

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik  
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Jens Volkmann

**Schmerz-assoziierte elektrisch evozierte Potentiale (PREP)  
bei Patienten mit neuropathischen Schmerzsyndromen**

Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Aikaterini Papagianni

aus Athen, Griechenland

Würzburg, September 2017

**Referentin:** Prof. Dr. med. Nurcan Üçeyler

**Koreferent:** Prof. Dr. med. Peter Kranke

**Dekan:** Prof. Dr. med. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 16.03.2018

**Die Promovendin ist Ärztin.**

## **Meiner Familie**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Schmerzhaftes Neuropathien – klinische Manifestation und häufige Ursachen.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Neuropathischer Schmerz.....</b>	<b>1</b>
1.2.1 Definition, Charakteristika und Pathophysiologie	1
1.2.2 Diagnostik bei neuropathischen Schmerzen	3
<b>1.3 Kleinfaserneuropathien und ihre Diagnostik .....</b>	<b>3</b>
1.3.1 Definition der Small fiber Neuropathien (SFN)	4
1.3.2 Quantitative sensorische Testung (QST)	4
1.3.3 Autonome Testungen	6
1.3.4 Messung des „axon flare“	6
1.3.5 Hautbiopsie	6
1.3.6 Evozierte Potenziale	6
1.3.7 Diagnosestellung bei SFN	9
<b>1.4 Zielsetzung und Fragestellung .....</b>	<b>11</b>
<b>2. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>12</b>
<b>2.1 Studienkollektiv .....</b>	<b>12</b>
<b>2.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....</b>	<b>12</b>
<b>2.3 Anamnese und klinische Untersuchung.....</b>	<b>12</b>
<b>2.4. Diagnostische Subgruppen.....</b>	<b>13</b>
<b>2.5. Elektroneurographie .....</b>	<b>13</b>
<b>2.6 Quantitative sensorische Testung (QST).....</b>	<b>14</b>
<b>2.7 Pain-related evoked potentials (PREP) .....</b>	<b>15</b>
2.7.1 Untersuchungsablauf	15
2.7.2 Auswertung der erhobenen PREP Daten	18

<b>2.8. Hautbiopsie .....</b>	<b>20</b>
2.8.1. Durchführung der Hautbiopsien .....	20
2.8.2 Bestimmung der IENFD .....	21
<b>2.9 Statistische Auswertung .....</b>	<b>22</b>
<b>3. ERGEBNISSE .....</b>	<b>23</b>
<b>3.1 Epidemiologie und Gruppeneinteilung .....</b>	<b>23</b>
<b>3.2 Klinische Daten .....</b>	<b>24</b>
3.2.1. Schmerzcharakteristika .....	24
3.2.2 Modifizierte Toronto Clinical Neuropathy Scale (mTCNS) .....	27
<b>3.3 Elektroneurographie .....</b>	<b>28</b>
<b>3.4 QST .....</b>	<b>30</b>
<b>3.5 PREP .....</b>	<b>32</b>
<b>3.6 Hautbiopsien.....</b>	<b>41</b>
<b>3.7 Überblick über die wichtigsten Befunde in der Patientenkohorte .....</b>	<b>44</b>
<b>3.8 Korrelationen .....</b>	<b>45</b>
<b>3.9 Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse .....</b>	<b>45</b>
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>47</b>
<b>4.1. SFN-Gruppe: Auffällige funktionelle und histologische Zusatzdiagnostik.....</b>	<b>47</b>
<b>4.2 PNP-Gruppe: Auffällige funktionelle und histologische Zusatzdiagnostik .....</b>	<b>48</b>
<b>4.3 Patienten mit akralem Schmerzsyndrom unklarer Ätiologie: Auffälligkeiten nur in der PREP-Untersuchung. ....</b>	<b>49</b>
<b>4.4 Neuropathische Schmerzen und PPA-Reduktion: strukturelle oder funktionelle Störung der A<math>\delta</math>-Fasern? .....</b>	<b>50</b>

<b>4.5 PREP bei der Untersuchung eines neuropathischen Schmerzsyndroms: Wertigkeit bei fehlendem „Goldstandard“</b> .....	<b>52</b>
<b>4.6. Limitationen</b> .....	<b>53</b>
<b>4.5 Antworten auf die gestellten Fragen</b> .....	<b>54</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>55</b>
<b>6. ANHANG</b> .....	<b>57</b>
<b>6.1 Tabellen</b> .....	<b>57</b>
6.1.1 Tabellarische Übersicht der individuellen Patientendaten	57
6.1.2 Tabellarische Übersicht der QST-Daten in der Patientenkohorte.	65
6.1.3 Tabellarische Darstellung der laborinterne Normwerten für PREP	68
<b>6.2 Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>69</b>
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>72</b>
<b>8. TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>79</b>
<b>9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>80</b>

**DANKSAGUNG**

**LEBENS LAUF**

## **1. Einleitung**

### **1.1 Schmerzhaftes Neuropathien – klinische Manifestation und häufige Ursachen**

Polyneuropathien (PNP) sind auf eine Schädigung mehrerer peripherer Nerven zurückzuführen. Die Klassifikation dieser heterogenen Gruppe von Erkrankungen ist auf vielfältige Weise möglich und kann u.a. nach der klinischen Manifestation, dem Verteilungsmuster der Symptome sowie nach der Ätiologie vorgenommen werden. PNP können schmerzhaft oder schmerzlos verlaufen (Üçeyler und Sommer, 2008). Bei einer schmerzhaften PNP liegen häufig intermittierende, attackenartige, belastungsabhängige oder permanente Schmerzen vor. Die Schmerzen können symmetrisch oder asymmetrisch, multilokulär oder generalisiert in allen Körperregionen vorhanden sein. Die Small fiber Neuropathie (SFN, auch als Kleinfaserneuropathie bezeichnet), hereditäre Neuropathien (z.B. die hereditäre sensible und autonome Neuropathien, HSAN), multisystemische hereditäre Erkrankungen wie der M. Fabry, vaskulitische Neuropathien, akut oder chronisch entzündliche Polyradikulopathien (wie das Guillain-Barré-Syndrom, GBS oder die chronische inflammatorische demyelinisierende PNP, CIDP) oder PNP als Folge einer metabolischen Erkrankung (z.B. bei Diabetes mellitus, Urämie), einer viralen Infektion (z.B. bei HIV-, CMV-Infektion), eines Vitaminmangels (z.B. Vitamin-B1- und Pantothen säure-Mangel), einer schweren Erkrankung (Critical Illness Neuropathie) oder einer toxischen Ursache (z.B. medikamentös-toxisch, alkoholtoxisch) gehen häufig mit Schmerzen einher; jede dieser Ätiologien kann aber auch mit schmerzloser PNP assoziiert sein (Baron *et al.*, 2010)

### **1.2 Neuropathischer Schmerz**

#### **1.2.1 Definition, Charakteristika und Pathophysiologie**

Neuropathischer Schmerz wird definiert als Schmerz verursacht durch eine Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Nervensystems (Treede *et al.*, 2008), sodass man von einem breiten Spektrum von Erkrankungen mit diesem Leit- oder Begleitsymptom ausgehen kann. Neuropathische Schmerzen können

vom zentralen oder peripheren Nervensystem ausgehen. Der Schmerz kann spontan oder durch einen Stimulus bedingt entstehen. Er kann dauerhaft oder intermittierend vorhanden sein. Parästhesien und Dysästhesien (z.B. brennend, kribbelnden, elektrisierend, drückend) gehören zu den häufigen von den Patienten angegebenen Schmerzqualitäten. In der klinischen Untersuchung werden eine Hyperalgesie oder Allodynie als „Plussymptome“ identifiziert. Hypästhesien oder Hypo- bzw. Areflexie gehören zu den sogenannten „Minussymptomen“ (Gilron *et al.*, 2015).

Bei der Entstehung von neuropathischen Schmerzen spielen zahlreiche Mechanismen und Mediatoren eine Rolle. Ein wichtiger Mechanismus ist die zentrale bzw. periphere Sensibilisierung (Sommer, 2013; Colloca *et al.*, 2017). Bei der peripheren Sensibilisierung spricht man von einer Sensibilisierung afferenter Neurone, bei der die Depolarisationsschwelle der jeweiligen Neurone vermindert ist und ein Aktionspotenzial schneller initiiert werden kann. Die Rolle der C-Fasern bei den brennenden neuropathischen Schmerzen wurde bereits mit mikroneurographischen Methoden untersucht (Casanova-Molla *et al.*, 2011). Die periphere Sensibilisierung kann auf die zentralen Vorgänge dynamisch einwirken, sodass unterschwellige Reize eine erhebliche neuronale Aktivität verursachen. Des Weiteren sind zahlreiche Rezeptoren (u.a. Opioidrezeptoren, N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren [NMDA], nicht-NMDA-Rezeptoren, NE/5HT,  $\gamma$ -Aminobuttersäure [GABA], Natrium- und Calcium-Kanäle, transient receptor potential vanilloid [TRPV] Kanäle etc.) am Prozess der Sensibilisierung (peripher oder zentral) beteiligt. Unter den Schmerz-assoziierten Mediatoren kommt den pro- und antiinflammatorischen Zytokinen eine wichtige Rolle zu; diese können u.a. die Sensibilisierung afferenter Neurone bewirken. Zudem fördern proinflammatorische Zytokine im Rückenmark das Ansprechen der Neurone auf exzitatorische Neurotransmitter. Nervenwachstumsfaktoren, die spinale Mikroglia, Veränderungen deszendierender inhibitorischer Regelkreise und immunologische Mechanismen wurden bisher als pathophysiologisch bedeutsam für die Entstehung von neuropathischen Schmerzen identifiziert (Baron *et al.*, 2010; Sommer, 2013).



### **1.2.2 Diagnostik bei neuropathischen Schmerzen**

Die diagnostische Abklärung eines neuropathischen Schmerzsyndroms kann nur durch eine systematische Beurteilung der anamnestischen, klinischen und apparativen Befunde erreicht werden (Sommer, 2013). Durch eine ausführliche Anamnese können relevante Ereignisse (z.B. Trauma oder Operationen), Begleiterkrankungen oder prädisponierende Faktoren für die Entwicklung von neuropathischen Schmerzen identifiziert werden. Der zeitliche Verlauf des Schmerzsyndroms, der Charakter der schmerzhaften Missempfindungen und die anatomische Lokalisation der Schmerzareale sollten sorgfältig erfragt werden. Die Symptomerhebung mittels Selbsteinschätzungsskalen (verbale und numerische) erleichtert die systematische Dokumentation der verschiedenen Schmerzcharakteristika (z.B. Neuropathic Pain Symptom Inventory [NPSI]) (Bouhassira *et al.*, 2004). Eine ausführliche klinisch-neurologische Untersuchung insbesondere der verschiedenen sensiblen Qualitäten (wie taktile Sensibilität, Schmerz- und Temperaturempfindung, Pallästhesie, Lagesinn, Zweipunktediskrimination und Stereognosie) dient der Objektivierung der relevanten neurologischen Ausfälle. Apparative Untersuchungsverfahren (wie die Elektroneurographie, die somatosensorischen evozierten Potentiale, die quantitative sensorische Testung, die Hautbiopsie, die Messung des „axon flare“ und bildgebende Verfahren) sind wertvolle Ergänzungen.

### **1.3 Kleinfaserneuropathien und ihre Diagnostik**

Bei einer Kleinfaserneuropathie bzw. einer Kleinfaserpathologie handelt es sich um eine Beeinträchtigung der Funktion der A $\delta$ - und C-Fasern, die sich klinisch v.a. mit neuropathischen Schmerzen, Temperaturwahrnehmungsstörung, Schweißsekretionsstörung oder anderen vasomotorischen Symptomen äußern können. Diese Symptome können im Rahmen einer gemischten sensiblen PNP (z.B. metabolisch-bedingte PNP bei Diabetes mellitus, paraneoplastische PNP) oder einer reinen SFN, d.h. ohne Beteiligung der großkalibrigen Nervenfasern auftreten (Cazzato und Lauria, 2017); in dieser Dissertationsschrift wird unter dem Begriff der SFN Letzteres verstanden.

### **1.3.1 Definition der Small fiber Neuropathien (SFN)**

Bei der SFN handelt sich um eine sensible Neuropathie der dünn-bemerkten A $\delta$ - und nicht-bemerkten C-Nervenfasern (Lacomis, 2002; Hoitsma *et al.*, 2004; Lauria, 2005; Fink und Oaklander, 2006; Devigili *et al.*, 2008). Beide Nervenfasertypen vermitteln Schmerzreize, die man in zwei Komponenten unterteilen kann, die sogenannte erste und zweite Schmerzkomponente (Campbell und LaMotte, 1983). Diese Zweiteilung der Schmerzwahrnehmung ist mit der unterschiedlichen Leitungsgeschwindigkeit der A- $\delta$ - und C-Fasern verbunden. Die A- $\delta$ -Fasern haben präganglionäre sympathische und parasympathische Funktionen, leiten mit einer Geschwindigkeit zwischen 5 und 30 m/s und sind zuständig für die Übertragung von Kälte und schmerzhaften mechanischen Reizen. Die C-Fasern haben postganglionäre autonome Funktionen und leiten schmerzhafte Hitze, Wärme und Berührungsreize mit einer Geschwindigkeit von weniger als 2 m/s (Treede, 1995; Lauria, 2005).

Typischerweise manifestiert sich eine SFN klinisch mit einer schmerzhaften Neuropathie mit häufig begleitender Temperaturwahrnehmungsstörung bei normalen oder nur geringfügig pathologischen neurologischen Untersuchungsbefunden (Lauria, 2005; Stewart *et al.*, 1992). Neben der klinischen Untersuchung spielt die spezielle small fiber Diagnostik, die u.a. die quantitative sensorische Testung (QST), die Testungen der Funktionen des autonomen Nervensystems, die Messung des „axon flare“ und die Hautbiopsie umfasst, eine wichtige Rolle zur Identifizierung einer Dysfunktion bzw. Reduktion der kleinkalibrigen Nervenfasern.

### **1.3.2 Quantitative sensorische Testung (QST)**

Die QST ist eine nicht-invasive Untersuchungsmethode bestehend aus 13 psychophysischen Tests, die der quantitativen Untersuchung der Funktionen der A $\beta$ -, A $\delta$ - und C-Nervenfasern (thermische, mechanische Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen) dient. Vorausgesetzt, dass eine standardisierte Methodik angewendet wird, sind die QST Ergebnisse gut reproduzierbar (Maier *et al.*, 2010). Im Fall einer SFN werden bei den Patienten typischerweise angehobene Schwellen für Warm- und Kaltreize gefunden (Magda *et al.*, 2002; Shukla *et al.*,

2005; Devigili *et al.*, 2008). Die QST erreichte in verschiedenen Studien eine Sensitivität von bis zu 57% und eine Spezifität von bis zu 37% zur Detektion einer SFN. (Devigili *et al.*, 2008). Die folgende Tabelle 1 präsentiert die Funktionen der verschiedenen getesteten Nervenfasern in Korrelation mit den QST-Modalitäten.

**Tabelle 1. Überblick über die mittels QST getesteten Nervenfaserfunktionen.**

QST Modalitäten	A $\beta$	A $\delta$	C
MDT	◇		
DMA	◇		
VDT	◇		
CDT		◇	
CPT		◇	
TSL		◇	
PHS		◇	
MPT		◇	
MPS		◇	
PPT		◇	◇
HPT			◇
WDT			◇
WUR			◇

**Abkürzungen:** CDT (cold detection threshold), CPT (cold pain threshold), DMA (dynamic mechanical allodynia), HPT (heat pain threshold), MDT (mechanical detection threshold), MPT (mechanical pain threshold), MPS (mechanical pain detection), QST (quantitative sensorische Testung), PHS (paradoxical heat sensations), PPT (pressure pain threshold), TSL (thermal sensory limen), VDT (vibration detection threshold), WDT (warm detection threshold), WUR (wind-up ratio).

### **1.3.3 Autonome Testungen**

Die Messung der sympathischen Hautantwort (sympathetic skin response, SSR), die Untersuchung des quantitativen sudomotorischen Axonreflexes (QSART), die thermoregulatorische Schweißtestung (thermoregulatory sweat test, [TST]) sowie die Analyse der Herzfrequenzvarianz sind einige Methoden zur Detektion einer autonomen Dysfunktion (Low, 2003). Da Patienten mit SFN häufig klinische Zeichen einer autonomen Dysfunktion haben (z.B. Hypo- oder Anhidrose, vasomotorische Symptome) erlauben diese Methoden die Objektivierung bzw. die Quantifizierung dieser autonomen Beeinträchtigung (Devigili *et al.*, 2008).

### **1.3.4 Messung des „axon flare“**

Nach elektrischer oder pharmakologischer Stimulation der C-Nervenfasern entsteht durch die Freisetzung von Neuropeptiden eine neurogene Vasodilatation mit nachfolgender Hautrötung (Flare). Die Ausdehnung des Flare-Areals gemessen mit Hilfe des Laser-Doppler-Imaging (LDI) korreliert relativ gut mit der Dysfunktion der C-Nervenfasern (Krämer *et al.*, 2004; Kokotis *et al.*, 2013) und der Dichte intraepidermaler Nervenfasern (Bickel *et al.*, 2009).

### **1.3.5 Hautbiopsie**

Die Bestimmung der intraepidermalen Nervenfaserdichte (IENFD) mittels einer Hautbiopsie von standardisierten Körperregionen (z.B. Unterschenkel, Oberschenkel) wird als eine zuverlässige Methode für die Diagnose einer SFN mit einer Spezifität von 88% anerkannt (Devigili *et al.*, 2008). Die intraepidermalen Nervenfasern werden mittels des panaxonalen Markers *protein gene product 9.5* (PGP 9.5) immunhistochemisch angefärbt und mittels Licht- oder Fluoreszenzmikroskopie quantifiziert (Lauria *et al.*, 2005; Sommer und Lauria, 2007). Typischerweise findet sich bei SFN eine längenabhängige oder generalisierte Reduktion der IENFD, wobei eine normale Hautinnervation eine SFN nicht ausschließt (Üçeyler, 2016).

### **1.3.6 Evozierte Potenziale**

Bei der Diagnostik von Kleinfaserneuropathien kommen verschiedene Methoden zur Analyse evozierter Potentiale zum Einsatz, wie etwa die Laser-evozierten

Potentiale (LEP), die Kontakthitze-evozierten Potentiale (CHEP) und die elektrisch evozierten Schmerz-assoziierten Potentiale (PREP) (Hoeijmakers *et al.*, 2012).

#### **1.3.6.1 Laser-evozierte Potentiale (LEP)**

Bei dieser Methode werden nach selektiver Stimulation kutaner A $\delta$ - und C- Nozizeptoren durch Laserhitzereizung (Hitzeimpulsdauer: 1–100 ms) mittels CO $_2$ - Laser (Treede *et al.*, 2003; Hansen *et al.*, 2012; Hoeijmakers *et al.*, 2012) späte (Latenz 200-400 ms) und ultraspäte (Latenz 800-1000 ms) kortikale Potentiale im mittleren Gyrus cinguli, der Insel oder im frontalen Operculum generiert. Die Ableitung der LEP ist methodisch und technisch anspruchsvoll und kann als Nebenwirkung zu Hautirritationen führen (Hansen *et al.*, 2012; Hoeijmakers *et al.*, 2012). Bei der Diagnostik der SFN fand sich für die LEP im Vergleich zur Hautbiopsie eine Sensitivität von 61% für die Latenz und von 78% für die Amplitude, wobei die Spezifität bei 66% für die Latenz und bei 86% für die Amplitude lag, sodass die Amplitude des Potentials zu diagnostischen Zwecken bevorzugt wird (Casanova-Molla *et al.*, 2011).

#### **1.3.6.2 Kontakthitze-evozierte Potentiale (CHEP)**

Nach der Stimulation von A $\delta$ - und C-Nervenfasern durch wiederholte Hitzereize einer definierten Temperatur mittels einer flächigen, sehr schnell erhitzenden Thermode, können kortikale Potentiale mit einer Latenz von ca. 500 ms abgeleitet werden (Warbrick *et al.*, 2009). Diese Methode ist verglichen mit den LEP vorteilhaft, da wiederholt Reize im selben Hautareal ohne Hautirritation appliziert werden können und die Maximaltemperatur der Thermode präzise eingestellt werden kann (Casey, 2006). Die Entstehung von mechanischen Reizen durch die Erregung der Mechanorezeptoren bei der Platzierung der Thermode ist jedoch ein Nachteil dieser Methode. CHEP haben verglichen mit der diagnostischen Hautbiopsie bei V.a. SFN eine Sensitivität von 72% für die Latenz und 76% für die Amplitude und eine Spezifität von 66% für die Latenz und 81% für Amplitude, sodass auch im Fall der CHEP die Amplitude des Potentials zu diagnostischen Zwecken bevorzugt wird (Casanova-Molla *et al.*, 2011).

### 1.3.6.3 Elektrisch evozierte Schmerz-assoziierte Potentiale (PREP)

Bei den PREP (engl. *pain related evoked potentials*) werden kortikale Potentiale mittels subcutan platzierten Ableit-Nadelelektroden über Cz (nach dem elektroenzephalographischen 10-20 System) aufgenommen. PREP entstehen nach der peripheren elektrischen Stimulation hauptsächlich der A $\delta$ -Nervenfasern (Hansen *et al.*, 2015). Verglichen mit LEP und CHEP handelt es sich um eine technisch einfach durchführbare Methode (Katsarava *et al.*, 2006b).

Über konzentrische Oberflächenelektroden werden die kutanen A $\delta$ -Nervenfasern mittels Trippelimpulsen elektrisch stimuliert. Die konzentrische Anordnung von Anode und Kathode in geringem Abstand erzeugt bei niedriger Stromstärke eine hohe Stromdichte. Dadurch wird es ermöglicht eine Depolarisation der in den oberen Hautschichten gelegenen überwiegend A $\delta$ -Nervenfasern zu erreichen unter Aussparung der tiefer gelegenen A $\beta$ -Nervenfasern (Katsarava *et al.*, 2006b; Kaube *et al.*, 2000). Die verabreichten elektrischen Tripelimpulse werden von den Probanden als nadelstichartige Pinprick-Reize wahrgenommen, was eine typische A $\delta$ -Funktion darstellt (Lefaucheur *et al.*, 2012). Mit der topischen Anwendung von Lokalanästhetika wurde ein selektiver Verlust der Temperatur- und Berührungsempfindung unter Erhaltung der Sensibilität für Berührungsreize erreicht, was in 90% der Fälle zu einer Aufhebung der PREP führte (Kaube *et al.*, 2000).

