

**Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik  
der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. Jens Volkmann**

**Genetische Variationen bei Patienten  
mit idiopathischer Small fiber Neuropathie**

**Inaugural - Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Caren Meyer zu Altenschildesche**

**aus Berlin**

**Würzburg, Dezember 2021**

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

**Koreferentin:** Prof. Dr. med. Stefanie Hahner

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

Tag der mündlichen Prüfung: 22.07.2022

### **Erklärung zu den verwendeten Geschlechtsformen:**

Aus Gründen der Lesbarkeit wird in dieser Dissertation für personenbezogene Bezeichnungen die Sprachform des generischen Maskulinums verwendet. Dabei soll dies wertneutral und geschlechtsunabhängig verstanden werden. Es sind männliche, weibliche und diverse Geschlechtsidentitäten gemeint.

## **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1	Definition und klinisches Bild der Small fiber Neuropathie	1
1.2	Epidemiologische Daten zur SFN	2
1.3	Ätiologie und Pathogenese der SFN	2
1.4	SFN-Diagnostik	5
1.5	Therapieoptionen bei SFN	8
1.6	Verlauf der SFN und Prognose	10
1.7	Zielsetzung und Fragestellung	10
<b>2</b>	<b>PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>11</b>
2.1	Studienkollektiv	11
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	11
2.3	Blutentnahme	12
2.4	Oraler Glukosetoleranztest (oGTT)	13
2.5	Elektroneurographie (ENG)	14
2.6	Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung	14
2.7	Schmerz- und Depressionsfragebögen	14
2.8	Klinisch-neurologische Untersuchung	16
2.9	Quantitative sensorische Testung (QST)	16
2.10	Hautstanzbiopsie	17
2.11	Pain-related evoked potentials (PREP)	18

2.12	Corneale confocale Mikroskopie (CCM)	19
2.13	Tränenuntersuchungen	20
2.14	Quantitativer sudomotorischer Axonreflex-Test (QSART)	21
2.15	Statistische Auswertung	22
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>22</b>
3.1	Studienkollektiv und Definition der Kohorten	22
3.2	Anamnese und Fragebögen	25
3.3	Diagnostisches Vorgehen	49
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>56</b>
4.1	Epidemiologie und Hinweise für genetische Grundlage	56
4.2	Potentiell genetische SFN: Erkennbare klinische Charakteristika	57
4.3	Potentiell genetische SFN: Diagnostische Einschätzung	59
4.4	Potentiell genetische SFN: Therapeutische Herausforderung	60
4.5	Parallelen zu anderen genetisch-begründeten Erkrankungsbildern	61
4.6	Idiopathische SFN: Hinweise auf möglichen genetischen Hintergrund	66
4.7	Familiäre Symptomvariabilität bei potentiell genetischer SFN	66
4.8	Beantwortung wesentlicher Fragen	67
4.9	Stärken und Limitationen	70
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>71</b>
<b>6</b>	<b>ANHANG</b>	<b>73</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition und klinisches Bild der Small fiber Neuropathie

Die Small fiber Neuropathie (SFN) beschreibt eine sensible Neuropathie der peripheren A $\delta$ - und C-Nervenfasern, die aufgrund ihres geringen Durchmessers und ihrer dünnen bis fehlenden Myelinisierung als kleine Nervenfasern (small fibers) bezeichnet werden. A $\delta$ - und C-Nervenfasern kommen als freie Nervenendigungen in der Epidermis zu liegen und dienen hier der afferenten Wahrnehmung von Temperatur- und Schmerzreizen. Desweiteren übernehmen sie als efferente prä- und postganglionäre vegetative Fasern Funktionen im autonomen Nervensystem (Lacomis, 2002; Treede et al, 2008). Eine Untergruppe niederschwelliger mechanosensibler C-Fasern ist an der Wahrnehmung angenehmer Berührungsempfindungen (Pleasant Touch) beteiligt (Liljencrantz & Olausson, 2014; Löken et al, 2009);

Dysfunktion, Schädigung oder verstärkte Erregbarkeit der kleinen Nervenfasern resultieren im Erkrankungsbild der SFN: Betroffene berichten häufig über symmetrische Schmerzen brennender Qualität vor allem an distalen Extremitäten wie Füßen und Unterschenkeln, sowie seltener Händen und Unterarmen. Die Ausbreitung kann aber auch generalisiert den gesamten Körper betreffen. Die meisten Patienten schildern dauerhafte, seltener temporäre Beschwerden. Neben neuropathischen Schmerzen bestehen ähnlich lokalisiert oft Parästhesien wie ein Kribbeln oder Elektrisieren. Auch Dysästhesien und eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Berührungs- und Schmerzreizen, Allodynie oder Hyperalgesie, können auffallen. Dies wird als Plussyptomatik zusammengefasst und tritt oft nachts verstärkt auf, kann aber auch von anderen Triggerfaktoren wie Druck, Bewegung, Temperaturschwankungen oder Infektionen provoziert werden (Voortman et al, 2017). Eine Assoziation zum Restless-Legs-Syndrom wurde berichtet (Desai & Brooks, 2020). Auch chronischer Juckreiz kann Ausdruck einer SFN sein (Brenaut et al, 2015). Zu den Minussyptomen gehören Taubheitsgefühle und eine erschwerte Temperaturwahrnehmung, meist als Thermhypästhesie insbesondere bei Kaltreizen. In leichter Ausprägung ist aufgrund der C-Faser-

vermittelten Pleasant-Touch-Funktion und der Aufnahme grober mechanischer Reize auch eine mechanische Hypästhesie möglich.

Durch die Beteiligung kleiner Nervenfasern an autonomen Regulationsprozessen kommt es bei vielen Betroffenen isoliert oder in Kombination mit sensiblen Symptomen zu vegetativen Beschwerden. Diese können alle autonom innervierten Organsysteme betreffen: Häufig sind vor allem eine Sicca-Symptomatik von Augen und Mund, eine veränderte Schweißproduktion, Diskolorationen der Haut durch lokale vasomotorische Störungen, Schwindel, Probleme bei Miktion, bei der Sexualfunktion und / oder Beschwerden des Magen-Darm-Trakts (Basantsova et al, 2019; Devigili et al, 2008; Lauria et al, 2012; Peters et al, 2013).

## **1.2 Epidemiologische Daten zur SFN**

Die Epidemiologie der SFN ist bislang nicht umfangreich untersucht worden. Eine retrospektive Analyse untersuchte die Epidemiologie der SFN in den Niederlanden im Umkreis des Maastricht University Medical Center (Peters et al, 2013). Die Analyse ergab eine minimale Inzidenz von etwa 12 pro 100.000 Einwohner pro Jahr und eine minimale Prävalenz von 53 Fällen pro 100.000 Einwohner. Es zeigte sich ein vermehrtes Auftreten der Erkrankung in der Altersgruppe über 65 Jahren und beim männlichen Geschlecht. Eine aktuelle Studie aus den USA wies mit einer jährlichen Inzidenz von 1,3 von 100.000 Einwohnern und einer Punktprävalenz der reinen SFN von 0,013% ein deutlich selteneres Auftreten nach (Johnson et al, 2021). Es wird hier aber von einer steigenden Inzidenz berichtet.

## **1.3 Ätiologie und Pathogenese der SFN**

Bislang wurde eine Vielzahl von Pathologien mit der Entstehung einer SFN assoziiert. Man unterscheidet eine erworbene, genetische und idiopathische SFN (Cazzato & Lauria, 2017).

### **1.3.1 Erworbene SFN**

Im Verlauf des Lebens auftretende metabolische, toxische und immunologische Prozesse können die Entwicklung einer SFN induzieren oder sie tritt im Rahmen

von anderen Erkrankungen auf: Man spricht von einer erworbenen SFN. Die häufigste Ursache ist eine pathologische Glukosetoleranz bzw. ein manifester Diabetes mellitus. Etwa 20 bis 60% der SFN-Patienten zeigen einen auffälligen oralen Glukosetoleranztest (oGTT) (de Greef et al, 2018; Devigili et al, 2019; Devigili et al, 2008). Basierend auf der mangelnden Insulinwirkung kommt es zu rezidivierend erhöhten Glucose-Spiegeln im Blut. Langfristig führen die Hyperglykämien zu Schäden an Gefäßen und Nerven, was sich initial meist als SFN äußert. Im Verlauf entwickeln Diabetiker oft zusätzlich eine Beeinträchtigung großkalibriger Nervenfasern (Yagihashi et al, 2011). Neuere Erkenntnisse zeigen ferner einen potentiell toxischen Effekt einer Insulintherapie auf Nervenfasern (Gibbons & Freeman, 2015). Weiterhin sind Autoimmunerkrankungen als Ursache der SFN zu nennen, darunter insbesondere Sarkoidose, Sjögren-Syndrom und Zöliakie. 10 bis 25% der SFN-Patienten zeigen in der Labordiagnostik immunologische Auffälligkeiten (de Greef et al, 2018; Devigili et al, 2008; Peters et al, 2013). Der Einfluss neurotoxischer Substanzen kann ebenfalls zur SFN führen. Hierzu gehört mit einem Anteil von 1 bis 3% der Patienten vorrangig der dauerhafte Konsum schädlicher Mengen Alkohol. Bei weiteren 1 bis 5% der SFN-Patienten ist die Anwendung neurotoxischer Medikamente Auslöser der SFN (de Greef et al, 2018; Devigili et al, 2008; Peters et al, 2013). Dazu zählen u.a. Chemotherapeutika, Statine, Antibiotika und TNF $\alpha$ -Inhibitoren, aber auch Vergiftungen mit Schwermetallen wie Thallium, mit Arsen oder Pyridoxin (Vitamin B6) (Basantsova et al, 2019; Cazzato & Lauria, 2017; Misra & Kalita, 2009). Selten wurden Infektionen mit der SFN assoziiert. Hier ist insbesondere das Humane Immundefizienz Virus (HIV) und in Einzelfällen Hepatitis C, Lyme-Borreliose, Influenza B, Tuberkulose und Lepra zu nennen (Basantsova et al, 2019; Lauria et al, 2012). Neue Erkenntnisse weisen zudem auf eine Infektion mit dem Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) als mögliche Ursache der SFN hin (Abrams et al, 2021). Andere relevante metabolische Ursachen der SFN sind Hyper- / Hypothyreose, Vitamin-B12-Mangel, monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz, paraneoplastische/ paraproteinämische Syndrome, Hyperlipidämie und das metabolische Syndrom (Cazzato & Lauria, 2017; de Greef et al,

2018). Eine erworbene SFN findet sich zudem bei familiärer Amyloidose und neurodegenerativen Erkrankungen wie Parkinson-Syndromen, Amyotropher Lateralsklerose, der Pompe-Erkrankung und dem Ehlers-Danlos-Syndrom (Cazzato & Lauria, 2017). Auch die Fabry-assoziierte SFN wird hier eingefasst: Die Akkumulation von Globotriaosylceramid im peripheren Nervensystem kann sich als SFN manifestieren (Dütsch et al, 2002; Samuelsson et al, 2014).

### 1.3.2 Genetische SFN

Berichte über von SFN betroffene Familien mit möglichem genetischem Hintergrund und Assoziationen zu gefundenen Genvariationen häufen sich. Bislang fiel wiederkehrend ein Zusammenhang der SFN mit Variationen der Gene *SCN9A*, *SCN10A* und *SCN11A*, codierend für die spannungsabhängigen Natrium-Kanäle Nav<sub>v</sub>1.7, Nav<sub>v</sub>1.8 und Nav<sub>v</sub>1.9 auf (Cazzato & Lauria, 2017; Hoeijmakers et al, 2012). Diese betreffen regelhaft die  $\alpha$ -Untereinheit des Kanalproteins, die am Aufbau des transmembranären Proteinanteils und damit der Kanalpore beteiligt ist (Bennett et al, 2019). Als „pathogen“ bestätigte Mutationen führen elektrophysiologisch zu einem angehobenen Ruhemembranpotential, verkürzten Erholungsphasen, Spontanaktivität und / oder einer erhöhten Aktionspotentialfrequenz der Neurone (Bennett et al, 2019). Diese Mechanismen resultieren in einer verstärkten Erregbarkeit. Etwa 30% der Patienten mit idiopathischer SFN weisen Veränderungen im *SCN9A*-Gen auf (Faber et al, 2012a). Der codierte Kanal Nav<sub>v</sub>1.7 wird im somatischen und autonomen Nervensystem exprimiert, was eine begleitende vegetative Symptomatik ermöglicht (Bennett et al, 2019; Dib-Hajj et al, 2010). Neben den geschilderten funktionalen Veränderungen kommt den *SCN9A*-Genvariationen zudem eine mögliche Rolle bei der axonalen Degeneration und damit dem epidermalen Nervenfaserverlust zu (Faber et al, 2012b). Ursache hierfür ist die veränderte zelluläre Homöostase. Der Natriumkanal Nav<sub>v</sub>1.8 wird ebenfalls auf Spinalganglienzellen exprimiert (Dib-Hajj et al, 2010). Variationen seines codierenden Gens *SCN10A* konnten bei Patienten mit idiopathischer SFN detektiert und einige davon auch als Gain-of-Function-Mutationen bestätigt werden (Faber et al, 2012b; Han et al, 2014; Huang et al, 2013). Hinsichtlich des Nav<sub>v</sub>1.9-Kanals, verschlüsselt im *SCN11A*-Gen, wurden bislang drei Gain-of-

Function-Mutationen bekannt, die ebenfalls die neuronale Exzitabilität steigern (Han et al, 2015; Huang et al, 2014).

Werden genetische Variationen detektiert, bedarf es weiterführender Untersuchungen zur Bestätigung der aus den Veränderungen resultierenden Pathophysiologie. Hierunter fallen neben Datenbank-Analysen und Computer-gestützten Vorhersagen (Trinh et al, 2018) auch funktionelle elektrophysiologische Untersuchungen wie Patch-Clamp-Analysen. Diese ermöglichen es, Genvariationen als Gain- oder Loss-of-Function-Mutationen zu entlarven (Waxman et al, 2014). Vor einer elektrophysiologischen Bestätigung kann lediglich von „genetischen Variationen mit unklarer pathogenetischer Signifikanz“ gesprochen werden. Selbst bei sehr seltenen Variationen sollten voreilige Rückschlüsse zur Ätiologie vermieden werden (Waxman et al, 2014). Doch auch eine elektrophysiologisch nachgewiesene Störung der Kanalfunktion erlaubt keineswegs Schlussfolgerungen in Bezug auf die präsentierte Klinik (Waxman et al, 2014). So konnte beispielsweise innerhalb einer Familie mit identischer *SCN9A*-Variation bereits eine interindividuelle Abweichung der Symptomatik festgestellt werden (Peddareddygari & Grewal, 2021).

### 1.3.3 Idiopathische SFN

Kann keine Ursache für die Erkrankung detektiert werden, wird von einer idiopathischen SFN gesprochen. Dies betrifft initial etwa die Hälfte der SFN-Patienten (de Greef et al, 2018; Devigili et al, 2019; Devigili et al, 2008; Peters et al, 2013). Bei etwa einem Viertel bis Fünftel kann in Folgeuntersuchungen im Intervall von etwa drei Jahren eine Ursache nachgewiesen werden – meist im Sinne einer erworbenen Ätiologie (Devigili et al, 2019; Devigili et al, 2008; MacDonald et al, 2019).

## 1.4 SFN-Diagnostik

Ein diagnostischer Goldstandard zur Detektion der Erkrankung ist nicht etabliert. Es werden Untersuchungen empfohlen, die eine funktionelle und / oder strukturelle Veränderung der kleinen Nervenfasern detektieren und eine Beeinträchtigung der großen Nervenfasern ( $A\alpha$ ,  $A\beta$ ) ausschließen.

#### 1.4.1 Klinische Untersuchung

Typische Kennzeichen einer isolierten Kleinfaser-Beeinträchtigung in der klinisch-neurologischen Untersuchung sind eine verminderte Temperaturwahrnehmung (Thermhypästhesie), eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber schmerzhaften (Hyperalgesie) oder nicht-schmerzhaften Reizen (Allodynie), sowie eine milde Hypästhesie. Deutliche Kraftminderung, Paresen, Sensibilitätsausfälle, Störungen der Propriozeption und Hypo- bzw. Areflexie sind hingegen Zeichen einer Beteiligung der großen Nervenfasern (Cazzato & Lauria, 2017; Lacomis, 2002). Der klinischen Untersuchung wird eine Sensitivität von etwa 60% (Devigili et al, 2008; Egenolf et al, 2021) zugesprochen.

#### 1.4.2 Neurophysiologische Untersuchungen

Zum Ausschluss einer Beteiligung großer Nervenfasern kommen Elektroneurographie (ENG) und Elektromyographie (EMG) zum Einsatz. Die ENG misst Leitungsgeschwindigkeiten und Reizamplituden peripherer motorischer und sensibler Nerven. Die EMG ermöglicht eine Einschätzung der motorischen Funktion durch Ableitung muskulärer Potentiale. Beide Untersuchungen sollten bei einer reinen SFN unauffällig sein (Cazzato & Lauria, 2017; Devigili et al, 2008).

#### 1.4.3 Quantitative sensorische Testung

Zur Einschätzung der Temperatur- und Berührungswahrnehmung wird die quantitative sensorische Testung (QST) angewandt. Es handelt sich um eine psychophysische Untersuchung aus 13 Tests zur Einschätzung der thermischen und mechanischen Berührungs- und Schmerzempfindlichkeit. Angehobene Werte in der Messung der Wahrnehmungsschwellen für thermische Reize gelten als Hinweis auf eine Störung der A $\delta$ - und C-Fasern (Devigili et al, 2008; Voortman et al, 2017). Die Sensitivität der QST wird in der Literatur mit 30 bis 90% angegeben, die Spezifität liegt bei etwa 37 bis 94% (Basantsova et al, 2019; Egenolf et al, 2021; Voortman et al, 2017).

#### 1.4.4 Hautstanzbiopsie

Die Morphologie der kleinen Nervenfasern erfolgt diagnostisch durch die Bestimmung der intraepidermalen Nervenfaserdichte (IENFD). Nach Entnahme von

Hautstanzbiopsien werden die kleinen Nervenfasern in der Epidermis durch immunhistochemische Färbung des Protein Gene Product 9.5 (PGP 9.5) dargestellt und pro Millimeter Epidermis ausgezählt (Lauria et al, 2005; McCarthy et al, 1995; Wang et al, 1990). Eine Verringerung der IENFD am distalen Unterschenkel gilt als Hinweis auf eine SFN (Herrmann et al, 1999; Holland et al, 1997). Das Ausmaß der Faserdegeneration korreliert nicht mit der Symptomlast des Patienten (Truini et al, 2014). Nach aktuellem Forschungsstand wird der Hautbiopsie die höchste diagnostische Effizienz im Rahmen der SFN-Detektion zugeschrieben: Spezifität und Sensitivität der Untersuchung liegen bei 88 bis 92% (Basantsova et al, 2019; Devigili et al, 2008).

#### 1.4.5 Ergänzende Bestätigungsdiagnostik

Neben Hautbiopsie und QST gelangen zunehmend weitere Untersuchungen als „Bestätigungsdiagnostik“ zur Diagnosestellung der SFN in den Fokus (Egenolf et al, 2021). Dazu gehören u.a. die evozierten Potentiale. Es erfolgt die Ableitung von Antworten des zentralen Nervensystems auf periphere Reize unterschiedlicher Modalität, die isoliert A $\delta$ -Fasern reizen. Je nach Stimulus unterscheidet man Laser-evozierte Potentiale (laser evoked potentials, LEP), Hitze-Kontakt-evozierte Potentiale (contact heat evoked potentials, CHEP) und Schmerz-assoziierte evozierte Potentiale (pain-related evoked potentials, PREP). Ist die Antwortlatenz verlängert oder in der Amplitude reduziert, wird eine Kleinfaserstörung angenommen (Hansen et al, 2012). Die Sensitivität der Potentialmessungen wird mit 64 bis 94% angegeben (Voortman et al, 2017).

Eine zusätzliche Möglichkeit zur Quantifizierung der kleinen Nervenfasern ist die in-vivo-Darstellung des okulären subcornealen Nervenplexus mittels cornealer confocaler Mikroskopie (CCM). Anhand der von den Nerven aufgenommenen Bilder kann eine Reduktion der Faserdichte, -länge oder -Verästelungen nachgewiesen werden (Tavakoli & Malik, 2011). Zusätzlich können autonome Untersuchungen die Diagnostik der SFN bereichern: Die Schweißproduktion kann u.a. mithilfe des quantitativen sudomotorischen Axonreflextests (QSART) oder des thermoregulatorischen Schweiß-Tests bestimmt werden. Tests der vasomotori-

schen Funktionen sind die Bestimmung der sympathischen Hautantwort (sympathic skin response), des axon flare oder der Hautfaltentest (skin wrinkling test). Weiterhin möglich sind kardiovaskuläre Untersuchungen wie u.a. die Analyse der Herzfrequenzvariabilität, das Valsalva-Manöver oder der Schellong-Test. Als bildgebendes Verfahren zur Einschätzung der kardiovaskulären Funktion eignet sich die Metaiodobenzylguanidin-Szintigraphie (Basantsova et al, 2019; Devigili et al, 2008; Lacomis, 2002; Voortman et al, 2017).

#### 1.4.6 Diagnosestellung

Ein diagnostischer Goldstandard zur Feststellung einer SFN ist nicht etabliert. In etwa einem Viertel der Publikationen zur SFN wird die Diagnose bei Vorliegen einer typischen Symptomatik, klinischem und elektrophysiologischem Ausschluss einer Großfaserbeteiligung und seltener einer reduzierten IENFD in der Hautbiopsie gestellt (Freeman et al, 2020; Haroutounian et al, 2021). Studienübergreifend zeigt sich keine Kontinuität angewandter Diagnosekriterien (Haroutounian et al, 2021). Zur klaren diagnostischen Definition der SFN wurden daher verschiedene Diagnosekriterien vorgeschlagen. Für die Besta-Kriterien von Devigili et al 2008 werden eine Sensitivität von 95% und eine Spezifität von 99% beschrieben (Devigili et al, 2019). Entsprechend dieser Kriterien kann die Verdachtsdiagnose einer SFN erhärtet werden, sollten von klinischer Untersuchung, quantitativer sensorischer Testung und Hautbiopsie mindestens zwei Untersuchungen typische Befunde zeigen. Dabei dürfen in der klinischen Untersuchung und der Neurophysiologie keine Anzeichen einer parallelen Großfaserbeteiligung bestehen (Devigili et al, 2008). Andere der bereits geschilderten Untersuchungen finden nur in Einzelfällen und kaum systematisch Anwendung in der SFN-Diagnostik (Haroutounian et al, 2021). Zwar tragen die klinische Untersuchung und die Hautbiopsie entscheidend zur Diagnosestellung bei, allerdings könnten insbesondere PREP oder CCM zukünftig die Diagnostik der SFN relevant erweitern (Egenolf et al, 2021).

