

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Volkmann

Untersuchung der Kleinfaserpathologie beim Fibromyalgie-Syndrom

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Johanna Frank

aus München

Würzburg, Januar 2019



Referentin: Prof. Dr. Nurcan Üçeyler

Korreferentin: apl. Prof. Dr. med. Heike Rittner

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 15.11.2019

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Das Fibromyalgie-Syndrom (FMS)	1
1.1.1	Allgemein	1
1.1.2	Ätiologie	2
1.1.3	Pathophysiologie	3
1.1.3.1	Zentrales Nervensystem (ZNS)	3
1.1.3.2	Autonomes Nervensystem	3
1.1.3.3	Peripheres Nervensystem	3
1.1.4	Therapieansatz	4
1.1.4.1	Nicht-medikamentöse Therapie	4
1.1.4.2	Medikamentöse Therapie	5
1.2	Zielsetzung und Hypothesen	6
2	Material und Methoden	6
2.1	Studienkohorte	6
2.1.1	FMS Patientenkohorte	6
2.1.2	Gesunde Kontrollpersonen	9
2.2	Studiendesign	10
2.2.1	Fragebögen	10
2.2.1.1	Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)	10
2.2.1.2	Graded Chronic Pain Scale (GCPS)	11
2.2.1.3	Pain Catastrophizing Scale (PCS)	11
2.2.1.4	Allgemeine Depressionsskala (ADS)	11
2.2.1.5	Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)	12
2.2.1.6	Mainzer Stadienmodell der Schmerzchronifizierung (MPSS)	12
2.2.1.7	Ocular Surface Disease Index (OSDI)	13
2.2.2	Laboruntersuchungen	13
2.2.3	Elektrophysiologische Untersuchungen	14
2.2.4	Kleinfaseruntersuchungen	14
2.2.4.1	Quantitative sensorische Testung (QST)	14
2.2.4.2	Pleasant touch	15

2.2.4.3	Schmerz-assoziierte elektrisch-evozierte Potenziale (pain-related evoked potentials, PREP).....	15
2.2.4.4	Hautstanzbiopsie.....	16
2.2.4.5	Augenuntersuchungen	17
2.2.4.5.1	Spaltlampenuntersuchung	17
2.2.4.5.2	Corneale Ästhesiometrie.....	17
2.2.4.5.3	Schirmer Test.....	17
2.2.4.5.4	Corneale confocale Mikroskopie (CCM)	18
2.3	Statistische Auswertung	18
3	Ergebnisse.....	19
3.1	Klinische und laborchemische Daten.....	19
3.2	Ergebnisse der Fragebögen	20
3.2.1	Gruppenunterschiede bei der Fragebogenbefragung	20
3.3	Ergebnisse der Kleinfaseruntersuchungen.....	20
3.3.1	Veränderte Wahrnehmung von mechanischen und thermischen Reizen.....	20
3.3.2	Beeinträchtigung der CT Fasern bei FMS	21
3.3.3	Niedrigere PREP Amplituden bei FMS Patientinnen als bei Kontrollen	21
3.3.4	Innervationsmuster der Haut bei FMS.....	23
3.3.5	Ergebnisse der Augenuntersuchungen	25
3.3.5.1	Normale corneale Sensibilität bei FMS Patientinnen	25
3.3.5.2	Reduktion der cornealen Nervenfasern bei FMS Patientinnen	25
3.3.5.3	Vermeehrt Augentrockenheit bei FMS Patientinnen	25
3.4	Subgruppen Analyse	26
3.4.1	Corneale Innervation im Vergleich mit kutaner Innervation.....	26
3.4.2	Patientinnen mit generalisiert reduzierter IENFD zeigen stärkere Beeinträchtigung durch Schmerz	27
4	Diskussion	28
4.1	Überblick	28
4.2	Unterschiedliche Ausprägung der Kleinfaserpathologie	28
4.3	Bildung von Subgruppen unter FMS Patientinnen.....	31

4.4	Korrelationen zwischen der cornealen und kutanen Innervation	34
4.5	Schmerztypen beim FMS	35
4.6	Limitationen der Studie	36
4.7	Stärken der Studie und Ausblick.....	36
5	Zusammenfassung	37
6	Anhang.....	38
6.1	Abkürzungsverzeichnis	38
6.2	Abbildungsverzeichnis	41
6.3	Tabellenverzeichnis	41
6.4	Tabellen	42
6.5	Literaturverzeichnis.....	48

1 Einleitung

1.1 Das Fibromyalgie-Syndrom (FMS)

1.1.1 Allgemein

Das Fibromyalgie-Syndrom (FMS) ist ein funktionelles somatisches Syndrom, charakterisiert durch Muskel- und Gelenkschmerzen wechselnder Lokalisation, Morgensteifigkeit und nicht erholsamem Schlaf, gefolgt von Müdigkeit, Konzentrationsschwäche und mangelndem Antrieb (Eich et al., 2017). Das FMS wurde 1990 vom American College of Rheumatology (ACR) definiert als chronische Schmerzen in mehreren Körperregionen und der Druckschmerzhaftigkeit von mindestens 11 von 18 tender points, worunter man einen mit dem Daumen ausgeübten Druck von vier kg auf definierte Muskel-Sehen-Ansatzpunkte versteht (Wolfe et al., 1990). Die aktualisierten ACR Kriterien von 2010 und die modifizierten Kriterien von 2011 verlassen die Diagnostik anhand der tender points und beziehen stärker die Kernsymptome des FMS mit ein. Diese werden definiert als chronische Schmerzen in mehreren Körperregionen, Schlafstörungen bzw. nicht erholsamer Schlaf und Müdigkeit bzw. körperliche und / oder geistige Erschöpfungsneigung (Wolfe et al., 2010; Wolfe et al., 2011). Bei diesen Kriterien wird der Widespread Pain Index (WPI) und der Symptom Severitiy Score (SSS) berechnet. Der WPI erfragt, wie viele von 19 Körperregionen in der letzten Woche schmerzhaft waren und der SSS, in welcher Ausprägung Beschwerden wie Müdigkeit, unausgeschlafenes Erwachen, kognitive Einschränkungen und somatische Symptome während der letzten Woche vorlagen. Die deutsche S3 Leitlinie ermöglicht zudem die symptom-basierte Diagnose, die entweder anhand der ACR Kriterien von 1990 oder der modifizierten ACR Kriterien von 2011 gestellt werden kann (Eich et al., 2017). Wichtig zur Diagnosestellung ist zudem die Ausschlussdiagnostik für andere Erkrankungen, die die Symptomatik ebenso erklären könnten, inklusive vollständiger Medikamentenanamnese (Eich et al., 2017). In der deutschen Bevölkerung sind ca. 2% von einem FMS betroffen, beide Geschlechter etwa

gleich häufig (Wolfe et al., 2013). In medizinischen Einrichtungen fällt aber eine deutliche Verschiebung des Gleichgewichts hin zu Patientinnen auf (Häuser et al., 2015). Einschränkend bei der Diagnosestellung bleibt, dass sich diese auch in der 2017 aktualisierten deutschen S3 Leitlinie weiterhin auf subjektive Einschätzungen der Patienten stützt und objektive Diagnosekriterien fehlen.

1.1.2 Ätiologie

Nach aktueller Studienlage bleibt die genau Ursache des FMS weiter unbekannt (Üçeyler et al., 2017). Es gibt jedoch starke Hinweise, dass einige Faktoren mit dem FMS assoziiert sind. Aufgrund von familiär gehäuften Vorkommen werden genetische Ursachen angenommen (Arnold et al., 2004; Buskila and Sarzi-Puttini, 2006; Saxena and Solitar, 2010). Hierbei scheinen vor allem Gene der dopaminergen (Malt et al., 2003; Buskila et al., 2004; Holman and Myers, 2005) und katecholaminergen (Gursoy et al., 2003) Transmittersysteme und besonders des serotonergen Systems in Form von Genpolymorphismen des 5HT₂-Rezeptors (Lee et al., 2012) möglicherweise bedeutsam. Als weitere Risikofaktoren gelten entzündlich-rheumatische Erkrankungen (Weir et al., 2006; Lee et al., 2013). Auch gibt es Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen einem Mangel an Vitamin D und FMS (Hsiao et al., 2015). Eine ungesunde Lebensweise mit Nikotinabusus (Choi et al., 2010), mangelnder körperlicher Aktivität und Übergewicht (Mork et al., 2010; Gota et al., 2015) gilt als assoziiert mit dem FMS. Zudem spielen bei vielen Patienten Faktoren wie körperlicher oder psychischer Missbrauch oder sexuelle Gewalt in der Kindheit oder im Erwachsenenalter (Häuser et al., 2011) und depressive Störungen (Chang et al., 2015) eine wichtige Rolle. Bei FMS Patienten/-innen finden sich vermehrt sogenannte Life Events, physisch oder psychisch traumatisierende Lebensereignisse (Anderberg et al., 2000; Afari et al., 2014).

1.1.3 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des FMS ist weitestgehend unklar. Jedoch finden sich auch hier vermehrt Hinweise, dass Veränderungen des zentralen, autonomen und peripheren Nervensystems ursächlich beteiligt sind (Üçeyler et al., 2017).

1.1.3.1 Zentrales Nervensystem (ZNS)

Ein Erklärungsansatz für das FMS besteht in der zentralen Sensibilisierung. Diese ist definiert als eine gesteigerte Erregbarkeit zentraler Neurone durch Reize von uni- und polymodalen Rezeptoren (Nijs et al., 2012). In Studien, die das ZNS mit struktureller und funktioneller Magnetresonanztomographie (MRT) untersuchten, konnten beispielsweise regionenspezifische Veränderungen des Volumens der grauen Substanz, eine verminderte funktionelle Konnektivität in den deszendierenden schmerzmodulierenden Bahnen und eine erhöhte Aktivität der Schmerzmatrix bei FMS Patienten gezeigt werden (Cagnie et al., 2014). Ein weiterer Erklärungsansatz besteht in einer Reduktion des Neurotransmitters N-Acetylaspartat im Hippocampus, ein Neurotransmitter, der besonders neuronale Funktionalität widerspiegelt (Aoki et al., 2013).

1.1.3.2 Autonomes Nervensystem

In einigen Studien konnten auch Veränderungen im autonomen Nervensystem nachweisen werden (Üçeyler et al., 2017). Analysiert wurden diese anhand von Messungen der Herzfrequenzvariabilität, Kipptischuntersuchungen, sympathikotonen Hautreaktionen und genetischen Studien. Hierbei zeigte sich bei den meisten Studien eine Dominanz des Sympathikus (Martinez-Martinez et al., 2014).

1.1.3.3 Peripheres Nervensystem

Der erste objektive Nachweis einer Pathologie am peripheren Nervensystem, nämlich an den kleinkalibrigen dünn bemarkten A δ - und unbemarkten C-Fasern (small fibers) bei einer Subgruppe von FMS Patienten lieferte einen neuen Ansatz zur Erforschung der Pathophysiologie des FMS (Üçeyler et al., 2013b).

Seither mehren sich Studien, die diese Fasern morphologisch und funktionell untersuchen. Die Ergebnisse zeigten bei FMS Patienten eine reduzierte intraepidermale Nervenfaserdichte (IENFD) (Oaklander et al., 2013; Caro and Winter, 2014; de Tommaso et al., 2014a; Giannoccaro et al., 2014; Kosmidis et al., 2014; Doppler et al., 2015; Leinders et al., 2016), eine Reduktion der Nervenfasern in der Cornea (Ramirez et al., 2015; Oudejans et al., 2016), eine Dysfunktion der kleinen Nervenfasern nachgewiesen durch quantitative sensorische Testung (Doppler et al., 2015; Ramirez et al., 2015; Leinders et al., 2016; Oudejans et al., 2016) und elektrophysiologisch durch evozierte Potentiale (de Tommaso et al., 2014a) und Mikroneurographie (Serra et al., 2014). Die nachgewiesene Kleinfaserpathologie unterschied sich aber von denjenigen einer Small Fiber Neuropathie (SFN), weshalb die Befunde bei FMS Patienten nicht als eine SFN gewertet werden sollten (Serra et al., 2014; Doppler et al., 2015; Üçeyler, 2016).

Welche Gruppe von FMS Patienten diese Kleinfaserpathologie besitzen, welche Ursachen ihr zugrunde liegen und welche Rolle sie für die Pathophysiologie des FMS hat, muss in weiteren Studien untersucht werden. Die Studie für die vorgelegte Dissertationsschrift hat sich eingehend mit dieser Thematik auseinandergesetzt und liefert hierzu einen weiteren Beitrag.

1.1.4 Therapieansatz

Der Therapieansatz beim FMS setzt sich aus nicht-medikamentösen Therapiemöglichkeiten, und wenn diese ausgeschöpft sind, aus einer Kombination mit medikamentösen Therapieversuchen zusammen.

1.1.4.1 Nicht-medikamentöse Therapie

Bei der initialen Therapie nach der Erstdiagnose soll zwischen dem/-r behandelnden Arzt/Ärztin und dem/-r Patienten/-in ein Therapiekonzept erarbeitet werden. Hierbei ist darauf zu achten, dass individuelle und realistische Therapieziele gesteckt werden. Der/die Patient/-in soll über empfohlene und nicht empfohlene Therapiemaßnahmen aufgeklärt werden und

mit Hilfe einer partizipativen Entscheidungsfindung die Auswahl des Therapieverfahrens, unter Berücksichtigung von Präferenzen und Komorbiditäten, treffen. Einen hohen Stellenwert hat die ständige Evaluation der eingeleiteten Therapie. Eine Beurteilung des Nutzens sollte nach drei und sechs Monaten stattfinden. Bei leichten Verläufen der FMS kann zuerst zu einer angemessenen körperlichen und psychosozialen Aktivierung geraten werden. Letztere beinhaltet z.B. geistige Aktivierung und das Pflegen von Hobbys und sozialen Kontakten. Bei schweren Verläufen hingegen soll eine multimodale, und bei Bedarf zusätzlich eine zeitlich befristete medikamentöse, Therapie angeraten werden. Unter multimodaler Therapie versteht man die Kombination mindestens eines körperlich aktivierenden mit mindestens einem psychotherapeutischen Verfahren. Medikamentöse Therapie ist hierbei kein obligater Bestandteil (Petzke et al., 2017).

1.1.4.2 Medikamentöse Therapie

Eine medikamentöse Therapie ist beim FMS nicht zwingend erforderlich. Da es eine Erkrankung ist, die nicht mit einer reduzierten Lebenserwartung einhergeht, müssen die Risiken einer medikamentösen Therapie noch genauer als beim nicht-medikamentösen Therapieansatz gegenüber einem möglichen Nutzen abgewogen werden. Ein für FMS zugelassenes Medikament gibt es in Deutschland nicht. Empfehlungen liegen in ersten Linie für einen zeitlich befristeten Einsatz von Amitriptylin (10–50 mg/Tag), Duloxetin (60 mg/Tag) und Pregabalin (150–450 mg/Tag) laut der aktuellen S3 Leitlinie vor (Sommer et al., 2017). Im Rahmen einer multimodalen Therapie eignet sich Amitriptylin; Duloxetin und Pregabalin sind besonders einzusetzen bei komorbider generalisierter Angststörung. Duloxetin zudem bei Depression und Pregabalin bei neuropathischen Schmerzen (Sommer et al., 2017). Es ist möglich Duloxetin oder Pregabalin in oben genannter Dosierung, falls Amitriptylin kontraindiziert ist, nicht vertragen wird oder unwirksam ist, off-label einzusetzen (Sommer et al., 2017). Es wird empfohlen, im Falle des Ansprechens nach sechs Monaten einen Auslassversuch zu unternehmen (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/145-004.html> [cited: 27.08.2018]). Die

ständige Evaluation hat bei der medikamentösen Therapie einen besonders hohen Stellenwert. In den ersten zwei Wochen wird v.a. auf die Verträglichkeit geachtet. Ein Nutzen sollte sich nach vier, bei langsamer Aufdosierung nach acht Wochen zeigen (Petzke et al., 2017). Starke Opioide werden nicht empfohlen (Sommer et al., 2017).

1.2 Zielsetzung und Hypothesen

In einer monozentrischen Studie untersuchten wir eine große Population an FMS Patientinnen mit fünf verschiedenen Kleinfaseruntersuchungen. In unserer Vorgängerstudie (Üçeyler et al., 2013b) zeigte sich bei einem Teil der Patienten eine Kleinfaserpathologie. Ziel war es, nun in einer größeren Kohorte die Ergebnisse zu reproduzieren und um weitere Kleinfasertests zu erweitern. Wir stellten folgende Hypothesen auf: 1. Unter der Kohorte der FMS Patientinnen gibt es Subgruppen mit Kleinfaserpathologie, die sich in den Kleinfaseruntersuchungen unterschiedlich stark ausgeprägt präsentieren. 2. Besondere Untergruppen an Patientinnen lassen sich durch die Hautinnervation unterteilen und weisen spezielle FMS Charakteristika auf. 3. Die Quantifizierung der cornealen Nervenfasern korreliert mit der Hautbiopsie.

2 Material und Methoden

2.1 Studienkohorte

2.1.1 FMS Patientenkohorte

Die Ethikkommission der Universität Würzburg erhob keine Einwände gegen die Durchführung unserer Studie (#121/14). Alle Studienteilnehmer gaben nach Aufklärung ihre schriftliche Einwilligung. Die Untersuchungen wurden an der Neurologischen Klinik und der Klinik für Augenheilkunde der Universität Würzburg durchgeführt. Alle Untersuchungen erfolgten an nur einem Studientag.

