

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik  
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Jens Volkmann

**Multidimensionale morphologische und elektrophysiologische Analyse  
von Patienten mit Small Fiber Neuropathie**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

**Nadine Egenolf**

aus Bamberg

Würzburg, August 2019



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

**Korreferent:** Prof. Dr. Andreas Rosenwald

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

**Tag der mündlichen Prüfung:** 3. März 2020

**Die Promovendin ist Ärztin.**

**Hinweis:** Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird im Text die geschlechtsspezifische Differenzierung nicht durchgehend berücksichtigt. Entsprechende personenbezogene Begriffe (z.B. „der Patient“) gelten im Sinne der Gleichbehandlung für beide Geschlechter.

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Neuropathischer Schmerz.....	1
1.2	Schmerzhafte Polyneuropathien .....	1
1.3	Small Fiber Neuropathie (SFN).....	2
1.3.1	Definition.....	2
1.3.2	Epidemiologie .....	3
1.3.3	Klinisches Bild.....	3
1.3.4	Ätiologie.....	4
1.3.5	Pathophysiologie .....	5
1.3.6	Therapie .....	5
1.3.7	Diagnostik bei Verdacht auf SFN.....	6
1.4	Herleitung der Forschungsfragen.....	10
1.5	Zielsetzung der Studie und Forschungsfragen.....	11
2	Material und Methoden .....	12
2.1	Patientenkollektiv .....	12
2.2	Kontrollkollektiv .....	12
2.3	Klinische Untersuchungen.....	13
2.3.1	Anamnese und neurologische Untersuchung .....	13
2.3.2	Blutentnahme.....	13
2.3.3	Oraler Glukosetoleranztest .....	13
2.3.4	Elektroneurographie .....	14
2.3.5	Fragebögen .....	14
2.3.6	QST .....	17
2.3.7	Pleasant Touch.....	17
2.3.8	Hautstanzbiopsie .....	18
2.3.9	Pain-related evoked potentials (PREP) .....	18
2.3.10	QSART .....	19
2.3.11	Augenuntersuchungen .....	20
2.3.12	Mikroneurographie .....	22

2.4	Bildung von Subgruppen .....	23
2.5	Statistische Auswertung .....	24
3	Ergebnisse .....	25
3.1	Epidemiologie und Subgruppen .....	25
3.2	Schmerzcharakteristik .....	25
3.3	Fragebögen .....	26
3.4	Neurologische Untersuchung und ENG .....	26
3.5	Laborchemische Daten .....	27
3.6	Gestörte Empfindung von thermischen und mechanischen Reizen ....	27
3.7	Keine Beeinträchtigung der C-taktilen Fasern im Pleasant touch- Test .....	29
3.8	Reduktion der IENFD .....	29
3.9	Reduzierte Reizantwortamplituden und verlängerte Latenzen bei PREP .....	30
3.10	Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems .....	31
3.11	Ergebnisse der Augenuntersuchungen .....	31
3.11.1	Normale corneale Sensibilität .....	31
3.11.2	Verminderte Tränenproduktion .....	31
3.11.3	Verminderte corneale Innervation .....	32
3.12	Funktionsstörung der kleinen Nervenfasern in der Mikroneurographie .....	32
3.13	Ergebnisse der genetischen Analyse .....	33
3.14	Diagnostischer Algorithmus .....	34
4	Diskussion .....	36
4.1	Ätiologie und Pathophysiologie der SFN .....	36
4.2	Kein einheitlicher SFN-Phänotyp: Unterschiede in der Symptomatik .....	37

4.3	Keine Diagnosestellung unter Anwendung gängiger Diagnostik .....	38
4.4	Klinische Untersuchung und Hautbiopsie mit höchster Aussagekraft in der Diagnostik .....	39
4.5	Diagnostischer Algorithmus.....	42
4.6	Limitationen und Stärken der Studie .....	43
5	Zusammenfassung.....	45
6	Anhang.....	46
6.1	Tabellarische Übersichten zu Patientendaten .....	46
6.2	Abkürzungsverzeichnis .....	53
6.3	Tabellenverzeichnis.....	55
6.4	Abbildungsverzeichnis.....	55
6.5	Literaturverzeichnis .....	56

# **1 Einleitung**

## **1.1 Neuropathischer Schmerz**

7-10% der Allgemeinbevölkerung leiden unter neuropathischen Schmerzen (Colloca et al., 2017). Neuropathischer Schmerz entsteht durch eine direkte Konsequenz einer Läsion oder Erkrankung, die das somatosensorische Nervensystem entweder peripher oder zentral beeinträchtigt (Haanpaa et al., 2011). Dadurch grenzt er sich von nozizeptivem Schmerz ab, bei dem die neuronalen Strukturen nicht betroffen sind. Auch die Therapie neuropathischer Schmerzen unterscheidet sich von der Behandlung nozizeptiver Schmerzen. Eine leitliniengerechte, systematische Diagnostik ist von großer Bedeutung, um neuropathische Schmerzen zu erkennen und zu therapieren (s. Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie: Diagnostik neuropathischer Schmerzen). Typische Beispiele für neuropathische Schmerzen sind Postzoster- und Trigeminusneuralgie, posttraumatische Neuropathie, zentrale Schmerzsyndrome bei Rückenmarksverletzungen oder schmerzhaftes Polyneuropathien.

## **1.2 Schmerzhaftes Polyneuropathien**

Polyneuropathie (PNP) ist der Sammelbegriff für Erkrankungen des peripheren Nervensystems, die mehrere Nerven umfassen, und beschreibt eine heterogene Gruppe von Erkrankungen. Es können motorische, sensible und autonome Nervenfasern betroffen sein (Hartung und Kieseier, 2016). Die klinische Präsentation kann sowohl schmerzhaft als auch schmerzlos (Üçeyler et al., 2018) verlaufen, wobei Schmerzen multilokulär oder generalisiert auftreten und sich symmetrisch oder asymmetrisch verteilen können. Sie treten permanent oder belastungsabhängig und attackenartig auf und werden oft als brennend oder stechend beschrieben. Eine schmerzhaftes Neuropathie kann sich mit vielen verschiedenen Entitäten wie z.B. akute oder chronische entzündliche Polyradikulopathien (chronische inflammatorische demyelinisierende PNP, Guillain-Barré-Syndrom), diabetisch, toxisch, immunologisch oder viral bedingte Polyneuropathien oder Small Fiber

Neuropathien präsentieren. Letztere nehmen in der Diagnostik der Neuropathien eine Sonderstellung ein, da die Nervenleitungsstudien unauffällig bleiben. Es muss bei entsprechendem Verdacht eine spezielle Diagnostik der kleinen Nervenfasern erfolgen (Heuß, 2019), wobei einheitliche Diagnosekriterien fehlen.

### 1.3 Small Fiber Neuropathie (SFN)

#### 1.3.1 Definition

Die SFN stellt eine Untergruppe der sensiblen Neuropathien dar, bei der die dünn-myelinisierten A $\delta$ - und die unmyelinisierten C-Fasern (nach Erlanger und Gasser, s. Tabelle 1) beeinträchtigt sind (Lacomis, 2002).

**Tabelle 1:** Einteilung der Nervenfasern nach Erlanger und Gasser

<b>Fasertyp</b>	<b>Funktion (z.B.)</b>	<b>Durchmesser (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>Leitungsgeschwindigkeit (m/s)</b>
A $\alpha$	Skelettmuskelefferenz, Muskelspindel- und Sehnenorganafferenzen	11-16	60-80
A $\beta$	Mechanoafferenzen der Haut	6-11	30-60
A $\gamma$	Muskelspindelefferenz	1-6	2-30
A $\delta$	Hautafferenzen (Temperatur und schneller Schmerz)	1-6	2-30
B	Sympathisch präganglionär, viszerale Afferenzen	3	3-15
C	Hautafferenz (langsamer Schmerz), sympathisch postganglionär	0,5-1,5	0,25-1,5

Die zugehörigen sensiblen Nervenzellen der kleinen Fasern befinden sich in den Spinalganglien, während ihre Nervenendigungen als Nozizeptoren in der Epidermis liegen. Diese „small fibers“ haben zahlreiche Funktionen: Sie sind für die Temperaturempfindung, Schmerz, Juckreiz und angenehme Berührung („pleasant touch“) verantwortlich und spielen in der autonomen Regulation (z.B. des Schwitzens) eine Rolle. SFN ist durch neuropathischen Schmerz und Sensibilitätsstörungen charakterisiert, wobei typischerweise die distalen Extremitäten („burning feet“) betroffen sind (Terkelsen et al., 2017). Auch kommt es durch Störung der autonomen Funktionen zu vegetativen Beschwerden (Stewart et al., 1992; Thaisetthawatkul et al., 2013). Die Funktion der großkalibrigen Nervenfasern ist bei einer reinen SFN nicht bis allenfalls marginal eingeschränkt (Malik et al., 2011).

### **1.3.2 Epidemiologie**

Mangels epidemiologischer Studien und diagnostischen Goldstandards fehlen genaue Zahlen zur Prävalenz der SFN (Cazzato und Lauria, 2017). In einer Studie aus den Niederlanden wird eine Inzidenz von 12 Erkrankungen pro 100.000 Einwohnern pro Jahr beschrieben, eine Prävalenz von 53 Fällen pro 100.000 Einwohnern (Peters et al., 2013). Möglicherweise werden diese Zahlen in den nächsten Jahren steigen, da die SFN zunehmend in das Bewusstsein behandelnder Ärzte rückt und damit häufiger diagnostiziert wird. Außerdem nehmen der SFN zugrundeliegende Erkrankungen wie beispielsweise Diabetes mellitus weltweit zu.

### **1.3.3 Klinisches Bild**

Patienten mit SFN leiden unter brennenden Schmerzen, die meist mit Parästhesien und Dysästhesien einhergehen (Devigili et al., 2008), wobei zu den häufigen Missempfindungen Kribbeln und Ameisenlaufen zählen. Typischerweise sind hierbei die akralen Körperregionen wie Zehen und Fußsohlen sowie häufig auch die Fingerspitzen und Handflächen symmetrisch betroffen. In einigen Fällen wird zudem ein Ganzkörperschmerz beschrieben (Lauria, 2005). Der Schmerz ist meist von hoher Intensität und permanent, kann aber überdies von Schmerzattacken geprägt sein, die u.a. durch Hitze oder

Druck hervorgerufen und beispielsweise durch die aufliegende Bettdecke oder das Tragen von Socken ausgelöst werden (Hoeijmakers et al., 2012). Das autonome Nervensystem kann ebenfalls betroffen sein, was sich u.a. mit erektiler Dysfunktion, Störung der Darmfunktion, orthostatischer Dysregulation, trockener (Schleim-)Haut, Miktionsbeschwerden oder Hyper-/Hypohidrose manifestiert (Lacomis, 2002).

#### **1.3.4 Ätiologie**

Die SFN kann durch zahlreiche Erkrankungen verursacht werden. In ca. einem Drittel der Fälle stellen Diabetes mellitus Typ 2 oder eine gestörte Glukosetoleranz die Hauptursachen der SFN dar (Devigili et al., 2008). Weitere metabolische Ätiologien sind u.a. Hypothyreose und Vitamin-B12-Mangel. Daneben existieren viele andere potentielle Ursachen wie z.B. Infektionen mit HIV (Humanes Immundefizienz-Virus) und Hepatitis C, toxischer Einfluss von Alkohol und Medikamenten (u.a. Antibiotika (Zivkovic et al., 2001), Chemotherapeutika (Giannoccaro et al., 2011)), immunvermittelte Krankheiten wie z.B. Sarkoidose (Hoitsma et al., 2002), Sjögren-Syndrom (Goransson et al., 2006) und systemischer Lupus erythematodes (Omdal et al., 2002). Neben den sekundären bzw. erworbenen Ursachen gibt es verschiedene genetische Erkrankungen, die einer SFN zugrunde liegen können. Dazu zählen u.a. M. Fabry (Toyooka, 2013) und Natriumkanalerkrankungen (Faber et al., 2012). SFN, die nicht den o.g. Gruppen zugeordnet werden können, werden zunächst als idiopathisch eingestuft. Das betraf in einer Studie (Devigili et al., 2008) ca. 42% der diagnostizierten SFN. Im zweijährigen Verlauf konnte die Zahl allerdings auf 31% reduziert werden, da bei Folgeuntersuchungen u.a. Diabetes oder eine gestörte Glukosetoleranz festgestellt wurden. In einer anderen Studie (Faber et al., 2012), in der zunächst als idiopathisch eingestufte SFN-Patienten auf Mutationen im SCN9A-Gen (sodium voltage-gated channel  $\alpha$  subunit 9) untersucht wurden, fanden sich in einem Drittel der Fälle Mutationen von noch zu klärender Pathogenität.

### **1.3.5 Pathophysiologie**

Die Pathomechanismen, die dem Schmerz bei einer SFN zugrunde liegen, sind noch nicht verstanden. Bei der Bestimmung der intraepidermalen Nervenfaserdichte (IENFD) zeigt sich typischerweise, dass die kleinkalibrigen Nervenfasern degenerieren. Dass Schmerzen und Dysästhesien auftreten, während die IENFD reduziert ist, erscheint zunächst kontra-intuitiv, wobei unklar ist, was die verbliebenen Nervenfasern zum Schmerzempfinden beitragen und wie aktiv diese sind. Bei Diabetes mellitus beispielsweise reagieren die übrig gebliebenen Fasern empfindlicher auf oxidativen Stress und lokale Ischämie (Hoeijmakers et al., 2012). Außerdem zeigen Studien, dass z.B. Diabetes und HIV die Regenerationsfähigkeit der Nervenfasern durch fehlerhaften axonalen Transport beeinträchtigen (Cashman und Hoke, 2015; Ebenezer et al., 2011). Des Weiteren konnten bei längenabhängiger SFN lokal erhöhte pro-inflammatorische Zytokine nachgewiesen werden, die eine gesteigerte Erregbarkeit von Nozizeptoren bewirken könnten (Üçeyler et al., 2010). Gain-of-function-Mutationen in Genen, die für spannungsabhängige Natriumkanäle kodieren (z.B. SCN9A für Nav1.7 (Faber et al., 2012)), können ebenfalls zu einer gesteigerten Erregbarkeit der sensiblen Spinalganglienneurone und zur Degeneration der kleinen Fasern führen, was sich vermutlich auf eine erhöhte Natriumladung und die Umkehrung des Natrium-Calcium-Austauschs zurückführen lässt (Persson et al., 2013). Es gibt aber auch zahlreiche Fälle, bei denen trotz typischer Symptomatik keine Reduktion der IENFD nachgewiesen werden kann (Castoro et al., 2018).

### **1.3.6 Therapie**

Sofern die Ätiologie der SFN im Einzelfall geklärt ist (De Greef et al., 2018; Tavee, 2018), kann durch die Behandlung der ursächlichen Erkrankung eine Symptombesserung erzielt und das Fortschreiten der Erkrankung verhindert werden. Dies gelingt z.B. bei Diabetes mellitus durch eine suffiziente Einstellung des Blutzuckers. Ist bei idiopathischer SFN eine ursächliche Therapie nicht möglich, so bleibt die symptomatische Behandlung des neuropathischen Schmerzes durch z.B. trizyklische Antidepressiva wie

Amitriptylin oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wie Duloxetin. Eine hohe Wirksamkeit zeigen auch GABA-Analoga wie Gabapentin und Pregabalin oder Opioide (Tavee, 2018). Im Hinblick auf den möglichen Pathomechanismus gestörter Natriumkanäle gelten in Entwicklung befindliche selektive Natriumkanalblocker ebenfalls als vielversprechende Option in der Behandlung der SFN (Rivara und Zuliani, 2016).

### **1.3.7 Diagnostik bei Verdacht auf SFN**

#### 1.3.7.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Das Erkennen des typischen Krankheitsbildes im Anamnesegespräch ist von großer Bedeutung, da auch bei einer möglicherweise unauffälligen speziellen Zusatzdiagnostik eine SFN in Betracht gezogen werden muss. Die Zuhilfenahme von Fragebögen, u.a. mit Blick auf die Schmerzcharakterisierung, Beeinträchtigung im Alltag oder Depression, kann durch gezielte Fragestellungen dabei helfen, einen besseren Einblick in das individuelle Krankheitsbild zu gewähren. Die neurologische Untersuchung bleibt in vielen Fällen unauffällig, da die Schmerzen oder die Parästhesien nicht direkt fassbar sind. Oft fallen jedoch eine Störung der Thermästhesie, eine Hyperalgesie und/oder Allodynie auf (Devigili et al., 2008).

#### 1.3.7.2 Funktionelle und neurophysiologische Untersuchungen

Bei der Elektroneurographie (ENG) werden die kleinkalibrigen Nervenfasern nicht erfasst, aber eine Polyneuropathie der großkalibrigen Nervenfasern kann ausgeschlossen werden.

In der quantitativen sensorischen Testung (QST) werden sowohl Sensibilitätsdefizite als auch schmerzhafte Symptome auf der Haut standardisiert mit einer Thermode, einem Pinsel, von Frey-Haaren, Nadelreizen etc. analysiert, wodurch man 13 Parameter erhält, die die veränderte Hautsensibilität des Patienten widerspiegeln. In einer früheren Studie zeigte die QST in etwa der Hälfte der Patienten mit V.a. SFN Auffälligkeiten (Devigili et al., 2008) wie z.B. eine gestörte Kälteerkennung. Andere Studien beschrieben eine niedrigere diagnostische Wertigkeit (Scherens et al., 2009; Üçeyler et al., 2018)

Die QST erfordert einen aufmerksamen und kooperativen Patienten und hat einen hohen subjektiven Anteil (Sopacua et al., 2019). Auch wenn die QST wichtige Hinweise auf das Vorliegen einer SFN erbringen kann, wird es nicht empfohlen, diese als alleinigen diagnostischen Test durchzuführen (Chan und Wilder-Smith, 2016).

Durch die Ableitung evozierter Potentiale, die mittels Laser (LEP) oder Kontakthitze (CHEP) ausgelöst werden, können selektiv A $\delta$ - und C-Fasern aktiviert und analysiert werden. Eine vorrangige A $\delta$ -Faser-Aktivierung erfolgt mit der klinisch leichter anwendbaren Ableitung Schmerz-assoziiertes evozierter Potentiale (PREP) (Hoeijmakers et al., 2012), bei der elektrisch ein nadelstichartiger Reiz appliziert wird. Die Methode ist kostengünstig, hat eine hohe Test-Retest-Reliabilität (Ozgul et al., 2017) und kann Hinweise auf eine SFN erbringen, auch wenn Hautbiopsie und QST unauffällig bleiben (Papagianni et al., 2018).

Im Gegensatz zu den bisher genannten indirekten Messmethoden ermöglicht es die Mikroneurographie einzelne afferente und efferente C-Fasern direkt zu analysieren (Serra et al., 1999). Sie stellt damit die präziseste und direkteste Methode zur Analyse der C-Fasern dar (Sommer und Üçeyler, 2017). Die technisch anspruchsvolle Messung erfordert einen erfahrenen Untersucher und einen geduldgigen Patienten, ist invasiv und zeitintensiv, weshalb sie noch keinen Einzug in den klinischen Alltag gehalten hat (Hoeijmakers et al., 2012).