### **1.5 Therapieoptionen bei SFN**

Eine kausale Behandlung gilt als effektivste Therapie der SFN (Hovaguimian & Gibbons, 2011). Liegt eine erworbene SFN vor, kann die detektierte Ursache,

beispielsweise eine gestörte Glukosetoleranz, direkt therapiert werden. Auch wenn die Forschung an zielgerichteten Wirkstoffen fortschreitet (Bagal et al, 2014; Broad et al, 2016; Chen & Hackos, 2015), ist dies bei Patienten mit genetischer SFN zum aktuellen Stand nicht möglich. Wie auch bei idiopathischer Genese steht daher hier die Beschwerdelinderung im Vordergrund. Es gelten die Empfehlungen der aktuellen Leitlinie zur Therapie neuropathischer Schmerzen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Schlereth, 2020). Eine relevante Schmerzlinderung bezeichnet eine Reduktion der Intensität um min. 30%. Als Erstlinientherapeutika empfohlen sind die Antikonvulsiva Gabapentin und Pregabalin. Jeder vierte bis achte Patient erfährt bei Anwendung eine Schmerzlinderung. Andere Antikonvulsiva zeigen geringere Effekte und werden nicht oder in Einzelfällen empfohlen (Attal et al, 2010; Finnerup et al, 2015; Hovaguimian & Gibbons, 2011; Schlereth, 2020; Wiffen et al, 2013). Ebenfalls als Wirkstoffe erster Wahl gelten trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin und der selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitor Duloxetin. Wirkstoffabhängig profitiert jeder zweite bis siebte Patient von ihrer Anwendung. Andere Antidepressiva werden nicht empfohlen (Schlereth, 2020). Als Analgetika dritter Wahl können schwach-wirksame Opioide wie Tramadol eingesetzt werden. Einer dauerhaften Gabe steht man aufgrund des Suchtpotentials, der Toleranzentwicklung und den Nebenwirkungen kritisch gegenüber (Attal et al, 2010; Basantsova et al, 2019; Finnerup et al, 2015; Schlereth, 2020). Nicht empfohlen werden Cannabinoide, Alpha-Liponsäure und Nicht-Opioide-Analgetika wie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) oder Paracetamol zur Behandlung neuropathischer Schmerzen (Schlereth, 2020). Neben der systemischen Therapie stehen bei lokal begrenzten Schmerzen in zweiter Wahl topische Wirkstoffe zur Verfügung. Dazu gehören Lidocain und Capsaicin (Finnerup et al, 2015; Schlereth, 2020; Voortman et al, 2017). Daneben können physikalische Verfahren, wie u.a. Kühlen, Wärmen, Bewegung und Vermeidung von Druck, Symptomlinderung bewirken. Unterstützend kann auch eine psychotherapeutische Behandlung helfen (Lacomis, 2002).

## **1.6 Verlauf der SFN und Prognose**

Zum longitudinalen Verlauf der SFN wurden bislang nur wenig Erkenntnisse gewonnen. Patienten wurden meist im Verlauf von zwei bis sechs Jahren beobachtet. Dabei ändert sich die Symptomatik kaum: Bei 46 bis 75% der Patienten zeigt sich die SFN verlaufsstabil (Devigili et al, 2008; Flossdorf et al, 2018). 11 bis 15% der Patienten erfahren eine spontane Remission, bei einem Drittel nimmt die Intensität zu. Eine Steigerung der Symptomlast ist vor allem bei Patienten mit erworbener Genese zu beobachten. Autonome Beschwerden zeigen die Tendenz zur Besserung (Devigili et al, 2008; MacDonald et al, 2019). Elektrophysiologische Folgeuntersuchungen wiesen nach, dass nur bei 12 bis 30% der Patienten im Verlauf eine Beeinträchtigung der großen Nervenfasern auftritt (Devigili et al, 2019; Flossdorf et al, 2018; Khoshnoodi et al, 2016). Dies meist im Zeitintervall von etwa fünf Jahren (Johnson et al, 2021). Betroffen sind vor allem Patienten mit längenabhängiger und erworbener SFN (MacDonald et al, 2019). Bei Auswertung der Biopsien wurde an allen Entnahmestellen ein kontinuierlicher Verlust intraepidermaler Nervenfasern von -8 bis -18% der IENFD unabhängig von der Erkrankungs-genese nachgewiesen (Khoshnoodi et al, 2016).

## **1.7 Zielsetzung und Fragestellung**

Es wird deutlich, dass über die Pathogenese und die klinische Handhabung von Patienten mit genetischer SFN bislang nur wenig bekannt ist. Und das obwohl in Studien etwa ein Drittel der Patienten mit Small fiber Neuropathie genetische Variationen u.a. in Genen codierend für spannungsabhängige Natriumkanäle aufweist. Ziel unserer Arbeit ist daher die gezielte Phänotypisierung von Patienten mit genetischen Variationen in Schmerz-assoziierten Genen und folglich potentiell genetischer Pathogenese der SFN-Symptomatik. Durch die Gegenüberstellung zu Patienten mit idiopathischer SFN soll auf Unterschiede hinsichtlich Schmerzpräsentation, Begleitsymptomatik, diagnostischer Einschätzung und Therapiebarkeit untersucht werden. Ziel der vorliegenden Dissertation ist, Charakteristika zu detektieren, die auf einen potentiell genetischen Hintergrund hinweisen und zur frühzeitigen Einleitung einer genetischen Diagnostik motivieren.

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

### **2.1 Studienkollektiv**

Im Zeitraum von Mai 2015 bis Januar 2020 wurden prospektiv 66 Patienten mit Verdacht auf SFN in unserer Studie untersucht. Das mediane Alter betrug 50 Jahre (Spanne: 19 bis 78 Jahre). 27/66 (41%) waren Männer (medianes Alter: 49 Jahre, Spanne: 19 bis 78 Jahre) und 39/66 (59%) Frauen (medianes Alter: 50 Jahre, Spanne: 22 bis 70 Jahre). Die rekrutierten Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Studienteilnahme in stationärer oder ambulanter Betreuung an der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Würzburg.

Weiterhin untersucht wurden 37 gesunde Kontrollen mit einem medianen Alter von 51 Jahren (Spanne: 21 bis 69 Jahre). Hierunter befanden sich 15/37 (41%) Männer (medianes Alter: 54 Jahre, Spanne: 21 bis 69 Jahre) und 22/37 (59%) Frauen (medianes Alter: 50 Jahre, Spanne 22 bis 66 Jahre).

Alle Patienten und Kontrollen wurden über die Studie mündlich und schriftlich informiert und aufgeklärt. Das Einverständnis zur Teilnahme wurde schriftlich festgehalten. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Würzburg mit einem positiven Votum angenommen (AZ 135/15).

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

#### **2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien für teilnehmende Patienten**

Eingeschlossen in unsere Studie wurden volljährige männliche und weibliche Patienten mit dem klinischen Verdacht auf eine SFN ungeklärter Ursache. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Beteiligung großer Nervenfasern (Polyneuropathie) und die folgende Ausschlusskriterien erfüllten: pathologischer Befund in der ENG, manifester Diabetes mellitus oder pathologische Glukosetoleranz im oGTT oder nach Hämoglobin A1c (HbA1c)-Messung, chronischer riskanter Alkoholkonsum (Frauen: >12 g Alkohol pro Tag (entspricht etwa 300ml Bier oder 125ml Wein), Männer: >24 g Alkohol pro Tag (entspricht etwa 600ml Bier oder 250ml Wein) (Seitz et al, 2008), unbehandelte Hypo- oder Hyperthyreose, Vitamin-B12-Mangel, Krebserkrankungen in einem Zeitintervall von fünf Jahren, chronische

Infektionserkrankungen wie HIV, Hepatitis C, Syphilis oder Borreliose, sowie Grunderkrankungen wie M. Fabry. Zusätzlich als Ausschlusskriterien galten Bedingungen, die die Durchführung einzelner Untersuchungen verhinderten. Darunter fielen Patienten mit Epilepsie, Herzschrittmacher, psychiatrischen Erkrankungen, Erkrankungen von Cornea und Bindehaut, nah zurückliegenden Augenoperationen und Dauerträger harter Kontaktlinsen.

### 2.2.2 Diagnosestellung

Wir richteten uns bei der Diagnosestellung nach zum Zeitpunkt der Studie aktuellen Kriterien (Devigili et al, 2008). Bei typischer klinischer Präsentation und normaler Funktion der großen Nervenfasern in elektrophysiologischen Tests liegt eine SFN vor, wenn von klinischer Untersuchung, QST und Hautbiopsie mindestens zwei Tests auffällig sind.

### 2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien für teilnehmende Kontrollpersonen

Als gesunde Kontrollen untersucht wurden volljährige Männer und Frauen ohne neurologische Grunderkrankung oder chronische Schmerzen. Ausgeschlossen wurden alle Teilnehmer, bei denen Faktoren bestanden, die eine SFN provozieren könnten. Dies umfasste Personen mit pathologischem oGTT oder Diabetes mellitus, chronisch riskantem Alkoholkonsum (Frauen: >12 g Alkohol pro Tag (entspricht ca. 300 ml Bier oder 125 ml Wein), Männer: >24 g Alkohol pro Tag (entspricht ca. 600 ml Bier oder 250 ml Wein) (Seitz et al, 2008), in einem Intervall von fünf Jahren diagnostizierten Krebserkrankungen, Hypo- und Hyperthyreose, Vitamin-B12-Mangel, chronischen Infektionserkrankungen und anderen relevanten chronischen Erkrankungen.

## 2.3 **Blutentnahme**

### 2.3.1 Studienblutentnahme

Patienten und Kontrollen erhielten nüchtern morgens vor Durchführung weiterer Untersuchungen eine peripher-venöse Entnahme von 36,4 ml Vollblut, davon 27 ml in EDTA- und 9,4 ml in Serum-Monovetten. Diese Proben wurden in einem separaten Projektteil, der nicht Teil der vorgelegten Dissertation war, verwendet.

### 2.3.2 Labor- und Autoimmundiagnostik

Zum Ausschluss relevanter Ursachen einer SFN wurden bei allen Patienten der Vitamin B12-Spiegel, Blutzucker, HbA1c und Schilddrüsenparameter bestimmt.

### 2.3.3 Genetische Diagnostik

Zur Detektion einer potentiell relevanten genetischen Ursache der Kleinfaserpathologie erhielten alle Patienten nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung eine Paneldiagnostik auf hereditäre Schmerz-assoziierte Erkrankungen. Dies implizierte ein Next Generation Sequencing (NGS) aus peripher-venösem EDTA-Blut in Kooperation mit dem Humangenetischen Institut des Uniklinikums RWTH Aachen. Untersucht wurden Gene, die bislang mit Physiologie und Pathologie der Nozizeption assoziiert werden konnten. Das untersuchte Genpanel umfasste folgende Schlüsselgene (in alphabetischer Reihenfolge): *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* und *WNK1*.

## 2.4 **Oraler Glukosetoleranztest (oGTT)**

Zum Ausschluss einer Störung des Glukosestoffwechsels erhielten Patienten und teilnehmende gesunde Kontrollen einen oGTT. Gemessen wurden der morgendliche Nüchternblutzuckerspiegel und erneut der Blutzuckerspiegel zwei Stunden nach oraler Gabe einer 75 g Glukose enthaltenen Lösung (ACCU-CHEK® Dextrose O.G.-T., 300ml, Roche Diabetes Care Deutschland GmbH, Mannheim, Deutschland). Als Normalbefund gilt ein Nüchternblutzuckerspiegel von <100 mg/dl, Werte zwischen 100 bis 125 mg/dl weisen eine gestörte Glukosetoleranz und Werte über 125 mg/dl einen manifesten Diabetes mellitus nach. Der nach zwei Stunden erhobene Wert wiederum gilt als normwertig bei Werten unter 140 mg/dl. Eine gestörte Glukosetoleranz liegt vor bei Werten zwischen 140 bis 199 mg/dl, ein manifester Diabetes mellitus bei über 199 mg/dl zwei Stunden nach der Glukose-Applikation (WHO Stand 2006).

## **2.5 Elektroneurographie (ENG)**

Um eine Polyneuropathie und somit eine Beteiligung der großkalibrigen Nervenfasern auszuschließen, erhielten alle Patienten und Kontrollen eine neurophysiologische Untersuchung mittels ENG. Diese wurde gemäß eines standardisierten Protokolls durchgeführt (Kimura, 2001). Bei den Studienteilnehmern wurde als motorischer Nerv der Nervus tibialis und als sensibler Nerv der Nervus suralis untersucht. Als interne, altersadaptierte Normwerte gelten für den N. tibialis eine Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) von  $>40$  m/s und ein motorisches Nervenaktionspotential (compound muscle action potential, CMAP) von  $>10$   $\mu$ V und für den N. suralis eine NLG von  $>40$  m/s und ein sensorisches Nervenaktionspotential (SNAP) von  $> 10$   $\mu$ V bei Personen im Alter von unter 65 Jahren bzw.  $> 5$   $\mu$ V bei Personen über 65 Lebensjahren.

## **2.6 Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung**

Alle Patienten wurden detailliert zu ihren Symptomen und dem Erkrankungsverlauf anamnestiziert. Dabei wurden insbesondere Intensität, Qualität, Lokalisation, Dauer, modulierende Faktoren, sowie bestehende autonome Symptome erfragt. Die Schmerzintensität wurde auf einer numerischen Ratingskala (NRS) mit einem Umfang von 0 („kein Schmerz“) und 10 („maximale Schmerzstärke“) erfasst. Auch wurde eine ausführliche Familien- und Sozialanamnese erhoben und die Patienten wurden zu aktuellen und zurückliegenden Therapieversuchen befragt.

## **2.7 Schmerz- und Depressionsfragebögen**

Zur standardisierten Einschätzung von Beschwerdepräsentation und der daraus resultierenden alltäglichen und psychischen Belastung erhoben wir bei Patienten und Kontrollen vier Schmerz- und einen Depressionsfragebogen.

Dazu gehört der Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) (Bouhassira et al, 2004). Der NPSI setzt sich aus zwölf Fragen zusammen. Zehn davon erfragen die Symptomqualität mithilfe einer NRS von 0 („keine Ausprägung“) bis 10 („maximale Ausprägung“). Die Antworten ergeben einen Summenwert, der als NPSI-Score bezeichnet wird. Zusätzlich berechnen sich aus diesen Fragen fünf Subscores, die die Ausprägung wichtiger Komponenten neuropathischer Schmerzen

repräsentieren und zur weiteren Einordnung der Patienten in klinische Subgruppen herangezogen werden können. Die zwei übrigen Fragen erfassen die Symptombdauer. In der in unserer Studie ausgehändigten deutschen Version ist eine zusätzliche 13. Frage angehängt, die nach Taubheitsgefühlen fragt. Sie fand keine Berücksichtigung in der Score-Berechnung.

Patienten und Kontrollen beantworteten weiterhin die Fragen des Graded Chronic Pain Scale (GCPS) (Von Korff et al, 1992). Definiert sind sieben Fragen, die durch Einschätzung von Schmerzintensität und Behinderung durch Schmerz des Betroffenen bei Arbeit, Alltag und Freizeit eine Einstufung ihrer chronischen Schmerzen in vier Schweregrade ermöglichen. Dazu berechnen sich nach vorgegebenem Schema ein Intensitätsscore (Spanne: 0-100) und eine Behinderungspunktschme (Spanne 0-6 Punkte). Besteht eine geringe Behinderung (<3 Punkte), so gelten die Teilnehmer nach GCPS bei geringer Schmerzintensität (Score <50) als Grad 1 und bei hoher Intensität (Score >50) als Grad 2. Grad 3 umfasst Personen mit moderater Behinderung (3-4 Punkte), Grad 4 mit schwerer Behinderung (5-6 Punkte) unabhängig von der Schmerzintensität.

Zur Graduierung chronischer Schmerzen wurde das Mainzer Stadienmodell der Schmerzchronifizierung (Mainz Pain Staging System, MPSS) angewandt (Gerbershagen et al, 1986; Wurmthaler et al, 1996). Der Fragebogen setzt sich aus vier Achsen zusammen: zeitliche und räumliche Dimension des Schmerzes, Medikamenteneinnahmeverhalten und Patientenkarriere. Sie werden je nach Risiko für Chronifizierung mit 1 („gering“) bis 3 („hoch“) Punkten bewertet. Die Summe der Achsen ergibt eine Gesamtsumme (Spanne: 4 – 12), die als „Gerbershagen-Grad“ angegeben wird. Dieser beschreibt das Stadium der Schmerzchronifizierung des Patienten von leicht (1) über mittel (2) bis schwer (3).

Zur Einschätzung der individuellen Schmerzbewältigung beantworteten Patienten und Kontrollen die deutsche Version der Schmerzkatastrophisierungs-Skala (Pain Catastrophizing Scale, PCS) (Sullivan et al, 1995). Der Fragebogen ist aus 13 Fragen aufgebaut, die die Ausprägung bekannter Dimensionen der Schmerzkatastrophisierung auswerten. Die Summe aller 13 Fragen, bewertet in fünf Kategorien mit 0 bis 4 Punkten, ergibt den PCS-Score von 0 bis maximal 52 Punkte.

Je höher der Punktwert, desto eher bewertet der Betroffene seine Schmerzen als Katastrophe. Als Cut-Off-Wert definiert wurde die 75%-Grenze und ein Punktwert von >30 im PCS-Score (Osman et al, 1997; Sullivan et al, 1995).

Zur weiteren Beurteilung der emotionalen Situation der Patienten wurde in unserer Studie die lange Version der Allgemeinen Depressionsskala (ADS) (Bailer et al, 2012; Hautzinger & Bailer, 1993) erhoben. Sie entwickelte sich als Ableitung der amerikanischen Center for Epidemiological Studies Depression Scale (Radloff, 1977). Erhoben werden 20 Fragen zur Selbstbeurteilung depressiver psychischer und somatischer Beschwerden innerhalb der letzten sieben Tage. Sie werden in ihrer Ausprägung mit 0 („nie“) bis 3 („häufig“) Punkten bewertet. Die Summe der Einzelwerte ergibt den ADS-Score von 0 bis 60 Punkten. Je höher der Score, desto stärker ist eine Depressivität ausgeprägt. Ein Score von 22 oder mehr Punkten gilt als kritischer Grenzwert und legt den Verdacht auf eine depressive Störung nahe (Bailer et al, 2012).

## **2.8 Klinisch-neurologische Untersuchung**

Jeder Patient erhielt eine vollständige klinisch-neurologische Untersuchung durchgeführt von Ärzten in klinischer Tätigkeit an der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Würzburg.

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

Bei Patienten und Kontrollen wurde eine QST nach standardisiertem Protokoll des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS) durchgeführt (Version 2.1 (2010), (Rolke et al, 2006). Untersucht wurde als betroffenes Testareal der rechte Fußrücken im Vergleich zur rechten Wange als Kontrollareal. Gemessen wurden die Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen thermischer und mechanischer Reize. Zur Messung der Thermästhesie nutzen wir den Somedic MSA Thermal Stimulator NG (Somedic SenseLab AB, Sösdala, Schweden) und die passende Thermode mit einer Auflagefläche von 25 x 50 mm. Aufgezeichnet wurden die Daten über die Software SenseLab® (Somedic SenseLab AB, Sösdala, Schweden). Für die Testung mechanischer Stimuli wurden feine von-Frey-Filamente (OptiHair, MARSTOCKnervtest, Schriesheim, Deutschland)

und Pinprick-Stifte (MRC Systems GmbH, Heidelberg, Deutschland) verwendet. Die Untersuchung der Wahrnehmungsschwelle für Vibration erfolgte mit einer Stimmgabel, die der Schmerzschwelle für Druck über ein Druckmanometer (Wagner Instruments, Greenwich, USA). Ein für die SFN auffälliges Ergebnis besteht bei Abweichung der Wahrnehmungsschwellen thermischer Reize (cold detection threshold (CDT), warm detection threshold (WDT), thermal sensory limen (TSL)) am Fußrücken (Devigili et al, 2008). Die Auswertung erfolgte anhand nach Alter und Körperregion differenzierter Referenzwerte (Magerl et al, 2010).

## **2.10 Hautstanzbiopsie**

Patienten und Kontrollen erhielten eine Hautstanzbiopsie am rechten Unterschenkel, circa 10 cm oberhalb des Außenknöchels, und rechten Oberschenkel, circa 20 cm unterhalb des vorderen oberen Darmbeinstachels, nach standardisiertem Protokoll (Lauria et al, 2005). Nach Desinfektion und lokaler Betäubung der Entnahmestellen mit subkutaner Injektion von 1 – 2 ml 10%iger Mepivacain-Lösung (Mecain® 10 mg/ml, Puren Pharma GmbH & Co. KG, München, Deutschland) wurden 3 – 4 mm tiefe Hautstanzen mit sterilen 6-mm-Einmalstanzen (Biopsy Punch 6 mm, FA Stiefel, Offenbach am Main, Deutschland) entnommen. Selten erfolgte die Biopsie am linken Bein in identischer Lokalisation. Die Entnahmestellen wurden mit einem Pflasterverband versorgt, die Hautzylinder direkt nach Entnahme in zwei Anteile geteilt. Eine Hälfte diente der histologischen Analyse der IENFD. Hierfür lagerten die Biopsate 30 min bei Raumtemperatur und zwei bis vier Stunden bei 4°C in 4%-iger Paraformaldehyd-(PFA-)Lösung. Nach Waschung in 0,1 M Phosphatpuffer wurden die Proben mit 10% Saccharose versetzt. Nach weiterer Lagerung bei 4°C für 24 Stunden konnten die Hautproben in Tissue Tek (Sakura Finetek Europe B.V., Alphen aan den Rijn, Niederlande) eingebettet und zu etwa 50 µm-dicken Gewebeschnitten verarbeitet werden. In drei Gewebeschnitten erfolgte die immunhistochemische Färbung der Nervenfasern mittels Antikörper (Ultraclone, 1:800, Wellow Isle of Wight, Großbritannien) gegen den panaxonalen Marker PGP9.5. Die kutanen Nervenfasern wurden mit einem Axiophot 2 Mikroskop (Zeiss, Göttingen, Deutschland) und dessen ladungsgekoppelter Kamera (Visitron Systems, Tuchheim, Deutschland)

mikroskopisch dargestellt. Solche mit Übertritt von Dermis in Epidermis wurden entsprechend eines standardisierten Systems (Lauria et al, 2005) ausgezählt. Die Bestimmung der IENFD in Fasern pro Millimeter erfolgte mit der Software Spot Advanced (Windows, Version 4.5). Zur Auswertung verwendet wurden interne Normwerte erhoben unter 232 gesunden Kontrollen (medianes Alter 51 Jahre, Spanne 20 – 84 Jahre, davon 101 Männer, 131 Frauen). Darunter konnte bei 231 Patienten die IENFD am Unter- und bei 182 Patienten am Oberschenkel gemessen werden. Eine Reduktion der IENFD besteht bei  $<5,9$  Fasern/mm in der distalen und  $<9,8$  Fasern/mm in der proximalen Probe.