Wir rekrutierten unsere Patientenkohorte im Zeitraum von September 2014 bis August 2016 aus einem Pool von Zuschriften, die wir per Post, E-Mail und Telefon nach der Veröffentlichung unserer Vorgängerstudie (Üçeyler et al., 2013b) von an künftigen Studien interessierten Betroffenen erhalten hatten. Des Weiteren wurden FMS Selbsthilfegruppen in der unmittelbaren Umgebung angefragt. Zunächst wurde ein strukturiertes telefonisches Interview geführt, um die Ein- und Ausschlusskriterien abzufragen:

Einschlusskriterien:

- Männer und Frauen ≥ 18 Jahre
- Schriftliche FMS Verdachtsdiagnose mit abgeschlossener Ausschlussdiagnostik nach S3 Leitlinie (Eich et al., 2012)
- FMS Verdachtsdiagnose nach ACR 1990 (Wolfe et al., 1990) und 2010 (Wolfe et al., 2010; Wolfe et al., 2011)
- WPI und der SSS aus ACR 2010 erfüllt (im Telefoninterview erfragt)

Ausschlusskriterien:

- Krebserkrankung, aktuell oder in den letzten 5 Jahren
- Behandlungsbedürftige psychiatrische Erkrankung
- Genussmittelabhängigkeit / > 1 Standarddrink (= 1 Flasche Bier (0,5l) / 1 Glas Wein (0,2l)) pro Tag
- Schmerzen anderer Ursache, die nicht von den Symptomen der FMS abzugrenzen sind
- Polyneuropathie
- Laufendes rechtliches Verfahren / Gutachten
- Diabetes mellitus oder pathologischer oraler Glukosetoleranztest
- Niereninsuffizienz
- Teilnahmewunsch nur an einzelnen Untersuchungen
- Dauertragen von harten Kontaktlinsen
- Augenerkrankungen / -operationen, die sich auf die Nervenfasern in der Hornhaut auswirken
- Herzschrittmacher

- Epilepsie
- Vitamin B12 Mangel
- Pathologisch veränderter Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH)-Wert
- Am Studientag: Aktuell entzündliche Erkrankung (i.e. Fieber oder Entzündungskonstellation im Labor)
- Am Tag vor dem Studientag: schwere körperliche Aktivität, übermäßiger Alkoholkonsum oder schweres Essen

Die Studienteilnehmer mussten vor dem Termin den Wert des glykosylierten Hämoglobins (HbA1c) bei ihrem Hausarzt messen und uns dessen Ergebnis vorab zukommen lassen. Im Falle eines pathologisch erhöhten Wertes wurden die Patienten ausgeschlossen.

Von initial 481 männlichen und weiblichen Interessenten wurden 230 telefonisch kontaktiert. Ein männlicher und 65 weibliche FMS Patienten wurden im Rahmen unserer Studie an der Neurologischen Klinik der Universität Würzburg untersucht. Diese ungleiche Geschlechterverteilung kam durch die deutlich höhere Anzahl an Zuschriften von weiblichen FMS Patientinnen zustande. Im Verlauf mussten 13 weitere Teilnehmer ausgeschlossen werden, da entweder die Einschlusskriterien nicht erfüllt waren oder Ausschlusskriterien vorlagen. Die auf diese Weise rekrutierte Studienpopulation bestand aus 53 Frauen zwischen 24 und 75 Jahren (Median 52 Jahre). Der Rekrutierungsalgorithmus wird in Abbildung 1 veranschaulicht. Die Daten der Männer mit FMS werden nach Erhöhung der Fallzahl in einer separaten späteren Studie untersucht werden.

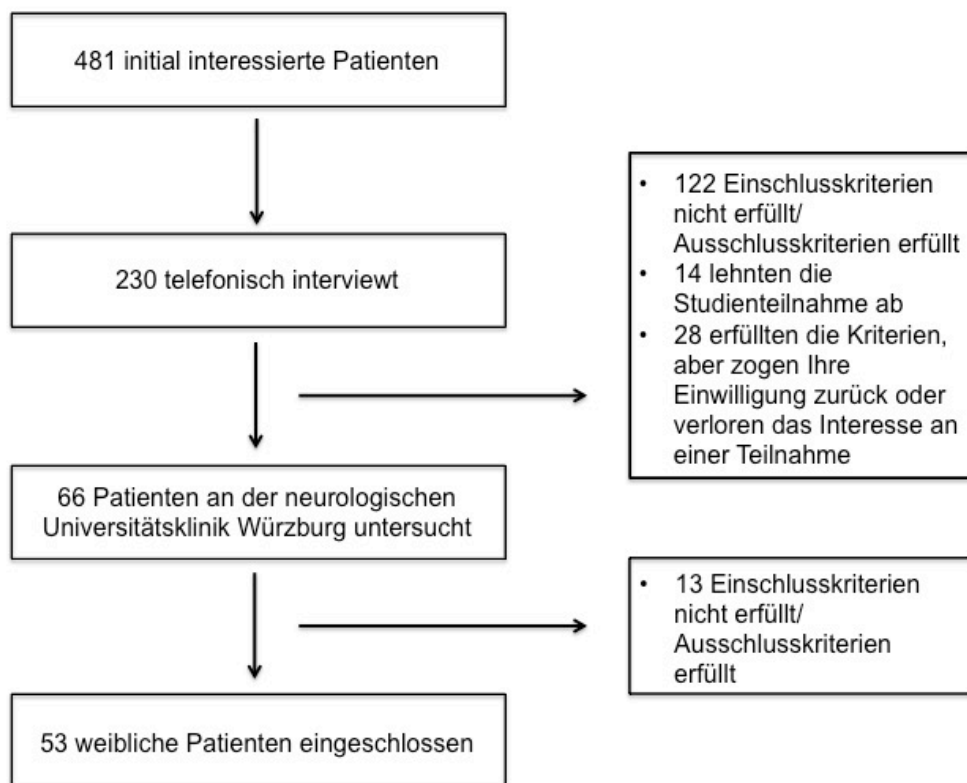


Abbildung 1: Rekrutierungsalgorithmus der Studienteilnehmerinnen.

2.1.2 Gesunde Kontrollpersonen

Die Rekrutierung gesunder Kontrollen erfolgte hauptsächlich aus dem eigenen Bekanntenkreis der Untersucherin. Um Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden für die vorgelegte Dissertationsschrift ausschließlich die Daten von Frauen ausgewertet. Die Kontrollgruppe bestand aus 35 Probandinnen zwischen 25 und 65 Jahren (Median 50 Jahre). Für sie galten die gleichen Ausschlusskriterien wie für das Patientenkollektiv und sie wurden entsprechend Alter, Bildungsstand und Body Mass Index (BMI) mit der Kohorte der Patientinnen gematcht. Jede Probandin unterzeichnete ebenfalls eine Einwilligungserklärung.

2.2 Studiendesign

Allen Studienteilnehmerinnen wurden vorab die Studieninformation, die Einwilligungserklärung sowie alle Fragebögen per Post oder via E-Mail zugesandt. Am Morgen des Studientages wurde vom Studienarzt ihre Krankengeschichte erhoben und eine vollständige klinisch-neurologische Untersuchung durchgeführt. Diese beinhaltete Untersuchungen zum Ausschluss von Begleiterkrankungen, die zu einer Beeinträchtigung der großen und kleinen Nervenfasern führen könnten und setzten sich zusammen aus einer Blutabnahme, einem oralen Glukosetoleranztest (oGTT) und der elektroneurographischen Messung des N. tibialis und N. suralis. Wenn diese Untersuchungen normal ausfielen, wurde mit den speziellen Messungen für die kleinen Nervenfasern fortgefahren. Es wurden die Schmerz-assoziierten elektrisch-evozierten Potenziale (pain-related evoked potentials, PREP), die quantitative sensorische Testung (QST), die pleasant touch Untersuchung und die corneale confocale Mikroskopie (CCM) durchgeführt. Eine 6-mm Hautstanzbiopsie wurde jeweils vom Unter- und Oberschenkel entnommen zur Bestimmung der intraepidermalen Nervenfaserdichte (IENFD). Die erwähnten Untersuchungen werden in den kommenden Kapiteln genauer erläutert.

2.2.1 Fragebögen

2.2.1.1 Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)

Der NPSI dient der Evaluierung von neuropathischem Schmerz (Bouhassira et al., 2004); der Fragebogen wurde auch auf Deutsch validiert (Sommer et al., 2011). Bestehend aus elf Fragen zu Spontanschmerzen, Schmerzattacken, evozierten Schmerzen und Gefühlsstörungen, können diese auf einer numerischen Ratingskala (NRS) von null (=nicht zutreffend) bis zehn (=maximal zutreffend) beurteilt werden. Aus diesen Fragen errechnet sich ein Summenscore von 0 (=kein Schmerz) bis 1 (=maximaler Schmerz). Zwei kategorische Fragen zur Dauer von Spontanschmerzen und Anzahl der Schmerzattacken werden zu dichotomen Variablen umgewandelt und rückwirkend der Summenscore berechnet. Zusätzlich werden Subscores

berechnet, die die verschiedenen Schmerzcharakteristika aufzeigen. Alle Fragen beziehen sich auf den Zeitraum der letzten 24 Stunden.

2.2.1.2 Graded Chronic Pain Scale (GCPS)

Die GCPS hilft den Schweregrad von chronischen Schmerzen einzuschätzen und die alltägliche Beeinträchtigung durch Schmerzen zu erfassen (Von Korff et al., 1992). 2004 entstand die deutsche Version (Klasen et al., 2004). Der Fragebogen besteht aus insgesamt sieben Fragen: drei erfragen die Schmerzstärke und drei weitere die Einschränkung der alltäglichen Aktivitäten. Hier liegen die Antwortmöglichkeiten auf einer NRS zwischen null (= kein Schmerz / keine Beeinträchtigung der Alltagsaktivität) und zehn (= stärkster vorstellbarer Schmerz / keine Aktivität möglich). Zusätzlich wird mit einer weiteren Frage die Anzahl der Tage erfragt, an denen die Ausübung der Alltagstätigkeiten nicht möglich war. Alle Fragen beziehen sich auf den Zeitraum der letzten sechs Monate, bis auf diejenige, die den aktuellen Schmerz erfragt. Insgesamt kann ein Grad zwischen null (schmerzfrei die letzten sechs Monate) bis vier (hohe schmerzbedingte Behinderung, schwer einschränkend) erreicht werden.

2.2.1.3 Pain Catastrophizing Scale (PCS)

Der PCS besteht aus 13 Fragen, die das Ausmaß katastrophisierender Gedanken und entsprechenden Verhaltens der Patienten evaluieren (Sullivan et al., 1995). 2008 wurde eine deutsche Version validiert (Meyer et al., 2008). Im Umgang mit Schmerz beinhaltet sind Hilflosigkeit, psychische Verstärkung und Grübeln. Die Antwortmöglichkeiten umschließen fünf Punkte von „trifft überhaupt nicht zu“ bis „trifft immer zu“. Der Score liegt bei 0-52 Punkten, wobei höhere Werte eine größere Katastrophisierung bedeuten.

2.2.1.4 Allgemeine Depressionsskala (ADS)

Die ursprüngliche Version dieses Fragebogens wurde als „Center for Epidemiological Studies Depression Scale“ (CES-D) für epidemiologische

Studien entwickelt (Radloff, 1977). Die Übersetzung ins Deutsche erfolgte 1993 (Hautzinger and Bailer, 1993). Mit dem Fragebogen werden häufige depressive Symptome erfasst, die mit „selten“, „manchmal“, „öfters“, „meistens“ beantwortet werden können und sich auf das Befinden während der letzten Woche beziehen. Es existiert eine kurze (ADS-K:15 Fragen) und eine lange (ADS-L: 20 Fragen) Version. Für unsere Studie wurde Letztere verwendet. Der Summenwert liegt zwischen 0-60 Punkten. Als Grenzwert gilt eine Punktezahl ab ≥ 23 .

2.2.1.5 Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)

Der Fragebogen befasst sich mit den krankheitsspezifischen Einschränkungen durch das FMS (Burckhardt et al., 1991). Für unsere Studie wurde die deutsche Version angewendet (Offenbaecher et al., 2000). Abgefragt wird der Zeitraum der letzten Woche. Der erste Teil erfragt mit zehn Fragen die Fähigkeit zur Ausübung von Alltagsaktivitäten, die mit „immer“, „meistens“, „gelegentlich“, „nie“ beantwortet werden können. Der weitere Teil erfasst die Ausprägungen der Symptome, die auf einer visuellen Analogskala mit „nicht ausgeprägt“ bis „stark ausgeprägt“ angegeben werden können. Zudem fragt je eine Frage die Anzahl an Tagen ab, an denen man sich wohl gefühlt hat und an denen aufgrund des FMS der Arbeit nicht nachgegangen werden konnte. Es kann ein Score von 0-80 erreicht werden.

2.2.1.6 Mainzer Stadienmodell der Schmerzchronifizierung (MPSS)

Der auf Basis des Continuum of Disease Severity Models entwickelte MPSS (Gerbershagen et al., 1986) stützt sich auf vier Achsen und erfasst den Chronifizierungsgrad anhand zeitlicher und räumlicher Schmerzdimensionen, den Verhaltensweisen der Patienten bezüglich Medikamenteneinnahme und Nutzung der Einrichtungen des Gesundheitswesens. Aus diesen vier Dimensionen werden zehn Variablen festgelegt: für die zeitliche Dimension drei Variablen, die Räumliche eine, das Medikamenteneinnahmeverhalten zwei und die Patientenkarriere vier. Jede Variable kann hierbei mit einem Wert von eins

bis drei bewertet werden, wobei der höhere Wert immer eine größere Beeinträchtigung oder höhere Schmerzstärke bedeutet. Die Einzelwerte einer Dimension werden zu einer Achsensumme addiert und diese werden einem Achsenstadium (I-III) zugeordnet. Das Gesamtstadium der Chronifizierung errechnet sich aus der Addition der vier Achsenstadien: Werte von vier bis sechs ergeben das Stadium I, von sieben bis acht das Stadium II und von neun bis zwölf das Stadium III. Mit zunehmender Chronifizierung sinken die Chancen auf eine erfolgreiche Therapie.

2.2.1.7 Ocular Surface Disease Index (OSDI)

Der OSDI erfragt subjektive Beschwerden bei trockenen Augen. Er wurde 1997 von der Outcomers Research Group (Allergan Inc., Irvine, CA) entwickelt (Walt et al., 1997). Anhand von zwölf Fragen wird der Schweregrad evaluiert. Zusammengesetzt sind diese aus fünf Fragen zu Symptomen, vier Fragen zu funktionellen Einschränkungen und drei zu Reaktionen auf Umweltfaktoren. Die Antwortmöglichkeiten reichen von null („nie“) bis vier („immer“) und beziehen sich auf die letzte Woche. Ein Wert zwischen 0-100 wird mit der Formel $OSDI = [(Summe\ der\ Scores\ für\ alle\ beantworteten\ Fragen) \times 100] / [(Anzahl\ der\ beantworteten\ Fragen) \times 4]$ errechnet (Schiffman et al., 2000). Je höher der erreichte Wert, umso schwerwiegender die Beschwerden. Die Ergebnisse der Befragten lassen sich so von normal (0-12) über mild (13-22) bis moderat (23-32) bis schwer (≥ 33) betroffen einteilen.

2.2.2 Laboruntersuchungen

Jeder Studienteilnehmerin wurde um 8:30 Uhr nüchtern und unter standardisierten Bedingungen venöses Blut abgenommen. Die Messungen beinhalteten ein großes Blutbild, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte, TSH, Vitamin B12, Vitamin D und den HbA1c Wert. Zusätzlich wurde bei jeder Teilnehmerin ein oGTT durchgeführt.

2.2.3 Elektrophysiologische Untersuchungen

Die elektroneurographische Messung des rechten N. tibialis und N. suralis diente dem Ausschluss einer Beteiligung der großen Nervenfasern. Hier wurde nach standardisiertem Protokoll vorgegangen (Kimura, 2001). Ein normaler Untersuchungsbefund war die Voraussetzung für den Einschluss in die Studie. Die Messergebnisse der Studienteilnehmerinnen wurden anhand der laborinternen Normwerte beurteilt.

2.2.4 Kleinfaseruntersuchungen

Folgende spezielle Untersuchungen haben wir zur Charakterisierung der A δ - und C- Fasern eingesetzt.

2.2.4.1 Quantitative sensorische Testung (QST)

Die Untersuchung mittels QST wurde nach dem standardisierten Protokoll des Deutschen Forschungsverbunds Neuropathischer Schmerz (DFNS) (Rolke et al., 2006) durchgeführt. Für die thermische Testung wurde eine Thermode verwendet (Somedic, Hörby, Schweden). Als Testareal wurde jeweils der rechte Fußrücken untersucht; als Kontrollareal diente die rechte Wange. Die gemessenen Parameter bestanden aus den thermischen Messungen für kalte (CDT=cold detection treshold und CPT=cold pain treshold) und warme Stimuli (WDT=warm detection treshold und HPT=heat pain treshold), der Bestimmung von thermischen Unterschiedsschwellen (TSL=thermal sensory limen) sowie paradoxen Hitzeempfindungen (PHS=paradoxical heat sensation). Zudem wurde die mechanische Detektions- und Schmerzschwelle (MDT=mechanical detection treshold und MPT=mechanical pain treshold), die S/R-Funktionen (Stimulus/Response-) mit mechanischer Schmerzsensitivität (MPS=mechanical pain sensitivity) und dynamisch mechanischer Allodynie (DMA=dynamic mechanical allodynia), das Wind-up ratio (WUR), die Vibrationsdetektionsschwelle (VDT=vibration detection treshold) und die Druckschmerzschwelle (PPT=pressure pain treshold) gemessen. Die Umrechnung der Ergebnisse in einen Z-Score (Wert des Patienten – medianer

Wert der Kontrollperson/ Standardabweichung der Kontrollperson) erlaubt eine Interpretation der Werte als einen Funktionsgewinn für positive oder einen Funktionsverlust für negative Werte. Die Werte wurden mit laborinternen Normwerten von 172 weiblichen Kontrollen (Altersmedian 50 Jahre, 20-89 Jahre) verglichen.