Nach der elektrischen kutanen Stimulation werden kortikale Potentiale mit einem negativen N1- und positivem P1-Peak abgeleitet. Die N1- und P1-Latenz sowie die N1-P1-Peak-to-peak-Amplituden (PPA) werden gemessen. Bei Patienten mit schmerzhafter Neuropathie wurde eine Amplitudenminderung der kortikalen Potentiale gezeigt (Hansen *et al.*, 2015).

PREP wurden bereits in der Diagnostik von Erkrankungen des peripheren Nervensystems (z.B. diabetische Neuropathie, HIV- und HCV-assoziierte Neuropathie) und v.a. bei der Diagnostik der SFN verwendet (Mouraux *et al.*, 2010; Yoon *et al.*, 2011; Müller *et al.*, 2010), zudem bei Kleinfaserpathologie beim Fibromyalgie-Syndrom (FMS) (Üçeyler *et al.*, 2013b) und beim M. Fabry (Üçeyler *et al.*, 2013a). PREP wurden auch bei der Evaluation der zentralen

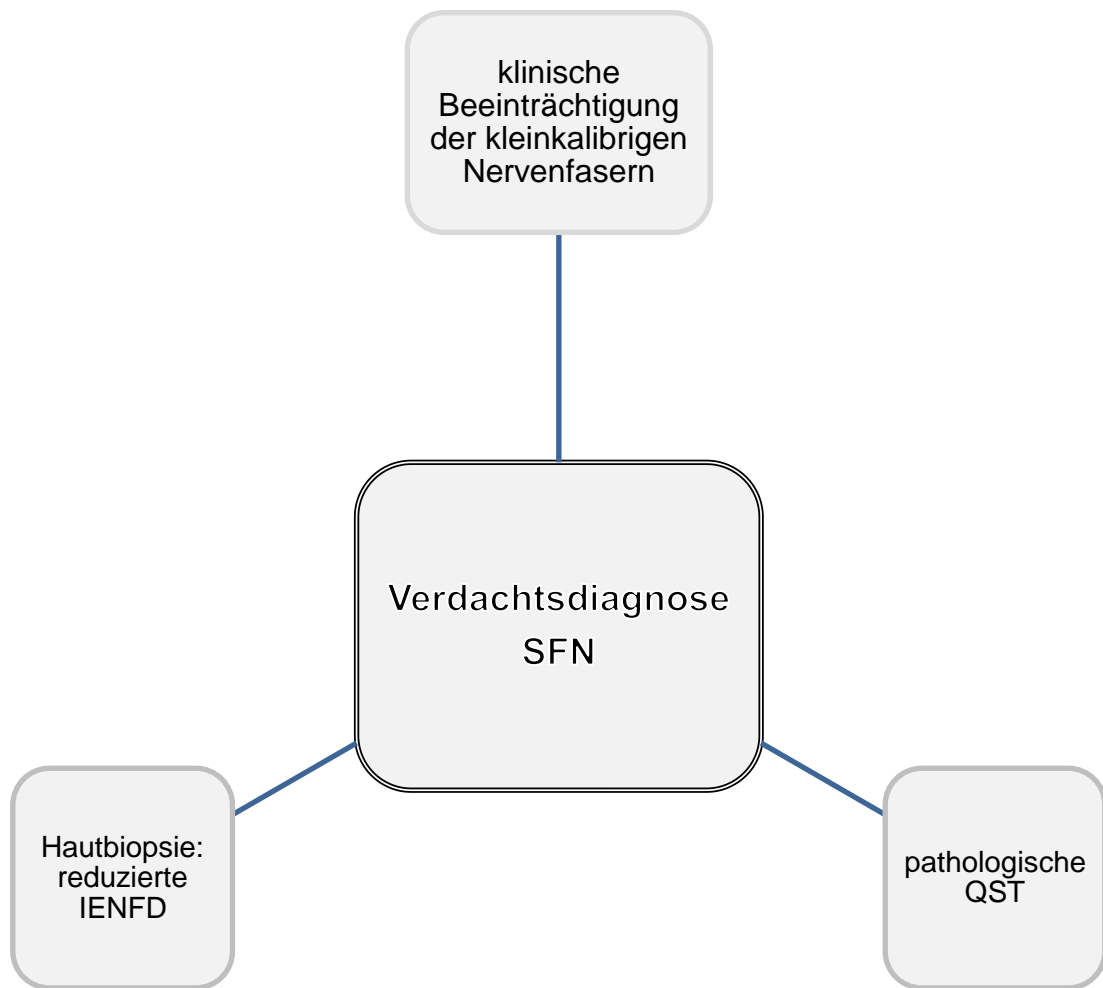
Schmerzverarbeitung bei Patienten mit Analgetika-induzierter chronischer Migräne, episodischer Migräne, multipler Sklerose und Trigeminusneuralgie eingesetzt (Ayzenberg *et al.*, 2006; Gartzon *et al.*, 2011; Obermann *et al.*, 2007).

### **1.3.7 Diagnosestellung bei SFN**

Für die Diagnosestellung einer SFN existiert bislang kein Goldstandard. Die Erhebung einer detaillierten Anamnese mit dem Schwerpunkt auf der Schmerzanamnese (insbesondere Lokalisation, Schmerzcharakter, Intensität), die systematische Dokumentation dieser Daten auf standardisierten Fragebögen (z.B. NPSI) und eine ausführliche klinisch-neurologische Untersuchung mit Fokus auf dem sensiblen System sind wichtig für die Identifizierung einer Dysfunktion der dünn- und nicht-bemerkten Nervenfasern. In Zusammenschau mit den Befunden der apparativen Funktionsdiagnostik (u.a. QST) und der Hautbiopsie (IENFD) kann die Verdachtsdiagnose einer SFN untermauert werden (Stewart *et al.*, 1992; Lacomis, 2002; Devigili *et al.*, 2008). Eine mögliche SFN wird diagnostiziert bei Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Kriterien zusätzlich zur typischen Schmerzanamnese:

Patienten mit:

- (i) klinischen Zeichen einer Dysfunktion der dünn- und nicht-bemerkten Nervenfasern (wie Allodynie, gestörte Spitz-Stumpf-Diskrimination, Hyperalgesie)
- (ii) pathologischen Befunden der thermischen Empfindungsschwellen in der QST
- (iii) reduzierter IENFD in der Hautbiopsie am Unterschenkel.



**Abbildung 1. Graphische Darstellung der Kriterien für die Diagnosestellung einer SFN nach Devigili et al., 2008.**

Ist nur eines der Kriterien erfüllt wird von einer wahrscheinlichen SFN gesprochen. Bei Hinweisen auf Beteiligung der dick-bemerkten Nervenfasern (u.a. eingeschränkter Lagesinn, vermindertes Vibrationsempfinden, Muskelatrophien oder Lähmungen, Areflexie oder pathologische elektroneurographische Befunde) kann die Diagnose einer SFN nicht gestellt



werden (Stewart *et al.*, 1992). Das Fehlen eines diagnostischen Goldstandards und eines objektiven Biomarkers macht die Diagnosestellung im Einzelfall entsprechend schwierig. Die Entwicklung neuer Methoden und ihre Validierung für die Diagnose einer SFN sind daher notwendig. Eines dieser Methoden ist PREP.

#### **1.4 Zielsetzung und Fragestellung**

In der Literatur finden sich bislang kaum Arbeiten, die die Wertigkeit von PREP in der Diagnostik von Neuropathien explorieren. Ob die PREP-Methode bei Patienten mit schmerzhaften Neuropathien ein nützliches Verfahren ist und ob sie die vorhandene diagnostische Batterie sinnvoll ergänzen kann, ist unklar. In der vorgelegten Studie wurden Patienten mit schmerzhafter Neuropathie unterschiedlicher Genese mittels PREP, QST und Hautbiopsie untersucht, um die folgenden Fragen zu beantworten:

1. Besteht bei den untersuchten Patienten eine Kleinfaserpathologie?
2. Wie bildet sich bei diesen Patienten eine Kleinfaserpathologie in den PREP ab?
3. Ist PREP zur Diagnostik bei Frage nach Kleinfaserbeteiligung geeignet?

## **2. Patienten, Material und Methoden**

### **2.1 Studienkollektiv**

Im Zeitraum von 2013 bis 2015 wurden insgesamt 32 Patienten mit einem medianen Alter von 50 Jahren (Spanne: 26-83 Jahre) während ihres stationären Aufenthaltes zur Ursachenabklärung eines neuropathischen Schmerzsyndroms unklarer Genese oder im Rahmen eines ambulanten Kontrolltermins an der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg im Rahmen unserer Studie untersucht. Hierunter befanden sich 13 Männer (medianes Alter: 53 Jahre, Spanne: 29-83 Jahre) und 19 Frauen (medianes Alter: 48 Jahre, Spanne: 26-77 Jahre). Alle Patienten erhielten eine mündliche und schriftliche Aufklärung über die Studie und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Unsere Studie war von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Würzburg genehmigt worden (AZ 20/13).

### **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

In die Studie wurden volljährige männliche und weibliche Patienten mit neuropathischem Schmerzsyndrom bekannter oder zum Zeitpunkt der Untersuchung noch ungeklärter Ursache eingeschlossen. Die Ausschlusskriterien waren: Minderjährigkeit, relevante internistische, dermatologische oder psychiatrische Vorerkrankungen, fortgesetzte immunsuppressive Therapie, fieberhafte Infekte, regelmäßiger und übermäßiger Alkoholgenuss und ungewohnte körperliche Belastung innerhalb einer Woche vor den Studienuntersuchungen, bekannte Wundheilungsstörung, Patienten mit elektrischen Implantaten, z.B. Herzschrittmacher.

### **2.3 Anamnese und klinische Untersuchung**

Alle Patienten wurden ausführlich anamnestiziert. Insbesondere wurden folgende Datenpunkte erfragt:

- die Dauer des Schmerzsyndroms
- die Schmerzlokalisation
- die Schmerzintensität

- mögliche Schmerzauslöser
- Schmerz-modulierende Faktoren (Medikamente und andere Maßnahmen)

Zur Schmerzintensität wurden die Patienten gebeten, ihre Angaben auf einer 11-stufigen numerischen Ratingskala (NRS), auf der null „keine Schmerzen“ und zehn „stärkster Schmerz“ bedeutet, vorzunehmen. Schmerzen zwischen 1-4/10 NRS wurden als „leichtgradig“, zwischen 5-7/10 als „mittelschwer“ und zwischen 8-10/10 NRS als „stark“ definiert. Anamnestisch wurden zusätzlich das Vorliegen von Hypästhesien, Parästhesien und einer Gangunsicherheit im Sinne einer sensiblen Ataxie erfragt. Anschließend erfolgte eine vollständige klinisch-neurologische Untersuchung. Mit den anamnestischen und klinischen Daten wurde für jeden Patienten der Score auf der modifizierten Toronto Clinical Neuropathy Skala (mTCNS) ermittelt. Hierbei handelt es sich um einen Neuropathiescore, der den Schweregrad der Beeinträchtigung durch eine PNP abzuschätzen hilft (Bril und Perkins, 2002; Bril *et al.*, 2009).

#### **2.4. Diagnostische Subgruppen**

Unter der gesamten Studienpopulation befanden sich Neuropathiepatienten mit überwiegender oder ausschließlicher Beteiligung der kleinen und großen Nervenfasern sowie Patienten mit akralem Schmerzsyndrom unklarer Genese ohne vordiagnostizierte Neuropathie. Für die Diagnose einer SFN wurden die Kriterien nach Devigili angewendet (Devigili *et al.*, 2008). Eine Neuropathie der großkalibrigen Fasern wurde bei entsprechendem neurologischen Untersuchungsbefund und auffälligen Neurographien diagnostiziert.

#### **2.5. Elektroneurographie**

Jeder Patient erhielt zur Beurteilung einer möglichen Beteiligung dick-bemerkter Nervenfasern eine neurographische Untersuchung von mindestens einem sensiblen Nerven und von mindestens zwei motorischen Nerven der unteren und/oder oberen Extremitäten. Zudem wurden im Rahmen der Routinediagnostik Elektromyographien in individuell betroffenen Muskeln durchgeführt. Die elektrophysiologischen Messungen erfolgten nach international standardisierten (Kimura, 2001) und laborinternen Verfahren. Für unsere Studie werteten wir nur

die Messergebnisse des sensiblen N. suralis, der bei allen Studienteilnehmern elektroneurographisch untersucht wurde. Die Untersuchung des N. suralis erfolgte nach der antidromen Methode mittels oberflächlicher Stimulations- und Ableitelektroden. Die Temperatur der untersuchten Extremitäten wurde bei mindestens 32°C gehalten. Die laborinternen, altersadaptierten Normwerte, mit denen die individuellen Messergebnisse verglichen wurden, lauteten für den N. suralis wie folgt: eine Reizantwortamplitude von  $\geq 10 \mu\text{V}$  (bei Alter > 65 Jahre: 5  $\mu\text{V}$ ) und eine Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) von  $\geq 40 \text{ m/s}$ .

## **2.6 Quantitative sensorische Testung (QST)**

Alle Patienten wurden mit der QST untersucht. Die Testungen wurde mit einem standardisierten Gerät (Somedic AB, Hörby, Schweden) und nach dem Protokoll des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS) (Rolke *et al.*, 2006) durchgeführt. Jeder Patient wurde an einem betroffenen (Fußrücken) und an einem Kontroll-Hautareal (Gesicht) bezüglich der Empfindungs- und Schmerzschwellen für mechanische, thermische und vibrierende Reize untersucht. Die dabei bestimmten Werte umfassten die Wärme- und Kälteempfindungsschwelle (warm-/cold detection threshold, WDT/CDT), die Empfindungsschwelle für alternierende Wärme- und Kältereize (thermal sensory limen, TSL), die Schwelle für schmerzhafte Hitze- und Wärmeempfindung (cold/heat pain threshold, CPT/HPT), die Schwelle für taktile Reize (mechanical detection threshold, MDT), die Schwelle für schmerzhafte mechanische Reize (mechanical pain detection threshold, MPT), die Empfindlichkeit für schmerzhafte mechanische Reize (mechanical pain sensitivity, MPS), Allodynie (dynamic mechanical allodynia, DMA), wind-up ratio (WUR), Pallästhesie (vibration detection threshold, VDT) und die Empfindungsschwelle für schmerzhaften lokalen Muskeldruck (pressure pain threshold, PPT). Diese Sinnesmodalitäten bilden die Funktion der dick-bemerkten Nervenfasern (taktile Sensibilität, A $\beta$ -Fasern) und der dünn- bzw. unbemerkten Nervenfasern (Temperatur und Schmerz, A $\delta$ - und C-Fasern) ab. Die Auswertung erfolgte durch die Erstellung eines Z-scores mittels der Formel:

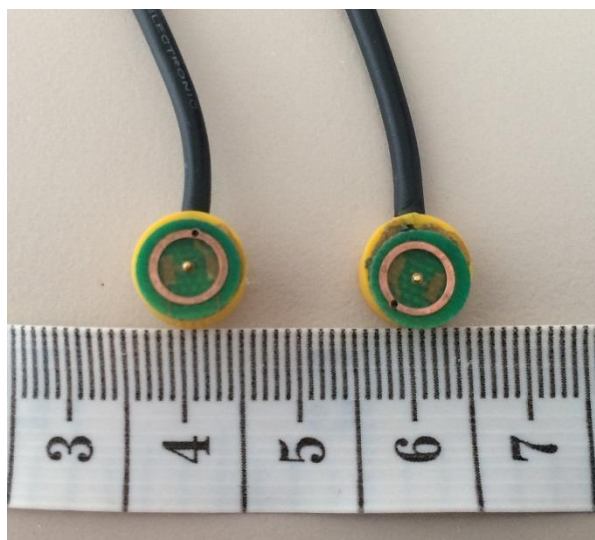
$$\mathbf{z\text{-Score}} = (\text{Mittelwert eines Probanden} - \text{Mittelwert der Kontrollgruppe}) / \text{Standardabweichung der Kontrollen}$$

Positive z-Scores bedeuten einen Zugewinn an Funktion (z.B. positiver z-Score bei erhöhter mechanischer Schmerzsensitivität) und ein negativer z-Score einen Verlust der Funktion (z.B. negativer z-Score bei angehobener Temperaturempfindungsschwelle). Die individuellen Daten der Patientenkohorte wurden mit den laborinternen Normwerten von 293 Kontrollprobanden (115 Männer, 178 Frauen, medianes Alter 51 Jahre, Spanne 19-89 Jahre) verglichen, die an unserer Klinik unter Freunden und Angehörigen unserer Patienten nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung über die Studie und schriftlichem Einverständnis rekrutiert werden konnten.

## **2.7 Pain-related evoked potentials (PREP)**

### **2.7.1 Untersuchungsablauf**

PREP wurde nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt (Katsarava *et al.*, 2006a; Üçeyler *et al.*, 2013a). Die Untersuchung erfolgte in liegender und entspannter Position in einem ruhigen Raum. Zur Verringerung von Störsignalen wurden elektrische Geräte im Raum ausgeschaltet. Die Ableitung der kortikalen Potentiale erfolgte mittels einer subkutan nach dem internationalen 10-20-System über Cz platzierten Nadelelektrode. Als Referenzelektroden wurden miteinander verbundene Ohrclips (EEG-Ohr-Elektroden gesintert Ag/AgCl, Fa. GVB-geliMED, Bad Segeberg, Deutschland) verwendet, die nach Hautdesinfektion an den Ohrläppchen (A1-A2) angebracht wurden. Um Artefakte durch Blinzelbewegungen zu detektieren, wurden mittels zweier, lateral der Augen angebrachter Napfelektroden Augenmuskel-bewegungen aufgezeichnet. Vier angefeuchtete Erdungen wurden an den Extremitäten angebracht. Stimuliert wurde zur Ableitung von PREP mit zwei speziellen planaren, konzentrischen Elektroden (K<sup>2</sup>-Stimulationselektrode, Fa. Walther Graphtek GmbH, Lübeck, Deutschland) (Abbildung 2). Durch den elektrischen Impuls konnte mit der Elektrode ein nadelstichtartiger Reiz erzeugt werden.



**Abbildung 2. Stimulationselektrode für die Ableitung von PREP:**

Konzentrische Stimulationselektroden (K<sup>2</sup>-Stimulationselektrode): Nadelkathode innen, Ringanode außen.

Eine komplette Untersuchung bestand aus sechs Messungen, bei denen jeweils beidseits im Gesicht, an den Händen und am Fuß die Stimulationselektroden nach Senkung des Hautwiderstandes mit einer körnigen Paste angebracht wurden. Vor der Applikation der Elektroden wurden die Elektroden mit einer feinen Bürste gereinigt. Ebenfalls wurde die Hauttemperatur im Stimulationsareal mit einem Oberflächenthermometer (Braun Thermoscan Pro 4000®, Stadt, Land) bestimmt. Bei einer Hauttemperatur unter 32°C wurde das Stimulationsgebiet mittels physikalischer Methoden (z.B. Nutzung einer warmen Wasserflasche) langsam angewärmt. Die Stimulationselektroden wurden exakt flach und vollständig aufliegend ohne Druck mittels Pflaster (Leukosilk®, BSN medical GmbH, Hamburg, Deutschland) fixiert. Im Gesicht wurde die erste Elektrode 1 cm oberhalb des Austrittspunkts des N. supraorbitalis und die zweite Elektrode 1 cm lateral der ersten platziert. An den Händen wurde jeweils eine Elektrode auf die dorsale Seite der zweiten Phalanx des zweiten und dritten Fingers angebracht. Am Fuß wurden die beiden Elektroden auf den Fußrücken ca. 5 cm proximal des Zehenansatzes fixiert. Dabei wurde die erste Elektrode zwischen dem ersten und zweiten Os metatarsale und die zweite Elektrode 1 cm lateral davon aufgebracht.

Es wurde ein Digitimer Stimulator Model DSA7 (Fa. Digitimer Ltd., Hertfordshire, Großbritannien) verwendet. Um die korrekte Stimulationsintensität zu ermitteln wurde vor der Durchführung der Messung in jedem Stimulationsareal die individuelle Schmerzschwelle ermittelt. Dazu wurden mit zwei auf- und absteigenden Reiz-Serien die Schwellenwerte als niedrigste Stromstärken, bei denen die Patienten eine nadelstichartige Sensation wahrnahmen, bestimmt. Die individuelle Schmerzschwelle wurde als Mittelwert aus den vier Schwellenwerten berechnet. Zur PREP-Stimulation wurde die doppelte Stromstärke der individuellen Schmerzschwelle angewendet, jedoch wurde die maximal applizierte Stimulationsintensität auf 2,4 mA limitiert, um eine Reizung der tiefer liegenden A-beta Fasern zu vermeiden. Zur Ableitung von PREP wurde dann mit 20 Tripleimpulsen mit einer Dauer von 0,5 ms stimuliert. Um eine Habituation zu vermeiden folgten die 20 Tripleimpulse in einem variablen Inter-Stimulus-Intervall (ISI) von 15-17 Sekunden aufeinander, um eine eventuelle Habituation zu vermeiden. Vor Beginn jeder Messung wurde der Patient angeleitet, während des Messzeitraums möglichst ruhig und entspannt zu liegen, sich nicht zu bewegen, nicht zu sprechen und nicht zu schlafen. Um Artefakte durch Augenbewegungen zu vermeiden, sollte der Patient die Augen halb geöffnet lassen oder, falls nicht möglich, schließen. Während der Messung sollte sich der Patient lediglich auf die Stimulationsreize konzentrieren. Abgeleitet wurden die Signale mittels der oben beschriebenen Elektroden unter Verwendung der Signal Software Version 2.16 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, Großbritannien) und zwei 1902-Verstärkereinheiten (Cambridge Electronic Design, Cambridge, Großbritannien). Die zur Aufzeichnung verwendeten Einstellungen lauteten: Gain: x5000, Bandwidth: 1 Hz-1 kHz, digitisation sampling rate: 2.5 kHz, sweep length: 400 ms. Mit einem SEP-Vorverstärker (4 Kanal-Verstärker Model CED 1902-10 headstage, Cambridge Electronic Design, Cambridge, Großbritannien) wurde das abgeleitete Signal um den Faktor drei verstärkt. Der zeitliche Aufwand lag dabei zwischen 60 und 90 Minuten pro Patient. Die folgende Abbildung 3 zeigt die Montage der Stimulations- und Ableitelektroden für die Ableitung von PREP (in diesem Beispiel nach Stimulation im Gesicht).