Die zweite Hälfte der Biopsie wurde zur Anlage von Hautzellkulturen in einem separaten Projektteil verwendet, das nicht Gegenstand der vorgelegten Dissertationsarbeit war.

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

Bei Patienten und Kontrollen erfolgte eine Messung der Schmerz-assoziierten evozierten Potentiale (pain-related evoked potentials, PREP) nach standardisiertem Protokoll (Katsarava et al, 2006). Zur Ableitung wurden eine Nadelelektrode nach 10-20-System am Cz-Punkt, zwei Referenzelektroden (GVB-geliMED, Bad Segeberg, Deutschland) an den Ohrläppchen und vier Erdungselektroden an den Extremitäten platziert. Die Stimulationsorte, beide Fußrücken als Test- und beidseits 1 cm über der Augenbraue als Kontrollareale, wurden gereinigt und auf eine Hauttemperatur von  $>32^{\circ}\text{C}$  geprüft. Zwei konzentrische Stimulationselektroden (Walther Graphtek GmbH, Lübeck, Deutschland), je mit innerer Nadelkathode und äußerer Ringanode, wurden im Abstand von 1 cm angebracht. Die elektrischen Reize generierten der Digitimer Stimulator DSA7 (Digitimer Ltd., Hertfordshire, Großbritannien), SEP-4-Kanal-Vorverstärker (CED 1902-10 headstage) und zwei 1902-Verstärkereinheiten (Cambridge Electronic Design, Cambridge, Großbritannien). Durch Anpassung der Stromstärke wurde die Wahrnehmungsschwelle des nadelstichähnlichen Reizes bestimmt und für die PREP-Messung verdoppelt. Werte über 2,4 mA wurden zur Vermeidung der Stimulation großer Nervenfasern nicht überschritten. Pro Areal umfasste die Messung 20 Stimuli von 0,5 s Dauer im Intervall zwischen 15-17 s. Die Potentiale wurden mit der Signal

Software Version 2.16 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, Großbritannien) aufgezeichnet. Die Untersuchung fand liegend statt, die Probanden sollten nicht sprechen oder sich bewegen. Nach Sichtung der 20 Einzelkurven und Eliminierung derer mit Artefakten mittelte die Software MatLab® (Version 7.7.0.471, The MathWorks, Ismaning, Deutschland) die Kurven der ersten und zweiten zehn Reizantworten. In reproduzierbaren Kurven wurde verblindet der erste positive Ausschlag als N1- und der folgend negative Ausschlag als P1-Amplitude bestimmt. Daraus berechneten sich N1- und P1-Latenzzeit und die Differenz zwischen N1- und P1- als Peak-to-Peak-Amplitude (PPA). Die Daten wurden mit internen Normwerten, erhoben unter 143 gesunden Kontrollen, verglichen.

## **2.12 Corneale confocale Mikroskopie (CCM)**

Zur Darstellung des subbasalen cornealen Nervengeflechts wurde bei Patienten und Kontrollen an beiden Augen eine corneale confocale Mikroskopie (CCM) nach standardisiertem Protokoll durchgeführt (Tavakoli & Malik, 2011). Zuvor schloss eine augenärztliche Spaltlampen-Untersuchung limitierende corneale Pathologien aus. Die Sensibilität der Augenoberfläche wurde mit dem Cochet-Bonnet-Ästhesiometer (Luneau Ophtalmologie, Chartres Cedex, Frankreich) bestimmt (Cochet, 1960): Eine Wahrnehmungsschwelle unter  $1,16 \text{ g/mm}^2$ , somit eine Filamentlänge unter 5 cm, gilt als corneale Hypästhesie (Martin & Safran, 1988). Die CCM-Aufnahme erfolgte mittels Rostock Cornea Modul® des Heidelberg Retina Tomograph Typ II (HRTII, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland). Die Linse wurde mit einer sterilen TomoCap® (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland) bedeckt. Beide Augen des Patienten wurden durch Applikation von je ein bis zwei Tropfen Conjucaïn® EDO (Dr. Gerhard Mann chem.-pharm. Fabrik GmbH, Berlin, Deutschland) lokal betäubt und einem Tropfen Corneregel® EDO (Dr. Gerhard Mann chem.-pharm. Fabrik GmbH, Berlin, Deutschland) angefeuchtet. In einer Untersuchungszeit von maximal 5 min wurden pro Auge im Median 94 der  $384 \times 384$  Pixel großen Bilder aufgenommen und als JPEG- oder BMP-Datei gesichert. Sie bilden einen  $400 \times 400 \mu\text{m}$  ( $0,16 \text{ mm}^2$ ) messenden Abschnitt der Cornea ab. Zur Auswertung wählte eine unabhängige Person verblindet unter Berücksichtigung von Tiefe, Auflösung

und Bildschärfe drei repräsentative Aufnahmen jedes Auges aus. Die Ermittlung der cornealen Nervenfaserdichte (corneal nerve fiber density, CNFD) in Anzahl/mm<sup>2</sup> und der cornealen Nervenfaserlänge (corneal nerve fiber length, CNFL) in mm/mm<sup>2</sup> erfolgte automatisiert von der Software ACCMetrics® (M.A. Dabbah Imaging Science, Manchester, Großbritannien). Die corneale Nervenastdichte (corneal nerve branch density, CNBD) wurde manuell mit der Software CCMetrics® (M.A. Dabbah Imaging Science, Manchester, Großbritannien) in Anzahl/mm<sup>2</sup> bestimmt und mit Referenzwerten verglichen (Tavakoli et al, 2015).

## **2.13 Tränenuntersuchungen**

### **2.13.1 Schirmer-Test**

Zur quantitativen Einschätzung der Tränenproduktion kam bei Patienten und Kontrollen ein Schirmer Test (Variante I) zur Anwendung (Schirmer, 1903). Den Probanden wurden die ersten fünf Millimeter eines 35 mm langen, 5 mm breiten Lackmus-Papierstreifens mittig unter das Unterlid jedes Auges gelegt. Dort, im unteren Bindehautsack, verblieb der Streifen für eine Dauer von fünf Minuten. Zur Eliminierung klimatischer Störfaktoren wie Luftzug oder Sonnenlicht fand die Untersuchung in einem dunklen, ruhigen Raum statt. Die Teilnehmer sollten die Augen währenddessen geschlossen halten. Wie im Protokoll vorgegeben, wurde ihre Augenoberfläche nicht lokal betäubt. Analysiert wurde somit das Ausmaß der basalen und reflektorischen Tränenproduktion, die sich in der Länge des vollgesogenen Papieranteils widerspiegelte (De Roeth, 1953; Schirmer, 1903). Als normwertig gilt eine Tränen-Lauflänge von mehr als 10 mm, geringere Werte deuten auf ein „trockenes Auge“ hin (Shapiro & Merin, 1979; Zeev et al, 2014).

### **2.13.2 Ocular Surface Disease Index®**

Zur Evaluation von Symptomen, die auf trockene Augen hinweisen wurde unter Patienten und Kontrollen die deutsche Version des Ocular Surface Disease Index® (OSDI®, (Walt et al, 1997)) erhoben. Dieser bezieht sich auf Symptome, die Beeinträchtigung visueller Funktionen und Provokationsfaktoren trockener Augen im Zeitraum der letzten sieben Tage. Der Bogen umfasst zwölf Fragen, die je nach Ausprägung kategorial mit 0 bis 4 Punkten bewertet werden (0 = „nie“,

1 = „manchmal“, 2 = „die Hälfte der Zeit“, 3 = „meistens“, 4 = „immer“). Hat sich der Untersuchte den im Test beschriebenen Situationen in den letzten sieben Tagen nicht ausgesetzt, so werden diese Fragen als nicht anwendbar (not applicable, N/A) deklariert. Die Gesamtpunktsumme der Fragen wird multipliziert mit 25 und durch die Anzahl beantworteter Fragen dividiert. So ergibt sich der OSDI®-Score von 0 bis maximal 100 Punkte. Je höher der Punktwert, desto stärker ist auch die Beeinträchtigung durch trockene Augen. Dabei ergibt sich entsprechend eines spezifischen Diagramms je nach OSDI®-Score, Zahl beantworteter Fragen und genereller Punktsumme eine Zuordnung zu einer von vier Gruppen: Probanden mit „normaler“ (<10 Punkte), „milder“ (10-22 Punkte), „moderater“ (23-32 Punkte) und „schwerer“ Beeinträchtigung (>32 Punkte) durch trockene Augen (Schiffman et al, 2000; Walt et al, 1997; Özcürü et al, 2007).

#### **2.14 Quantitativer sudomotorischer Axonreflex-Test (QSART)**

Zur autonomen Funktionsdiagnostik erhielten Patienten und Kontrollen einen quantitativen sudomotorischen Axonreflextest (QSART). Dieser diente der Einschätzung der sympathischen Schweißproduktion nach Provokation einer postganglionären Reizantwort. Die Messung erfolgte mit QSWEAT®-System (WR Medical Electronics Co, Maplewood, Minnesota, USA) nach Protokoll des Herstellers standardisiert am rechten Fußrücken als Test- und an der Innenseite des rechten distalen Unterarms als Kontrollareal. Die Teilnehmer wurden ruhig liegend in einem dunklen Raum bei konstanter Raumtemperatur von 22 bis 25°C untersucht. Die Areale wurden gereinigt und von Behaarung befreit. Durch iontophoretische Applikation einer 10%igen Acetylcholinchlorid-Lösung (Sigma Aldrich, Taufkirchen, Deutschland) konnte eine postganglionäre Reizantwort provoziert werden. Hierzu applizierten wir eine Meridian Ionto Elektrode® (5191, WR Medical Electronics Co, Maplewood, Minnesota, USA) und zur Aufzeichnung der Schweißmenge proximal eine Gel-Trode 2X2 Elektrode (5587, WR Medical Electronics Co, Maplewood, Minnesota, USA). Eine über 5 min konstante Stromstärke von 2 mA erzeugten die Iontophor® II PM/DX Geräte (WR Medical Electronics Co, Maplewood, Minnesota, USA). Innerhalb dieser und den folgenden fünf Minuten wurde die Menge produzierten Schweißes in µl/min mit der Software WR

Test Works® (WR Medical Electronics Co, Maplewood, Minnesota, USA) aufgezichnet. Nach manueller Markierung des Zeitpunkts des Antwortbeginns berechnete sich die Antwortlatenz (Response Latency) in s, die totale Schweißmenge (Total Sweat Volume) in  $\mu\text{l}$  und die Schweißraten als Basalwert zu Beginn (Baseline Rate) und am Ende der Untersuchung (Ending Offset) in  $\mu\text{l/s}$ . Die Messwerte des totalen Schweißvolumens wurden mit Referenzwerten nach Auswertungssoftware des Herstellers verglichen.

## **2.15 Statistische Auswertung**

Für die statistische Auswertung der Studiendaten wurde die Software SPSS Statistics 26 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland) und Microsoft Excel 365 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) angewandt. Die Daten wurden mittels des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung geprüft. Normalverteilte Daten sind als Mittelwerte mit Standardabweichung (SA) dargestellt und werden unter Anwendung des t-Test auf Mittelwertgleichheit analysiert. Nichtnormalverteilte Daten werden als Median mit Spannweite präsentiert und mithilfe des Mann-Whitney-U-Test verglichen. Für die Testung auf Unabhängigkeit wird der Chi<sup>2</sup>-Test bei erwarteten Häufigkeiten  $>5$  und der exakte Test nach Fisher bei erwarteten Häufigkeiten  $<5$  verwendet. Bei p-Werten unter 0,05 wird eine statistische Signifikanz angenommen. Abbildungen wurden mit Microsoft Office 365 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) und Boxplot-Diagramme mit SPSS Statistics (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland) erstellt.

# **3 Ergebnisse**

## **3.1 Studienkollektiv und Definition der Kohorten**

Die klinischen Daten des Patientenkollektivs sind in Tabelle 1 auf der Folgeseite denen der gesunden Kontrollen gegenübergestellt. Die Verteilung der Geschlechter ( $p=0,97$ ), des Alters ( $p=0,92$ ) und des Body Mass Index (BMI) ( $p=0,17$ ) sind nicht unterschiedlich.

**Tabelle 1.** Klinische Daten aller Patienten und gesunden Kontrollen

	<b>SFN</b> (n=66)	<b>Kontrollen</b> (n=38)
Frauen/Männer	39/27	22/15
Alter [Jahre]	50 (19 – 78)	51 (21 – 69)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	25,2 (17,5 – 40,5)	23,9 (18,8 – 31,6)
TSH [mU/L]	1,7 ± 0,8	-
Vitamin B12 [pg/L]	473 (239 – 1573)	-
HbA1c [%]	5,4 (3,6 – 6,2)	-
<b>Glucose [mg/dL]</b>		
- nüchtern	98 ± 9	91 ± 9
- oGTT, 2h	122 ± 25	113 ± 23
<b>ENG: N. suralis</b>		
- SNAP [mV]	19,6 (6,6 – 50,2)	23,7 (14,3 – 68,9)
- NLG [m/s]	47,6 (41,0 – 58,5)	47,2 (41,0 – 83,3)
<b>ENG: N. tibialis</b>		
- CMAP, distal [mV]	19,1 ± 6,0	22,6 ± 5,9
- CMAP, prox. [mV]	15,7 (5,0 – 28,5)	16,6 (9,3 – 32,2)
- dmL [ms]	3,6 (2,7 – 5,1)	3,6 (2,0 – 5,7)
- NLG [m/s]	46,0 (40,0 – 67,0)	47,0 (40,4 – 54,5)

Abkürzungen: BMI = Body Mass Index, CMAP = compound muscle action potential, dmL = distal-motorische Latenz, ENG = Elektroneurographie, HbA1c = Hämoglobin A1c, NLG = Nervenleitgeschwindigkeit, oGTT = oraler Glukosetoleranztest, prox. = proximal, SFN = Small fiber Neuropathie, SNAP = sensorisches Nervenaktionspotential, TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon

Bei 13/66 (20%) „Indexpatienten“ konnten genetische Variationen unklarer Signifikanz in Schmerz-assoziierten Genen detektiert werden. Sie betrafen in 7/13 (54%) Fällen Gene codierend für spannungsabhängige Natrium-Kanäle: *SCN9A* (2/7), *SCN10A* (3/7) und *SCN11A* (2/7). Gene codierend für TRP-Kanäle zeigen in 3/13 (23%) Fällen Variationen: *TRPA1* (1/3), *TRPV3* (1/3) und *TRPM3* (1/3).

Die übrigen 3/13 (23%) Patienten wiesen Variationen in anderen Schmerz-assoziierten Genen auf: *FBLN5* (1/3), *NGF* (1/3) und *SPTLC1* (1/3). Alle gelten als Kohorte „mit potentiell genetischer SFN“. Die übrigen 53/66 (80%) Patienten stellen die Kohorte der „Patienten mit idiopathischer SFN“ dar.

Die klinischen Daten beider Kohorten sind in Tabelle 2 dargestellt. Die Verteilung der Geschlechter (p=0,29), des Alters (p=0,24) und des BMI (p=0,93) ist über die Kohorten identisch.

**Tabelle 2.** Klinische Daten im Kohortenvergleich

	<b>Potentiell genetisch</b> (n=13)	<b>Idiopathisch</b> (n=53)
Frauen/Männer	6/7	33/20
Alter [Jahre]	49 (31 – 58)	51 (19 – 78)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	25,7 (19,3 – 33,3)	25,2 (17,5 – 40,5)
TSH [mU/L]	1,8 ± 1,0	1,7 ± 0,8
Vitamin B12 [pg/L]	535 (369 – 750)	467 (239 – 1573)
HbA1c [%]	5,2 (4,8 – 5,9)	5,4 (3,6 – 6,2)
<b>Glucose [mg/dL]</b>		
- nüchtern	100 (81 – 104)	99 (74 – 115)
- oGTT, 2h	134 ± 33	119 ± 23
<b>ENG: N. suralis</b>		
- SNAP [mV]	22,5 (9,3 – 30,7)	19,3 (6,6 – 50,2)
- NLG [m/s]	48,0 (41,3 – 53,9)	47,5 (41,0 – 58,5)

	<b>Potentiell genetisch</b> (n=13)	<b>Idiopathisch</b> (n=53)
<b>ENG: N. tibialis</b>		
- CMAP, distal [mV]	21,0 ± 4,6	18,6 ± 6,2
- CMAP, prox. [mV]	16,7 (10,0 – 23,2)	14,4 (5,0 – 28,5)
- dmL [ms]	3,7 (3,2 – 4,9)	3,6 (2,7 – 5,1)
- NLG [m/s]	44,8 (40,9 – 51,9)	46,1 (40,0 – 67,0)

Abkürzungen: BMI = Body Mass Index, CMAP = compound muscle action potential, dmL = distal-motorische Latenz, ENG = Elektroneurographie, HbA1c = Hämoglobin A1c, NLG = Nervenleitgeschwindigkeit, oGTT = oraler Glukosetoleranztest, prox. = proximal, SNAP = sensorisches Nervenaktionspotential, TSH = Thyroidea-stimulierendes Hormon

## 3.2 Anamnese und Fragebögen

### 3.2.1 Schmerzcharakteristika

Im Folgenden wird die klinische Präsentation der SFN-Symptomatik im Studienkollektiv und im Vergleich beider Patientenkohorten behandelt. Dazu zählen Angaben zur Symptombdauer und -lokalisierung, Schmerzqualität und -intensität, begleitenden Missempfindungen und autonomer Symptomatik, sowie deren Einflussfaktoren. Angaben zur Schmerzintensität wurden mithilfe des GCPS-Fragebogens erfasst und sind bei der Auswertung der Fragebögen aufgeführt. Ein Patient aus der idiopathischen Patientenkohorte berichtete, lediglich unter Missempfindungen und nicht unter neuropathischen Schmerzen zu leiden, sodass keine Angaben zur Schmerzintensität getätigt wurden.

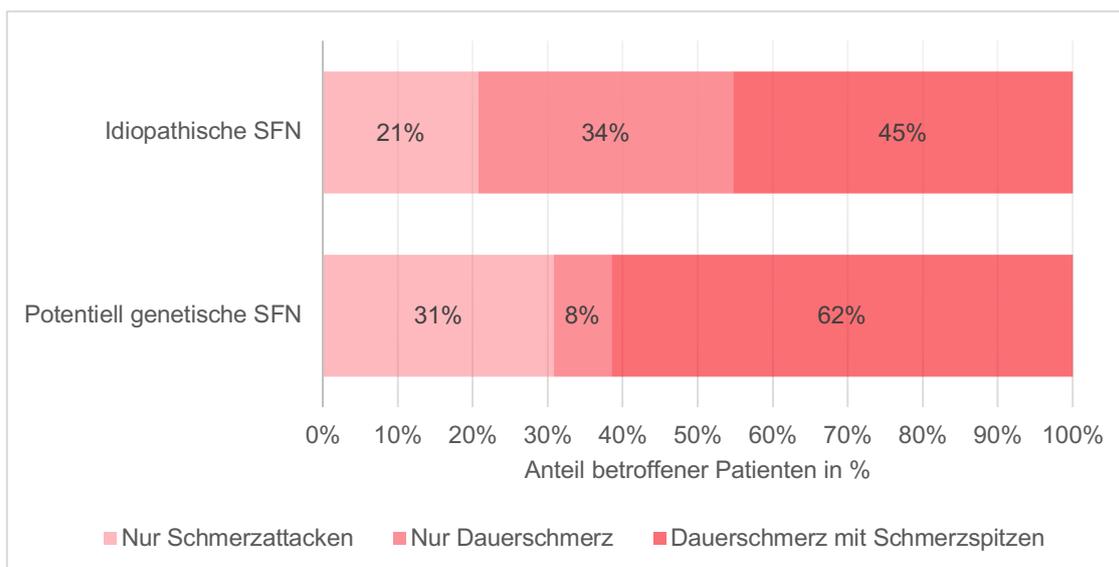
Das mediane Alter zum Zeitpunkt des Symptombeginns lag im Patientenkollektiv bei 44 Jahren (8 – 74 Jahre). Damit bestand die Symptomatik über eine mediane Dauer von etwa 4 Jahren (0 – 24 Jahre). Tabelle 3 stellt die Verhältnisse in den Kohorten dar.

**Tabelle 3.** Alter bei Symptombeginn im Kohortenvergleich

	<b>Potentiell genetisch</b> (n=13)	<b>Idiopathisch</b> (n=60)	<b>p</b>
Alter bei Symptombeginn [Jahre]	44 (29 – 57)	45 (8 – 74)	0,66
Schmerzdauer [Jahre]	3 (1 – 20)	5 (0 – 24)	0,04*

Von allen Patienten schilderten 15/66 (23%) eine rein in Attacken auftretende SFN-Symptomatik und 19/66 (29%) einen isolierten Dauerschmerz. In 32/66 (48%) Fällen lag ein permanenter Schmerz mit Attacken-ähnlichen Spitzen vor. Somit gaben 47/66 (71%) Patienten die Ausprägung von Schmerzattacken mit oder ohne Dauerschmerz an. Abbildung 1 stellt die zeitliche Komponente der Symptomwahrnehmung im Vergleich der Kohorten dar (p=0,16).

**Abbildung 1.** Übersicht zur Symptombdauer im Kohortenvergleich



Abkürzungen: SFN = Small fiber Neuropathie

Bei Auswertung hinsichtlich des Auftretens von Attacken mit oder ohne Dauerschmerz (s. folgende Tabelle 4) zeigten sich tendenziell mehr Schmerzspitzen in der Kohorte mit potentiell genetischer SFN (p=0,09).

