenen weiter fortgeschritten als bei Kindern. Mehrere Studien befassen sich mit der Messung des Temperatur- und Vibrationssinns bei gesunden Kindern mit dem Ziel Normwerte für diese zu erstellen. Auf einige dieser Studien wird im folgenden näher eingegangen. Auch in Studien zur Evaluation der diabetischen PNP bei Kindern mit Typ I Diabetes gewinnen die QST zunehmend an Bedeutung (95,96).

### **4.2.1.1 Normwerte der Temperatur- und Vibrationsschwelle bei Kindern und Jugendlichen**

Referenzwerte für QST bei Kindern und Jugendlichen gibt es vorallem zur Wahrnehmungsschwelle der Vibration, zur Temperaturwahrnehmungsschwelle sind sie dagegen seltener. Zudem werden in den einzelnen Studiengruppen unterschiedliche Geräte und nicht einheitliche Untersuchungsprotokolle benutzt, so dass deutlich voneinander abweichende Referenzwerte angegeben werden.

Konsequenterweise hat die American Association of electrodiagnostic Medicine in ihrem 2004 veröffentlichten Review über QST ausdrücklich empfohlen, dass jede QST-assoziierte Studie aufgrund bis dahin fehlender standardisierter Untersuchungsbedingungen im Vorfeld monozentrisch Normwerte etablieren sollte (97). Dies wurde im Rahmen dieser Doktorarbeit bei 64 Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 16 Jahren getan. Die Kinder und Jugendlichen wurden aus der allgemein- und onkologisch pädiatrischen Abteilung rekrutiert

und hatten allesamt keine neurologischen Erkrankungen oder Symptome. Bei einer geplanten Chemotherapie fanden die Untersuchungen vor Beginn dieser statt. Gemessen wurde nicht nur die eher verbreitete VSM an Hand und Fuß, sondern auch die TSM, ebenfalls an Hand und Fuß.

Am ehesten vergleichbar mit der in dieser Arbeit untersuchten Kohorte und der Fragestellung sind die Untersuchungen von Hilz et al. Als einer der ersten untersuchte er 1998 ebenfalls bei neurologisch gesunden Kindern und Jugendlichen sowohl die Vibrations- als auch die Temperaturwahrnehmungsschwelle an Hand und Fuß. Die Untersuchungen wurden in zwei aufeinanderfolgenden Studien an verschiedenen Probanden-Gruppen durchgeführt. Die erste der beiden Studien diente der Erstellung der Normalwerte für die TSM. Sie wurde an 225 Kindern zwischen 7 und 18 Jahren ermittelt (98). Unterschiede gab es in dem verwendeten Gerätetypus, der Thermodengröße und der Änderungsgeschwindigkeit der Stimuli. Die Werte von Hilz et al. waren deutlich höher als die in dieser Arbeit ermittelten, was u.a. an der kleineren Thermodengröße liegen könnte. In ihrer zweiten Studie prüften Hilz et al. an 296 gesunden Kindern und Jugendlichen – nun im Alter von 3-17 Jahren – die VSM an Hand und Fuß (99). Hier lagen die Wahrnehmungsschwellen deutlich niedriger. Kritisch muss man erwähnen, dass in dieser Studie Kinder ab einem Alter von drei Jahren mit eingeschlossen sind, die QST aber ein relevantes Maß an Konzentrations- und Kooperationsbereitschaft voraussetzt. Zudem muss der Patient intellektuell in der Lage sein, zwei Sachverhalte miteinander in Vergleich setzen zu können, d.h. er muss bewerten können, ob etwas stärker oder schwächer, mehr oder weniger ist als das jeweils vorangegangene. Diese Diskriminierungsfähigkeit ist frühestens ab dem sechsten Lebensjahr entwickelt (100).

Die Studiengruppe um Reinders-Messelink ist bisher die einzige, die ebenfalls neben einer klinisch neurologischen Untersuchung und neurographischen Messungen mit Hilfe der VSM die neurotoxischen Nebenwirkungen von VCR bei Kindern evaluiert hat. Hierzu verwendeten sie wie Hilz et al. ein Vibratometer der Firma Somedic. Die Ergebnisse beider Studien ähneln sich zwar dann auch, nähere Angaben zum Untersuchungsablauf wie Auflagedruck und Vibrationsfrequenz des Vibratometers fehlen jedoch, so dass trotz des aussagekräftigen Umfangs der Studie (167 Kinder) die Normwerte im Grunde für andere Studien nicht genutzt werden können (101,83).

Die einzige Arbeit, in der das gleiche Gerät verwendet wurde wie in den Untersuchungen für diese Promotion, ist die von Abad et al. (102). Die Studie befasste sich dabei mit der subklinischen Neuropathie bei 35 Kindern mit Typ 1 Diabetes mellitus. Geprüft wurde die

Temperaturschwelle an Hand und Fuß. Das Testgerät war wie in der vorliegenden Studie von der Firma PHYWE Göttingen, Thermodengröße und Änderungsgeschwindigkeit des Temperaturreizes waren identisch. Vor Studienbeginn wurden zum internen Gebrauch Referenzwerte erstellt. Obwohl hierzu – verglichen mit dieser Arbeit – nur halb so viele Kinder herangezogen wurden, entsprechen die erhobenen Werte weitgehend den unseren (102). Vibrationsschwellenwerte fehlen allerdings gänzlich.

Studienergebnisse mit und Referenzwerte von QST sind zwischen einzelnen Studiengruppen letztendlich nur dann vergleichbar, wenn u.a. neben dem selben Gerätetypus, der gleichen Abfolge der gewählten Stimuli, der selben Instruktionen, auch wichtige Kenngrößen, wie die Thermodengröße und die Geschwindigkeit der Temperatur- und Vibrationsänderung, identisch sind. So beeinflusst die Größe der gewählten Thermode – um nur ein Beispiel zu nennen – die Warmschwellenmessung (WSM). Je größer diese ist, um so niedriger fällt die WSM aus (103). Der DFNS hat aus diesem Grund – wie eingangs erwähnt – 2009 ein solch standardisiertes QST-Protokoll für Erwachsene vorgestellt. Dessen klinische Anwendbarkeit mit leicht modifizierten Instruktionen wurde 2010 für Kinder geprüft und gleichzeitig standardisierte Referenzwerte für Kinder und Jugendliche ermittelt (100). Abweichend von der vorliegenden Studie wurden bei Blankenburg in einem wesentlich größeren Kollektiv (176 Kinder und Jugendliche) erst durch Logarithmisierung eine Normalverteilung der QST-Parameter erreicht. Zu Beginn der vorliegenden Studie standen mir weder das QST-Protokoll des DFNS noch die damit erhobenen standardisierten Referenzwerte für Kinder zur Verfügung. Das DFNS-Protokoll verwendet zur Prüfung des Temperatur- und Vibrationssinns andere Messinstrumente als in der vorliegenden Studie. So erfolgt die TSM mit einem transportablen computerbasierten Gerät der Firma Medoc oder Somedic mit einer Thermodengröße von 9 bzw. 12 cm<sup>2</sup>, die VSM mit einer Stimmgabel nach Rydell-Seiffer.

#### **4.2.2 Abhängigkeit der quantitativ sensorischen Testung von Alter, Körperlänge und Geschlecht**

Im Rahmen der Erstellung von Normwerten für die TSM und VSM an Hand und Fuß bei Kindern ab sechs Jahren wurde auch geprüft, ob eine Abhängigkeit von Alter, Körperlänge und/oder Geschlecht besteht. Eine solche Abhängigkeit konnte in keinem Fall nachgewiesen werden. Hier muss kritisch angemerkt werden, dass eine größeres Untersuchungskollektiv eventuell eine Abhängigkeit gezeigt hätte. Die Datenlage in der Literatur ist hierzu widersprüchlich. Davis et al. beispielsweise postuliert eine solche Längenabhängigkeit des Vibrationssinns an der unteren Extremität. Seine Probandenzahl lag dabei mit 232 Kindern auch deutlich über der meinen (95). Andere Studien mit einem ähnlich großem Probandenumfang finden einen solchen Zusammenhang wiederum nicht (99,101). Manche Autoren überprüften eine Abhängigkeit nicht der Körperlänge und des Vibrationssinns, sondern des Alters und des Vibrationssinns. Die Ergebnisse ähneln sich. Abhängig vom Umfang der Probanden sind einmal keine signifikanten Zusammenhänge zu finden (83,98,95), zum Teil wird aber auch über einen solchen berichtet (101). Auch bei Blankenburg et al. zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit der Thermo- und Vibrationsschwellen insbesondere von Alter und Geschlecht: so waren vor allem junge Kinder zwischen sechs und acht Jahren weniger sensitiv gegenüber Thermo- und Vibrationsreizen, was sich in erhöhten Wahrnehmungsschwellen ausdrückte. Mit zunehmenden Alter steigt die Empfindlichkeit, so dass die Unterschiede zwischen älteren Kindern und Jugendlichen marginal sind. Für alle drei Altersgruppen wurden gesondert Referenzwerte für QST-Parameter erstellt.

Bei den in dieser Promotion erstellten Normwerten zeigt sich, dass die Wahrnehmungsschwelle sowohl für Wärme als auch für Vibration an der unteren Extremität höher liegt als an der oberen Extremität. Mit anderen Worten, die Hände scheinen sensibler auf einen Wärme- oder Vibrationsreiz zu reagieren als die Füße. Diese Ergebnisse stimmen z.T. mit denen anderer Untersucher überein (99, 104). Auch bei Blankenburg et al. finden sich regionale Unterschiede der Sensitivität gegenüber unterschiedlichen sensorischen Reizen, so ist die Hand sensitiver als der Fuß gegenüber thermischen Reizen. Bei Vibrationsreizen zeigte sich jedoch kein Unterschied (100). Eine plausible Erklärung für diese unterschiedliche Empfindlichkeit lässt sich in der Literatur nicht finden. Die Unterschiede in Verteilungsdichte, Aufbau und Physiologie der Thermo- und Mechanorezeptoren an der Hand verglichen mit dem Fuß scheinen jedoch eine Rolle zu spielen (104).