Die Quantifizierung autonomer Funktionsstörungen kann beispielsweise mit der Messung der Herzfrequenzvariabilität zur Überprüfung des kardiovagalen Systems erfolgen. Sensitiver in der Diagnostik einer SFN mit Beteiligung des autonomen Nervensystems sind sudomotorische Untersuchungen der efferenten sympathischen C-Fasern wie z.B. der quantitative sudomotorische Axonreflextest (QSART) (Low et al., 2013; Thaisetthawatkul et al., 2013), wenngleich dieser eine geringe Test-Retest-Reliabilität aufweist (Berger und Kimpinski, 2013). Auch Testungen der prä- und postganglionären Fasern wie thermoregulatorischer Schweißtest (TST) (Low et al., 2013) oder axon reflex flare test (ARFT) (Namer et al., 2013) werden als diagnostisch wertvoll beschrieben (Hoeijmakers et al., 2012).

#### 1.3.7.3 Morphologische Untersuchungen

Die Hautbiopsie ist zusammen mit der QST die häufigste Untersuchung im klinischen Alltag bei Verdacht auf SFN. Es handelt sich um eine minimal-invasive Methode, mit der die IENFD bestimmt wird. Außerdem können morphologische Aspekte wie etwa die subepidermale (Vlckova-Moravcova et al., 2008) und die autonome Innervation (Schweißdrüsen, Mm. arrectores pilorum) beurteilt werden (Hoeijmakers et al., 2012). An standardisierten Stellen (distaler Unterschenkel und proximaler Oberschenkel) wird mit einer Hautstanze ein wenige mm kleines Hautstück entnommen. Ein Nachteil der Biopsie ist die zeitaufwändige Analyse. Außerdem kann die IENFD auch bei anderen Krankheiten reduziert sein (z.B. Guillain-Barré-Syndrom) oder normal ausfallen, während prädegenerativ möglicherweise schon eine Funktionsstörung nachweisbar ist (Sopacua et al., 2019). Die diagnostische Sensitivität den V.a. SFN zu bestätigen liegt zwischen 81 und 88% (Chan und Wilder-Smith, 2016).

Eine nicht invasive und schnellere Methode zur Darstellung der Faserreduktion stellt die corneale confocale Mikroskopie (CCM) dar (Tavakoli und Malik, 2011), mit der u.a. die corneale Nervenfaserdichte, Nervenfaserlänge und Nervenastdichte bestimmt werden. Ein Vorteil der CCM ist neben der Nicht-Invasivität und der Schnelligkeit der Analyse die Möglichkeit der frühen Detektion einer Innervationsbeeinträchtigung, wie es bei diabetischen Patienten gezeigt wurde (Asghar et al., 2014). Allerdings erfordert diese Untersuchung Zugang zu einer ophthalmologischen Abteilung, sofern CCM nicht in der neurologischen Klinik etabliert ist.

#### 1.3.7.4 Genetik

Eine Analyse der Gene, die mit SFN assoziiert werden (z.B. kodierend für spannungsabhängige Natriumkanäle), kann Hinweise auf das Vorliegen einer SFN erbringen. Auf Grund der häufigen Assoziation einer Natriumkanalerkrankung mit SFN (Zahlen variierend von 11,6% (Eijkenboom et al., 2019) bis 28,6% (Faber et al., 2012)) wird in einer Studie (De Greef et al., 2018) eine genetische Analyse aller Patienten mit V.a. SFN gefordert. Hierbei

sollten auch Genvarianten in Betracht gezogen werden, die bisher mit anderen Erkrankungen (z.B. hereditäre sensorische und autonome Neuropathien oder Charcot-Marie-Tooth) in Verbindung gebracht werden (Eggermann et al., 2018).

#### 1.3.7.5 Diagnosekriterien

Die Diagnosestellung einer SFN erfordert eine Kombination aus typischer Schmerzanamnese, unauffälliger ENG und Auffälligkeiten in speziellen Kleinfasertests (Terkelsen et al., 2017). Die 2008 von Devigili et al. vorgeschlagenen Diagnosekriterien verlangen dabei, dass mindestens zwei der drei folgenden Untersuchungen auffällig sind: klinische Untersuchung, distale IENFD und/oder QST (thermische Schwellen). Grundsätzlich wird von internationalen Fachgesellschaften zur maximalen Sicherheit in der Diagnostik von distalen symmetrischen Polyneuropathien die Kombination aus klinischen und paraklinischen Untersuchungen gefordert (England et al., 2005). Bei einer Diagnosestellung durch QST und klinischer Untersuchung allein wird dieser Aspekt nicht berücksichtigt, da die QST zwar eine eigenständige apparative Untersuchung ist, aber vielmehr eine Erweiterung der klinischen sensiblen Tests darstellt (Botez und Herrmann, 2008). Eine Kombination aus klinischer Untersuchung und Bestimmung der IENFD ist also als zielführendere Diagnostik zu sehen. Von der Diabetic Neuropathy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes (NEURODIAB) wird zusätzlich eine hierarchische Abstufung vorgeschlagen, wie wahrscheinlich das Vorliegen einer SFN ist: „möglich“ bei längenabhängigen Symptomen und/oder klinischen Zeichen einer Small Fiber Pathologie, „wahrscheinlich“ bei typischer klinischer Präsentation und normalen Nervenleitungsstudien (N. suralis), „definitiv“ bei typischer klinischer Präsentation, normalen Nervenleitungsstudien und abnormer IEFND distal und/oder abnormen thermischen Schwellen in der QST (Tesfaye et al., 2010). Der Fokus wird stets auf die Degeneration der Fasern gelegt. Andere morphologische Veränderungen wie z.B. axonale Schwellung werden genauso wenig berücksichtigt (Botez und Herrmann, 2008) wie eine direkte Untersuchung der möglicherweise übererregten restlichen Fasern, die z.B. mit Mikroneurographie untersucht werden könnten (Serra et al., 2009). Außer Acht gelassen wurde 2008 in der Studie von Devigili et al. außerdem die

potentielle Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems. In anderen Studien (Blackmore und Siddiqi, 2017; Thaisetthawatkul et al., 2013) wird eine sudomotorische Testung zur Überprüfung der autonomen small fibers gefordert.

#### **1.4 Herleitung der Forschungsfragen**

Für die Patienten, die unter Schmerzen und den Folgen von unzureichender Diagnostik und Therapie leiden, ist die SFN ebenso eine Herausforderung wie für den behandelnden Arzt, der mit den Schwierigkeiten sowohl der Diagnosestellung als auch der Therapie der Kleinfaserneuropathie konfrontiert ist (Lacomis, 2002). Die fehlenden einheitlichen Diagnosekriterien erschweren die weiterführende Forschung in Bezug auf die Pathophysiologie und die daraus abzuleitende Therapie. Außerdem kann trotz typischer Anamnese unter Anwendung der vorgeschlagenen Kriterien bei vielen Patienten keine Kleinfaserpathologie detektiert werden. Es verlangt deshalb nach der Entwicklung und Validierung neuer Methoden in der SFN Diagnostik (Todorovic et al., 2019).

Was die Diagnosestellung der SFN zusätzlich zu den oben genannten Gründen behindert, ist die Tatsache, dass es Erkrankungen gibt, bei denen eine Kleinfaserpathologie gefunden wird und die aber primär nicht mit einer peripheren Neuropathie in Verbindung gebracht werden. Dazu zählen z.B. M. Fabry, komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS), amyotrophe Lateralsklerose und M. Parkinson, deren Gemeinsamkeit erhöhte thermische Detektionsschwellen bzw. reduzierte intraepidermale oder corneale Nervenfaserdichten sind (Üçeyler, 2016). Die genannten Untersuchungen sind also nicht spezifisch für eine SFN. Trotz der Übereinstimmungen unterscheiden sich diese Erkrankungen in klinischer Präsentation und zugrundeliegenden Pathomechanismen, die zu einer Kleinfaserpathologie führen, von einer SFN. Letztere muss folglich als eigenständiges Krankheitsbild gewertet werden. Eine genaue Unterscheidung zwischen Small Fiber Pathologie und Small Fiber Neuropathie und ein tieferes Verständnis der Pathophysiologie des Schmerzes ist maßgeblich für die Prophylaxe (Verhinderung der Nervenfaserdegeneration) und Therapie (mögliche Regeneration, Linderung von neuropathischem Schmerz) der Erkrankung. Eine Überlappung von klinischen Krankheitsbildern

lässt sich wiederum in den Phänotypen genetischer Varianten des spannungsabhängigen Natriumkanals Nav1.7 wie SFN, Erythromelalgie und paroxysmale extreme Schmerzkrankheit (paroxysmal extreme pain disorder, PEPD) (Sopacua et al., 2019) erkennen. SFN- und Erythromelalgie-Patienten beschreiben beispielsweise u.a. strumpf- und sockenartig verteilten brennenden Schmerz und weisen einen Funktionsverlust der Nervenfasern auf. Eine reduzierte IEFND findet sich bei Erythromelalgie allerdings selten (Mantyh et al., 2017).

Weitere Forschung mit dem Fokus auf zugrundeliegenden Mechanismen der Degeneration und Regeneration der Nervenfasern ist notwendig. Es ist unklar, warum die kleinen Nervenfasern degenerieren bzw. die Funktion der verbleibenden Fasern beeinträchtigt ist und welchen Einfluss die Degeneration auf die Funktion und auf die Auslösung von Schmerzen hat. Eine monozentrische Studie, die multidimensional die verschiedenen Methoden und Techniken, die in den letzten Jahren zur Untersuchung einer Kleinfaserpathologie entwickelt wurden, an einer Patientenkohorte anwendet und miteinander vergleicht, existiert bislang nicht.

### **1.5 Zielsetzung der Studie und Forschungsfragen**

Es wurden die in der Literatur vorgeschlagenen Diagnosekriterien an einem unselektierten Patientenkollektiv mit klinischem Verdacht auf idiopathische SFN getestet und verschiedene morphologische und funktionelle Tests mit jeweils unterschiedlichen Ansatzpunkten an einer großen Patientenkohorte durchgeführt, um folgende Forschungsfragen zu klären:

- 1) Welche Ätiologie und Pathophysiologie liegt der SFN zugrunde?
- 2) Existiert ein einheitlicher SFN-Phänotyp?
- 3) Kann bei Patienten mit klinischem Verdacht auf SFN unter Anwendung der herkömmlichen Diagnostik (IENFD, QST, klinische Untersuchung) eine Diagnose gestellt werden?
- 4) Welche der verwendeten Kleinfaseruntersuchungen erweisen sich diagnostisch als am wertvollsten?
- 5) Lässt sich durch den Vergleich der Tests ein diagnostischer Algorithmus erstellen?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Im Zeitraum zwischen Mai 2015 und Oktober 2017 nahmen 55 Patienten an der Studie teil, die sich in stationärer oder ambulanter Behandlung an der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Würzburg befanden. Alle Patienten wurden sowohl mündlich als auch schriftlich über die Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Ethikkommissionen der Medizinischen Fakultät in Würzburg (#135/15) und Erlangen (#4361, für die Mikroneurographie, s. unten) befürworteten die Studie. Es wurden nur volljährige Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen die Anamnese und der klinische Untersuchungsbefund die Verdachtsdiagnose einer SFN nahelegten. Ausschlusskriterien waren: eine Krebserkrankung in den letzten fünf Jahren, eine behandlungsbedürftige psychiatrische Erkrankung, Alkohol- bzw. Drogenabusus, eine entzündliche Erkrankung, bekannter Diabetes mellitus bzw. gestörte Glukosetoleranz, Polyneuropathie, eine unbehandelte Schilddrüsendysfunktionsstörung und ein Vitamin B12-Mangel. Des Weiteren wurden Patienten mit Schmerzen anderer Ursache, Epilepsie, Herzschrittmacher, einer vorangegangenen Augen-Operation, bei dauerhaftem Tragen von formstabilen Kontaktlinsen und einem laufenden gerichtlichen Verfahren bzw. Gutachten von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

### **2.2 Kontrollkollektiv**

Unter Patientenangehörigen und -freunden wurden 31 volljährige gesunde Kontrollpersonen rekrutiert. Für die Kontrollkohorte galten die gleichen Ausschlusskriterien wie für das Patientenkollektiv und es erfolgte ebenfalls eine schriftliche und mündliche Aufklärung mit schriftlichem Einverständnis der Studienteilnehmer vor Studieneinschluss.

## **2.3 Klinische Untersuchungen**

### **2.3.1 Anamnese und neurologische Untersuchung**

Bei allen Patienten wurde eine ausführliche Anamnese erhoben. Bezüglich der Schmerzen wurden vor allem der Charakter, die genaue Lokalisation sowie die Dauer und Intensität erfragt. Außerdem sollten die Patienten Schmerz auslösende oder lindernde Faktoren angeben sowie ihre analgetische Medikation und deren Wirkung. Weitere wichtige Punkte in der Anamnese waren die Fragen nach einer autonomen Funktionsstörung und nach sensiblen Symptomen wie Parästhesie, Hypästhesie und sensible Ataxie.

### **2.3.2 Blutentnahme**

Bei allen Patienten fand zwischen 7:30 und 9:00 Uhr nüchtern eine venöse Blutentnahme statt. Es erfolgte eine Routinediagnostik u.a. mit Bestimmung von kleinem Blutbild, Thyreoidea-stimulierendem Hormon (TSH), Vitamin B12 und HbA1C. Zudem wurde eine genetische Untersuchung auf mögliche Alterationen in Schmerz-assoziierten Genen am Humangenetischen Institut der Universität Aachen veranlasst. Hierzu zählten: AAAS, ARL6IP1, ATL1, ATL3, CLTCL1, DNMT1, DST, FAM134B, FLVCR1, GLA, GMPPA, IKBKAP, KIF1A, NAGLU, NGF, NTRK1, PRDM12, RAB7A, SCN9A, SCN10A, SCN11A, SPTLC1, SPTLC2, TRPA1, TRPM3, TRPV3, TTR, WNK1.

### **2.3.3 Orale Glukosetoleranztest**

Im Anschluss an die Blutentnahme wurde in kapillärem Blut der Nüchternblutzucker bestimmt und anschließend ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) durchgeführt (Accu-Chek Dextro O.G.-T., Roche Diabetes Care Deutschland). Nach einer und nach zwei Stunden wurde der Blutzucker erneut gemessen. Ein Blutzucker von 140-199 g/dl wurde nach 120 Minuten als gestörte Glukosetoleranz gewertet, ein Blutzucker ab 200 mg/dl als Diabetes mellitus (Kerner et al., 2014).

### **2.3.4 Elektroneurographie**

Zum Ausschluss einer Beteiligung der großkalibrigen Nervenfasern im Sinne einer Polyneuropathie wurde bei jedem Studienteilnehmer nach standardisiertem Protokoll (Kimura, 2001) eine elektroneurographische Untersuchung eines sensiblen (N. suralis) und eines motorischen Nerven (N. tibialis) der unteren Extremitäten bei einer Hauttemperatur von mindestens 32°C durchgeführt. Als Normwerte wurden folgende Grenzen festgelegt: eine Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) von  $\geq 40$  m/s, ein SNAP (sensibles Nervenaktionspotential) von  $\geq 10$   $\mu\text{V}$  für den N. suralis ( $\geq 5$   $\mu\text{V}$  bei einem Patientenalter über 65 Jahre), ein CMAP (compound muscle action potential = motorisches Summenaktionspotential) von  $> 10\text{mV}$  für den N. tibialis und eine distal motorische Latenz (dmL) von  $< 6$  ms.

### **2.3.5 Fragebögen**

#### **2.3.5.1 Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)**

Um die unterschiedlichen Charakteristika neuropathischer Schmerzen systematisch erfassen zu können, verwendeten wir die deutsche Version des NPSI (Bouhassira et al., 2004; Sommer et al., 2011). In diesem Fragebogen werden die Schmerzlokalisierung und die Medikamentenanamnese erfasst und in Bezug auf die letzten 24 Stunden auf einer numerischen Ratingskala (NRS) von 0 (kein Schmerz) bis 10 (maximal vorstellbarer Schmerz) die Schmerzstärke bei verschiedenen Schmerzqualitäten, auslösenden Faktoren und Missempfindungen erfragt. Außerdem gibt der Patient Dauer und Häufigkeit des Spontanschmerzes bzw. der Schmerzattacken an. Aus den angegebenen Werten können ein Gesamtscore sowie verschiedene Subscores (Minimum: 0; Maximum: 10) in Bezug auf Brennen, Druck, Attacken, evozierten Schmerz und Par-/Dysästhesien ermittelt werden.

#### **2.3.5.2 Graded Chronic Pain Scale (GCPS)**

Zur Quantifizierung des Schweregrads des chronischen Schmerzes und seiner Auswirkungen auf den Alltag wurde den Studienteilnehmern der GCPS-Fragebogen (Von Korff et al., 1992) ausgehändigt. Darin wird auf einer NRS

von 0 bis 10 nach der augenblicklichen und durchschnittlichen Schmerzstärke der letzten 6 Monate gefragt. Des Weiteren gibt der Studienteilnehmer an, an wie vielen Tagen des letzten halben Jahres er seinen üblichen Aktivitäten nicht nachgehen konnte (0-180 Tage) und wie stark er sich bei alltäglichen Arbeiten, in der Freizeit und in der Arbeitsfähigkeit beeinträchtigt fühlte (0: keine Beeinträchtigung; 10: keine Aktivität mehr möglich). In der Auswertung werden eine Behinderungspunktesumme von 0 bis 6 Punkten gebildet und ein Intensitätsscore zwischen 0 und 100 errechnet. Daraus erfolgt die Einteilung in verschiedene Schweregrade von 0 (keine schmerzbedingten Probleme in den letzten 6 Monaten) bis 4 (schwer einschränkende, hohe Behinderung), wobei Grad 1 und 2 als „funktionaler persistierender Schmerz“ und Grad 3 und 4 als „dysfunktionaler chronischer Schmerz“ interpretiert werden.

#### 2.3.5.3 Mainzer Stadienmodell der Schmerzchronifizierung (MPSS)

Um den individuellen Grad der Schmerzchronifizierung zu ermitteln, wurde das Mainzer Stadienmodell mit vier Achsen verwendet (Gerbershagen et al., 2010). Der Patient wurde nach zeitlichen (Achsensumme zwischen 3 und 9 Punkten) und räumlichen Aspekten (Achsensumme zwischen 1 und 3 Punkten) des Schmerzes gefragt, nach seinem Medikamenteneinnahmeverhalten (Achsensumme zwischen 2 und 6 Punkten) und nach der „Patientenkarriere“ (Anzahl der Arztwechsel, Krankenhausaufenthalte, schmerzbedingte Operationen und Rehabilitationsmaßnahmen; Achsensumme von 4 bis 12 Punkten). Aus der Achsensumme wurden Achsenstadien gebildet und die Punktwerte der vier Achsenstadien addiert, so dass eine Einteilung in drei Grade des Chronifizierungsstadiums (I: 4-6; II: 7-8; III: 9-12) möglich war.