### **Abbildung 3. Aufbau zur Ableitung von PREP**

**(Exemplarische Montage für die Stimulation im Gesicht; schriftliches Einverständnis des Pat. für die Veröffentlichung liegt vor):**

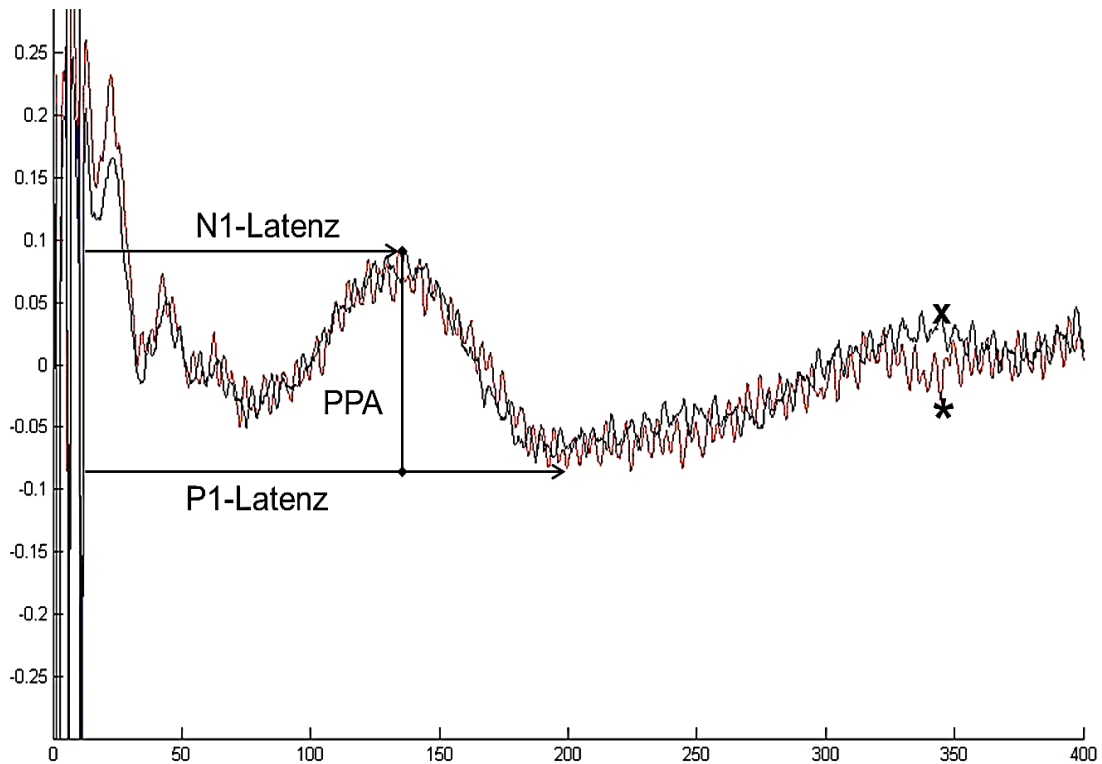
Die Stimulation erfolgt mittels zweier Stimulationselektroden im Gesicht, an der Hand oder dem Fußrücken. Zur Ableitung werden eine subkutane Nadelelektrode über Cz und beidseits Ohrclips (Referenzelektroden) platziert. Um Artefakte zu vermeiden werden Erdungen an den Unterarmen bzw. am Unterschenkel des Probanden befestigt. Zwei periorbitale Napfelektroden nehmen mögliche Artefakte durch blinzeln auf.

### **2.7.2 Auswertung der erhobenen PREP Daten**

Die Auswertung der aufgezeichneten Daten erfolgte mit der MATLAB Software (Version 7.7.0.471, The MathWorks, Ismaning, Deutschland). Bei allen Datensätzen ist auf der x-Achse die Zeit in ms und auf der y-Achse die Spannung in mV aufgetragen. Um technische Störungen und Artefakte auszuschließen, wurden alle Kurven einzeln gesichtet. Danach wurden jeweils die ersten zehn Kurven und die zweiten zehn Kurven gemittelt. Die beiden entstandenen Summationskurven wurden übereinander gelegt und auf Reproduzierbarkeit



geprüft. Nachfolgend wurden bei einer Übereinstimmung der beiden gemittelten Kurven in den Potentialen die N1-Latenz, die P1-Latenz sowie die Peak-to-Peak-Amplitude (PPA) bestimmt. Der erste positive Ausschlag wurde als N1 definiert und die N1-Latenz auf der X-Achse als Zeitdauer in ms gemessen. Der erste negative Ausschlag wurde als P1 definiert und in ms angegebene. Die PPA wurde auf der Y-Achse zwischen dem Maximum des ersten positiven Ausschlags (N1) und dem Minimum des ersten negativen Ausschlags (P1) bestimmt und in mV angegeben. Die Daten der Patientenkohorte wurden mit der Kontrollkohorte von 118 gesunden Kontrollpersonen (51 Männer, 67 Frauen, medianes Alter 51 Jahre, Spanne 20-82) verglichen, die an unserer Klinik erhoben wurden. Es handelte sich ganz überwiegend um freiwillige Angehörige und Freunde von Patienten. Abb. 4 zeigt exemplarisch eine PREP-Ableitung.



#### Abbildung 4. PREP Reizantwort:

Aus den ersten zehn (graue Kurve, Symbol x) und den zweiten zehn (rote Kurve, Symbol \*) abgeleiteten PREP wird die Summenreizantwort mit einem ersten positiven Ausschlag (N1) und dem darauffolgenden erst negativen Ausschlag (P1) ermittelt. Es werden die Latenzen des Maximums von N1 (N1-Latenz) und des Minimums von P1 (P1-Latenz), sowie die Peak-to-Peak-Amplitude (PPA) zwischen dem Maximum von N1 und dem Minimum von P1 bestimmt.

## 2.8. Hautbiopsie

### 2.8.1. Durchführung der Hautbiopsien

Nach Ausschluss von Kontraindikationen wie z.B. bekannte Wundheilungsstörungen oder Ödeme im Biopsieareal, erfolgte die Hautstanzbiopsie in zwei Regionen. Um die Biopsieentnahme zu standardisieren

wurde immer am Unterschenkel etwa 10 cm oberhalb des Außenknöchels, sowie an der Oberschenkelaußenseite etwa 20 cm unterhalb der Spina iliaca anterior superior biopsiert. Die Biopsien wurden mittels einer 5 mm Hautstanze (Biopsy Punch 5mm, FA Stiefel, Offenbach am Main, Deutschland) und nach einem standardisierten Protokoll entnommen (Lauria *et al.*, 2005) . Die Hautbiopsien erfolgten in lokaler Anästhesie mit 1-2 ml Scandicain® 1%. Die distale Hautprobe wurde auf zweierlei Weise gewonnen: a) entweder erfolgte die Hautentnahme bei einer diagnostischen N. suralis-Biopsie direkt vom Wundrand (diese wurde in der Neurochirurgischen Klinik der Universität Würzburg durchgeführt) oder die Hautprobe wurde b) mittels Hautstanze 10 cm über dem Malleolus lateralis bzw. am proximalen Oberschenkel entnommen. Die Biopsate wurden für die Bestimmung der intraepidermalen Nervenfaserdichte (IENFD) in 4%iges Paraformaldehyd gegeben und 2-4 Stunden bei +4°C gelagert. Nachfolgend wurden die Proben dreimal alle 10 Minuten in 0,1 M Phosphatpuffer gewaschen und dann in eine 10%ige Saccharose Lösung (10 g Saccharose in 100 ml Phosphatpuffer) gegeben und für 24 Stunden bei +4°C gelagert. Nach 24 Stunden wurde die Saccharoselösung verworfen und die Hautproben wurden in einem Einbettmedium Tissue Tek (Sakura Finetek Europe B.V., Alphen aan den Rijn, Niederlande) eingebettet. Die immunhistochemische Darstellung der Nervenfasern erfolgte an 50 µm Gewebeschnitten nach Anfärbung mittels des panaxonalen protein-gene product 9.5 (PGP9.5) Antikörpers (Ultraclone, 1:800, Wellow Isle of Wight, Großbritannien).

### **2.8.2 Bestimmung der IENFD**

Die Bestimmung der IENFD erfolgte nach veröffentlichten Kriterien (Lauria *et al.*, 2005). Hierzu wurden ein mit einer CCD-Kamera (Visitron Systems, Tuchheim, Germany) ausgerüstetes Mikroskop (Axiophot2, Zeiss, Göttingen, Deutschland) und die Spot Advanced Software (Windows, Version 4.5) verwendet. Die Ergebnisse der IENFD wurden mit unseren laborinternen Normwerten für den distalen Unterschenkel verglichen. Die Daten für den Unterschenkel stammten von insgesamt 192 gesunden Kontrollprobanden mit einem Altersmedian von 49 Jahren (von 16 bis 83 Jahre). Demnach beträgt der Normwert am Fuß 7 Fasern/mm, Spanne 3-15 Fasern/mm. Die laborinternen Normwerte für den

Oberschenkel stammen aus 151 Kontrollprobanden (Altersmedian 53 Jahre, Spanne von 20 bis 84 Jahre) und betragen 10 Fasern/mm, Spanne 3-22 Fasern/mm. Bei den Kontrollprobanden handelte es sich um freiwillige Gesunde, die sich als Freunde und Angehörige unserer Patienten zur Entnahme einer Hautbiopsie zur Verfügung stellten.

## **2.9 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung wurde mittels SPSS-Software (Version 24, IBM, Ehningen, Deutschland) durchgeführt. Für die nicht-normalverteilten Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test und der Chi-Quadrat-Test für die Gruppenvergleiche angewendet. Für die Befunde der QST wurde eine Normalisierung unternommen (Transformation auf z-scores) und der Student T-Test bei unabhängigen Stichproben angewendet. Die Ergebnisse sind als Boxplots illustriert, bei denen der Median, sowie die 25% und 75% Perzentil dargestellt sind. Bei p-Werten  $<0.05$  wurde statistische Signifikanz angenommen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Epidemiologie und Gruppeneinteilung

Es wurden 32 Patienten (19 Frauen, 13 Männer) mit einem medianen Alter von 50 Jahren (Spanne: 26-83 Jahre) mit einem neuropathischen Schmerzsyndrom unterschiedlicher Genese untersucht. Die mediane Dauer der Symptome bis zum Zeitpunkt der Untersuchung lag bei 36 Monaten (Spanne: 4-470 Monate). 16/32 (50%) Patienten erfüllten die Kriterien einer SFN (Devigili *et al.*, 2008). Bei 9/16 (56%) Patienten konnte demnach eine „gesicherte“, bei 4/16 (25%) eine „wahrscheinliche“ und bei 3/16 (19%) Patienten eine „mögliche“ SFN diagnostiziert werden. Bei weiteren 8/32 (25%) Patienten handelte es sich um eine Neuropathie der großkalibrigen Nervenfasern mit zusätzlicher Beeinträchtigung der kleinkalibrigen Nervenfasern. Bei 8/32 (25%) Patienten unserer Kohorte zeigte sich ein überwiegend akrales Schmerzsyndrom mit neuropathischen Charakteristika, ohne Neuropathie der groß- oder kleinkalibrigen Nervenfasern. Die nachfolgende Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Studienpopulation inklusive ihres Alters und der Symptombdauer bis zum Untersuchungszeitpunkt.

**Tabelle 2. Übersicht zum Patientenkollektiv.**

Gruppe	SFN	PNP	akrales Schmerzsyndrom unklarer Genese
Anzahl	16	8	8
Geschlecht	6 Männer 10 Frauen	5 Männer 4 Frauen	2 Männer 6 Frauen
Altersmedian (Spanne)	48 Jahre (26-77)	64 Jahre (36-83)	47 Jahre (29-60)
Symptombdauer Median (Spanne)	36 Monate (4-470)	66 Monate (24-240)	36 Monate (18-84)

Abkürzungen: PNP (Polyneuropathie), SFN (Small-fiber-Neuropathie)

## 3.2 Klinische Daten

### 3.2.1. Schmerzcharakteristika

Die nachfolgenden Tabellen 3 und 4 geben einen Überblick über die von den Patienten angegebene mediane und maximale Schmerzintensität zum Zeitpunkt der Untersuchung. Bei den SFN- und PNP-Patienten wurde zum Zeitpunkt der Untersuchung eine mittelstarke Schmerzintensität von 5/10 bzw. 6/10 NRS angegeben. Die Patienten mit akralem Schmerzsyndrom unklarer Ätiologie gaben zum Zeitpunkt der Untersuchung leichtgradige Schmerzen an. Im gesamten Patientenkollektiv wurde die maximale Schmerzintensität zwischen 7/10 bis 8/10 NRS angegeben

**Tabelle 3. Übersicht zur Schmerzintensität.**

Gruppe	SFN	PNP	akrales Schmerzsyndrom unklarer Genese
<b>Anzahl/Gesamte Gruppenanzahl</b>  (%)	16/16  (100%)	7/8  (88%)	7/8  (88%)
<b>Schmerzintensität auf NRS zum Zeitpunkt der Untersuchung</b>  Median  (Spanne)	5/10  (0-8)	6/10  (0-8)	3/10  (0-10)
<b>Maximale Schmerzintensität</b>  Median  (Spanne)	8/10  (3-10)	8/10  (0-10)	7/10  (0-10)

**Abkürzungen:** NRS (numerische Ratingskala), PNP (Polyneuropathie), SFN (Small fiber Neuropathie)

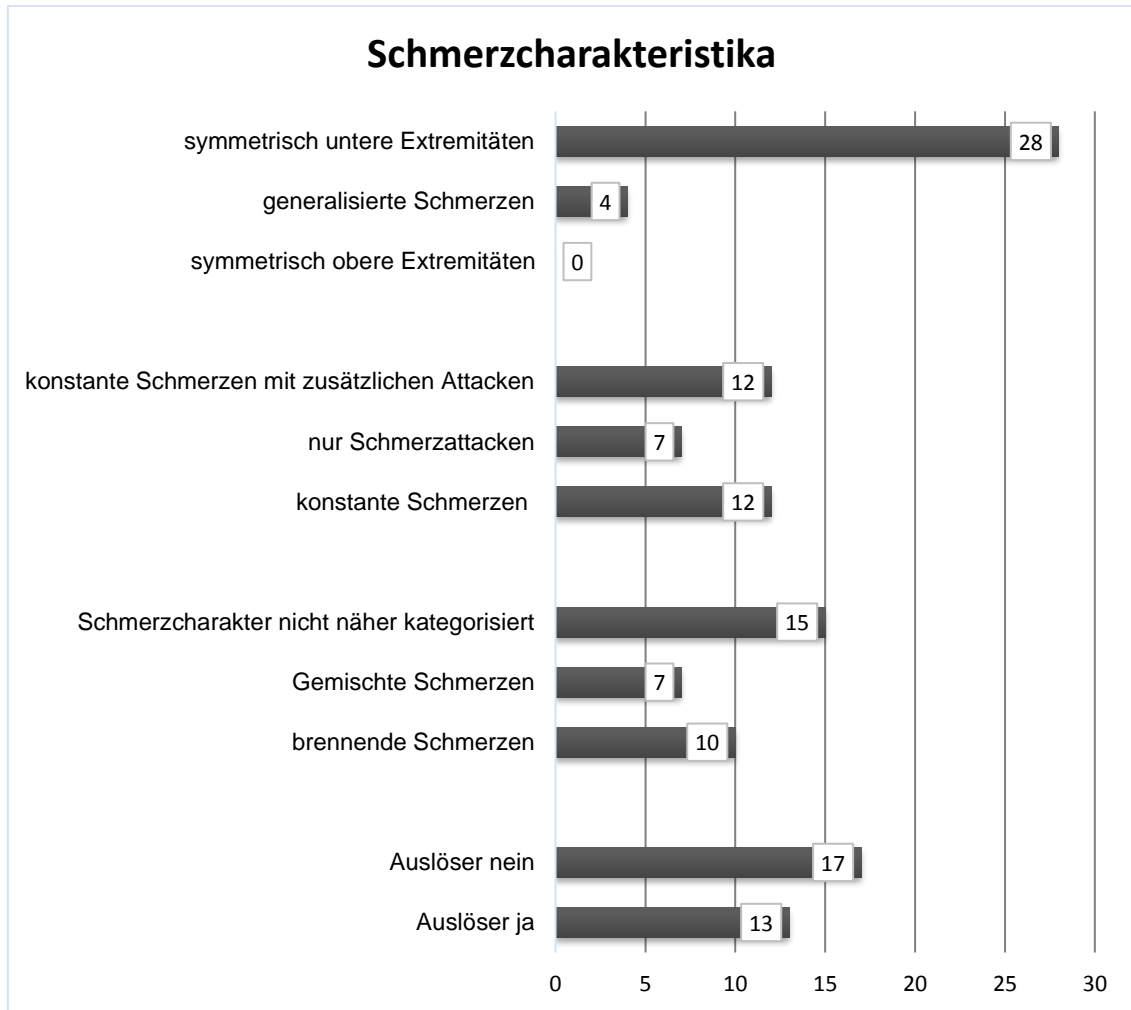
**Tabelle 4. Übersicht zur Schmerzintensität in den SFN-Subgruppen.**

<b>Gruppe</b>	<b>Sichere SFN</b>	<b>Wahrscheinliche SFN</b>	<b>Mögliche SFN</b>
<b>Anzahl/Gesamte Gruppenanzahl</b>  (%)	9/16  (56%)	4/16  (25%)	3/16  (19%)
<b>Schmerzintensität auf NRS zum Zeitpunkt der Untersuchung</b>  Median  (Spanne)	5/10  (0 -8)	5/10  (3-6)	7/10  (0-7)
<b>Maximale Schmerzintensität</b>  Median  (Spanne)	8/10  (4-9)	10/10  (7-10)	8/10  (3-8)

**Abkürzungen:** NRS (numerische Ratingskala), SFN (Small fiber Neuropathie)

Von den Patienten mit SFN wurden bei allen Subgruppen mittelgradige Schmerzen zum Zeitpunkt der Untersuchung angegeben. Die maximale Schmerzintensität lag im Bereich starker Schmerzen (8-10/10 NRS).

Die folgende Abbildung 5 liefert eine Übersicht zum Schmerzphänotyp bzgl. der Schmerzlokalisierung, des Schmerzcharakters und der Schmerzauslösbarkeit in der Patientenpopulation.

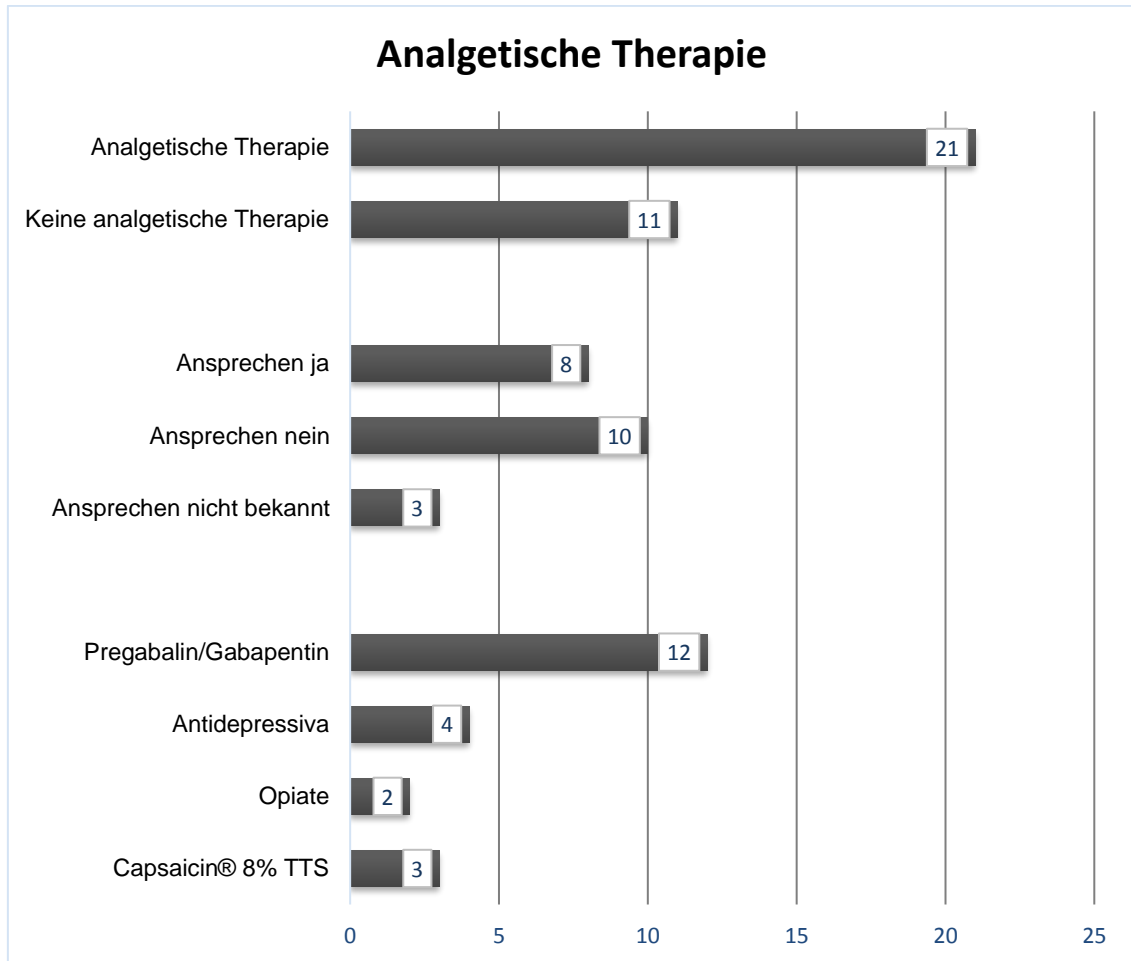


**Abbildung 5. Schmerzphänotyp in der untersuchten Patientengruppe:**

Schmerzen an den oberen Extremitäten wurden in der gesamten Studienpopulation (n=32) verneint. Gemischter Schmerz = brennend, elektrisierend, stechend. Bzgl. möglicher Auslöser gaben zwei Patienten der Kohorte keine Informationen an.

Bezüglich der analgetischen Therapie werden die Daten in der folgenden Abbildung 6 präsentiert.





**Abbildung 6. Daten hinsichtlich der analgetischen Therapie in der Studienpopulation:**

66% der Patienten erhielten analgetische Behandlung. Die Mehrheit wurde mit Pregabalin oder Gabapentin behandelt. 9% erhielt eine lokale Behandlung mit 8% Capsaicin® Pflaster und die übrigen Patienten nahmen Antidepressiva (Amitriptylin, Duloxetin und Venlafaxin) ein. Bei 38% der Patienten unter analgetischer Therapie wurde ein positives Ansprechen. 48% der Patienten berichtet über keinerlei Linderung der Schmerzintensität unter analgetischer Medikation (bei 3 Patienten fehlte die Information über den Therapieeffekt).

### 3.2.2 Modifizierte Toronto Clinical Neuropathy Scale (mTCNS)

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt die Scores (Gesamtscore, Symptom- und klinische Zeichen-Teilscore) auf der modifizierten TCNS der Patienten mit PNP.

Demnach errechnete sich ein Gesamtscore von >9 passend zu einer mittelschweren Beeinträchtigung.