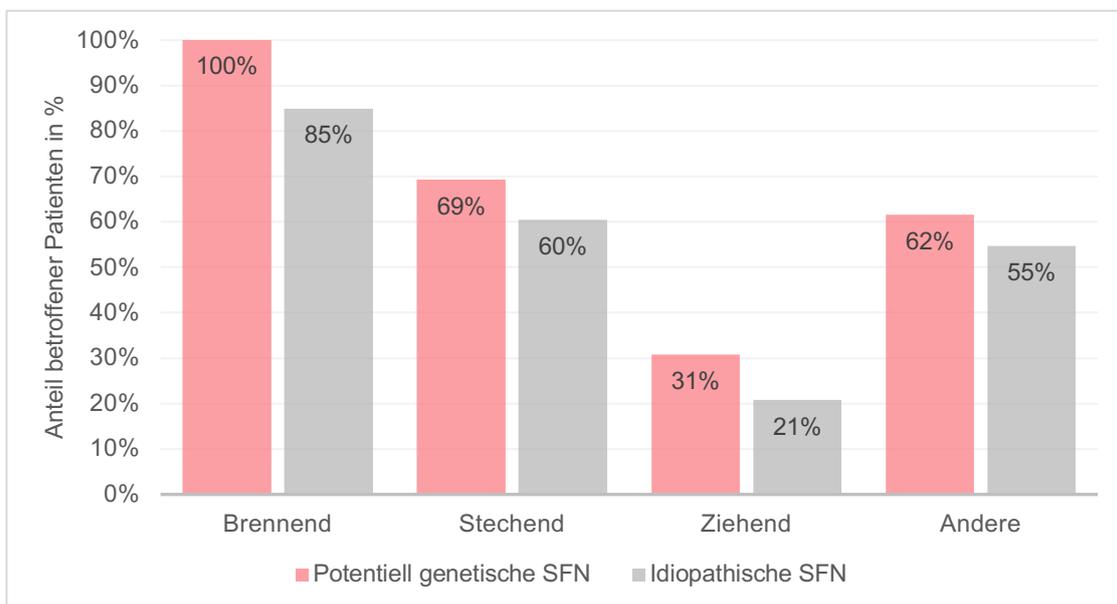
**Tabelle 4.** Schilderung von Schmerzattacken im Kohortenvergleich

	<b>Potentiell genetisch</b> (n=13)	<b>Idiopathisch</b> (n=53)	<b>p</b>
<b>Auftreten von Schmerzattacken</b>			0,09
- ja	12/13 (92%)	35/53 (66%)	
- nein	1/13 (8%)	18/53 (34%)	

Mit einem Anteil von 58/66 (88%) Patienten war die überwiegende Mehrheit aller Patienten von einer brennenden Schmerzqualität betroffen. Deutlich seltener wurde eine stechende, ziehende oder andere Komponente der Schmerzen beschrieben.

Abbildung 2 stellt die Verteilung der Schmerzqualität im Kohortenvergleich dar. Es zeigt sich kein Unterschied in der Häufung der verschiedenen Qualitäten.

**Abbildung 2.** Übersicht zur Schmerzqualität im Kohortenvergleich



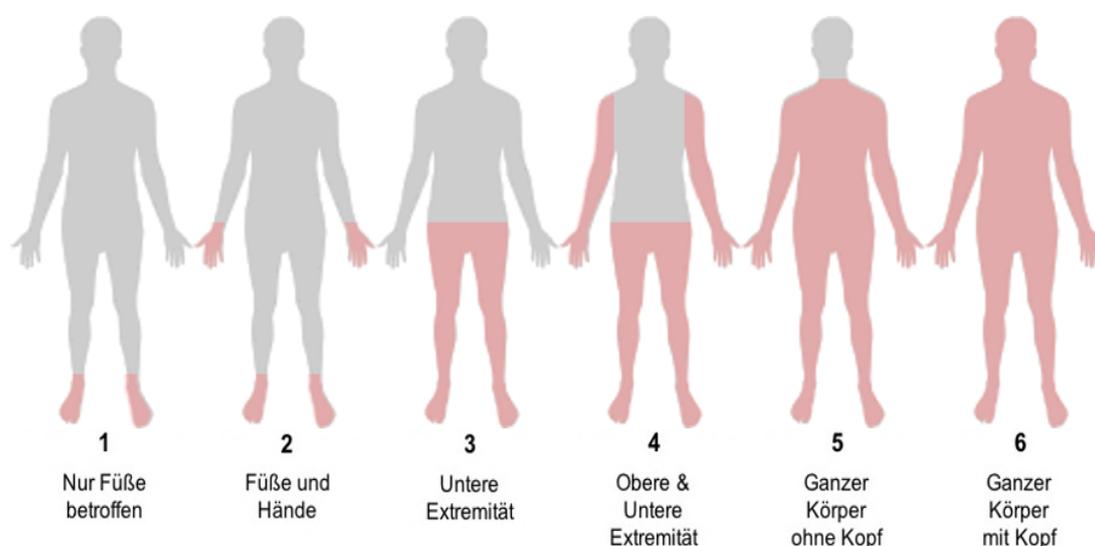
Abkürzungen: SFN = Small fiber Neuropathie

Hinsichtlich der Schmerzlokalisierung fokussierten sich die Hauptbeschwerden auf die distalen Extremitäten: Insgesamt gaben 61/66 (92%) Patienten Symptome an den Zehen und 65/66 (98%) Patienten an den Füßen an. Eine allein die Füße betreffende Lokalisation zeigte sich aber nur in 5/66 (8%) und eine Beschränkung

auf die untere Extremität bei weiteren 11/66 (17%) Fällen. Etwa die Hälfte des Patientenkollektivs, 32/66 (48%) Patienten, litt unter einer den gesamten Körper teils einschließlich des Kopfes betreffenden Symptomausbreitung.

Die folgende Abbildung 3 stellt die im Rahmen der Studie vorgenommene Einteilung der Schmerzausbreitung in sechs definierte „Schmerztypen“ dar.

**Abbildung 3.** Einteilung der Schmerzlokalisierung in sechs Schmerztypen



Rot markiert = symptomatisch betroffene Körperareale

Tabelle 5 auf der Folgeseite zeigt die Verteilung der Schmerztypen im ganzen SFN-Kollektiv und im Kohortenvergleich. Es zeigt sich zwischen den Kohorten dabei hinsichtlich der Verteilung kein Unterschied ( $p=0,34$ ).

**Tabelle 5.** Verteilung der Schmerztypen im Studienkollektiv und im Kohortenvergleich

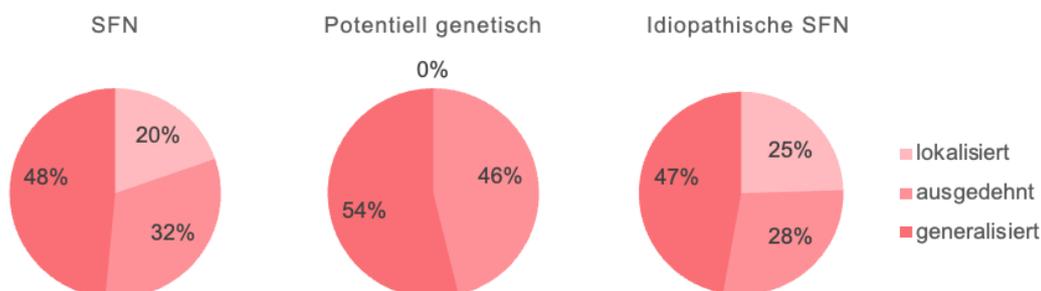
	<b>SFN</b> (n=66)	<b>Potentiell genetisch</b> (n=13)	<b>Idiopathisch</b> (n=53)
<b>Schmerzlokalisierung nach Typen</b>			
- Typ 1	5/66 (8%)	0/13 (0%)	5/53 (9%)
- Typ 2	8/66 (12%)	0/13 (0%)	8/53 (15%)
- Typ 3	11/66 (17%)	3/13 (23%)	8/53 (15%)
- Typ 4	10/66 (15%)	3/13 (23%)	7/53 (13%)
- Typ 5	15/66 (23%)	2/13 (15%)	13/53 (25%)
- Typ 6	17/66 (26%)	5/13 (38%)	12/53 (23%)

Abkürzungen: SFN = Small fiber Neuropathie

Aufgrund der geringen Fallzahl wurden basierend auf den Schmerztypen drei Muster definiert: Typen 1 – 2 gelten als „lokalisierte“, 3 – 4 als „ausgedehnte“ und 5 – 6 als „generalisierte“ Symptommanifestation.

Die Abbildung 4 zeigt die diesen Kriterien folgende Verteilung der Schmerztypen im gesamten Kollektiv und die Verteilung der Schmerzmuster in beiden Kohorten. Dabei besteht hier kein Unterschied zwischen den Kohorten ( $p=0,12$ ).

**Abbildung 4.** Symptomausbreitung in Schmerzmustern im Kollektiv und Kohorten



Abkürzungen: SFN = Small fiber Neuropathie

### 3.2.2 Einflussfaktoren

Insgesamt 50/66 (76%) Patienten schilderten anamnestisch eine Beeinflussung ihrer Symptomatik durch äußere Faktoren, dabei in 47/66 (71%) Fällen symptomsteigernd: 13/66 (20%) erlitten eine Verschlechterung durch Kälte, 21/66 (32%) Patienten durch Wärme. Bei 34/66 (52%) Patienten stieg die Symptomlast durch Druck, Berührung oder das Tragen enger Kleidung. Seltener wurden Bewegung, Stress oder Wetterumschläge als Verstärker genannt. Auch eine morgendliche oder nächtliche Symptomexazerbation kam in Einzelfällen vor. Eine Linderung, wie sie in 29/66 (44%) Fällen durch äußere Faktoren erreicht werden konnte, erfuhren 12/66 (18%) Patienten durch Ruhe und 9/66 (14%) Patienten durch leichte Bewegung. Kälte half 8/66 (12%) Patienten, Wärme in 7/66 (11%) Fällen. Die Einflussfaktoren beider Kohorten sind in Tabelle 6 aufgeführt.

**Tabelle 6.** Anamnestische Einflussfaktoren im Kohortenvergleich

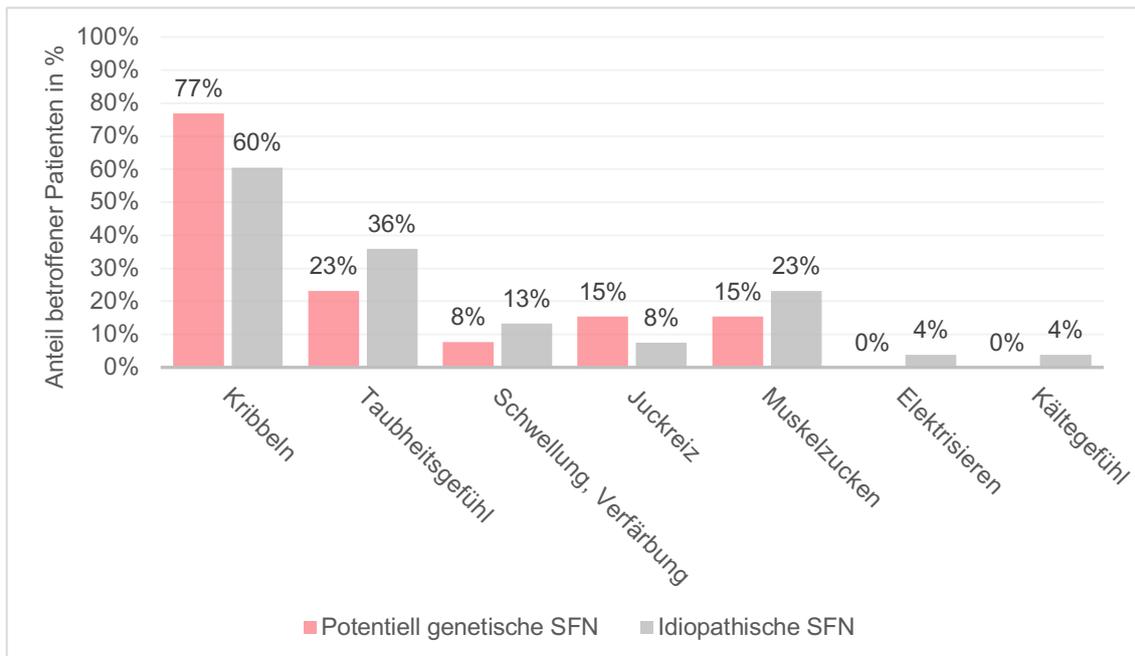
	<b>Potentiell genetisch</b> (n=13)	<b>Idiopathisch</b> (n=53)	<b>p</b>
<b>Positive Anamnese zu Einflussfaktoren</b>	13/13 (100%)	37/53 (70%)	0,03*
- Symptomzunahme	13/13 (100%)	34/53 (64%)	0,01*
- Symptomlinderung	10/13 (77%)	19/53 (36%)	<0,01**
<b>Symptomzunahme:</b>			
- Kälte	5/13 (38%)	8/53 (15%)	0,11
- Wärme	2/13 (15%)	19/53 (36%)	0,20
- Druck/ Berührung	8/13 (62%)	26/53 (49%)	0,42
<b>Symptomabnahme:</b>			
- Kälte	1/13 (8%)	7/53 (13%)	1,0
- Wärme	4/13 (31%)	3/53 (6%)	0,03*
- Ruhe	4/13 (31%)	8/53 (15%)	0,23
- Leichte Bewegung	4/13 (31%)	5/53 (9%)	0,07

### 3.2.3 Parästhesien

Im gesamten Patientenkollektiv wurden am häufigsten ein begleitendes Kribbeln (42/66, 64%), Taubheitsgefühle (22/66, 33%) und Schwellung oder Verfärbung der Haut an den betreffenden Arealen (8/66, 12%) geschildert. Seltener wurden Juckreiz (6/66, 9%), Muskelbeschwerden wie Zuckungen oder Krämpfe (5/66, 8%), ein Elektrisieren (2/66, 3%) oder ein Gefühl von Nässe (2/66, 3%) angegeben.

Abbildung 5 gibt einen Überblick über das Ausmaß begleitender Parästhesien im Vergleich beider Patientenkohorten. Dabei sind alle geschilderten Missempfindungen über beide Kohorten identisch verteilt.

**Abbildung 5.** Übersicht zu Parästhesien im Kohortenvergleich



Abkürzungen: SFN = Small fiber Neuropathie

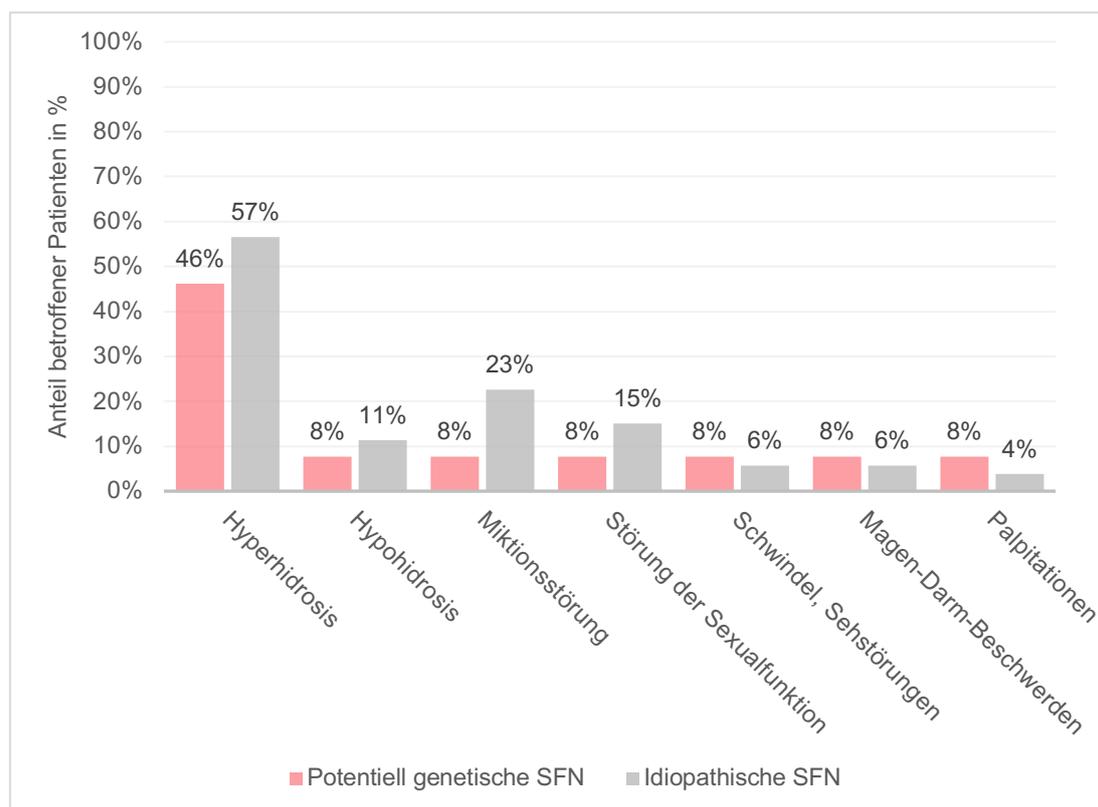
### 3.2.4 Autonome Beteiligung

Im gesamten Studienkollektiv gaben 49/66 (74%) Patienten mindestens ein autonomes Symptom an. Berichtet wurde dabei insbesondere von Veränderungen der Schweißproduktion (43/66, 65%) wie Hyper- (36/66, 55%) oder Hypohidrose (7/66, 11%), Störungen der Miktion (13/66, 20%) und der Sexualfunktion (9/66, 14%). Weniger häufig wurden Schwindel oder Sehstörungen (4/66, 6%), Magen-Darm-Beschwerden (4/66, 6%) oder Palpitationen (3/66, 5%) angegeben.

In der Kohorte mit potentiell genetischer SFN bejahten 8/13 (62%) Patienten und mit idiopathischer SFN insgesamt 41/53 (77%) Patienten das Vorliegen von mindestens einem autonomen Symptom ( $p=0,29$ ).

Abbildung 6 stellt die Verteilung einzelner Symptome im Kohortenvergleich dar. Sie ist für jedes einzelne Symptom zwischen beiden Kohorten identisch.

**Abbildung 6.** Ausprägung autonomer Symptome im Kohortenvergleich



Abkürzungen: SFN = Small fiber Neuropathie

### 3.2.5 Fragebögen

Die Ergebnisse der Fragebögen aller Patienten sind in der folgenden Tabelle 7 im Vergleich zu denen der gesunden Kontrollen dargestellt.

**Tabelle 7.** Ergebnisse der Fragebögen aller Patienten und Kontrollen

	<b>SFN</b> (n=66)	<b>Kontrollen</b> (n=37)
<b>NPSI</b>		
n	66	36
- Score	0,30 (0,07 – 0,85)	0 (0 – 0,19)
<b>GCPS</b>		
n	66	37
- Grad	2 (0 – 4)	0 (0 - 1)
- Aktuelle Schmerzintensität	4 (0 – 8)	0 (0 – 1)
- Maximale Schmerzintensität	8 (3 – 10)	0 (0 – 8)
- Limitation (Alltag)	3 (0 – 10)	0 (0 – 5)
- Limitation (Arbeit)	5 (0 – 10)	0 (0 – 7)
- Tage ohne reguläre Aktivität	16 (0 – 180)	0 (0 – 60)
<b>MPSS</b>		
n	65	0
- Grad	3 (1 – 3)	-
<b>PCS</b>		
n	64	36
- Score	23 (4 – 52)	3 (0 – 21)
- Anteil mit >30 Pkt.	20/64 (31%)	0/36 (0%)
<b>ADS</b>		
n	66	38
- Score	16 (2 – 38)	8 (0 – 24)
- Anteil mit >22 Pkt.	23/66 (35%)	2/37 (5%)

Abkürzungen: ADS = Allgemeine Depressionsskala, GCPS = Graded Chronic Pain Scale, MPSS = Main Pain Staging System, NPSI = Neuropathic Pain Symptom Inventory, PCS = Pain Catastrophizing Scale, Pkt. = Punkte, SFN = Small fiber Neuropathie

Die Fragebögen-Ergebnisse im Kohortenvergleich sind in Tabelle 8 aufgeführt.

**Tabelle 8.** Ergebnisse der Fragebögen im Kohortenvergleich

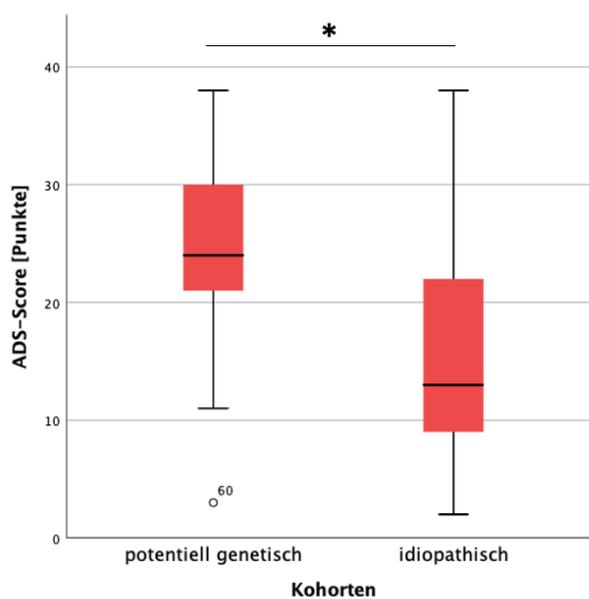
	<b>Potentiell genetisch</b> (n=13)	<b>Idiopathisch</b> (n=53)	<b>p</b>
<b>NPSI</b>			
n	13	53	
- Score	0,27 (0,14 – 0,83)	0,31 (0,07 – 0,85)	0,99
<b>GCPS</b>			
n	13	53	
- Grad	3 (1 – 4)	2 (0 – 4)	0,04*
- Aktuelle Schmerzintensität	4 (1 – 7)	4 (0 – 8)	1,0
- Maximale Schmerzintensität	8 (4 – 10)	8 (3 – 10)	0,87
- Limitation (Alltag)	5 (0 – 8)	3 (0 – 10)	0,12
- Limitation (Arbeit)	6 (2 – 10)	4 (0 – 10)	0,04*
- Tage ohne reguläre Aktivität	90 (0 – 180)	10 (0 – 180)	0,09
<b>MPSS</b>			
n	13	52	
- Grad	3 (2 – 3)	3 (1 – 3)	0,64

	Potentiell genetisch (n=13)	Idiopathisch (n=53)	p
<b>PCS</b>			
n	13	51	
- Score	27 (11 – 52)	18 (4 – 41)	0,04*
- Anteil mit >30 Pkt.	5/13 (38%)	15/51 (29%)	0,52
<b>ADS</b>			
n	13	53	
- Score	24 (3 – 38)	13 (2 – 38)	0,01*
- Anteil mit >22 Pkt.	9/13 (69%)	14/53 (26%)	<0,01**

Abkürzungen: ADS = Allgemeine Depressionsskala, GCPS = Graded Chronic Pain Scale, MPSS = Main Pain Staging System, NPSI = Neuropathic Pain Symptom Inventory, PCS = Pain Catastrophizing Scale, Pkt. = Punkte, SFN = Small fiber Neuropathie

Die Unterschiede in der psychischen Belastung, gemessen am ADS-Summen-score, sind in Abbildung 7 im Kohortenvergleich dargestellt.