#### 2.3.5.4 Schmerz-Katastrophisierungs-Skala (SKS)

Die SKS (Meyer et al., 2008) beschäftigt sich mit dem Umgang der Patienten mit Schmerzen unabhängig von der Art ihrer Erkrankung. Die Studienteilnehmer wurden befragt, in wie weit sie mit 13 verschiedenen, im Fragebogen aufgelisteten Gedanken und Gefühlen wie z.B. Rumination oder Hilflosigkeit übereinstimmen, die bei ihnen grundsätzlich unter Schmerzen auftreten. Es konnte zwischen „trifft überhaupt nicht zu“ (0 Punkte), „trifft eher nicht zu“ (1

Punkt), „teils-teils“ (2 Punkte), „trifft eher zu“ (3 Punkte) und „trifft immer zu“ (4 Punkte) gewählt werden. Durch Addition der Punkte ergab sich ein Summenscore von minimal 0 bis maximal 52 Punkten.

#### 2.3.5.5 Allgemeine Depressionsskala (ADS)

Mit der ADS (Hautzinger und Bailer, 1993) kann die Beeinträchtigung des Patienten durch depressive Symptome innerhalb der letzten Woche beurteilt werden. Der Fragebogen umfasst 20 Aussagen bezüglich „depressiver Affekte, körperlicher Beschwerden, motorischer Hemmung und negativer Denkmuster“ (Rothauge, 2002). Der Patient kreuzt an, wie oft sein Empfinden den jeweiligen Aussagen entsprach: „Selten“ (weniger als 1 Tag), „manchmal“ (1 bis 2 Tage), „öfters“ (3 bis 4 Tage) oder „meistens“ (5 bis 7 Tage). Durch die Vergabe von 0 bis 3 Punkten pro Aussage kann durch Addition ein Summenscore gebildet werden. Ab 16 Punkten geht man von Hinweisen auf eine depressive Störung aus.

#### 2.3.5.6 Ocular Surface Disease Index (OSDI)

Der 1997 von der Outcomers Research Group (Allergan Inc., Irvine, CA, USA) entwickelte Test dient der Erfassung von ophthalmologischen Symptomen der letzten Woche wie Augentrockenheit oder schwache Sicht (Walt et al., 1997). Mit den insgesamt 12 Fragen wird außerdem nach Einschränkungen in unterschiedlichen Situationen des Alltags (z.B. Fernsehen) und der Umwelt (z.B. in windigen Umständen) gefragt. Es kann zwischen „immer“ (4 Punkte), „meistens“ (3 Punkte), „die Hälfte der Zeit“ (2 Punkte), „manchmal“ (1 Punkt), „nie“ (0 Punkte) oder „N/A“ gewählt werden, falls der Patient der jeweiligen Situation nicht ausgesetzt war. Die Gesamtsumme der beantworteten Fragen wird mit 25 multipliziert und durch die Anzahl der beantworteten Fragen geteilt. So erhält man den OSDI Score zwischen 0 (normal) und 100 Punkten (schwer), der den Schweregrad der Keratoconjunctivitis sicca widerspiegelt (Schiffman et al., 2000). Dieser kann in vier Stufen eingeteilt werden: 0-12: normal; 13-22: mild; 23-32: moderat; 33-100: schwer (Wolffsohn et al., 2017).

### **2.3.6 QST**

Die QST stellt eine aus 13 subjektiven psychophysischen Tests bestehende Untersuchung der Hautsensibilität dar, die nach dem Protokoll (Version 2.1) des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS e.V.) (Rolke et al., 2006) mit einer standardisierten Thermode (Somedic AB, Hörby, Schweden) und weiteren Testutensilien erfolgte. Wir untersuchten als betroffenes Testareal den rechten Fußrücken und als Kontrollareal die rechte Wange des Studienteilnehmers. In den thermischen Messungen wurden folgende Parameter bestimmt: die Kälte- (cold detection threshold, CDT) bzw. Wärmedetektionsschwelle (warm detection threshold, WDT), die Kälte- (cold pain threshold, CPT) bzw. Hitzeschmerzschwelle (heat pain threshold, HPT), die thermische Unterschiedsschwelle (thermal sensory limen, TSL) und die Anzahl der paradoxen Hitzeempfindungen (PHS). Außerdem wurden mechanische Detektions- und Schmerzschwellen (mechanical detection threshold, MDT, und mechanical pain threshold, MPT), die mechanische Schmerzsensitivität (mechanical pain sensitivity, MPS), die dynamische mechanische Allodynie (dynamic mechanical allodynia, DMA), die Wind-up ratio (WUR), die Vibrationsdetektionsschwelle (vibration detection threshold, VDT) und die Schwelle für Druckschmerz (pressure pain threshold, PPT) ermittelt. Die Auswertung der Messergebnisse fand mit Hilfe von Z-Scores (Quotient aus der Differenz des Mittelwertes von Patienten und Kontrollen sowie der Standardabweichung der Kontrollen) statt. Die individuellen Daten unserer Patientenkohorte wurden mit veröffentlichten Normwerten verglichen (Magerl et al., 2010).

### **2.3.7 Pleasant Touch**

Um die Funktionalität der unmyelinisierten C-taktilen Fasern zu untersuchen, wurde der Pleasant Touch-Test durchgeführt. Auf 12 cm Länge wurde mit einem kalibrierten Pinsel (Brush-05; Somedic, Hörby, Schweden) drei Mal von distal nach proximal über die behaarte Haut des rechten Unterarms gestrichen. Es wurde dabei eine Geschwindigkeit von 3 cm/s angestrebt, da diese für eine hohe Faseraktivierung empfohlen wird (Morrison et al., 2011a). Nach jeder

abgeschlossenen taktilen Stimulation bewertete der Patient auf einer Skala von -10 bis +10, wie unangenehm bzw. angenehm der Reiz empfunden wurde (-10: sehr unangenehm; 0: neutral; +10: sehr angenehm). Es wurde der Mittelwert der drei Angaben berechnet und mit den laborinternen Normwerten von 100 gesunden Kontrollen verglichen.

### **2.3.8 Hautstanzbiopsie**

Die Gewinnung von Hautproben erfolgte nach einem standardisierten Protokoll (Lauria et al., 2005) mittels einer Hautstanze (Biopsy Punch 6 mm, FA Stiefel, Offenbach am Main, Deutschland) an zwei Stellen. Sofern keine Kontraindikationen vorlagen wie z.B. Ödeme, lokale Dermatitis oder Tattoos, wurden Hautstanzbiopsien mit einem Durchmesser von 6 mm am lateralen rechten Bein ca. 20 cm unterhalb der Spina iliaca anterior superior und ca. 10 cm oberhalb des Malleolus lateralis in Lokalanästhesie (1-2 ml Scandicain 1%) entnommen. Die Hautproben wurden in frischem 4% Paraformaldehyd für zwei Stunden bei +4°C fixiert. Auf 50 µm dünnen Gewebeschnitten konnten die Hautnervenfasern nach Immunreaktion mit einem Antikörper gegen den panaxonalen Marker protein gene product-9.5 (PGP9.5, Ultraclone, 1:800, Wellow Isle of Wight, Großbritannien) dargestellt und mit einem Fluoreszenzmikroskop (Axiophot 2, Zeiss, Göttingen, Deutschland) nach definierten Kriterien quantifiziert werden (Lauria et al., 2005). Es erfolgte der Vergleich der Patientendaten mit den laborinternen Normwerten, die sich aus Daten von 199 Kontrollprobanden (distal: 125 Frauen, 73 Männer; proximal: 105 Frauen, 51 Männer) ergaben.

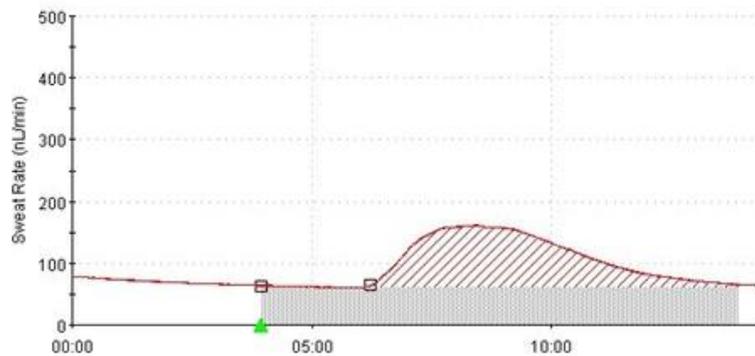
### **2.3.9 Pain-related evoked potentials (PREP)**

Die Untersuchung wurde nach standardisiertem Protokoll (Üçeyler et al., 2013) in entspannter, sitzender Position bei einer Mindesthauttemperatur von 32°C durchgeführt. Die PREP-Ableitung erfolgte mittels einer über Cz subkutan platzierten Nadel unter Verwendung von Signal 2.16 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, Großbritannien) gegen Referenzelektroden an den Ohrläppchen beidseits (EEG-Ohr-Elektroden, Fa. GVB-geliMED, Bad Segeberg, Deutschland). In vier verschiedenen Untersuchungen wurde mit zwei

konzentrischen Elektroden (K<sup>2</sup>-Stimulationselektrode, Fa. Walther Graphtek GmbH, Lübeck, Deutschland) (Lefaucheur et al., 2012) an der Stirn und am Fußrücken beidseits stimuliert. Die jeweils 20 Triple-Impulse wurden mit einer Stromstärke appliziert, die der doppelten Wahrnehmungsschwelle des Patienten für einen nadelstichartigen Reiz entsprach (Katsarava et al., 2006). Die Daten wurden verblindet mit MATLAB 7.7.0.471 (The MathWorks, Ismaning, Deutschland) ausgewertet. Vorausgesetzt, dass keine Artefakt-belasteten Kurven ausgeschlossen wurden, wurden zwei je aus zehn Ableitungen gemittelte Kurven übereinandergelegt, um die peak-to-peak-Amplitude (PPA) in mV und die N1- (erster positiver Ausschlag) bzw. P1-Latenz (erster negativer Ausschlag) in ms zu bestimmen. Die Daten der Patientenkohorte wurde mit den Werten von 128 laborinternen Kontrollpersonen verglichen.

#### **2.3.10 QSART**

Zur Messung postganglionärer sudomotorischer sympathischer Efferenzen wurde QSART (Low, 1993; Low et al., 2006; Stewart et al., 1992) mit QSWEAT (Quantitative Sweat Measurement System, WR Medical Electronics Co, Maplewood, MA, USA) durchgeführt. Die Untersuchung fand im Liegen in reizarmer Umgebung (dunkel, ruhig) bei einer Raumtemperatur von 22-25°C statt. Nach Herstellerempfehlung wurden Meridian Ionto Electrodes (WR Medical Electronics Co, Maplewood, MA, USA) mit einer 10%-Acetylcholinlösung an vier verschiedenen Stellen der rechten Körperhälfte (dorsolateraler Fußrücken, medialer distaler Unterschenkel, lateraler proximaler Unterschenkel, ventraler distaler Unterarm) mit einem Gummiband fixiert und 3-5 cm proximal davon je eine Gel-Trode 2X2 Return Electrode (WR Medical Electronics Co, Maplewood, MA, USA) aufgeklebt. Mittels Iontophorese wurde mit einer für 5 min anhaltenden Stromstärke von 2 mA die Schweißproduktion angeregt und diese sowohl währenddessen als auch für weitere 5 min quantifiziert (s. Abbildung 1).



**Abbildung 1:** Messkurve der Schweißproduktion in nl/min

Es ergaben sich daraus vier Parameter, die mit Hilfe von WR TestWorks 2.8.3.0 (WR, Medical Electronics Co, Maplewood, MA, USA) ermittelt wurden: die Basisrate und das End-Offset in nl/min, das totale Schweißvolumen in  $\mu\text{l}$  und die Response-Latenz in s. Die Werte der Patientenkohorte wurden mit den Daten von 30 laborinternen Kontrollen verglichen.

## 2.3.11 Augenuntersuchungen

### 2.3.11.1 Spaltlampenuntersuchung

Bei jedem Studienteilnehmer wurde zunächst von einem ärztlichen Mitarbeiter der Klinik für Augenheilkunde der Universitätsklinik Würzburg eine Spaltlampenuntersuchung durchgeführt, durch die der vordere Augenabschnitt beidseits beurteilt wurde. Nur bei unauffälligen und für die am selben Tag geplante corneale confocale Mikroskopie nicht relevanten Befunden wurde eine Freigabe für die Untersuchung mit dem Heidelberg Retina Tomograph (HRT) erteilt.

### 2.3.11.2 Corneale Ästhesiometrie

Um die Hornhautsensibilität des Studienteilnehmers zu überprüfen, fand der Cochet-Bonnet Ästhesiometer (Luneau Ophtalmologie, Chartres Cedex, Frankreich) Anwendung (Cochet und Bonnet, 1961). Es wurde bei zunächst größtmöglich eingestellter Fadenlänge die Cornea des Patienten auf 6 Uhr mit der desinfizierten Spitze des Fadens unter Ausübung eines longitudinalen Drucks und leichter Biegung des Fadens kurz berührt. Bei fehlender

Empfindlichkeit wurde der Faden schrittweise um 0,5 cm verkürzt und erneut aufgebracht. Eine Empfindlichkeit bei einer Fadenlänge von  $\geq 5$  cm wurde als normal gewertet (Dua et al., 2018).

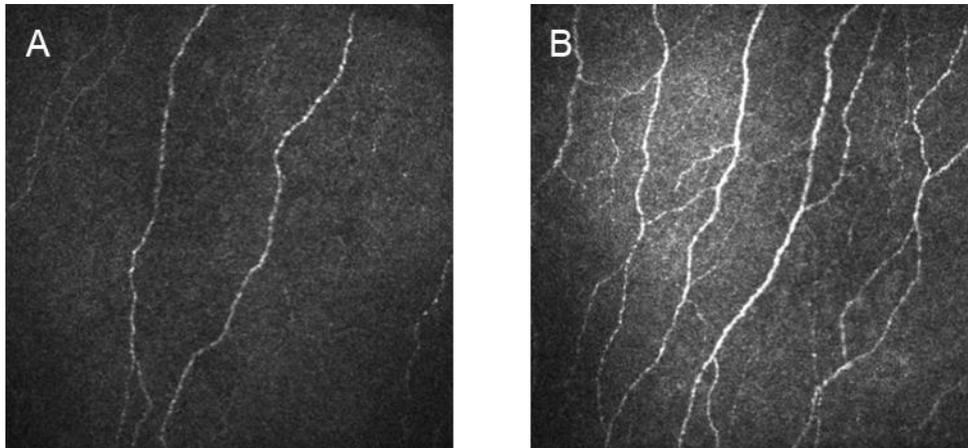
#### 2.3.11.3 Schirmer-Test

Zum Ausschluss einer hyposekretorischen Keratokonjunktivitis sicca wurde ein Schirmer-Test I durchgeführt. Dafür wurde dem Patienten das abgeknickte Ende eines 5x35 mm breiten Filterpapierstreifens (Haag-Streit UK Ltd, Edinburgh Way, Harlow Essex, UK) ohne Anästhesie in den Konjunktivalsack des äußeren Unterlids gelegt. Nach 5-minütiger Applikation bei leicht geschlossenen Augen in Geradeausblick wurde überprüft, wie weit sich der Streifen mit Tränenflüssigkeit voll sog (Jacobi und Messmer, 2018). Eine Strecke  $\geq 5$  mm spricht für eine quantitativ normale Tränenproduktion (Bron, 2007).

#### 2.3.11.4 CCM

Die Untersuchung der cornealen Nervenfasern des zentralen subbasalen Nervenplexus erfolgte in vivo gemäß eines standardisierten Protokolls (Tavakoli und Malik, 2011) unter Verwendung des Heidelberg Retina Tomographen und des Objektivs Rostock Cornea Modul (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Deutschland). Es wurde eine lokale Anästhesie beider Augenoberflächen durchgeführt und zur Lubrikation je ein Tropfen Corneregel EDO® (Bausch & Lomb GmbH, Berlin, Deutschland) in den Konjunktivalsack und auf die Linsenoberfläche des Objektivs appliziert. Über diese wurde außerdem ein TomoCap® (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland) gestülpt, das eine sterile Kontaktfläche zur Cornea darstellte. Es wurden drei Bilder pro Auge aufgenommen. Zur Ermittlung der Nervenfaserdichte (NFD, Anzahl/mm<sup>2</sup>) und der Nervenfasernlänge (NFL, mm/mm<sup>2</sup>) wurde die automatische Software ACCMetrics (Version 2.0 für Windows, MA Dabbah, Imaging Science and Biomedical Engineering, Manchester, UK) verwendet. Die Analyse der Nervenastdichte (nerve branch density, NBD, Anzahl/mm<sup>2</sup>) erfolgte manuell mit dem Programm CCMetrics (CCM Image Analysis Tools Version 1.1, MA Dabbah, Imaging Science and Biomedical Engineering, Manchester, UK)

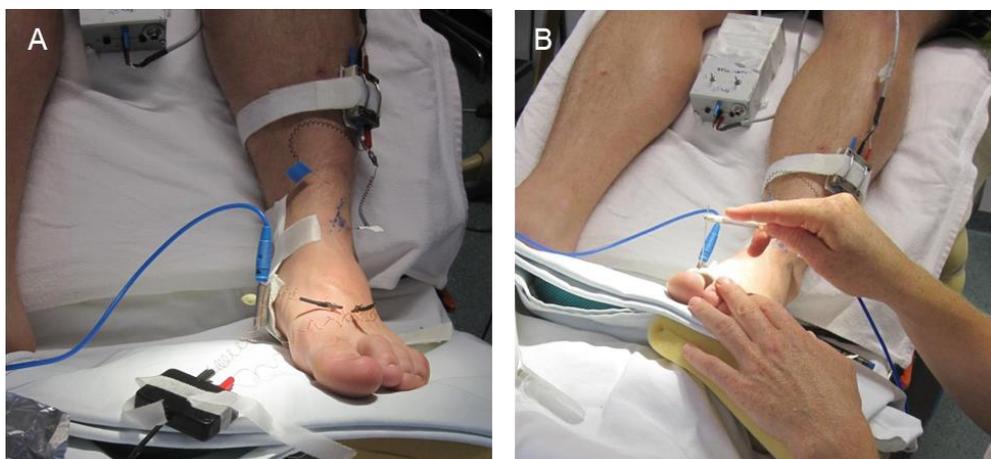
(Petropoulos et al., 2014). Die Daten unserer Patientenkohorte wurden mit den laborinternen Werten von 67 Kontrollpersonen verglichen, s. Abbildung 2.



**Abbildung 2:** Corneale Innervation eines SFN Patienten (A) und eines Kontrollprobanden (B)

### 2.3.12 Mikroneurographie

Eine Ableitung von Aktionspotentialen peripherer sensibler Nerven fand mit Hilfe der Mikroneurographie (Hagbarth, 2002; Schmelz et al., 1995) am Institut für Physiologie der Universitätsklinik Erlangen statt (Durchführung: Frau PD Dr. Barbara Namer). Hierfür wurde eine Mikroelektrode aus Wolfram (Frederick-Haer-Corp, Bowdoinham, USA) in den N. peroneus auf Höhe des rechten Knöchels gestochen. Durch transkutane elektrische Stimulation mit einer spitzen Nadel konnte das rezeptive Feld des Nervs identifiziert werden. Für die weitere konstante elektrische Stimulation mit einer niedrigen Frequenz von 0,25 Hz und einer Reizdauer von 0,5 ms wurden an dieser Stelle zwei Nadeln appliziert, s. Abbildung 3.