### **4.3 Vergleich der quantitativ sensorischen Testung mit den neurographischen Messungen bei Kindern und Jugendlichen mit VCR-bedingter Neuropathie**

Als nächstes wurde geprüft, welche der beiden Messmethoden – die elektroneurographischen oder aber die quantitativ sensorischen – besser die VCR-bedingten neuropathischen Symptome bei Kindern widerspiegeln.

Hierzu wurden bei Kindern, die im Rahmen einer ALL oder eines M. Hodgkins mit VCR behandelt wurden, jeweils die VSM und TSM (für Kälte und Wärme) an Hand und Fuß durchgeführt. Die Untersuchungen fanden parallel zu den elektroneurographischen Messungen statt, und zwar vor Beginn der Chemotherapie (= Zeitpunkt t1), eine Woche nach dem ersten VCR-Block zur Dokumentation der „akuten VCR-Toxizität“ (= Zeitpunkt t2) und drei Monate nach Beendigung der VCR-Therapie zur Erfassung der „späten VCR-Toxizität“ (= Zeitpunkt t3).

#### **4.3.1 Quantitativ sensorische Testungen – Ergebnisse im Vergleich mit der Literatur**

Die Ergebnisse der QST zeigten: alle sechs Parameter korrelierten zu allen Untersuchungszeitpunkten mittel bis hoch mit den neuropathischen Symptomen der Patienten. Am aussagekräftigsten, weil mit den höchsten Korrelationskoeffizienten und signifikantesten p-Werten, waren dabei immer die Messungen am Fuß.

Es gibt bisher – wie bereits erwähnt – nur eine Studie von Reinders-Messelink et al., die ebenfalls untersucht, ob mit der QST die VCR-Neuropathie bei Kindern erfasst werden kann (83). Ihre formalen Nachteile bestehen in mehreren Punkten: es wurde nur der Vibrationssinn nicht aber der Temperatursinn geprüft. Weiterhin ist der Studienumfang mit nur 17 Kindern klein. Die untersuchten Patienten, die an ALL erkrankt waren, waren dabei z.T. jünger als sechs Jahre. Zum Vergleich wurden ebenfalls die elektroneurographischen Messungen herangezogen. Die NLG zeigten während der gesamten VCR-Therapie praktisch keine Veränderung an, während die Vibrationsschwellen an Hand und Fuß parallel zu der kumulativen VCR-Dosis kontinuierlich anstiegen. Zur klinischen Dokumentation der neuropathischen Symptome diente den Untersuchern eine modifizierte WHO-Toxizitätsskala. Darin liegt die Schwäche dieser Studie begründet. Denn die Verwendung dieser Skala, die, wie in den vorausgegangenen Kapiteln dargestellt wurde, neurologisch sehr grob gegliedert ist, führt dazu, dass typische VCR-Symptome nur zusammenfassend abgefragt und entsprechend angekreuzt werden können. Eine differenzierte Unterteilung und Gewichtung

hinsichtlich der Symptome oder des Schweregrades erfolgt nicht. Fast alle VCR-Patienten entwickeln mehr oder weniger eine Neuropathie – und sei es nur ein Reflexverlust – und erreichen damit Stufe 1 der WHO-Toxizitätsskala. Die Verwendung dieser Skala in der Studie führt dazu, dass bei allen Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum scheinbar ganz ähnliche Symptome herrschen, d.h. sie alle werden als WHO-Toxizitätsgrad 1 eingestuft. Dies mag die Ursache dafür sein, dass in der Studie von Reinders-Messelink et al. zum Teil eine nur schwache Korrelation bestand zwischen dem sich während der VCR-Therapie nur gering ändernden WHO-Score und den sich zunehmend verschlechternden QST (83).

#### **4.3.2 Elektroneurographische Messungen – Ergebnisse im Vergleich mit der Literatur**

Studien mit neurographischen Untersuchungen an pädiatrischen Patienten während einer VCR-Therapie sind äußerst selten. Die Messungen im Rahmen der hier durchgeführten Studie zeigten, dass die NLG des N. peroneus profundus, des N. tibialis, des N. plantaris medialis und des N. suralis gar nicht und die Veränderungen der entsprechenden Amplituden nur schwach mit den neuropathischen Symptomen der Patienten korrelierten. Diese Ergebnisse ähneln denen von Reinders-Messelink et al., deren Studie bereits erwähnt wurde. Auch hier kam es bei den NLG der gemessenen Nerven (N. medianus, N. ulnaris, N. peroneus profundus und N. suralis) zu keiner signifikanten Veränderung während der VCR-Therapie. Lediglich die Amplituden der sensiblen Nerven der oberen Extremität wiesen im Verlauf der Therapie eine Abnahme auf (83). Überraschenderweise zeigten in ihrer Studie die sensiblen Aktionspotentiale an der unteren Extremität keinerlei Veränderungen, obwohl sensorische Ausfälle bei der VCR-Neuropathie deutlich distal betont sind (105). Eine Studie, die die Langzeiteffekte der VCR-Therapie nach Therapieende auf das sensorische und motorische Nervensystem bei Kindern mit ALL untersuchten, fanden bei 30% der Kinder mindestens zwei Jahre nach Therapieende Verminderungen der motorischen und sensorischen Amplituden. Nur ein Drittel der 37 untersuchten Kinder gab subjektive Beschwerden hinsichtlich einer Neuropathie an, obwohl alle Kinder laut verwendeten Symptomenscore (TNSr) klinische Zeichen einer CIPN hatten (106).

### **4.3.3 Elektroneurographische Messungen – Ergebnisse und ihre pathophysiologische Erklärung**

Elektroneurographische Messungen sind nur unzureichend geeignet VCR-bedingte neuropathische Beschwerden zu identifizieren. Die Gründe hierfür werden im Folgenden näher erläutert.

Die Messung der NLG wird nutzbringend in erster Linie bei demyelinisierenden Neuropathien eingesetzt. Der Krankheitsprozess spielt sich bei diesen Neuropathien primär an der Myelinummantelung des Neurons ab. Ist das Myelin geschädigt, kommt es zu einer Beeinträchtigung der saltatorischen Erregungsleitung, in deren Folge die NLG abnimmt. Demyelinisierende Neuropathien finden sich typischerweise bei einigen Unterformen der hereditären oder chronisch inflammatorischen Neuropathien (43).

Im Rahmen der VCR-Neuropathie entsteht – wie eingangs beschrieben – primär kein Myelin- sondern ein Axon-Schaden der peripheren Nerven (4), VCR bindet an das Protein Tubulin und verhindert somit dessen weitere Polymerisation zu Mikrotubuli. Die Mikrotubuli sind jedoch wichtige Bausteine im Axon, sie bilden eine Art Proteinskelett, das dem Axon Stabilität und Struktur verleiht. Daneben sind Mikrotubuli essenziell für den axoplasmatischen Transport in den Neuronen (7). In der Folge entsteht das sogenannte dying-back-Phänomen: die trophische Störung betrifft zuerst die distalen Abschnitte des Axons. Es entwickelt sich klinisch eine primär distal betonte Neuropathie. Im weiteren Verlauf schreitet der Prozess dann von distal nach proximal fort (44). Nerven, die lange Strecken zurücklegen, sind erklärlicherweise frühzeitig und besonders stark betroffen. Bei diesem axonalen Degenerationsprozess bleibt das Myelin zunächst unberührt, die NLG zeigt infolgedessen auch weitgehend normale Geschwindigkeiten. Erst sekundär kann ein Myelinschaden entstehen (4). Dieser entwickelt sich spät und zeigt sich dann v.a. an den motorischen Fasern, da diese eine starke Myelinummantelung besitzen (93, 104). Diese späte Myelinschädigung ist dann unter Umständen auch im NLG nachweisbar im Sinne einer Verlangsamung der NLG.

Die hier erhobenen Daten bestätigen diesen pathophysiologischen Ansatz. Zur Verdeutlichung wurden aus dem NSS die früh auftretenden Zeichen und davon getrennt die späten Symptome der VCR-Schädigung in einem Unterscore zusammengefasst. Dann wurde geprüft, wie gut die elektroneurographischen Messungen zum einen mit den frühen (Schmerzen, Parästhesien, Obstipation) und zum anderen mit den späten (Paresen) Neuropathie-Symptomen korrelierten.

In den hier durchgeführten Untersuchungen korrelierten die NLG-Messungen wie erwartet mit den früh auftretenden Symptomen gering oder gar nicht. Insbesondere bei dem entscheidenden Unterscore Schmerz waren die Korrelationen sehr niedrig. Entscheidend deshalb, weil Obstipation und noch viel mehr Parästhesien, im Gegensatz zu dem Symptom Schmerz, in den seltensten Fällen Anlass für VCR-Dosisreduktionen darstellen.

Wie bereits dargestellt, erfasst die konventionelle Neurographie die schnell leitenden, groß kalibrigen, dick myelinisierten Fasern bzw. entsprechende Schäden an deren Ummantelung. Die klinisch relevanten schmerzleitenden und autonomen Nervenfasern sind jedoch einfach oder gar nicht myelinisiert. Diese kleinkalibrigen, nicht-myelinisierten Fasern – zumal mit einem Axonschaden – werden durch die NLG-Messung demnach nicht erfasst (50). Dieser Sachverhalt erklärt gut die fehlende bzw. schwache Korrelation zwischen der NLG-Messung und den Unterscores Schmerz bzw. vegetative Symptome. Eine zumindest signifikante aber schwache Korrelation zwischen den NLG und frühen VCR-Symptomen bestand bei dem Unterscore Parästhesien, hier auch nur bei der NLG-Messung am N. plantaris.