**Abbildung 7.** Boxplot-Diagramm zum ADS-Score im Kohortenvergleich



Abkürzungen: ADS = Allgemeine Depressionsskala

### 3.2.6 Sozial- und Familienanamnese

Insgesamt befanden sich 40/66 (61%) Patienten des gesamten Studienkollektivs zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in Voll- oder Teilzeitarbeit. 14/66 (21%) Patienten waren bedingt durch die SFN-Erkrankung und 12/66 (18%) Patienten unabhängig davon erwerbslos, berentet oder krankgeschrieben. Tabelle 9 stellt die berufliche Situation in den Kohorten dar. Dabei umfasst der Begriff „arbeitslos“ neben Erwerbslosigkeit auch Krankschreibung und Berentung.

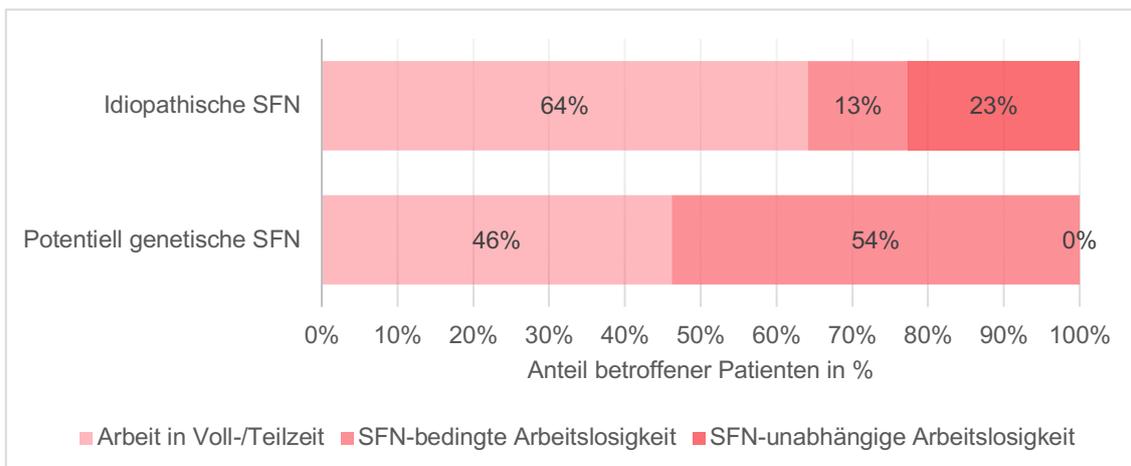
**Tabelle 9.** Arbeitsstatus im Kohortenvergleich

	<b>Potentiell genetisch</b> (n=13)	<b>Idiopathisch</b> (n=53)	<b>p</b>
<b>Arbeitsstatus</b>			<0,01**
- Voll-/ Teilzeit	6/13 (46%)	34/53 (64%)	
- SFN-bedingt arbeitslos	7/13 (54%)	7/53 (13%)	
- SFN-unabhängig arbeitslos	0/13 (0%)	12/53 (23%)	

Abkürzungen: SFN = Small fiber Neuropathie

Bei Betrachtung der Verteilung (s. Abbildung 8) zeigt sich im Kohortenvergleich eine stärkere berufliche Limitation bei Patienten mit potentiell genetischer SFN.

**Abbildung 8.** Übersicht zur beruflichen Situation im Kohortenvergleich



Abkürzungen: SFN = Small fiber Neuropathie

Insgesamt 17/66 (26%) Patienten gaben eine familiäre Häufung der chronischen Schmerzsymptomatik an: Dazu zählten 6/13 (46%) Patienten mit potentiell genetischer SFN und 11/53 (21%) Patienten mit idiopathischer SFN. Dies ergibt die Tendenz zur familiären Häufung der Schmerzproblematik in der Kohorte mit potentiell genetischer SFN ( $p=0,08$ ).

Unter den 53 idiopathischen Patienten fanden sich elf (21%) mit familiärer Häufung der SFN-Symptomatik. Tabelle 10 stellt die wesentlichen klinischen Daten und Fragebögen-Ergebnisse dieser Patienten denen der übrigen Patienten mit idiopathischer SFN und negativer Familienanamnese gegenüber.

**Tabelle 10.** Klinische Daten idiopathischer SFN-Patienten je nach FA

	<b>Idiopathisch mit positiver FA</b> (n=11)	<b>Idiopathisch mit negativer FA</b> (n=42)	<b>p</b>
<b>Symptomdauer</b>			0,56
- nur Attacken	1/11 (9%)	10/42 (24%)	
- nur Dauerschmerz	5/11 (45%)	13/42 (31%)	
- Dauerschmerz mit Schmerzspitzen	5/11 (45%)	19/42 (45%)	
<b>Symptomlokalisation</b>			0,02*
- lokalisiert	2/11 (18%)	11/42 (26%)	
- ausgedehnt	0/11 (0%)	15/42 (36%)	
- generalisiert	9/11 (82%)	16/42 (38%)	
<b>Positive Anamnese zu Einflussfaktoren</b>	8/11 (73%)	29/42 (69%)	1,0
- Symptomzunahme	7/11 (64%)	27/42 (64%)	1,0
- Symptomlinderung	7/11 (64%)	12/42 (29%)	0,04*

	<b>Idiopathisch mit positiver FA</b> (n=11)	<b>Idiopathisch mit negativer FA</b> (n=42)	<b>p</b>
<b>Autonome Symptomatik</b>	9/11 (81%)	32/42 (76%)	1,0
<b>GCPS</b>			
n	11	42	
- Grad	2 (1 – 3)	2 (0 – 4)	0,91
- Aktuelle Schmerzintensität	4 (0 – 8)	4 (0 – 8)	0,98
- Maximale Schmerzintensität	7 (6 – 10)	8 (3 – 10)	0,74
- Limitation (Alltag)	3 (0 – 8)	3 (0 – 10)	0,41
- Limitation (Arbeit)	5 (1 – 8)	3 (0 – 10)	0,32
- Tage ohne reguläre Aktivität	30 (0 – 180)	8 (0 – 180)	0,25
<b>PCS</b>			
n	11	40	
- Score	30 (5 – 41)	17 (4 – 41)	0,13
- Anteil mit >30 Pkt.	6/11 (55%)	9/40 (23%)	0,06
<b>ADS</b>			
n	11	42	
- Score	18 (8 – 34)	13 (2 – 38)	0,30
- Anteil mit >22 Pkt.	4/11 (36%)	10/42 (24%)	0,45

	<b>Idiopathisch mit positiver FA</b> (n=11)	<b>Idiopathisch mit negativer FA</b> (n=42)	<b>p</b>
<b>Arbeitsstatus</b>			0,89
- Voll-/ Teilzeit	7/11 (64%)	27/42 (64%)	
- SFN-bedingt arbeitslos	1/11 (9%)	6/42 (14%)	
- SFN-unabhängig arbeitslos	3/11 (27%)	9/42 (21%)	
<b>Therapie</b>			
- aktuell	7/11 (64%)	25/42 (60%)	1,0
- jemals	9/11 (82%)	36/42 (86%)	0,67
<b>Anzahl Analgetika</b>			
- aktuell	1 (1 – 3)	1 (1 – 4)	0,70
- jemals probiert	2 (1 – 3)	2 (1 – 8)	0,33
<b>Anteil mit Erfolg der aktuellen Therapie</b>	5/7 (71%)	17/25 (68%)	1,0

Abkürzungen: ADS = Allgemeine Depressionsskala, FA = Familienanamnese, GCPS = Graded Chronic Pain Scale, PCS=Pain Catastrophizing Scale, Pkt.= Punkte, SFN = Small fiber Neuropathie

### 3.2.7 Therapeutisches Vorgehen

58/66 (88%) Patienten wurden aktuell oder in ihrer Vorgeschichte zur Linderung ihrer SFN-Symptome medikamentös behandelt. Darunter hatten 7/58 (12%) bislang nur eine Therapie mit NSAR versucht. 48/58 (83%) Patienten hatten im Verlauf ihrer Krankengeschichte Analgetika gegen neuropathische Schmerzen erster Wahl wie vor allem Pregabalin (27/58, 47%), Gabapentin (27/58, 47%), Amitriptylin (22/58, 38%) und Duloxetin (17/58, 29%) erhalten. In 22/58 (38%) Fällen

wurden Zweitlinienwirkstoffe wie beispielsweise andere Antikonvulsiva, Antidepressiva oder Opioide eingesetzt. Topische Wirkstoffe wie Capsaicin oder Lidocain hatten 5/58 (9%) Patienten probiert. Die mediane Anzahl versuchter Pharmaka betrug zwei Wirkstoffe (Spanne: 1 – 14).

Zum Studienzeitpunkt erhielten 42/66 (64%) Patienten eine analgetische Therapie. Im Median nahmen sie eine Kombination aus zwei Präparaten (Spanne: 1 – 4) ein. Insgesamt berichteten 27/42 (64%) Patienten unter aktueller Therapie von einer Symptomlinderung und 12/42 (29%) Patienten gaben keine Veränderung an. Bei 3/42 (7%) Patienten war die Wirksamkeit zum Studieneinschluss noch unbekannt. Tabelle 11 gibt wesentliche klinische Daten der Patienten je nach Behandlungserfolg an. Die drei Patienten mit unklarem Therapie-Outcome sind nicht einbezogen.

**Tabelle 11.** Schmerzintensität und Beeinträchtigung je nach Therapieerfolg

	<b>Therapieerfolg</b> (n=27)	<b>Kein Therapieerfolg</b> (n=12)	<b>p</b>
<b>Anzahl eingenommener Wirkstoffe</b>			
- aktuell	2 (1 – 4)	2 (1 – 4)	0,56
- jemals versucht	2 (1 – 14)	4 (1 – 11)	0,33
<b>Schmerzlokalisation</b>			1,0
- lokalisiert	4/27 (15%)	1/12 (8%)	
- ausgedehnt	8/27 (30%)	4/12 (33%)	
- generalisiert	15/27 (56%)	7/12 (58%)	
<b>Autonome Symptomatik</b>	21/27 (78%)	9/12 (75%)	1,0

	<b>Therapieerfolg</b> (n=27)	<b>Kein Therapieerfolg</b> (n=12)	<b>p</b>
<b>GCPS</b>			
n			
- Aktuelle Schmerzintensität	4 ± 2	4 ± 2	0,80
- Maximale Schmerzintensität	8 (3 – 10)	10 (4 – 10)	0,03*
<b>ADS</b>			
- Score	13 (2 – 38)	20 (9 – 38)	0,13
- Anteil mit >22 Pkt.	8/27 (30%)	4/12 (33%)	1,0

Abkürzungen: ADS = Allgemeine Depressionsskala, GCPS = Graded Chronic Pain Scale, Pkt. = Punkte

Insgesamt hatten alle 13/13 (100%) Patienten mit potentiell genetischer SFN eine analgetische Behandlung versucht: Ausprobiert wurden pro Patient der Kohorte im Median sechs Wirkstoffe (Spanne: 1 – 14). Zum Studieneinschluss nahmen in dieser Kohorte 10/13 (77%) Patienten eine Therapie ein – dabei regelhaft als Kombinationstherapie aus drei Wirkstoffen (Spanne: 1 – 4). Nach subjektiven Angaben profitierten 5/10 (50%) Patienten von der aktuellen Behandlung, 5/10 (50%) Patienten gaben hingegen keine therapeutische Symptomlinderung an. Bereits 45/53 (85%) Patienten in der Kohorte mit idiopathischer SFN hatten eine analgetische Behandlung versucht. Im Median wurden dabei zwei Wirkstoffe (Spanne: 1 – 8) pro Patient versucht. Unter diesen Patienten befanden sich zum Studienzeitpunkt 32/53 (60%) in Therapie – dabei in der Regel als Monotherapie mit einem Präparat (Spanne: 1 – 4). Unter der aktuellen Behandlung zeigte sich bei 22/32 (69%) Patienten eine Beschwerdebesserung, bei drei Patienten war das Outcome noch unklar. 7/32 (22%) Patienten erfuhren keinen Behandlungserfolg.

Im Vergleich beider Kohorten fällt damit eine höhere Anzahl aktuell eingenommener ( $p=0,02^*$ ) und generell versuchter Wirkstoffe ( $p=0,003^{**}$ ) in der Kohorte mit potentiell genetischer SFN auf (s. Abbildung 9).

**Abbildung 9.** Boxplot-Diagramme der Analgetika im Kohortenvergleich

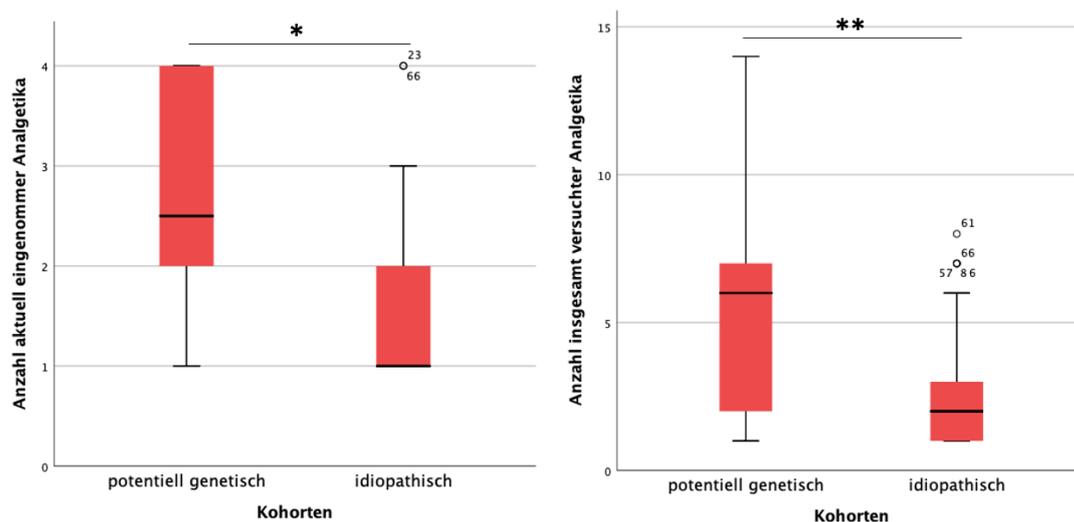


Abbildung links: Anzahl aktuell eingenommener analgetischer Wirkstoffe; Abbildung rechts = Anzahl insgesamt versuchter analgetischer Wirkstoffe

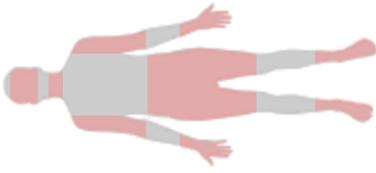
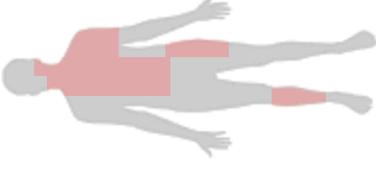
Hinsichtlich der Verteilung einer aktuellen ( $p=0,35$ ) oder generellen Therapie ( $p=0,34$ ), der Anwendung von Erst- ( $p=1,0$ ) oder Zweitlinientherapeutika ( $p=0,21$ ) und des Ansprechens auf die aktuelle Therapie ( $p=0,23$ ) besteht indes kein Unterschied.

### 3.2.8 Klinische Präsentation bei Familienangehörigen

Von einer Indexpatientin mit *SCN10A*-Genvariation unklarer pathogenetischer Relevanz und positiver Familienanamnese für neuropathische Schmerzen wurden drei Familienangehörige mit identischer genetischer Variation anamnestiziert und untersucht. Weiterhin wurden von einem Patienten mit *FBLN5*-Genvariation unklarer pathogenetischer Relevanz zwei Familienangehörige mit identischer Variation hinsichtlich ihrer Symptomatik befragt, sowie eine Angehörige einer Patientin mit *NGF*-Genvariation.

Die Tabellen 12, 13 und 14 auf den Folgeseiten geben jeweils eine Übersicht über die klinische Symptompräsentation der einzelnen Familien.

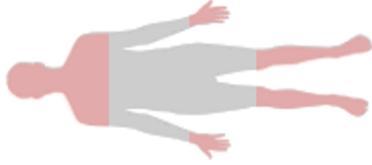
**Tabelle 12.** Klinik bei Familienangehörigen des Indexpatienten SFN\_1004 mit SCN10A-Genvariation

	<b>Indexpatient 1004</b>	<b>Angehöriger 1</b>	<b>Angehöriger 2</b>	<b>Angehöriger 3</b>
Geschlecht	Weiblich	Weiblich	Weiblich	Männlich
Alter	58 Jahre	69 Jahre	56 Jahre	63 Jahre
Verwandtschaftsgrad	Indexpatient	Schwester	Schwester	Bruder
Alter bei Symptombeginn	57 Jahre	51 Jahre	Keine Beschwerden	59 Jahre
Symptomlokalisierung			Keine Beschwerden	
Schmerzdauer	Dauerschmerz mit Spitzen	Attacken	Keine Beschwerden	Dauerschmerz

	<b>Indexpatient 1004</b>	<b>Angehöriger 1</b>	<b>Angehöriger 2</b>	<b>Angehöriger 3</b>
Schmerzqualität	Brennend, Stechend, Andere	Andere	Keine Beschwerden	Ziehend, Andere
Schmerzintensität (auf NRS)			Keine Beschwerden	
- aktuell	4/10	0/10		1/10
- maximal	10/10	8/10		7/10
Einflussfaktoren			Keine Beschwerden	Keine
- schlechter	Kälte	Kälte		
- besser	Bewegung	Wärme		
Parästhesien	Kribbeln	Kribbeln	Keine Beschwerden	Keine
Autonome Symptome	Ja	Nein	Nein	Nein
ADS-Score	30/60	7/60	7/60	6/60

Rot markiert = symptomatisch betroffene Körperareale; Abkürzungen: ADS = Allgemeine Depressionsskala, NRS = Numerische Ratingskala

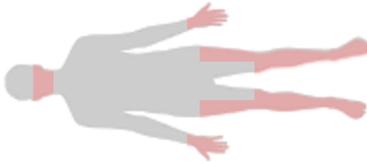
**Tabelle 13.** Klinik bei Familienangehörigen des Indexpatienten SFN\_1104 mit *FBLN5*-Genvariation

	<b>Indexpatient 1104</b>	<b>Angehöriger 1</b>	<b>Angehöriger 2</b>
Geschlecht	Männlich	Männlich	Weiblich
Alter	49 Jahre	48 Jahre	46 Jahre
Alter bei Symptombeginn	29 Jahre	38 Jahre	26 Jahre
Verwandtschaftsgrad	Indexpatient	Bruder	Schwester
Symptomlokalisierung			
Schmerzdauer	Dauerschmerz	Dauerschmerz	Dauerschmerz mit Spitzen

	<b>Indexpatient</b>	<b>Angehöriger 1</b>	<b>Angehöriger 2</b>
Schmerzqualität	Brennend, Andere	Andere	Brennend, Stechend
Schmerzintensität (auf NRS)			
- aktuell	5/10	6/10	6/10
- maximal	8/10	6/10	6/10
Einflussfaktoren			
- schlechter	Kälte, Stress	Druck	Wärme, Druck, Stress
- besser	Bewegung	Bewegung	Bewegung
Parästhesien	Kribbeln, Taubheitsgefühle	Kribbeln, Juckreiz, Zittern	Kribbeln
Autonome Symptome	Ja	Nein	Ja
ADS-Score	38/60	15/60	20/60

Rot markiert = symptomatisch betroffene Körperareale; Abkürzungen: ADS = Allgemeine Depressionsskala, NRS = Numerische Ratingskala

**Tabelle 14.** Klinik bei Familienangehörigen des Indexpatienten SFN\_1018 mit NGF-Genvariation

	<b>Indexpatient 1018</b>	<b>Angehöriger 1</b>
Geschlecht	Weiblich	Weiblich
Alter	46 Jahre	73 Jahre
Alter bei Symptombeginn	41 Jahre	57 Jahre
Verwandtschaftsgrad	Indexpatient	Mutter
Symptomlokalisation		
Schmerzdauer	Dauerschmerz mit Spitzen	Dauerschmerz mit Spitzen
Schmerzqualität	Brennend, Stechend, Andere	Brennend, Stechend, Andere

	<b>Indexpatient</b>	<b>Angehöriger 1</b>
Schmerzintensität (auf NRS)		
- aktuell	5/10	2/10
- maximal	10/10	8/10
Einflussfaktoren		
- schlechter - besser	Wärme, Alkoholkonsum, Bewegung Ruhe	Wärme, Stress Kälte
Parästhesien	Kribbeln	Kribbeln, Juckreiz
Autonome Symptome	Nein	Nein
ADS-Score	21/60	10/60

Rot markiert = symptomatisch betroffene Körperareale; Abkürzungen: ADS = Allgemeine Depressionsskala, NRS = Numerische Ratingskala

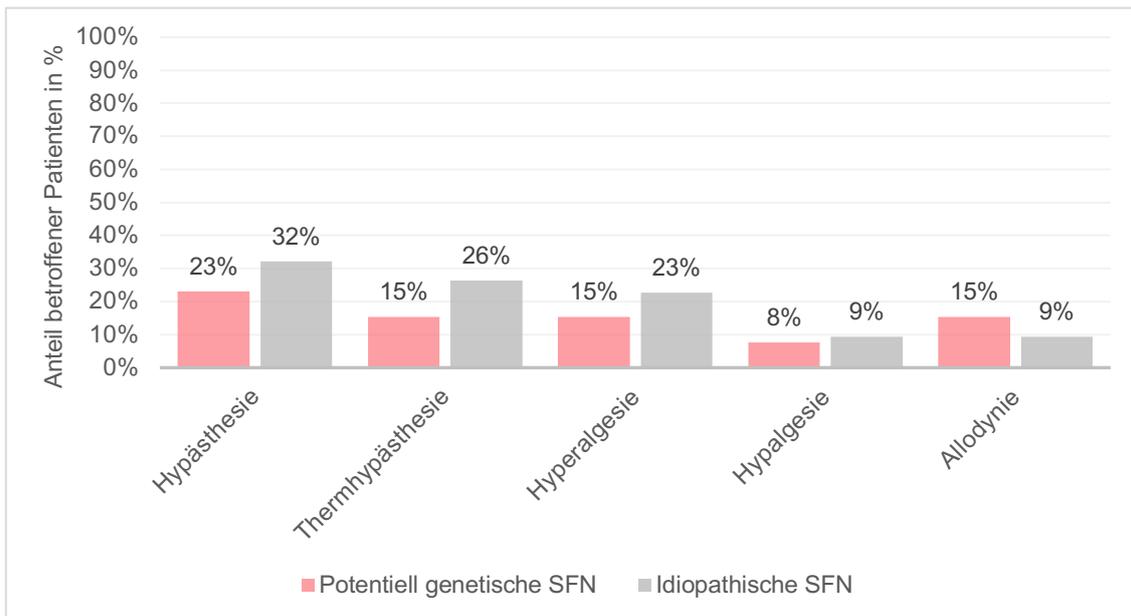
### 3.3 Diagnostisches Vorgehen

#### 3.3.1 Klinische Untersuchung

Die klinisch-neurologische Untersuchung wurde bei allen 66 Patienten durchgeführt und ergab in 43/66 (65%) Fällen SFN-typische Auffälligkeiten. Dabei fielen vorrangig taktile Hypästhesie (20/66, 30%), Thermhypästhesie (16/66, 24%), Hyper- (14/66, 21%) und Hypalgesie (6/66, 9%), sowie Allodynie (7/66, 11%) auf.