**Abbildung 3:** A) Elektrische Stimulation. B) Mechanische Stimulation.

C-Fasern wurden anhand ihrer langsamen NLG erkannt (<2 m/s) und durch die aktivitätsabhängige Verlangsamung der NLG (activity dependent conduction velocity slowing, ADCVS) bei steigender Frequenz und durch die Reizantwort bei mechanischer Stimulation (mS) durch ein von Frey-Filament (75 g) weiter klassifiziert als mechanosensible C-Fasern (CM), mechanoinsensible C-Fasern (CMi), mechanisch sensibilisierte (CMi\_sens) und desensibilisierte C-Fasern (CM\_des), s. Tabelle 2.

**Tabelle 2:** Klassifikation der C-Fasern anhand des „activity dependent conduction velocity slowing“ und der vorhandenen Reizantwort nach mechanischer Stimulation

	<b>CM</b>	<b>CMi</b>	<b>CMi_sens</b>	<b>CM_des</b>
<b>ADCVS</b>	<5%	>5%	>5%	<5%
<b>Reizantwort auf mS</b>	ja	nein	ja	nein

Abkürzungen: ADCVS = activity dependent conduction velocity slowing, CM = mechanosensible C-Fasern, CMi = mechanoinsensible C-Fasern, CMi\_sens = mechanisch sensibilisierte C-Fasern, CM\_des = desensibilisierte C-Fasern, mS = mechanische Stimulation.

Die Aufnahme und Auswertung der Ableitungen erfolgte mit dem Programm DAPSYS (Prof. Turnquist, Bethel University, MN, USA). Die Daten der Patienten wurden mit den veröffentlichten Kontrolldaten desselben Labors (Namer et al., 2009) verglichen.

## **2.4 Bildung von Subgruppen**

Nach Anwendung der 2008 von Devigili et al. vorgeschlagenen Diagnosekriterien ordneten wir die Studienpatienten in drei Subgruppen ein: „SFN“, „Schmerz +1“ und „nur Schmerz“. Die Zugehörigkeit der Patienten zu den verschiedenen Gruppen richtete sich danach, wie viele der drei in der klinischen Praxis zur Diagnosestellung durchgeführten small fiber Tests neurologische Untersuchung (z.B. wegen mechanischer oder thermischer Hypästhesie, Allodynie, Hyperalgesie), Hautstanzbiopsie (distal) und QST (CDT/WDT/TSL) pathologisch ausfielen, nämlich in „SFN“ mindestens 2 von 3, in „Schmerz +1“ 1 von 3. In der Gruppe „nur Schmerz“ war keine der drei

genannten Untersuchungen auffällig, lediglich die typische Schmerzanamnese war positiv.

## **2.5 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft Excel 365 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) und SPSS 25 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland). Bei nicht normalverteilten Daten verwendeten wir den nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test. Um die normalverteilten Z-Scores der QST-Daten auszuwerten, wurde ein T-Test durchgeführt. Kategoriale Daten wurden mit dem Chi<sup>2</sup>-Test, Korrelationen mit dem Spearman-Test analysiert. Die aus der Mikroneurographie gewonnenen Daten wurden mit einer mehrfachen Varianzanalyse in Statistica 7.0 (StatSoft Inc, Tulsa, OK, USA) ausgewertet. Für alle Tests wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  festgelegt.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Epidemiologie und Subgruppen**

An der Studie nahmen 55 Patienten teil, darunter 34 Frauen und 21 Männer. Das mediane Alter lag bei 54 Jahren (Spanne: 19-73 Jahre). Es erfolgte außerdem die Rekrutierung von 31 gesunden Kontrollen (19 weiblich, 12 männlich) mit einem medianen Alter von 53 Jahren (Spanne: 21-66 Jahre). Übersicht 1 (s. Anhang) stellt die klinischen Charakteristika der Patientenkohorte sowie der einzelnen Subgruppen dar. 29 Patienten wurden der Gruppe „SFN“ zugeteilt, 15 Patienten der Gruppe „Schmerz +1“ und 11 Patienten der Gruppe „nur Schmerz“.

### **3.2 Schmerzcharakteristik**

Die mediane Dauer der Schmerzen betrug vier Jahre (Spanne: 1 Monat bis 24 Jahre). 19/55 (35%) Patienten hatten akrale Schmerzen, während 20/55 (36%) Patienten generalisierte Schmerzen angaben. Übersicht 2 im Anhang zeigt die Schmerzverteilung innerhalb der Subgruppen. Bei 16/55 (29%) Patienten war der Schmerz dauerhaft in gleichmäßiger Stärke vorhanden, bei 27/55 (49%) Patienten dauerhaft, aber mit intermittierenden Schmerzspitzen und in 11/55 (20%) Fällen bemerkten die Patienten ein rein attackenartiges Auftreten. Der Schmerz wurde v.a. als brennend (44/55, 80%) und stechend (33/55, 60%) beschrieben. 45/55 (82%) Patienten berichteten außerdem von Parästhesien im Schmerzgebiet. Mehr als die Hälfte der Patienten ging ihrer regulären Beschäftigung nach. Während die meisten Patienten trotz hoher Schmerzintensität einen funktionalen persistierenden Schmerz aufwiesen (Grad 2 im GCPS-Fragebogen, s. 3.3), war eine Patientin durch die Schmerzen derart eingeschränkt, dass sie auf einen Rollstuhl angewiesen war. 38/55 (69%) Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Studie regelmäßig analgetische Medikamente ein. Die Schmerzcharakteristika der Patientenkohorte inkl. Subgruppen zeigt Übersicht 3 im Anhang.

### 3.3 Fragebögen

Tabelle 3 stellt die Ergebnisse der Patientenfragebögen im Vergleich zu den in der Studie rekrutierten Kontrollen dar:

**Tabelle 3:** Ergebnisse der Patientenfragebögen im Vergleich zu Kontrollen

	<b>Patienten</b> n=55	<b>Kontrollen</b> n=31
NPSI Gesamtscore	3 (0-7) ***	0 (0-2)
GCPS		
- Schmerzintensität	53 (0-87) ***	12 (0-57)
- Schmerzbedingte Behinderung	37 (0-80) ***	0 (0-53)
- Grad	2 (0-4) ***	0 (0-1)
MPSS Grad	3 (1-3)	/
SKS Gesamtscore	16 (0-42) ***	3 (0-21)
ADS Gesamtscore	15 (0-37) ***	8 (0-24)
OSDI Gesamtscore	17 (0-81) ***	2 (0-25)

Die Daten geben die Mediane und die Klammern die Spanne an. \*\*\* p<0,001.

Abkürzungen: ADS = Allgemeine Depressionsskala, GCPS = Graded Chronic Pain Scale, MPSS = Mainzer Stadienmodell der Schmerzchronifizierung, NPSI = Neuropathic Pain Symptom Inventory, OSDI = Ocular Surface Disease Index.

Übersicht 4 im Anhang zeigt zusätzlich die detaillierte Auflistung aller Scores in den einzelnen Subgruppen.

### 3.4 Neurologische Untersuchung und ENG

Die klinische Untersuchung ergab bei 30/55 (55%) Patienten den Hinweis auf eine Beeinträchtigung der kleinen Nervenfasern, wobei die verschiedenen Störungen zum Teil auch kombiniert auftraten: Bei 13/55 (24%) Patienten fiel eine thermische Hypästhesie auf, bei 8/55 (15%) eine Hypalgesie, bei 7/55 (13%) eine Hyperalgesie, bei 4/55 (7%) eine mechanische Allodynie, bei 4/55 (7%) eine Dysästhesie bei Berührung, bei 3/55 (5%) eine Hypästhesie bezogen auf nadelstichartige Reize, bei 2/55 (4%) eine Hyperästhesie, bei 1/55 (2%) Parästhesien bei Berührung. 11/55 (20%) Patienten berichteten außerdem von einer milden mechanischen Hypästhesie bei Berührung.

Die ENG Untersuchung zeigte sich bei allen Patienten unauffällig: NLG, dML und SNAP bzw. CMAP waren altersentsprechend normwertig, s. Tabelle 4.

**Tabelle 4:** Ergebnisse der elektroneurographischen Untersuchung

		<b>Alle Patienten, n=55</b>	
		<b>Frauen, n=34</b>	<b>Männer, n=21</b>
N. suralis	SNAP ( $\mu$ V)	16,7 (4,1-50,2)	13,5 (3,4-39,8)
	Nervenleitgeschwindigkeit (m/s)	47,3 (41,7-54,2)	46,5 (41,0-54,2)
N. tibialis	Proximale Amplitude (mV)	15,9 (1,5-28,0)	12,9 (6,0-28,5)
	Distale Amplitude (mV)	21,0 (4,5-30,7)	18,2 (9,0-34,3)
	Distal motorische Latenz (ms)	3,5 (2,8-5,7)	3,9 (2,8-4,9)
	Nervenleitgeschwindigkeit (m/s)	47,6 (34,9-53,8)	44,7 (39,5-50,5)

Die Daten geben die Mediane und die Klammern die Spanne an.

In Einzelfällen Abweichungen von der Norm bedingt durch fehlende supramaximale Reizung bei ungünstigen Ableitbedingungen (Adipositas, Ödeme usw.).

### 3.5 Laborchemische Daten

Tabelle 5 zeigt eine Übersicht relevanter Laborparameter.

**Tabelle 5:** Laborchemische Daten

	<b>Alle Patienten n=55</b>
HbA1c (Ref.: $\leq 6,1\%$ )	5,6 (4,5-7,7; 7 x pathologisch)
2h OGTT (Ref.: $\leq 140$ mg/dl)	125 (66-284; 15 x pathologisch)
TSH (Ref.: 0,3-4,0 mIU/l)	1,6 (0,1-9,2; 6 x pathologisch)
Vitamin B12 (Ref.: $\geq 197$ pg/ml)	499 (137-1573; 2 x pathologisch)

Die Daten geben die Mediane und die Klammern die Spanne an.

Abkürzungen: OGTT = oraler Glukosetoleranztest, Ref. = Referenzbereich.

### 3.6 Gestörte Empfindung von thermischen und mechanischen Reizen

Unter Betrachtung der Kleinfasertests CDT, WDT und TSL zeigten 12/55 (22%) Patienten wenigstens einen pathologischen Wert im Vergleich zu veröffentlichten alters- und geschlechtsadaptierten Normwerten (Magerl et al.,

2010). Tabelle 6 zeigt die Anzahl pathologischer Ergebnisse in den einzelnen QST Tests bei Frauen und Männern.

**Tabelle 6:** Pathologische Ergebnisse der individuellen QST-Befunde im Vergleich zu Magerl et al. 2010 getrennt nach Geschlecht

	<b>Patienten, n=55</b>	
	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>
CDT	5/34 (15%)	1/21 (5%)
WDT	6/34 (18%)	1/21 (5%)
TSL	9/34 (26%)	1/21 (5%)
PHS	11/34 (32%)	10/21 (48%)
CPT	1/34 (3%)	1/21 (5%)
HPT	4/34 (12%)	5/21 (24%)
MDT	6/34 (18%)	3/21 (14%)
MPT	11/34 (32%)	8/21 (38%)
MPS	6/33 (18%)	5/21 (24%)
DMA	1/33 (3%)	0/21 (0%)
WUR	2/31 (6%)	2/19 (11%)
VDT	3/34 (9%)	0/21 (0%)
PPT	2/34 (6%)	0/21 (0%)

Abkürzungen: CDT = cold detection threshold, WDT = warm detection threshold, TSL = thermal sensory limen, PHS = paradoxical heat sensation, CPT = cold pain threshold, HPT = heat pain threshold, MDT = mechanical detection threshold, MPT = mechanical pain threshold, MPS = mechanical pain sensitivity, VDT = vibration detection threshold, PPT = pressure pain threshold.

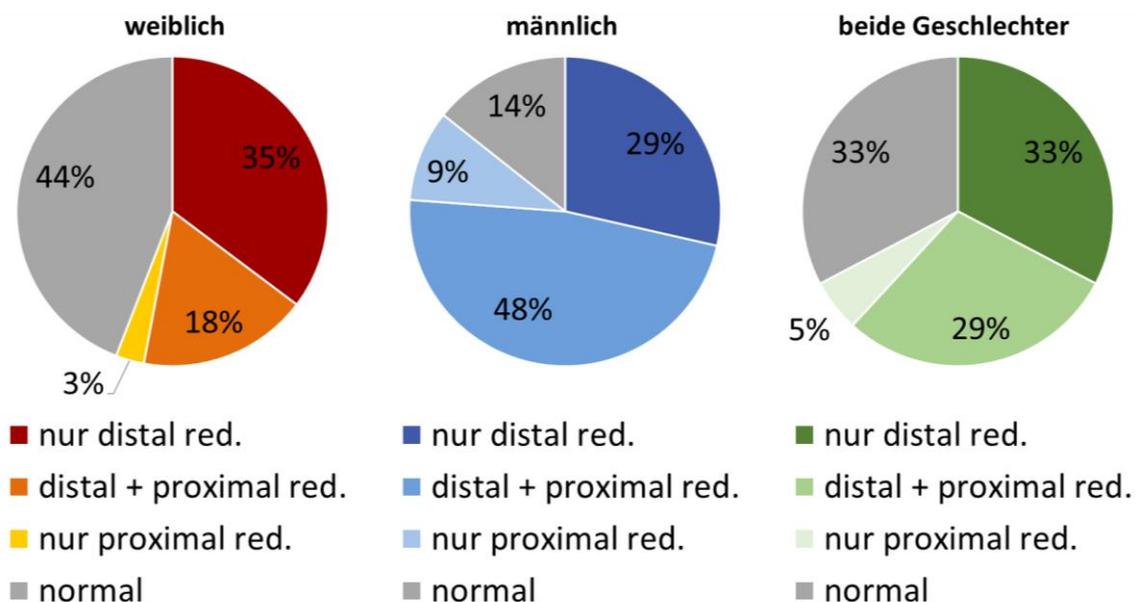
QST konnte kaum zur Diagnosestellung beitragen. In drei von zwölf Fällen einer pathologischen QST waren zusätzlich eine Reduzierung der IENFD *und* klinische Zeichen vorhanden, in sieben Fällen eine Reduzierung der IENFD *oder* klinische Zeichen. Bei zwei Patienten mit pathologischer QST waren weder IENFD noch die klinische Untersuchung auffällig, aber entweder CCM, PREP oder die Genetik. Mit Hilfe der QST war also in 7/55 (13%) Fällen eine Diagnose möglich, wenn man die von Devigili et al. vorgeschlagenen Kriterien heranzieht.

### 3.7 Keine Beeinträchtigung der C-taktilen Fasern im Pleasant touch-Test

Im Pleasant Touch-Test wurde der Stimulus von den Patienten einmal als unangenehm (-1,33) und einmal als neutral empfunden. Die übrigen Bewertungen lagen im angenehmen Bereich (Spanne: -1,33-10). Bei den Kontrollen ergab sich ein ähnliches Bild: Die Spanne reichte von -2 bis 10. Es konnte kein Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen festgestellt werden.

### 3.8 Reduktion der IENFD

Die distale IENFD war in 34/55 (62%), die proximale in 19/55 (35%) Fällen im Vergleich zu den laborinternen Normwerten verringert. Bei 3/19 (16%) Patienten zeigte sich eine proximale Reduktion der IENFD, während die Innervation distal normal war. Eine generalisierte Faserreduktion wurde bei 16/55 (29%) der Patienten festgestellt. Abbildung 4 veranschaulicht diese Ergebnisse zusätzlich getrennt nach Geschlecht.



**Abbildung 4:** Hautinnervation der Patienten

Abkürzungen: red. = reduziert.

Die distale Hautinnervation der Patienten (Frauen und Männer) war im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen verringert ( $p < 0,05$ , s. Abbildung 5). Proximal fand sich kein Unterschied.

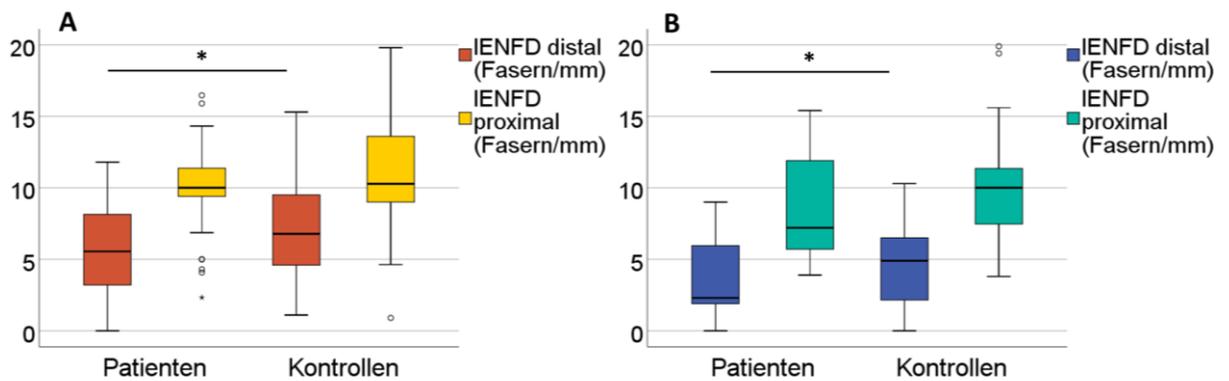
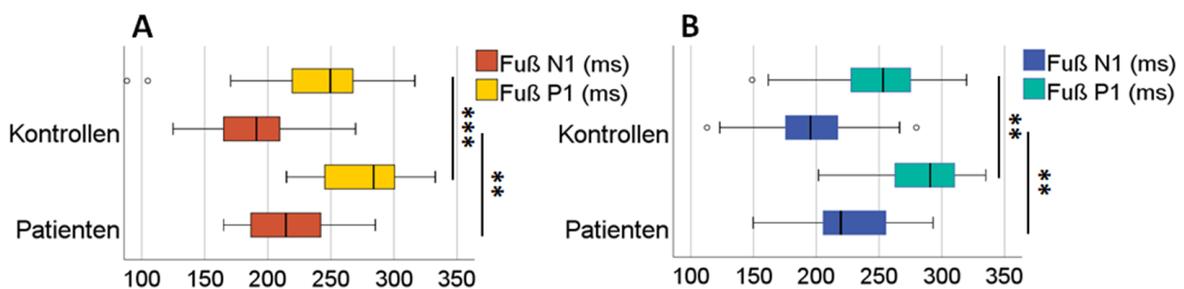


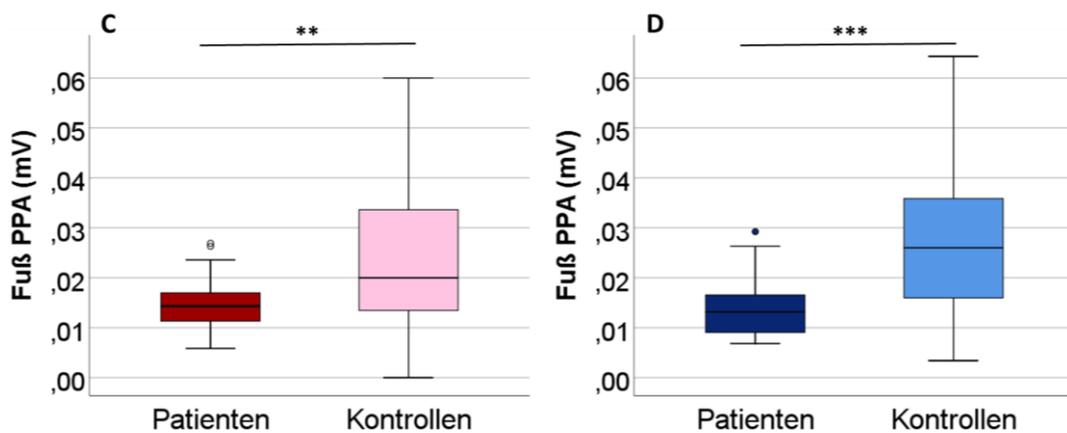
Abbildung 6: Intraepidermale Nervenfaserdichte (IENFD) in der PREP-Ableitung.