Aber auch dies ist morphologisch erklärbar. Die sensorisch perzeptiven Hautnerven des Nervenfasertyps A $\beta$ , deren Schädigung Parästhesien erzeugen, bestehen nämlich anders als die Schmerz- und vegetativen Bahnen aus relativ schnellleitenden dünn myelinisierten Fasern (93). Ein trophischer axonaler Schaden mit konsekutivem Myelinschaden tritt dann auch am ehesten in einem langstreckigen Nerven wie dem N. plantaris med. auf.

Zur Auswertung der elektroneurographischen Daten gehört nicht nur die NLG sondern auch die Beurteilung der Amplitudenhöhe der Reizantwortpotentiale. Die Amplitudenhöhe korrelierte an allen vier gemessenen Nerven ebenfalls kaum bis sehr gering mit den Unterscores Schmerz, Parästhesien und vegetative Symptome. Der einzige signifikante aber schwache Zusammenhang wurde auch hier nur bei dem langstreckig verlaufenden N. plantaris medialis beobachtet. Die in der Literatur beschriebene bessere Erfassung der VIPN durch die Amplituden im Gegensatz zu den NLG konnte hier nicht bestätigt werden (28,29).

Zusammenfassend gilt: bei schlechter bzw. fehlender Korrelation sind die elektroneurographischen Messmethoden ungeeignet zur objektiven quantitativen Erfassung der früh auftretenden VCR-Neuropathie.

Was ist nun mit den späten unerwünschten Wirkungen von VCR, die deutlich erst ein viertel Jahr nach Ende der VCR-Therapie auftraten? Eignet sich die NLG-Messung zur Erfassung später Schäden? Die vorherrschende spät auftretende VCR-bedingte neurologische

Schädigung ist die Muskelparese, die in unserem Score im Unterscore Kraft subsummiert ist. Betroffen hiervon sind vor allem die Fuß- und Zehenstreckmuskeln (30,90). Tatsächlich zeigte die Auswertung des klinischen Scores, dass eine Kraftminderung bei den Patienten zwar bereits nach dem ersten VCR-Block einsetzt, diese dann aber sogar noch zunimmt, trotzdem VCR schon seit Wochen abgesetzt ist. Diese spät auftretende Schädigung der stark myelinisierten motorischen Fasern ließ sich bei den Patienten in der NLG-Messung nachweisen. Immerhin bestand bei drei von vier gemessenen Nerven ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Unterscore Kraft und den entsprechenden NLG. Allerdings waren diese Korrelationen keinesfalls eindrucksvoll, sondern bestenfalls marginal.

Rechtfertigt die Erfassung der Schäden zumindest an den motorischen Nerven in der Spätphase der VCR-Therapie die Anwendung dieses unangenehmen Messverfahren als Screening-Methode während der Chemotherapie? Die Antwort ist eher negativ. Bis nämlich die sekundäre morphologische Schädigung des Myelins entsteht und in der NLG sichtbar wird, ist die VCR-Therapie in der Regel bereits vorbei. Therapieänderungen als Konsequenz pathologischer NLG sind dann nicht mehr möglich.

Ergänzend sei noch angemerkt, dass neben der schlechten Korrelation mit den tatsächlichen klinischen Beschwerden auch noch methodische Schwächen gegen eine Routinenutzung der NLG-Messung sprechen. So ist die Durchführung der elektroneurographischen Messungen verhältnismäßig aufwendig. Zuerst muss für die Berechnung der NLG die Körper- und Beinlänge der Patienten vermessen werden. Da die Messwerte von der Hauttemperatur beeinflusst werden, muss vor der Untersuchung eine Hauttemperaturkontrolle erfolgen. Falls notwendig, muss die Haut des Patienten auf 34 °C erwärmt werden (108). Zudem ist die Untersuchung in ihrer Ausführung und Auswertung so anspruchsvoll, dass sie nur von einem erfahrenen Neurologen durchgeführt werden kann. Dies alles für sich genommen schließt diese Methode als einfaches Verlaufsscreening im Grunde bereits aus. Den wesentlicheren Aspekt der Schmerzhaftigkeit der Untersuchung bei Kindern und Jugendlichen, die bereits durch Erkrankung, Therapie und zwingende diagnostische Prozeduren schon erheblichen Belastungen und Schmerzen ausgesetzt sind, haben wir bereits erwähnt-

#### **4.3.4 Quantitativ sensorische Testungen – Ergebnisse und ihre pathophysiologische Erklärung**

All die aufgeführten Probleme entfallen bei der quantitativ sensorischen Messmethode. Zum einen was die Durchführung betrifft: sie ist schmerzlos und einfach. Darüber hinaus werden mit dieser Methode, anders als bei der NLG-Messung, alle von einer VCR-Toxizität relevant betroffenen Nervenfasertypen erfasst, die myelinisierten ebenso wie die nicht-myelinisierten.

Bei der VCR-Neuropathie entstehen bereits frühzeitig die typischen symmetrischen beinbetonten Schmerzen. Gerade diese sollen quantitativ erfasst werden. Der Nervenfasertypus, der hierbei betroffen ist, gehört zur A $\delta$ -Gruppe sowie zur C-Gruppe (109). Sie werden indirekt durch die TSM erfasst, da die Wärme- und Kälteleitenden Nervenfasern ebenfalls zur der Gruppe der A $\delta$  (Kälte)- und C (Wärme) Fasern gehören (57).

Dasselbe Prinzip gilt für die Schädigung der autonomen Nerven. Vegetative Symptome wie Obstipation und Bauchschmerzen treten ebenfalls bereits früh während der VCR-Therapie auf (90). Die entsprechenden sogenannten visceroefferenten postganglionären Fasern sind genau wie die Temperatur- und Schmerzbahnen nicht myelinisiert, gehören also zum C-Typ. Auch hier gilt: eine Schädigung dieser nicht ummantelten Fasern wird durch die TSM an der Haut erfasst.

Ein weiteres häufiges Frühsymptom der VCR-Toxizität stellt die Parästhesie dar. Sie entsteht durch die Schädigung der großkalibrigen myelinisierten Fasern des sogenannten A $\beta$ -Typs (53). Diese schnell leitenden Fasern sind die Afferenzen der Hautrezeptoren für Berührung und Druck. Die Schädigung dieser Nervenfasern kann direkt mit Hilfe der VSM erfasst werden, die ich ebenfalls durchgeführt habe.

Diese frühen VCR-induzierten Schädigungen der schmerzleitenden Nerven, der autonomen Nerven und der afferenten Hautnerven werden innerhalb unseres NSSs im Rahmen von drei entsprechend benannten Unterscores abgefragt. Im Score Frühe-VCR-Toxizität waren diese drei Unterscores nochmals extra von uns zusammengefasst worden. Verglichen wir die Punktzahl dieser drei Scores eine Woche nach Erhalt des ersten VCR-Blocks mit denen vor Beginn der Chemotherapie, so erreichten unsere Patienten im Mittel da bereits nur noch ca. 70% der prä-Chemotherapie Werte. Drei Monate nach Ende der VCR-Therapie zeigte sich dann, dass die jeweiligen Symptome schon wieder regredient waren und demnach die drei Scores im Mittel schon wieder höhere Punktzahlen erreichten.

Genau denselben Verlauf zeigten die Ergebnisse der quantitativen Messung des Temperatsinns. Bereits nach dem ersten VCR-Block ließ sich bei den Patienten eine deutliche Verschlechterung der Temperaturschwelle feststellen. Dieses verminderte Temperaturempfinden schien aber prognostisch günstig, denn drei Monate nach Ende der VCR-Therapie zeigte sich, dass sich die Temperaturwahrnehmung bereits wieder deutlich gebessert hatte. Warum die quantitativ- TSM so gut den klinischen Verlauf der frühen VCR-Nebenwirkungen widerspiegelt ist, wie eingangs erklärt, plausibel. Die schmerzleitenden und autonomen Nerven und die afferenten Hautnerven gehören zum gleichen Nervenfasertyp wie die Temperaturleitenden Bahnen. Diese Nervenfasertypen werden mit der QST beurteilt. Hierüber erhält man einen guten Eindruck über das Ausmaß und den Verlauf der durch VCR bereits frühzeitig geschädigten kleinkalibrigen, wenig bis gar nicht myelinisierten Nerven.

In den Korrelationsanalysen zeigt sich folgendes: Bei den Temperaturwahrnehmungsschwellen korrelierten die WSM der unteren Extremität signifikant hoch mit dem Unterscore frühe VCR-Toxizität sowie den entsprechenden Unterscores Parästhesie, Schmerzen und vegetative Symptome. Die hohe Korrelation der WSM mit dem Unterscore Parästhesie, der ja im Gegensatz zu der WSM die großkalibrigen A $\beta$ -Nervenfasern erfasst, überraschte. Eventuell könnte es Kindern doch teilweise schwer fallen, zwischen unangenehmen Missempfindungen wie Kribbeln und Taubheitsgefühl und tatsächlich schmerzhaften neuropathischen Symptomen wie Brennen und Druckgefühl zu unterscheiden, so dass es bei der Zuordnung zu den entsprechenden Unterscores zu Überschneidungen bzw. falschen Zuordnungen kommen könnte. Kaltschwellenmessungen zeigten hingegen nur mittlere Korrelationen, sowohl an Hand als auch am Fuß. In Studien zur diabetischen Neuropathie finden sich diesbezüglich auch unterschiedliche Aussagen. So konnten einige Autoren eine höhere Sensitivität der WSM gegenüber der KSM hinsichtlich der Erfassung einer diabetischen Neuropathie aufzeigen, andere fanden jedoch das Gegenteil (97).