2.2.4.2 Pleasant touch

Zusätzlich wurde bei jeder Probandin die Funktionalität der C-taktilen (CT) Fasern mit einem standardisierten mechanischen Stimulus überprüft. Verwendet wurde dafür ein kalibrierter Pinsel (Brush-05; Somedic, Hörby, Schweden). Die CT Fasern befinden sich in der behaarten Haut und reagieren auf schmerzlose, niedrigschwellige Reize. Sie werden durch eine dynamische Berührung mit einer Geschwindigkeit von 1-10 cm/s aktiviert. Für unsere Studie wurde eine Geschwindigkeit von 3 cm/s angewendet, da hier die höchste Aktivierung feststellbar ist (Löken et al., 2009; Morrison et al., 2011). Eine Strecke von 12 cm wurde auf dem rechten Unterarm dreimal hintereinander von proximal nach distal mit einem Pinsel taktil stimuliert. Nach jedem Mal gaben die Teilnehmerinnen ihre Bewertung auf einer Skala von -10 (maximal unangenehm) über 0 (weder angenehm noch unangenehm) bis +10 (maximal angenehm) ab. Der gemittelte Wert der drei Pinselstriche wurde für die statistische Auswertung verwendet. Als Vergleich dienten laborinterne Normwerte von 52 gesunden Frauen (Altersmedian 53 Jahre, 21-73 Jahre).

2.2.4.3 Schmerz-assoziierte elektrisch-evozierte Potenziale (pain-related evoked potentials, PREP)

Die PREP wurden wie vorbeschrieben abgeleitet (Üçeyler et al., 2013b). Die A δ -Fasern wurden mit zwei oberflächlichen, konzentrischen, planaren Elektroden (Inomed Medizintechnik GmbH, Lübeck, Germany) und einem Stimulator (Digitimer DS7A; Welwyn Garden City, UK) mit der, für sie typischen, Nadelstichempfindung gereizt. Ausgelöst wurden die Potentiale bilateral an der Stirn, jeweils oberhalb der Augenbraue und am Fußrücken. Über Cz wurden die Potentiale mit Signal Software (Version 2-16; Cambridge Electronic Design, Lt.,

UK) mit einer subkutan liegenden Nadelelektrode abgeleitet; als Referenzelektrode dienten dabei zwei vernetzte Ohrläppchenelektroden (A1-A2), entsprechend dem internationalen 10-20 System. Zu Beginn der Messung wurde der Schwellenwert getestet, bei dem zum ersten Mal eine „nadelstichartige“ Empfindung bemerkt wurde. Anschließend wurde durch die Elektroden mit 20 Tripel-Impulsen mit doppelter Stärke stimuliert. Die Auswertung erfolgte durch einen verblindeten Untersucher mit MATLAB Software (Version 7.7.0.471, The MathWorks Inc., Natick, USA). Hierbei wurden zwei Kurven errechnet, bestehend jeweils aus den ersten zehn gemittelten und den zweiten zehn gemittelten Messwerten. Wenn sich ein reproduzierbares Signal zeigte, konnten die Messwerte für die Analyse herangezogen werden. Hierbei wurden die N1- (erster negativer Peak) und die P1-Latenz (erster darauffolgender positiver Peak) und daraus die Peak-to-Peak Amplitude (PPA) bestimmt. Die Werte wurden mit laborinternen Normwerten von 72 Frauen mit dem Altersmedian von 52 Jahren (22-82 Jahre) verglichen.

2.2.4.4 Hautstanzbiopsie

Um die intraepidermale Nervenfaserdichte (IENFD) (Lauria et al., 2005) der Studienteilnehmerinnen zu ermitteln, entnahmen wir zwei 6-mm große Hautstanzbiopsien, je eine vom Ober- und eine vom Unterschenkel. Es wurde wie in vorherigen Veröffentlichungen vorgegangen (Üçeyler et al., 2010). Die Biopsate wurden in 50 µm Präparate geschnitten und mit einem Antikörper gegen den pan-axonalen Marker protein-gene product (PGP) 9.5 (1:1000; Ultra-clone, Isle of Wight, United Kingdom) und einem sekundären fluoreszierenden Antikörper (Cy3, 1:100, Dianova, Hamburg, Germany) markiert. Die Auswertung erfolgte durch einen verblindeten Untersucher mit einem Fluoreszenzmikroskop (Axiophot 2, Zeiss, Oberkochen, Germany) und einer Axiocam MRm Kamera (Zeiss, Oberkochen, Germany). Zur Analyse wurde SPOT Software (Diagnostic Instruments, Inc, Sterming Heights, Michigan, USA) verwendet. Die Werte wurden verglichen mit der IENFD von 46 weiblichen Kontrollen (Altersmedian: 48 Jahre, 25-71 Jahre) der laborinternen Hautbiopsiebank.

2.2.4.5 Augenuntersuchungen

2.2.4.5.1 Spaltlampenuntersuchung

Zum Ausschluss einer Erosio der Cornea untersuchte zunächst ein Augenarzt an der Klinik für Augenheilkunde der Universität Würzburg jede Studienteilnehmerin mit einer Spaltlampe. Nur wenn der vordere Augenabschnitt als unauffällig befundet wurde, erfolgte die Untersuchung mit dem Heidelberg Retina Tomograph (HRT) zur Messung der cornealen Nervenfasern. Dies war bei jeder Teilnehmerin der Fall.

2.2.4.5.2 Corneale Ästhesiometrie

Mit dem Cochet-Bonnet Ästhesiometer (Luneau Ophtalmologie, Chartres Cedex, France) wurde bei den Studienteilnehmerinnen die Empfindlichkeit der Hornhaut getestet (Cochet and Bonnet, 1961). Zu Beginn wurde die Fadenlänge auf 6 cm eingestellt und die Cornea unterhalb der Pupille bei sechs Uhr gereizt. Über eine Verkürzung des Nylonfadens definierter Stärke erfolgt die Änderung des longitudinal ausgeübten Drucks auf die Cornea. Falls der erste Reiz nicht gespürt wurde, konnte der Faden in 0,5 cm Schritten zurückgezogen und somit der Druck verstärkt werden. Die Technik wurde unter Aufsicht eines Facharztes für Augenheilkunde der Universität Würzburg erlernt. Werte ≥ 5 cm wurden als Normwert gewählt (Dua et al., 2018).

2.2.4.5.3 Schirmer Test

An unseren Patientinnen wurde der Schirmer Test I (Bowling, 2017) angewendet. Hierfür wird ein 5 mm breiter und 35 mm langer Filterpapierstreifen (Haag-Streit UK Ltd, Edinburgh Way, Harlow Essex, CM202TT) an einer definierten Stelle abgeknickt und in den äußeren Lidwinkel ohne Betäubung eingelegt. Bei leicht geschlossenen Augen wird dieser 5 Minuten im Auge belassen. Nach Entfernung kann die befeuchtete Strecke abgelesen werden. Diese zeigt die produzierte Tränenmenge objektiv an. Als pathologisch wurde eine Strecke von < 5 mm gewertet (Lucca et al., 1990; Vitali

et al., 2002). Dieser Test wurde durchgeführt, um eine Keratokonjunctivitis sicca auszuschließen.

2.2.4.5.4 Corneale confocale Mikroskopie (CCM)

Die CCM wurde nach einem etablierten Protokoll durchgeführt (Tavakoli and Malik, 2011). Die Darstellung des zentralen subbasalen Nervenplexus (Guthoff et al., 2005) der Bowman Membran der Cornea erfolgte mit dem Heidelberg Retina Tomograph (HRT) (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) und dessen abnehmbaren Objektiv, dem Rostock Cornea Module (RCM; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). Die Augen wurden vorab mit Conjuncain EDO[®] Augentropfen mit 0,4% Oxybuprocaine (Bausch & Lomb GmbH, Berlin, Germany) anästhesiert. Ein Tropfen Corneagel EDO[®] (Bausch & Lomb GmbH, Berlin, Germany) wurde auf die Linse und in jedes Auge appliziert und diente der Befeuchtung. Zudem wurde ein steriles Einwegkontaktelement, der TomoCap[®] (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) vor jeder Messung auf die Linse des Objektivs gestülpt. Wir gewannen somit sechs Bilder, drei pro Auge, und analysierten diese mit der manuellen Auswertung mit CCMetrics (CCM Image Analysis Tools v. 1.1) für die Nervenastdichte (NBD, nerve branch density, Anzahl/ mm²: die Anzahl an Nervenästen, die von jedem Hauptnerv abzweigen pro mm² Cornea). Die Nervenfaserdichte (NFD, Anzahl/mm²: die Anzahl an Hauptnerven pro mm² Cornea) und die Nervenfaserlänge (NFL, mm/ mm²: die Länge von allen Nervenfasern (Hauptnerven und Nervenästen) pro mm² Cornea) wurden mit der automatischen Software, Accmetrics (Version 2.0 für Windows) ausgewertet (M.A. Dabbah, Imaging Science, Manchester, UK). Als Kontrollwerte dienten die Messwerte der 35 weiblichen Kontrollprobandinnen (Altersmedian: 50 Jahre; 25-65 Jahre).

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der IBM SPSS Statistics Software Version 23 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland). Für

nicht normal verteilte Daten wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney-U Test verwendet; die normal verteilten Z-Scores der QST Daten wurden mit dem T-Test analysiert. Mit Hilfe des Spearman Tests wurden Korrelationen berechnet. Kategorische Daten zwischen den Gruppen wurden mit dem Chi² Test verglichen. Ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde für alle Tests definiert.

3 Ergebnisse

3.1 Klinische und laborchemische Daten

Tabelle 1 (s. Anhang) zeigt mittels klinischer und laborchemischer Daten die Charakterisierung der 53 FMS Patientinnen im Vergleich zu den 35 gesunden Kontrollprobandinnen. Neurologische Untersuchung, elektroneurographische Messungen und Blutwerte waren bei allen Studienteilnehmerinnen normal. Der zwei-Stunden-Wert des oGTT lag bei allen Patientinnen und Kontrollen im Normbereich.

Die am häufigsten beschriebenen Schmerzcharakteristika waren drückend (25/53, 47%), brennend (22/53, 42%), stechend (17/53, 32%) oder muskelkaterartig (13/53, 25%).

Der Schmerz wurde von den meisten Patienten als symmetrisch (38/53, 72%) wahrgenommen und überwiegend als Dauerschmerz mit Schmerzattacken (38/53, 72%) am gesamten Körper (28/53, 53%) beschrieben.

Insgesamt nahmen 43/53 (81%) der Patientinnen Schmerzmedikamente aufgrund ihrer FMS ein. Davon wiederum nahmen die meisten ein Medikament (21/53, 40%), ein weiterer Teil zwei Medikamente (16/53, 30%) und einige weitere drei Medikamente (6/53, 11%) ein.

Ein Life Event, d.h. ein sehr positives oder negatives Ereignis, das in der Bewertung der Patientinnen im Zusammenhang mit dem Erstauftreten der FMS Symptomatik steht, gaben in etwa die Hälfte der Patientinnen (29/53, 55%) an.

3.2 Ergebnisse der Fragebögen

3.2.1 Gruppenunterschiede bei der Fragebogenbefragung

Die Ergebnisse der Fragebögen werden in Tabelle 2 dargestellt.

	FMS (n=53)	Kontrollen^a (n=35)
NPSI Summenwert	4,1 (1,5-7,2)***	0(0-3,1)
GCPS Summenwert	2 (1-4)***	0 (0-1)
Pain Cathastrophizing Scale	24 (0-41)***	4 (0-44)
ADS Summenwert	23 (3-48)***	4 (0-31)
FIQ Summenwert	51 (20-70)***	2 (0-37)
MPSS Gerbershagen Grad	3 (2-3)	/
OSDI	25 (0-113)***	2 (0-43)

Tabelle 2: Ergebnisse der Fragebögen der Studienkohorte.

Daten geben Mediane und in Klammern Range an. ^aKontrollen für corneale confocale Mikroskopie rekrutiert. Abkürzungen: ADS=Allgemeine Depressionsskala, FIQ=Fibromyalgia Impact Questionnaire, FMS=Fibromyalgie-Syndrom – hier sind damit Patientinnen gemeint, GCPS=Graded Chronic Pain Scale, MPSS=Mainzer Stadienmodell der Schmerzchronifizierung, NPSI=Neuropathic Pain Symptom Inventory; OSDI=Ocular Surface Disease Index. ***p<0,001.

3.3 Ergebnisse der Kleinfaseruntersuchungen

3.3.1 Veränderte Wahrnehmung von mechanischen und thermischen Reizen

Bei FMS Patientinnen ließ sich gegenüber Temperaturänderungen (=TSL; p<0,05), schmerzhaften kalten Stimuli (=CPT; p<0,05) und bei der Druckschmerzschwelle (=PPT; p<0,01) eine erniedrigte Schwelle im Vergleich zu den gesunden Kontrollen feststellen. Eine angehobene Schwelle zeigte sich je bei der mechanischen Detektions- und Schmerzschwelle (=MDT, MPT; jeweils p<0,001). Die Werte sind in Abbildung 2 dargestellt.

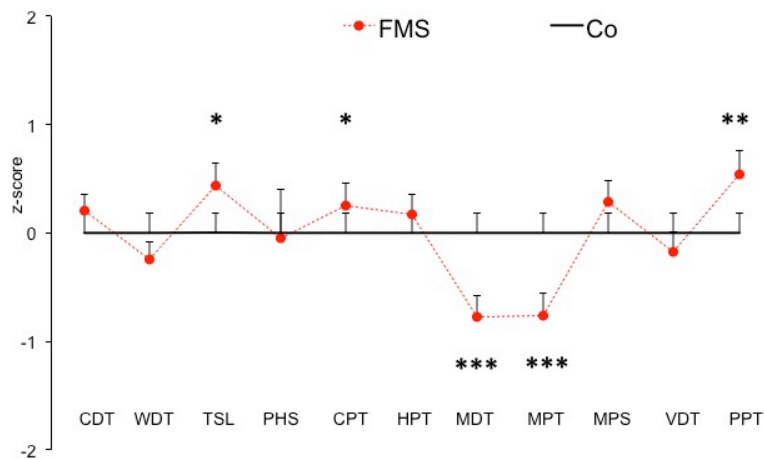


Abbildung 2: Ergebnisse der quantitativen sensorischen Testung. Veränderte thermische und mechanische Detektions- und Schmerzschwellen bei FMS Patientinnen.

Dargestellt wird die Standardabweichung. Für die Berechnung der Signifikanz wurde der T-Test verwendet. Abkürzungen: CDT=cold detection threshold, Co=Kontrollen, CPT=cold pain threshold, FMS=Fibromyalgie-Syndrom – hier sind Patientinnen damit gemeint, HPT=heat pain threshold, MDT=mechanical detection threshold, MPS=mechanical pain sensitivity, MPT=mechanical pain threshold, PHS=paradoxical heat sensation, PPT=pressure pain threshold, QST=Quantitative Sensory Testing, TSL=thermal sensory limen, VDT=vibration detection threshold, WDT=warm detection threshold. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

3.3.2 Beeinträchtigung der CT Fasern bei FMS

12/53 (23%) Patientinnen empfanden die Berührungen mit dem kalibrierten Pinsel als neutral (0) bis unangenehm (-10), wobei nur 2/52 (4%) der Kontrollprobandinnen die Berührung zwischen 0 bis -10 einstufen (χ^2 : $p < 0,01$).

3.3.3 Niedrigere PREP Amplituden bei FMS Patientinnen als bei Kontrollen

Die PPA war nach Stimulation im Gesicht und ebenso nach Stimulation am Fußrücken bei den Patientinnen im Vergleich zu den Kontrollen niedriger (jeweils $p < 0,001$; Abbildung 3). Bei den Messungen am Fuß zeigten sich zudem kürzere N_1 - ($p < 0,05$) und P_1 -Latenzen ($p < 0,001$; Abbildung 4) im Vergleich zu Gesunden. Im Gesicht konnte eine Verlängerung der N_1 -Latenz ($p < 0,05$;

Abbildung 4) nachgewiesen werden im Vergleich zur Kontrollkohorte. Tabelle 3 veranschaulicht die Ergebnisse.

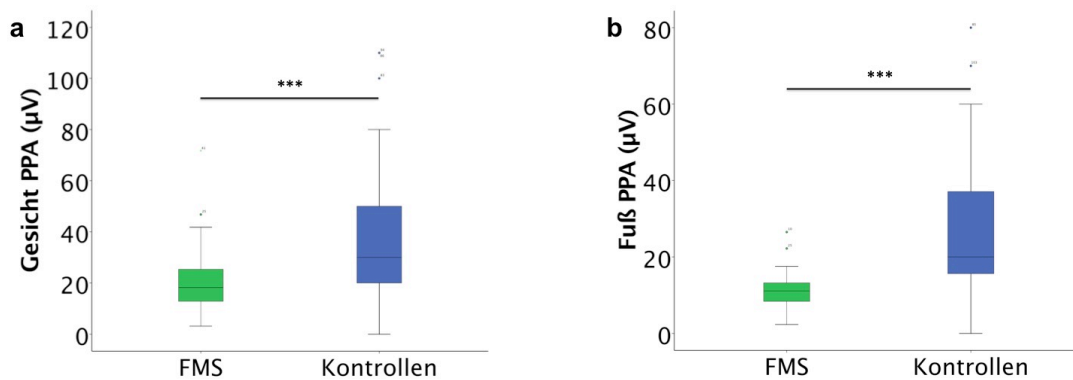


Abbildung 3: Niedrigere PPA nach Stimulation a) des Gesichts und b) des Fußes.

Daten zeigen Mediane und Range. Für die Berechnung der Signifikanz wurde der Mann-Whitney-U Test verwendet. Abkürzungen: PPA=peak-to-peak Amplitude. ***p<0,001.

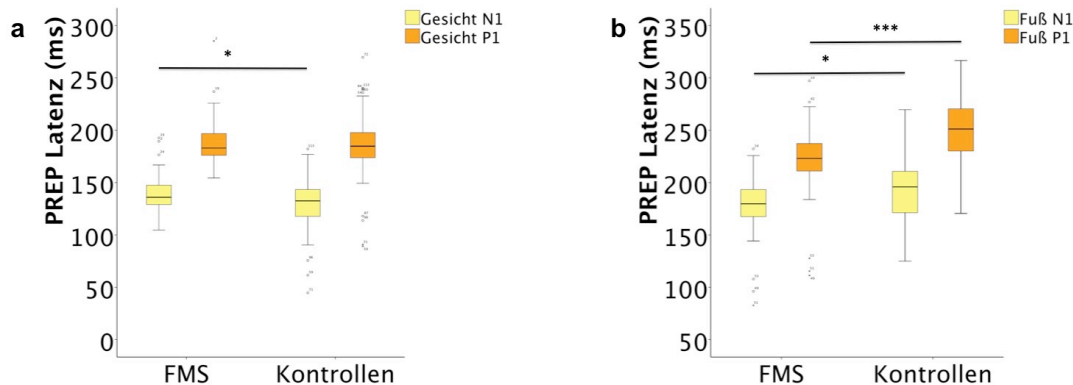


Abbildung 4: Verlängerte N₁-Latenz nach Stimulation a) des Gesichts und verkürzte N₁- und P₁-Latenzen nach Stimulation b) des Fußes.