\*  $p < 0,05$ . Abkürzungen: IENFD = intraepidermale Nervenfaserdichte.

### 3.9 Reduzierte Reizantwortamplituden und verlängerte Latenzen bei PREP

Eine Abweichung laborinterner Normwerte in der PREP-Ableitung in Bezug auf PPA, N1 oder P1 wurde bei 30/51 (59%) Patienten nachgewiesen. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen war die PPA sowohl nach Stimulation im Gesicht (Frauen:  $p < 0,05$ ; Männer:  $p < 0,01$ ) als auch am Fußrücken (Frauen:  $p < 0,01$ ; Männer:  $p < 0,001$ ) reduziert. P1 war an beiden Stellen (Frauen: Gesicht:  $p < 0,05$ ; Fuß:  $p < 0,001$ . Männer: Gesicht: nicht signifikant; Fuß:  $p < 0,01$ ) verlängert, N1 am Fuß (Frauen:  $p < 0,01$ ; Männer:  $p < 0,01$ ). Abbildung 6 veranschaulicht die Ergebnisse nach Stimulation am Fußrücken getrennt nach Geschlecht.





**Abbildung 6:** Verlängerte N1- und P1-Latenzen bei Frauen (A) und Männern (B) und erniedrigte Amplituden bei Frauen (C) und Männern (D) bei PREP  
 \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ . Abkürzungen: PPA = peak-to-peak Amplitude; PREP = pain-related evoked potentials.

### 3.10 Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems

Anamnestisch gaben 30/55 (55%) Patienten eine gesteigerte bzw. verminderte Schweißbildung an, 6/55 (11%) berichteten Miktionsstörungen und 7/55 (13%) über sexuelle Dysfunktion (s. Übersicht 1).

QSART fiel bei 7/49 (14%) Patienten im Vergleich zu laborinternen Normwerten pathologisch aus, wobei die Basisrate und/oder das totale Schweißvolumen erniedrigt und/oder die Response-Latenz am Fuß verlängert waren.

### 3.11 Ergebnisse der Augenuntersuchungen

#### 3.11.1 Normale corneale Sensibilität

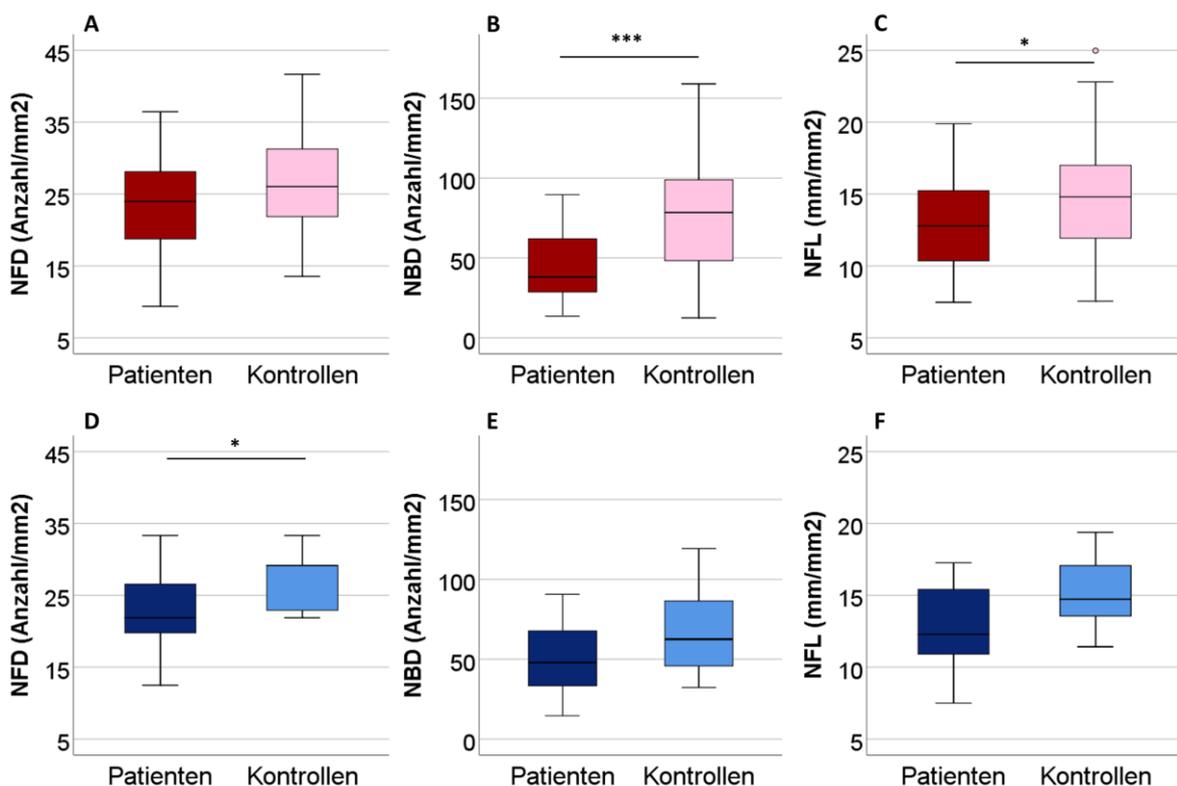
Zwischen den Patienten und den Kontrollen konnte kein Unterschied in der cornealen Sensibilität festgestellt werden. 45/52 (87%) Patienten und 60/66 (91%) Kontrollen zeigten eine normale Sensibilität bei Anwendung des Ästhesiometers.

#### 3.11.2 Verminderte Tränenproduktion

Während 56/67 (84%) Kontrollpersonen im Schirmer-Test eine normale Tränenproduktion aufwiesen, war der Anteil bei den Patienten geringer. Bei 27/53 (51%) Patienten ergaben sich Hinweise auf eine Keratokonjunktivitis sicca ( $p < 0,001$ ).

### 3.11.3 Verminderte corneale Innervation

30/51 (59%) Patienten zeigten eine Reduktion in mindestens einem der Parameter NBD, NFL oder NFD. Die Patientinnen unterschieden sich in der NBD und NFL von den weiblichen Kontrollpersonen (NBD:  $p < 0,001$ ; NFL:  $p < 0,05$ ) durch reduzierte Werte. Die männlichen Patienten zeigten eine erniedrigte NFD im Vergleich zu den Kontrollen ( $p < 0,05$ ). Die verminderte corneale Innervation bei den Patienten wird in Abbildung 7 veranschaulicht.



**Abbildung 7:** Verminderte corneale Innervation bei Frauen (A-C) und Männern (D-F)

\*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ . Abkürzungen: NBD = nerve branch density, NFD = nerve fiber density, NFL = nerve fiber length.

### 3.12 Funktionsstörung der kleinen Nervenfasern in der Mikroneurographie

7/11 (64%) Patienten aus der Subgruppe „nur Schmerz“ waren bereit, an der Mikroneurographie am Institut für Physiologie, Universität Erlangen, teilzunehmen. Bei zwei Patienten konnte die Messung zum einen aus anatomischen Gründen und zum anderen wegen Hypersensibilität am Fuß nicht durchgeführt werden. Bei fünf Patienten wurden insgesamt 23 Fasern erfasst,

wovon 9 Fasern bei 4/5 (80%) Patienten als nicht normal eingestuft wurden, s. Tabelle 7. Neben der mechanischen Sensibilisierung mechanoinsensitiver C-Fasern und Spontanaktivität fiel bei einem Patienten (#1008) außerdem ein Doppelspike bei einfachem elektrischem Impuls auf. Die Nervenleitgeschwindigkeiten waren im Vergleich zu Kontrollen normal (Namer et al., 2009).

**Tabelle 7:** Ergebnisse der Mikroneurographie

	Normale Fasern		Abnorme Fasern			
	CM	CMi	CMi_sens	CM mit Spontanaktivität	CMi mit Spontanaktivität	CMi_sens mit Spontanaktivität
#1004	2	-	-	1	-	-
#1008	3	-	2	-	-	1
#1034	3	-	1	-	1	-
#1044	5	-	-	1	1	1
#1084	1	-	-	-	-	-

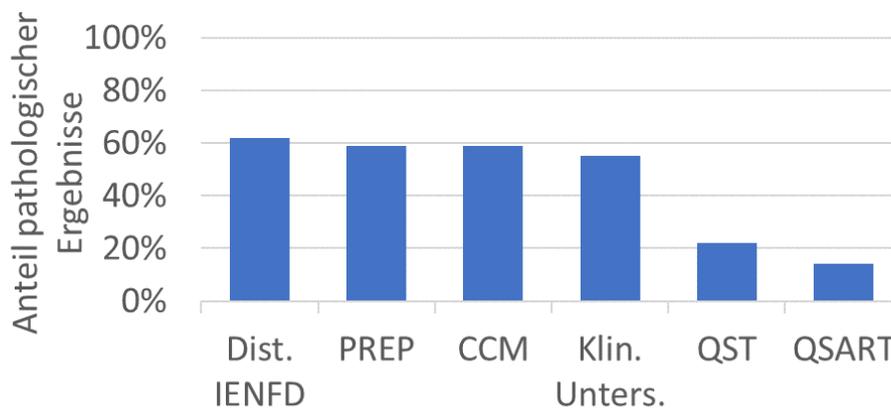
Abkürzungen: CM = mechanosensible C-Faser, CMi = mechanoinsensible C-Faser, CMi\_sens = mechanisch sensibilisierte C-Faser.

### 3.13 Ergebnisse der genetischen Analyse

Die genetische Analyse ergab bei fünf Patienten eine Alteration in schmerzassoziierten Genen, wobei zwei Mutationen als potentiell pathogen angesehen werden können: SCN10A und SCN11A. Zwei weitere Patienten wiesen Genvarianten auf, deren klinische Signifikanz noch unklar ist: TRPV3 (transient receptor potential vanilloid 3) und TRPM3 (transient receptor potential subfamily M, member 3). Außerdem wurde bei einer Patientin eine heterozygote Variante im NGF (nerve growth factor) Gen entdeckt, die mit der hereditären sensiblen und autonomen Neuropathie Typ 5 (HSAN5) assoziiert wird, die allerdings laut bisheriger Datenlage mit Schmerzinsensitivität einhergeht (Kurth, 2015).

### 3.14 Diagnostischer Algorithmus

Die Ergebnisse zeigen, dass von allen angewandten Tests (ausgenommen Mikroneurographie und Genetik) die distale Hautbiopsie, PREP und CCM am häufigsten pathologisch ausfielen. Die neurologische Untersuchung erkannte die Kleinfaserpathologie nahezu im gleichen Umfang. QST und QSART trugen im Vergleich zu den genannten Untersuchungen nur wenig zur Diagnosestellung bei, s. Abbildung 8.

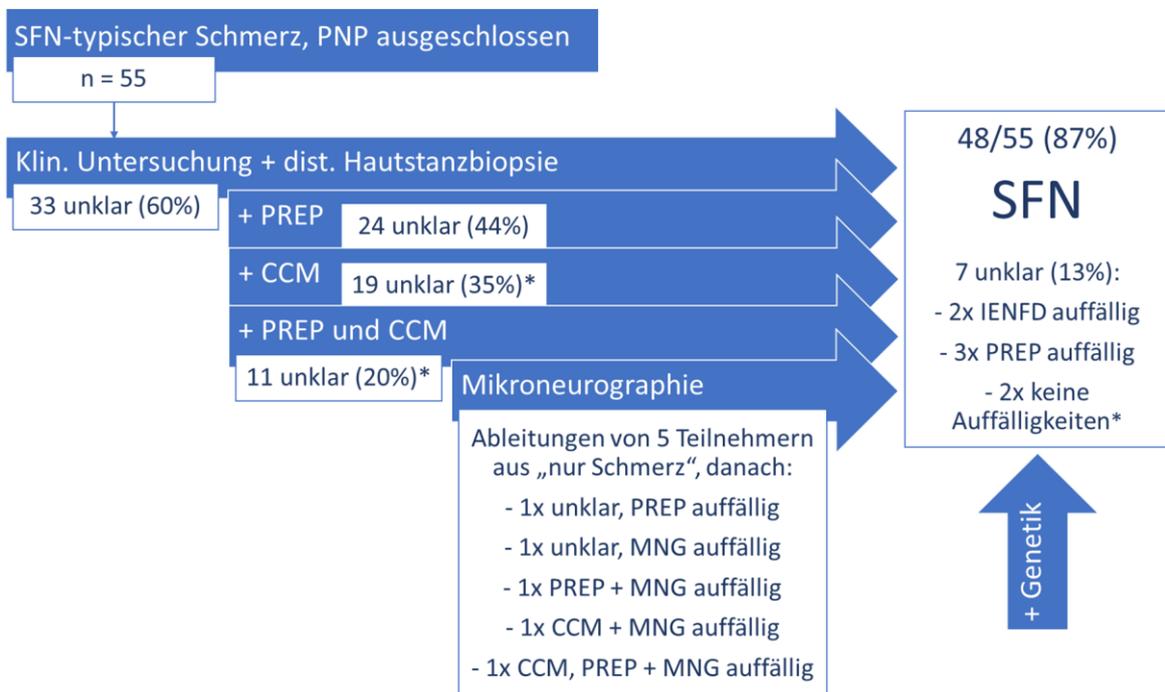


**Abbildung 8:** Anteil der pathologischen Ergebnisse an der Gesamtzahl der Ergebnisse

Abkürzungen: CCM = corneale confocale Mikroskopie, IENFD = intraepidermale Nervenfaserdichte, PREP = pain-related evoked potentials, QSART = quantitativer sudomotorischer Axonreflextest, QST = quantitative sensorische Testung.

Anhand dieser Ergebnisse lässt sich ein diagnostischer Algorithmus erstellen, der, in einigen Fällen unter Hinzunahme von Mikroneurographie und genetischer Analyse, bei fast allen mit V.a. SFN rekrutierten Patienten eine Diagnosestellung ermöglicht, s. Abbildung 9. Um eventuell auftretenden falsch positiven Befunden nicht zu viel Gewicht zu verleihen, werden in unserem Algorithmus für die Diagnosestellung weiterhin mindestens zwei pathologische Ergebnisse pro Patient gefordert. Nach klinischer Untersuchung und Bestimmung der distalen IENFD erfüllten 33/55 (60%) Patienten diese Bedingung nicht und wurden als „diagnostisch unklar“ eingestuft. Nach zusätzlicher Anwendung von PREP und CCM war bei 44/55 (80%) Patienten eine Diagnosestellung möglich. Durch die Ergänzung von Mikroneurographie (ausschließlich bei „nur Schmerz“-Patienten mit gesonderter Einwilligung) und

Genetik (alle Patienten) konnte bei 48/55 (87%) Patienten die Diagnose SFN gestellt werden.



**Abbildung 9:** Diagnostischer Algorithmus auf Basis der Studienergebnisse

\* davon 1x CCM verweigert.

„Unklar“ steht für Patienten, die weniger als zwei pathologische Untersuchungsergebnisse aufweisen.

„nur Schmerz“: kein pathologisches Testergebnis unter Betrachtung der neurologischen Untersuchung, der QST und der distalen IENFD.

Abkürzungen: CCM = corneale confocale Mikroskopie, IENFD = intraepidermale Nervenfaserdichte, MNG = Mikroneurographie, PNP = Polyneuropathie, PREP = pain-related evoked potentials, QST = quantitative sensorische Testung.

## **4 Diskussion**

In unserer Studie untersuchten wir ein großes Patientenkollektiv mit sechs speziellen Kleinfasertests, die ein breites Spektrum an diagnostischen Herangehensweisen bezüglich einer möglichen Small Fiber Pathologie bieten. Neben der Quantifizierung und morphologischen Untersuchung der kleinen Nervenfasern wurde auch ihre Funktionalität sowohl im somatischen als auch im autonomen Nervensystem im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden überprüft. Die Zusatzdiagnostik u.a. mittels Labortests und genetischer Analyse erlaubte die ätiologische Einordnung. Durch die gleichzeitige Anwendung dieser multidimensionalen Untersuchungen an einer Patientenkohorte in einem neuromuskulären Zentrum konnte ein diagnostischer Algorithmus erarbeitet werden, der in der klinischen Praxis nützlich sein wird und darüber hinaus die Forschung im Hinblick auf Pathophysiologie und Therapie der SFN durch eine einheitliche Diagnostik voranbringen kann.

### **4.1 Ätiologie und Pathophysiologie der SFN**

Bei der Mehrzahl der Patienten (33/55, 60%) blieb, wie in früheren Studien auch (De Greef et al., 2018), trotz zahlreicher Tests die Ätiologie ungeklärt. Hierbei muss beachtet werden, dass eine Selektionsverzerrung vorliegt, da wegen der Ausschlusskriterien viele Patienten mit möglicherweise häufigen Ätiologien (wie z.B. vorbekanntem Diabetes mellitus) nicht eingeschlossen wurden. Die Zahl der idiopathischen Fälle variiert in der Literatur zwischen 23% und 94% (Bednarik et al., 2009; Periquet et al., 1999). Die in der Studie von 1999 hohe Zahl der idiopathischen Fälle lässt sich ggf. durch die in ständiger Verbesserung befindliche Diagnostik erklären, die erweitert wird und nun mehr mögliche Ursachen erfasst (z.B. mittels Next Generation Sequencing). Bei 17/55 (31%) Patienten wurde ein pathologischer HbA1c bzw. 2h-Wert im OGTT gefunden (Bednarik et al., 2009; Devigili et al., 2008). Neben einzelnen Fällen von Hypothyreose, Vitamin-B12-Mangel und Psoriasis fielen potentielle genetische Varianten auf, z.T. auch in Kombination mit gestörter Glukosetoleranz oder anderen potentiellen Ätiologien. Im Gegensatz zu einer Studie, bei der 29% der Patienten mit idiopathischer SFN eine SCN9A Mutation

aufwiesen (Faber et al., 2012), fiel die Häufigkeit der genetischen Varianten in unserer gesamten Patientenkohorte mit 5/52 (10%) relativ gering aus. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine rezente Studie (Eijkenboom et al., 2019) bei einer wesentlich größeren Patientenkohorte mit über 1000 Teilnehmern, in der bei 12% potentielle pathogene Varianten der spannungsabhängigen Natriumkanäle gefunden wurden. Die Pathogenität einzelner Varianten ist oft noch unklar und muss klassifiziert werden (Hoskinson et al., 2017). Ein Beispiel hierfür bietet die genetische Variante im SCN10A Gen zweier Schwestern in unserer Studie. Diese führte bei einem Geschwister (nur Mikroneurographie auffällig) zu ausgeprägtem Schmerz, während das andere Geschwister trotz auffälliger IENFD und QST bei gleicher Mutation keine Schmerzbeschwerden angab. Schmerzlose Neuropathien bei reduzierter IENFD sind bisher z.B. für diabetische Neuropathien (Themistocleous et al., 2016) beschrieben. Da neben den SCN-Mutationen noch weitere genetische Varianten (TRP, NGF) (Eggermann et al., 2018) entdeckt wurden, lassen unsere Ergebnisse den Schluss zu, dass die genetische Testung nicht nur auf Natriumkanalerkrankungen beschränkt sein sollte. Des Weiteren sollte sie auch dann durchgeführt werden, wenn bereits vermeintlich die Ätiologie geklärt ist (Eijkenboom et al., 2019), da sich hieraus Therapieresistenzen erklären und neue Behandlungswege eröffnen lassen.