**Tabelle 5. Übersicht zur klinischen Beeinträchtigung nach der mTCNS in der PNP-Patientengruppe.**

<b>Gruppe</b>	<b>PNP</b>
<b>Anzahl</b>	8
<b>Gesamtscore</b> Median (Spanne)	11,5 (3-16)
<b>Symptomen-Teilscore</b> Median (Spanne)	6,5 (3-10)
<b>Klinische Zeichen-Teilscore</b> Median (Spanne)	5 (0-9)

**Abkürzungen:** PNP (Polyneuropathie), TCNS (Toronto Clinical Neuropathy Scale).

### 3.3 Elektroneurographie

In der nachfolgenden Tabelle 6 werden die Befunde der Elektroneurographie des N. suralis in den jeweiligen Patientengruppen zusammengefasst. Bei Patienten mit SFN und mit akralem Schmerzsyndrom unklarer Ätiologie fanden sich durchweg Normalbefunde. In der PNP-Gruppe fand sich im Mittel eine deutliche Minderung der SNAP-Amplitude bei normaler NLG, was für eine vorwiegend axonale Nervenschädigung spricht. Bei zwei Patienten mit PNP ließ sich keine Reizantwort ableiten.

**Tabelle 6. Übersicht der Befunde der Elektroneurographie des N. suralis in der Patientenkohorte.**

<b>Gruppe</b>	<b>SFN</b>	<b>PNP</b>	<b>akrales Schmerzsyndrom unklarer Genese</b>
<b>Anzahl</b>	16	8	8
<b>SNAP-Amplitude (<math>\mu</math>V)</b>			
Median (Spanne)	17 (4-50)	3 ( $\varnothing$ -5)	16 (10-27)
<b>NLG (m/s)</b>			
Median (Spanne)	47 (39-54)	41 ( $\varnothing$ -49)	49 (38-75)

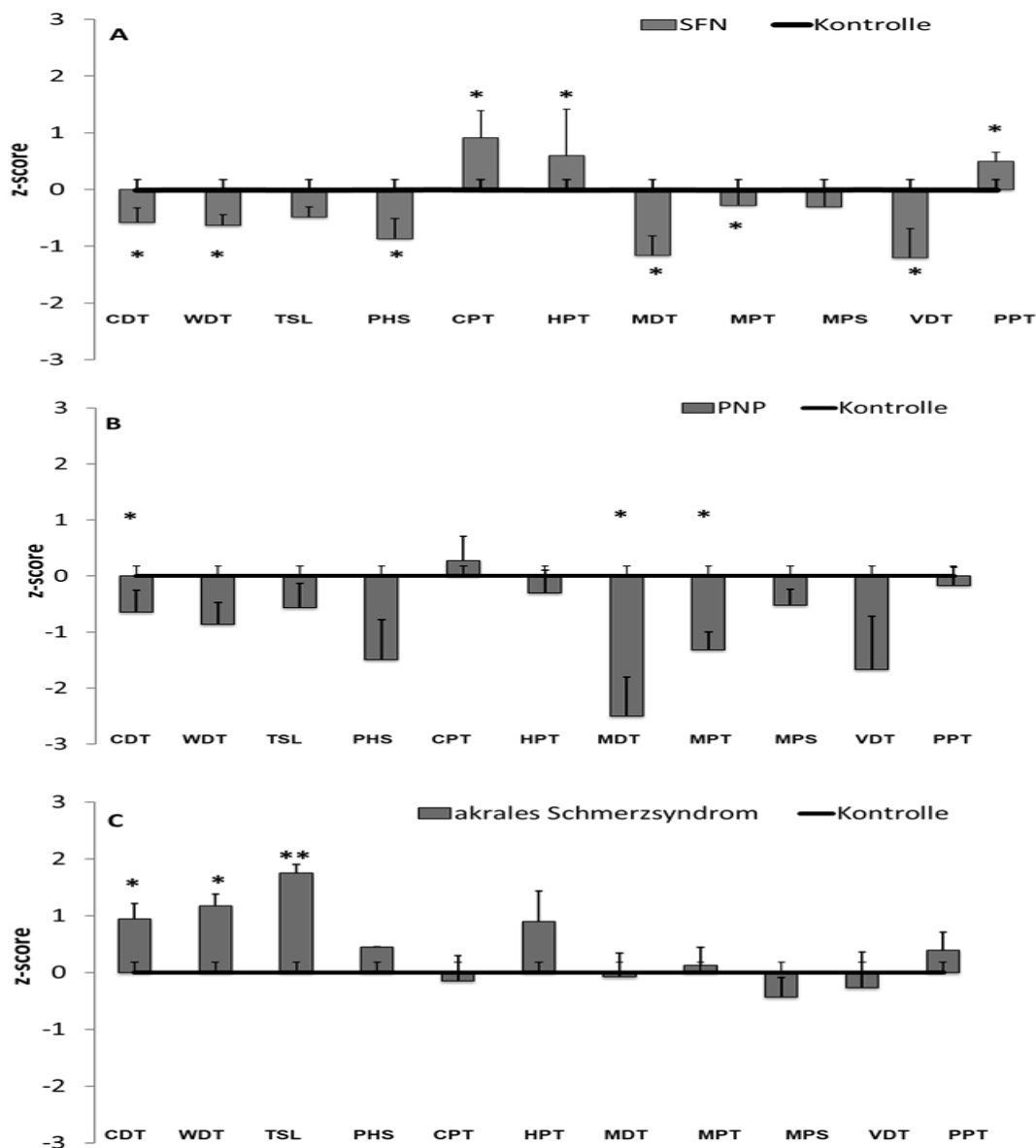
**Abkürzungen:** NLG (Nervenleitgeschwindigkeit), PNP (Polyneuropathie), SFN (Small-fiber-Neuropathie), SNAP (sensibles Nervenaktionspotential).  $\varnothing$ =keine Reizantwort ableitbar

### 3.4 QST

QST wurde bei 30/32 (94%) Patienten durchgeführt; zwei Patienten mit PNP lehnten die Durchführung der Untersuchung ab. Bei 28/30 (93%) war der Fußrücken das Testareal, bei zwei Patienten wurde die QST an der Hand durchgeführt; letztere Daten gingen nicht in die Auswertung ein, da ein  $n=2$  für eine aussagekräftige QST-Auswertung nicht ausreichend ist.

Im Vergleich mit den laborinternen Normwerten ergaben sich in der SFN- Gruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe angehobene thermische Wahrnehmungsschwellen und Detektionsschwellen für mechanische Reize (jeweils  $p<0,05$ ). Zudem zeigte sich eine thermische Hyperalgesie ( $p<0,05$  für HPT und CPT). Die Schwelle für mechanischen Druckschmerz war ebenfalls vermindert ( $p<0,05$ ). Nicht vereinbar mit einer reinen Dysfunktion der kleinkalibrigen Fasern zeigte sich eine angehobene Schwelle für Vibration ( $p<0,05$ ). In der PNP-Gruppe ergab sich verglichen zur Kontrollgruppe eine angehobene mechanische Detektionsschwelle und Schmerzschwelle bei mechanischer Reizung sowie angehobene Wahrnehmungsschwelle für Kälte (jeweils  $p<0,05$ ). Bei den Patienten mit akralem Schmerzsyndrom unklarer Genese fanden sich erniedrigte thermische Wahrnehmungsschwellen (WDT:  $p<0,05$ ; CDT:  $p<0,001$ ) und Temperaturunterschiedsschwellen (TSL:  $p<0,001$ ), hinweisend auf eine erhöhte Sensibilität der A $\delta$ - und C-Fasern. Die Tabellen mit den z-scores aus allen 13 QST Modalitäten finden sich im Anhang.

In der folgenden Abbildung 7 werden graphisch die Mittelwerte der QST-Parameter in der SFN- und PNP-Patientengruppe sowie in der Gruppe mit akralem Schmerzsyndrom unklarer Genese im Vergleich mit den laborinternen Normwerten (null-Linie) dargestellt.



**Abbildung 7. QST-Modalitäten in den Patientengruppen, Mittelwerte der QST-Parameter in der SFN- und PNP-Patientengruppe sowie in der Gruppe mit akralem Schmerzsyndrom unklarer Genese im Vergleich mit den laborinternen Normwerten (null-Linie) (\*  $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$ ): A. SFN, B. PNP, C. akrales Schmerzsyndrom unklarer Genese.**

**Abkürzungen:** CDT (cold detection threshold), CPT (cold pain threshold), DMA (dynamic mechanical allodynia), HPT (heat pain threshold), MDT (Mechanical detection threshold), MPT (mechanical pain threshold), MPS mechanical pain detection), QST (quantitative sensorische Testung), PHS (paradoxical heat sensations), PPT (pressure pain threshold), SFN (Small fiber neuropathy), TSL (thermal sensory limen), VDT (vibration detection threshold), WDT (Warm detection threshold), WUR (wind-up ratio)

### 3.5 PREP

Die untenstehende Tabelle 7 gibt eine Übersicht der reproduzierbaren Datensätze in der gesamten Patientenkohorte und der Kontrollgruppe. In der Patientenkohorte mit PNP war ein Drittel der Ableitungen nach Stimulation am Fuß nicht reproduzierbar.

**Tabelle 7. Übersicht über die als reproduzierbar bewerteten PREP-Ableitungen.**

Stimulations-areal	SFN	PNP	akrales Schmerzsyndrom unklarer Genese	Kontrollgruppe
<b>Gesicht</b>	16/16 (100%)	9/9 (100%)	8/8 (100%)	122/125 (97%)
<b>Hand</b>	16/16 (100%)	8/9 (89%)	8/8 (100%)	106/125 (85%)
<b>Fuß</b>	10/16 (63%)	3/9 (33%)	6/8 (75%)	120/125 (96%)

**Abkürzungen:** PNP (Polyneuropathie), SFN (Small-fiber-Neuropathie)

In der Kontrollgruppe wurde eine PREP-Reizantwort in >90% der Probanden nach Stimulation an allen drei Körperregionen aufgenommen. Bei >60% der Patienten mit SFN und mit akralem Schmerzsyndrom unklarer Genese ergab sich eine PREP-Reizantwort nach distaler Stimulation (Fuß), wobei nur bei 33% der Patienten mit PNP.

In der Patientenkohorte mit SFN zeigte sich im Vergleich zu den Kontrollprobanden eine Minderung der PPA nach Stimulation des Gesichts ( $p < 0,001$ ), der Hand ( $p < 0,001$ ) und des Fußes ( $p < 0,001$ ). Ähnliche Ergebnisse erbrachten der Vergleich zwischen den Patienten mit PNP und der Kontrollgruppe sowie zwischen den Patienten mit akralem Schmerzsyndrom unklarer Genese und den Kontrollprobanden nach Stimulation an allen drei Körperregionen. Die folgenden Tabellen 8-10 zeigen die Ergebnisse der PREP-Messung in den drei Patientengruppen sowie der Kontrollgruppe.

**Tabelle 8. PREP-Befunde der SFN-Patienten und der Kontrollprobanden.**

		SFN		Kontrollgruppe			p-Wert
PREP-Messdaten	Anzahl	Median	Spanne (Min-Max)	Anzahl	Median	Spanne (Min-Max)	
<b>N1-Latenz Gesicht (ms)</b>	16/16	135	113-153	125/125	134	45-180	p>0,05
<b>P1-Latenz Gesicht (ms)</b>	16/16	190	160-238	125/125	187	89-270	p>0,05
<b>PPA Gesicht (µV)</b>	16/16	17	10-40	125/125	38	0-110	<b>p&lt;0,001</b>
<b>N1-Latenz Hand (ms)</b>	16/16	150	130-177	106/125	154	93-208	p>0,05
<b>P1-Latenz Hand (ms)</b>	16/16	201	181-252	106/125	208	126-303	p>0,05
<b>PPA Hand (µV)</b>	16/16	23	10-40	106/125	37	0-100	<b>p&lt;0,05</b>
<b>N1-Latenz Fuß (ms)</b>	10/16	176	162-189	120/125	191	62-280	p>0,05
<b>P1-Latenz Fuß (ms)</b>	10/16	224	205-259	120/125	245	88-320	p>0,05
<b>PPA Fuß (µV)</b>	10/16	8	0-20	120/125	27	0-80	<b>p&lt;0,001</b>

**Abkürzungen:** PPA (peak-to-peak Amplitude), SFN (Small-fiber-Neuropathie) (in **fett** die statistisch signifikanten Unterschiede)

**Tabelle 9. PREP-Befunde der Patienten mit PNP und der Kontrollprobanden.**

		PNP		Kontrollgruppe			p-Wert
PREP-Messdaten	Anzahl	Median	Spanne (Min-Max)	Anzahl	Median	Spanne (Min-Max)	
<b>N1-Latenz Gesicht (ms)</b>	8/8	152	128-223	125/125	134	45-180	p>0,05
<b>P1-Latenz Gesicht (ms)</b>	8/8	198	178-270	125/125	187	89-270	p>0,05
<b>PPA Gesicht (µV)</b>	8/8	17	10-30	125/125	38	0-110	<b>p&lt;0,05</b>
<b>N1-Latenz Hand (ms)</b>	7/8	167	147-184	106/125	154	93-208	p>0,05
<b>P1-Latenz Hand (ms)</b>	7/8	214	195-244	106/125	208	126-303	p>0,05
<b>PPA Hand (µV)</b>	7/8	15	0-20	106/125	37	0-100	<b>p&lt;0,001</b>
<b>N1-Latenz Fuß (ms)</b>	2/8	187	172-201	120/125	191	62-280	p>0,05
<b>P1-Latenz Fuß (ms)</b>	2/8	249	224-274	120/125	245	88-320	p>0,05
<b>PPA Fuß (µV)</b>	2/8	4	0-20	120/125	27	0-80	<b>p&lt;0,05</b>

**Abkürzungen:** PPA (peak-to-peak Amplitude), PNP (Polyneuropathie) (in **fett** die statistisch signifikanten Unterschiede)

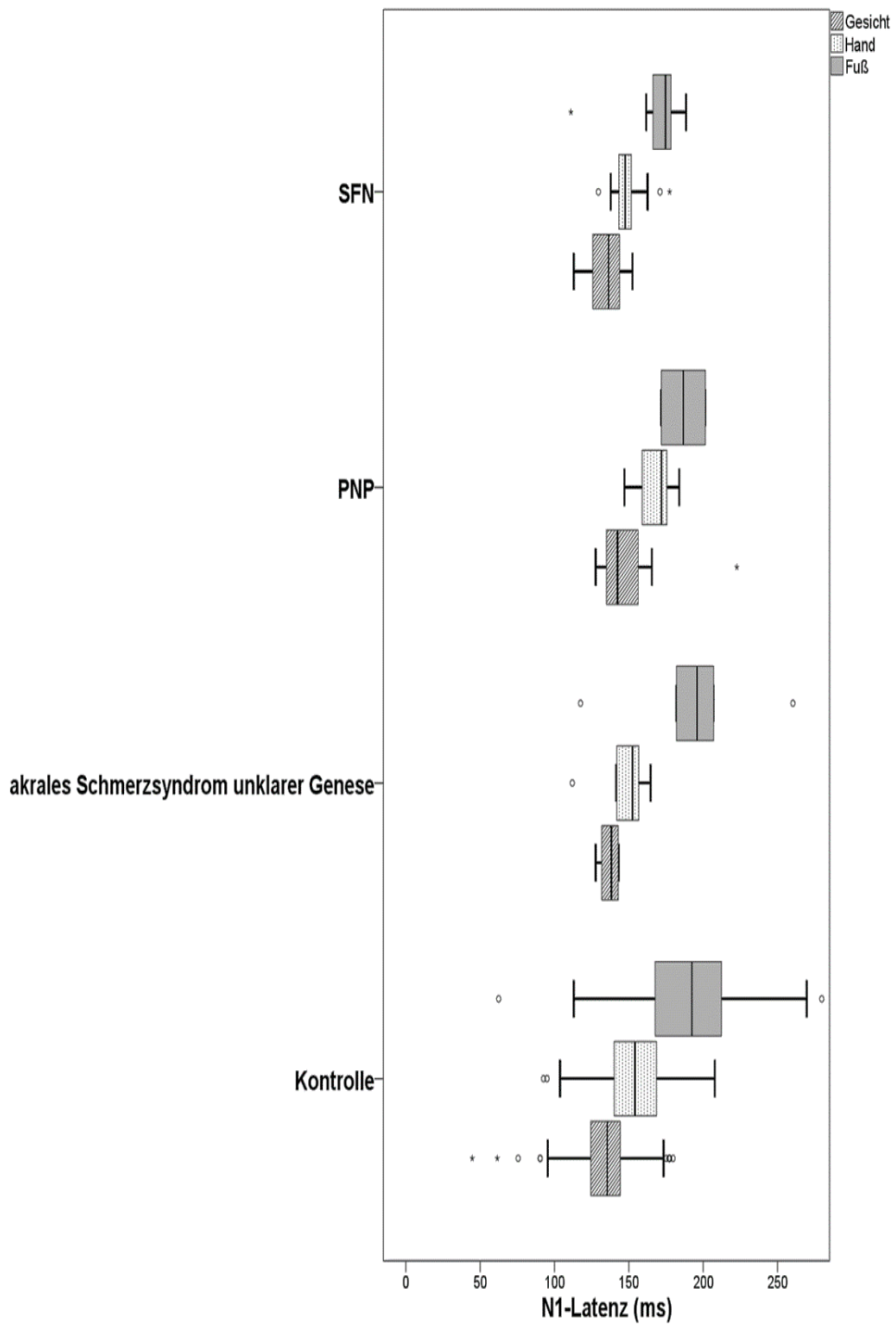


**Tabelle 10. PREP-Befunde der Patienten mit akralem Schmerzsyndrom unklarer Genese.**

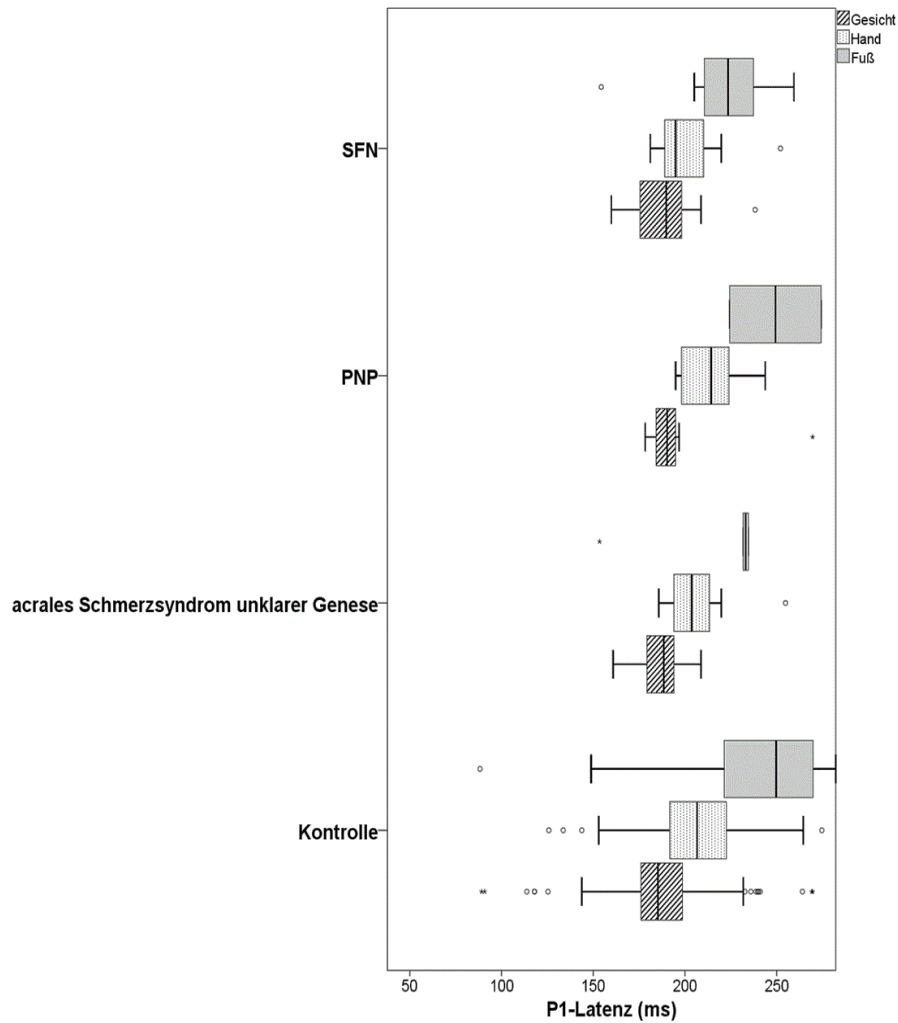
		Schmerzsyndrom unklarer Genese		Kontrollgruppe			p-Wert
PREP- Messdaten	Anzahl	Median	Spanne (Min-Max)	Anzahl	Median	Spanne (Min-Max)	
<b>N1-Latenz Gesicht (ms)</b>	8/8	137	127-143	125/125	134	45-180	p>0,05
<b>P1-Latenz Gesicht (ms)</b>	9/9	187	161-209	125/125	187	89-270	p>0,05
<b>PPA Gesicht (µV)</b>	8/8	19	10-30	125/125	38	0-110	<b>p&lt;0,05</b>
<b>N1-Latenz Hand (ms)</b>	8/8	147	112-165	106/125	154	93-208	p>0,05
<b>P1-Latenz Hand (ms)</b>	8/8	208	186-255	106/125	208	126-303	p>0,05
<b>PPA Hand (µV)</b>	8/8	19	10-30	106/125	37	0-100	<b>p&lt;0,05</b>
<b>N1-Latenz Fuß (ms)</b>	6/8	193	118-260	120/125	191	62-280	p>0,05
<b>P1-Latenz Fuß (ms)</b>	6/8	233	153-311	120/125	245	88-320	p>0,05
<b>PPA Fuß (µV)</b>	6/8	11	0-40	120/125	27	0-80	<b>p&lt;0,05</b>

**Abkürzungen:** PPA (peak-to-peak Amplitude) (in **fett** die statistisch signifikanten Unterschiede)

Mittels Boxplots werden in der folgenden Abbildung 6 die N1- und P1-Latenzen in den Patientengruppen verglichen zu der Kontrollgruppe dargestellt.