Daten zeigen Mediane und Range. Für die Berechnung der Signifikanz wurde der Mann-Whitney-U Test verwendet. Abkürzungen: N1-Latenz=Zeit bis zum ersten negativen Peak, P1-Latenz=Zeit bis zum ersten darauffolgenden positiven Peak, PREP=Schmerz-assoziierte elektrisch-evozierte Potenziale (pain-related evoked potentials). *p<0,05, ***p<0,001.

	FMS (n=53)	Kontrollen ^a (n=72)
Gesicht		
N1 Latenz (ms)	135,94 (104,61-192,63)*	132,49 (44,70-182,03)
P1 Latenz (ms)	182,95 (154,38-285,25)	184,79 (89,17-269,59)
PPA (µV)	18,23 (3,12-71,73)***	30,0 (0,0-110,0)
Fuß		
N1 Latenz (ms)	179,72 (82,72-232,26)*	195,86 (124,88-269,59)
P1 Latenz (ms)	223,04 (111,29-297,24)***	251,15 (170,51-316,59)
PPA (µV)	11,11 (2,34-26,51)***	20,0 (0,0-80,0)

Tabelle 3: Übersicht über die PREP Ergebnisse.

Daten geben Mediane und in Klammern Range an. Für die Berechnung der Signifikanz wurde der Mann-Whitney-U Test verwendet. ^aLaborinterne Kontrollwerte. Abkürzungen: FMS=Fibromyalgie-Syndrom, N1-Latenz=Zeit bis zum ersten negativen Peak, P1-Latenz=Zeit bis zum ersten darauffolgenden positiven Peak, PPA=peak-to-peak Amplitude; PREP=Schmerz-assoziierte elektrisch-evozierte Potenziale (pain-related evoked potentials). *p<0,05, ***p<0,001.

3.3.4 Innervationsmuster der Haut bei FMS

Die distale IENFD unterschied sich nicht zwischen Patientinnen und Kontrollen (FMS: 6,5 Fasern/mm, 0-14,4; Kontrollen: 6,8 Fasern/mm, 2,2-15,2). Die proximale IENFD zeigte jedoch eine Reduktion bei den Patientinnen im Vergleich zu unserer gesunden Kontrollkohorte (FMS: 8,3 Fasern/mm, 1,3-20; Kontrollen: 11,4 Fasern/mm, 5,5-17,2; p<0,05; Abbildung 5).

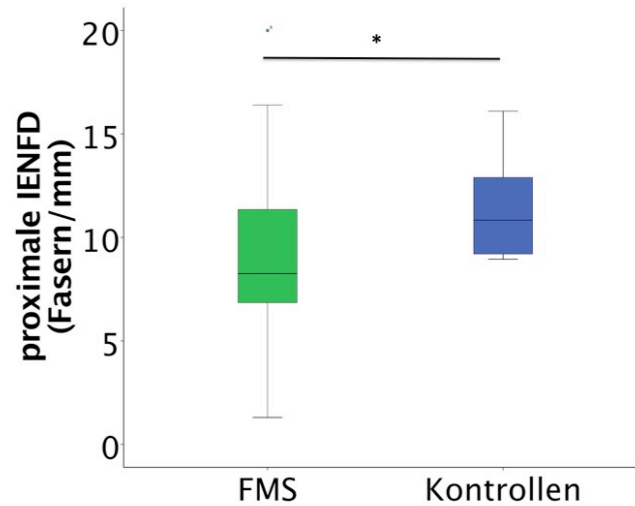


Abbildung 5: Verminderte proximale IENFD der Patientinnen im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

Daten zeigen Mediane und Range. Für die Berechnung der Signifikanz wurde der Mann-Whitney-U Test verwendet. Abkürzungen: FMS=Fibromyalgie-Syndrom, IENFD=intraepidermale Nervenfaserdichte. * $p < 0,05$.

Weder bei den FMS Patientinnen, noch bei den Kontrollprobandinnen konnte eine altersabhängige Faserreduktion am Ober- oder Unterschenkel gezeigt werden.

Anhand unserer laborinternen Normwerte (mediane IENFD am Unterschenkel 8,2 Fasern/mm +/- 2,8 Fasern/mm; am Oberschenkel 11,8 Fasern/mm +/- 3,3 Fasern/mm) ließ sich die Patientenkohorte in vier Subgruppen einteilen: Patienten mit einer Reduktion der IENFD am Oberschenkel, bei normaler IENFD am Unterschenkel (37%; Kontrollen: 13%), mit normaler Hautinnervation (35%; Kontrollen: 61%), mit generalisierter (=Ober- und Unterschenkel) Reduktion der IENFD (15%; Kontrollen: 9%) und mit nur verminderter IENFD am Unterschenkel (13%; Kontrollen: 17%) Tabelle 4 (s. Anhang) veranschaulicht die Ergebnisse der vier Subgruppen in den Fragebögen, den anderen Kleinfasertests und auch deren demographische Daten.

3.3.5 Ergebnisse der Augenuntersuchungen

3.3.5.1 Normale corneale Sensibilität bei FMS Patientinnen

In der cornealen Ästhesiometrie zeigten sich bei 6/52 (12%) der untersuchten Patientinnen Werte, die auf eine verminderte Sensibilität der Cornea schließen lassen (<5 cm). Bei 3/35 (9%) der Kontrollen konnte dies ebenfalls nachgewiesen werden, so dass es keinen Gruppenunterschied gab (n.s.).

3.3.5.2 Reduktion der cornealen Nervenfasern bei FMS Patientinnen

Die corneale subbasale NFD ($p < 0,01$) und die NFL ($p < 0,01$) war bei den Patientinnen im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobandinnen niedriger (Abbildung 6). Für die NBD zeigte sich kein Unterschied.

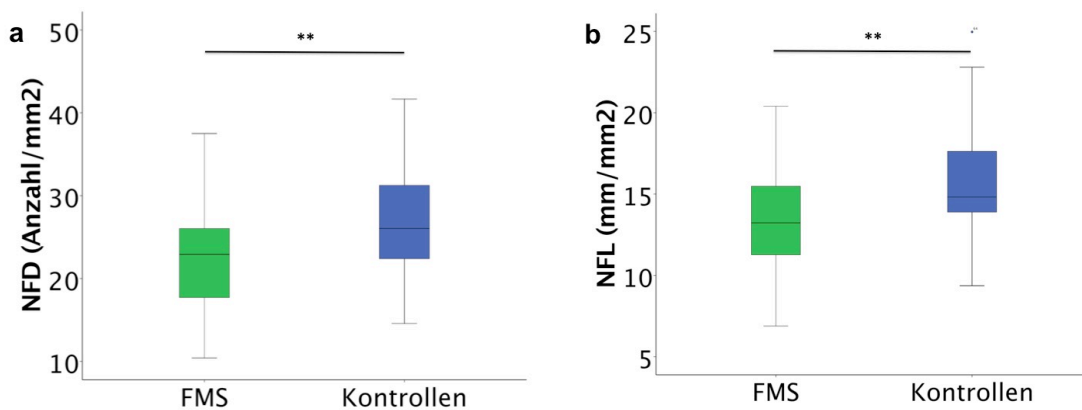


Abbildung 6: Niedrigere a) NFD und b) NFL der Patientinnen im Vergleich zur Kontrollkohorte.

Daten zeigen Mediane und Range. Für die Berechnung der Signifikanz wurde der Mann-Whitney-U Test verwendet. Abkürzungen: NFD=Nervenfaserdichte, NFL=Nervenfaserlänge. ** $p < 0,01$.

3.3.5.3 Vermehrt Augentrockenheit bei FMS Patientinnen

Der Schirmer Test I wies einen pathologischen Wert (< 5 mm/min) bei 19/53 (36%) der Patientinnen auf, jedoch nur bei einem kleinen Teil (4/35, 11%; $p < 0,05$) der Kontrollprobandinnen. Es konnten keine Korrelationen zwischen einem pathologischen Schirmer Test I und der NFD, NBD oder NFL unter den Patientinnen gezeigt werden. Eine negative Korrelation fanden wir bei der Kontrollkohorte für NFD und NFL ($p < 0,01$).

3.4 Subgruppen Analyse

3.4.1 Corneale Innervation im Vergleich mit kutaner Innervation

Die Werte der NFD und NFL der vier Untergruppen mit verschiedener Hautinnervation unterschieden sich untereinander nicht. Die NBD war in der Gruppe mit proximal reduzierter IENFD geringer als in der Gruppe der Patientinnen mit normaler IENFD ($p < 0,05$).

Die Werte der NFD korrelierten bei den Patientinnen mit der IENFD des Oberschenkels ($p < 0,05$; s. Abbildung 7). Die NFL und NBD zeigten in der Patientinnenkohorte keine Korrelation mit der kutanen Innervation. In der gesamten Kontrollkohorte ließen sich ebenfalls keine Korrelationen zwischen cornealer und kutaner Innervation feststellen.

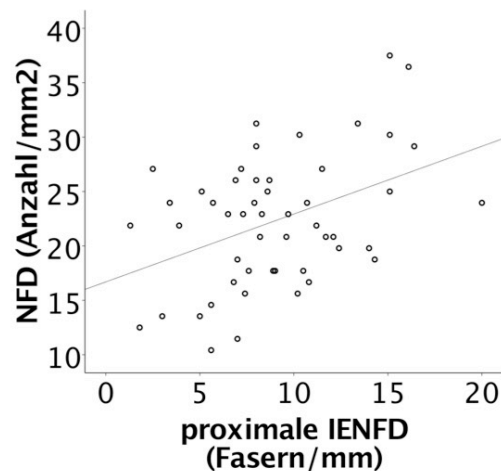


Abbildung 7: Korrelation in der Patientinnenkohorte zwischen der proximalen IENFD und der NFD.

Die Korrelation wurde mittels Spearman Test berechnet. Abkürzungen: IENFD=intraepidermale Nervenfaserdichte, NFD=Nervenfaserdichte. Korrelationskoeffizient 0,337. * $p < 0,05$

Wenn man die größere Gruppe von Patientinnen betrachtet, bei denen eine reduzierte IENFD (nur distal, nur proximal und generalisiert reduziert) gemessen wurde, wiesen diese Unterschiede zu den gesunden Kontrollen hinsichtlich der NFD ($p < 0,01$), NBD ($p < 0,05$) und der NFL ($p < 0,01$) auf

(Abbildung 8). Diese Unterschiede zeigten sich nicht bei den Patientinnen mit normaler IENFD.

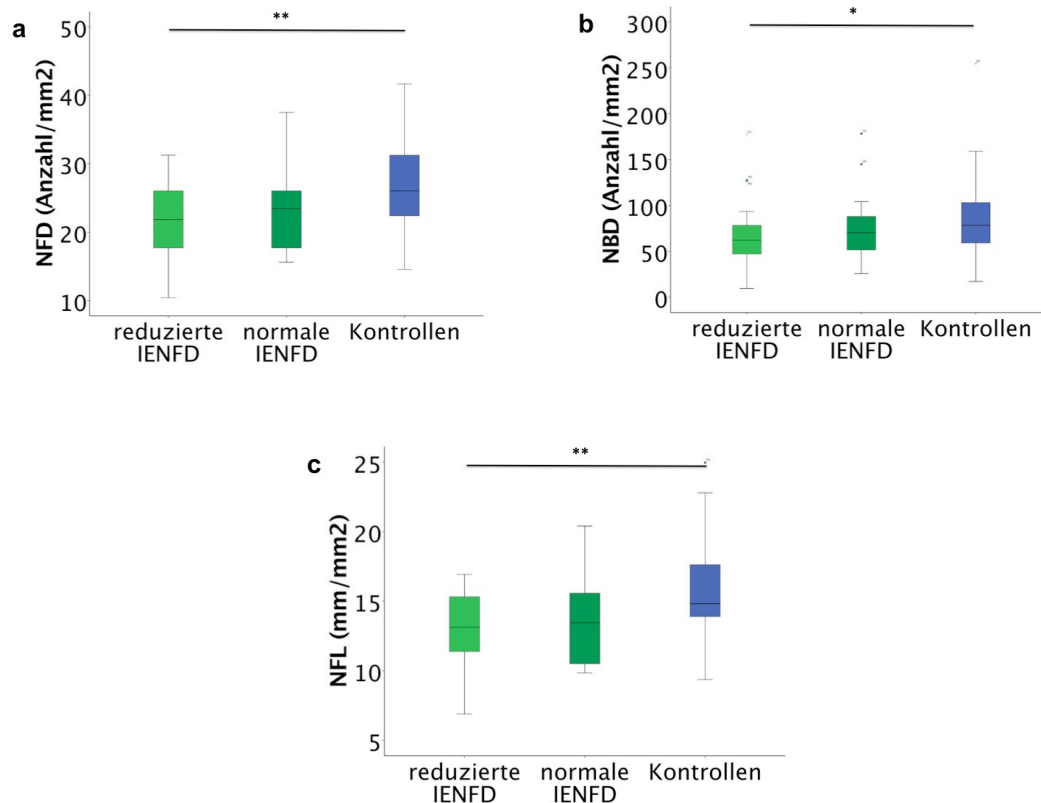


Abbildung 8: Patientinnen mit reduzierter IENFD (n=33) zeigen niedrigere Parameter in der CCM: a) der NFD, b) der NBD und c) der NFL im Vergleich zu Patientinnen mit normaler IENFD (n=18) und gesunden Kontrollen (n=35).

Daten zeigen Mediane und Range. Für die Berechnung der Signifikanz wurde der Mann-Whitney-U Test verwendet. Abkürzungen: IENFD=intraepidermale Nervenfaserdichte, NBD=Nervenastdichte, NFD=Nervenfaserdichte, NFL=Nervenfaserlänge. *p<0,05, **p<0,01.

3.4.2 Patientinnen mit generalisiert reduzierter IENFD zeigen stärkere Beeinträchtigung durch Schmerz

Unter allen nach der Hautbiopsie eingeteilten Subgruppen kristallisierte sich eine Gruppe heraus, die sich von den Patientinnen mit normaler Hautinnervation unterschieden.

Die Gruppe mit generalisiert reduzierter IENFD wies die höchste aktuelle Schmerzstärke auf der NRS auf (7, 4-9; p<0,05). Der Gerbershagen Score war bei diesen Patienten höher (3, 3-3; p<0,05) und zeigte damit einen höheren

Chronifizierungsgrad, was eine erfolgreiche Therapie schwieriger macht. Außerdem gaben diese Patientinnen deutlich höhere Werte auf der ADS an (36, 17-45; $p < 0,01$), was als Hinweis auf Depression gedeutet werden kann. Diese Patientinnen hatten zudem den höchsten BMI (27, 20-36). Der Schmerzcharakter wurde hauptsächlich als drückend beschrieben. Mehr als die Hälfte (63%) der Patientinnen nahmen ≥ 2 Medikamente ein. In der Gruppe der Patientinnen mit normaler IENFD nahmen über die Hälfte ≤ 1 Medikament ein.

Die Messungen der PREP, der cornealen Innervation, der Schirmer Test I, die Ästhesiometrie, die Messung mit der QST und pleasant touch, als auch das Alter und die Schmerzdauer unterschieden sich nicht im Vergleich zu den FMS Patientinnen mit normaler kutaner Innervation. Auch die anderen Subgruppen wiesen hier keine Unterschiede zu den Patientinnen mit normaler IENFD auf.

4 Diskussion

4.1 Überblick

In unserer Studie untersuchten wir ein großes Kollektiv an FMS Patientinnen mit fünf verschiedenen Kleinfasertests und verglichen diese mit gesunden Kontrollprobandinnen. Es zeigten sich Veränderungen der small fibers hinsichtlich der Morphologie und der Funktion mit unterschiedlicher Ausprägung. Mittels der Ergebnisse zur Hautinnervation konnten Subgruppen gebildet und diese in Korrelation zu den anderen Kleinfaseruntersuchungen gesetzt werden. Es wurde eine Subgruppe gefunden, die eine stärkere Schmerzbeeinträchtigung aufweist und besondere Charakteristika zeigt. Die Ergebnisse unterstützen die Hypothese der Beteiligung des peripheren Nervensystems an der Pathologie des FMS.

4.2 Unterschiedliche Ausprägung der Kleinfaserpathologie

Die QST dient dazu, die kleinkalibrigen Nervenfasern und auch die dick-bemerkten A β -Fasern auf ihre Funktion zu untersuchen. Im Gegensatz zu

unserer Vorgängerstudie und einigen weiteren Studien konnten wir in unserem Kollektiv keine angehobenen thermischen Detektionsschwellen finden (Üçeyler et al., 2013b; Doppler et al., 2015; Ramirez et al., 2015; Leinders et al., 2016). Interessanterweise stellte sich sogar eine erniedrigte Schwelle für den Kälteschmerz dar. Diese Überempfindlichkeit gegenüber Kälte wurde bereits in der Literatur beschrieben (Hurtig et al., 2001; Mihailova et al., 2015). Konform mit unserer Vorgängerstudie zeigte sich auch in dieser Studie eine angehobene mechanische Detektionsschwelle (Üçeyler et al., 2013b). Deutlich bildete sich zudem eine angehobene mechanische Schmerzschwelle ab. Diese Ergebnisse lassen auf eine Beeinträchtigung der small fibers schließen. Die veränderten Schwellen für CPT und PPT können als Ausdruck einer gemeinsamen Dysfunktion von A δ - und C-Fasern gedeutet werden (Rolke et al., 2006). Die MPT projiziert sich auf die A δ -Fasern (Rolke et al., 2006). Die veränderte Wahrnehmung der mechanischen Detektionsschwelle würde für eine Dysfunktion im Bereich der dick-bemerkten Nervenfasern sprechen, obwohl sich weder in der klinischen Untersuchung, noch in der Neurographie Zeichen dafür fanden. Eine mögliche Erklärung für diese angehobenen Schwelle mag die Beeinträchtigung der CT Fasern sein (Olausson et al., 2002). Diese unmyelinisierten kleinen Nervenfasern, die durch einen leichten Pinselstrich z.B. am Unterarm aktiviert werden können, zeigten eine Dysfunktion in unserer Kohorte. Deutlich mehr Patientinnen empfanden die Berührung als neutral bis unangenehm im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. In einer aktuelleren Studie (Nagi et al., 2015) konnten ebenso angehobene taktile Schwellen bei intakten myelinisierten Fasern unter Ausschaltung der C-Fasern zeigen. Zudem war eine mechanische Detektion trotz Blockade der myelinisierten Fasern möglich. Beide Funde deuten auf die Beteiligung der CT Fasern an mechanischen Empfindungen hin.