In der Kohorte mit potentiell genetischer SFN wurden bei 8/13 (62%) Patienten und mit idiopathischer SFN bei 35/53 (66%) Patienten SFN-typische neurologische Befunde festgestellt ( $p=0,76$ ). Abbildung 10 stellt die Verteilung der einzelnen klinisch-neurologischen Befunde innerhalb der Kohorten dar. Dabei konnte in der Ausprägung für keine einzelne Pathologie der klinischen Untersuchung zwischen beiden Kohorten ein Unterschied festgestellt werden.

**Abbildung 10.** Übersicht zu Befunden der klinischen Untersuchung



Abkürzungen: SFN = Small fiber Neuropathie

#### 3.3.2 QST

Die QST führten wir bei 66 Patienten und 23 gesunden Kontrollen durch. Dabei ergab sich hinsichtlich der ermittelten thermischen Schwellenwerte (CDT, WDT, TSL) am Fuß bei 23/66 (35%) Patienten und 3/23 (13%) Kontrollen ein auf eine SFN hinweisendes und somit auffälliges Ergebnis ( $p=0,06$ ).

In der Kohorte mit potentiell genetischer SFN konnte in 6/13 (46%) Fällen mithilfe der QST die Diagnose einer SFN erhärtet werden, in der Kohorte idiopathischer Patienten in 17/53 (32%) Fällen ( $p=0,35$ ).

### 3.3.3 Hautbiopsie

Alle 66 Patienten und 32 gesunde Kontrollprobanden stimmten in die Durchführung einer Hautstanzbiopsie am distalen Unterschenkel und proximalen Oberschenkel ein. Die Ergebnisse im Studienkollektiv sind in Tabelle 15 dargestellt.

**Tabelle 15.** Hautbiopsie-Befunde aller Patienten und Kontrollen

	<b>SFN</b> (n=66)	<b>Kontrollen</b> (n=32)	<b>p</b>
Distale IENFD [Fasern/mm]	5,4 (0 – 16,3)	6,3 (1,1 – 15,2)	0,11
Proximale IENFD [Fasern/mm]	8,8 ± 3,3	10,3 ± 2,6	0,03*

Abkürzungen: IENFD = intraepidermale Nervenfaserdichte, SFN = Small fiber Neuropathie

Die distale IENFD war im gesamten Kollektiv bei 41/66 (62%) Patienten reduziert: Davon in 10/41 (24%) Fällen als rein distale, „längenabhängige“ Faserreduktion und bei 31/41 (76%) Patienten als „längenunabhängig“ distal und proximal reduzierte IENFD. 14/32 (44%) Kontrollen wiesen ebenfalls eine distal verminderte IENFD auf ( $p=0,09$ ): Hier in 6/14 (43%) Fällen in längenabhängigem und in 8/14 (57%) Fällen in längenunabhängigem Muster ( $p=0,31$ ). Tabelle 16 stellt die Befunde der Hautbiopsie im Kohortenvergleich dar.

**Tabelle 16.** Hautbiopsie-Befunde im Kohortenvergleich

	<b>Potentiell genetisch</b> (n=13)	<b>Idiopathisch</b> (n=53)	<b>p</b>
Distale IENFD [Fasern/mm]	4,0 (0,3 – 11,8)	5,4 (0 – 16,3)	0,65
Proximale IENFD [Fasern/mm]	8,1 ± 3,6	9,0 ± 3,2	0,36

Abkürzungen: IENFD = intraepidermale Nervenfaserdichte

In der Kohorte mit potentiell genetischer SFN konnte bei 10/13 (77%) Patienten eine distal-reduzierte IENFD nachgewiesen werden. Dabei in einem (10%) Fall als rein distale und in 9/10 (90%) Fällen mit zusätzlich proximaler IENFD-Minderung. Unter den Patienten mit idiopathischer SFN wiesen 31/53 (58%) eine distale IENFD-Reduktion auf: In 9/31 (29%) Fällen längenabhängig, in 22/31 (71%) Fällen längenunabhängig. Zwischen den Kohorten zeigt sich hinsichtlich der Häufigkeit auffälliger distaler Befunde ( $p=0,34$ ) und der Verteilung zwischen längenabhängigem und -unabhängigem Muster ( $p=0,40$ ) kein Unterschied.

### 3.3.4 PREP

Die Ableitung der PREP erfolgte bei 54 Patienten und 21 gesunden Kontrollen. Insgesamt zeigte sich bei 11/54 (20%) SFN-Patienten bei Messung am Fuß ein im Vergleich zu laborinternen Normwerten auffälliges Ergebnis in einem der drei erhobenen Parameter N1-Latenz, P1-Latenz oder PPA. Dies galt für 1/21 (5%) Kontrollen ( $p=0,16$ ). In Tabelle 17 sind die am Fuß gemessenen Befunde dargestellt. Bei vier Patienten konnte hier keine Reizantwort provoziert werden. Diese werden nicht in der Mittelwert- bzw. Median-Berechnung berücksichtigt, aber als auffällige Ergebnisse bewertet.

**Tabelle 17.** PREP-Befunde am Fuß bei allen Patienten und Kontrollen

	<b>SFN</b> (n=54)	<b>Kontrollen</b> (n=21)	<b>p</b>
N1-Latenz Fuß [ms]	210,2 ± 37,1	204,8 ± 33,0	0,57
P1-Latenz Fuß [ms]	268,8 ± 42,0	261,2 ± 33,6	0,47
PPA am Fuß [mV]	0,01 (0,0 – 0,03)	0,02 (0,01 – 0,03)	0,18

Abkürzungen: PPA = Peak-to-Peak-Amplitude, PREP = pain-related evoked potentials, SFN = Small fiber Neuropathie

In der Kohorte mit potentiell genetischer SFN lag der Anteil mit pathologischem Befund bei der PREP-Untersuchung am Fuß bei 1/11 (9%) und in der mit idiopathischer SFN bei 10/43 (23%) Fällen ( $p=0,43$ ). Die entsprechenden PREP-Messwerte werden in der Tabelle 18 auf der Folgeseite präsentiert.

**Tabelle 18.** PREP-Befunde am Fuß im Kohortenvergleich

	<b>Potentiell genetisch</b> (n=11)	<b>Idiopathisch</b> (n=43)	<b>p</b>
N1-Latenz Fuß [ms]	205,8 ± 27,1	211,4 ± 39,5	0,67
P1-Latenz Fuß [ms]	256,6 ± 34,7	271,9 ± 43,5	0,31
PPA am Fuß [mV]	0,02 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,38

Abkürzungen: PPA = Peak-to-Peak-Amplitude, PREP = pain-related evoked potentials

### 3.3.5 CCM

Die CCM konnte bei 63 Patienten und 33 Kontrollen durchgeführt werden. Insgesamt zeigte sich bei 28/63 (44%) Patienten und 16/33 (48%) Kontrollen eine Reduktion mindestens eines der drei gemessenen Parameter CNFD, CNFL und CNBD ( $p=0,71$ ). Tabelle 19 stellt die Ergebnisse aller Patienten im Vergleich zu den Kontrollen dar. Begleitend fiel bei 8/63 (13%) SFN-Patienten und 1/32 (3%) Kontrollen die Ästhesiometrie der Hornhautoberfläche an mindestens einem Auge pathologisch aus ( $p=0,27$ ).

**Tabelle 19.** CCM-Befunde aller Patienten und gesunden Kontrollen

	<b>SFN</b> (n=63)	<b>Kontrollen</b> (n=33)	<b>p</b>
CNFD [Anzahl/mm <sup>2</sup> ]	23,4 ± 6,5	24,0 ± 5,5	0,66
CNBD [Anzahl/mm <sup>2</sup> ]	51,1 ± 23,4	55,6 ± 24,6	0,38
CNFL [nm]	13,4 ± 3,1	13,4 ± 2,7	0,97

Abkürzungen: CCM = corneale confokale Mikroskopie, CNBD = corneal nerve branch density, CNFD = corneal nerve fiber density, CNFL = corneal nerve fiber length, SFN = Small fiber Neuropathie

Von den Patienten mit potentiell genetischer SFN wies ein Anteil von 6/13 (46%) einen auffälligen CCM-Befund und 1/13 (8%) eine pathologische Ästhesiometrie auf. Hingegen zeigten sich in der Kohorte mit idiopathischer SFN bei 22/50 (44%) Patienten Auffälligkeiten in der CCM ( $p=0,89$ ) und in 7/50 (14%) Fällen bei der Ästhesiometrie ( $p=1,0$ ).

Die einzelnen CCM-Parameter der Kohorten sind in Tabelle 20 aufgeführt.

**Tabelle 20.** CCM-Befunde im Kohortenvergleich

	<b>Potentiell genetisch</b> (n=13)	<b>Idiopathisch</b> (n=50)	<b>p</b>
CNFD [Anzahl/mm <sup>2</sup> ]	22,7 ± 4,8	23,6 ± 6,9	0,66
CNBD [Anzahl/mm <sup>2</sup> ]	45,4 ± 17,2	52,5 ± 24,7	0,33
CNFL [nm]	12,7 ± 2,6	13,6 ± 3,3	0,36

Abkürzungen: CCM = corneale confokale Mikroskopie, CNBD = corneal nerve branch density, CNFD = corneal nerve fiber density, CNFL = corneal nerve fiber length

### 3.3.6 Tränenuntersuchungen

Alle 66 Patienten und 37 Kontrollen wurden je an beiden Augen im Schirmer-Test I untersucht. Er wies bei 25/66 (38%) Patienten und 9/37 (24%) Kontrollen an mindestens einem Auge eine verringerte Tränenproduktion nach ( $p=0,16$ ). Dabei zeigt sich keine Häufung auffälliger Schirmer-I-Test-Befunde bei anamnestischer Angabe autonomer Beschwerden ( $p=0,14$ ). In der Kohorte mit potentiell genetischer SFN wiesen 6/13 (46%) Patienten eine an mindestens einem Auge verringerte Tränenproduktion auf, unter den Patienten mit idiopathischer SFN waren es 19/53 (36%). Es zeigt sich in der Häufung pathologischer Befunde kein Unterschied ( $p=0,54$ ).

Bei 66 Patienten und 37 Kontrollen wurde der OSDI®-Score zur Einschätzung der Tränenproduktion erhoben. Die Befunde sind in Tabelle 21 dargestellt.

**Tabelle 21.** OSDI®-Befunde aller Patienten und Kontrollen

	<b>SFN</b> (n=66)	<b>Kontrollen</b> (n=37)	<b>p</b>
OSDI®-Score	16,7 (0 – 81,3)	2,4 (0 – 47,9)	<0,001***
Anteil mit >10 Pkt.	43/66 (65%)	4/37 (11%)	<0,001***

Abkürzungen: OSDI® = Ocular Surface Disease Index, Pkt. = Punkte, SFN = Small fiber Neuropathie

Bei Patienten, die eine autonome Symptomatik schilderten, war der OSDI®-Score höher als bei Patienten ohne diese Beschwerden ( $p=0,02^*$ ). Es zeigte sich zudem ein gehäuftes Auftreten erhöhter OSDI®-Scores  $>10$  Punkte ( $p=0,02^*$ ) bei diesen Patienten. Es besteht kein Zusammenhang zwischen einem höheren ( $p=0,44$ ) oder vermehrt pathologischen OSDI®-Score ( $p=0,30$ ) und Auffälligkeiten im Schirmer-I-Test. Die Befunde des OSDI®-Score im Kohortenvergleich zeigt Tabelle 22.

**Tabelle 22.** OSDI®-Befunde im Kohortenvergleich

	<b>Potentiell genetisch</b> (n=13)	<b>Idiopathisch</b> (n=53)	<b>p</b>
OSDI®-Score	10,4 (0 – 72,9)	16,7 (0 – 81,3)	0,76
Anteil mit $>10$ Pkt.	10/13 (77%)	33/53 (62%)	0,52

Abkürzungen: OSDI® = Ocular Surface Disease Index, Pkt. = Punkte

### 3.3.7 QSART

Die QSART wurde bei 63 Patienten und 35 gesunden Kontrollen an Fuß und Unterarm durchgeführt. Eine von den Normwerten abweichende Messung konnte bei 22/63 (35%) Patienten und 18/35 (51%) Kontrollen an mindestens einem Testareal nachgewiesen ( $p=0,11$ ) werden. Speziell am Fuß fiel der Befund bei 17/63 (27%) Patienten und 11/35 (31%) Kontrollen pathologisch aus ( $p=0,64$ ). Die am Fuß gemessenen QSART-Parameter des gesamten Kollektivs sind in Tabelle 23 dargestellt.

**Tabelle 23.** QSART-Befunde am Fuß bei allen Patienten und Kontrollen

	<b>SFN</b> (n=63)	<b>Kontrollen</b> (n=35)	<b>p</b>
Totales Schweißvolumen am Fuß [ $\mu$ L]	0,7 (0,0 – 2,4)	0,4 (0,0 – 2,1)	0,10
Antwortlatenz am Fuß [s]	129 (0 – 600)	122 (0 – 295)	0,64

Abkürzungen: QSART = quantitativer sudomotorischer Axonreflextest, SFN = Small fiber Neuropathie

In der Häufung pathologischer QSART-Befunde an mindestens einem Areal besteht im Vergleich zwischen Patienten, die eine autonome Symptomatik schilderten, und denen ohne solche Beschwerden kein Unterschied ( $p=0,80$ ). Hingegen konnte bei Patienten, die eine Hypohidrose angaben, im QSART ein geringeres totales Schweißvolumen am Fuß ( $p=0,04^*$ ) nachgewiesen werden.

In der Kohorte mit potentiell genetischer SFN fiel die QSART in 6/13 (46%) Fällen an mindestens einem Testareal und in 4/13 (31%) Fällen am Fuß pathologisch aus. Dies traf gleichermaßen an mindestens einem Areal für 16/50 (32%) Patienten und am Fuß für 13/50 (26%) Patienten mit idiopathischer SFN zu. In der Verteilung eines auffälligen Ergebnisses an mindestens einem Areal ( $p=0,35$ ) oder am Fuß ( $p=0,74$ ) liegt kein Unterschied vor. Die am Fuß gemessenen Werte sind in Tabelle 24 beschrieben.

**Tabelle 24.** QSART-Befunde am Fuß im Kohortenvergleich

	<b>Potentiell genetisch</b> (n=13)	<b>Idiopathisch</b> (n=50)	<b>p</b>
Totales Schweißvolumen am Fuß [ $\mu$ L]	0,8 (0,1 – 1,5)	0,7 (0,0 – 2,4)	0,37
Antwortlatenz am Fuß [s]	144 (6 – 216)	128 (0 – 600)	0,66

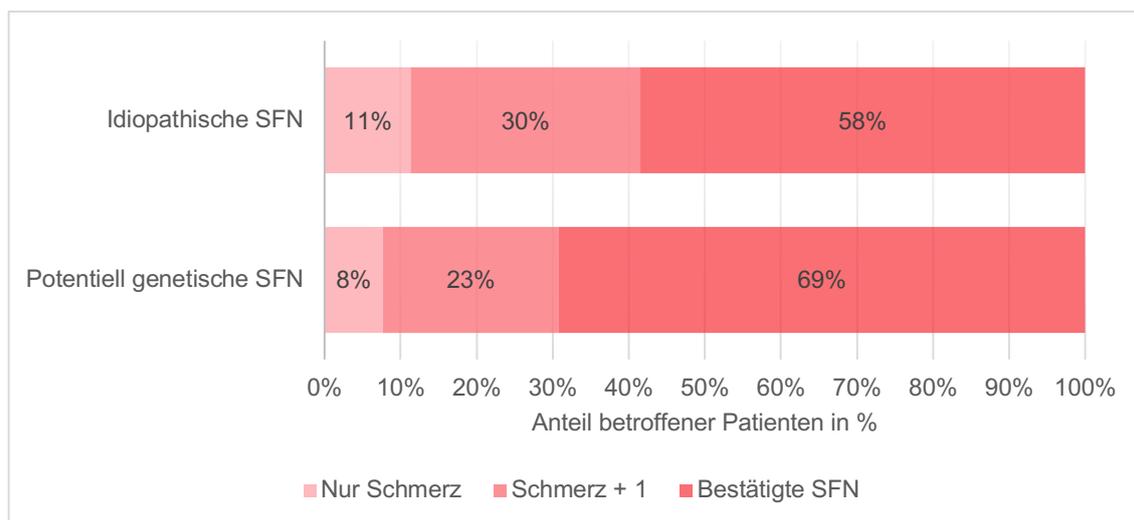
Abkürzungen: QSART = quantitativer sudomotorischer Axonreflextest

### 3.3.8 Detektion der SFN

Unter Anwendung der Besta-Kriterien (Devigili et al, 2008) konnte diagnostisch bei insgesamt 40/66 (61%) Patienten eine SFN bestätigt werden: Dabei zeigten mindestens zwei der drei Testungen klinische Untersuchung, QST und distale Hautbiopsie für eine SFN typische Auffälligkeiten („bestätigte SFN“). Bei 19/66 (29%) Patienten konnte nur in einer der drei Untersuchungen eine entsprechende Pathologie („Schmerz+1“) nachgewiesen werden. Bei den übrigen 7/66 (11%) Patienten wies einzig die Symptomatik auf eine SFN hin, die Erkrankung konnte mit keiner der drei genannten Untersuchungen bestätigt werden („nur Schmerz“).

Im Vergleich der beiden Kohorten zeigt sich die in Abbildung 11 dargestellte Verteilung der diagnostischen Erkenntnisse. Damit ergab sich hinsichtlich der diagnostischen Einschätzung der Patienten zwischen den beiden Kohorten kein Unterschied ( $p=0,90$ ).

**Abbildung 11.** Übersicht zur Detektion der SFN nach Besta-Kriterien in den Kohorten



Abkürzungen: SFN = Small fiber Neuropathie

## 4 Diskussion

### 4.1 Epidemiologie und Hinweise für genetische Grundlage

In unserem Kollektiv ergab sich bei 13/66 (20%) Patienten durch Detektion genetischer Variationen in Schmerz-assoziierten Genen der Hinweis auf eine potentiell genetische Genese der vorliegenden SFN. Dies ähnelt den Daten anderer Studien, in denen ein Anteil von 17 – 30% (de Greef et al, 2018; Faber et al, 2012a; Tavee, 2018) mit genetischer Ätiologie gefunden wurde. Insbesondere die hohe Zahl der Fälle mit Variationen in spannungsabhängigen Natriumkanälen (7/13, 54%) ist bemerkenswert: Die Kanalproteine NaV1.7, 1.8 und 1.9 wurden bereits eindeutig mit SFN-Patienten assoziiert (Faber et al, 2012a; Faber et al, 2012b; Huang et al, 2014). In unserer Studie belegt die Tendenz einer familiären Häufung der chronischen Schmerzsymptomatik in den Familien der Patienten mit potentiell genetischer SFN einen möglichen pathogenetischen Einfluss der Genvariationen. Um sie definitiv als pathogenetisch relevante Mutation zu bestätigen, müssen jedoch konkrete elektrophysiologische Untersuchungen unternommen

werden. Hier könnte geklärt werden, ob die genetischen Veränderungen im Sinne von Loss- oder Gain-of-Function-Mutationen zu funktionellen Aberrationen der Proteine führen und damit die Symptomatik provozieren.

#### **4.2 Potentiell genetische SFN: Erkennbare klinische Charakteristika**

Im Vergleich zu den idiopathischen Patienten ist das klinische Bild der Betroffenen mit potentiell genetischen SFN tendenziell geprägt von einer ausgedehnteren Symptomlokalisierung und attackenförmigen Ausprägung. Ein genetischer Hintergrund lässt aufgrund der Expression der Genvariation in allen Körperzellen eine weitläufigere Symptommanifestation logisch erscheinen. Das gehäufte Auftreten von Attacken steht dabei gegebenenfalls im Zusammenhang mit der stärkeren Beeinflussbarkeit der SFN-Symptomatik bei potentiell genetischer Genese: Es zeigt sich ein signifikant höheres Maß an symptomverstärkenden und -lindernden Faktoren unter den Patienten mit nachgewiesenen Genvariationen. Abgesehen von einer deutlichen Symptomlinderung durch Anwendung von Wärme konnte kein anderer spezifischer Einflussfaktor herausgestellt werden. Aufgrund der Vielzahl der potentiell beteiligten Kanalproteine sollte hier eine Genotyp-spezifische Analyse angestrebt werden.

Erkennbar wird in der Kohorte potentiell genetischer SFN-Patienten weiterhin eine stärkere physische Einschränkung: Die 13 Patienten mit potentiell genetischer SFN arbeiten seltener in Voll- oder Teilzeit, sind dagegen häufiger krankheitsbedingt nicht arbeitsfähig. Ihre Einschränkung im Beruf erleben sie deutlich stärker. Zudem weisen die Patienten eine nicht-signifikant höhere Anzahl an Tagen ohne reguläre Aktivität im GCPS-Fragebogen auf. Dies alles sind Indizien für eine höhere Behinderung im alltäglichen Leben. Auch eine höhere psychische Belastung der Patienten wird evident. Der ADS-Score und der Anteil mutmaßlich depressiver Patienten mit einem Score von 22 oder mehr Punkten sind in der Kohorte mit potentiell genetischer Genese deutlich höher als bei den übrigen Patienten mit idiopathischer SFN.