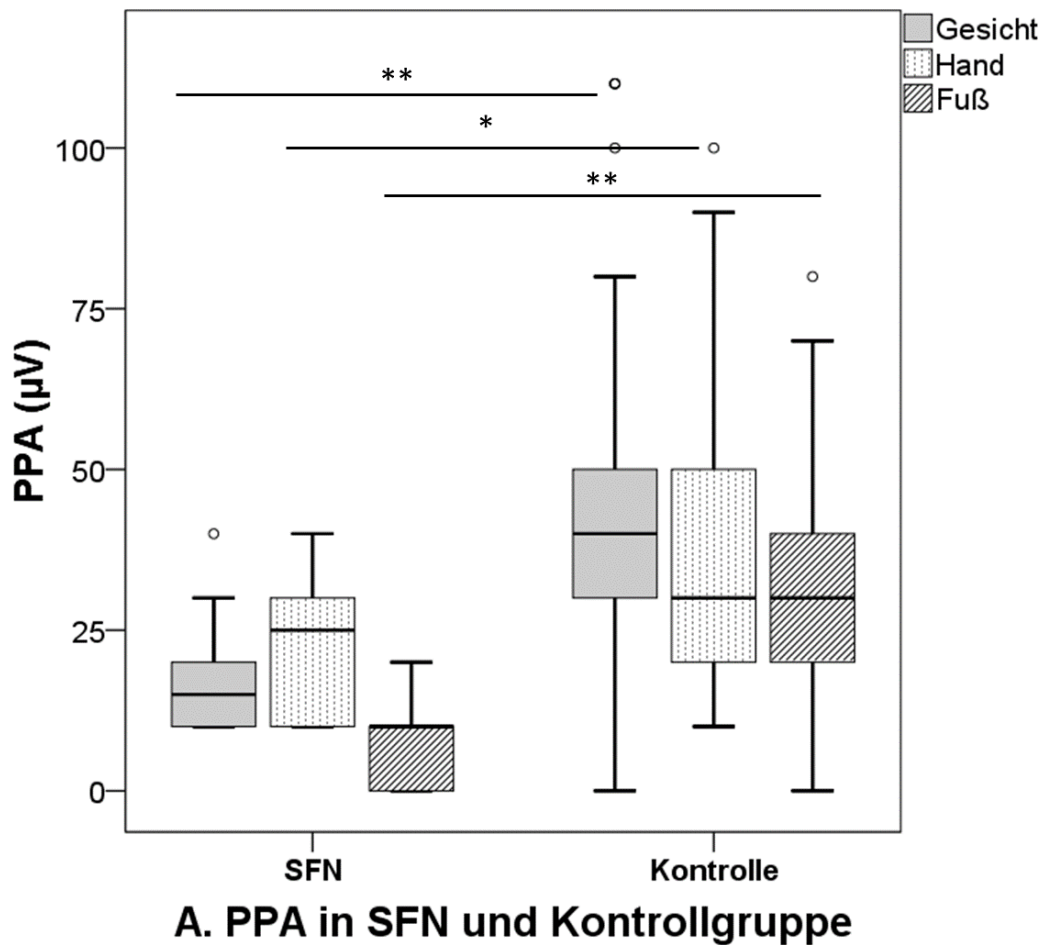
**Abbildung 8. PREP-N1-Latenz im Studienkollektiv:**  
es zeigte sich keine signifikante Differenz verglichen mit der Kontrollgruppe.



**Abbildung 9. PREP-P1-Latenz im Studienkollektiv:**

es zeigte sich keine signifikante Differenz verglichen mit der Kontrollgruppe.

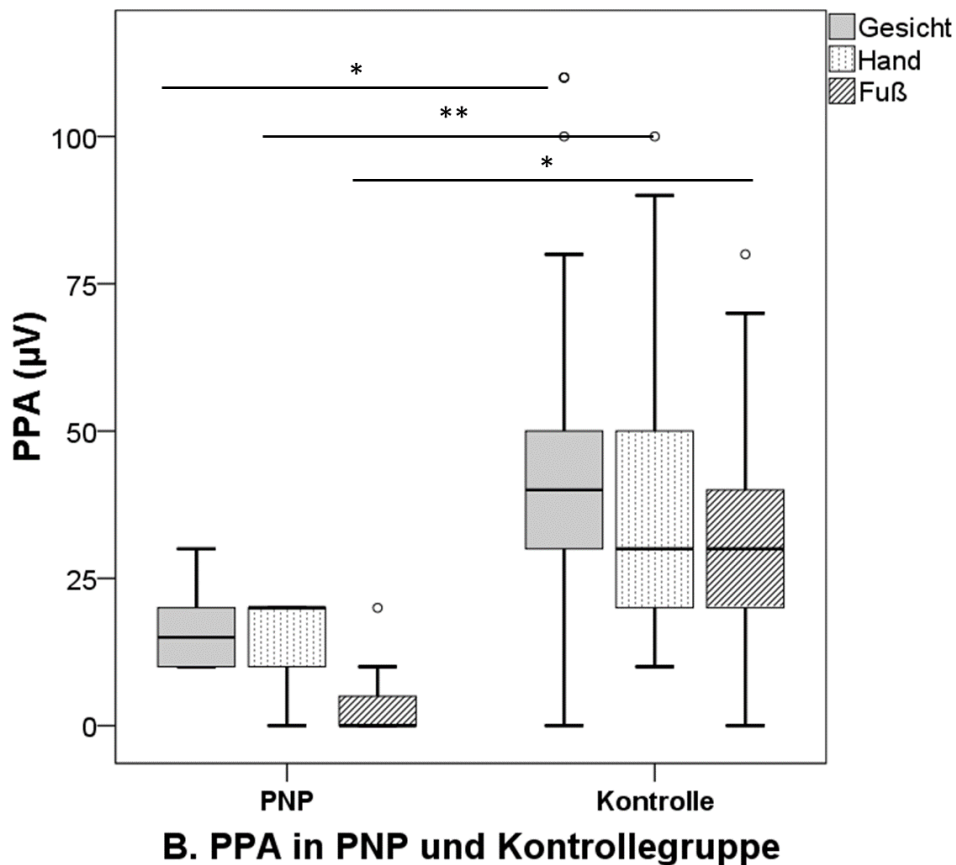
In der folgenden Abbildung 10 (Teil A-C) werden graphisch die Unterschiede der PPA bei den Patientengruppen verglichen mit den Kontrollprobanden dargestellt. Der Vergleich zwischen den Patienten mit SFN und PNP ergab eine PPA-Minderung ( $p < 0,05$ ) nach Stimulation an der Hand (24 vs. 14,4  $\mu\text{V}$ ) bei Patienten mit SFN. Die Schmerzhaftigkeit einer Neuropathie (SFN und PNP) beeinflusste die PREP-Parameter nicht (Daten nicht gezeigt).



**Abbildung 10. A. Peak-to-Peak-Amplitude (PPA) der SFN- und Kontrollgruppe:**

Mittels Boxplots werden die Peak-to-Peak-Amplituden (PPA) der PREP von den SFN- Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollen dargestellt. In allen Stimulationsregionen ergab sich eine Minderung der PPA in allen Patientengruppen (Vergleich mit der Kontrollgruppe \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$ ).

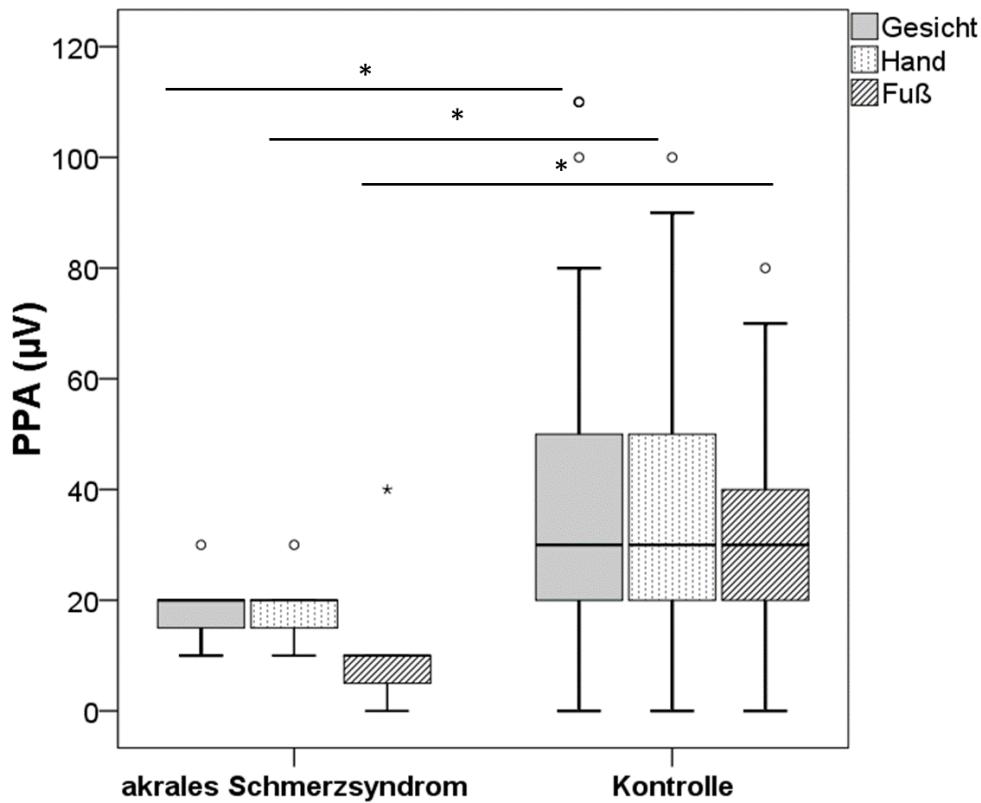
**Abkürzungen:** PPA (Peak-to-Peak-Amplitude), SFN (Small-Fiber-Neuropathie), PNP (Polyneuropathie).



**Abbildung 11. B. Peak-to-Peak-Amplitude (PPA) der PNP-Patienten und Kontrollgruppe:**

Mittels Boxplots werden die Peak-to-Peak-Amplituden (PPA) der PREP von den PNP- Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollen dargestellt. In allen Stimulationsregionen ergab sich eine Minderung der PPA in allen Patientengruppen (Vergleich mit der Kontrollgruppe \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$ ).

**Abkürzungen:** PPA (Peak-to-Peak-Amplitude), SFN (Small-Fiber-Neuropathie), PNP (Polyneuropathie).



**C. PPA in Patienten mit akralem Schmerzsyndrom und Kontrollgruppe**

**Abbildung 12. C Peak-to-Peak-Amplitude (PPA) der Patienten mit akralem Syndrom und in der Kontrollgruppe:**

Mittels Boxplots werden die Peak-to-Peak-Amplituden (PPA) der PREP von den Patienten mit akralem Schmerzsyndrom im Vergleich mit gesunden Kontrollen dargestellt. In allen Stimulationsregionen ergab sich eine Minderung der PPA in allen Patientengruppen (Vergleich mit der Kontrollgruppe \* $p < 0,05$ ).

**Abkürzungen:** PPA (Peak-to-Peak-Amplitude), SFN (Small-Fiber-Neuropathie), PNP (Polyneuropathie).

### 3.6 Hautbiopsien

Die folgende Tabelle 11 zeigt die IENFD am Unterschenkel und Oberschenkel in den jeweiligen Patientengruppen. Drei Patienten (jeweils  $n=1$  mit wahrscheinlicher SFN, PNP, Schmerzsyndrom unklarer Genese) lehnten eine Hautbiopsie ab. In den Hautproben vom Unterschenkel fand sich, verglichen mit unseren laborinternen Normwerten ( $9 \pm 3$  Fasern/mm), bei SFN und PNP Patienten ein pathologischer Befund. Bei Patienten mit akralem Schmerzsyndrom ergab sich ein Normalbefund (IENFD-Mittelwert  $9,4$  Fasern/mm, Spanne  $3,7-15,8$ ). In den Hautbiopsien vom Oberschenkel war die IENFD nur bei Patienten mit wahrscheinlicher SFN reduziert (labor-interner Normwert  $12 \pm 4$  Fasern/mm).

Es wurde kein Unterschied in der IENFD zwischen der SFN- und PNP-Gruppe für beide Biopsiestellen nachgewiesen ( $p > 0,05$ ). Es zeigte sich eine Reduktion der distalen Hautinnervation bei den SFN-Patienten verglichen mit den Patienten mit akralem Schmerzsyndrom unklarer Genese ( $p < 0,05$ ). Ebenfalls zeigte sich bei den PNP-Patienten eine reduzierte distale Hautinnervation verglichen mit den Patienten mit akralem Schmerzsyndrom ( $p = 0,05$ ). In allen Gruppen war die Reduktion der IENFD distal betont, wobei sich bei den Patienten mit akralem Schmerzsyndrom ein moderater distaler Verlust der Hautinnervation zeigte (Ratio proximale/distale IENFD jeweils  $2,6$  und  $2,5$  in der SFN- und PNP-Gruppe und  $1,4$  bei Patienten mit akralem Schmerzsyndrom). Bei Gesunden wird eine Ratio von  $1,5-2$  erwartet (McArthur *et al.*, 1998).

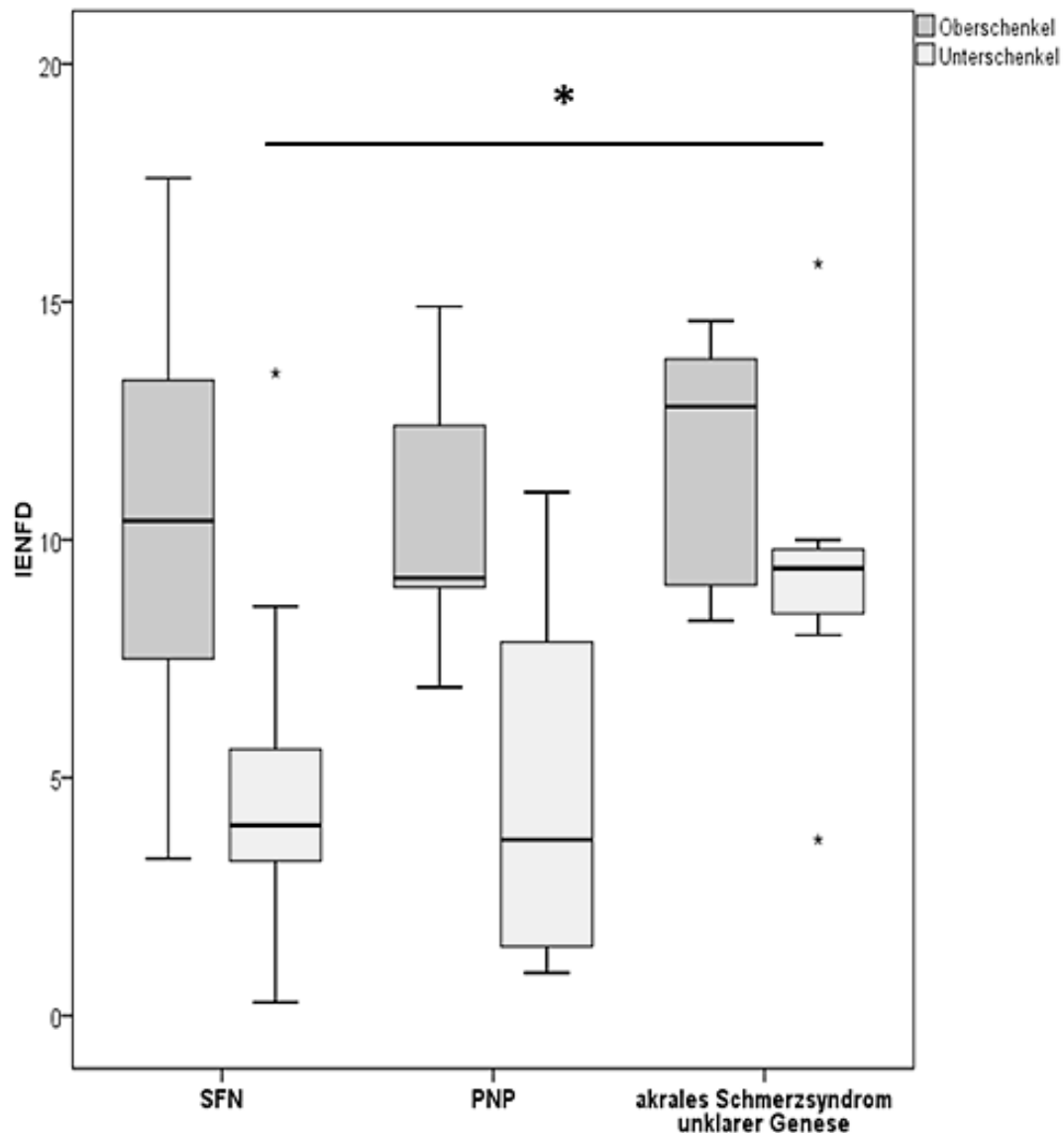
**Tabelle 11. Übersicht über die IENFD der Patientenkohorte.**

<b>Gruppe</b>	<b>SFN</b>	<b>PNP</b>	<b>Akrales Schmerzsyndrom unklarer Genese</b>
<b>Anzahl (N)</b>	14	8	7
<b>IENFD Oberschenkel</b>			
<b>Fasern/mm</b> Median (Spanne)	10,4 (3,3-17,6)	9,2 (6,9-14,9)	12,8 (8,3-14,6)
<b>IENFD Unterschenkel</b>			
<b>Fasern/mm</b> Median (Spanne)	4,0 (0,3-13,5)	3,7 (0,9-11)	9,4 (3,7-15,8)
<b>Ratio (proximale/distale IENFD)</b>	2,6	2,5	1,4

**Abkürzungen:** IENFD (intraepidermale Nervenfaserdichte), PNP (Polyneuropathie), SFN (Small-fiber-Neuropathie).

In der folgenden Abbildung 12 werden die Befunde der Hautbiopsien aller Patientengruppen präsentiert.





**Abbildung 13. IENFD-Befund der verschiedenen Patientengruppen:**

In den Patientengruppen (SFN und PNP) wurden pathologisch längenabhängige reduzierte IENFD (4,0 Fasern/mm und 3,7 Fasern/mm am Unterschenkel jeweils,  $p < 0,05$ ) (10,4 Fasern/mm und 9,2 Fasern/mm am Oberschenkel jeweils,  $p > 0,05$ ). Die Patienten mit akralem Schmerzsyndrom unklarer Genese haben eine normale distale IENFD am Unterschenkel (9,4 Fasern/mm). Die distale Hautinnervation in der SFN- und PNP-Gruppe war statistisch signifikant reduziert verglichen mit den Patienten mit akralem Schmerzsyndrom (\* $p < 0,05$ ).

### 3.7 Überblick über die wichtigsten Befunde in der Patientenkohorte

Die folgende Tabelle 12 präsentiert die Ergebnisse aus der klinischen Untersuchung und den angewendeten apparativen Methoden zur Kleinfaseranalyse (QST, PREP, Hautbiopsie) in den Patientensubgruppen. Mehr als 50% der Patienten hatten demnach einen auffälligen Befund klinisch und histologisch und in der PREP-Untersuchung, wobei die QST nur in 44% der Patienten auffällig ist.

**Tabelle 12. Überblick der Ergebnisse der klinischen Untersuchung und der apparativen Methoden.**

	Klinische Beeinträchtigung der kleinkalibrigen Nervenfasern		QST*		Hautinnervation in der Hautbiopsie**		PREP	
	Nein	Ja	Normal	Auffällig	Normal	Reduziert	Normal	Auffällig
<b>SFN</b>	5	11	4	11	3	12	5	3
<b>PNP</b>	0	8	4	3	3	4	2	6
<b>Akrales Schmerzsyndrom</b>	8	0	8	0	6	1	5	3
<b>Gesamt</b> (% der gesamten Patientenkohorte)	13 (41%)	19 (59%)	16 (50%)	14 (44%)	12 (38%)	17 (53%)	15 (47%)	17 (53%)

\* bei 2 Patienten (6%) keine QST vorhanden

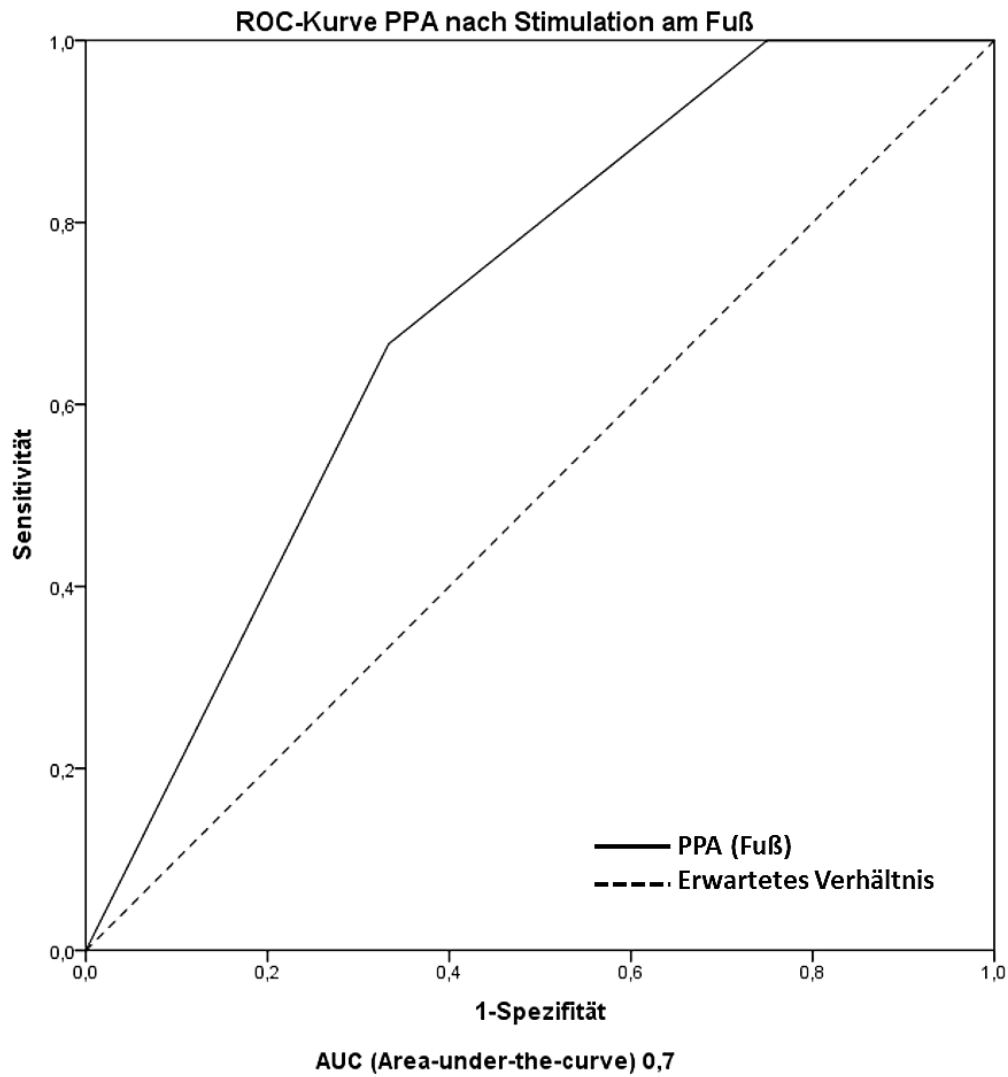
\*\* keine Daten bei 3 Patienten (9%)

### **3.8 Korrelationen**

Es fand sich keine Korrelation zwischen der Schmerzintensität und den PREP-Parametern in der SFN- und PNP-Gruppe. Ebenfalls wurde keine Korrelation der PREP-Parameter mit der IENFD bei allen Patienten gesehen. Der Vergleich der Häufigkeit einer auffälligen PREP-Untersuchung mit QST erbrachte ebenfalls keine Korrelation. Auch war keine Korrelation zwischen der Amplitude der distalen PREP-Reizantwort (nach Stimulation am Fuß) mit allen QST-Modalitäten, die Funktionen der A $\delta$ -Fasern zu finden (wie CDT, CPT, MPT, MPS, PHS, TSL).