Ebenfalls signifikant, wenn auch weniger stark, war der Zusammenhang zwischen den Veränderungen der Vibrationsschwelle am Fuß und den Veränderungen des Unterscores frühe VCR-Toxizität bzw. den einzeln darin zusammengefassten drei Unterscores. Dass die Korrelationen schwächer waren, ist dabei durchaus plausibel, da, wie im vorangegangenen Abschnitt beschrieben, bei den frühen Symptomen die großkalibrigen, myelinisierten Nervenfasern nur zu einem geringen Teil betroffen sind. Vor allem diese sind es aber die die Vibratometrie erfasst. Nichts desto trotz waren die Ergebnisse der Korrelationen auch hier immer noch deutlich aussagekräftiger als die der entsprechenden NLG-Messungen. Sowohl

die Temperatur- als auch die Vibrationswahrnehmungsschwellen an der Hand zeigen einen nur schwachen bis mittleren Zusammenhang mit dem klinischen Neuropathiescore. Die sensorischen Symptome und Zeichen der VCR-Neuropathie waren in der vorliegenden Studie auch durchweg distal betont.

All sechs QST wiesen höhere Korrelationen mit einer hohen Signifikanz auf im Vergleich zu den elektroneurographischen Messungen. Sie scheinen somit eventuell besser geeignet, die frühen neurotoxischen Schäden der VCR-Therapie zu erfassen und deren Ausmaß quantitativ aufzuzeigen.

Die Ergebnisse zeigten überdies, dass nicht nur die frühen sondern auch die späten VCR-bedingten Nervenschäden gut mit den Methoden der QST erfasst werden. Spät betroffen sind vor allem die motorischen, großkalibrigen Aa-Fasern. Diese werden indirekt durch die Vibratometrie erfasst, da die sensiblen Fasern des Vibrationssinns ebenfalls zum Spektrum der großkalibrigen Nervenfasern gehören (58). Klinisch zeigte sich die Schädigung der motorischen Fasern vorwiegend als symmetrische Muskelschwäche insbesondere der Streckmuskulatur der unteren Extremität. Im Alltag bedeutete dies für die Kinder, dass Dinge wie Treppensteigen oder Auftreten erheblich erschwert und teilweise sogar nur mit elterlicher Hilfe möglich waren. Diese Kraftminderung trat nur zu einem geringen Teil bereits früh (= t2) auf, der überwiegende Teil der Patienten entwickelte sie erst Monate nach Ende der VCR-Therapie (= t3). Diese klinisch sichtbaren Defizite hielten wir im Unterscore Kraft fest.. Tatsächlich bestätigte die Vibratometrie den genannten Verlauf: anders als bei der Temperaturwahrnehmungsschwelle – und hier vor allem die WSM am Fuß – , die gut mit den frühen VCR-Symptomen korrelierte und deren Werte entsprechend der Klinik der Patienten drei Monate nach Therapie-Ende schon wieder eine Erholungstendenz aufwiesen, zeigte sich bei der Vibratometrie und hier am deutlichsten am Fuß, ein kontinuierlicher, allerdings nicht signifikanter Anstieg der Vibrationswahrnehmungsschwelle mit einem Peak erst drei Monate nach Beendigung der VCR-Therapie. In gleicher Weise verschlechterte sich auch der Unterscore Kraft.

Wie erläutert, waren die elektroneurographischen Messungen nicht imstande, die früh auftretenden und nach Therapieende zumeist rasch abklingenden VCR-Symptome (Schmerzen, Parästhesien, vegetative Symptome) zu erfassen. Das eher spät auftretende Symptom der Kraftminderung konnte eher durch die elektroneurographischen Messungen erfasst werden. Vergleicht man allerdings die Korrelationsdaten, erkennt man, dass die QST mit dem Unterscore Kraft höher korrelierte und also nicht nur bei der Erfassung der frühen



VCR-Symptome sondern auch bei der quantitativen Erfassung der überwiegend spät auftretenden VCR-bedingten Muskelparesen den NLG überlegen waren.

#### **4.3.4.1 Perspektive und klinische Relevanz**

Die grafische Darstellung der frühen und späten VCR-Symptome zu den drei Messzeitpunkten und parallel dazu die grafische Darstellung der quantitativ sensorischen Messergebnisse (s. Abschnitt 3.3; Abb. 3-5) zeigte zusätzlich etwas anderes: dass die QST möglicherweise imstande sind, VCR-Schäden schon in der subklinischen Phase nachzuweisen. Anlass zu dieser Vermutung gab folgende Beobachtung: der erste Untersuchungszeitpunkt zur Erfassung einer möglichen VCR-Neuropathie lag eine Woche nach insgesamt 4-6 VCR-Gaben, welche im Abstand von jeweils sieben Tagen appliziert wurden. Im Mittel zeigte sich bei den Patienten zu diesem Zeitpunkt tendenziell eine Verschlechterung der Scores, die die frühe VCR-Toxizität widerspiegeln, um etwa 30% verglichen zur Ausgangssituation.

Zum gleichen Zeitpunkt zeigten die QST bereits viel größere Veränderungen: insbesondere die am Fuß gemessenen Werte von Wärme- und Vibrationsempfinden wiesen zu diesem frühen Messzeitpunkt bereits eine Verschlechterung von über 100% auf, verglichen mit den Ausgangswerten. Die QST ließen also auf eine schon fortgeschrittene Schädigung des Nerven schließen, weit ausgeprägter als es die Klinik zu diesem Zeitpunkt vermuten lies. Die Veränderungen der Werte waren jedoch, eventuell wegen der geringen Fallzahl, nur für die VSM am Fuß signifikant.

Trotzdem veranlasste diese Ergebnisse zu folgender These: würde man zu einem noch früheren Zeitpunkt die QST durchführen, also bereits nach der ersten oder zweiten VCR-Gabe, könnte man eine Nervenschädigung eventuell bereits in der subklinischen Phase erfassen. Dies brächte mehrere erhebliche Vorteile bezüglich einer individuellen Therapieoptimierung mit sich: bei den Patienten, bei denen eine pathologische Anhebung der Warmschwelle bzw. Vibrationsschwelle nachzuweisen ist, könnte man gezielt eine Dosisreduktion vornehmen. Durch eine in dieser Weise individuell gesteuerte frühe Therapieanpassung könnte das Auftreten neurologischer Symptome möglicherweise wirksam verhindert werden. Dies ist besonders deshalb relevant, weil einige VCR-bedingte neurologische Symptome auch noch mehrere Jahre nach Beendigung der Chemotherapie bestehen und den Alltag der Kinder nicht unerheblich beeinträchtigen. So fanden

beispielsweise Hartmann et al. auch noch mehr als drei Jahre nach Therapieende bei einem Viertel der Kinder, die mit VCR behandelt wurden, motorische Defizite bei Aktivitäten des täglichen Lebens (34,36,35).

Umgekehrt, ein Monitoring des besonders aussagekräftigen Wärme- und Vibrationsempfindens am Fuß mit der Möglichkeit, Nervenschäden bereits subklinisch zu erfassen, ermöglicht auch individuelle Dosisanhebungen. In praktisch allen Studienprotokollen, die VCR enthalten, existiert die Übereinkunft, das Dosis-Maximum von VCR bei 2 mg festzulegen, um schwerwiegende Nebenwirkungen zu verhindern. Allerdings ist bekannt, dass erhebliche interindividuelle Unterschiede hinsichtlich der Verträglichkeit und dem Schädigungsrisiko von VCR bestehen (4). Gerade die Patienten, bei denen VCR überhaupt nicht oder wenn, dann nur zu marginalen Nebenwirkungen führt, sind dann durch dieses Dosislimit relativ unterdosiert (9). Dies ist umso mehr von Bedeutung, da VCR ein hocheffektives zytostatisches Medikament ist und die verabreichte VCR-Dosis womöglich mit dem outcome der Patienten korreliert (15,91). Die Ursachen für die bereits in der Einleitung angesprochenen interindividuellen Unterschiede hinsichtlich der VCR-Toxizität sind vielfältig und nicht völlig aufgeklärt. Ein Faktor jedoch ist das Alter. Jüngere Patienten (< 10 Jahre) weisen wesentlich seltener neurotoxische Nebenwirkungen im Rahmen einer VCR-Therapie auf (90,110). Trotzdem gilt auch bei ihnen die "2 mg-Dosis Regel". QST, die eventuell bereits subklinisch Schäden am Nerven erfassen, könnten helfen, individualisierte Dosierungsschemata für VCR zu erstellen.

Erfahrungen mit QST zur Erfassung subklinischer Neuropathien gibt es bislang bei Patienten mit Typ1 Diabetes. Navarro und Kennedy beispielsweise testeten 280 an Diabetes erkrankte Patienten zwischen 10 und 59 Jahren, die zum Untersuchungszeitpunkt klinisch keinen Hinweis auf eine diabetische Polyneuropathie hatten. Mithilfe der QST konnte gezeigt werden, dass subklinisch bereits häufig eine Nervenschädigung bestand, d.h. bei ca. der Hälfte der symptomfreien Patienten war nämlich die quantitative Temperaturschwelung bereits pathologisch erhöht. Eine solche Erfassungsgenauigkeit bestand nicht bei den parallel durchgeführten elektroneurographischen Untersuchungen. Die NLG waren nur in etwa 15% der Fälle verändert (111). Weitere Studien folgten, um die TSM als Screeningmethode für eine subklinische diabetische Polyneuropathie zu testen (102,112,113). Insgesamt lag der Anteil der Patienten, der bereits Schäden am peripheren Nerven aufwies, ohne dass klinisch Symptome vorlagen, bei 16-37% (114).