Es ist bekannt, dass eine SFN-Erkrankung unabhängig von ihrer Ätiologie zu einer Einschränkung der Lebensqualität führt (Bakkers et al, 2014). Dabei stehen die physische und psychische Beeinträchtigung in direktem Zusammenhang: Ein

stärkeres Maß an Behinderung im täglichen Leben ist bei SFN-Patienten mit einer verringerten Lebensqualität assoziiert (Bakkers et al, 2014). Neben der hohen physischen und psychischen Belastung durch die SFN-Klinik spielt erklärend auch die Schmerzbewertung eine Rolle: Gemessen am PCS-Score scheinen Patienten mit potentiell genetischer SFN eine gesteigerte Neigung zur Katastrophisierung und damit zur Negativbewertung von Ereignissen wie der Schmerzsymptomatik aufzuweisen. Die Resilienz der Patienten mit chronischen Schmerzen ist ein dynamisches Modell bestehend aus konstanten und beeinflussbaren Faktoren: So modifizieren beispielsweise Veränderungen der Schmerzsymptomatik, Therapieversuche, soziale Bindungen, positive oder negative Lebensereignisse und bestehende affektive Störungen die Fähigkeiten zur Schmerzbewältigung (Quartana et al, 2009; Yeung et al, 2012). Die Kohorten unterscheiden sich unter anderem erkennbar in der Anzahl versuchter analgetischer Wirkstoffe. Dies deutet auf eine erschwerte Therapierbarkeit hin. Die wiederum hat einen Einfluss auf die Resilienz der Patienten. Auf die Unterschiede in der Behandlung wird in folgenden Abschnitten eingegangen.

Weiter besteht ein Zusammenhang zwischen der Funktion des autonomen Nervensystems und der individuellen Stressbewältigung (Pereira et al, 2017). Antidepressiva, die neben ihrer Wirksamkeit bei psychischen Erkrankungen in erster Wahl zur neuropathischen Schmerztherapie eingesetzt werden, wirken über biogene Amine, die auch im vegetativen Nervensystem eine Rolle spielen. Es ist somit denkbar, dass autonome Störungen, wie sie bei SFN regelhaft vorkommen, zu einer veränderten Schmerzbewältigung beitragen können. Das Ausmaß autonomer Beschwerden wie insbesondere der Schweißproduktion steht nachweislich mit einer reduzierten Lebensqualität bei SFN-Patienten in Verbindung (Bakkers et al, 2014). Genetische Schmerzerkrankungen gehen regelhaft mit autonomen Störungen einher. Dies wird in folgenden Abschnitten beleuchtet. Auch wenn sich in unserer Studie der Anteil an Patienten mit subjektiv-wahrgenommenen autonomen Symptomen oder objektiv autonomer Beeinträchtigung in Schirmer-I-Test, OSDI oder QSART im Kohortenvergleich nicht unterscheidet, so

könnte dennoch die höhere psychische Belastung auf eine verstärkte Fehlregulation des autonomen Nervensystems unter den Patienten mit potentiell genetischer SFN hindeuten.

Die übrigen Ergebnisse zeigen, dass sich eine SFN mit potentiell genetischem Hintergrund klinisch ähnlich äußert wie bei den übrigen idiopathischen Patienten: Schmerzintensität, -qualität und assoziierte Begleitbeschwerden wie Missempfindungen und autonome Symptome zeigen im Kohortenvergleich keine Unterschiede. Auch das Alter des Symptombeginns zeigt sich im Kohortenvergleich nicht different. Tatsächlich besteht die Symptomatik bei den idiopathischen SFN-Patienten sogar länger. Dies steht im Widerspruch zu den Erkenntnissen einer niederländischen Studie über acht SFN-Patienten mit Veränderungen im *SCN9A*-Gen (Faber et al, 2012a), die einen früheren Symptombeginn nachwies. Auf der anderen Seite bestätigte diese Studie ebenfalls das Fehlen sonstiger klinischer Charakteristika der Patienten mit Genvariationen (Faber et al, 2012a). Für eine genauere klinische Charakterisierung der Patienten mit potentiell genetischer Genese sind weitere Untersuchungen und eine Erweiterung der Patientenzahl notwendig.

#### **4.3 Potentiell genetische SFN: Diagnostische Einschätzung**

Allgemein konnte unter Anwendung der Besta-Kriterien nach Devigili et al 2008 die Diagnose „SFN“ bei insgesamt 61% der Patienten des Kollektivs bestätigt werden. Dies entspricht den von den Beschreibern der Kriterien publizierten Daten, die ebenfalls einen Anteil von 54 – 80% der SFN-Fälle mithilfe der Besta-Kriterien sichern konnten (Devigili et al, 2019; Devigili et al, 2008).

Wie auch in der Kohorte mit idiopathischer SFN kann die Diagnose bei über der Hälfte der Patienten mit potentiell genetischer SFN durch die Anwendung der Besta-Kriterien bestätigt werden. Bei fokussierter Betrachtung der einzelnen Untersuchungen fällt kein Unterschied auf: Strukturelle und funktionelle Pathologien der A $\delta$ - und C-Nervenfasern können hinsichtlich ihrer Genese mithilfe der Tests nicht voneinander differenziert werden. Die Patienten ähneln sich hinsichtlich des

Verlusts der kleinen Nervenfasern in Haut und Hornhaut und der Kleinfasereigenschaften in funktionellen Untersuchungen wie QST und PREP. Eine gesteigerte autonome Beeinträchtigung ist objektiv nicht nachzuweisen. Auch anhand der klinischen Untersuchung können keine fassbaren Unterschiede ausgemacht werden. Dies erhärtet die SFN-Diagnose und somit das allgemeine Vorliegen der Kleinfasererkrankung unabhängig von ihrer Ätiologie.

#### **4.4 Potentiell genetische SFN: Therapeutische Herausforderung**

Die erhobenen Daten bestätigen die bekannten Probleme bei der analgetischen Therapie neuropathischer Schmerzpatienten: Schmerzfreiheit konnte bei keinem Patienten erzielt werden, eine subjektive Symptomlinderung zumindest bei 27 Patienten. Der Therapieerfolg resultierte insbesondere in einer Abnahme der maximalen Schmerzintensität. Man kann somit davon ausgehen, dass vor allem Schmerzspitzen therapeutisch abgemildert werden. Eine Verbesserung der aktuellen Intensität oder der Depressivität gemessen am ADS-Fragebogen zeigte sich indes nicht.

Hinsichtlich des Therapieerfolges besteht zwischen den Kohorten kein Unterschied: Insgesamt wurde bei der Hälfte bis zwei Dritteln des Kollektivs eine Symptomlinderung erreicht. Allerdings mussten für dieses Ergebnis in der Kohorte mit potentiell genetischer SFN über den Krankheitsverlauf insgesamt deutlich mehr Wirkstoffe ausprobiert werden als bei den übrigen Patienten. Dabei besteht die Schmerzsymptomatik in dieser Kohorte sogar erst für eine kürzere Dauer. Auch die Zahl der aktuell eingenommenen Analgetika ist höher in der Kohorte mit potentiell genetischer SFN als im restlichen Kollektiv. Die generell herausfordernde neuropathische Schmerztherapie scheint sich bei den Patienten mit potentiell pathogenetisch relevanten Genvariationen folglich noch problematischer zu gestalten.

## 4.5 Parallelen zu anderen genetisch-begründeten Erkrankungsbildern

An der neuronalen Weiterleitung von Reizinformationen über A $\delta$ - und C-Nervenfasern sind diverse Rezeptoren, Ionenkanäle, second messenger und andere Signalproteine beteiligt. Darüber hinaus sind Nozizeptoren abhängig von Wachstumsfaktoren wie NGF (Bennett et al, 2019). Strukturelle und / oder funktionelle Veränderungen der beteiligten Proteine, basierend auf genetischen Mutationen, wurden mit diversen Schmerzsyndromen assoziiert.

### 4.5.1 Gene für spannungsabhängige Natrium-Kanäle

Die Forschung zu den spannungsabhängigen Natriumkanälen Nav<sub>v</sub>1.7, Nav<sub>v</sub>1.8 und Nav<sub>v</sub>1.9 wächst zunehmend. Nav<sub>v</sub>1.7 ist an der Aufnahme von peripheren Reizen, Nav<sub>v</sub>1.8 an der neuronalen Weiterleitung von Aktionspotentialen und Nav<sub>v</sub>1.9 an der Stabilisierung des Ruhemembranpotentials kleiner Nervenfasern beteiligt. Dabei werden sie im somatoafferenten, aber auch im autonomen Nervensystem und gastrointestinalen Nervenplexus exprimiert (Bennett et al, 2019; Dib-Hajj et al, 2010). Veränderungen an ihren codierenden Genen *SCN9A*, *SCN10A* und *SCN11A* stehen im Zusammenhang mit einer genetischen SFN und anderen neuropathischen Schmerzsyndromen (Hoeijmakers et al, 2012).

So werden Mutationen im *SCN9A*-Gen eine Rolle bei der Genese der paroxysmalen extremen Schmerzstörung (PEPD) und der primären Erythromelalgie (PE) zugeschrieben. Beide äußern sich durch episodisch auftretende Schmerzattacken begleitet von Rötung und Überwärmung der betroffenen Körperteile. Triggerfaktoren der Schmerzattacken sind insbesondere Wärme, langes Stehen oder Anstrengung. Aber auch Tränen, Gähnen oder Defäkation können die Symptome provozieren. Dies deutet auf eine zusätzlich autonome Komponente hin. Elektrophysiologische Untersuchungen wiesen bei den mutierten Ionenkanälen eine verlängerte Nav<sub>v</sub>1.7-Aktivierung, eine reduzierte Reizschwelle oder eine erhöhte Aktionspotentialfrequenz durch eine verkürzte Erholungsphase nach. Es handelt sich um Gain-of-Function-Mechanismen (Bennett et al, 2019; Nau & Leipold, 2017). Die Schmerzen der PE-Patienten sind therapeutisch nur schwer zu lindern

und der Behandlungserfolg dabei wesentlich von der zugrundeliegenden Genmutation abhängig (Bennett et al, 2019). Wie auch bei der PEPD konnte insbesondere bei Carbamazepin-Gabe eine Symptombesserung erreicht werden.

Das familiäre episodische Schmerzsyndrom Typ 2 (familial episodic pain syndrome 2, FEPS-2) basiert auf einer *SCN10A*-Genmutation codierend für den spannungsabhängigen Natriumkanal Nav<sub>v</sub>1.8. Die betroffenen Patienten leiden unter Brennschmerz-Attacken begleitet von Juckreiz vorrangig an Händen und Füßen. Oftmals tritt parallel eine schwere autonome Symptomatik auf. Der Erkrankungsbeginn liegt im mittleren bis höheren Erwachsenenalter. Diagnostisch auffällig ist eine reduzierte distale IENFD (Faber et al, 2012a; Huang et al, 2014).

Das FEPS-3 ist wiederum assoziiert mit *SCN11A*-Genmutationen codierend für den Natriumkanal Nav<sub>v</sub>1.9. Die Patienten mit entsprechenden Genveränderungen erleben 15- bis 30minütige Schmerzattacken und begleitende autonome Beschwerden. Triggerfaktoren sind u.a. Kälte und Infektionen bzw. Entzündungen. Antiinflammatorische Medikamente wie NSAR bewirken oftmals Linderung (Nau & Leipold, 2017).

#### 4.5.2 Gene für Transient receptor potential Kanäle

Verschiedene Publikationen zeigen einen Zusammenhang zwischen neuropathischen Schmerzen und Veränderungen in transient receptor potential (TRP-)Kanälen (Kaneko & Szallasi, 2014). Hierbei handelt es sich um eine Familie spannungsabhängiger Ionenkanäle für Calcium- und Natrium-Ionen, die vornehmlich auf Axonen und Perikaryen der sensiblen A $\delta$ - und C-Nervenfasern und im sympathischen Nervensystem exprimiert werden. Untergeordnet zeigt sich eine Expression der Kanäle im zentralen Nervensystem. Ihr Aufgabenfeld umfasst eine polymodale Reizwahrnehmung, welche je nach Rezeptor-Subtyp variiert.

Tabelle 25 auf der Folgeseite gibt einen Überblick über thermo- und nozizeptive TRP-Kanalproteine und ihre physiologische Funktion beim Menschen (Mickle et al, 2016).

**Tabelle 25.** Übersicht zur Funktion relevanter TRP-Kanäle

<b>Protein</b>	<b>Physiologische Funktion</b>
<i>TRP vanilloid 1 (TRPV1)</i>	Wahrnehmung von schmerzhafter Hitze (>43°C) und azidotischer Umgebung (pH <6)
<i>TRP vanilloid 2 (TRPV2)</i>	Wahrnehmung von schmerzhafter Hitze (>52°C)
<i>TRP vanilloid 3 (TRPV3)</i>	Wahrnehmung von Warmreizen (32 – 40°C)
<i>TRP vanilloid 4 (TRPV4)</i>	Wahrnehmung von Warmreizen (>33°C)
<i>TRP melastin 3 (TRPM3)</i>	Wahrnehmung von Wärme und schmerzhafter Hitze (>30°C)
<i>TRP melastin 8 (TRPM8)</i>	Wahrnehmung von kühler Temperatur (<26°C) und schmerzhaften Kaltreizen (15 – 8°C)
<i>TRP ankyrin 1 (TRPA1)</i>	Wahrnehmung schmerzhafter Kaltreize (<15°C), neutraler bis warmer Reize (20-25°C) und azidotischer Umgebung (pH <6)

Abkürzungen: TRP = transient receptor potential

Insbesondere die Rezeptoren *TRPA1*, *TRPV1*, *TRPV3* und *TRPM8* sind an der Wahrnehmung von Temperatur und Schmerz beteiligt und können infolge genetischer Veränderungen zu neuropathischen und viszerale Schmerzen führen. So wurde beispielsweise als Ursache des FEPS-1 eine Gain-of-Function-Mutation im *TRPA1*-Kanalprotein detektiert. Betroffene Patienten erleiden etwa 1,5 Stunden anhaltende Schmerzattacken zusammengesetzt aus einer Prodromalphase, einer intensiven Schmerzphase mit autonomer Dysregulation und einer finalen Erschöpfungsphase. Provoziert werden die meist proximal lokalisierten Schmerzen von Phasen körperlicher Belastung oder Hungerperioden. Außerhalb der Attacken sind die Betroffenen beschwerdefrei (Kremeyer et al, 2010).

Variationen im *TRPV3*-Kanalprotein konnten mit dem Olmsted-Syndrom assoziiert werden. Neben eindrücklichen palmoplantaren Hyperkeratosen zeigen die betroffenen Patienten Wärme-induzierte Schmerzen, massiven Juckreiz und

eine akrale Hyperalgesie (Ni et al, 2016). *TRPM3* wurde ferner im Zusammenhang mit akutem Entzündungsschmerz beschrieben (Mickle et al, 2016; Zorina-Lichtenwalter et al, 2016).

#### 4.5.3 Hereditäre sensorische und autonome Neuropathie

Assoziiert mit neuropathischen Schmerzen sind weiter die hereditären sensorischen und autonomen Neuropathien (HSAN) zu nennen. Hierbei handelt es sich um genetisch-bedingte Pathologien, die im Verlauf regelhaft mit einer Veränderung der Temperatur- und Schmerzwahrnehmung, sowie der autonomen Funktionen einhergehen (Axelrod & Kaufmann, 2015). Je nach Geno- und Phänotyp werden acht verschiedene Typen unterschieden. Sie sind in Tabelle 26 aufgeführt (Schwartzlow & Kazamel, 2019). Insbesondere bei HSAN 1, 4 und 5 wird eine dominierende Kleinfaserbeteiligung präsent (Hoeijmakers et al, 2012).

**Tabelle 26.** Einteilung, Genetik und Symptomatik der HSAN

	<b>Gen</b>	<b>Symptomatik</b>
HSAN 1 (A) – (F)	<i>SPTLC1/ SPTLC2</i> <i>ATL1/ ATL3</i> <i>DNMT1</i>	Schmerz und Parästhesien beginnend im frühen Erwachsenenalter, im Verlauf längenabhängiger Verlust von Schmerz- und Temperaturempfinden, ggf. kognitive Einschränkungen
HSAN 2 (A) – (D)	<i>WNK1/ HNS2</i> <i>FAM134B</i> <i>KIF1A</i> <i>SCN9A</i>	Von Geburt bestehende Störung der Nozi- und Thermorezeption mit Muskelhypotonie und Areflexie, zudem gastrooesophagealer Reflux, Impotenz und Blasenentleerungsstörung
HSAN 3	<i>IKBKAP</i>	Autonome Dysregulation mit reduzierter Tränenproduktion, Hypertonie, Hyperhidrose, Emesis und vasomotorischer Instabilität

	<b>Gen</b>	<b>Symptomatik</b>
HSAN 4	<i>NTRK1</i>	Kongenitale Schmerzunempfindlichkeit für somatischen und viszeralen Schmerz, zusätzlich globale Anhidrose und Fieber
HSAN 5	<i>NGF</i>	Milde Symptomatik, ähnlich der HSAN 4 (NTRK1 codiert NGF-Rezeptor)
HSAN 6	<i>DST</i>	Verlust von Schmerz-/ Temperaturempfinden, starke autonome Symptome u.a. mit Alakrimie, ggf. zusätzlich psychomotorische Retardierung
HSAN 7	<i>SCN11A</i>	Kongenitale Schmerzinsensitivität mit Mutilationen, Pruritus, Hyperhidrose und gastrointestinalen Beschwerden
HSAN 8	<i>PRDM12</i>	Kongenitale Schmerzinsensitivität mit Mutilationen, Thermhypästhesie, Hypo- bis Anhidrose, rezidivierendes Fieber

Abkürzungen: HSAN = hereditäre sensorische und autonome Neuropathie

#### 4.5.4 Zwischenfazit zu klinischen Parallelen genetischer Schmerzsyndrome

Die Symptomatik unserer Studienpatienten mit potentiell genetischer SFN ähnelt der klinischen Präsentation hereditärer neuropathischer Schmerzsyndrome hervorgerufen durch pathogenetische Variationen innerhalb des identischen Genpanels. So scheinen wiederkehrend durch äußere Faktoren wie Druck oder thermische Reize getriggerte Schmerzattacken und autonome Symptome bei genetischen Schmerzsyndromen aufzufallen. Berichte über SFN-Patienten mit genetischen Veränderungen bestätigen diese Erkenntnisse: Durch Wärme oder Belastung provozierte Schmerzattacken gelten als Hinweis für eine Pathologie spannungsabhängiger Natriumkanäle (Themistocleous et al, 2014). Ein Symptombeginn im mittleren bis höheren Erwachsenenalter ist ebenfalls nicht untypisch für genetische Schmerzsyndrome, ebenso wie auch eine herausfordernde Therapie.

Damit passen die Ergebnisse unseres Patientenkollektivs ins Bild einer genetisch-begründeten neuropathischen Schmerzerkrankung. Einzig die im Rahmen genetischer Schmerzsyndrome auffallende Häufung begleitender autonomer Symptome konnte durch unsere Studie nicht bestätigt werden.

#### **4.6 Idiopathische SFN: Hinweise auf möglichen genetischen Hintergrund**

11/53 (21%) Patienten mit idiopathischer SFN berichten von einer familiären Häufung ähnlicher chronischer Schmerzen. Signifikante Kennzeichen dieser Patienten im Vergleich zu denen mit negativer Familienanamnese sind eine generalisierte Schmerzausbreitung und stärker positive Beeinflussbarkeit durch äußere Faktoren. Zudem zeigt sich in der Subgruppe eine tendenziell negativere Schmerzbewältigung im PCS-Fragebogen. Nicht-signifikant auffällig wurden eine stärkere berufliche Limitation, ein höheres Maß an Tagen ohne reguläre Aktivität und ein erhöhter ADS-Score unter den Patienten mit positiver Familienanamnese. Dies kann auf eine stärkere psychische und physische Belastung hindeuten. Der Zusammenhang zwischen dem genetischen Hintergrund, der ausgedehnten Schmerzlokalisierung und der hohen Beeinträchtigung legt nahe, dass sich in dieser noch als „idiopathisch“ definierten Kohorte eventuell auch Patienten befinden, bei denen bislang noch unbekannte genetische Faktoren einen Einfluss auf die Pathogenese der SFN haben könnten. Da häufig nur Einzelfälle bzw. einzelne betroffene Familien mit genetischen Variationen und typischer Klinik bekannt wurden und eine Vielzahl von Mediatoren und Rezeptoren in der Nozizeption eine Rolle spielen, ist eine Veränderung in Genen außerhalb des getesteten Panels durchaus als möglich zu erachten. Auch sind Veränderungen in Proteinen zur Regulation von Transkription und / oder Translation, microRNA-Stränge oder mitochondriale DNA-Variationen (Kelley & Oaklander, 2020) als Ursache der Symptomatik denkbar.

#### **4.7 Familiäre Symptomvariabilität bei potentiell genetischer SFN**

Bei Betrachtung der untersuchten Familie mit identischer *SCN10A*-Variation unklarer pathogenetischer Relevanz fällt trotz identischem Genotyp eine überwiegend unterschiedliche Symptomatik auf. Obwohl zwei der drei Angehörigen in der Anamnese ebenfalls typische neuropathische Schmerzen schildern, weicht

die Klinik hinsichtlich der Symptombdauer, -lokalisation und -qualität deutlich ab. Bei Parallelen bezüglich Parästhesien und Einflussfaktoren besteht auf der anderen Seite eine deutliche Differenz bei der Frage nach autonomen Symptomen und psychischer Belastung im ADS. Die Ergebnisse aus den anderen Familien mit *FLBN5*- und *NGF*-Genvariation sind ähnlich: Auch hier zeigen sich deutliche klinische Unterschiede. Dieses Phänomen der „intrafamiliären Symptomvariabilität“ konnte bereits in einer Familie mit *SCN9A*-vermittelter genetischer SFN beobachtet werden (Peddareddygar & Grewal, 2021). Folglich sind klare Genotyp-Phänotyp-Korrelationen weiterhin nicht möglich. Dennoch wird auch in unserer Studie evident, dass die rekrutierten Familienangehörigen mit potentiell genetischer Schmerzerkrankung eine ausgedehnte Schmerzausbreitung meist mit Beteiligung des Rumpfes oder sogar Kopfes angeben, sowie oft multiple Einflussfaktoren beschreiben. Dies passt ins Bild einer potentiell genetischen SFN.

Die asymptotische Angehörige der Familie mit *SCN10A*-Variation ist mit einem Alter von 56 Jahren die Jüngste der untersuchten Familienmitglieder. Eine Krankheitsmanifestation im Verlauf der nächsten Lebensjahre ist nicht ausgeschlossen. Zur Detektion sind Verlaufskontrollen notwendig.