### **3.9 Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse**

Die Analyse der Sensitivität und Spezifität (ROC-Kurve) der PREP-Amplitude nach Stimulation am Fuß verglichen mit einem histologischen Verlust der Hautinnervation in der Hautbiopsie erbrachte eine Fläche unter der Kurve von 0,7 (Abbildung 14), hinweisend auf eine moderate Wertigkeit der Methode zur Stellung der korrekten Diagnose.



**Abbildung 14. ROC-Kurve der PREP-PPA nach Stimulation am Fuß  
verglichen mit einer reduzierten IENFD in der Hautbiopsie:  
Fläche unter der Kurve: 0,7 (moderate diagnostische Wertigkeit der Methode)**

## 4. Diskussion

In dieser Studie wurde die PREP-Methode bei 32 Patienten mit schmerzhafter Neuropathie angewendet, und die zusätzlich mittels QST und Hautbiopsie erhobenen Messergebnisse wurden mit denjenigen gesunder Kontrollen verglichen. Unsere Patientenkohorte bestand aus den drei Gruppen SFN, PNP und akrales Schmerzsyndrom unklarer Ätiologie. Als Hauptbefund konnten wir zeigen, dass es in allen Patientensubgruppen nach Stimulation aller drei Körperregionen zu einer PREP-Amplitudenminderung kam, wohingegen die QST und die Hautbiopsie bei Patienten mit SFN und PNP jeweils pathologisch, bei akralem Schmerzsyndrom unklarer Ätiologie hingegen unauffällig ausfiel.

### 4.1. SFN-Gruppe: Auffällige funktionelle und histologische Zusatzdiagnostik

16/32 (50%) Patienten unserer gesamten Kohorte erfüllten die Kriterien einer SFN (Devigili *et al.*, 2008). Die QST war in 11/16 (69%) der Fälle auffällig mit meist angehobener thermischer Wahrnehmungsschwelle und mechanischer Detektionsschwelle. Die gestörte thermische Wahrnehmungsschwelle für kalte Reize deuten auf eine A $\delta$ -Faser-Dysfunktion hin. In unserer SFN-Subgruppe sahen wir auch eine angehobene Wahrnehmungsschwelle für Wärme als typische Funktion der C-Fasern. Diese Befunde sind vergleichbar mit bisher veröffentlichten Daten bei SFN-Patienten (Devigili *et al.*, 2008). Die angehobene MDT in unserer Gruppe, ein Zeichen der Beeinträchtigung der A $\beta$ -Fasern, ist dabei ein interessantes Phänomen und wurde bereits in anderen SFN-Patientengruppen beobachtet (Üçeyler *et al.*, 2010; Baron *et al.*, 2017), obwohl bei reiner SFN definitionsgemäß eine Mitbeteiligung der großkalibrigen Nervenfasern ausgeschlossen ist. Histologisch wurde in den Hautbiopsien eine reduzierte distale IENFD gesehen. Dieser Befund deckt sich ebenfalls mit den bisher veröffentlichten Ergebnissen anderer Studie (Lauria, 2005; Provitera *et al.*, 2016; Periquet *et al.*, 1999; Devigili *et al.*, 2008). In der PREP-Untersuchung wurde eine Amplitudenminderung der PREP-Reizantwort nach Stimulation aller drei Körperregionen im Vergleich zu den Kontrollprobanden gesehen. Frühere Studien bei Patienten mit diabetischer SFN, HIV-Neuropathie, Fibromyalgie-

Syndrom oder M. Fabry zeigten ebenfalls eine Amplitudenminderung der reproduzierbaren Reizantworten bei Patienten mit Kleinfaserpathologie (Müller *et al.*, 2010; Obermann *et al.*, 2008; Üçeyler *et al.*, 2013b; Üçeyler *et al.*, 2013a). Eine Korrelation zwischen den Befunden der QST und der PPA-Amplitudenreduktion fanden wir in unserer Kohorte nicht. Zusammenfassend handelt sich bei der SFN um eine funktionelle und morphologische Beeinträchtigung der kleinkalibrigen Nervenfasern.

#### **4.2 PNP-Gruppe: Auffällige funktionelle und histologische Zusatzdiagnostik**

Überwiegend ähnliche Ergebnisse wie bei der SFN-Gruppe ergaben sich auch bei der Auswertung der Daten der PNP-Gruppe. Bei 8/32 (25%) der Studienkohorte fanden sich ein neuropathisches Schmerzsyndrom und eine Neuropathie der großkalibrigen Nervenfasern. Verglichen mit den anderen Patientengruppen hatten die PNP-Patienten eine längere Symptombdauer von 66 Monaten (Spanne 20-240 Monate). 38% der Patienten hatten eine auffällige QST-Untersuchung mit einer in der gesamten PNP-Subgruppe angehobenen Wahrnehmungsschwelle für mechanische und kalte Reize. Bei den PNP-Patienten wurde eine Amplitudenminderung der PREP-Reizantwort nach Stimulation an Gesicht, Hand und Fuß gemessen, die verglichen mit den Befunden der SFN-Subgruppe und den Patienten mit akralem Schmerzsyndrom prominenter war. Eine PPA-Minderung der PREP-Reizantwort als Zeichen einer Kleinfaserbeeinträchtigung bei gemischter schmerzhafter Neuropathie wurde bereits demonstriert (Hansen *et al.*, 2015; Yoon *et al.*, 2011; Obermann *et al.*, 2008; Omori *et al.*, 2017). Dieser Befund wurde bei gemischten schmerzhaften Neuropathien mit angehobenen Temperaturwahrnehmungsschwellen (CDT, WDT und TSL) korreliert (Hansen *et al.*, 2015). Eine direkte Korrelation unserer PNP-Daten mit auffälligen QST-Parametern konnten wir nicht feststellen. Die kleine Gruppenstärke kann dafür ursächlich sein. In unserer Studie wurden zudem im Vergleich mit der Vorgängerstudie (Hansen *et al.*, 2015) niedrigere PPA gemessen. Als mögliche ursächliche Faktoren kommen die längere Dauer der Schmerzsymptomatik in unserer Gruppe (66 vs. 24 Monate bei Hansen *et al.*) infrage. Zudem bestehen methodenspezifische Unterschiede, die die

Potenzialgenerierung und –analyse betreffen; z.B. zwischenzeitlich verbesserte Ableitungen durch höhere Qualität der Elektroden, Überwindung von technischen Störfaktoren (z.B. optimierte Artefaktunterdrückung durch separate Erdung des Vor- und Hauptverstärkers sowie des Probanden).

#### **4.3 Patienten mit akralem Schmerzsyndrom unklarer Ätiologie: Auffälligkeiten nur in der PREP-Untersuchung.**

Im gesamten Patientenkollektiv waren acht Patienten mit akralem Schmerzsyndrom, die weder die aktuellen SFN Kriterien (Devigili *et al.*, 2008), noch Kriterien einer Neuropathie der großkalibrigen Nervenfasern erfüllten. Diese Patientengruppe gab sakrale Schmerzen mit leicht- bis mittelgradiger Intensität (3/10 NRS zum Untersuchungszeitpunkt) und einer medianen Dauer von 36 Monaten (Spanne 18-84 Monate) an. 5/8 (63%) der Patienten gaben überwiegend brennende Schmerzattacken an und 3/8 (38%) der Patienten Schmerzen von einem gemischten Charakter (brennend, stechend und drückend), die klinisch als neuropathisch klassifiziert werden können. Die QST-Untersuchung war bei all diesen Patienten unauffällig. Im Gruppenvergleich mit den Kontrollprobanden zeigte sich bei diesen Patienten insbesondere auch eine normale Wahrnehmungsschwelle für thermische Reize. Die proximalen und distalen Hautbiopsien zeigten zudem jeweils eine normale Hautinnervation. Mit diesen Befunden ist eine genaue Einordnung des Schmerzsyndroms erschwert. Nach der Literatur werden die anamnestischen Angaben von neuropathischen Schmerzen nur als wahrscheinliches Kriterium für die Diagnose eines neuropathischen Schmerzsyndroms erachtet, was eine relative Unsicherheit für eine genaue Diagnosestellung bedeutet (van Hecke *et al.*, 2015). Obwohl eine typische Anamnese mit akralen neuropathischen Schmerzen hinweisend auf eine Beeinträchtigung der kleinkalibrigen Nervenfasern sein kann, ist bei unauffälliger QST und Hautbiopsie keine objektivierbare Pathologie nachgewiesen. Diese Beobachtung kann etwa durch die Sensitivität der apparativen Diagnostik, die für die QST zwischen 57-93% und für die Hautbiopsie zwischen 33-90% liegt, nicht ausreichend erklärt werden (Voortman *et al.*, 2017); (Devigili *et al.*, 2008). Insbesondere würde man erwarten, dass die Kombination der QST-Untersuchung mit den Hautbiopsien die diagnostische Treffsicherheit

verbessert. Die PREP-Untersuchung erbrachte bei diesen Patienten eine Amplitudenminderung nach Stimulation aller drei Körperregionen als einzigen auffälligen und objektiven Befund einer Pathologie der kleinen Nervenfasern. Es liegen zu ähnlichen Konstellationen keine Daten aus der Literatur vor. In einer Studie wurde die PREP-Untersuchung in einer gemischten Patientenpopulation mit neuropathischen Schmerzen durchgeführt (Omori *et al.*, 2017). Es zeigte sich eine Amplitudenreduktion verglichen mit der Kontrollgruppe. Die Patientenkohorte in dieser Studie bestand aus Patienten mit chronischer idiopathischer PNP, diabetischer oder vaskulitischer PNP und familiärer Amyloidneuropathie.

#### **4.4 Neuropathische Schmerzen und PPA-Reduktion: strukturelle oder funktionelle Störung der A $\delta$ -Fasern?**

Das führende Symptom bei unseren Patienten war ein distal-betonter gemischter oder brennender, dauerhafter neuropathischer Schmerz mit zusätzlichen Schmerzattacken. Ein pathognomonisches Charakteristikum für neuropathischen Schmerz kann nicht definiert werden, jedoch können brennende Schmerzen bei >90% der Patienten mit Neuropathien bestehen (Truini *et al.*, 2010). In der Literatur werden verschiedene pathophysiologische Mechanismen für die Entstehung von neuropathischen Schmerzen diskutiert, v.a. die periphere Sensibilisierung, die funktionelle Deafferenzierung und die Denervierung. (Truini *et al.*, 2010)

Die Aktivierung der C- und A $\delta$ -Fasern ist verantwortlich für die Entstehung der kortikalen evozierten Potentiale (Katsarava *et al.*, 2006b). Nach kombinierter Stimulation beider Nervenfasertypen zeigte sich nur bei der Stimulation der A $\delta$ -Fasern eine PPA-Minderung bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen (Omori *et al.*, 2017). Die PPA-Reduktion bei unseren Patienten spricht daher für eine Beeinträchtigung der A $\delta$ -Fasern. Ob diese Beeinträchtigung im Rahmen einer strukturellen und/oder funktionellen Pathologie erklärt werden kann, bleibt offen. Bei den Patienten mit SFN und PNP ist von einer kombinierten Störung, strukturell und funktionell auszugehen, wofür die auffällige QST und Hautbiopsie sprechen.



Bei den Patienten mit akralem Schmerzsyndrom ergab sich kein objektiver Verlust der Hautinnervation. Die funktionelle Beeinträchtigung ließ sich in der QST nicht nachweisen. Die einzige objektive Beeinträchtigung der Funktion der kleinkalibrigen Nervenfasern war die gemessene PPA-Reduktion in der PREP-Untersuchung, was ebenfalls wie bei den vorher diskutierten Untergruppen SFN und PNP für eine Beeinträchtigung der A $\delta$ -Fasern spricht. Es ist von einem funktionellen Verlust auszugehen. Über den genauen Pathomechanismus kann nur spekuliert werden.

Eine Hypothese für diesen funktionellen Verlust kann eventuell eine Sensibilisierung der peripheren Rezeptoren kombiniert mit einer zentralen Modulation sein. Auf peripherer Ebene spielen für das verstärkte Schmerzempfinden (im Sinne einer Hyperalgesie oder Allodynie) diverse Rezeptoren eine wichtige Rolle (Sommer, 2013). Bei diesem Prozess sind u.a. Rezeptoren der Transient-receptor-potential-vanilloid (TRPV)-Familie wie der Capsaicinrezeptor TRPV-1 beteiligt (Palazzo *et al.*, 2012). Zentrale modulatorische Mechanismen, z.B. auf spinaler Ebene (spinale Mikroglia) können die Integration der peripheren afferenten Reize verändern (zentrale Sensibilisierung). Falls diese Modulation statt in einer inhibitorischen, in einer exzitatorischen Art und Weise geschieht, kann sie zu einer Verstärkung der Schmerzwahrnehmung führen. Die Freisetzung von neurotrophen Faktoren wie etwa brain-derived neurotrophic factor (BDNF) kann zu Umwandlung der Wirkung der GABA-Transmitter im Hinterhorn von inhibitorisch zu exzitatorisch führen (Coull *et al.*, 2005). In früheren Studien wurde demonstriert, dass die PREP-Parameter unabhängig von der IENFD sind (Hansen *et al.*, 2015; Üçeyler *et al.*, 2013a; Üçeyler *et al.*, 2013b). Diese Beobachtung unterstützt die Hypothese, dass die Nervenexzitabilität und die Ionenkanalaktivität eine wichtige Rolle bei der Weiterleitung der peripheren Signale aus den A $\delta$ -Fasern und der Entstehung der PREP spielen. In einer Studie konnten wir zeigen, dass mittels lokal appliziertem Capsaicin aktivierte TRPV-Rezeptoren bei Stimulation mittels PREP eine deutlich niedrigere PPA generierten als vor Capsaicin-Behandlung (Papagianni *et al.*, 2018). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass ein bereits maximal aktivierter TRPV-Rezeptor unter Capsaicin nicht mehr in der Lage ist,

eine effiziente weitere Depolarisation der Neurone zu ermöglichen. Ob die reduzierte PPA der kortikalen PREP auf eine Störung der afferenten Signale auf spinaler Ebene hindeutet, lässt sich nicht sicher klären.

Ob ein genetischer Hintergrund, im Sinne z.B. einer Na<sup>+</sup>-Kanal-Mutation, bei den Patienten mit akralem Schmerzsyndrom verantwortlich für die gemessene Amplitudenminderung der PPA bleibt unbekannt, da keine relevante humangenetische Untersuchung im Rahmen dieser Studie durchgeführt wurde.

#### **4.5 PREP bei der Untersuchung eines neuropathischen Schmerzsyndroms: Wertigkeit bei fehlendem „Goldstandard“.**

Bei der Diagnose einer SFN gibt es nach dem aktuellen Wissenstand keinen „Goldstandard“ (Üçeyler, 2016; Cazzato und Lauria, 2017). Nach den Daten unserer Studie gewinnt die Ableitung der PREP weitere Bedeutung in der Evaluation der Funktion v.a. der A $\delta$ -Fasern bei klinisch neuropathischen Schmerzsyndromen unterschiedlicher Ätiologie. PREP ist eine nicht-invasive Methode mit standardisiertem Ablaufprotokoll, die schnell reproduzierbare Daten liefern kann. Die Reproduzierbarkeit der Methode und eine exzellente Test-Retest-Reliabilität (zwischen 88-93%) wurde bereits nachgewiesen (Özgül *et al.*, 2017). Die absolute PREP-Amplitude kann von verschiedenen Faktoren beeinflusst werden wie Aufmerksamkeit, Müdigkeit, Elektroden- oder Hautimpedanz (Inui und Kakigi, 2012). Bei der Ableitung der PREP achteten wir in dieser Studie sehr darauf, dass die Studienteilnehmer in einem ruhigen Zimmer mit möglichst wenig externem Einfluss untersucht wurden. Ebenfalls erfolgte eine gründliche Vorbereitung der Haut und der Elektroden. Dadurch kann ein technischer Bias minimiert werden. Das Erstellen von laborinternen Normwerten für verschiedene Körperregionen ist wie bei jeder elektrophysiologischen Methode zwingend, sodass die bei den Patienten erhobenen Daten auch aussagekräftig verglichen und interpretiert werden können. Insbesondere bei einem akralen neuropathischen Schmerzsyndrom kann die Ableitung von PREP einen Hinweis auf die Dysfunktion der kleinkalibrigen Nervenfasern liefern, insbesondere wenn die anderen apparativen Methoden unauffällig sind.

#### 4.6. Limitationen

In dieser Studie wurde nur eine kleine Anzahl an Patienten eingeschlossen. Die Anwendung von mehreren apparativen, zum Teil auch invasiven (Hautbiopsie), Methoden schränkte die Rekrutierung leider ein. Die Identifizierung von Patienten mit akralem Schmerzsyndrom unklarer Genese setzte den Ausschluss von vielen Differentialdiagnosen voraus, was ebenfalls höhere Rekrutierungszahlen verhinderte. Weitere Studien mit einer größeren Patientenzahl sind notwendig, um unsere Daten zu bestätigen. Dabei wäre es auch interessant die Patienten mit akralem Schmerzsyndrom prospektiv bezüglich der Entwicklung einer SFN zu beobachten. Hinsichtlich der Anwendung der PREP-Methode wird in der Literatur diskutiert, ob die kortikalen evozierten Potentiale nach Stimulation der A $\delta$ -Fasern entstehen. Die A $\delta$ -Selektivität von PREP wurde bereits nach klinischen Zeichen (Lefaucheur *et al.*, 2012; Omori *et al.*, 2017), sowie nach selektiver Blockade der A $\delta$ -Fasern mit Lokalanästhetika gezeigt (Kaube *et al.*, 2000). Die angewendete PREP-Methodik und die erhobenen Normwerte, verglichen mit anderen publizierten Arbeiten (Omori *et al.*, 2017), sprechen für Reizantworten nach Stimulation der A $\delta$ -Fasern, da die Probanden nach der kutanen Stimulation immer einen stechenden Pin-prick-Reiz verspürt haben (typische Funktion der A $\delta$ -Fasern) und weil die gemessenen Latenzen der bekannten Geschwindigkeit der A $\delta$ -Fasern entsprechen.

## 4.5 Antworten auf die gestellten Fragen

### 1. *Besteht bei den untersuchten Patienten eine Kleinfaserpathologie?*

In unserer Studienpopulation ergaben sich außer der typischen Anamnese mit neuropathischen Schmerzen mit Charakteristika hinweisend auf eine Dysfunktion der A $\delta$ - und C-Fasern, auffällige apparative Befunde in der QST, der PREP-Untersuchung und der Hautbiopsie. Abhängig von der Patientensubgruppe ergaben alle oder einige dieser diagnostischen Methoden pathologische Befunde verglichen mit den Kontrollprobanden.

### 2. *Wie bildet sich bei diesen Patienten eine Kleinfaserpathologie in den PREP ab?*

Bei allen Patientengruppen ergab sich eine PPA-Minderung in den PREP, mit einer distalen Betonung (stärkere Reduktion der PPA nach Stimulation der distalen Körperregionen).

### 3. *Ist PREP zur Diagnostik bei Frage nach Kleinfaserbeteiligung geeignet?*

PREP ist eine nicht-invasive Methode für die Evaluation der Funktion v.a. der A $\delta$ -Faser mit standardisiertem Ablaufprotokoll, die schnell reproduzierbare Daten liefern kann. Bei Patienten mit der Anamnese eines akralen neuropathischen Schmerzsyndroms kann PREP einen objektiven Hinweis auf eine Dysfunktion der kleinkalibrigen Nervenfasern geben, insbesondere wenn die QST und die Hautbiopsie unauffällig blieben.

## 5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden 32 Patienten (19 Frauen, 13 Männer, medianes Alter 50 Jahren, Spanne: 26-83 Jahre) mit einem klinisch akralen neuropathischen Schmerzsyndrom unterschiedlicher Genese mittels QST, PREP und Hautbiopsie untersucht. Unser Patientenkollektiv bestand aus drei Subgruppen: sechsen Patienten erfüllten die Kriterien einer SFN, acht Patienten hatten eine Neuropathie der großkalibrigen Nervenfasern mit zusätzlicher Beeinträchtigung der kleinkalibrigen Nervenfasern und weitere acht Patienten hatten ein akrales Schmerzsyndrom mit neuropathischen Charakteristika, ohne vorbekannte Diagnose einer Neuropathie der groß- oder kleinkalibrigen Nervenfasern. Die Patienten wurden mittels klinischer neurologischer Untersuchung, elektrophysiologischer Tests, QST, PREP und Hautbiopsie untersucht. Die Patientendaten wurden jeweils mit Daten großer Kontrollgruppen verglichen, die wir in unserer Klinik unter Angehörigen und Freunden unserer Patienten mit deren Einwilligung rekrutiert hatten.

QST und die Hautbiopsie waren bei Patienten mit SFN und PNP jeweils auffällig, bei akralem Schmerzsyndrom unklarer Ätiologie hingegen unauffällig. Nach elektrischer kutaner Stimulation aller drei Körperregionen zeigte sich eine Amplitudenminderung der PREP-Reizantwort in allen Patientensubgruppen (7,5  $\mu$ V in der SFN-Gruppe, 3,8  $\mu$ V in der PNP-Gruppe, und 11,3  $\mu$ V bei den Patienten mit akralem Schmerzsyndrom). Somit konnten wir zeigen, dass eine Kleinfaserpathologie in der Studienpopulation von Patienten mit neuropathischem Schmerzsyndrom besteht. Nur die Amplitudenminderung der PREP bildet diese Pathologie ab.

Diese Daten erlauben uns die eingangs aufgestellte Hypothese, dass PREP zur Diagnostik bei Frage nach Kleinfaserbeteiligung geeignet ist, positiv zu belegen. PREP ist eine nicht-invasive Methode für die Evaluation der Funktion v.a. der A $\delta$ -Faser mit standardisiertem Ablaufprotokoll zur Erhebung von reproduzierbaren Daten. Sie kann bei Patienten mit der Anamnese eines akralen neuropathischen Schmerzsyndroms einen objektiven Hinweis auf eine Dysfunktion der kleinkalibrigen Nervenfasern, auch wenn bereits etablierte Methoden (QST und Hautbiopsie) unauffällig bleiben, erbringen. Entsprechend können die PREP eine

wertvolle Ergänzung der klinischen Untersuchungsbatterie für die Evaluation der Funktion der kleinkalibrigen Nervenfasern sein.