Weitere Hinweise auf eine funktionelle Veränderung der A δ -Fasern fanden wir, wie bereits vorbeschrieben (Üçeyler et al., 2013b), im Sinne einer Reduktion der PPA bei der PREP Messung. Verminderte PREP Amplituden wurden bereits für verschiedene Erkrankungen mit Kleinfaserbeteiligung, wie z.B. Diabetes (Mueller et al., 2010), HIV assoziierte Neuropathie (Katsarava et al.,

2006; Obermann et al., 2008), M. Fabry (Üçeyler et al., 2013a), Hepatitis C Infektion (Yoon et al., 2011), Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie (Ferrari et al., 2010) und auch bereits beim FMS (Üçeyler et al., 2013b) beschrieben. Zudem fand sich am Fuß jeweils eine Verkürzung der N₁-und P₁-Latenzen; im Gesicht jedoch eine Verlängerung der N₁-Latenz. Die Latenzen wurde teilweise als normal (Üçeyler et al., 2013a) und aber auch als verlängert (Katsarava et al., 2006; Obermann et al., 2008; Mueller et al., 2010; Yoon et al., 2011; Üçeyler et al., 2013b) beschrieben. Deren genaue Interpretation bleibt noch ungeklärt, jedoch geben die Ergebnisse Hinweise darauf, dass verlängerte Latenzen auch als Bestandteil der Beeinträchtigung von A δ -Fasern gedeutet werden können. In unserer Kohorte zeigte sich jedoch nur nach Stimulation im Gesicht eine Verlängerung der N₁-Latenz. Nach Stimulation am Fuß waren die Latenzen im Vergleich zu den Kontrollen verkürzt. Bei FMS Patienten wurden über die letzten Jahre hinweg mittels Laser-evozierter Potentiale unterschiedliche Ergebnisse gefunden: Widersprüchlich zu unserer Arbeit wurden höhere Amplituden beschrieben als bei Kontrollen und dies vor allem mit einer stärkeren Aktivierung des zentralen Nervensystems auf schmerzhafte Stimuli erklärt (Gibson et al., 1994; de Tommaso et al., 2011; de Tommaso et al., 2017). Eine andere Studie (de Tommaso et al., 2014b) beschreibt jedoch wie unsere Vorgängerstudie (Üçeyler et al., 2013b) eine Amplitudenreduktion. Ein Vergleich bleibt bei unterschiedlicher Methodik jedoch schwierig. Insgesamt ist die Amplitudenreduktion als deutlichstes Zeichen der Dysfunktion auf Ebene des peripheren Nervensystems und speziell der A δ -Fasern zu werten.

Mit der Hautstanzbiopsie, einer invasiven Methode zur Quantifizierung der small fibers, konnten wir in unserer Kohorte bei über der Hälfte der Patientinnen verminderte intraepidermale Nervenfasern nachweisen. Diese Gruppe ließ sich in weitere Subgruppen mit unterschiedlicher Ausprägung der Kleinfaserreduktion einteilen. Bereits unsere Vorgängerstudie (Üçeyler et al., 2013b) fand diese Reduktion bei einem Teil der Patienten. Auch andere Arbeitsgruppen konnten diese Befunde bei FMS Patienten reproduzieren (Oaklander et al., 2013; Caro and Winter, 2014; Giannoccaro et al., 2014; Kosmidis et al., 2014; Levine and Saperstein, 2015). Über die letzten Jahre

hinweg wurde immer mehr die periphere Beteiligung des Nervensystems an der Entstehung des FMS und deren typischer Schmerzsymptomatik in Betracht gezogen und untersucht (Lawson et al., 2018). Die Hautbiopsie ist zur Darstellung dieser eine sehr gute Methode (Lauria et al., 2010). In unserer Kohorte zeigte sich eine weitere interessante Einteilung von normaler IENFD über nur distal oder nur proximal reduziert bis hin zu generalisiert reduzierter kutaner Innervation.

Die CCM stellt im Gegensatz zur Hautstanzbiopsie eine nicht-invasive Untersuchungsmethode dar, um die Morphologie der small fibers zu untersuchen. Zum Einsatz kam sie bereits bei Erkrankungen wie M. Fabry (Tavakoli et al., 2009), Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung (Tavakoli et al., 2012; Khan et al., 2018) und bei frühzeitiger Erkennung von diabetischer Neuropathie (Tavakoli et al., 2010; Ahmed et al., 2012; Jiang et al., 2016; Chen et al., 2017; Perkins et al., 2018). Sie zeigte sogar bereits Veränderungen bei gestörter Glukosetoleranz (Azmi et al., 2015). Auch FMS Patienten wurden mit der CCM untersucht. Eine Studie fand bei FMS Patientinnen im Vergleich zu gesunden Kontrollen dünnere Nervenfasern des Stromas und eine Verminderung der Nervenfaserdichte des subbasalen Nervenplexus (Ramirez et al., 2015). Eine weitere Studie zeigte corneale Auffälligkeiten bei ca. der Hälfte der Patienten (Oudejans et al., 2016). Es wurden die gleichen Parameter wie in unserer Studie für den subbasalen Nervenplexus gemessen: die NFL, NFD und NBD. Unsere Studie lieferte konforme Ergebnisse mit den vorhergehenden Studien.

4.3 Bildung von Subgruppen unter FMS Patientinnen

Es wurden bereits mehrere Versuche unternommen, FMS Patienten in Subgruppen zu unterteilen. Eine Studie (Yim et al., 2017) teilte eine große Kohorte von Patienten in vier Subgruppen anhand von Schmerz, physischen, sozialen und psychologischen Faktoren ein. Diese zeigten verschiedene klinische Symptome und Medikamentenprofile auf, sodass dieser Einteilung eine besondere Bedeutung im Hinblick auf die richtige Behandlung zukommt.

Auch andere Studien betonten, dass unterschiedliche zugrunde liegende Mechanismen den Therapieansatz entscheidend mit beeinflussen: Eine weitere Studie teilte die FMS Patienten ebenso in vier Subgruppen ein, je nach Auffälligkeiten in der CCM und QST (Oudejans et al., 2016). Eine aktuelle große Studie (Bartley et al., 2018) teilte 256 FMS Patienten in drei Subgruppen ein. Die Einteilung erfolgte anhand von Tagebucheinträgen über Zeiträume von bis zu 154 Tagen, die die Art des Schmerzes und Ausmaß von Fatigue, Angst und depressiver Stimmung beinhalteten. Weitere Merkmale, nach denen FMS Patienten eingeteilt wurden, waren: nach diagnostischen Kriterien (Segura-Jimenez et al., 2016), physischen, kognitiven sowie psychologischen Faktoren (Follick et al., 2016), Persönlichkeit (Torres et al., 2013) und psychischen und laborchemischen Daten (Loevinger et al., 2012).

Die erwähnten Studien, wie auch unsere zeigen, dass die Population der FMS Patienten sehr heterogen ist und geben Hinweise, dass deren Einteilung und Erkennung von großer Bedeutung für unterschiedliche Therapiekonzepte sein könnte. Aktuell ist die Charakterisierung in Subgruppen noch Studien vorbehalten, jedoch legt die steigende Anzahl an wissenschaftlichen Arbeiten nahe, dass dies in Zukunft auch in der klinischen Praxis von Relevanz sein wird.

Neben einer bereits erwähnten Studie (Oudejans et al., 2016) teilte auch eine andere aktuelle Studie (Lodahl et al., 2018) FMS Patientinnen auf der Basis von Veränderungen der small fibers in Subgruppen ein. Im Gegensatz zur Annahme, dass die in vielen Studien nachgewiesene Pathologie der A δ - und C-Fasern bei einem Teil der FMS Patientinnen nicht als ein anderes Krankheitsbild im Sinne einer Small Fiber Neuropathie (SFN) gedeutet werden sollte (Doppler et al., 2015; Üçeyler, 2016), besagt diese Studie, dass die gefundene Kleinfaserpathologie als SFN gewertet werden kann und somit einer anderen Behandlung als das FMS bedarf. Von insgesamt 39 FMS Patienten, die die modifizierten ACR Kriterien von 2010 erfüllten, wurde bei 14 Teilnehmern die Diagnose einer SFN mittels Fragebogen auf Symptome, distaler Hautbiopsie oder autonomer Funktionstestung gesichert. Eine

Problematik bei dieser Feststellung wird aber auch von den Autoren diskutiert. Nach den ACR Kriterien kann die Diagnose des FMS nur gestellt werden, wenn jegliche andere Ursache, die die Symptomatik erklären könnte, ausgeschlossen werden kann. Die Stellung der Diagnose einer SFN würde diesem Diagnosekriterium widersprechen.

Wir deuten in dieser, wie auch in unserer vorherigen Studie (Üçeyler et al., 2013b) die Beeinträchtigung der small fibers beim FMS als Kleinfaserpathologie (Small Fiber Pathologie=SFP), was einen ätiologischen Erklärungsansatz mit der Beteiligung des peripheren Nervensystems beim FMS darstellt. Unsere Kohorte wurde sorgfältig auf bekannte Ursachen, die zu einer Schädigung der small fibers führen können, wie Diabetes oder gestörte Glukosetoleranz, Schilddrüsendysfunktionen, Vitamin B12 Mangel, Alkoholabusus und Krebserkrankungen gescreent (Tavee and Zhou, 2009; Hovaguimian and Gibbons, 2011; Themistocleous et al., 2014; Levine and Saperstein, 2015).

Ein weiterer Hinweis, dass die in unserer Kohorte gefundene SFP nicht einer SFN entspricht, ist, dass die SFN normalerweise mit einer längenabhängigen Faserreduktion einhergeht (Terkelsen et al., 2017). In unserer Population war die Subgruppe mit rein distal reduzierter Faserdichte jedoch am kleinsten. Deutlich mehr Patientinnen wiesen eine proximale oder generalisierte Reduktion in der Hautbiopsie auf.

Wir fanden unter den FMS Patientinnen vier Subgruppen anhand der kutanen Innervationsmuster. Die Gruppe mit generalisiert verminderter IENFD hob sich besonders ab. Sie zeigte eine stärkere Beeinträchtigung, gemessen an Fragebogen-Scores, Schmerzstärke und Anzahl der zur Behandlung angewendeter Medikamente. Diese Gruppe könnte somit auch gesondert betrachtet werden, was Therapieeinstellung und -eskalation betrifft.

Zu diskutieren bleibt weiterhin noch die Tatsache, dass bei der Hautbiopsie, wenn man die gesamte Patientenpopulation mit der Kontrollgruppe vergleicht, lediglich eine Verminderung der proximalen IENFD, nicht aber der distalen IENFD nachzuweisen war. Diese Daten stehen im Gegensatz zu denen unserer

Vorgängerstudie (Üçeyler et al., 2013b). Ein möglicher Erklärungsansatz liegt in der mehr als doppelt so hohen Anzahl an Kontrollbiopsien für die distale Entnahmestelle. Auch in unserer Studie ist eine Tendenz zu einer Verminderung der distalen Fasern im Vergleich zu den Patientinnen zu sehen, jedoch möglicherweise aufgrund der geringeren Anzahl der Kontrollen nicht signifikant.

4.4 Korrelationen zwischen der cornealen und kutanen Innervation

Eine unserer Hypothesen war, eine Korrelation zwischen der Innervation des Auges und der Haut nachzuweisen. Einige Studien (Mehra et al., 2007; Tavakoli et al., 2013) zeigten bereits, dass die CCM eine beginnende Nervendegeneration und -regeneration deutlich früher nachweisen kann als die Hautbiopsie. Zudem ist die Methode nicht invasiv, leicht reproduzierbar, einfach und schnell durchzuführen und lässt eine bessere Einschätzung über die Nervenfasern zu als eine Biopsie an zwei isolierten Stellen. Die CCM könnte somit ein guter künftiger Kandidat sein, zumindest bei bestimmten Fragestellungen die Hautbiopsie als Standardmethodik zur Evaluierung von Kleinfaserschädigungen abzulösen (Bucher et al., 2015; Chen et al., 2015).

Wir konnten in unserer Kohorte eine Korrelation zwischen der proximalen IENFD und der NFD zeigen. Eine Assoziation zwischen den anderen Parametern der CCM und der Hautstanzbiopsie konnten wir nicht nachweisen. Eine andere Studie, die Patienten mit einer SFN mittels Hautbiopsie und CCM untersuchte, konnte keinerlei Assoziationen zwischen kutaner und cornealer Innervation aufzeigen (Bucher et al., 2015). Die Autoren erklären das vor allem mit der unterschiedlichen Methodik. Des Weiteren wird die fehlende Korrelation mit einer möglichen fleckförmigen Manifestation der Kleinfaserpathologie an verschiedenen Organen erklärt (Ziegler et al., 2014), die an verschiedenen Stellen des Körpers zu unterschiedlichen Zeitpunkten bestehen kann und dort auch nicht gleichzeitig nachweisbar sein kann/muss.

Man kann argumentieren, dass es Gründe für, wie auch gegen die Annahme einer Korrelation von cornealen und kutanen Nervenfasern gibt. Beide

Methoden untersuchen die Morphologie der small fibers. Und beide Methoden visualisieren die distalen Endigungen dieser Nervenfasern. Die CCM (Kobayashi et al., 2006; Lagali et al., 2018), wie auch die Hautbiopsie (Pereira et al., 2016) stellen die unmyelinisierten C-Fasern dar. Die CCM untersucht diese an einer der proximalsten Stellen des Körpers, am Auge. Die Hautbiopsie an den Extremitäten und somit deutlich distaler. Interessant ist, dass also in unserer Studie die kutane Innervation an der proximalen Entnahmestelle, nämlich am Oberschenkel, mit der NFD des Auges korreliert.

4.5 Schmerztypen beim FMS

Die genaue Ätiologie des Schmerzes beim FMS bleibt weiterhin unklar. Unsere Studie trägt einen Teil dazu bei, pathophysiologisch den Entstehungsansatz im peripheren Nervensystem zu stützen. Aber nicht nur die Ätiologie ist noch nicht vollständig erforscht, sondern auch die Einteilung in Schmerztypen stellt eine Herausforderung dar. In die früheren Entitäten, nach der „International Association for the Study of Pain“ (IASP), von Nozizeptiven und Neuropathischen Schmerz ließ sich das FMS nicht einteilen; jedenfalls nicht diejenigen Patienten, die keine SFP aufweisen. Für einen neuropathischen Schmerz muss eine Läsion oder eine Erkrankung des somatosensorischen Nervensystems vorliegen. Ca. die Hälfte der Patientenpopulation mit Auffälligkeiten z.B. in den Kleinfasertests könnte in diesen Schmerztyp eingeteilt werden. Die einzige weitere mögliche Einteilung neben der unbefriedigenden Variante von „unbekannte Ursache bzw. idiopathisch“, war der nozizeptive Schmerz. Für diesen muss wiederum das Kriterium erfüllt sein, dass ein Schaden von nicht-neuralem Gewebe vorliegt und eine Aktivierung von Nozizeptoren. Somit blieb, bei nicht bestehendem Gewebeschaden, für die andere Hälfte der FMS-Population nur die Einteilung in „unbekannte Ursache bzw. idiopathisch“. Bereits 2016 wurde auf diese Problematik hingewiesen und eine dritte Einteilungsmöglichkeit gefordert (Kosek et al., 2016). In der neuen Definition der IASP wurde diese als noziplastischer Schmerz eingeführt: Schmerz, der von einer veränderten Nozizeption ausgeht, ohne vorliegenden Gewebeschaden, der die peripheren Nozizeptoren aktiviert und ohne

Nachweise einer Läsion des somatosensiblen Nervensystems. In diese neue Schmerzentität lässt sich nun der Anteil an FMS Patienten ohne SFP einteilen.

4.6 Limitationen der Studie

Unsere Studie weist ein paar Limitationen auf. Die QST beispielsweise ist eine Methode, die sich gut reproduzieren lässt, jedoch bleibt sie subjektiv (Dyck et al., 2014). Bezüglich der Augenuntersuchungen hätte die Verwendung eines Non-Kontakt Ästhesiometers präzisere Werte liefern können (Murphy et al., 1998). Der Schirmer Test objektiviert die Trockenheit des Auges. Der hier verwendete Schirmer Test I (ohne Anästhetikum) zeigt vor allem die Tränenproduktion auf einen Reiz hin. Somit kann bei Probanden mit sehr trockenen Augen die Tränenproduktion auf einen Reiz hin sehr ausgeprägt ausfallen und fälschlicherweise nicht als trockenes Auge gewertet werden. Als objektiver und zuverlässiger gilt der Schirmer Test mit Anästhetikum (Li et al., 2012).

4.7 Stärken der Studie und Ausblick

Viele Gruppen arbeiten aktuell an der Erforschung der Kleinfaserpathologie beim FMS mit Hilfe von Kleinfasertests. Wir erfassten in einer sorgfältig rekrutierten Patientengruppe umfangreich klinische Daten, die uns die Unterteilung der heterogenen Kohorte an Patientinnen in vier verschiedene Subgruppen ermöglichte. Eine Gruppe mit stärkerer Schmerzbeeinträchtigung und generalisierter Nervendegeneration hob sich hervor. Alle Untersuchungen des Studiendesigns wurden jeweils verblindet ausgewertet und gewährleisteten somit eine hohe Objektivität.