Zusammenfassend kann gesagt werden: die Ergebnisse dieser Studie lassen vermuten, dass

die WSM und VSM am Fuß sich möglicherweise gut eignen, um frühe und späte VCR-bedingte Nervenschäden bei Kindern und Jugendlichen zu erfassen und in ihrem Verlauf zu quantifizieren. Dabei sind sie den klassischen elektroneurographischen Messmethoden in wichtigen Punkten überlegen, nicht nur in Hinblick auf die schmerzfreie Durchführung, sondern vor allem auch hinsichtlich ihrer Korrelation mit den klinisch neurologischen Symptomen der VCR-Toxizität. Daneben ist eine gründliche klinisch neurologische Untersuchung anhand eines ausreichend detaillierten Neuropathiescores essenziell.

Bei der Bewertung dieser Ergebnisse muss jedoch die Verwendung nicht standardisierter Instrumente – der in dieser Studie vorgestellte Neuropathiescore und das verwendete QST-Protokoll – mit nicht gesicherter Validität und Reliabilität berücksichtigt werden. Ob die QST als Screening-Methode geeignet ist, um eine VIPN bei Kindern und Jugendlichen sensitiv und spezifisch – idealerweise auch schon subklinisch – zu erfassen, muss in weiteren Studien geklärt werden, da diese Studie aufgrund der geringen Fallzahl vorwiegend explorativen Charakter hat.

## Literaturliste

1. Creutzig U., Zimmermann M., Reinhardt D., Lehrnbecher T. (2003): Analysis of causes of death during intensive chemotherapy according to treatment protocol AML-BFM 93. *Klin Padiatr* 215: 151-158
2. Anghelescu D.L., Faughnan L.G., Jeha S., Relling M.V., Hinds P.S., Sandlund J.T., Cheng C., Pei D., Hankins G., Pauley J.L., Pui C.H. (2011): Neuropathic pain during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*
3. Legha S.S. (1986): Vincristine neurotoxicity. Pathophysiology and management. *Med Toxicol* 1: 421-427
4. Gidding C.E., Kellie S.J., Kamps W.A., de Graaf S.S. (1999): Vincristine revisited. *Crit Rev Oncol Hematol* 29: 267-287
5. Lonnerholm G., Frost B.M., Abrahamsson J., Behrendtz M., Castor A., Forestier E., Heyman M., Uges D.R., de Graaf S.S. (2008): Vincristine pharmacokinetics is related to clinical outcome in children with standard risk acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 142: 616-621
6. Lipp , H.-P. (1994): Metabolismus und Toxizität von Zytostatika. *Krankenhauspharmazie* 15: 446-455
7. Windebank A.J., Grisold W. (2008): Chemotherapy-induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 13: 27-46
8. Svoboda G.H. (1958): A note on several new alkaloids from *Vinca rosea* Linn. I. Leurosine, virosine, perivine. *J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc (Baltim )* 47: 834
9. Frost B.M., Lonnerholm G., Koopmans P., Abrahamsson J., Behrendtz M., Castor A., Forestier E., Uges D.R., de Graaf S.S. (2003): Vincristine in childhood leukaemia: no pharmacokinetic rationale for dose reduction in adolescents. *Acta Paediatr* 92: 551-557
10. de Graaf S.S., Bloemhof H., Vendrig D.E., Uges D.R. (1995): Vincristine disposition in children with acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 24: 235-240

11. Egbelakin A., Ferguson M.J., MacGill E.A., Lehmann A.S., Topletz A.R., Quinney S.K., Li L., McCammack K.C., Hall S.D., Renbarger J.L. (2011): Increased risk of Vincristine neurotoxicity associated with low CYP3A5 expression genotype in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 56: 361-367
12. Gidding C.E., Fock J.M., Begeer J.H., Koopmans P., Meeuwse-de Boer G.J., Kamps W., Uges D., de Graaf S.S. (1998): Vincristine disposition and neurotoxicity in children. *Pediatric Oncology* 17: 2068
13. Crom W.R., de Graaf S.S., Synold T., Uges D.R., Bloemhof H., Rivera G., Christensen M.L., Mahmoud H., Evans W.E. (1994): Pharmacokinetics of Vincristine in children and adolescents with acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr* 125: 642-649
14. Groninger E., Meeuwse-de B.T., Koopmans P., Uges D., Sluiter W., Veerman A., Kamps W., de G.S. (2002): Pharmacokinetics of Vincristine monotherapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Res* 52: 113-118
15. Moore A., Pinkerton R. (2009): Vincristine: Can its therapeutic index be enhanced? *Pediatr Blood Cancer* 53: 1180-1187
16. van den Berg H.W., Desai Z.R., Wilson R., Kennedy G., Bridges J.M., Shanks R.G. (1982): The pharmacokinetics of Vincristine in man: reduced drug clearance associated with raised serum alkaline phosphatase and dose-limited elimination. *Cancer Chemother Pharmacol* 8: 215-219
17. Huff L., Sackett D.L., Poruchynsky M.S. (2010): Microtubule disrupting chemotherapeutics result in enhanced proteasome-mediated degradation and disappearance of tubulin in neural cells. *Cancer Res* 10 (14): 5870-5879
18. Huschtscha L.I., Bartier W.A., Ross C.E., Tattersall M.H. (1996): Characteristics of cancer cell death after exposure to cytotoxic drugs in vitro. *Br J Cancer* 73: 54-60
19. Baguley B.C., Holdaway K.M., Thomsen L.L., Zhuang L., Zwi L.J. (1991): Inhibition of growth of colon 38 adenocarcinoma by vinblastine and colchicine: evidence for a vascular mechanism. *Eur J Cancer* 27: 482-487
20. Hill S.A., Lonergan S.J., Denekamp J., Chaplin D.J. (1993): Vinca alkaloids: anti-vascular effects in a murine tumour. *Eur J Cancer* 29A: 1320-1324

21. Allen J.C. (1978): The effects of cancer therapy on the nervous system. *J Pediatr* 93: 903-909
22. Caccia M.R., Comotti B., Ubiali E., Lucchetti A. (1977): Vincristine polyneuropathy in man. A clinical and electrophysiological study. *J Neurol* 216: 21-26
23. Watkins S.M., Griffin J.P. (1978): Vincristine -induced neuropathy in lymphomas. *Br Med J* 1: 1487
24. Sandler S.G., Tobin W., Henderson E.S. (1969): Vincristine -induced neuropathy. A clinical study of fifty leukemic patients. *Neurology* 19: 367-374
25. Holland J.F., Scharlau C., Gailani S., Krant M.J., Olson K.B., Horton J., Shnider B.I., Lynch J.J., Owens A., Carbone P.P., Colsky J., Grob D., Miller S.P., Hall T.C. (1973): Vincristine treatment of advanced cancer: a cooperative study of 392 cases. *Cancer Res* 33: 1258-1264
26. Hussain M., Wozniak A.J., Edelstein M.B. (1993): Neurotoxicity of antineoplastic agents. *Crit Rev Oncol Hematol* 14: 61-75
27. Hilkens P.H., ven den Bent M.J. (1997): Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2: 350-361
28. Bradley W.G., Lassman L.P., Pearce G.W., Walton J.N. (1970): The neuromyopathy of Vincristine in man. Clinical, electrophysiological and pathological studies. *J Neurol Sci* 10: 107-131
29. Pal P.K. (1999): Clinical and electrophysiological studies in Vincristine induced neuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 39: 323-330
30. Kaplan R.S., Wiernik P.H. (1982): Neurotoxicity of antineoplastic drugs. *Semin Oncol* 9: 103-130
31. Weiss H.D., Walker M.D., Wiernik P.H. (1974): Neurotoxicity of commonly used antineoplastic agents (second of two parts). *N Engl J Med* 291: 127-133
32. Legha S.S. (1986): Vincristine neurotoxicity. Pathophysiology and management. *Med Toxicol* 1: 421-427

33. Postma T.J., Benard B.A., Huijgens P.C., Ossenkoppele G.J., Heimans J.J. (1993): Long-term effects of Vincristine on the peripheral nervous system. *J Neurooncol* 15: 23-27
34. Hartman A., van den B.C., Stijnen T., Pieters R. (2008): Decrease in peripheral muscle strength and ankle dorsiflexion as long-term side effects of treatment for childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 50: 833-837
35. Wright M.J., Halton J.M., Martin R.F., Barr R.D. (1998): Long-term gross motor performance following treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 31: 86-90
36. Reinders-Messelink H.A., Schoemaker M.M., Hofte M., Goeken L.N., Kingma A., van den Briel M.M., Kamps W.A. (1996): Fine motor and handwriting problems after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 27: 551-555
37. Vainionpaa L. (1993): Clinical neurological findings of children with acute lymphoblastic leukaemia at diagnosis and during treatment. *Eur J Pediatr* 152: 115-119
38. Canta A., Chiorazzi A., Cavaletti G. (2009): Tubulin: a target for antineoplastic drugs into the cancer cells but also in the peripheral nervous system. *Curr Med Chem*. 16 (11): 1315-24
39. Vainionpaa L., Kovala T., Tolonen U., Lanning M. (1995): Vincristine therapy for children with acute lymphoblastic leukemia impairs conduction in the entire peripheral nerve. *Pediatr Neurol* 13: 314-318
40. Topp K.S., Tanner K.D., Levine J.D. (2000): Damage to the cytoskeleton of large diameter sensory neurons and myelinated axons in Vincristine-induced painful peripheral neuropathy in the rat. *J Comp Neurol* 424: 563-576
41. Egle U, Hoffmann S, Lehmann K., Nix W. (2003): *Handbuch chronischer Schmerz*. Schattauer Verlag: 62-68
42. Ferrier J., Pereira V., Busserolles J. (2013): Emerging trends in understanding chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Pain Headache Rep* 17:364: 2-9