## **6. Anhang**

### **6.1 Tabellen**

#### **6.1.1 Tabellarische Übersicht der individuellen Patientendaten**

In den folgenden Tabellen 13 und 14 werden die individuellen Patientendaten hinsichtlich der Schmerzcharakteristika und der Befunde der Zusatzdiagnostik dargestellt. In Anbetracht der vorwiegenden akralen klinischen Beeinträchtigung an allen Patientengruppen, der Längenabhängigkeit des Verlustes der Hautinnervation wird nur die Amplitude der PREP-Reizantwort nach Stimulation am Fuß gezeigt. In der QST-Untersuchung werden die Wahrnehmungsschwellen der thermischen Reize nur präsentiert, da diese Modalitäten primär eine A $\delta$ -Fasern-Dysfunktion, wie bei der PREP darstellen können.

**Tabelle 13. Individuelle Patientendaten: Schmerzcharakteristika**

Nr.	Geschlecht, Alter	Diagnose	Schmerz							Analgetikum		
			Dauer (Mon.)	NRS aktuell (0-10)	NRS maximal (0-10)	Phänotyp 1:Attacke 2: konstant 3: gemischt	Lokalisation 1: distal- symmetrisch an Füßen 2: generalisiert 3: nur an oberen Extremitäten	Auslöser 1: ja 2: nein	Schmerz- charakter 1: brennend 2: stechend 3: elektrisie- rend 4: andere 5: gemischt	Präparat	Tages- dosis (mg)	Analgeti- scher Effekt 1: ja 2: nein 3: nicht bekannt
1	W, 77	SFN	84	7	9	1	1	2	5	keine	-	-
2	M, 48	SFN	12	0	3	1	1	1	4	keine	-	-
3	W, 26	SFN	9	7	8	1	2	1	5	PGB	300	3
4	M, 54	SFN	24	4	10	3	1	2	1	PGB	225	2
5	W, 64	SFN	18	8	8	2	1	1	4	PGB	-	
6	W, 44	SFN	48	4	8	2	1	2	1	PGB	250	1
7	W, 32	SFN	168	6	10	3	2	1	4	keine	-	-
8	W, 45	SFN	36	3	7	2	1	1	4	keine	-	-
9	M, 46	SFN	Nicht bekannt	5	10	3	1	1	4	VLF	38	3
10	M, 42	SFN	9	7	8	2	1	1	1	GBP	3600	1



11	M, 52	SFN	96	5	9	2	1	1	1	PGB	225	3
12	W, 29	SFN	4	2	7	3	1	2	5	PGB	150	2
13	W, 55	SFN	48	5	5	2	1	2	1	DLX	90	2
14	W, 48	SFN	19	3	4	2	1	2	1	GBP	300	2
15	W, 72	SFN	120	7	8	2	1		4	Capsaicin Buprenor- fin	-	2
16	M, 53	SFN	470	0	6	3	1	1	1	keine	-	-
17	M, 75	PNP	78	8	8	2	1	2	4	Capsaicin	-	1
18	W, 72	PNP	72	6	7	3	1	2	4	PGB	25	1
19	M, 83	PNP	240	7	10	3	2	2	5	Tilidin Tramadol Diazepam GBP	3000	2
20	W, 36	PNP	48	0	0	0	1	2	4	keine	-	-
21	W, 45	PNP	60	5	10	3	1	2	4	PGB	150	1
22	M, 56	PNP	60	5		3	1	2	5	GBP	3600	2
23	M, 56	PNP	24	5	8	2	1	1	4	Diclofe- nac	bei Bedarf	1
24	M, 77	PNP	84	7	8	3	1	1	4	Capsaicin TTS	Alle 3 Monate	2
25	W, 39	Akrales Schmerz- syndrom	24	2	7	3	1	2	4	Amitripty- lin Tropf. und Salbe	bei Bedarf	1
26	M, 29	Akrales Schmerz- syndrom	36	7	9	1	1	1	5	keine	-	-

27	W, 49	Akrales Schmerz-syndrom	18			1	2	2	1	keine	-	-
28	W, 54	Akrales Schmerz-syndrom	84	10	10	1	1	1	5	Tramadol	-	2
29	W, 60	Akrales Schmerz-syndrom	36	8	8	2	1	2	4	GBP	200	3
30	W, 45	Akrales Schmerz-syndrom	36	0	0	1	1	2	4	DLX	30	2
31	M, 32	Akrales Schmerz-syndrom	36	3	7	3	1	-	1	PGB	400	1
32	W, 57	Akrales Schmerz-syndrom	24	0	0	2	1	2	1	keine	-	-

**Abkürzungen:** DLX (Duloxetin), GBP (Gabapentin), PGB (Pregabalin), PNP (Polyneuropathie), SFN (Small-fiber-Neuropathie), VLF (Venlafaxin)

**Tabelle 14. Individuelle Patientendaten zur Zusatzdiagnostik.**

Nr.	Geschlecht, Alter	Diagnose	PREP	QST			IENFD		N. suralis Neurographie		TCNS		
				PPA Fuß (µV)	CDT	WDT	TSL	OS	US	SNAP- Ampl. (µV)	NLG (m/s)	Sym- ptome	Klin. Zeichen
1	W, 77	SFN	10,00	-14,80	16,00	23,20	7,90	8,60	3,90	42,90	-	-	-
2	M, 48	SFN	Keine RA	-3,73	6,40	11,70	9,30	3,70	27,0	47,00	-	-	-
3	W, 26	SFN	20,00	-0,90	4,60	5,40	17,60	7,60	50,4	53,90	-	-	-
4	M, 54	SFN	10,00	-1,53	7,10	12,00	6,80	3,20	10,00	40,00	-	-	-
5	W, 64	SFN	10,00	-4,23	11,50	17,80	3,30	3,30	29,80	43,70	-	-	-
6	W, 44	SFN	Keine RA	-9,40	13,40	19,10	14,10	1,70	26,30	51,60	-	-	-
7	W, 32	SFN	20,00	-2,00	8,10	12,40	**	**	**	46,50	-	-	-
8	W, 45	SFN	Keine RA	-7,73	6,00	19,30	10,60	13,50	12,00	49,00	-	-	-

9	M, 46	SFN	Keine RA	-3,87	5,50	17,00	7,10	5,30	12,20	39,20	-	-	-
10	M, 42	SFN	Keine RA	-4,13	5,70	14,30	17,20	5,60	16,30	48,60	-	-	-
11	M, 52	SFN	Keine RA	-7,73	9,30	21,10	10,40	0,28	13,70	46,20	-	-	-
12	W, 29	SFN	Keine RA	-22,00	16,90	40,00	11,10	0,30	8,80	47,6	-	-	-
13	W, 55	SFN	10,00	-4,43	10,60	16,40	10,40	5,00	25,50	50,00	-	-	-
14	W, 48	SFN	10,00	-5,90	11,20	19,60	13,40	5,60	16,60	46,30	-	-	-
15	W, 72	SFN	20,00	-2,87	4,20	13,50	13,30	4,00	10,00	40,00	-	-	-
16	M, 53	SFN	10,00	-2,67	12,70	15,60	6,00	3,30	20,00	53,60	-	-	-
17	M, 75	PNP	Keine RA	-3,73	17,80	36,00	6,90	1,60	3,20	41,70	8	8	16
18	W, 72	PNP	10,0	-3,47	3,90	7,20	12,80	6,90	2,30	38,0	6	8	14

19	M, 83	PNP	Keine RA	-4,93	8,70	14,40	9,00	0,90	2,10	43,00	7	0	3
20	W, 36	PNP	Keine RA	-1,47	7,40	9,70	14,90	1,30	4,60	43,00	4	2	6
21	W, 45	PNP	20,0	-11,63	12,00	21,20	9,00	8,80	4,70	49,20	4	4	8
22	M, 56	PNP	Keine RA	-10,07	16,40	30,5	9,20	3,70	Keine RA	Keine RA	10	6	16
23	M, 56	PNP	Keine RA	**	**	**	12,00	11,00	2,8	39,8	7	4	11
24	M, 77	PNP	Keine RA	**	**	**	**	**	Keine RA	Keine RA	3	9	12
25	W, 39	Akrales Schmerzsyndrom	Keine RA	-1,40	2,30	4,40	14,10	10,00	16,00	47,70	4	0	4
26	M, 29	Akrales Schmerzsyndrom	40,00	-0,90	2,50	4,50	9,10	15,80	23,70	54,30	1	0	1
27	W, 49	Akrales Schmerzsyndrom	10,00	-1,30	4,50	3,90	13,50	8,90	12,30	75,00	2	0	2
28	W, 54	Akrales Schmerzsyndrom	10,00	-1,87	4,10	4,70	14,60	8,00	16,00	53,00	9	0	9

29	W, 60	Akrales Schmerzsyndrom	Keine RA	-2,23	3,00	5,60	9,00	9,60	20,90	45,50	2	0	2
30	W, 45	Akrales Schmerzsyndrom	10,00	-1,47	3,60	4,00	8,30	3,70	13,70	38,3	3	0	3
31	M, 32	Akrales Schmerzsyndrom	10,00	*	*	*	12,80	9,40	27,00	49,00	4	0	4
32	W, 57	Akrales Schmerzsyndrom	10,00	*	*	*	**	**	10,00	48,00	4	0	4

\* Testareal: Hand, \*\* nicht durchgeführt

**Abkürzungen:** PNP (Polyneuropathie), PPA (peak-peak-Amplitude), PREP (pain-related evoked Potentials), SFN (Small-fiber-Neuropathie), QST (quantitative sensorische Testung), RA (Reizantwort)

### 6.1.2 Tabellarische Übersicht der QST-Daten in der Patientenkohorte.

Tabelle 15. QST-Befunde (z-scores) in der SFN-Gruppe.

	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>SD</b>	<b>p-Wert</b>
<b>CDT</b>	16	-0,40	-2,57	1,43	0,97	<b>&lt;0,05</b>
<b>WDT</b>	15	-0,50	-1,78	0,57	0,70	<b>&lt;0,05</b>
<b>TSL</b>	16	-0,42	-2,00	1,33	0,72	<0,05
<b>CPT</b>	16	0,64	-0,68	2,73	1,29	<b>&lt;0,05</b>
<b>HPT</b>	16	-0,15	-1,16	1,77	1,06	<b>&lt;0,05</b>
<b>PPT</b>	16	0,43	-1,07	1,53	0,69	<b>&lt;0,05</b>
<b>MPT</b>	16	-0,56	-1,57	0,78	0,81	<b>&lt;0,05</b>
<b>MPS</b>	16	-0,10	-1,66	2,52	1,12	>0,05
<b>WUR</b>	15	0,58	-1,00	3,76	1,34	<b>&lt;0,05</b>
<b>MDT</b>	16	-1,05	-3,66	0,90	1,42	<b>&lt;0,05</b>
<b>VDT</b>	16	-0,87	-5,82	0,70	1,56	<b>&lt;0,05</b>
<b>PHS</b>	16	-0,80	-3,05	0,45	1,33	<b>&lt;0,05</b>
<b>DMA</b>	16	0,92	-0,12	13,57	3,65	<b>&lt;0,05</b>

Abkürzungen: siehe Tabelle 17

**Tabelle 16. QST-Befunde (z-scores) in der PNP-Gruppe.**

QST-Befunde der PNP-Patientengruppe*						
	N	Mittelwert	Minimum	Maximum	SD	p-Wert
<b>CDT</b>	8	-0,64	-1,77	0,81	0,95	<b>&lt;0,05</b>
<b>WDT</b>	8	-0,86	-1,86	0,68	0,95	>0,05
<b>TSL</b>	8	-0,57	-1,82	0,86	1,06	>0,05
<b>CPT</b>	8	0,28	-0,68	1,82	1,04	>0,05
<b>HPT</b>	8	-0,30	-1,16	1,03	0,99	>0,05
<b>PPT</b>	8	-0,18	-0,98	0,91	0,81	>0,05
<b>MPT</b>	8	-1,32	-2,13	0,17	0,79	<b>&lt;0,05</b>
<b>MPS</b>	8	-0,52	-1,66	0,11	0,70	>0,05
<b>MDT</b>	8	-2,50	-5,65	-0,97	1,70	<b>&lt;0,05</b>
<b>VDT</b>	8	-1,67	-5,82	1,14	2,31	>0,05
<b>PHS</b>	8	-1,50	-3,05	0,45	1,76	>0,05
<b>DMA</b>	8	2,25	-0,12	14,10	5,80	>0,05

\*Kein WUR- Test in der PNP-Gruppe durchgeführt

Abkürzungen: siehe Tabelle 17



**Tabelle 17. QST-Befunde (z-scores) in der Patientengruppe mit akralem Schmerzsyndrom unklarer Genese.**

QST-Befunde der Patientengruppe mit akralem Schmerzsyndrom unklarer Genese						
	N	Mittelwert	Minimum	Maximum	SD	p-Wert
CDT	7	0,93	0,29	2,50	0,73	<0,05
WDT	8	1,17	0,45	2,18	0,61	<0,001
TSL	8	1,78	1,28	2,67	0,44	<0,001
CPT	8	-0,07	-0,68	2,93	1,33	>0,05
HPT	8	1,15	-0,70	3,20	1,43	>0,05
PPT	8	0,37	-0,88	1,60	0,99	>0,05
MPT	8	-0,10	-1,23	1,06	0,89	>0,05
MPS	8	-0,32	-1,66	1,64	0,99	>0,05
WUR	7	-0,40	-1,53	1,58	1,14	>0,05
MDT	8	0,12	-1,67	1,36	1,12	>0,05
VDT	8	-0,33	-4,61	0,99	1,93	>0,05
PHS	8	0,45	0,45	0,45	0,00	>0,05
DMA	8	3,17	-0,12	14,52	5,90	>0,05

**Abkürzungen für die Tabellen 15-17:** CDT (cold detection threshold), CPT (cold pain threshold), DMA (dynamic mechanical allodynia), HPT (heat pain threshold), MDT (Mechanical detection threshold), MPT (mechanical pain threshold), MPS (mechanical pain detection), QST (quantitative sensorische Testung), PHS (paradoxical heat

sensations), PNP (Polyneuropathie), PPT (pressure pain threshold), SD (Standardabweichung), TSL (thermal sensory limen), VDT (vibration detection threshold), WDT (Warm detection threshold), WUR (wind-up ratio) (in **Fett** die statistisch signifikanten Unterschiede)

### 6.1.3 Tabellarische Darstellung der laborinterne Normwerten für PREP

**Tabelle 18. PREP laborinterne Normwerte.**

	<51 Jahre, n=60				≥ 51 Jahre, n=66			
<b>N1 (ms)</b>	<b>Median</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Spanne</b>	<b>SD</b>	<b>Median</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Spanne</b>	<b>SD</b>
Gesicht	132	130	62-173	18,14	140	137	45-180	23,54
Hand	153	152	93-193	19,86	156	155	95-208	22,97
Fuß	188	186	113-262	31,71	194	195	62-279	39,40
<b>P1 (ms)</b>	<b>Median</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Spanne</b>	<b>SD</b>	<b>Median</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Spanne</b>	<b>SD</b>
Gesicht	185	185	89-269	27,86	188	190	91-270	31,65
Hand	208	212	134-264	25,22	206	205	126-303	30,61
Fuß	252	245	149-320	36,60	240	245	88-317	44,82
<b>PPA (µV)</b>	<b>Median</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Spanne</b>	<b>SD</b>	<b>Median</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Spanne</b>	<b>SD</b>
Gesicht	35	39	5-113	2,40	32	36	3-110	21
Hand	37	40	2-87	2,30	30	35	5-98	18
Fuß	29	30	2-77	1,8	26	27	2-70	14

**Abkürzungen:** PPA (peak-to-peak Amplitude), SD (Standardabweichung)

## 6.2 Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzungen</b>	<b>(englische Begriffe in kursiv)</b>
CDT	<i>cold detection threshold</i>
CHEP	<i>contact heat evoked potential</i>
CIDP	chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie
CPT	<i>cold pain threshold</i>
DLX	Duloxetin
DMA	<i>dynamic mechanical allodynia</i>
EEG	Electroencephalogram
ENG	Elektroneurographie
FMS	Fibromyalgie-Syndrom
GBP	Gabapentin
GBS	Guillain-Barré-Syndrom
HPT	<i>heat pain threshold</i>
HSAN	hereditäre sensible und autonome Neuropathien

IENFD	intraepidermale Nervenfaserdichte
ISI	<i>Inter-Stimulus-Interval</i>
MDT	<i>mechanical detection threshold</i>
MPS	<i>mechanical pain detection</i>
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
NPSI	<i>Neuropathic Pain Symptom Inventory</i>
NRS	numerische Ratingskala
PGP 9.5	<i>protein gene product 9.5</i>
PHS	<i>pressure pain threshold</i>
PNP	Polyneuropathie
PNS	Peripheres Nervensystem
PPA	peak-to-peak Amplitude
PPT	Druckschmerzschwelle
PREP	<i>Pain related evoked potentials</i>
QST	quantitative sensorische Testung

SEP	sensibel evozierte Potentiale
SFN	Small-fiber-Neuropathie
TCNS	<i>Toronto Clinical Neuropathy Score</i>
TSL	<i>thermal sensory limen</i>
VDT	<i>vibration detection threshold</i>
VLF	Venlafaxin
WDT	<i>Warm detection threshold</i>
WUR	<i>wind-up-ratio</i>

## 7. Literaturverzeichnis

- AYZENBERG, I., OBERMANN, M., NYHUIS, P., GASTPAR, M., LIMMROTH, V., DIENER, H. C., KAUBE, H. & KATSARAVA, Z. 2006. Central sensitization of the trigeminal and somatic nociceptive systems in medication overuse headache mainly involves cerebral supraspinal structures. *Cephalalgia*, 26, 1106-14.
- BARON, R., BINDER, A. & WASNER, G. 2010. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*, 9, 807-19.
- BARON, R., MAIER, C., ATTAL, N., BINDER, A., BOUHASSIRA, D., CRUCCU, G., FINNERUP, N. B., HAANPAA, M., HANSSON, P., HULLEMANN, P., JENSEN, T. S., FREYNHAGEN, R., KENNEDY, J. D., MAGERL, W., MAINKA, T., REIMER, M., RICE, A. S., SEGERDAHL, M., SERRA, J., SINDRUP, S., SOMMER, C., TOLLE, T., VOLLERT, J. & TREEDE, R. D. 2017. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain*, 158, 261-272.
- BICKEL, A., HEYER, G., SENGER, C., MAIHOFNER, C., HEUSS, D., HILZ, M. J. & NAMER, B. 2009. C-fiber axon reflex flare size correlates with epidermal nerve fiber density in human skin biopsies. *J Peripher Nerv Syst*, 14, 294-9.
- BOUHASSIRA, D., ATTAL, N., FERMANIAN, J., ALCHAAR, H., GAUTRON, M., MASQUELIER, E., ROSTAING, S., LANTERI-MINET, M., COLLIN, E., GRISART, J. & BOUREAU, F. 2004. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain*, 108, 248-57.
- BRIL, V. & PERKINS, B. A. 2002. Validation of the Toronto Clinical Scoring System for diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*, 25, 2048-52.
- BRIL, V., TOMIOKA, S., BUCHANAN, R. A., PERKINS, B. A. & M, T. S. G. 2009. Reliability and validity of the modified Toronto Clinical Neuropathy Score in diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabet Med*, 26, 240-6.
- CAMPBELL, J. N. & LAMOTTE, R. H. 1983. Latency to detection of first pain. *Brain Res*, 266, 203-8.
- CASANOVA-MOLLA, J., GRAU-JUNYENT, J. M., MORALES, M. & VALLS-SOLE, J. 2011. On the relationship between nociceptive evoked potentials

- and intraepidermal nerve fiber density in painful sensory polyneuropathies. *Pain*, 152, 410-8.
- CASEY, K. L. 2006. Laser guns and hot plates revisited. *Pain*, 120, 326-7.
- CAZZATO, D. & LAURIA, G. 2017. Small fibre neuropathy. *Curr Opin Neurol*.
- COLLOCA, L., LUDMAN, T., BOUHASSIRA, D., BARON, R., DICKENSON, A. H., YARNITSKY, D., FREEMAN, R., TRUINI, A., ATTAL, N., FINNERUP, N. B., ECCLESTON, C., KALSO, E., BENNETT, D. L., DWORKIN, R. H. & RAJA, S. N. 2017. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*, 3, 17002.
- COULL, J. A., BEGGS, S., BOUDREAU, D., BOIVIN, D., TSUDA, M., INOUE, K., GRAVEL, C., SALTER, M. W. & DE KONINCK, Y. 2005. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature*, 438, 1017-21.
- DEVIGILI, 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 neuropathology. *Brain*, 131, 1912-25.
- FINK, E. & OAKLANDER, A. L. 2006. Small-fiber neuropathy: answering the burning questions. *Sci Aging Knowledge Environ*, 2006, pe7.
- GARTZEN, K., KATZARAVA, Z., DIENER, H. C. & PUTZKI, N. 2011. Peripheral nervous system involvement in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 18, 789-91.
- GILRON, I., BARON, R. & JENSEN, T. 2015. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*, 90, 532-45.
- HANSEN, N., KAHN, A. K., ZELLER, D., KATSARAVA, Z., SOMMER, C. & UCEYLER, N. 2015. Amplitudes of Pain-Related Evoked Potentials Are Useful to Detect Small Fiber Involvement in Painful Mixed Fiber Neuropathies in Addition to Quantitative Sensory Testing - An Electrophysiological Study. *Front Neurol*, 6, 244.
- HANSEN, N., OBERMANN, M., UCEYLER, N., ZELLER, D., MUELLER, D., YOON, M. S., REINERS, K., SOMMER, C. & KATSARAVA, Z. 2012. [Clinical application of pain-related evoked potentials]. *Schmerz*, 26, 8-15.