Unsere Studie liefert einen wichtigen Beitrag ätiologisch den Erklärungsansatz der Beeinträchtigung des peripheren Nervensystems beim FMS zu stützen. Wir konnten Kleinfaserpathologie hinsichtlich der Morphologie und der Funktion nachweisen. Die Unterteilung in Subgruppen könnte nicht nur hinsichtlich der Diagnostik, aber insbesondere auch der Therapie in der Zukunft eine wichtige Rolle spielen.

5 Zusammenfassung

Das FMS ist ein Schmerzsyndrom, das ätiologisch trotz intensiver Forschung bis heute noch nicht vollständig aufgeklärt werden konnte. Neben der Ursachensuche im zentralen Nervensystem werden immer mehr Studien veröffentlicht, die Veränderungen im peripheren Nervensystem berichten. Auch unsere Studie untersuchte bei FMS Patientinnen die kleinkalibrigen Nervenfasern im peripheren Nervensystem.

Unsere Kohorte bestand insgesamt aus 53 Patientinnen und 35 Kontrollpersonen, die sorgfältig auf die häufigsten anderen Ursachen für Kleinfaserschädigung gescreent wurden. Für die Untersuchungen verwendeten wir Fragebögen bezüglich des Schmerzcharakters und -ausprägung sowie der Schmerzbewältigung und Einschränkungen durch Schmerz. Die small fibers untersuchten wir in der Haut auf funktioneller und morphologischer Ebene und mit einer speziellen Untersuchungsmodalität die Morphologie der cornealen Nervenfasern.

Im Unterschied zu den Kontrollen wiesen die Patientinnen Beeinträchtigungen der small fibers auf. Im speziellen zeigten sich Unterschiede der thermischen und mechanischen Detektions- und Schmerzschwellen in der QST, erniedrigte Amplituden gemessen mit den PREP, verminderte proximale IENFD in der Hautstanzbiopsie und verminderte NFL und NFD in der cornealen Innervation im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Des Weiteren konnten wir aus der heterogenen Patientenpopulation anhand von unterschiedlichen Nervenfaserdichten der Haut eine Subgruppe mit generalisierter Reduktion der Hautinnervation identifizieren, die besonders schwer betroffen ist. Diese Subgruppenanalysen können künftig von großer Bedeutung bezüglich der Therapiewahl und -eskalation sein.

6 Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
ADS	Allgemeine Depressionsskala
BMI	Body Mass Index
CES-D	Center for Epidemiological Studies Depression Scale
CCM	Corneale confocale Mikroskopie
CDT	Cold detection treshold
CPT	Cold pain treshold
CT	C-taktil
DMA	Dynamic mechanical allodynia
DFNS	Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz
FA	Familienanamnese
FIQ	Fibromyalgia Impact Questionnaire
FMS	Fibromyalgie-Syndrom
GCPS	Graded Chronic Pain Scale
HbA1c	Glykosyliertes Hämoglobin
HPT	Heat pain threshold
HRT	Heidelberg Retina Tomograph
IENFD	Intraepidermale Nervenfaserdichte
MDT	Mechanical detection threshold
MPS	Mechanical pain sensitivity

MPSS	Mainzer Stadienmodell der Schmerzchronifizierung
MPT	Mechanical pain threshold
MRT	Magnetresonanztomographie
N1	Erster negativer Peak
NBD	Nervenastdichte
NFD	Nervenfaserdichte
NFL	Nervenfaserlänge
NPSI	Neuropathic Pain Symptom Inventory
NRS	Numerische Ratingskala
OSDI	Ocular Surface Disease Index
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
P1	Erster darauffolgender positiver Peak
PCS	Pain Catastrophizing Scale
PGP	Pan-axonalen Marker protein-gene product
PHS	Paradoxical heat sensation
PPA	Peak-to-Peak Amplitude
PPT	Pressure pain threshold
PREP	Schmerz-assoziierten elektrisch-evozierten Potenziale (pain-related evoked potentials)
QST	Quantitative sensorische Testung
S/R	Stimulus/Response
SSS	Symptom Severity Score

TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
TSL	Thermal sensory limen
WDT	Warm detection threshold
WPI	Widespread pain Index
VDT	Vibration detection threshold
WUR	Wind-up ratio
ZNS	Zentrales Nervensystem

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Rekrutierungsalgorithmus der Studienteilnehmerinnen.....	S. 9
Abbildung 2: Ergebnisse der quantitativen sensorischen Testung. Veränderte thermische und mechanische Detektions- und Schmerzschwellen bei FMS Patientinnen.....	S. 21
Abbildung 3: Niedrigere PPA nach Stimulation a) des Gesichts und b) des Fußes.....	S. 22
Abbildung 4: Verlängerte N ₁ -Latenz nach Stimulation a) des Gesichts und verkürzte N ₁ - und P ₁ -Latenzen nach Stimulation b) des Fußes.....	S. 22
Abbildung 5: Verminderte proximale IENFD der Patientinnen im Vergleich zu gesunden Kontrollen.....	S. 24
Abbildung 6: Niedrigere a) NFD und b) NFL der Patientinnen im Vergleich zur Kontrollkohorte.....	S. 25
Abbildung 7: Korrelation in der Patientinnenkohorte zwischen der proximalen IENFD und der NFD.....	S. 26
Abbildung 8: Patientinnen mit reduzierter IENFD (n=33) zeigen niedrigere Parameter in der CCM: a) der NFD, b) der NBD und c) der NFL im Vergleich zu Patientinnen mit normaler IENFD (n=18) und gesunden Kontrollen (n=35).....	S. 27

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienkohorte.....	S. 42
Tabelle 2: Ergebnisse der Fragebögen der Studienkohorte.....	S. 20
Tabelle 3: Übersicht über die PREP Ergebnisse.....	S. 23
Tabelle 4: Subgruppendarstellung der unterschiedlichen Innervationsmuster.....	S. 43

6.4 Tabellen

	FMS (n=53)	Kontrollen^a (n=35)
Männer, Frauen	0, 53	0, 37
Alter (Jahre)	52 (24-75)	50 (26-65)
FMS Kriterien erfüllt		/
- ACR 1990	- 45/53	
- ACR 2010	- 53/53	
- German S3 guideline	- 53/53	
Gewicht (kg)	70 (48-107)	64 (47-87)
Größe (cm)	164 (154-175)	167 (155-180)
BMI (kg/m ²)	24 (16-36)	22 (17-29)
Zeit seit Diagnosestellung (Jahre)	3 (<1 Monat-35)	/
Schmerzdauer (Jahre)	15 (1-56)	/
Aktuelle Schmerzintensität (NRS)	5 (0-9)	/
Schmerzbedingt berentet	9/53	/
Autoimmunerkrankung	10/53	/
Autonome Dysfunktion	32/53	/
Life event	29/53	/
Positive FA für chronische Schmerzen	19/53	/
Vitamin D Mangel	37/53	10/13

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienkohorte

Daten geben Mediane und in Klammern Range an. Kontrollen für corneale confocale Mikroskopie rekrutiert. Für die Berechnung der Signifikanz wurde der Mann-Whitney-U Test verwendet. Abkürzungen: ACR=American College of Rheumatology; BMI=body mass index; FA=Familienanamnese; FMS=Fibromyalgiesyndrom; NRS=Numerische Rating Skala

Subgruppenvergleich FMS vs Kontrollen	Proximal red. IENFD (n=19)	Distal red. IENFD (n=7)	Generalisiert red. IENFD (n=8)	Normale IENFD (n=18)	Abnorme IENFD (n=34)^a
Alter [Jahren]	49 (40-66)	53 (31-75)	54 (36-63)	56 (24-66)	51 (31-75)
BMI [kg/m ²]	24 (17-34)	24 (16-29)	27 (20-36)	22 (17-34)	25 (16-36)
Zeit seit Diagnosestellung [Jahre]	3 (0-15)	2 (1,5-35)	3 (0,7-9)	4,5 (0-14)	3 (0-35)
Schmerzdauer [Jahre]	11 (1-36)	18 (3-56)	14 (3-35)	14 (2-36)	15 (1-56)
Life Event [Jahre]	9 (47%)	6 (86%)	4 (50%)	10 (56%)	19 (56%)
Aktuelle Schmerzstärke NRS	5 (1-7)	5 (0-8)	7 (4-9)	4 (2-9)	5 (0-9)
Schmerzlokalisierung					
- generalisiert	8 (42%)	5 (71%)	4 (50%)	11 (61%)	17 (50%)
- proximal	8 (42%)	1 (14%)	4 (50%)	6 (33%)	13 (38%)
- distal	1 (5%)	0	0	1 (6%)	1 (3%)
- keine Einteilung möglich	2 (10%)	1 (14%)	0	0	3 (9%)

Schmerzverteilung								
- R=L	14 (74%)	6 (86%)	5 (63%)	n=1 fehlend	25 (74%)			
- R>	4 (21%)	1 (14%)	1 (13%)		6 (18%)			
- R<L	1 (5%)	0	2 (25%)		3 (9%)			
Schmerzart								
- Dauerschmerz mit Schmerzattacken	14 (74%)	4 (57%)	6 (75%)	13 (72%)	24 (71%)			
- Dauerschmerz	3 (16%)	3 (43%)	2 (25%)	2 (11%)	8 (24%)			
- Attacken	2 (11%)	0	0	3 (17%)	2 (6%)			
Schmerzcharakteristika								
- drückend	9 (47%)	4 (57%)	5 (63%)	6 (33%)	18 (53%)			
- brennend	6 (31%)	3 (43%)	1 (13%)	11 (61%)	10 (29%)			
- stechend	7 (37%)	3 (43%)	0	7 (39%)	10 (29%)			
Schmerzmedikation								
- keine	4 (21%)	1 (14%)	2 (25%)	4 (22%)	7 (21%)			
- ein Medikament	6 (32%)	3 (43%)	1 (13%)	10 (56%)	10 (29%)			
- zwei Medikamente	7 (37%)	3 (43%)	3 (43%)	3 (17%)	13 (38%)			
- >2 Medikamente	2 (11%)	0	2 (25%)	1 (6%)	4 (12%)			

NPSI [Summenscore]	0,46 (0,18-0,7)	0,32 (0,17-0,53)	0,42 (0,3-0,72)	0,41 (0,15-0,72)	0,43 (0,17-0,72)
GCPS [Grad]	2 (2-4)	2 (1-2)	2 (2-4)	2 (1-4)	2 (1-4)
PCS [Summenscore]	23 (7-41)	24 (13-33)	27 (14-38)	22 (0-30)	25 (7-41)
ADS [Score]	28 (11-48)	23 (10-44)	36 (17-45)	17 (3-44)	28 (10-48)
FIQ [Summenscore]	52 (36-68)	43 (28-53)	56 (36-70)	47 (20-64)	51 (28-70)
Gerbershagen Grad	3 (2-3)	3 (2-3)	3 (3-3)	3 (2-3)	3 (2-3)
OSDI [Score]	23 (0-81)	25 (0-65)	15 (5-52)	23 (0-58)	25 (0-81)

Kleinfaseruntersuchungen							
QST							
- CDT	0,08 (-1,38-1,34)	0,13 (-0,57-1,17)	0,38 (-1,31-1,12)	0,38 (-1,5-1,3)	0,2 (-1,38-1,34)		
- WDT	-0,19 (-1,37-0,92)	-0,21 (-1,3-1,14)	0,07 (-1,09-1,69)	-0,67 (-1,27-1,11)	-0,11 (-1,37-1,69)		
- TSL	0,38 (-0,58-3,06)*	-0,15 (-1-1,12)	0,9 (-0,74-3,3)*	-0,18 (-0,72-1,5)	0,57 (-1-3,3)**		
- PHS	0,44 (-2,94-0,44)	0,44 (-0,69-0,44)	0,44 (0,44-0,44)	0,44 (-2,94-0,44)	0,44 (-2,94-0,44)		
- CPT	-0,17 (-0,77-2,06)	-0,48 (-0,77-1,47)	0,59 (-0,77-1,32)	0,17 (-0,77-2,09)*	-0,14 (-0,77-2,06)		
- HPT	0,3 (-0,94-1,57)	-0,03 (-1,07-0,98)	0,05 (-0,5-2,86)	-0,02 (-0,64-2,06)	0,15 (-1,07-2,86)		
- MDT	-0,78 (-2,4-1,36)**	-0,67 (-1,62-0,78)	-1,08 (-1,86-0,25)**	-0,82 (-2,28-1,01)**	-0,9 (-2,4-1,36)***		
- MPT	-0,67 (-2,59-1,02)**	-1,14 (-2,88-0,44)**	-0,76 (-2,01-0,27)*	-0,67 (-2,88-1,02)*	-0,82 (-2,88-1,02)***		
- MPS	0,3 (-1,28-2,81)	-0,26 (-1,32-1,78)	0,63 (-0,25-1,45)*	0,24 (-1,59-1,8)	0,27 (-1,32-2,81)		
- VDT	0,25 (-3,23-1,12)	-0,62 (-1,34-0,25)*	-0,48 (-1,49-1,12)	-0,04 (-1,49-0,83)	0,03 (-3,23-1,12)		
- PPT	0,52 (-0,34-1,52)*	0,41 (-1,3-1,2)	0,45 (-1,7-2,75)	0,66 (-1,52-2,75)*	0,49 (-1,7-2,75)*		
Pleasant Touch	3 (-7-10)	7 (-2-10)	3 (-3-10)	6 (-1-10)	5 (-7-10)		
PREP							
- Gesicht N ₁	135 (119-193)	143 (128-189)	141 (105-167)	135 (124-166)	137 (105-193)		
- Gesicht P ₁	183 (154-237)	186 (172-285)	179 (168-205)	182 (170-206)	183 (154-285)		
- Gesicht PPA	21 (9-34)*	15 (3-72)	20 (5-42)	16 (7-47)**	20 (3-72)*		

- Fuß N ₁	188 (96-210)	194 (154-232)	177 (83-193)	169 (144-226)	185 (83-232)
- Fuß P ₁	235 (111-277)	227 (206-297)	219 (115-229)	214 (184-272)	227 (111-297)
- Fuß PPA	10 (2-14)**	9 (5-27)*	12 (7-18)*	12 (4-22)*	10 (2-27)**
IENFD [Fasern/mm]					
- distal	7,2 (5,5-12,7)	4,5 (0-5,6)*	4,6 (2,1-5,3)*	8,45 (5,56-14,4)	5,65 (0-12,7)
- proximal	7 (1,3-8,3)***	12,4 (9,6-16,4)	6,1 (2,5-8,2)**	11 (8,6-20)	7,25 (1,3-16,4)**
CCM					
- NFD	22 (10-31)**	21 (19-30)	22 (17-27)*	23 (6-38)	22 (10-31)**
- NBD	48 (10-128)**	78 (31-93)	73 (52-177)	70 (26-178)	62 (10-177)*
- NFL	12 (7-17)**	13 (11-17)	14 (11-16)	13 (10-20)	13 (7-17)**

Tabelle 4: Subgruppendarstellung der unterschiedlichen Innervationsmuster.

Daten geben Mediane und in Klammern Range an. Für die Berechnung der Signifikanz wurde der Mann-Whitney-U Test verwendet.^a Patientinnen mit distal, proximal und generalisiert reduzierter IENFD. Abkürzungen: ADS= Allgemeine Depressionsskala, CCM=Comeale confocale Mikroskopie, BMI=body mass index, CDT=cold detection threshold, CPT=cold pain threshold, FIQ= Fibromyalgia Impact Questionnaire, FMS=Fibromyalgie-Syndrom, GCPS= Graded Chronic Pain Scale, HPT=heat pain threshold, IENFD=intraepidermale Nervenfaserdichte, L=links, MDT=mechanical detection threshold, MPS=mechanical pain sensitivity, MPT=mechanical pain threshold, NBD=Nervenastdichte, NFD=Nervenfaserdichte, NFL=Nervenfaserlänge, NPSI= Neuropathic Pain Symptom Inventory, NRS=numerische Rating Skala, OSDI= Ocular Surface Disease Index, PCS=Pain Catastrophizing Scale, PHS=paradoxical heat sensation, PPA=peak-to- peak amplitude, PPT=pressure pain threshold, PREP=Pain Related Evoked Potentials, QST=Quantitative Sensory Testing, R=rechts, red.=reduziert, TSL=thermal sensory limen, VDT=vibration detection threshold, WDT=warm detection threshold, vs=versus.

n=1 erhielt nur eine distale Biopsie, daher konnte diese Patientin nicht in den Gruppenvergleich eingeschlossen werden.