#### **4.2 Kein einheitlicher SFN-Phänotyp: Unterschiede in der Symptomatik**

Aus den gesammelten klinischen Daten konnte kein einheitlicher SFN-Phänotyp abgeleitet werden. Die Schmerzen präsentierten sich sowohl rein akral als auch generalisiert über den ganzen Körper verteilt, wobei oft auch das Gesicht bzw. der Mund betroffen waren. Andere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen (Gorson et al., 2008; Puhakka et al., 2016; Terkelsen et al., 2017). Obwohl auch bei generalisierter bzw. nicht längenabhängiger Symptomatik eine Reduzierung der IENFD nachgewiesen werden kann (Khan und Zhou, 2012), so ist das bei vielen Patienten nicht der Fall. In unserer Studie wurden 55% der Patienten mit generalisiertem Schmerz der Gruppe „nur Schmerz“ zugeordnet, während in einer anderen Arbeit (Levine, 2018) bei Patienten mit generalisiertem Schmerz eine reduzierte IENFD vorausgesetzt wird und SFN-Patienten ohne reduzierte

IENFD nur in der Patientengruppe mit Natriumkanalerkrankungen Platz finden. Auch wenn diese Unterteilung im Vergleich zu unseren Ergebnissen zu streng erscheint, so ist die Bildung symptomorientierter Subgruppen grundsätzlich sinnvoll, da davon auch die Therapie abhängt: z.B. keine Opioidgabe als ergänzende Medikation bei Patienten mit autonomen Symptomen wegen der möglichen Verschlechterung gastrointestinaler Beschwerden, keine topische Therapie bei generalisiertem Schmerz (Chan und Wilder-Smith, 2016; Levine, 2018). Nicht nur die Ausbreitung der Symptome in unserer Studienkohorte, sondern auch deren Qualität deckt sich mit vorangegangenen Studien (Brouwer et al., 2015; Lacomis, 2002). Am häufigsten werden brennende Füße und stechender Schmerz beschrieben. Wie bei anderen schmerzhaften Neuropathien wurde unter den autonomen Störungen die Dyshidrose sehr oft beschrieben (Illigens und Gibbons, 2009; Novak et al., 2001).

Außerdem unterstreichen unsere Ergebnisse der Schmerz- und Depressionsfragebögen die psychische Belastung und die Einschränkung im Alltag der Patienten. Letztere zeigt sich in ihrer Maximalform bei einer Patientin (HSAN5), die aufgrund ihrer Schmerzen auf einen Rollstuhl angewiesen ist. Mehr als die Hälfte der Patienten war hingegen zum Zeitpunkt der Studie regulär arbeitsfähig und nur im Alltag eingeschränkt, was die große Bandbreite an eine durch SFN bedingte potentielle Behinderung zeigt (Bakkers et al., 2014).

#### **4.3 Keine Diagnosestellung unter Anwendung gängiger Diagnostik**

Klinische Untersuchung, QST und Messung der distalen IENFD sind derzeit die am häufigsten angewandten Tests in der Diagnostik der SFN (Devigili et al., 2008; Haanpaa et al., 2011; Lauria et al., 2010; Lauria et al., 2012; Stewart et al., 1992; Terkelsen et al., 2017; Tesfaye et al., 2010; Thaisetthawatkul et al., 2013). Unter Anwendung dieser Untersuchungen konnte aber bei mehr als der Hälfte der Patienten in unserer Studie trotz typischer klinischer Präsentation keine Diagnose gestellt werden. Ähnliche Befunde in der Diagnosestellung wurden auch schon in früheren Studien berichtet (Blackmore und Siddiqi, 2017; Devigili et al., 2008; Nebuchennykh et al., 2009; Thaisetthawatkul et al., 2013). Die zunehmende Zahl an verfügbaren Tests zur Analyse der Kleinfaserfunktion

und -morphologie erweckt neue Hoffnungen auf eine zielführendere Diagnostik, erfordert aber die Überprüfung der diagnostischen Wertigkeit dieser Untersuchungen (Sopacua et al., 2019).

#### **4.4 Klinische Untersuchung und Hautbiopsie mit höchster Aussagekraft in der Diagnostik**

Der klinischen Untersuchung kommt eine große Bedeutung in der Diagnostik der SFN zu, zumal die Mehrheit der Patienten mit Auffälligkeiten in der klinischen Präsentation auch eine Reduktion der IENFD aufwies. Das hohe diagnostische Potential der klinischen Untersuchung in unserer Studie deckt sich mit den Ergebnissen vorangegangener wissenschaftlicher Arbeiten (Devigili et al., 2008; Stewart et al., 1992). Die Ergebnisse können dabei interindividuell gegensätzlich ausfallen (Lacomis, 2002). Sowohl ein Sensibilitätsverlust (thermische Hypästhesie oder mechanische Hypästhesie bei Nadelstichreizen) als auch eine Hyperästhesie können dem klinischen Bild einer SFN entsprechen. Da die klinische Untersuchung auf eine Funktionsbeeinträchtigung der small fibers in unserer Studie aber von verschiedenen Ärzten und ohne spezielle Instruktionen durchgeführt wurde, ist davon auszugehen, dass diese Diagnostik auf die klinische Praxis übertragbar ist und man auch ohne apparative Tests wertvolle Hinweise auf das Vorliegen einer SFN erhalten kann.

Die Bestimmung der distalen IENFD zeigte in unserer Studie mit 62% weniger Auffälligkeiten als bei Devigili et al. 2008 mit 88%. Es wurden allerdings u.a. unterschiedliche Normwerte genutzt. Die Kontrollkohorte der Vorgängerstudie war deutlich kleiner als in der vorgelegten Studie. In einer anderen Studie lag der Anteil an reduzierter distaler IENFD mit 42% sogar deutlich niedriger (Thaisetthawatkul et al., 2013). Die proximale IENFD gab bei nur seltener isolierter Reduzierung kaum hilfreiche Hinweise auf das Vorliegen einer SFN. Zur Überprüfung der Längenabhängigkeit der Hautdenervierung erscheint die Ermittlung der proximalen IENFD aber sinnvoll (Lauria et al., 2010).

Die QST konnte kaum zur Diagnosestellung beitragen. Mit Hilfe der QST war in 7/55 (13%) Fällen eine Diagnose möglich, wenn man die von Devigili et al. 2008 vorgeschlagenen Kriterien heranzieht. Zusätzlich zum niedrigen Anteil an

pathologischen Ergebnissen der QST von 22% zeigt dies den geringen Stellenwert dieser Untersuchung in der Diagnostik der SFN. Ähnliche Ergebnisse wurden bereits beschrieben (Løseth et al., 2008; Nebuchennykh et al., 2009; Scherens et al., 2009). Als alleiniger Test für die Diagnosestellung einer SFN wird die QST nicht empfohlen (Shy et al., 2003). Die große Zahl an unauffälligen Messergebnissen in unserer Studie ist möglicherweise auch dadurch bedingt, dass die Messstellen der QST (z.B. Fußrücken) standardisiert sind und nicht zwangsläufig mit dem Ort der stärksten Symptomatik (z.B. Fußsohle, Zehen) übereinstimmen. In die Wertung, ob QST bei der SFN Diagnostik als pathologisch zu werten ist, werden nur die thermischen Schwellen CDT, WDT und TSL einbezogen (Devigili et al., 2008; Tesfaye et al., 2010). Unsere Messungen zeigen aber vor allem auch Auffälligkeiten in PHS und MPT, die in die Beurteilung noch nicht einfließen und berücksichtigt werden sollten, falls QST zur Diagnostik herangezogen wird, zumal die mechanische Hypalgesie nicht nur in QST, sondern auch in der klinischen Untersuchung auffällt. Allerdings ist es deshalb auch fraglich, inwieweit QST überhaupt notwendig ist, wenn die klinische Untersuchung bereits ähnliche Ergebnisse liefert. Die ebenfalls nachgewiesene Hypästhesie für taktile Reize (MDT) spiegelt sich außerdem in der milden mechanischen Hypästhesie einiger Patienten wider. Der Befund spricht für eine zusätzliche Beteiligung der dicker bemarkten Fasern, obwohl dies in der ENG nicht nachgewiesen werden konnte (Tabelle 4). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Studien (Baron et al., 2017; Üçeyler et al., 2010). Eine Erklärung bietet die mögliche Reduzierung der C-taktilen Fasern, wodurch die Empfindung leichter Berührungen beeinträchtigt wird (Morrison et al., 2011b). Eine Beeinträchtigung der C-taktilen Fasern konnte in unserer Studie möglicherweise wegen der aus organisatorischen Gründen geringen Fallzahl (31 Patienten) noch nicht nachgewiesen werden und sollte weiter untersucht werden.

Innerhalb aller sechs applizierten Kleinfasertests stechen neben der klinischen Untersuchung und der Hautbiopsie zwei neuere Tests in ihrer diagnostischen Wertigkeit besonders hervor: CCM und PREP. Diese beiden Untersuchungen sind mittlerweile gut etabliert und finden weltweit Anwendung, wenn auch bisher

nur in spezialisierten Zentren. In unserer Studie schneiden CCM und PREP im Auffinden einer Kleinfaserpathologie etwa gleich gut ab und geben mehr Hinweise auf eine Kleinfaserpathologie als die QST. Den hohen Erkenntnisgewinn durch CCM und PREP unterstreicht die Tatsache, dass in der „Schmerz+1“-Gruppe bei fast allen Patienten PREP und/oder CCM auffällig waren und damit eine Diagnosestellung möglich war. In der PREP waren, wie auch in vorherigen Arbeiten, die Reizantwortamplituden reduziert und die Latenzen verlängert (Hansen et al., 2015; Mueller et al., 2010; Üçeyler et al., 2013). Es wurde dabei die Kleinfaserpathologie bei gemischten Neuropathien (mixed fiber neuropathies), diabetischer SFN und Fibromyalgie untersucht. Auch die Ergebnisse der verminderten cornealen Innervation decken sich mit der Literatur (Chen et al., 2015; Tavakoli et al., 2010).

QSART wies in unserer Studie deutlich seltener auf eine Kleinfaserpathologie hin als in anderen Studien vorbeschrieben (Kamel et al., 2015; Low et al., 2013; Stewart et al., 1992; Thaisetthawatkul et al., 2013) und trug nicht wesentlich zur Diagnosestellung bei, da es nur pathologische Ergebnisse zeigte, wenn bereits die neurologische Untersuchung oder die distale IENFD auffällig waren. Während sich die oben genannten Studien für die Nützlichkeit von QSART zur Beurteilung der kleinen Fasern aussprechen, werden an anderer Stelle die geringe Test-Retest-Reliabilität (Berger und Kimpinski, 2013) und die hohe Zahl an auffälligen Ergebnissen auch bei gesunden Kontrollen (Tavee et al., 2014) betont, was unseren Ergebnissen entspricht. Eine weitere Ursache für die geringe Zahl an pathologischen Ergebnissen könnte sein, dass nur wenige unserer Patienten autonome Symptome angaben. Dazu zählten sowohl Hypo- also auch Hyperhidrose. Da sich bei SFN eine axonale Übererregbarkeit in gesteigerter Schweißproduktion äußern kann, während das Schwitzen bei diabetischen Neuropathien vermindert ist (Weidemann et al., 2019), kann bei diabetisch bedingter SFN die Beurteilung der Schweißproduktion schwierig sein.

Die Mikroneurographie nimmt innerhalb der applizierten Tests eine Sonderstellung ein, da damit die Funktion der kleinen Fasern direkt gemessen werden kann. Trotz geringer Teilnehmerzahl kann man von großem

diagnostischen Potential der Untersuchung ausgehen, da deutlich mehr abnorme Fasern gefunden wurden als in früher getesteten gesunden Kontrollen (Namer et al., 2009). Spontanaktive CMI (Kleggetveit et al., 2012) und Doppelspikes (Bostock et al., 2005; Schmidt et al., 2012) sind bei schmerzhaften Neuropathien vorbeschrieben. Desensibilisierte Fasern, die bei Diabetespatienten bekannt sind (Orstavik et al., 2006), konnten in unserer Kohorte nicht beobachtet werden, was gut zu den normalen Hautbiopsie- und QST-Ergebnissen der Mikroneurographieteilnehmer passt. Möglicherweise existiert also eine SFN, die nur funktionelle und keine morphologischen Veränderungen aufweist und sich lediglich mit Schmerz präsentiert.

#### **4.5 Diagnostischer Algorithmus**

Auf der Basis der Ergebnisse dieser multidimensional angelegten Studie, die die wichtigsten in den letzten Jahren entwickelten Tests zur Detektion einer Kleinfaserpathologie umfasst, ließ sich ein neuer diagnostischer Algorithmus erstellen. Sollte nach klinischem und elektroneurographischem Ausschluss einer Polyneuropathie der großen Fasern eine Schmerzsymptomatik vorliegen, die den Verdacht auf eine SFN lenkt (s. 1.3.3), so müssen neben der klinischen Untersuchung die distale und proximale IENFD der unteren Extremität bestimmt werden. Fallen beide Untersuchungen pathologisch aus, kann von einer SFN ausgegangen werden. Ist dies nicht der Fall, muss weitere Diagnostik erfolgen. Zunächst kommen sowohl PREP als auch CCM infrage. Bei etwa gleichwertiger diagnostischer Stärke kann zunächst die leichter verfügbare Untersuchung gewählt werden. Sollte weder in der klinischen Untersuchung noch in der Messung der IENFD ein pathologisches Ergebnis vorliegen, empfiehlt es sich beide Untersuchungen (CCM und PREP) durchzuführen, um mit mindestens zwei positiven Testungen eine Diagnosestellung zu ermöglichen. So verringert sich die Wahrscheinlichkeit wegen einer falsch positiven Testung, wie sie auch bei „Gesunden“ vorkommen kann, fälschlicherweise eine SFN zu diagnostizieren. Besteht bei weiterhin unauffälligen ( $< 2$ ) Untersuchungen der dringende Verdacht auf eine SFN, kann zusätzlich die Mikroneurographie angewandt werden. Diese sehr vielversprechende Untersuchung ist bisher wenigen Zentren und Untersuchern vorbehalten, weshalb sie noch nicht als

Mittel der ersten Wahl gilt, aber bei unauffälligen morphologischen und indirekten funktionellen Messungen in Betracht gezogen werden sollte.

QSART sollte bei oftmals unauffälligen Ergebnissen nicht zur Standarddiagnostik gehören. Falls ein Patient allerdings autonome Fehlfunktionen beschreibt, erscheint die Messung der Schweißproduktion sinnvoll.

Die genetische Testung empfiehlt sich zu jedem Zeitpunkt der Diagnostik, besonders aber dann, wenn eine positive Familienanamnese vorhanden ist, die Erkrankung schon in einem frühen Lebensalter auftritt oder die Ätiologie unklar bleibt. Da verschiedene Ätiologien auch kombiniert auftreten können, sollte eine genetische Testung wegen z.B. gleichzeitig vorliegender gestörter Glukosetoleranz nicht verweigert werden.

#### **4.6 Limitationen und Stärken der Studie**

Der dargestellte diagnostische Algorithmus beginnt mit der Beurteilung der Schmerzgeschichte. Ein einheitlicher Schmerzphänotyp konnte aber nicht gefunden werden. Je mehr Patienten untersucht wurden, desto größer wurde die Diversität. Man kann dennoch von einer typischen Schmerzpräsentation sprechen, da die grundlegenden Symptome ähnlich sind, auch wenn sich z.B. die Ausbreitung unterscheiden mag. Es ist zudem zu beachten, dass die Messungen nur in kleinen standardisierten Körperbereichen stattfinden konnten, die nicht zwangsläufig die Stelle mit der größten Schmerzsymptomatik darstellten und nicht die komplette Faserpopulation eines Patienten repräsentierten. Da auch die gesunden Kontrollen z.T. auffällige Ergebnisse zeigen, ist es wichtig nicht durch einen einzelnen von der Norm abweichenden Wert auf eine Kleinfaserpathologie zu schließen. Auch wenn die Mikroneurographie wichtige Einblicke in das Krankheitsbild erbrachte, wurde sie nur an wenigen Patienten durchgeführt, da die Untersuchung zeitaufwändig ist, einen erfahrenen Untersucher erfordert, Patienten kein Einverständnis gaben oder die Untersuchung aus technischen Gründen abgebrochen werden musste. Das autonome System wurde nur mittels QSART und der abgefragten Symptome überprüft. Die genetische Testung erfolgte in Bezug auf 28 Gene, für die bereits ein Zusammenhang mit Neuropathien beschrieben wurde. Eine

vollständige Genomsequenzierung könnte die Zahl an genetisch bedingten SFN steigern. Zur Überprüfung der A $\delta$ -Fasern wurde nur PREP verwendet. Eine Aussage über weitere Möglichkeiten evozierte Potentiale zu generieren (Laser, Hitze) kann nicht getroffen werden. Trotz des multidimensionalen Ansatzes konnten nicht alle existierenden Kleinfasertests zum Einsatz kommen. Dennoch zeichnet sich die Studie gerade durch ihre Komplexität aus, da zu den einzelnen Patienten jeweils sehr viele Kleinfaserdaten gesammelt wurden. Es wurde mit den verwendeten Tests eine große Bandbreite an verfügbaren Untersuchungen zur Detektion einer Kleinfaserpathologie abgedeckt, die die Morphologie, die Elektrophysiologie und die Funktion der kleinen Fasern umfassen.