43. Berlitz P. (2006): *Klinische Neurologie*. Springer Verlag: 102-110
44. Guiheneuc P., Ginet J., Groleau J.Y., Rojouan J. (1980): Early phase of Vincristine neuropathy in man. Electrophysiological evidence for a dying-back phenomenon, with transitory enhancement of spinal transmission of the monosynaptic reflex. *J Neurol Sci* 45: 355-366
46. Bischoff C., Dengler R., Hopf H. (2008): *Elektromyographie und Nervenleitungsuntersuchungen*. Georg Thieme Verlag: 91-96
47. Cho E.S., Lowndes H.E., Goldstein B.D. (1983): Neurotoxicology of Vincristine in the cat. Morphological study. *Arch Toxicol* 52: 83-90
48. Lowitzsch K., Gutjahr P., Ottes H. (1978): Clinical and neurophysiological findings in 47 long-term survivors of childhood malignancies treated with various doses of Vincristine. Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 465-78
49. Bartlett G., Stewart J.D., Tamblyn R., Abrahamowicz M. (1998): Normal distributions of thermal and vibration sensory thresholds. *Muscle Nerve* 21: 367-374
50. Vogel P. (2011): *Kursbuch klinische Neurophysiologie. EMG-ENG-Evozierte Potentiale*. 3. Aufl. Georg Thieme Verlag: 72-106
51. Tin S., Ciampi de Andrade D., Goujon C., Plante-Bordeneuve V., Creange A., Lefaucheur J.P. (2014): Sensory correlates of pain in peripheral neuropathies. *Clinical Neurophysiology* 125: 1048-1058
52. Krumova E., Geber C., Westermann A., Maier C. (2012): Neuropathic Pain: IS Quantitative Sensory Testing Helpful? *Curr Diab Rep* 12: 393-402
53. Gilron I., Baron R., Jensen T. (2015): Neuropathic Pain: Principles of Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 90(4): 532-545
54. Backonja M.M., Walk D., Edwards R., Sehgal N., Moeller-Bertram T., Wasan A., Irving G., Argoff C., Wallace M. (2009): Quantitative Sensory Testing in Measurement of Neuropathic Pain Phenomena and Other Sensory Abnormalities. *Clin J Pain* 25(7): 641-647
55. Walk D., Sehgal N., Moeller-Bertram T., Edwards R., Wasan A., Wallace M., Irving



- G., Argoff C., Backonja M. (2009): Quantitative Sensory Testing and Mapping. A Review of Nonautomated Quantitative Methods for Examination of the Patient With Neuropathic Pain. *Clin J Pain* 25(7): 632-640
56. Scherens A., Maier C., Hausleiter I., Schwenkreis P., Vlckova-Moravcova E., Baron R., Sommer C. (2009): Painful or painless lower limb dysesthesias are highly predictive of peripheral neuropathy: Comparison of different diagnostic modalities. *Eur J Pain* 13(7): 711-718
57. Sorensen L., Molyneaux L., Yue D.K. (2006): The level of small nerve fiber dysfunction does not predict pain in diabetic Neuropathy: a study using quantitative sensory testing. *Clin J Pain* 22: 261-265
58. Zaslansky R., Yarnitsky D. (1998): Clinical applications of quantitative sensory testing (QST). *J Neurol Sci* 153: 215-238
59. Hansson P., Lindblom U., Lindström P. (2015): Graded assessment and classification of impaired temperature sensibility in patients with diabetic polyneuropathy
60. Young M.J., Boulton A.J., MacLeod A.F., Williams D.R., Sonksen P.H. (1993): A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 36(2):150-154
61. Cruccu G., Sommer C., Anand P., Attal N., Baron R., Garcia-Larrea L., Haanpää M., Jensen T.S., Serra J., Treede R.D. (2010): EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol.* 17(9): 1010-1018
62. Nationale Versorgungsleitlinie: Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter (2015). [www.awmf.org/leitlinien/detail/II/nvl\\_001e.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/nvl_001e.html)
63. Dougherty P., Cata J., Burton A., Vu K., Weng H.R. (2007): Dysfunction in Multiple Primary Afferent Fiber Subtypes Revealed By Quantitative Sensory Testing in Patients with Chronic Vincristine-Induced Pain. *J Pain Symptom Manage.* 33(2): 166-179
64. Shy M.E., Frohman E.M., So Y.t., Arezzo J.C. Cornblath D.R., Giuliani M.J., Kincaid J.C., Ochoa J.L., Parry G.J., Weimer L.H. (2003): Quantitative Sensory testing. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 60(6): 898-904

65. Vinik A.L., Suwanwalaikorn S., Stansberry K.B., Holland M.T., McNitt P.M., Colen L.E. (1995): Quantitative measurement of cutaneous perception in diabetic neuropathy. *Muscle Nerv* 18(6): 574-584
66. Devigilli G., Tugnoli V., Penza P., Camozzi F., Lombardi R., Melli G., Broglio L., Granieri E., Lauria G. (2008): The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathy. *Brain* 131: 1912-1925
67. Hilkens P.H.E., Verweij J., Stoter G., Vecht Ch.J., van Putten W.I.J., van den Bent M.J. (1996): Peripheral neurotoxicity induced by doxetacel. *Neurology* 46: 104-108
68. Rosenow D., Tronnier D., Göbel H. (2005): *Neurogener Schmerz*. Springer Verlag: 50-52
69. Rolke R., Baron R., Maier C., Tolle T.R., Treede R.D., Beyer A., Binder A., Birbaumer N., Birklein F., Botefur I.C., Braune S., Flor H., Hüge V., Klug R., Landwehrmeyer G.B., Magerl W., Maihofner C., Rolko C., Schaub C., Scherens A., Sprenger T., Valet M., Wasserka B. (2006): Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 123: 231-243
70. Geber C., Klein T., Azad S., Birklein F., Gierthmühlen J., Hüge V., Lauchart M., Nitzsche D., Stengel M., Valet M., Baron R., Maier C., Tölle T., Treede RD. (2011): Test-retest and interobserver reliability of quantitative sensory testing according to the protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): a multicentre study. *Pain* 152(3):548-556
71. Cavaletti G., Jann S., Pace A., Plasmati R., Siciliano G., Briani C., Cocito D., Padua L., Ghiglione E., Manicone M., Giussani G. (2006): Multi-center assessment of the Total Neuropathy Score for chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *J Peripher Nerv Syst.* 11(2): 135-141
72. Lang H.A., Puusa A., Hynninen P., Kuusela V., Jantti V., Sillanpaa M. (1985): Evolution of nerve conduction velocity in later childhood and adolescence. *Muscle Nerve* 8: 38-43
73. Daniel C.R., III, Bower J.D., Pearson J.E., Holbert R.D. (1977): Vibrometry and uremic peripheral neuropathy. *South Med J* 70: 1311-1313

74. Phywe Systeme GmbH. (1999): Gerätebeschreibung Vibratester 100.
75. Speckmann E-J., Hescheler J., Kohling R. (2008): Physiologie. Elsevier Verlag. 5. Aufl: 58-59
76. Goldberg J.M., Lindblom U. (1979): Standardised method of determining vibratory perception thresholds for diagnosis and screening in neurological investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42: 793-803
77. Kellie S.J., Koopmans P., Earl J., Nath C., Roebuck D., Uges D.R., de Graaf S.S. (2004): Increasing the dosage of Vincristine: a clinical and pharmacokinetic study of continuous-infusion Vincristine in children with central nervous system tumors. *Cancer* 100: 2637-2643
78. McCune J.S., Lindley C. (1997): Appropriateness of maximum-dose guidelines for Vincristine. *Am J Health Syst Pharm* 54: 1755-1758
79. Smith E., Li L., Chiang C., Thomas K., Hutchinson R., Wells E., Ho R., Skiles J., Chakraborty A., Bridges C., Renbarger J. (2015): Patterns and severity of vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Perpher Nerv Syst.* 20(1): 37-46
80. Cavaletti G., Frigeni B., Lanzani F., Piatti M., Rota S., Briani C., Zara G., Plasmati R., Pastorelli F., Caraceni A., Pace A., Manicone M., Lissoni A., Colombo N., Bianchi G., Zanna C. (2007): The Total Neuropathy Score as an assessment tool for grading the course of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: comparison with the National Cancer Institute-Common Toxicity Scale. *J Peripher Nerv Syst* 12: 210-215
81. Brundage M.D., Pater J.L., Zee B. (1993): Assessing the reliability of two toxicity scales: implications for interpreting toxicity data. *J Natl Cancer Inst* 85: 1138-1148
82. Postma T.J., Heimans J.J., Muller M.J., Ossenkoppele G.J., Vermorken J.B., Aaronson N.K. (1998): Pitfalls in grading severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol* 9: 739-744
83. Reinders-Messelink H.A., Van Weerden T.W., Fock J.M., Gidding C.E., Vingerhoets H.M., Schoemaker M.M., Goeken L.N., Bokkerink J.P., Kamps W.A. (2000): Mild axonal neuropathy of children during treatment for acute lymphoblastic leukaemia.