- HOEIJMAKERS, J. G., FABER, C. G., LAURIA, G., MERKIES, I. S. & WAXMAN, S. G. 2012. Small-fibre neuropathies--advances in diagnosis, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol*, 8, 369-79.
- HOITSMA, E., REULEN, J. P., DE BAETS, M., DRENT, M., SPAANS, F. & FABER, C. G. 2004. Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder. *J Neurol Sci*, 227, 119-30.
- INUI, K. & KAKIGI, R. 2012. Pain perception in humans: use of intraepidermal electrical stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83, 551-6.
- KATSARAVA, Z., AYZENBERG, I., SACK, F., LIMMROTH, V., DIENER, H. C. & KAUBE, H. 2006a. A novel method of eliciting pain-related potentials by transcutaneous electrical stimulation. *Headache*, 46, 1511-7.
- KATSARAVA, Z., YALDIZLI, O., VOULKOUDIS, C., DIENER, H. C., KAUBE, H. & MASCHKE, M. 2006b. Pain related potentials by electrical stimulation of skin for detection of small-fiber neuropathy in HIV. *J Neurol*, 253, 1581-4.
- KAUBE, H., KATSARAVA, Z., KAUFER, T., DIENER, H. & ELLRICH, J. 2000. A new method to increase nociception specificity of the human blink reflex. *Clin Neurophysiol*, 111, 413-6.
- KIMURA, J. 2001. Eletrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practise. Edition 3, 162-166.
- KOKOTIS, P., SCHMELZ, M., PAPAGIANNI, A. E., ZAMBELIS, T. & KARANDREAS, N. 2013. Objective assessment of C-fiber function by electrically induced axon reflex flare in patients with axonal and demyelinating polyneuropathy. *J Clin Neurophysiol*, 30, 422-7.
- KRÄMER, H. H., SCHMELZ, M., BIRKLEIN, F. & BICKEL, A. 2004. Electrically stimulated axon reflexes are diminished in diabetic small fiber neuropathies. *Diabetes*, 53, 769-74.
- LACOMIS, D. 2002. Small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve*, 26, 173-88.
- LAURIA, G. 2005. Small fibre neuropathies. *Curr Opin Neurol*, 18, 591-7.
- LAURIA, G., CORNBLATH, D. R., JOHANSSON, O., MCARTHUR, J. C., MELLGREN, S. I., NOLANO, M., ROSENBERG, N., SOMMER, C. & EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL, S. 2005. EFNS



- guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol*, 12, 747-58.
- LEFAUCHEUR, J. P., AHDAB, R., AYACHE, S. S., LEFAUCHEUR-MENARD, I., ROUIE, D., TEBBAL, D., NEVES, D. O. & CIAMPI DE ANDRADE, D. 2012. Pain-related evoked potentials: a comparative study between electrical stimulation using a concentric planar electrode and laser stimulation using a CO2 laser. *Neurophysiol Clin*, 42, 199-206.
- LOW, P. A. 2003. Testing the autonomic nervous system. *Semin Neurol*, 23, 407-21.
- MAGDA, P., LATOV, N., RENARD, M. V. & SANDER, H. W. 2002. Quantitative sensory testing: high sensitivity in small fiber neuropathy with normal NCS/EMG. *J Peripher Nerv Syst*, 7, 225-8.
- MAIER, C., BARON, R., TOLLE, T. R., BINDER, A., BIRBAUMER, N., BIRKLEIN, F., GIERTHMHULEN, J., FLOR, H., GEBER, C., HUGE, V., KRUMOVA, E. K., LANDWEHRMEYER, G. B., MAGERL, W., MAIHOFNER, C., RICHTER, H., ROLKE, R., SCHERENS, A., SCHWARZ, A., SOMMER, C., TRONNIER, V., UCEYLER, N., VALET, M., WASNER, G. & TREEDE, R. D. 2010. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain*, 150, 439-50.
- McARTHUR, J. C., STOCKS, E. A., HAUER, P., CORNBLATH, D. R. & GRIFFIN, J. W. 1998. Epidermal nerve fiber density: normative reference range and diagnostic efficiency. *Arch Neurol*, 55, 1513-20.
- MOURAU, A., IANNETTI, G. D. & PLAGHKI, L. 2010. Low intensity intra-epidermal electrical stimulation can activate Adelta-nociceptors selectively. *Pain*, 150, 199-207.
- MÜLLER, D., OBERMANN, M., KOEPPEN, S., KAVUK, I., YOON, M. S., SACK, F., DIENER, H. C., KAUBE, H. & KATSARAVA, Z. 2010. Electrically evoked nociceptive potentials for early detection of diabetic small-fiber neuropathy. *Eur J Neurol*, 17, 834-41.
- OBERMANN, M., KATSARAVA, Z., ESSER, S., SOMMER, C., HE, L., SELTER, L., YOON, M. S., KAUBE, H., DIENER, H. C. & MASCHKE, M. 2008.

- Correlation of epidermal nerve fiber density with pain-related evoked potentials in HIV neuropathy. *Pain*, 138, 79-86.
- OBERMANN, M., YOON, M. S., ESE, D., MASCHKE, M., KAUBE, H., DIENER, H. C. & KATSARAVA, Z. 2007. Impaired trigeminal nociceptive processing in patients with trigeminal neuralgia. *Neurology*, 69, 835-41.
- OMORI, S., ISOSE, S., MISAWA, S., WATANABE, K., SEKIGUCHI, Y., SHIBUYA, K., BEPPU, M., AMINO, H. & KUWABARA, S. 2017. Pain-related evoked potentials after intraepidermal electrical stimulation to Adelta and C fibers in patients with neuropathic pain. *Neurosci Res*.
- ÖZGÜL, Ö. S., MAIER, C., ENAX-KRUMOVA, E. K., VOLLERT, J., FISCHER, M., TEGENTHOFF, M. & HOFFKEN, O. 2017. High test-retest-reliability of pain-related evoked potentials (PREP) in healthy subjects. *Neurosci Lett*, 647, 110-116.
- PALAZZO, E., LUONGO, L., DE NOVELLIS, V., ROSSI, F., MARABESE, I. & MAIONE, S. 2012. Transient receptor potential vanilloid type 1 and pain development. *Curr Opin Pharmacol*, 12, 9-17.
- PERIQUET, M. I., NOVAK, V., COLLINS, M. P., NAGARAJA, H. N., ERDEM, S., NASH, S. M., FREIMER, M. L., SAHENK, Z., KISSEL, J. T. & MENDELL, J. R. 1999. Painful sensory neuropathy: prospective evaluation using skin biopsy. *Neurology*, 53, 1641-7.
- PROVITERA, V., GIBBONS, C. H., WENDELSCHAFER-CRABB, G., DONADIO, V., VITALE, D. F., STANCANELLI, A., CAPORASO, G., LIGUORI, R., WANG, N., SANTORO, L., KENNEDY, W. R. & NOLANO, M. 2016. A multi-center, multinational age- and gender-adjusted normative dataset for immunofluorescent intraepidermal nerve fiber density at the distal leg. *Eur J Neurol*, 23, 333-8.
- 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., HUGE, 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, 231-43.
- SHUKLA, G., BHATIA, M. & BEHARI, M. 2005. Quantitative thermal sensory testing -- value of testing for both cold and warm sensation detection in evaluation of small fiber neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg*, 107, 486-90.
- SOMMER, C. 2013. [Neuropathic pain: pathophysiology, assessment, and therapy]. *Schmerz*, 27, 619-32; quiz 633-4.
- SOMMER, C. & LAURIA, G. 2007. Skin biopsy in the management of peripheral neuropathy. *Lancet Neurol*, 6, 632-42.
- STEWART, J. D., LOW, P. A. & FEALEY, R. D. 1992. Distal small fiber neuropathy: results of tests of sweating and autonomic cardiovascular reflexes. *Muscle Nerve*, 15, 661-5.
- TREEDE, R. D. 1995. Peripheral acute pain mechanisms. *Ann Med*, 27, 213-6.
- TREEDE, R. D., JENSEN, T. S., CAMPBELL, J. N., CRUCCU, G., DOSTROVSKY, J. O., GRIFFIN, J. W., HANSSON, P., HUGHES, R., NURMIKKO, T. & SERRA, J. 2008. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 70, 1630-5.
- TREEDE, R. D., LORENZ, J. & BAUMGARTNER, U. 2003. Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Neurophysiol Clin*, 33, 303-14.
- TRUINI, A., BIASIOTTA, A., LA CESA, S., DI STEFANO, G., GALEOTTI, F., PETRUCCI, M. T., INGHILLERI, M., CARTONI, C., PERGOLINI, M. & CRUCCU, G. 2010. Mechanisms of pain in distal symmetric polyneuropathy: a combined clinical and neurophysiological study. *Pain*, 150, 516-21.
- ÜÇEYLER, N. 2016. Small fiber pathology--a culprit for many painful disorders? *Pain*, 157 Suppl 1, S60-6.
- ÜÇEYLER, N., KAFKE, W., RIEDIGER, N., HE, L., NECULA, G., TOYKA, K. V. & SOMMER, C. 2010. Elevated proinflammatory cytokine expression in affected skin in small fiber neuropathy. *Neurology*, 74, 1806-13.
- ÜÇEYLER, N., KAHN, A. K., KRAMER, D., ZELLER, D., CASANOVA-MOLLA, J., WANNER, C., WEIDEMANN, F., KATSARAVA, Z. & SOMMER, C.

- 2013a. Impaired small fiber conduction in patients with Fabry disease: a neurophysiological case-control study. *BMC Neurol*, 13, 47.
- ÜÇEYLER, N. & SOMMER, C. 2008. Status of immune mediators in painful neuropathies. *Curr Pain Headache Rep*, 12, 159-64.
- ÜÇEYLER, N., ZELLER, D., KAHN, A. K., KEWENIG, S., KITTEL-SCHNEIDER, S., SCHMID, A., CASANOVA-MOLLA, J., REINERS, K. & SOMMER, C. 2013b. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain*, 136, 1857-67.
- VAN HECKE, O., KAMERMAN, P. R., ATTAL, N., BARON, R., BJORNSDOTTIR, G., BENNETT, D. L., BENNETT, M. I., BOUHASSIRA, D., DIATCHENKO, L., FREEMAN, R., FREYNHAGEN, R., HAANPAA, M., JENSEN, T. S., RAJA, S. N., RICE, A. S., SELTZER, Z., THORGEIRSSON, T. E., YARNITSKY, D. & SMITH, B. H. 2015. Neuropathic pain phenotyping by international consensus (NeuroPPIC) for genetic studies: a NeuPSIG systematic review, Delphi survey, and expert panel recommendations. *Pain*, 156, 2337-53.
- VOORTMAN, M., FRITZ, D., VOGELS, O. J. M., EFTIMOV, F., VAN DE BEEK, D., BROUWER, M. C. & DRENT, M. 2017. Small fiber neuropathy: a disabling and underrecognized syndrome. *Curr Opin Pulm Med*.
- WARBRICK, T., DERBYSHIRE, S. W. & BAGSHAW, A. P. 2009. Optimizing the measurement of contact heat evoked potentials. *J Clin Neurophysiol*, 26, 117-22.
- YOON, M. S., OBERMANN, M., DOCKWEILER, C., ASSERT, R., CANBAY, A., HAAG, S., GERKEN, G., DIENER, H. C. & KATSARAVA, Z. 2011. Sensory neuropathy in patients with cryoglobulin negative hepatitis-C infection. *J Neurol*, 258, 80-8.

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Überblick über die mittels QST getesteten Nervenfasernfunktionen. ...	5
Tabelle 2. Übersicht zum Patientenkollektiv. ....	23
Tabelle 3. Übersicht zur Schmerzintensität. ....	24
Tabelle 4. Übersicht zur Schmerzintensität in den SFN-Subgruppen.....	25
Tabelle 5. Übersicht zur klinischen Beeinträchtigung nach der mTCNS in der PNP-Patientengruppe. ....	28
Tabelle 6. Übersicht der Befunde der Elektroneurographie des N. suralis in der Patientenkohorte. ....	29
Tabelle 7. Übersicht über die als reproduzierbar bewerteten PREP-Ableitungen. ....	32
Tabelle 8. PREP-Befunde der SFN-Patienten und der Kontrollprobanden. ....	33
Tabelle 9. PREP-Befunde der Patienten mit PNP und der Kontrollprobanden.	34
Tabelle 10. PREP-Befunde der Patienten mit akralem Schmerzsyndrom unklarer Genese.....	35
Tabelle 11. Übersicht über die IENFD der Patientenkohorte.....	42
Tabelle 12. Überblick der Ergebnisse der klinischen Untersuchung und der apparativen Methoden.....	44
Tabelle 13. Individuelle Patientendaten: Schmerzcharakteristika.....	58
Tabelle 14. Individuelle Patientendaten zur Zusatzdiagnostik. ....	61
Tabelle 15. QST-Befunde (z-scores) in der SFN-Gruppe.....	65
Tabelle 16. QST-Befunde (z-scores) in der PNP-Gruppe. ....	66
Tabelle 17. QST-Befunde (z-scores) in der Patientengruppe mit akralem Schmerzsyndrom unklarer Genese. ....	67
Tabelle 18. PREP laborinterne Normwerte. ....	68

## 9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Graphische Darstellung der Kriterien für die Diagnosestellung einer SFN nach Devigili et al., 2008. ....	10
Abbildung 2. Stimulationselektrode für die Ableitung von PREP: .....	16
Abbildung 3. Aufbau zur Ableitung von PREP .....	18
Abbildung 4. PREP Reizantwort: .....	20
Abbildung 5. Schmerzphänotyp in der untersuchten Patientengruppe: .....	26
Abbildung 6. Daten hinsichtlich der analgetischen Therapie in der Studienpopulation:.....	27
Abbildung 7. QST-Modalitäten in den Patientengruppen, Mittelwerte der QST-Parameter in der SFN- und PNP-Patientengruppe sowie in der Gruppe mit akralem Schmerzsyndrom unklarer Genese im Vergleich mit den laborinternen Normwerten (null-Linie) (* $p < 0,05$ , ** $p < 0,001$ ): A. SFN, B. PNP, C. akrales Schmerzsyndrom unklarer Genese. ....	31
Abbildung 8. PREP-N1-Latenz im Studienkollektiv: .....	36
Abbildung 9. PREP-P1-Latenz im Studienkollektiv:.....	37
Abbildung 10. A. Peak-to-Peak-Amplitude (PPA) der SFN- und Kontrollgruppe: .....	38
Abbildung 11. B. Peak-to-Peak-Amplitude (PPA) der PNP-Patienten und Kontrollgruppe:.....	39
Abbildung 12. C Peak-to-Peak-Amplitude (PPA) der Patienten mit akralem Syndrom und in der Kontrollgruppe:.....	40
Abbildung 13. IENFD-Befund der verschiedenen Patientengruppen:.....	43
Abbildung 14. ROC-Kurve der PREP-PPA nach Stimulation am Fuß verglichen mit einer reduzierten IENFD in der Hautbiopsie: .....	46

## **Danksagung**

Ich bedanke mich ganz herzlich bei Frau Prof. Dr. med. Nurcan Üçeyler für die unermüdliche Betreuung und Motivation bei jedem Schritt der Durchführung dieser Arbeit, für den ganzheitlichen wissenschaftlichen Blick über diese Arbeit und die konstruktive Kritik beim Verfassen der Dissertationsschrift. Zudem gilt ein besonderes Dankschön auch für die konstruktive klinische Zusammenarbeit gegenwärtig und in der Vergangenheit. Mein Dank gilt auch Frau Prof. Dr. med. Claudia Sommer für die erste freundliche Begegnung bei meinem Arbeitsbeginn in der Neurologischen Klinik in Würzburg, die freundliche Aufnahme in ihre Arbeitsgruppe, die Unterstützung während dieser Arbeit sowie im klinischen Alltag. Bei den Teammitgliedern der AG Sommer/Üçeyler und insbesondere bei Frau Barbara Broll, für die Zusammenarbeit bedanke ich mich auch. Ein Dankeschön auch für Frau Judith Sauer aus unserer Poliklinik für Ihre Unterstützung und die Versorgung der ambulanten Patienten.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. N. Karandreas von der Neurologischen Universitätsklinik in Athen, Griechenland für die Motivation und Unterstützung bei meinen ersten Schritten in die klinische Neurologie und Neurophysiologie und das Vermitteln von Begeisterung für wissenschaftliche Arbeit.

Bei meinen Freunden und Kollegen in Deutschland und Griechenland bedanke ich mich für die Unterstützung und die aufbauenden Worte.

Meiner Familie, meiner Mutter Vasiliki und meiner Schwester Christina, danke ich von Herzen für die Unterstützung und das Mitfühlen bei meinen wissenschaftlichen und persönlichen Schritten in meiner Heimat und in Deutschland. Für alles was er für mich getan hat gilt meinem Vater Evangelos ein großes Dankschön, auch wenn dies nicht mehr persönlich übermittelt werden kann.

## **Lebenslauf**

### **Persönliche Angaben**

Name Aikaterini Papagianni

### **Hochschulausbildung**

4/2006 Studium der Humanmedizin an der Nationalen und Kapodistrias Universität Athen, Griechenland, Abschluss mit dem Gesamturteil "Sehr gut"

5/2006 Approbation als Ärztin in Griechenland

8/2011 Approbation als Ärztin in Deutschland

### **Berufliche Tätigkeit**

8/2008 - 8/2009 Assistenzärztin, Innere Medizin (Krankenhaus der Präfektur Korfu-Griechenland).

9/2009 - 1/2010 Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Labor für klinische Neurophysiologie und Elektromyographie, Universitätsklinik für Neurologie (Aeginition Krankenhaus), National und Kapodistrias Universität Athen-Griechenland

2/2010 - 8/2011 Assistenzärztin, Psychiatrie, (Griechisches Zentrum für seelische Gesundheit und Forschung, Athen-Griechenland)

10/2011 - 4/2012 Gastärztin in der Klinik für Neurologie und Neurophysiologie, Universitätsklinikum Freiburg.

5/2012 - 8/2016 Facharztweiterbildung für Neurologie, Neurologische Klinik und Poliklinik, Julius - Maximilians-Universität Würzburg,

seit 8/2016 Fachärztin für Neurologie, Bayerische Landesärztekammer

### **Zusatzqualifikationen:**

1. Zertifikat und Ausbildungsberechtigung „klinische Elektromyographie“ der DGKN
2. Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung
3. Zertifizierte Prüfärztin nach den GCP-Kriterien

### **Stipendien:**

1999 - 2006. Stipendium der Nationalen und Kapodistrias Universität Athen, nach schriftlicher Prüfung ("Papadaki" Stipendium)



2010. Stipendium der IFNC (International Federation of Clinical Neurophysiology)

**Publikationen:**

1. Papagianni A., Siedler G., Sommer C, Üçeyler N., The capsaicin 8% patch reversibly reduces A-delta fiber evoked potential amplitudes. PAIN Reports 2018, e644.
2. Kokotis P., Schmelz M., Papagianni A.E., Zambelis T., Karandreas N. Decreased axon flare reaction to electrical stimulation in patients with chronic demyelinating inflammatory polyneuropathy, J Clin Neurophysiol., 2017;34(2):101-106.
3. Koutsis G., Kokotis P., Papagianni A.E., Karandreas N. A neurophysiological study of facial numbness in multiple sclerosis: Integration with clinical data and imaging findings. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2016;9:140-6.
4. Musacchio T., Purrer V., Papagianni A., Fleischer A., Mackenrodt D., Malsch C., Gelbrich G., Steigerwald F., Volkmann J., Klebe S. Non-Motor Symptoms of essential Tremor Are Independent of Tremor Severity and Have an Impact on Quality of Life. Tremor Other Hyperkinet Mov. 2016; 6:361.
5. Kokotis P., Schmelz M. Papagianni A.E., Zambelis T., Karandreas N. Objective assessment of C-fiber function by electrically-induced axon reflex flare in patients with axonal and demyelinating polyneuropathy. J Clin Neurophysiol. 2013;30(4):422-7.
6. Papagianni A.E., Kokotis P., Zambelis T., Karandreas N. MUAP values of two facial muscles in normal subjects and comparison of two methods for data analysis. Muscle Nerve. 2012;46(3):346-50
7. Karandreas N, Kararizou E., Papagianni A., Zambelis T., Kokotis P. Turns-amplitude analysis in normal and myopathic facial muscles. Muscle Nerve, 2011;43(3):342-7.
8. Papagianni A.E., Zambelis T., Piperos P., Kararizou E., Kokotis P., Karandreas N. Involvement of the pyramidal fibers to Onuf's nucleus in ALS: a transcranial magnetic stimulation study. Clinical Neurophysiology, 2010; 121 (Suppl. 1): S141.
9. Papagianni A.E., Kokotis P., Kararizou E., Zambelis T., Karandreas N. Turns-amplitude analysis of facial muscles in normal subjects and myopathic patients. Clinical Neurophysiology, 2010; 121 (Suppl. 1): S182.
10. Koutsis G., Kokotis P., Papagianni A., Andreadou E., Evangelopoulos ME., Davaki P., Karandreas N. The spectrum of facial nerve dysfunction in multiple sclerosis: a clinical and EMG study. Multiple Sclerosis 2010;16: S116.
11. Kokotis P., Mandellos D., Papagianni A., Karandreas N. Nomogram for determining lower limits of the sural response. Clinical Neurophysiology 2010; 121(4):561-3.

12. Papagianni A., Kokotis P., Koutsis G., Karandreas N. Contribution of less commonly used neurophysiological techniques in localizing brainstem lesions. *European Journal of Neurology*, 2009; 16:435-435 (suppl.).
13. Kokotis P., Kolovou D., Papagianni A., Zambelis T., Karandreas N. The two sensory branches of the superficial peroneal nerve: Electrophysiological differences and correlations with gender, age, height and BMI. *Neurophysiologie Clinique/ Clinical Neurophysiology* 2009; 39: 143—147.
14. Papagianni A., Oulis P., Zambelis T., Kokotis P., Koulouris G.C., Karandreas N. Clinical and neurophysiological study of peroneal nerve mononeuropathy after substantial weight loss in patients suffering from major depressive and schizophrenic disorder: Suggestions on patients' management. *Journal of Brachial Plexus and Peripheral Nerve Injury* 2008; 3:24.
15. Kokotis P., Papagianni A., Karandreas N., Zambelis T., Schmelz M. Evaluation of the cutaneous C-fiber function with electrically-provoked axon reflex flare in healthy subjects and in patients with polyneuropathy. *European Journal of Neurology* 2008; 15:163 (Suppl. 3).
16. Papagianni A., Kilidireas C., Kokotis P., Zampelis T., Karandreas N. The role of apolipoprotein E in the peripheral nervous system diseases. Review of literature. *Nevrologia* 2007; 16: 174-181 (auf Griechisch).
17. Pagiataki I., Kostopoulou V., Papagianni A., Koskinas D., Monastiriotes N. Study of patients that underwent endoscope of the lower gastrointestinal tract in the General Corfu Hospital during a two-year period of time. *Annals of Gastroenterology* 2010;23(suppl):36 (auf Griechisch).
18. Kostopoulou V., Koskinas D., Pagiataki I., Papagianni A., Kaisari A., Boukas C. Ravidomyolysis and acute renal failure after heroin abuse. *Iatrika Chronika North-Western Greece* 2009; 5(1):67-68 (auf Griechisch).