## 5 Zusammenfassung

Die SFN bildet eine Untergruppe der sensiblen Neuropathien, bei der die A $\delta$ - und C-Fasern betroffen sind. Die Patienten berichten v.a. von brennenden Schmerzen und Dysästhesien, seltener auch von autonomen Funktionsstörungen. Bei fehlendem Goldstandard und normalen Nervenleitungsstudien ist die Diagnostik erschwert, da selbst nach Spezialuntersuchungen wie Hautstanzbiopsie und QST viele Patienten trotz typischer Anamnese der Diagnosestellung entgehen. Wir rekrutierten 55 Patienten und 31 gesunde Kontrollen. Nach neurologischer Untersuchung und Ausschluss einer Polyneuropathie mittels Elektroneurographie wurden bei allen Studienteilnehmern Hautstanzbiopsien am Ober- und Unterschenkel zur Ermittlung der IENFD entnommen sowie eine QST zur Funktionsprüfung der kleinen Nervenfasern durchgeführt. Die Studienteilnehmer wurden zudem mit CCM und PREP untersucht. Zur autonomen Testung erfolgte die Messung der Schweißproduktion mittels QSART. Die neurologische Untersuchung zeigte in 55% der Patienten Hinweise auf eine Kleinfaserpathologie. Die distale IENFD war bei 62% der Patienten reduziert, die QST bei 22% der Patienten auffällig. Die PREP Latenzen waren in der Patientengruppe länger als bei den Kontrollen, die Amplituden niedriger. Bei der cornealen Innervation zeigte sich eine Reduktion der NBD, NFD und NFL. Die in QSART gemessenen Parameter zeigten sich zu 86% unauffällig. Während nach klinischer Untersuchung, Hautbiopsie und QST in 53% der Fälle in 2 von 3 Untersuchungen eine Pathologie der kleinen Fasern festgestellt werden konnte, stieg die Rate bei zusätzlicher Anwendung von PREP und CCM auf 80% (ohne Berücksichtigung von QST). Zusammenfassend sollte die klinische Untersuchung zusammen mit der Hautbiopsie bei allen Patienten erfolgen. PREP und CCM sind unter den verfügbaren zusätzlichen Untersuchungen diagnostisch am wertvollsten. Wichtig ist allerdings, dass bei fehlendem Goldstandard eine SFN auch bei unauffälligen Tests nicht ausgeschlossen werden kann. Zusätzlich können die Mikroneurographie und die genetische Analyse wertvolle Hinweise auf eine Kleinfaserfunktionsstörung und deren Pathophysiologie geben.

## 6 Anhang

### 6.1 Tabellarische Übersichten zu Patientendaten

Übersicht 1: Allgemeine Patientencharakteristik

	<b>Alle Patienten</b> n=55	<b>SFN***</b> n=29	<b>Schmerz + 1**</b> n=15	<b>Nur Schmerz*</b> n=11
Alter [Jahre]	54 (19-73)	53 (23-72)	56 (22-73)	53 (19-69)
Geschlecht (F/M)	34/21	18/11	8/7	8/3
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26 (19-42)	27 (19-42)	25 (19-41)	26 (20-29)
Pathol. SFN Tests (Neurolog. Untersuchung, QST, Hautbiopsie)				
- 3/3	3 (5%)	3 (10%)	/	/
- 2/3	26 (47%)	26 (90%)	/	/
- 1/3	15 (27%)	/	15 (100%)	/
- nur typische Schmerzanamnese	11 (20%)	/	/	11 (100%)
Zeit seit Diagnosestellung [Jahre]	0,4 (<1 Monat-12)	0,6 (<1 Monat-12)	0,3 (<1 Monat-8)	0,1 (<1 Monat-4)
Teilnahme am Arbeitsleben				
- regelmäßig	29 (53%)	14 (48%)	9 (60%)	6 (55%)
- schmerzbedingt in Rente	2 (6%)	2 (7%)	/	/
Familienanamnese positiv für				
- chronische Schmerzen	15 (27%)	8 (28%)	3 (20%)	4 (36%)
- neurologische Störungen	16 (29%)	9 (31%)	3 (20%)	4 (36%)
- affektive Störungen	2 (6%)	1 (3%)	1 (7%)	/
Autonome Dysfunktion (anamnestisch)				
- Miktionsstörungen	6 (11%)	6 (21%)	/	/

- Sexuelle Dysfunktion	7 (13%)	6 (21%)	1 (7%)	/
- Repetitive Synkopen	/	/	/	/
- Hyper-/Hypohidrose	30 (55%)	16 (55%)	7 (47%)	7 (64%)
<b>Trophische Störungen</b>				
<b>(anamnestisch)</b>				
- Haut	15 (27%)	10 (34%)	/	5 (5%)
- Haare	13 (24%)	8 (28%)	2 (13%)	3 (27%)
- Nägel	4 (7%)	3 (10%)	/	1 (9%)

Die Daten geben die Mediane und die Klammern die Spanne an.

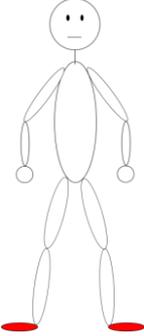
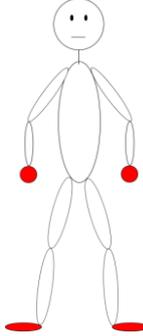
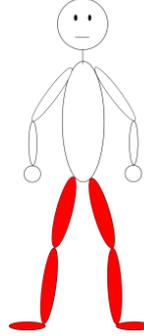
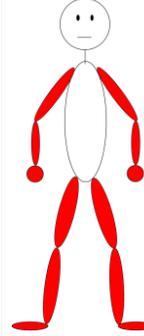
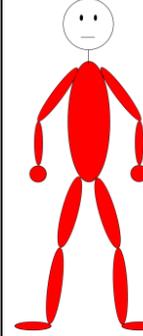
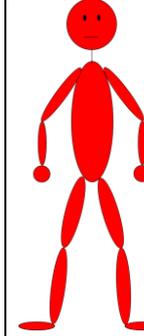
Abkürzungen: BMI = body mass index, F = Frauen, IENFD = intraepidermale Nervenfaserdichte, M = Männer, QST = quantitative sensorische Testung.

\*SFN:  $\geq 2$  pathologische Testergebnisse unter Betrachtung der neurologischen Untersuchung, der QST und der distalen IENFD.

\*\*Schmerz + 1: 1 pathologisches Testergebnis unter Betrachtung der neurologischen Untersuchung, der QST und der distalen IENFD.

\*\*\*nur Schmerz: kein pathologisches Testergebnis unter Betrachtung der neurologischen Untersuchung, der QST und der distalen IENFD.

## Übersicht 2: Schmerzverteilung

						
<b>Alle Patienten</b> n=55	9 (16%)	10 (18%)	8 (15%)	7 (13%)	5 (9%)	15 (27%)
<b>SFN*</b> n=29	4 (14%)	6 (21%)	3 (10%)	4 (14%)	3 (10%)	8 (28%)
<b>Schmerz +1**</b> n=15	5 (33%)	2 (13%)	2 (13%)	3 (20%)	2 (13%)	1 (7%)
<b>Nur Schmerz***</b> n=11	0	2 (18%)	3 (27%)	0	0	6 (55%)

Abkürzungen: IENFD = intraepidermale Nervenfaserdichte, QST = quantitative sensorische Testung.

\*SFN:  $\geq 2$  pathologische Testergebnisse unter Betrachtung der neurologischen Untersuchung, der QST und der distalen IENFD. Eine Patientin mit einer potentiell pathogenen Variante des Gens SCN10A und Auffälligkeiten in distaler IENFD, QST und PREP gab an, keinen Schmerz zu verspüren.

\*\*Schmerz + 1: 1 pathologisches Testergebnis unter Betrachtung der neurologischen Untersuchung, der QST und der distalen IENFD.

\*\*\*nur Schmerz: kein pathologisches Testergebnis unter Betrachtung der neurologischen Untersuchung, der QST und der distalen IENFD.

**Übersicht 3:** Schmerzcharakteristik

	<b>Alle Patienten</b> n=55	<b>SFN*</b> n=29	<b>Schmerz + 1**</b> n=15	<b>Nur Schmerz***</b> n=11
Schmerzdauer [Jahre]	4 (<1 Monat-24)	4 (<1 Monat-24)	3 (1 Monat-16)	4 (7 Monate-17)
Schmerzverteilung				
- akral	19 (35%)	10 (34%)	7 (47%)	2 (18%)
- generalisiert	20 (36%)	11 (38%)	3 (20%)	6 (55%)
Schmerzdynamik				
- permanenter Schmerz mit intermittierenden Schmerzspitzen	27 (49%)	13 (45%)	7 (47%)	7 (64%)
- permanent	16 (29%)	9 (31%)	5 (33%)	2 (18%)
- Attacken	11 (20%)	6 (21%)	3 (20%)	2 (18%)
Schmerzqualität				
- brennend	44 (80%)	24 (83%)	11 (73%)	9 (82%)
- stechend	33 (60%)	19 (66%)	9 (60%)	5 (45%)
Parästhesien im Schmerzgebiet	45 (82%)	25 (86%)	15 (100%)	11 (100%)
Analgesie				
- keine	16 (29%)	7 (24%)	5 (33%)	4 (36%)
- Monotherapie	22 (40%)	12 (41%)	6 (40%)	4 (36%)
- Kombination aus $\geq 2$	17 (31%)	10 (34%)	4 (27%)	3 (27%)

Die Daten geben die Mediane und die Klammern die Spanne an.

Abkürzungen: IENFD = intraepidermale Nervenfaserdichte, QST = quantitative sensorische Testung.

\*SFN:  $\geq 2$  pathologische Testergebnisse unter Betrachtung der neurologischen Untersuchung, der QST und der distalen IENFD. Eine Patientin mit einer potentiell pathogenen Variante des Gens SCN10A und Auffälligkeiten in distaler IENFD, QST und PREP gab an, keinen Schmerz zu verspüren.

\*\*Schmerz + 1: 1 pathologisches Testergebnis unter Betrachtung der neurologischen Untersuchung, der QST und der distalen IENFD.

\*\*\*nur Schmerz: kein pathologisches Testergebnis unter Betrachtung der neurologischen Untersuchung, der QST und der distalen IENFD.

**Übersicht 4:** Fragebögen mit Subscores und Subgruppen

	<b>Alle Patienten</b> n=55	<b>SFN*</b> n=29	<b>Schmerz + 1**</b> n=15	<b>Nur Schmerz***</b> n=11
<b>NPSI</b>				
- Brennen	5 (0-9)	6 (0-8)	4 (0-9)	5 (0-9)
- Druck	2 (0-8)	2 (0-7)	3 (0-7)	2 (1-3)
- Attackenanzahl	2 (1-5)	5 (1-4)	2 (1-5)	2 (1-3)
- Evozierter Schmerz	3 (0-10)	2 (0-7)	2 (0-6)	2 (0-5)
- Par-/Dysästhesie	3 (0-10)	5 (0-10)	4 (1-8)	4 (2-10)
- Gesamtscore	3 (0-7)	3 (0-7)	3 (1-5)	3 (1-6)
<b>GCPS</b>				
- Aktuelle Schmerzintensität (NRS)	4 (0-8)	4 (0-7)	5 (0-8)	3 (0-8)
- Maximale Schmerzintensität (NRS)	8 (3-10)	8 (0-10)	8 (0-10)	7 (3-10)
- Durchschnittliche Schmerzintensität (NRS)	5 (1-8)	5 (0-7)	5 (0-8)	4 (2-8)
- Tage ohne normale Aktivität	5 (0-180)	20 (0-180)	5 (0-180)	5 (0-180)
- Beeinträchtigung im Alltag (NRS)	3 (0-8)	3 (0-8)	2 (0-6)	2 (0-5)
- Beeinträchtigung in der Freizeit (NRS)	5 (0-9)	6 (0-8)	4 (0-9)	3 (0-8)
- Beeinträchtigung bei der Arbeit (NRS)	4 (0-10)	5 (0-10)	3 (0-10)	3 (0-9)
- Schmerzintensität Gesamtscore	53 (0-87)	53 (0-73)	53 (0-87)	43 (23-80)
- Schmerzbedingte	37 (0-80)	50 (0-80)	30 (0-80)	37(0-73)

Behinderung - Grad	2 (0-4)	2 (0-4)	2 (0-2)	1 (1-4)
MPSS Grad	3 (1-3)	3 (1-3)	3 (2-3)	2 (2-3)
SKS Gesamtscore	16 (0-42)	23 (0-42)	13 (0-40)	15 (8-38)
ADS Gesamtscore	15 (0-37)	18 (0-37)	13 (2-37)	13 (2-34)
OSDI Gesamtscore	17 (0-81)	21 (0-81)	17 (0-48)	17 (0-68)

Die Daten geben die Mediane und die Klammern die Spanne an.

Abkürzungen: ADS = Allgemeine Depressionsskala, GCPS = Graded Chronic Pain Scale, IENFD = intraepidermale Nervenfaserdichte, MPSS = Mainzer Stadienmodell der Schmerzchronifizierung, NPSI = Neuropathic Pain Symptom Inventory, OSDI = Ocular Surface Disease Index, QST = quantitative sensorische Testung, SKS = Schmerzkatastrophisierungsskala.

\*SFN:  $\geq 2$  pathologische Testergebnisse unter Betrachtung der neurologischen Untersuchung, der QST und der distalen IENFD.

\*\*Schmerz + 1: 1 pathologisches Testergebnis unter Betrachtung der neurologischen Untersuchung, der QST und der distalen IENFD.

\*\*\*nur Schmerz: kein pathologisches Testergebnis unter Betrachtung der neurologischen Untersuchung, der QST und der distalen IENFD.

## 6.2 Abkürzungsverzeichnis

ADCVS	Activity dependent conduction velocity slowing
ADS	Allgemeine Depressionsskala
BMI	Body mass index
CCM	Corneale confocale Mikroskopie
CDT	Cold detection threshold
CM	Mechanosensible C-Fasern
CMAP	Compound muscle action potential
CM_des	Desensibilisierte C-Fasern
CMi	Mechanoinsensible C-Fasern
CMi_sens	Mechanisch sensibilisierte C-Fasern
CPT	Cold pain threshold
DMA	Dynamic mechanical allodynia
DFNS	Deutscher Forschungsverbund neuropathischer Schmerz
ENG	Elektroneurographie
GCPS	Graded chronic pain scale
HbA1c	Glykosyliertes Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPT	Heat pain threshold
HRT	Heidelberg Retina Tomograph
HSAN5	Hereditäre sensible und autonome Neuropathie Typ 5
IENFD	Intraepidermale Nervenfaserdichte
MDT	Mechanical detection threshold
MNG	Mikroneurographie
MPS	Mechanical pain sensitivity
MPSS	Mainzer Stadienmodell der Schmerzchronifizierung
MPT	Mechanical pain threshold
mS	Mechanische Stimulation
N1	Erster positiver Peak
NBD	Nerve branch density
NFD	Nerve fiber density
NFL	Nerve fiber length

NGF	Nerve growth factor
NPSI	Neuropathic pain symptom inventory
NRS	Numerische Ratingskala
OSDI	Ocular surface disease index
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
P1	Erster negativer Peak
PGP	Panaxonaler marker protein-gene product
PHS	Paradoxical heat sensation
PPA	Peak-to-Peak Amplitude
PPT	Pressure pain threshold
PREP	Pain-related evoked potentials
QSART	Quantitativer sensorischer Axonreflextest
QST	Quantitative sensorische Testung
SFN	Small fiber neuropathy
SKS	Schmerzkatastrophisierungsskala
SNAP	Sensibles Nervenaktionspotential
TRPV3	Transient receptor potential vanilloid 3
TRPM3	Transient receptor potential subfamily M member 3
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
TSL	Thermal sensory limen
WDT	Warm detection threshold
VDT	Vibration detection threshold
WUR	Wind-up ratio

### 6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Nervenfasern nach Erlanger und Gasser.....	2
Tabelle 2: Klassifikation der C-Fasern anhand des „activity dependent conduction velocity slowing“ und der vorhandenen Reizantwort nach mechanischer Stimulation .....	23
Tabelle 3: Ergebnisse der Patientenfragebögen im Vergleich zu Kontrollen ....	26
Tabelle 4: Ergebnisse der elektroneurographischen Untersuchung .....	27
Tabelle 5: Laborchemische Daten.....	27
Tabelle 6: Pathologische Ergebnisse der individuellen QST-Befunde im Vergleich zu Magerl et al. 2010 getrennt nach Geschlecht .....	28
Tabelle 7: Ergebnisse der Mikroneurographie.....	33

### 6.4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Messkurve der Schweißproduktion in nl/min .....	20
Abbildung 2: Corneale Innervation eines SFN Patienten (A) und eines Kontrollprobanden (B) .....	22
Abbildung 3: A) Elektrische Stimulation. B) Mechanische Stimulation. ....	22
Abbildung 4: Hautinnervation der Patienten .....	29
Abbildung 5: Distale Reduktion der IENFD bei Frauen (A) und Männern (B)...	30
Abbildung 6: Verlängerte N1- und P1-Latenzen bei Frauen (A) und Männern (B) und erniedrigte Amplituden bei Frauen (C) und Männern (D) bei PREP .....	31
Abbildung 7: Verminderte corneale Innervation bei Frauen (A-C) und Männern (D-F).....	32
Abbildung 8: Anteil der pathologischen Ergebnisse an der Gesamtzahl der Ergebnisse .....	34
Abbildung 9: Diagnostischer Algorithmus auf Basis der Studienergebnisse ....	35

## 6.5 Literaturverzeichnis

- Asghar, O., et al., 2014. Corneal confocal microscopy detects neuropathy in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 37, 2643-6.
- Bakkers, M., et al., 2014. Small fibers, large impact: quality of life in small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve*. 49, 329-336.
- Baron, R., et al., 2017. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain*. 158, 261-272.
- Bednarik, J., et al., 2009. Etiology of small-fiber neuropathy. *Peripher Nerv Syst*. 14, 177-83.
- Berger, M., Kimpinski, K., 2013. Test–retest reliability of quantitative sudomotor axon reflex testing. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 30, 308-312.
- Blackmore, D., Siddiqi, Z.A., 2017. Diagnostic Criteria for Small Fiber Neuropathy. *Clin Neuromuscul Dis*. 18, 125-131.
- Bostock, H., et al., 2005. Temperature-dependent double spikes in C-nociceptors of neuropathic pain patients. *Brain*. 128, 2154-63.
- Botez, S.A., Herrmann, D.N., 2008. Pitfalls of diagnostic criteria for small fiber neuropathy. *Nat Clin Pract Neurol*. 4, 586-7.
- Bouhassira, D., et al., 2004. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain*. 108, 248-57.
- Bron, A.J., 2007. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: Report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the international Dry Eye WorkShop (2007). *Ocular Surface*. 5, 108-152.
- Brouwer, B.A., et al., 2015. Improving assessment in small fiber neuropathy. *Peripher Nerv Syst*. 20, 333-40.
- Cashman, C.R., Hoke, A., 2015. Mechanisms of distal axonal degeneration in peripheral neuropathies. *Neurosci Lett*. 596, 33-50.
- Castoro, R., et al., 2018. SCN11A Arg225Cys mutation causes nociceptive pain without detectable peripheral nerve pathology. *Neurology-Genetics*. 4, e255.
- Cazzato, D., Lauria, G., 2017. Small fibre neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 30, 490-499.
- Chan, A.C., Wilder-Smith, E.P., 2016. Small fiber neuropathy: Getting bigger! *Muscle Nerve*. 53, 671-82.
- Chen, X., et al., 2015. Small nerve fiber quantification in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy: comparing corneal confocal microscopy with intraepidermal nerve fiber density. *Diabetes Care*. 38, 1138-44.
- Cochet, P., Bonnet, R., 1961. [Corneal esthesiometry. Performance and practical importance]. *Bull Soc Ophtalmol Fr*. 6, 541-50.
- Colloca, L., et al., 2017. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 3, 17002.
- De Greef, B., et al., 2018. Associated conditions in small fiber neuropathy—a large cohort study and review of the literature. *European journal of neurology*. 25, 348-355.
- Devigili, G., et al., 2008. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*. 131, 1912-25.
- Dua, H.S., et al., 2018. Neurotrophic keratopathy. *Prog Retin Eye Res*. 66, 107-131.