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 (Subgruppenvergleiche mit gesunden Kontrollen; jeweilige Kontrollgruppe s. Material und Methodenteil der Dissertationsschrift)

6.5 Literaturverzeichnis

- Afari, N., Ahumada, S.M., Wright, L.J., Mostoufi, S., Golnari, G., Reis, V., and Cuneo, J.G. (2014). Psychological trauma and functional somatic syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med* 76, 2-11.
- Ahmed, A., Bril, V., Orszag, A., Paulson, J., Yeung, E., Ngo, M., Orlov, S., and Perkins, B.A. (2012). Detection of diabetic sensorimotor polyneuropathy by corneal confocal microscopy in type 1 diabetes: a concurrent validity study. *Diabetes Care* 35, 821-828.
- Anderberg, U.M., Marteinsdottir, I., Theorell, T., and Von Knorring, L. (2000). The impact of life events in female patients with fibromyalgia and in female healthy controls. *Eur Psychiatry* 15, 295-301.
- Aoki, Y., Inokuchi, R., and Suwa, H. (2013). Reduced N-acetylaspartate in the hippocampus in patients with fibromyalgia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 213, 242-248.
- Arnold, L.M., Hudson, J.I., Hess, E.V., Ware, A.E., Fritz, D.A., Auchenbach, M.B., Starck, L.O., and Keck, P.E., Jr. (2004). Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 50, 944-952.
- Azmi, S., Ferdousi, M., Petropoulos, I.N., Ponirakis, G., Alam, U., Fadavi, H., Asghar, O., Marshall, A., Atkinson, A.J., Jones, W., Boulton, A.J., Tavakoli, M., Jeziorska, M., and Malik, R.A. (2015). Corneal Confocal Microscopy Identifies Small-Fiber Neuropathy in Subjects With Impaired Glucose Tolerance Who Develop Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 38, 1502-1508.
- Bartley, E.J., Robinson, M.E., and Staud, R. (2018). Pain and Fatigue Variability Patterns Distinguish Subgroups of Fibromyalgia Patients. *The Journal of Pain* 19, 372-381.
- Bouhassira, D., Attal, N., Fermanian, J., Alchaar, H., Gautron, M., Masquelier, E., Rostaing, S., Lanteri-Minet, M., Collin, E., Grisart, J., and Boureau, F. (2004). Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain* 108, 248-257.
- Bowling, B. (2017). KANSKI's Klinische Ophthalmologie. Ein systemischer Ansatz. *Elsevir GmbH Deutschland* 8, 165.
- Bucher, F., Schneider, C., Blau, T., Cursiefen, C., Fink, G.R., Lehmann, H.C., and Heindl, L.M. (2015). Small-Fiber Neuropathy Is Associated With Corneal Nerve and Dendritic Cell Alterations: An In Vivo Confocal Microscopy Study. *Cornea* 34, 1114-1119.
- Burckhardt, C.S., Clark, S.R., and Bennett, R.M. (1991). The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol* 18, 728-733.
- Buskila, D., Cohen, H., Neumann, L., and Ebstein, R.P. (2004). An association between fibromyalgia and the dopamine D4 receptor exon III repeat polymorphism and relationship to novelty seeking personality traits. *Mol Psychiatry* 9, 730-731.
- Buskila, D., and Sarzi-Puttini, P. (2006). Biology and therapy of fibromyalgia. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther* 8, 218.
- Cagnie, B., Coppieters, I., Denecker, S., Six, J., Danneels, L., and Meeus, M. (2014). Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. *Semin Arthritis Rheum* 44, 68-75.
- Caro, X.J., and Winter, E.F. (2014). Evidence of abnormal epidermal nerve fiber density in fibromyalgia: clinical and immunologic implications. *Arthritis Rheumatol* 66, 1945-1954.
- Chang, M.H., Hsu, J.W., Huang, K.L., Su, T.P., Bai, Y.M., Li, C.T., Yang, A.C., Chang, W.H., Chen, T.J., Tsai, S.J., and Chen, M.H. (2015). Bidirectional Association Between Depression and Fibromyalgia Syndrome: A Nationwide Longitudinal Study. *J Pain* 16, 895-902.
- Chen, X., Graham, J., Dabbah, M.A., Petropoulos, I.N., Ponirakis, G., Asghar, O., Alam, U., Marshall, A., Fadavi, H., Ferdousi, M., Azmi, S., Tavakoli, M., Efron, N., Jeziorska, M., and Malik, R.A. (2015). Small nerve fiber quantification in the diagnosis of diabetic

- sensorimotor polyneuropathy: comparing corneal confocal microscopy with intraepidermal nerve fiber density. *Diabetes Care* 38, 1138-1144.
- Chen, X., Graham, J., Dabbah, M.A., Petropoulos, I.N., Tavakoli, M., and Malik, R.A. (2017). An Automatic Tool for Quantification of Nerve Fibers in Corneal Confocal Microscopy Images. *IEEE Trans Biomed Eng* 64, 786-794.
- Choi, C.J., Knutsen, R., Oda, K., Fraser, G.E., and Knutsen, S.F. (2010). The Association between Incident Self-reported Fibromyalgia and Non-psychiatric Factors: 25-years Follow-up of the Adventist Health Study. *J Pain* 11, 994-1003.
- Cochet, P., and Bonnet, R. (1961). [Corneal esthesiometry. Performance and practical importance]. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 6, 541-550.
- De Tommaso, M., Federici, A., Santostasi, R., Calabrese, R., Vecchio, E., Lapadula, G., Iannone, F., Lamberti, P., and Livrea, P. (2011). Laser-evoked potentials habituation in fibromyalgia. *J Pain* 12, 116-124.
- De Tommaso, M., Nolano, M., Iannone, F., Vecchio, E., Ricci, K., Lorenzo, M., Delussi, M., Girolamo, F., Lavolpe, V., Provitera, V., Stancanelli, A., Lapadula, G., and Livrea, P. (2014a). Update on laser-evoked potential findings in fibromyalgia patients in light of clinical and skin biopsy features. *J Neurol* 261, 461-472.
- De Tommaso, M., Nolano, M., Iannone, F., Vecchio, E., Ricci, K., Lorenzo, M., Delussi, M., Girolamo, F., Lavolpe, V., Provitera, V., Stancanelli, A., Lapadula, G., and Livrea, P. (2014b). Update on laser-evoked potential findings in fibromyalgia patients in light of clinical and skin biopsy features. *Journal of Neurology* 261, 461-472.
- De Tommaso, M., Ricci, K., Libro, G., Vecchio, E., Delussi, M., Montemurno, A., Lopalco, G., and Iannone, F. (2017). Pain Processing and Vegetative Dysfunction in Fibromyalgia: A Study by Sympathetic Skin Response and Laser Evoked Potentials. *Pain Res Treat* 2017.
- Deutsche Schmerzgesellschaft (2017). Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/145-004.html> [cited: 27.08.2018].
- Doppler, K., Rittner, H.L., Deckart, M., and Sommer, C. (2015). Reduced dermal nerve fiber diameter in skin biopsies of patients with fibromyalgia. *Pain*.
- Dua, H.S., Said, D.G., Messmer, E.M., Rolando, M., Benitez-Del-Castillo, J.M., Hossain, P.N., Shortt, A.J., Geerling, G., Nubile, M., Figueiredo, F.C., Rauz, S., Mastropasqua, L., Rama, P., and Baudouin, C. (2018). Neurotrophic keratopathy. *Prog Retin Eye Res* 66, 107-131.
- Dyck, P.J., Argyros, B., Russell, J.W., Gahnstrom, L.E., Nalepa, S., Albers, J.W., Lodermeier, K.A., Zaffrt, A.J., Dyck, P.J., Klein, C.J., Litchy, W.J., Davies, J.L., Carter, R.E., and Melton, L.J., 3rd (2014). Multicenter trial of the proficiency of smart quantitative sensation tests. *Muscle Nerve* 49, 645-653.
- Eich, W., Bär, K.J., Bernateck, M., Burgmer, M., Dextl, C., Petzke, F., Sommer, C., Winkelmann, A., and Häuser, W. (2017). *Definition, Klassifikation, klinische Diagnose und Prognose des Fibromyalgiesyndroms: Aktualisierte Leitlinie 2017 und Übersicht von systematischen Übersichtsarbeiten*.
- Eich, W., Hauser, W., Arnold, B., Jackel, W., Offenbacher, M., Petzke, F., Schiltenswolf, M., Settan, M., Sommer, C., Tolle, T., Uceyler, N., and Henningsen, P. (2012). [Fibromyalgia syndrome. Definition, classification, clinical diagnosis and prognosis]. *Schmerz* 26, 247-258.
- Ferrari, G., Gemignani, F., and Macaluso, C. (2010). Chemotherapy-associated peripheral sensory neuropathy assessed using in vivo corneal confocal microscopy. *Arch Neurol* 67, 364-365.

- Follick, B.T., Cherry, B.J., Rutledge, D.N., Zettel-Watson, L., and Jones, C.J. (2016). Heterogeneity in fibromyalgia based upon cognitive and physical performance and psychological symptomology. *J Am Assoc Nurse Pract* 28, 19-30.
- Gerbershagen, H., Korb, J., Nagel, B., and Nilges, P. (1986). Das Mainzer Stadiensystem der Schmerzchronifizierung - Mainz Pain Staging System (MPSS).
- Giannoccaro, M.P., Donadio, V., Incensi, A., Avoni, P., and Liguori, R. (2014). Small nerve fiber involvement in patients referred for fibromyalgia. *Muscle Nerve* 49, 757-759.
- Gibson, S.J., Littlejohn, G.O., Gorman, M.M., Helme, R.D., and Granges, G. (1994). Altered heat pain thresholds and cerebral event-related potentials following painful CO2 laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain* 58, 185-193.
- Gota, C.E., Kaouk, S., and Wilke, W.S. (2015). Fibromyalgia and Obesity: The Association Between Body Mass Index and Disability, Depression, History of Abuse, Medications, and Comorbidities. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 21, 289-295.
- Gursoy, S., Erdal, E., Herken, H., Madenci, E., Alasehirli, B., and Erdal, N. (2003). Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 23, 104-107.
- Guthoff, R.F., Wiens, H., Hahnel, C., and Wree, A. (2005). Epithelial innervation of human cornea: a three-dimensional study using confocal laser scanning fluorescence microscopy. *Cornea* 24, 608-613.
- Häuser, W., Ablin, J., Fitzcharles, M.A., Littlejohn, G., Luciano, J.V., Usui, C., and Walitt, B. (2015). Fibromyalgia. *Nat Rev Dis Primers* 1, 15022.
- Häuser, W., Kosseva, M., Üçeyler, N., Kloese, P., and Sommer, C. (2011). Emotional, physical, and sexual abuse in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63, 808-820.
- Hautzinger, M., and Bailer, M. (1993). Allgemeine Depressionsskala (ADS). *Beltz: Weinheim*.
- Holman, A.J., and Myers, R.R. (2005). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum* 52, 2495-2505.
- Hovaguimian, A., and Gibbons, C.H. (2011). Diagnosis and Treatment of Pain in Small Fiber Neuropathy. *Curr Pain Headache Rep* 15, 193-200.
- Hsiao, M.Y., Hung, C.Y., Chang, K.V., Han, D.S., and Wang, T.G. (2015). Is Serum Hypovitaminosis D Associated with Chronic Widespread Pain Including Fibromyalgia? A Meta-analysis of Observational Studies. *Pain Physician* 18, E877-887.
- Hurtig, I.M., Raak, R.I., Kendall, S.A., Gerdle, B., and Wahren, L.K. (2001). Quantitative sensory testing in fibromyalgia patients and in healthy subjects: identification of subgroups. *Clin J Pain* 17, 316-322.
- Jiang, M.S., Yuan, Y., Gu, Z.X., and Zhuang, S.L. (2016). Corneal confocal microscopy for assessment of diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 100, 9-14.
- Katsarava, Z., Yaldizli, O., Voulkoudis, C., Diener, H.C., Kaube, H., and Maschke, M. (2006). Pain related potentials by electrical stimulation of skin for detection of small-fiber neuropathy in HIV. *J Neurol* 253, 1581-1584.
- Khan, A., Petropoulos, I.N., Ponirakis, G., Menzies, R.A., Chidiac, O., Pasquier, J., Abi Khalil, C., Talal, T.K., and Malik, R.A. (2018). Corneal confocal microscopy detects severe small fiber neuropathy in diabetic patients with Charcot neuroarthropathy. *J Diabetes Investig*.
- Kimura, J. (2001). Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice. *New York: Oxford University Press* Third edition.

- Klasen, B.W., Hallner, D., Schaub, C., Willburger, R., and Hasenbring, M. (2004). Validation and reliability of the German version of the Chronic Pain Grade questionnaire in primary care back pain patients. *Psychosoc Med* 1.
- Kobayashi, A., Yokogawa, H., and Sugiyama, K. (2006). In vivo laser confocal microscopy of Bowman's layer of the cornea. *Ophthalmology* 113, 2203-2208.
- Kosek, E., Cohen, M., Baron, R., Gebhart, G.F., Mico, J.A., Rice, A.S., Rief, W., and Sluka, A.K. (2016). Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain* 157, 1382-1386.
- Kosmidis, M.L., Koutsogeorgopoulou, L., Alexopoulos, H., Mamali, I., Vlachoyiannopoulos, P.G., Voulgarelis, M., Moutsopoulos, H.M., Tzioufas, A.G., and Dalakas, M.C. (2014). Reduction of Intraepidermal Nerve Fiber Density (IENFD) in the skin biopsies of patients with fibromyalgia: a controlled study. *J Neurol Sci* 347, 143-147.
- Lagali, N.S., Allgeier, S., Guimarães, P., Badian, R.A., Ruggeri, A., Köhler, B., Utheim, T.P., Peebo, B., Peterson, M., Dahlin, L.B., and Rolandsson, O. (2018). Wide-field corneal subbasal nerve plexus mosaics in age-controlled healthy and type 2 diabetes populations. *Sci Data* 5.
- Lauria, G., Cornblath, D.R., Johansson, O., McArthur, J.C., Mellgren, S.I., Nolano, M., Rosenberg, N., and Sommer, C. (2005). EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol* 12, 747-758.
- Lauria, G., Hsieh, S.T., Johansson, O., Kennedy, W.R., Leger, J.M., Mellgren, S.I., Nolano, M., Merkies, I.S., Polydefkis, M., Smith, A.G., Sommer, C., and Valls-Sole, J. (2010). European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 17, 903-912, e944-909.
- Lawson, V.H., Grewal, J., Hackshaw, K.V., Mongiovi, P.C., and Stino, A.M. (2018). Fibromyalgia syndrome and small fiber, early or mild sensory polyneuropathy. *Muscle Nerve*.
- Lee, Y.C., Lu, B., Boire, G., Haraoui, B.P., Hitchon, C.A., Pope, J.E., Thorne, J.C., Keystone, E.C., Solomon, D.H., and Bykerk, V.P. (2013). Incidence and predictors of secondary fibromyalgia in an early arthritis cohort. *Ann Rheum Dis* 72, 949-954.
- Lee, Y.H., Choi, S.J., Ji, J.D., and Song, G.G. (2012). Candidate gene studies of fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 32, 417-426.
- Leinders, M., Doppler, K., Klein, T., Deckart, M., Rittner, H., Sommer, C., and Uceyler, N. (2016). Increased cutaneous miR-let-7d expression correlates with small nerve fiber pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 157, 2493-2503.
- Levine, T.D., and Saperstein, D.S. (2015). Routine use of punch biopsy to diagnose small fiber neuropathy in fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol* 34, 413-417.
- Li, N., Deng, X.G., and He, M.F. (2012). Comparison of the Schirmer I test with and without topical anesthesia for diagnosing dry eye. *Int J Ophthalmol* 5, 478-481.
- Lodahl, M., Treister, R., and Oaklander, A.L. (2018). Specific symptoms may discriminate between fibromyalgia patients with vs without objective test evidence of small-fiber polyneuropathy. *Pain Rep* 3.
- Loevinger, B.L., Shirtcliff, E.A., Muller, D., Alonso, C., and Coe, C.L. (2012). Delineating Psychological and Biomedical Profiles in a Heterogeneous Fibromyalgia Population Using Cluster Analysis. *Clin Rheumatol* 31, 677-685.
- Löken, L.S., Wessberg, J., Morrison, I., Mcglone, F., and Olausson, H. (2009). Coding of pleasant touch by unmyelinated afferents in humans. *Nat Neurosci* 12, 547-548.
- Lucca, J.A., Nunez, J.N., and Farris, R.L. (1990). A comparison of diagnostic tests for keratoconjunctivitis sicca: lactoplate, Schirmer, and tear osmolality. *CLAO J* 16, 109-112.

- Malt, E.A., Olafsson, S., Aakvaag, A., Lund, A., and Ursin, H. (2003). Altered dopamine D2 receptor function in fibromyalgia patients: a neuroendocrine study with buspirone in women with fibromyalgia compared to female population based controls. *J Affect Disord* 75, 77-82.
- Martinez-Martinez, L.A., Mora, T., Vargas, A., Fuentes-Iniestra, M., and Martinez-Lavin, M. (2014). Sympathetic nervous system dysfunction in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome, and interstitial cystitis: a review of case-control studies. *J Clin Rheumatol* 20, 146-150.
- Mehra, S., Tavakoli, M., Kallinikos, P.A., Efron, N., Boulton, A.J., Augustine, T., and Malik, R.A. (2007). Corneal confocal microscopy detects early nerve regeneration after pancreas transplantation in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 30, 2608-2612.
- Meyer, K., Sprott, H., and Mannion, A.F. (2008). Cross-cultural adaptation, reliability, and validity of the German version of the Pain Catastrophizing Scale. *J Psychosom Res* 64, 469-478.
- Mihailova, M., Logina, I., Rasa, S., Capenko, S., Murovska, M., and Krumina, A. (2015). THERMAL QUANTITATIVE SENSORY TESTING IN FIBROMYALGIA PATIENTS. *PROCEEDINGS OF THE LATVIAN ACADEMY OF SCIENCE* 69, 215-222.
- Mork, P.J., Vasseljen, O., and Nilsen, T.I. (2010). Association between physical exercise, body mass index, and risk of fibromyalgia: longitudinal data from the Norwegian Nord-Trondelag Health Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62, 611-617.
- Morrison, I., Löken, L.S., Minde, J., Wessberg, J., Perini, I., Nennesmo, I., and Olausson, H. (2011). Reduced C-afferent fibre density affects perceived pleasantness and empathy for touch. *Brain* 134, 1116-1126.
- Mueller, D., Obermann, M., Koeppen, S., Kavuk, I., Yoon, M.S., Sack, F., Diener, H.C., Kaube, H., and Katsarava, Z. (2010). Electrically evoked nociceptive potentials for early detection of diabetic small-fiber neuropathy. *Eur J Neurol* 17, 834-841.
- Murphy, P.J., Lawrenson, J.G., Patel, S., and Marshall, J. (1998). Reliability of the non-contact corneal aesthesiometer and its comparison with the Cochet-Bonnet aesthesiometer. *Ophthalmic Physiol Opt* 18, 532-539.
- Nagi, S.S., Dunn, J.S., Birznieks, I., Vickery, R.M., and Mahns, D.A. (2015). The effects of preferential A- and C-fibre blocks and T-type calcium channel antagonist on detection of low-force monofilaments in healthy human participants. *BMC Neurosci* 16, 52.
- Nijs, J., Meeus, M., Van Oosterwijck, J., Ickmans, K., Moorkens, G., Hans, G., and De Clerck, L.S. (2012). In the mind or in the brain? Scientific evidence for central sensitisation in chronic fatigue syndrome. *Eur J Clin Invest* 42, 203-212.
- Oaklander, A.L., Herzog, Z.D., Downs, H.M., and Klein, M.M. (2013). Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. *Pain* 154, 2310-2316.
- Obermann, M., Katsarava, Z., Esser, S., Sommer, C., He, L., Selter, L., Yoon, M.S., Kaube, H., Diener, H.C., and Maschke, M. (2008). Correlation of epidermal nerve fiber density with pain-related evoked potentials in HIV neuropathy. *Pain* 138, 79-86.
- Offenbaecher, M., Waltz, M., and Schoeps, P. (2000). Validation of a German version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ-G). *J Rheumatol* 27, 1984-1988.
- Olausson, H., Lamarre, Y., Backlund, H., Morin, C., Wallin, B.G., Starck, G., Ekholm, S., Strigo, I., Worsley, K., Vallbo, A.B., and Bushnell, M.C. (2002). Unmyelinated tactile afferents signal touch and project to insular cortex. *Nat Neurosci* 5, 900-904.
- Oudejans, L., He, X., Niesters, M., Dahan, A., Brines, M., and Van Velzen, M. (2016). Cornea nerve fiber quantification and construction of phenotypes in patients with fibromyalgia. *Sci Rep* 6.