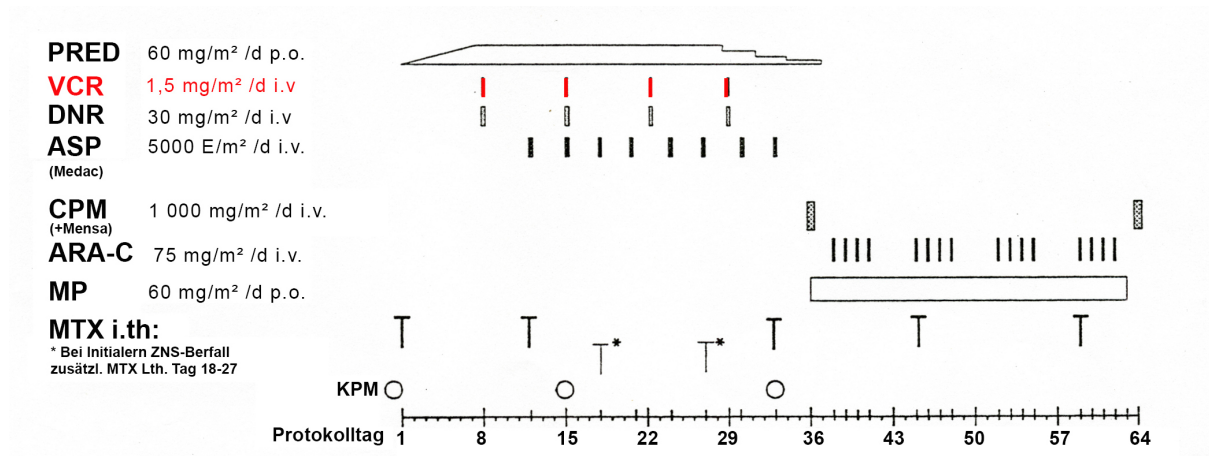
84. Baron R., Tölle T. (2000): Peripheral Neuropathic Pain: From Mechanisms to Symptoms. *Clin J Pain* 16(2 Suppl.): 12-20
85. Cavaletti G., Bogliun G., Marzorati L., Zincone A., Piatti M., Colombo N., Parma G., Lissoni A., Fei F., Cundari S., Zanna C. (2003): Grading of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity using the Total Neuropathy Scale. *Neurology* 61: 1297-1300
86. Cornblath D.R., Chaudhry V., Carter K., Lee D., Seysedadr M., Miernicki M., Joh T. (1999): Total neuropathy score: validation and reliability study. *Neurology* 53: 1660-1664
87. Gilchrist L., Tanner L. (2013): 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* 31(3): 847-856
88. Smith E., Li L., Hutchinson R., Ho R., Burnette B., Wells E., Bridges C., Renbarger J. (2013): Measuring Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Nurs* 36(5): E49-E60
89. Koeppen S., Verstappen C.C., Korte R., Scheulen M.E., Strumberg D., Postma T.J., Heimans J.J., Huijgens P.C., Kiburg B., Renzing-Kohler K., Diener H.C. (2004): Lack of neuroprotection by an ACTH (4-9) analogue. A randomized trial in patients treated with Vincristine for Hodgkin's or non-Hodgkin's lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 130: 153-160
90. DeAngelis L.M., Gnecco C., Taylor L., Warrell R.P., Jr. (1991): Evolution of neuropathy and myopathy during intensive Vincristine/corticosteroid chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 67: 2241-2246
91. Longo D.L., Young R.C., Wesley M., Hubbard S.M., Duffey P.L., Jaffe E.S., DeVita V.T., Jr. (1986): Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 4: 1295-1306
92. Jackson D.V., Wells H.B., Atkins J.N., Zekan P.J., White D.R., Richards F., Cruz J.M., Muss H.B. (1988): Amelioration of Vincristine neurotoxicity by glutamic acid. *Am J Med* 84: 1016-1022

93. Casey E.B., Jelliffe A.M., Le Quesne P.M., Millett Y.L. (1973): Vincristine neuropathy. Clinical and electrophysiological observations. *Brain* 96: 69-86
94. Geber C., Speck V. (2014): Neuropathische Schmerzen: Neuigkeiten in Diagnostik und Pathophysiologie. *Psychiatrie und Neurologie* 3: 24-27
95. Davis E.A., Jones T.W., Walsh P., Byrne G.C. (1997): The use of biothesiometry to detect neuropathy in children and adolescents with IDDM3. *Diabetes Care* 20: 1448-1453
96. Weintrob N., Amitay I., Lilos P., Shalitin S., Lazar L., Josefsberg Z. (2007): Bedside neuropathy disability score compared to quantitative sensory testing for measurement of diabetic neuropathy in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* 21: 13-19
97. Chong P.S., Cros D.P. (2004): Technology literature review: quantitative sensory testing. *Muscle Nerve* 29: 734-747
98. Hilz M.J., Stemper B., Schweibold G., Neuner I., Grahmann F., Kolodny E.H. (1998): Quantitative thermal perception testing in 225 children and juveniles. *J Clin Neurophysiol* 15: 529-534
99. Hilz M.J., Axelrod F.B., Hermann K., Haertl U., Duetsch M., Neundorfer B. (1998): Normative values of vibratory perception in 530 children, juveniles and adults aged 3-79 years. *J Neurol Sci* 159: 219-225
100. Blankenburg M., Boekens H., Hechler T., Maier C., Krumova E., Scherens A., Magerl W., Aksu F., Zernikow B. (2010): Reference values for quantitative sensory testing in children and adolescents: developmental and gender differences of somatosensory perception. *Pain* 149: 76-88
101. Meister C., Molinari L., Thun-Hohenstein L., Boltshauser E. (1993): Measuring vibration sense in childhood. Normal values and initial experiences in polyneuropathies. *Monatsschr Kinderheilkd* 141: 416-420
102. Abad F., Gomez N.M., Rodriguez I., Perez R., Delgado J.A. (2002): Subclinical pain and thermal sensory dysfunction in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 19: 827-831

104. Meier P.M., Berde C.B., DiCanzio J., Zurakowski D., Sethna N.F. (2001): Quantitative assessment of cutaneous thermal and vibration sensation and thermal pain detection thresholds in healthy children and adolescents. *Muscle Nerve* 24: 1339-1345
105. Mamoli B., Heiss W.D., Podreka I., Turnheim M. (1980): Electrophysiological studies in Vincristine-polyneuropathy. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb* 11: 21-27
106. Ramchandren S., Leonard M., Mody R., Donohue J., Moyer J., Hutchinson R., Gurney J. (2009): Peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Peripher Nerv Syst* 14(3): 1-11
107. McLeod J.G., Penny R. (1969): Vincristine neuropathy: an electrophysiological and histological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 32: 297-304
108. Milnik V. (2009). *Elektrophysiologie in der Praxis*. Elsevier Verlag: 29
109. Gallachi G. and Pilger B. (2005). *Schmerzkompndium: Schmerzen verstehen und behandeln*. Georg Thieme Verlag: 63
110. Watkins S.M., Griffin J.P. (1978): High incidence of Vincristine-induced neuropathy in lymphomas. *Br Med J* 1: 610-612
111. Navarro X., Kennedy W.R. (1991): Evaluation of thermal and pain sensitivity in type I diabetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54: 60-64
112. Hendriksen P.H., Oey P.L., Wieneke G.H., Bravenboer B., van Huffelen A.C. (1993): Subclinical diabetic polyneuropathy: early detection of involvement of different nerve fibre types. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56: 509-514
113. Hyllienmark L., Brismar T., Ludvigsson J. (1995): Subclinical nerve dysfunction in children and adolescents with IDDM 2. *Diabetologia* 38: 685-692
114. Krämer H.H., Bickel A., Rolke R. (2004): Thermal thresholds predict painfulness of diabetic neuropathies. *Diabetes Care* 27 (10): 2386-2391

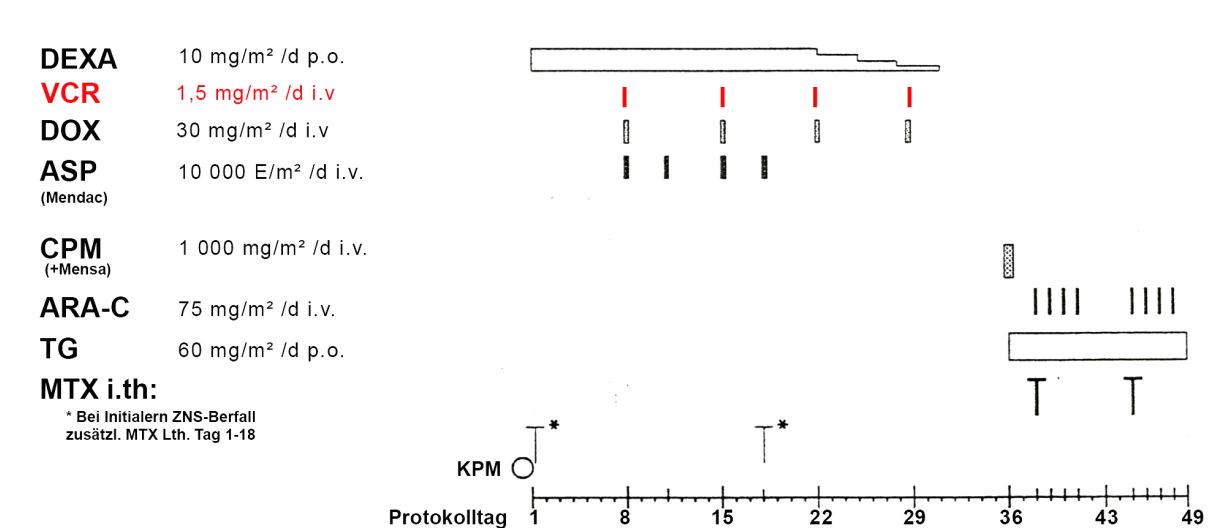
## Anhang

### Anhang 1: Therapieplan ALL-BFM 95/Therapiezeit MR: Protokoll I



Pred=Prednison; DNR=Daunorubicin; ASP=Asparaginase; CPM=Cyclophosphamid; ARA-C=Cytarabin; MP=6-Mercaptopurin; MTX i.th.=Methotrexat intrathekal.