- Ebenezer, G.J., et al., 2011. Impaired neurovascular repair in subjects with diabetes following experimental intracutaneous axotomy. *Brain*. 134, 1853-63.
- Eggermann, K., et al., 2018. Hereditary Neuropathies Clinical Presentation and Genetic Panel Diagnosis. *Deutsches Arzteblatt International*. 115, 91-+.
- Eijkenboom, I., et al., 2019. Yield of peripheral sodium channels gene screening in pure small fibre neuropathy. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 90, 342-352.
- England, J.D., et al., 2005. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 64, 199-207.
- Faber, C.G., et al., 2012. Gain of function Nav 1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy. *Ann Neurol*. 71, 26-39.
- Gerbershagen, H.J., et al., 2010. Chronic pain and disability after pelvic and acetabular fractures--assessment with the Mainz Pain Staging System. *Trauma*. 69, 128-36.
- Giannoccaro, M.P., et al., 2011. Somatic and autonomic small fiber neuropathy induced by bortezomib therapy: an immunofluorescence study. *Neurol Sci*. 32, 361-3.
- Goransson, L.G., et al., 2006. Peripheral neuropathy in primary sjogren syndrome: a population-based study. *Arch Neurol*. 63, 1612-5.
- Gorson, K.C., et al., 2008. Non-length dependent small fibre neuropathy/ganglionopathy. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 79, 163-9.
- Haanpaa, M., et al., 2011. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 152, 14-27.
- Hagbarth, K.E., 2002. Microelectrode recordings from human peripheral nerves (microneurography). *Muscle Nerve Suppl*. 11, S28-35.
- Hansen, N., et al., 2015. Amplitudes of Pain-Related Evoked Potentials Are Useful to Detect Small Fiber Involvement in Painful Mixed Fiber Neuropathies in Addition to Quantitative Sensory Testing - An Electrophysiological Study. *Front Neurol*. 6, 244.
- Hartung, H.-P., Kieseier, B., 2016. Polyneuropathien, Immunneuropathien und hereditäre Neuropathien. In: *Neurologie*. W. Hacke. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 783-811.
- Hautzinger, M., Bailer, M., 1993. *Allgemeine Depressionsskala*, Vol. 1, Beltz Test GmbH, Weinheim.
- Heuß, D., 2019. S1-Leitlinie: Diagnostik bei Polyneuropathien. *J DGNeurologie*.
- Hoeijmakers, J.G., et al., 2012. Small-fibre neuropathies - advances in diagnosis, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol*. 8, 369-79.
- Hoitsma, E., et al., 2002. Small fibre neuropathy in sarcoidosis. *Lancet*. 359, 2085-6.
- Hoskinson, D.C., Dubuc, A.M., Mason-Suares, H., 2017. The current state of clinical interpretation of sequence variants. *Curr Opin Genet Dev*. 42, 33-39.

- Illigens, B.M., Gibbons, C.H., 2009. Sweat testing to evaluate autonomic function. *Clin Auton Res.* 19, 79-87.
- Jacobi, C., Messmer, E., 2018. Diagnostik des trockenen Auges. *Der Ophtalmologe.* 115, 433-450.
- Kamel, J.T., et al., 2015. Combining cutaneous silent periods with quantitative sudomotor axon reflex testing in the assessment of diabetic small fiber neuropathy. *Clin Neurophysiol.* 126, 1047-53.
- Katsarava, Z., et al., 2006. A novel method of eliciting pain-related potentials by transcutaneous electrical stimulation. *Headache.* 46, 1511-7.
- Kerner, W., Bruckel, J., German Diabetes, A., 2014. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 122, 384-6.
- Khan, S., Zhou, L., 2012. Characterization of non-length-dependent small-fiber sensory neuropathy. *Muscle Nerve.* 45, 86-91.
- Kimura, J., 2001. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice*, Vol. 3, Oxford university press.
- Kleggetveit, I.P., et al., 2012. High spontaneous activity of C-nociceptors in painful polyneuropathy. *Pain.* 153, 2040-7.
- Kurth, I., 2015. Sensorisch-autonome Neuropathien und Natriumkanal-assoziierte Schmerzerkrankungen. *Der Schmerz.* 29, 445-457.
- Lacomis, D., 2002. Small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve.* 26, 173-88.
- Lauria, G., 2005. Small fibre neuropathies. *Curr Opin Neurol.* 18, 591-7.
- Lauria, G., et al., 2005. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol.* 12, 747-58.
- Lauria, G., et al., 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, 903-12, e44-9.
- Lauria, G., Merkies, I.S., Faber, C.G., 2012. Small fibre neuropathy. *Curr Opin Neurol.* 25, 542-9.
- Lefaucheur, J.P., et al., 2012. Pain-related evoked potentials: a comparative study between electrical stimulation using a concentric planar electrode and laser stimulation using a CO2 laser. *Neurophysiol Clin.* 42, 199-206.
- Levine, T.D., 2018. Small Fiber Neuropathy: Disease Classification Beyond Pain and Burning. *Cent Nerv Syst Dis.* 10, 1179573518771703.
- Løseth, S., et al., 2008. Early diabetic neuropathy: thermal thresholds and intraepidermal nerve fibre density in patients with normal nerve conduction studies. *Neurol.* 255, 1197-1202.
- Low, P.A., 1993. Autonomic nervous system function. *Clin Neurophysiol.* 10, 14-27.
- Low, P.A., Tomalia, V.A., Park, K.J., 2013. Autonomic function tests: some clinical applications. *Clin Neurol.* 9, 1-8.
- Low, V.A., et al., 2006. Detection of small-fiber neuropathy by sudomotor testing. *Muscle Nerve.* 34, 57-61.
- Magerl, W., et al., 2010. Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain.* 151, 598-605.

- Malik, R., et al., 2011. Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *J Diabetes/metabolism research*. 27, 678-684.
- Mantyh, W.G., et al., 2017. Epidermal Nerve Fiber Quantification in Patients With Erythromelalgia. *JAMA Dermatol*. 153, 162-167.
- Meyer, K., Sprott, H., Mannion, A.F., 2008. Cross-cultural adaptation, reliability, and validity of the German version of the Pain Catastrophizing Scale. *Psychosom Res*. 64, 469-78.
- Morrison, I., Bjornsdotter, M., Olausson, H., 2011a. Vicarious responses to social touch in posterior insular cortex are tuned to pleasant caressing speeds. *Neurosci*. 31, 9554-62.
- Morrison, I., et al., 2011b. Reduced C-afferent fibre density affects perceived pleasantness and empathy for touch. *Brain*. 134, 1116-26.
- Mueller, D., et al., 2010. Electrically evoked nociceptive potentials for early detection of diabetic small-fiber neuropathy. *Eur J Neurol*. 17, 834-41.
- Namer, B., et al., 2009. Microneurographic assessment of C-fibre function in aged healthy subjects. *Physiol*. 587, 419-28.
- Namer, B., et al., 2013. Axon reflex flare and quantitative sudomotor axon reflex contribute in the diagnosis of small fiber neuropathy. *Muscle Nerve*. 47, 357-63.
- Nebuchennykh, M., et al., 2009. The value of skin biopsy with recording of intraepidermal nerve fiber density and quantitative sensory testing in the assessment of small fiber involvement in patients with different causes of polyneuropathy. *Neurol*. 256, 1067-75.
- Novak, V., et al., 2001. Autonomic impairment in painful neuropathy. *Neurology*. 56, 861-8.
- Omdal, R., et al., 2002. Small nerve fiber involvement in systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Arthritis Rheum*. 46, 1228-32.
- Orstavik, K., et al., 2006. Abnormal function of C-fibers in patients with diabetic neuropathy. *Neurosci*. 26, 11287-94.
- Ozgul, O.S., et al., 2017. High test-retest-reliability of pain-related evoked potentials (PREP) in healthy subjects. *Neuroscience Letters*. 647, 110-116.
- Papagianni, A.E., et al., 2018. T84. Reduced amplitudes of pain-related evoked potentials in patients with neuropathic pain and normal small nerve fiber function and morphology. *Clinical neurophysiology*. 129, e34.
- Periquet, M.I., et al., 1999. Painful sensory neuropathy: prospective evaluation using skin biopsy. *Neurology*. 53, 1641-7.
- Persson, A.K., et al., 2013. Sodium channels contribute to degeneration of dorsal root ganglion neurites induced by mitochondrial dysfunction in an in vitro model of axonal injury. *Neurosci*. 33, 19250-61.
- Peters, M.J., et al., 2013. Incidence and prevalence of small-fiber neuropathy: a survey in the Netherlands. *Neurology*. 81, 1356-60.
- Petropoulos, I.N., et al., 2014. Rapid automated diagnosis of diabetic peripheral neuropathy with in vivo corneal confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 55, 2071-8.

- Puhakka, A., et al., 2016. Peripheral nervous system involvement in primary burning mouth syndrome—results of a pilot study. *Oral diseases*. 22, 338-344.
- Rivara, M., Zuliani, V., 2016. Novel sodium channel antagonists in the treatment of neuropathic pain. *Expert Opin Investig Drugs*. 25, 215-26.
- Rolke, R., et al., 2006. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*. 123, 231-43.
- Rothauge, K., 2002. Depressionsdiagnostik. *Forum Psychotherapeutische Praxis*. 2, 172-174.
- Scherens, A., et al., 2009. Painful or painless lower limb dysesthesias are highly predictive of peripheral neuropathy: comparison of different diagnostic modalities. *Eur J Pain*. 13, 711-8.
- Schiffman, R.M., et al., 2000. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*. 118, 615-21.
- Schmelz, M., et al., 1995. Delayed responses to electrical stimuli reflect C-fiber responsiveness in human microneurography. *Exp Brain Res*. 104, 331-6.
- Schmidt, R., et al., 2012. Double spikes to single electrical stimulation correlates to spontaneous activity of nociceptors in painful neuropathy patients. *Pain*. 153, 391-8.
- Serra, J., et al., 1999. Activity-dependent slowing of conduction differentiates functional subtypes of C fibres innervating human skin. *Physiol*. 515 ( Pt 3), 799-811.
- Serra, J., et al., 2009. C-nociceptors sensitized to cold in a patient with small-fiber neuropathy and cold allodynia. *Pain*. 147, 46-53.
- Shy, M.E., et al., 2003. Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 60, 898-904.
- Sommer, C., et al., 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.
- Sommer, C., Üçeyler, N., 2017. Small-Fiber-Neuropathien. *Klinische Neurophysiologie*. 48, 63-72.
- Sopacua, M., et al., 2019. Small-fiber neuropathy: Expanding the clinical pain universe. *Peripher Nerv Syst*. 24, 19-33.
- Stewart, J.D., Low, P.A., Fealey, R.D., 1992. Distal small fiber neuropathy: results of tests of sweating and autonomic cardiovascular reflexes. *Muscle Nerve*. 15, 661-5.
- Tavakoli, M., et al., 2010. Corneal confocal microscopy: a novel means to detect nerve fibre damage in idiopathic small fibre neuropathy. *Exp Neurol*. 223, 245-50.
- Tavakoli, M., Malik, R.A., 2011. Corneal confocal microscopy: a novel non-invasive technique to quantify small fibre pathology in peripheral neuropathies. *J Vis Exp*.
- Tavee, J.O., et al., 2014. Sural sensory nerve action potential, epidermal nerve fiber density, and quantitative sudomotor axon reflex in the healthy elderly. *Muscle Nerve*. 49, 564-9.

- Tavee, J.O., 2018. Office approach to small fiber neuropathy. *Cleve Clin J Med.* 85, 801-812.
- Terkelsen, A.J., et al., 2017. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol.* 16, 934-944.
- Tesfaye, S., et al., 2010. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 33, 2285-93.
- Thaisetthawatkul, P., Fernandes Filho, J.A., Herrmann, D.N., 2013. Contribution of QSART to the diagnosis of small fiber neuropathy. *Muscle Nerve.* 48, 883-8.
- Themistocleous, A.C., et al., 2016. The Pain in Neuropathy Study (PiNS): a cross-sectional observational study determining the somatosensory phenotype of painful and painless diabetic neuropathy. *Pain.* 157, 1132-45.
- Todorovic, M., et al., 2019. Diagnostic Criteria for Idiopathic Small Fiber Neuropathy—A Systematic Literature Review. *Pain.* 20, S18.
- Toyooka, K., 2013. Fabry disease. *Handb Clin Neurol.* 115, 629-42.
- Üçeyler, N., et al., 2010. Elevated proinflammatory cytokine expression in affected skin in small fiber neuropathy. *Neurology.* 74, 1806-13.
- Üçeyler, N., et al., 2013. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain* 136, 1857-1867.
- Üçeyler, N., 2016. Small fiber pathology—a culprit for many painful disorders? *Pain.* 157, S60-S66.
- Üçeyler, N., et al., 2018. Sensory profiles and skin innervation of patients with painful and painless neuropathies. *Pain.* 159, 1867-1876.
- Vlckova-Moravcova, E., et al., 2008. Diagnostic validity of epidermal nerve fiber densities in painful sensory neuropathies. *Muscle & Nerve.* 37, 50-60.
- Von Korff, M., et al., 1992. Grading the severity of chronic pain. *Pain.* 50, 133-49.
- Walt, J., Rowe, M., Stern, K., 1997. Evaluating the functional impact of dry eye: the Ocular Surface Disease Index. *Drug Inf.* 31, b5.
- Weidemann, M.L., et al., 2019. Autonome Small-Fiber-Neuropathien. *Neurologie up2date.* 2, 51-65.
- Wolffsohn, J.S., et al., 2017. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf.* 15, 539-574.
- Zivkovic, S.A., Lacomis, D., Giuliani, M.J., 2001. Sensory neuropathy associated with metronidazole: report of four cases and review of the literature. *Clin Neuromuscul Dis.* 3, 8-12.

## **Danksagung**

Ohne die Unterstützung zahlreicher Personen hätten diese Studie und meine Dissertation in dieser Form nicht realisiert werden können. Für die vielfältig erfahrene Hilfe möchte ich mich an dieser Stelle sehr herzlich bedanken.

Besonders danken möchte ich Frau Prof. Dr. Nurcan Üçeyler für die hervorragende Betreuung. Ihr beispiellos großes Engagement, ihre unverzichtbaren fachlichen Hinweise und ihr engmaschiges Lektorat trugen maßgeblich zum erfolgreichen Abschluss der Arbeit bei.

Für konstruktive Anregungen und zielführende Diskussionen danke ich Frau Prof. Dr. Claudia Sommer und allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe, die mir in den letzten Jahren mit Rat und Tat zur Seite standen.

Besonders hervorheben möchte ich Luisa Kreß, ohne deren Hilfe diese Studie nicht möglich gewesen wäre. Vielen Dank für die ausgezeichnete, unkomplizierte Zusammenarbeit und uneingeschränkte Unterstützung während der Datensammlung und darüber hinaus.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Johanna Frank für die tolle Einarbeitung und Beratung, Dr. Kathrin Doppler für die QSART-Einweisung sowie Dr. Dimitar Evdokimov und Tobias Malzacher für die Unterstützung.

Vielen Dank an alle Mitarbeiter der neurologischen Klinik, ohne deren Einsatz der große organisatorische Aufwand dieser Studie nicht zu bewältigen gewesen wäre. Insbesondere möchte ich mich bei Judith Sauer, Barbara Broll, Christian Juranz, Maria Herbert, Kathleen Stahl, Hiltrud Klüpfel, Barbara Dekant und Daniela Urlaub bedanken. Gleiches gilt für die Mitarbeiter der Augenklinik. Besonders danken möchte ich Dr. Daniel Kampik und allen Ärzten, die freundlicherweise die Spaltlampenuntersuchung durchführten. Außerdem möchte ich mich herzlich bei Frau Dr. Barbara Namer und den Mitarbeitern des Physiologischen Instituts in Erlangen für die Durchführung der Mikroneurographie bedanken und dem Institut für Humangenetik der RWTH in Aachen meinen Dank aussprechen.

Vielen Dank insbesondere an alle Patienten und Kontrollprobanden, die sich für die Studie zur Verfügung stellten.

Neben meinen Freunden gilt mein ganz besonderer Dank meiner Familie für das unerschütterliche Vertrauen in mich und die Unterstützung, auf die ich immer zählen kann. Großer Dank gebührt schließlich meinem Mann für die Geduld, die aufbauenden Worte, den Rückhalt und die Kraft, die er mir gibt.

## **Curriculum Vitae**

### **Persönliche Daten**

Name                      Nadine Egenolf, geb. Saffer

## **Publikationen**

### Originalarbeiten

**Saffer N.**, Meyer zu Altschilbesche C., Kreß L., Gross F., Eggermann K., Namer B., Klitsch A., Malzacher T., Kampik D., Malik R. A., Kurth I., Sommer C., Üçeyler N. Diagnostic algorithm for small fiber neuropathy in clinical practice: a deep phenotyping study. (*eingereicht*)

Üçeyler N., Vollert J., Broll B., Riediger N., Langjahr M., **Saffer N.**, Schubert A., Siedler G., Sommer C. Sensory profiles and skin innervation of patients with painful and painless neuropathies. *Pain*. 2018;159:1867-1876.

Evdokimov D., Frank J., Klitsch A., Unterecker S., Warrings B., Serra J, Papagianni A., **Saffer N.**, Meyer zu Altschilbesche C., Kampik D., Malik R., Sommer C., Üçeyler N. Reduction of skin innervation is associated with a severe fibromyalgia phenotype. *Ann Neurol*. 2019;86(4):504-516.

Klitsch A., Evdokimov D., Frank J., **Saffer N.**, Meyer zu Altschilbesche C., Kampik D., Malik R., Sommer C., Üçeyler N. Reduced contact between dendritic cells and corneal sub-basal nerve fibres in patients with fibromyalgia syndrome. *J Peripher Nerv Syst*. 2020;25(1):9-18.

### Posterpräsentation

**Saffer N.**, Kreß L., Sommer C., Üçeyler N. Schmerz-assoziierte evozierte Potentiale und corneale confocale Mikroskopie als wertvolle Ergänzung der Diagnostik bei Small Fiber Neuropathie. Posterpräsentation, Deutscher Schmerzkongress, Mannheim, 2018.

## **Preise**

10/2018

Posterpreis Deutscher Schmerzkongress Mannheim