- Pereira, M.P., Mühl, S., Pogatzki-Zahn, E.M., Agelopoulos, K., and Ständer, S. (2016). Intraepidermal Nerve Fiber Density: Diagnostic and Therapeutic Relevance in the Management of Chronic Pruritus: a Review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 6, 509-517.
- Perkins, B.A., Lovblom, L.E., Bril, V., Scarr, D., Ostrovski, I., Orszag, A., Edwards, K., Pritchard, N., Russell, A., Dehghani, C., Pacaud, D., Romanchuk, K., Mah, J.K., Jeziorska, M., Marshall, A., Shtein, R.M., Pop-Busui, R., Lentz, S.I., Boulton, A.J.M., Tavakoli, M., Efron, N., and Malik, R.A. (2018). Corneal confocal microscopy for identification of diabetic sensorimotor polyneuropathy: a pooled multinational consortium study. *Diabetologia*.
- Petzke, F., Bruckle, W., Eidmann, U., Heldmann, P., Kollner, V., Kuhn, T., Kuhn-Becker, H., Strunk-Richter, M., Schiltenswolf, M., Settan, M., Von Wachter, M., Weigl, M., and Hauser, W. (2017). [General treatment principles, coordination of care and patient education in fibromyalgia syndrome : Updated guidelines 2017 and overview of systematic review articles]. *Schmerz* 31, 246-254.
- Radloff, L. (1977). The CES-D: a self-report symptom scale to detect depression in the general population. *Appl Psychol Meas* 3, 385-401.
- Ramirez, M., Martinez-Martinez, L.A., Hernandez-Quintela, E., Velazco-Casapia, J., Vargas, A., and Martinez-Lavin, M. (2015). Small fiber neuropathy in women with fibromyalgia. An in vivo assessment using corneal confocal bio-microscopy. *Semin Arthritis Rheum* 45, 214-219.
- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tolle, T.R., Treede, R.D., Beyer, A., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Botefur, I.C., Braune, S., Flor, H., Hüge, V., Klug, R., Landwehrmeyer, G.B., Magerl, W., Maihofner, C., Rolko, C., Schaub, C., Scherens, A., Sprenger, T., Valet, M., and Wasserka, B. (2006). Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 123, 231-243.
- Saxena, A., and Solitar, B. (2010). Fibromyalgia: knows, unknowns, and current treatment. *Bull NYU Hosp Jt Dis*, 68: 157-161.
- Schiffman, R.M., Christianson, M.D., Jacobsen, G., Hirsch, J.D., and Reis, B.L. (2000). Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 118, 615-621.
- Segura-Jimenez, V., Soriano-Maldonado, A., Alvarez-Gallardo, I.C., Estevez-Lopez, F., Carbonell-Baeza, A., and Delgado-Fernandez, M. (2016). Subgroups of fibromyalgia patients using the 1990 American College of Rheumatology criteria and the modified 2010 preliminary diagnostic criteria: the al-Andalus project. *Clin Exp Rheumatol* 34, S26-33.
- Serra, J., Collado, A., Sola, R., Antonelli, F., Torres, X., Salgueiro, M., Quiles, C., and Bostock, H. (2014). Hyperexcitable C nociceptors in fibromyalgia. *Ann Neurol* 75, 196-208.
- Sommer, C., Alten, R., Bar, K.J., Bernateck, M., Bruckle, W., Friedel, E., Henningsen, P., Petzke, F., Tolle, T., Uceyler, N., Winkelmann, A., and Hauser, W. (2017). [Drug therapy of fibromyalgia syndrome : Updated guidelines 2017 and overview of systematic review articles]. *Schmerz* 31, 274-284.
- Sommer, C., Richter, H., Rogausch, J.P., Frettlöh, J., Lungenhausen, M., and Maier, C. (2011). A modified score to identify and discriminate neuropathic pain: a study on the German version of the neuropathic pain symptom inventory (NPSI). *BMC Neurol* 11, 104.
- Sullivan, M.J.L., Bishop, S., and Pivik, J. (1995). The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychol Assess* 7, 524-532.
- Tavakoli, M., and Malik, R.A. (2011). Corneal Confocal Microscopy: A Novel Non-invasive Technique to Quantify Small Fibre Pathology in Peripheral Neuropathies. *J Vis Exp*.
- Tavakoli, M., Marshall, A., Banka, S., Petropoulos, I.N., Fadavi, H., Kingston, H., and Malik, R.A. (2012). Corneal confocal microscopy detects small-fiber neuropathy in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A patients. *Muscle Nerve* 46, 698-704.

- Tavakoli, M., Marshall, A., Thompson, L., Kenny, M., Waldek, S., Efron, N., and Malik, R.A. (2009). Corneal confocal microscopy: a novel noninvasive means to diagnose neuropathy in patients with Fabry disease. *Muscle Nerve* 40, 976-984.
- Tavakoli, M., Mitu-Pretorian, M., Petropoulos, I.N., Fadavi, H., Asghar, O., Alam, U., Ponirakis, G., Jeziorska, M., Marshall, A., Efron, N., Boulton, A.J., Augustine, T., and Malik, R.A. (2013). Corneal confocal microscopy detects early nerve regeneration in diabetic neuropathy after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Diabetes* 62, 254-260.
- Tavakoli, M., Quattrini, C., Abbott, C., Kallinikos, P., Marshall, A., Finnigan, J., Morgan, P., Efron, N., Boulton, A.J., and Malik, R.A. (2010). Corneal confocal microscopy: a novel noninvasive test to diagnose and stratify the severity of human diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 33, 1792-1797.
- Tavee, J., and Zhou, L. (2009). Small fiber neuropathy: A burning problem. *Cleve Clin J Med* 76, 297-305.
- Terkelsen, A.J., Karlsson, P., Lauria, G., Freeman, R., Finnerup, N.B., and Jensen, T.S. (2017). The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol* 16, 934-944.
- Themistocleous, A.C., Ramirez, J.D., Serra, J., and Bennett, D.L.H. (2014). The clinical approach to small fibre neuropathy and painful channelopathy. *Pract Neurol* 14, 368-379.
- Torres, X., Bailles, E., Valdes, M., Gutierrez, F., Peri, J.M., Arias, A., Gomez, E., and Collado, A. (2013). Personality does not distinguish people with fibromyalgia but identifies subgroups of patients. *Gen Hosp Psychiatry* 35, 640-648.
- Üçeyler, N. (2016). Small fiber pathology--a culprit for many painful disorders? *Pain* 157 Suppl 1, S60-66.
- Üçeyler, N., Burgmer, M., Friedel, E., Greiner, W., Petzke, F., Sarholz, M., Schiltenswolf, M., Winkelmann, A., Sommer, C., and Häuser, W. (2017). *Etiology and pathophysiology of fibromyalgia syndrome : Updated guidelines 2017, overview of systematic review articles and overview of studies on small fiber neuropathy in FMS subgroups.*
- Üçeyler, N., Kafke, W., Riediger, N., He, L., Necula, G., Toyka, K.V., and Sommer, C. (2010). Elevated proinflammatory cytokine expression in affected skin in small fiber neuropathy. *Neurology* 74, 1806-1813.
- Üçeyler, N., Kahn, A.K., Kramer, D., Zeller, D., Casanova-Molla, J., Wanner, C., Weidemann, F., Katsarava, Z., and Sommer, C. (2013a). Impaired small fiber conduction in patients with Fabry disease: a neurophysiological case-control study. *BMC Neurol* 13, 47.
- Üçeyler, N., Zeller, D., Kahn, A.K., Kewenig, S., Kittel-Schneider, S., Schmid, A., Casanova-Molla, J., Reiners, K., and Sommer, C. (2013b). Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain* 136, 1857-1867.
- Vitali, C., Bombardieri, S., Jonsson, R., Moutsopoulos, H.M., Alexander, E.L., Carsons, S.E., Daniels, T.E., Fox, P.C., Fox, R.I., Kassin, S.S., Pillemer, S.R., Talal, N., and Weisman, M.H. (2002). Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 61, 554-558.
- Von Korff, M., Ormel, J., Keefe, F.J., and Dworkin, S.F. (1992). Grading the severity of chronic pain. *Pain* 50, 133-149.
- Walt, J., Rowe, M., and Stern, K. (1997). Evaluating the functional impact of dry eye: the Ocular Surface Disease Index (Abstract). *Drug Inf J.* 31, 1436.
- Weir, P.T., Harlan, G.A., Nkoy, F.L., Jones, S.S., Hegmann, K.T., Gren, L.H., and Lyon, J.L. (2006). The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes. *J Clin Rheumatol* 12, 124-128.

- Wolfe, F., Brahler, E., Hinz, A., and Hauser, W. (2013). Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: results from a survey of the general population. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 65, 777-785.
- Wolfe, F., Clauw, D.J., Fitzcharles, M.A., Goldenberg, D.L., Hauser, W., Katz, R.S., Mease, P., Russell, A.S., Russell, I.J., and Winfield, J.B. (2011). Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol* 38, 1113-1122.
- Wolfe, F., Clauw, D.J., Fitzcharles, M.A., Goldenberg, D.L., Katz, R.S., Mease, P., Russell, A.S., Russell, I.J., Winfield, J.B., and Yunus, M.B. (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62, 600-610.
- Wolfe, F., Smythe, H.A., Yunus, M.B., Bennett, R.M., Bombardier, C., Goldenberg, D.L., Tugwell, P., Campbell, S.M., Abeles, M., Clark, P., and Et Al. (1990). The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 33, 160-172.
- Yim, Y.R., Lee, K.E., Park, D.J., Kim, S.H., Nah, S.S., Lee, J.H., Kim, S.K., Lee, Y.A., Hong, S.J., Kim, H.S., Lee, H.S., Kim, H.A., Joung, C.I., Kim, S.H., and Lee, S.S. (2017). Identifying fibromyalgia subgroups using cluster analysis: Relationships with clinical variables. *Eur J Pain* 21, 374-384.
- Yoon, M.S., Obermann, M., Dockweiler, C., Assert, R., Canbay, A., Haag, S., Gerken, G., Diener, H.C., and Katsarava, Z. (2011). Sensory neuropathy in patients with cryoglobulin negative hepatitis-C infection. *J Neurol* 258, 80-88.
- Ziegler, D., Papanas, N., Zhivov, A., Allgeier, S., Winter, K., Ziegler, I., Bruggemann, J., Strom, A., Peschel, S., Kohler, B., Stachs, O., Guthoff, R.F., and Roden, M. (2014). Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes* 63, 2454-2463.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Nurcan Üçeyler für die herausragende Betreuung während der gesamten Dauer der Datensammlung, wie auch während der schriftlichen Ausarbeitung und darüber hinaus. Durch die engmaschige Betreuung kam es nie zu Verzögerungen. Eine solch engagierte Betreuung ist beispiellos.

Ein weiterer großer Dank gilt Frau Prof. Dr. Claudia Sommer für die konstruktiven Beiträge und die Unterstützung während der gesamten Arbeit.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei den Kollegen des Academic Health Science Centre, Manchester, U.K / Weill Cornell Medical College in Qatar, Doha, Qatar, nicht nur für die wunderbare Einarbeitung in die Methodik, sondern auch für die Unterstützung während des Projekts. Vielen Dank insbesondere an Prof. Rayaz Malik, Dr. Mitra Tavakoli, Dr. Maryam Ferdousi und Dr. Ioannis Petropoulos.

Danken möchte ich auch den vielen beteiligten Mitarbeitern/-innen der Neurologie für eine reibungslose Zusammenarbeit für dieses große Projekt, das organisatorisch einen großen Aufwand bedeutete. Ebenso danken möchte ich für die hervorragende Einarbeitung in die Untersuchungstechniken. Insbesondere möchte ich mich bei Judith Sauer, Barbara Broll, Christian Juranz, Maria Herbert, Katleen Stahl, Hiltrud Klüpfel, Barbara Dekant und Daniela Urlaub bedanken.

Vielen Dank auch an die Kollegen aus der Augenklinik, die neben dem stressigen Klinikalltag unsere Studie unterstützt haben und an Dr. Daniel Kampik für die gesamte Organisation und Einlernen in die Methodik. Großer Dank an die vielen Assistenzärzte die bei unseren Studienkandidatinnen die Spaltlampenuntersuchung durchgeführt haben. Und vielen Dank speziell an Frau Heß, Frau Hanusz und Herrn Jilek.

Durch die Doktorarbeit bin ich Teil einer außergewöhnlichen Arbeitsgruppe geworden, deren Mitglieder mir nicht nur jederzeit mit Unterstützung zur Seite standen, sondern auch zu Freunden wurden. Besonders hervorheben möchte

ich Dr. Franziska Karl, Dr. Dimitar Evdokimov, Luisa Kreß, Dr. Lukas Hofmann, Thomas Klein, Nadine Saffer, Dr. Melissa Langjahr, Philipp Köberle, Anna Hirschmann, Dr. Mathias Leinders, Alexander Klitsch und auch unsere ausländischen GastwissenschaftlerInnen Dr. Irina Raicher und Dr. Alexander Budik.

Danke an Dr. Gabriela Siedler für die tolle Einarbeitung und die unverzichtbare Hilfe bei der Rekrutierung von Kontrollpersonen.

Vielen Dank an alle Patientinnen und Kontrollpersonen, die sich für diese Studie zur Verfügung gestellt haben.

Schließlich geht ein ganz besonderer Dank an meine Familie, meine Eltern Bettina und Andreas und meinen Bruder Daniel, die mir jederzeit mit hilfreichen Ratschlägen, aufbauenden Worten und Motivation zur Seite standen. Danke für die Kraft, die ihr mir immer gebt. Zuletzt möchte ich meinem Freund Julian danken, der mir immer ein Rückhalt ist und auf den ich mich uneingeschränkt verlassen kann. Ich danke euch für euer Vertrauen in mich und eure Unterstützung.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name Johanna Teresa Frank

Geburtsdatum, -ort 15.09.1991, München

Schulbildung

2001 - 2010 Gymnasium Ottobrunn

Abitur 06/2010

Hochschulausbildung

10/2013 – 06/2018 Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Studium der Humanmedizin, klinischer Abschnitt

3. Staatsexamen 05/2018

2. Staatsexamen 05/2017

09/2011 - 06/2013 Universität Pécs, Ungarn

Studium der Humanmedizin, vorklinischer Abschnitt

1. Staatsexamen 06/2010

10/2010 - 05/2011 Technische Universität München

Studium der Biochemie

Berufliche Tätigkeit

seit 10/2018 Assistenzärztin an der Neurologischen Klinik,

Inselspital, Universitätsspital Bern, Schweiz

Publikationen

Originalarbeiten

Evdokimov D, **Frank J**, Kampik D, Klitsch A, Papagianni A, Saffer N, Serra J, Malik R, Sommer C, Üçeyler N. Reduction of skin innervation is associated with a severe fibromyalgia phenotype. 2018, *Manuskript in Revision*.

Klitsch A, Evdokimov D, **Frank J**, Saffer N, Meyer zu Altenschildesche C, Kampik D, Malik R, Sommer C, Üçeyler N. Reduced contact between corneal sub-basal nerve fibers and dendritic cells in patients with fibromyalgia syndrome. *Manuskript in Vorbereitung*.

Evdokimov D, Dinkel P, **Frank J**, Sommer C, Üçeyler N. Characterization of dermal skin innervation in patients with fibromyalgia syndrome. *Manuskript in Vorbereitung*.

Posterpräsentation und -abstracts

Frank J, Evdokimov D, Kampik D, Sommer C, Üçeyler N. Untersuchung der Kleinfaserpathologie beim Fibromyalgie-Syndrom. *Posterpräsentation, Deutscher Schmerzkongress, Mannheim, 2016*.

Klitsch A, Evdokimov D, **Frank J**, Saffer N, Kampik D, Sommer C, Üçeyler N. Untersuchung von Langerhans-Zellen bei Patienten mit Fibromyalgie-Syndrom mittels cornealer confocaler Mikroskopie. *Posterabstract, Deutscher Schmerzkongress, Mannheim, 2017*.

Evdokimov D, **Frank J**, Klitsch A, Sommer C, Üçeyler N. Dermal Innervation in Patients with Fibromyalgia Syndrome. *Posterabstract, EUREKA, Würzburg, 2017*.

Evdokimov D, **Frank J**, Klitsch A, Sommer C, Üçeyler N. Untersuchung der Hautinnervation bei Patienten mit Fibromyalgie-Syndrom. *Posterabstract, Deutscher Schmerzkongress, Mannheim, 2017.*

Evdokimov D, **Frank J**, Daniel Kampik D, Klitsch A, Papagianni A, Saffer N, Malik R, Sommer C, Üçeyler N. Small Nerve Fiber Impairment in Fibromyalgia Syndrome. *Posterabstract, Federation of European Neuroscience Societies, Berlin, 2018.*

Evdokimov D, **Frank J**, Kampik D, Klitsch A, Papagianni A, Saffer N, Serra J, Malik R, Sommer C, Üçeyler N. Generalized reduction of skin innervation is associated with severe fibromyalgia phenotype. *Posterabstract, Kongress der International Association for the Study of Pain (IASP), Boston, 2018.*

Klitsch A, Evdokimov D, **Frank J**, Saffer N, Kampik D, Sommer C, Üçeyler N. Altered corneal immune status in patients with fibromyalgia syndrome and small fiber neuropathy. *Posterabstract, IASP, Boston, 2018.*