### Anhang 2: Therapieplan ALL-BFM 95/Therapiezeit MR: Protokoll II



DEXA=Dexamethason; TG=6-Thioguanin; DOX=Doxorubicin

Anhang 3: Therapieplan HD 95: OEPA-Schema

<b>Prednison</b> 60 mg/m <sup>2</sup> p.o. in 3 ED tgl. Tag 1 – 15															
<b>Vincristin</b> 1,5 mg/m <sup>2</sup> i.v., max.ED 2 mg Tag 1 + 8 + 15	•								•						•
<b>Adriamycin</b> 40 mg/m <sup>2</sup> als 4-Std. Infusion Tag 1 + 15	•														•
<b>Etoposid</b> 125 mg/m <sup>2</sup> als 2-Std. Infusion Tag 3 - 7			•	•	•	•	•								
<b>Tag</b>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15

Anhang 4: Therapieplan HD 95: OPPA-Schema

<b>Prednison</b> 60 mg/m <sup>2</sup> p.o. in 3 ED tgl. Tag 1 - 15															
<b>Vincristin</b> 1,5 mg/m <sup>2</sup> i.v. max. ED 2 mg Tag 1 + 8 + 15	•								•						•
<b>Adriamycin</b> 40 mg/m <sup>2</sup> , als 4-Std. Infusion Tag 1 + 15	•														•
<b>Procarbazin</b> 100 mg/m <sup>2</sup> , P.O. in 2 – 3 ED Tag 1 - 15	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<b>Tag</b>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15



Anhang 5: Therapieplan HD 95: COPP-Schema

<b>Prednison</b> 40 mg/m <sup>2</sup> p.o. in 3 ED tgl. Tag 1 – 15																
<b>Procarbazin</b> 100 mg/m <sup>2</sup> in 2 – 3 ED P.O. Tag 1 - 15	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<b>Vincristin</b> 1,5 mg/m <sup>2</sup> i.v., max. ED 2 mg Tag 1 + 8	•							•								
<b>Cyclophosphamid</b> 500 mg/m <sup>2</sup> , 30-60 Min.-Inf. Tag 1 + 8 Mesna 150 mg/m <sup>2</sup> T=0 Mesna 500 mg/m <sup>2</sup> über 24 h in 1500 ml/m <sup>2</sup> NaCl 0,9% + 1500 ml/m <sup>2</sup> Gluc 5%	•							•								
<b>Tag</b>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Zeitpunkte der VCR-Gaben während des Therapiezeitraumes MR (mittleres Risiko) des ALL-BFM Protokolls. ....	29
Abb. 2: Zeitpunkte der VCR-Gaben innerhalb der Chemotherapiezyklen OEPA, OPFA und COPP der TG 2 bzw. 3 des HD-Protokolls 95; m = männlich; (w) = weiblich. ....	31
Abb. 3: Prozentuale Änderung der Mittelwerte des Neuropathie-Summscores (Neuropath.Ss) vor (t1), während (t2) und drei Monate nach der VCR-Therapie (t3) bei 29 Patienten zwischen 6 und 16 Jahren, verglichen mit der prozentualen Änderung der Mittelwerte der, NLG des N. peroneus profundus, N. tibialis, N. plantaris medialis und N. suralis (a), der Amplitude des N. peroneus profundus, N. tibialis, N. plantaris medialis und N. suralis (b) und der WSM und KSM an Hand und Fuß (c). ....	49
Abb. 4: Prozentuale Änderung der Mittelwerte der frühen Symptome der VCR-Toxizität, entsprechend den Unterscores (US) Parästhesie, Schmerz und vegetative Symptome (veg.Sym.) vor (t1), während (t2) und drei Monate nach der VCR-Therapie (t3) bei 29 Patienten zwischen 6 und 16 Jahren, verglichen mit der prozentualen Änderung der Mittelwerte der, NLG des N. peroneus profundus, N. tibialis, N. plantaris medialis und N. suralis (a), Amplitude des N. peroneus profundus, N. tibialis, N. plantaris medialis und N. suralis (b) und der WSM bzw. KSM jeweils an Hand und Fuß (c). ....	50
Abb. 5: Prozentuale Änderung der Mittelwerte der späten Symptome der VCR-Toxizität entsprechend dem Unterscores (US) Kraft vor (t1), während (t2) und drei Monate nach der VCR-Therapie (t3) bei 29 Patienten zwischen 6 und 16 Jahren verglichen mit der prozentualen Änderung der Mittelwerte der, NLG des N. peroneus profundus, N. tibialis, N. plantaris medialis und N. suralis (a), Amplitude des N. peroneus profundus, N. tibialis, N. plantaris medialis und N. suralis (b) und VSM jeweils an Hand und Fuß (c). ....	52
Abb. 6: Linearer Zusammenhang zwischen dem Neuropathie-Summscore und der Amplitude des N. plantaris medialis. ....	55
Abb. 7: Linearer Zusammenhang zwischen dem Neuropathie-Summscore und der WSM am Fuß. ....	56
Abb. 8: Linearer Zusammenhang zwischen dem Neuropathie-Summscore und der VSM am Fuß. ....	56

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Die vier Unterscores und ihre Gewichtung innerhalb des NSS.....	35
Tab. 2: Ableitungs- und Stimulationsorte der untersuchten motorischen Nerven zur Bestimmung der mNLG und der Amplitude des Muskelaktionspotentials.....	37
Tab. 3: Ableitungs- und Stimulationsorte der untersuchten sensiblen Nerven zur Bestimmung der sNLG und der Amplitude des sensiblen Nervenaktionspotentials.....	38
Tab. 4: Prüfung der Temperaturschwelle warm/kalt und der Vibrationsschwelle an Hand und Fuß auf Abhängigkeit von Alter, Körperlänge und Geschlecht mittels einfacher linearer Regressionsanalyse bei 64 Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 16 Jahren.....	40
Tab. 5: Die Normwerte der Temperaturschwelle warm bzw. kalt und der Vibrationsschwelle an der Hand und am Fuß bei 64 Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 16 Jahren.....	41
Tab. 6: Absolute und relative Häufigkeiten, Lokalisation und Dauer der neuropathischen Symptome bei 29 Patienten, während und nach Ende der VCR-Therapie.....	47
Tab. 7: Verlauf des NSS, der Unterscores, der elektroneurographischen sowie der quantitativ sensorischen Parameter vor (t1), während (t2) und drei Monate nach der VCR-Therapie (t3) bei 29 Patienten zwischen 6 und 16 Jahren. Dargestellt als Mittelwert (MW)±SABW bzw. prozentuale Änderung, wobei t1=100 % entspricht; Berechnung der Signifikanz mittels Wilcoxon-Test.....	53
Tab. 8: Die Korrelationskoeffizienten für den Zusammenhang zwischen dem Neuropathie-Summenscore und den NLG bzw. Amplitudenhöhen (Ampl.) der vier gemessenen Beinnerven.....	54
Tab. 9: Korrelationskoeffizienten für den Zusammenhang zwischen dem Neuropathie-Summenscore und den VSM bzw. TSM (warm und kalt) an der Hand und am Fuß.....	55
Tab. 10: Korrelationskoeffizienten für den Zusammenhang zwischen dem Unterscore Kraft (= späte Toxizität) und den NLG bzw. Amplitudenhöhen (Ampl.) der vier gemessenen Beinnerven.....	57
Tab. 11: Korrelationskoeffizienten für den Zusammenhang zwischen den Unterscores Schmerz, Parästhesie vegetative Symptome und frühe VCR-Toxizität und den NLG bzw. Amplitudenhöhen (Ampl.) der vier gemessenen Beinnerven.....	58
Tab. 12: Korrelationskoeffizienten für den Zusammenhang zwischen den Unterscores Schmerz, Parästhesie, vegetative Symptome, frühe VCR-Toxizität und den VSM bzw. TSM (warm und kalt) an der Hand und am Fuß.....	58
Tab. 13: Korrelationskoeffizienten für den Zusammenhang zwischen dem Unterscore Kraft (= späte VCR-Toxizität) und der VSM bzw. TSM (warm und kalt) an der Hand und am Fuß.....	59

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

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

## **Eidstattliche Erklärung**

„Ich, Hanae Wagenzik, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Quantitativ sensorische Testung zur Erfassung einer Vincristin-bedingten peripheren Neuropathie bei Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphoblastischer Leukämie oder Morbus Hodgkin“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum: 1.12.2015

## **Danksagung**

Herrn Prof. em. Dr. med. Dr. h.c. Günter Henze möchte ich herzlich für die Überlassung des Themas danken. Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Karl-Heinz Seeger danke ich für die Übernahme der wissenschaftlichen Betreuung sowie den steten Ansporn.

Ganz großer Dank gebührt auch Frau Dr. med. Susanne Reich für Ihre unermüdliche Hilfe und Unterstützung mit vielen konstruktiven Diskussionen zu dem Thema der Promotion. Über die lange Zeit sind wir uns freundschaftlich verbunden.

Bedanken möchte ich mich weiterhin bei PD. Dr. med. Friedrich Behse für die zeitaufwendigen elektroneurographischen Untersuchungen und vielen Gespräche in der neurologischen Ambulanz der Charite. Ohne diese zuverlässige Mitarbeit wäre die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen.

Herrn Dr. med. Ralf Herold danke ich für seine kostbare Zeit, die er mir für statistische Belange zur Verfügung gestellt hat.

Darüber hinaus danke ich Herrn Dr. med. Dipl. Ing. Dipl. Medizinf. Ingo Steffen ganz herzlich dafür, dass er mir all die Jahre bei statistischen Fragen mit Rat und Tat zur Seite stand. Danke auch für die Freundschaft.

Ohne die liebevolle und auch technische Unterstützung meines Mannes, seiner Geduld und seinem Ansporn, wäre diese Arbeit nicht entstanden. Ihm widme ich diese Arbeit.