## **4.8 Beantwortung wesentlicher Fragen**

### **4.8.1 Warum sollten SFN-Patienten eine genetische Diagnostik erhalten?**

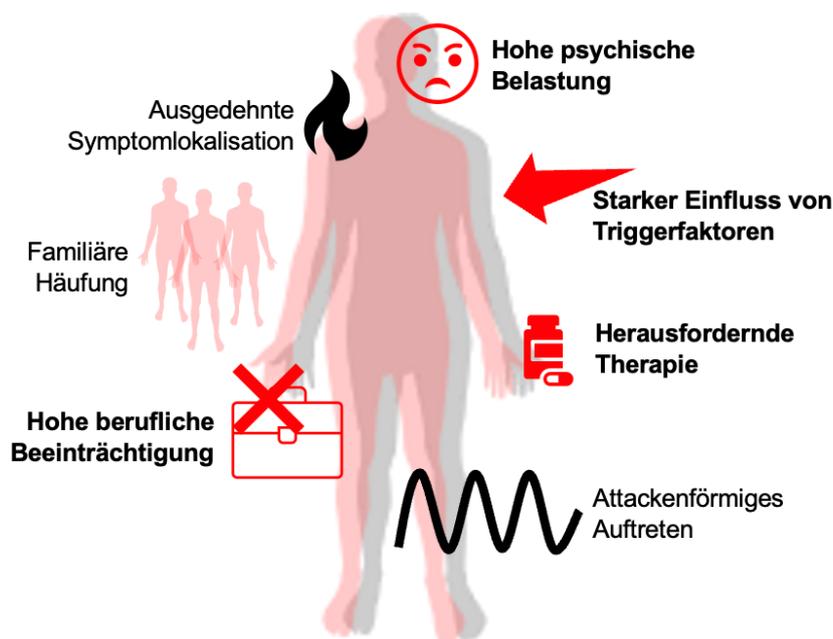
Die Betreuung von Patienten mit SFN, insbesondere bei idiopathischer Genese, stellt eine Herausforderung dar. Eine unauffällige ätiologische Diagnostik limitiert die Möglichkeiten der kausalen Therapie. Bei einer rein symptomatischen Behandlung ist trotz etablierter Leitlinien zur neuropathischen Schmerztherapie Symptombfreiheit oft nicht zu erreichen. Umso wichtiger ist eine Genotypisierung der betroffenen Patienten: Genetische Hintergründe werden regelhaft durch Einzelfallanalysen bekannt. Die Pathophysiologie einzelner detektierter Genvariationen kann neben elektrophysiologischen Testungen auch durch Wiederholung bestätigt werden (Trinh et al, 2018). Neben der ätiologischen Sicherheit gewinnt man Erkenntnisse, die ermöglichen das Panel zu analysierender Gene bei SFN-Patienten klarer einzugrenzen und unnötige Diagnostik zu vermeiden (Rossor et

al, 2017). Die wachsende Aufmerksamkeit für den potentiell genetischen Hintergrund hat neben der Forschung an der Pathophysiologie weiterhin zu therapeutischen Neuerungen geführt: Patienten mit Veränderungen im *SCN9A*-Gen könnte zukünftig eine Behandlung mit dem Antikonvulsivum Lacosamid empfohlen werden (de Greef et al, 2018). Bei Variationen in *SPTLC1* oder -2 profitieren Betroffene mitunter von einer Serin-Substitution (Oaklander & Nolano, 2019). Generelle Dosierungs- und Therapiehinweise sind dazu nicht etabliert. Auch befinden sich andere Wirkstoffe zur Behandlung Natriumkanal-vermittelter Schmerzen in verschiedenen Phasen klinischer Forschung (Bagal et al, 2014). Eine therapeutische Blockade anderer Kanalproteine wie *TRPA1* (Chen & Hackos, 2015) oder *TRPV3* (Broad et al, 2016) kann künftig ebenfalls möglich werden. Zielgerichtete Präparate könnten in Zukunft die therapeutische Behandlung der Patienten mit genetischer Schmerzgenese revolutionieren (Zeidman, 2021). Zum aktuellen Zeitpunkt ist die Behandlung einer genetischen SFN sehr kostspielig und erfährt wenig öffentliches Interesse (Oaklander & Nolano, 2019). Eine vermehrte Publikation von Erkenntnissen zu betroffenen Patienten ermöglicht die Anpassung von Leitlinien und verbessert die klinische Betreuung der Betroffenen. Dies stellt einen weiteren wichtigen Grund für die frühzeitige Einleitung einer genetischen Diagnostik dar.

#### 4.8.2 Wann sollte eine genetische Diagnostik angestrebt werden?

Eine genetische Genese der SFN findet sich bei etwa einem Fünftel der Patienten mit Verdacht auf eine idiopathische SFN. Aufgrund der zunehmend leichteren und günstigeren Durchführung einer genetischen Sequenzierung (Van Dijk et al, 2014) und einer derart hohen Prävalenz sollte definitiv eine Testung bei Vorliegen typischer klinischer Charakteristika angestrebt werden: Dazu gehören insbesondere eine in getriggerten Attacken und generalisiert am ganzen Körper auftretende Symptomatik, eine starke Beeinträchtigung im Beruf, eine hohe psychische Belastung oder familiäre Häufung. Auch eine schwere therapeutische Einstellung gilt als Indiz für eine potentiell genetische Ätiologie. Diese Charakteristika werden übersichtlich in der Abbildung 12 auf der Folgeseite verdeutlicht.

**Abbildung 12.** Schema zu klinischen Charakteristika bei potentiell genetischer SFN



Rote Symbole = signifikante Charakteristika gegenüber Patienten mit idiopathischer SFN;  
Schwarze Symbole = tendenzielle Unterschiede zur Kohorte mit idiopathischer SFN

Die Gendiagnostik sollte im ambulanten Versorgungsbereich und immer im Rahmen einer genetischen Beratung durchgeführt werden. Häufige und kausal behandelbare Pathologien wie eine gestörte Glukosetoleranz, Alkoholabusus, Vitaminmangel, autoimmune oder endokrine Erkrankungen und Infektionen sollten weiterhin im ersten Schritt ausgeschlossen werden.

#### 4.8.3 Welche Diagnostik-Befunde weisen auf eine genetische Ätiologie hin?

Bei der Diagnostik stellen sich SFN-Patienten unabhängig von ihrer Ätiologie sehr ähnlich dar. In klinischer Untersuchung, Hautbiopsie, QST und weiteren Kleinfaser-Untersuchungen konnten keine wesentlichen Indizien für die potentiell genetische Ätiologie gesammelt werden. Die damit wichtigste Methode zur Klärung einer möglichen genetischen Ursache der Schmerzsymptomatik ist eine strukturiert durchgeführte Anamnese: Diese sollte neben Informationen zur Symptompräsentation und Einflussfaktoren auch unbedingt eine Familien- und Sozialanamnese umfassen.

#### 4.8.4 Welche Gene sollten sequenziert werden?

Aufgrund der bekannten Beteiligung von genetischen Veränderungen der spannungsabhängigen Natriumkanäle Nav1.7 – 1.9 bei der Genese der SFN, sollte das analysierte Panel die Gene *SCN9A*, *SCN10A* und *SCN11A* enthalten. Ferner besteht eine klinische Ähnlichkeit zu Erkrankungen basierend auf Veränderungen in TRP-Kanälen und den Neuropathien der HSAN-Gruppe. Eine Analyse der Gene *TRPA1*, *TRPV1* und -3, sowie *SPTCL1* und -2, *ATL1* und -3, *DNMT1*, *RAB7A*, *WNK1*, *HNS2*, *FAM134B*, *KIF1A*, *IKBKAP*, *NTRK1*, *NGF*, *DST*, *PRDM12* ist daher ebenfalls naheliegend. Je nach Verfügbarkeit und Forschungsstand kann dieses Panel auch um weitere Schmerz-assoziierte Gene erweitert werden.

#### 4.9 Stärken und Limitationen

Die Zahl der Patienten mit potentiell genetischer SFN ist mit n=16 gering. Es handelt sich um eine heterogene Kohorte mit Variationen in verschiedenen Genen, die für Genprodukte mit unterschiedlicher Funktion codieren. Trotz bekannter Assoziation der betroffenen Gene zu Schmerzsyndromen, ist die Pathophysiologie der detektierten Variationen nicht bestätigt und ihr Einfluss auf die Funktion des Genprodukts damit unbekannt. Hinweisend auf einen genetischen Hintergrund ist die familiäre Häufung chronischer Schmerzen in Familien der Indexpatienten mit potentiell genetischer SFN. Neben dem genetischen Hintergrund spielen in der Pathogenese allerdings weitere Einflussfaktoren wie Arbeits-, Lebensbedingungen und Komorbiditäten der Patienten eine Rolle. So konnte in unserer Studie bei 55% der Patienten eine pathologische Glukosetoleranz detektiert werden. Auch wenn die Verteilung zwischen den Kohorten identisch war, kann dies die Symptomatik unter anderem ebenfalls beeinflussen.

Die in der Studie erhobenen Angaben, insbesondere zu Schmerzqualität, -intensität und autonomen Begleiterscheinungen, sollten kritisch bewertet werden. Oftmals handelt es sich um subjektive Einschätzungen, welche interindividuell variieren können. Durch Anwendung standardisierter und validierter Fragebögen wurde diesem Einfluss größtmöglich entgegengewirkt. Bei Studieneinfluss befan-

den sich viele Patienten unter neuropathischer Schmerztherapie, die die Symptomwahrnehmung durch Schmerzlinderung und / oder Nebenwirkungen beeinflusst. Gerade autonome Begleiterscheinungen wie eine okuläre Sicca-Symptomatik können Ausdruck einer Therapie mit (Co-)Analgetika wie trizyklischen Antidepressiva sein.

Einige Patienten lehnten einzelne Untersuchungen ab oder eine Durchführung war aufgrund limitierender Faktoren nicht möglich. Bei der Durchführung und Auswertung der Kleinfaser-Untersuchungen (klinische Untersuchung, QST, Hautbiopsie, PREP, CCM, Schirmer-Test I, QSART) können Ergebnisse aufgrund verschiedener Untersucher, Patienten-bezogener Faktoren und äußerer Einflüsse wie Uhrzeit oder Klima variieren. Durch Anwendung standardisierter Protokolle und der Festlegung fixer Testbedingungen unter anderem zu Lokalisation, Raum- und Hauttemperatur wurden diese minimiert. Die Bildauswahl der CCM erfolgte verblindet.

## **5 Zusammenfassung**

Die Literatur beschreibt unter Patienten mit idiopathischer Small fiber Neuropathie (SFN) einen Anteil von etwa ein Fünftel bis Drittel mit Variationen unklarer pathogenetischer Relevanz in Schmerz-assoziierten Genen. Dies bestätigte sich im Rahmen unserer klinischen Studie: Über die Zeit von Mai 2015 bis Januar 2020 konnten bei 13 von 66 (21%) eingeschlossenen Patienten mit klinischem Verdacht auf SFN genetische Variationen in Schmerz-assoziierten Genen detektiert werden. Solche Veränderungen können über Gain- oder Loss-of-Function-Mechanismen die Funktion codierter nozizeptiver Signalproteine modulieren und so potentiell zur SFN-Symptomatik führen. Im Rahmen der Studie erfolgte neben der genetischen Diagnostik eine umfangreiche Untersuchung der Teilnehmer. In der Diagnostik stachen die potentiell genetischen SFN-Patienten nicht heraus und auch klinisch fielen nur dezente Unterschiede zu den übrigen Patienten auf: Wir zeigten, dass die Betroffenen häufiger von äußeren Einflussfaktoren getriggerte Schmerzattacken erleiden und eine tendenziell weitläufigere Symptommifestation aufwiesen. Dies ähnelt der Klinik anderer hereditärer neuropathischer Schmerzsyndrome wie der paroxysmalen extremen Schmerzstörung (PEPD)

oder den familiären episodischen Schmerzsyndromen (FEPS). Die potentiell genetische Grundlage führte bei unseren Patienten zu einer stärkeren Limitation im täglichen und beruflichen Alltag und minderte die Lebensqualität der Betroffenen deutlich. Mögliche Ursache hierfür war auch die herausfordernde Therapie der Patienten mit Genvariationen: Für den gleichen Behandlungserfolg mussten die Patienten mit potentiell genetischer SFN deutlich mehr Wirkstoffe einnehmen und überhaupt versuchen. Obwohl nur minimale klinische Hinweise eine potentiell genetische Genese andeuten, sollten diese frühzeitig durch eine strukturierte Anamnese erkannt werden. Die Sammlung von Daten zu betroffenen Familien kann die pathogenetische Relevanz der Variationen erhärten. Auch wird im Feld der genetischen Schmerzforschung rasant an zielgerichteten Analgetika gearbeitet, die fehlregulierte Rezeptoren blockieren sollen. Damit könnte Betroffenen künftig gezielt geholfen werden. Wir empfehlen auf Grundlage unserer Studie bei Vorliegen genannter hinweisender Charakteristika eine genetische Testung und Beratung zusätzlich zur weiteren ätiologischen Diagnostik. Das zu untersuchende Panel sollte möglichst viele Schmerz-assoziierte Gene umfassen – vorrangig die Gene codierend für die spannungsabhängigen Natriumkanäle *SCN9A*, *-10A* und *11A* und die TRP-Kanalproteine *TRPA1*, *TRPV1* und *-3*.

## 6 Anhang

### Abkürzungsverzeichnis

AAAS	Aladin WD Repeat Nucleoporin
ADS	Allgemeine Depressionsskala
<i>ARL6IP1</i>	ADP Ribosylation Factor Like GTPase 6 Interacting Protein 1
<i>ATL1</i>	Atlastin GTPase 1
<i>ATL3</i>	Atlastin GTPase 3
BMI	Body Mass Index
CCM	Corneale confocale Mikroskopie
CDT	Cold detection threshold
CHEP	Contact heat evoked potentials
<i>CLTCL1</i>	Clathrin Heavy Chain Like 1
CMAP	Compound muscle action potential
CNBD	Corneal nerve branch density
CNFD	Corneal nerve fiber density
CNFL	Corneal nerve fiber length
DFNS	Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
dML	Distal-motorische Latenz
DNA	Desoxyribonucleic acid
<i>DNMT1</i>	DNA Methyltransferase 1
<i>DST</i>	Dystonin
EDO	Ein-Dosis-Ophtiolen
EDTA	Ethylen diamine tetraacetic acid
EMG	Elektromyographie
ENG	Elektroneurographie
<i>FAM134B</i>	Family sequence similarity 134 member B reticulophagy regulator 1
<i>FBLN5</i>	Fibulin-5
FEPS	Familial episodic pain syndrome
<i>FLVCR1</i>	Feline Leukemia Virus Subgroup C Cellular Receptor 1
GCPS	Graded Chronic Pain Scale
GLA	Galactosidase Alpha
<i>GMPPA</i>	GDP-Mannose Pyrophosphorylase A
HbA1c	Hämoglobin A1c
HSAN	Hereditäre sensorische und autonome Neuropathie
IENFD	Intraepidermale Nervenfaserdichte
<i>IKBKAP</i>	Inhibitor of Kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, kinase complex-associated protein
<i>KIF1A</i>	Kinesin Family Member 1A
LEP	Licht-evozierte Potenziale

MPSS	Mainz Pain Staging System
<i>NAGLU</i>	N-Acetyl-Alpha-Glucosaminidase
<i>NGF</i>	Nerve Growth Factor
NGS	Next generation sequencing
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
NPSI	Neuropathic Pain Symptom Inventory
NRS	Numerische Rating-Skala
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
<i>NTRK1</i>	Neurotrophic Receptor Tyrosin Kinase 1
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
OSDI®	Ocular Surface Disease Index®
PCS	Pain Catastrophizing Scale
PE	Primäre Erythromelalgie
PEPD	Paroxysmal extreme pain disorder
PGP9.5	Proteine-gene-product 9.5
PPA	Peak-to-Peak-Amplitude
<i>PRDM12</i>	PR/SET Domain 12
PREP	Pain-related evoked potentials
QSART	Quantitativer sudomotorischer Axonreflextest
QST	Quantitative sensorische Testung
<i>RAB7A</i>	ras-related Protein Rab-7a, member RAS oncogene family
RNA	Ribonucleic acid
SCN10A	Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 10
SCN11A	Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 11
SCN9A	Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 9
SFN	Small fiber Neuropathie
SNAP	Sensorisches Nervenaktionspotential
<i>SPTLC1</i>	Serine Palmitoyltransferase Long Chain Base Subunit 1
<i>SPTLC2</i>	Serine Palmitoyltransferase Long Chain Base Subunit 2
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
TRP	Transient Receptor Potential
<i>TRPA1</i>	Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily A Member 1
<i>TRPM3</i>	Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily M Member 3
<i>TRPM8</i>	Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily M Member 8
<i>TRPV3</i>	Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 3
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
TSL	Thermal sensory limen
<i>TTR</i>	Transthyretin
WDT	Warm detection threshold
WHO	World Health Organization
<i>WNK1</i>	WNK Lysine Deficient Protein Kinase 1

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1.</b> Klinische Daten aller Patienten und gesunden Kontrollen	23
<b>Tabelle 2.</b> Klinische Daten im Kohortenvergleich	24
<b>Tabelle 3.</b> Alter bei Symptombeginn im Kohortenvergleich	26
<b>Tabelle 4.</b> Schilderung von Schmerzattacken im Kohortenvergleich	27
<b>Tabelle 5.</b> Verteilung der Schmerztypen im Studienkollektiv und im Kohortenvergleich	29
<b>Tabelle 6.</b> Anamnestische Einflussfaktoren im Kohortenvergleich	30
<b>Tabelle 7.</b> Ergebnisse der Fragebögen aller Patienten und Kontrollen	33
<b>Tabelle 8.</b> Ergebnisse der Fragebögen im Kohortenvergleich	34
<b>Tabelle 9.</b> Arbeitsstatus im Kohortenvergleich	36
<b>Tabelle 10.</b> Klinische Daten idiopathischer SFN-Patienten je nach FA	37
<b>Tabelle 11.</b> Schmerzintensität und Beeinträchtigung je nach Therapieerfolg	40
<b>Tabelle 12.</b> Klinik bei Familienangehörigen des Indexpatienten SFN_1004 mit SCN10A-Genvariation	43
<b>Tabelle 13.</b> Klinik bei Familienangehörigen des Indexpatienten SFN_1104 mit <i>FBLN5</i> -Genvariation	<b>45</b>
<b>Tabelle 14.</b> Klinik bei Familienangehörigen des Indexpatienten SFN_1018 mit <i>NGF</i> -Genvariation	<b>47</b>
<b>Tabelle 15.</b> Hautbiopsie-Befunde aller Patienten und Kontrollen	50
<b>Tabelle 16.</b> Hautbiopsie-Befunde im Kohortenvergleich	50
<b>Tabelle 17.</b> PREP-Befunde am Fuß bei allen Patienten und Kontrollen	51
<b>Tabelle 18.</b> PREP-Befunde am Fuß im Kohortenvergleich	52
<b>Tabelle 19.</b> CCM-Befunde aller Patienten und gesunden Kontrollen	52
<b>Tabelle 20.</b> CCM-Befunde im Kohortenvergleich	53
<b>Tabelle 21.</b> OSDI®-Befunde aller Patienten und Kontrollen	53
<b>Tabelle 22.</b> OSDI®-Befunde im Kohortenvergleich	54
<b>Tabelle 23.</b> QSART-Befunde am Fuß bei allen Patienten und Kontrollen	54
<b>Tabelle 24.</b> QSART-Befunde am Fuß im Kohortenvergleich	55
<b>Tabelle 25.</b> Übersicht zur Funktion relevanter TRP-Kanäle	63
<b>Tabelle 26.</b> Einteilung, Genetik und Symptomatik der HSAN	64

## **Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1.</b> Übersicht zur Symptombdauer im Kohortenvergleich	26
<b>Abbildung 2.</b> Übersicht zur Schmerzqualität im Kohortenvergleich	27
<b>Abbildung 3.</b> Einteilung der Schmerzlokalisierung in sechs Schmerztypen	28
<b>Abbildung 4.</b> Symptomausbreitung in Schmerzmustern im Kollektiv und Kohorten	29
<b>Abbildung 5.</b> Übersicht zu Parästhesien im Kohortenvergleich	31
<b>Abbildung 6.</b> Ausprägung autonomer Symptome im Kohortenvergleich	32
<b>Abbildung 7.</b> Boxplot-Diagramm zum ADS-Score im Kohortenvergleich	35
<b>Abbildung 8.</b> Übersicht zur beruflichen Situation im Kohortenvergleich	36
<b>Abbildung 9.</b> Boxplot-Diagramme der Analgetika im Kohortenvergleich	42
<b>Abbildung 10.</b> Übersicht zu Befunden der klinischen Untersuchung	49
<b>Abbildung 11.</b> Übersicht zur Detektion der SFN nach Besta-Kriterien in den Kohorten	56
<b>Abbildung 12.</b> Schema zu klinischen Charakteristika bei potentiell genetischer SFN	69

## Literaturverzeichnis

- Abrams, R. M., Simpson, D. M., Navis, A., Jette, N., Zhou, L. & Shin, S. C. (2021) Small Fiber Neuropathy Associated with SARS-CoV-2 Infection. *Muscle & nerve*.
- Attal, N., Cruccu, G., Baron, R. a., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T. & Nurmikko, T. (2010) EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European journal of neurology*, 17(9), 1113-e88.
- Axelrod, F. B. & Kaufmann, H. (2015) Hereditary sensory and autonomic neuropathies, *Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence* Elsevier, 340-352.
- Bagal, S. K., Chapman, M. L., Marron, B. E., Prime, R., Storer, R. I. & Swain, N. A. (2014) Recent progress in sodium channel modulators for pain. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 24(16), 3690-3699.
- Bailer, M., Hautzinger, M., Hofmeister, D. & Keller, F. (2012) Allgemeine Depressionsskala (ADS).
- Bakkers, M., Faber, C. G., Hoeijmakers, J. G., Lauria, G. & Merkies, I. S. (2014) Small fibers, large impact: quality of life in small-fiber neuropathy. *Muscle & nerve*, 49(3), 329-336.
- Basantsova, N. Y., Starshinova, A. A., Dori, A., Zinchenko, Y. S., Yablonskiy, P. K. & Shoenfeld, Y. (2019) Small-fiber neuropathy definition, diagnosis, and treatment. *Neurological Sciences*, 40(7), 1343-1350.
- Bennett, D. L., Clark, A. J., Huang, J., Waxman, S. G. & Dib-Hajj, S. D. (2019) The role of voltage-gated sodium channels in pain signaling. *Physiological reviews*, 99(2), 1079-1151.
- Bouhassira, D., Attal, N., Fermanian, J., Alchaar, H., Gautron, M., Masquelier, E., Rostaing, S., Lanteri-Minet, M., Collin, E. & Grisart, J. (2004) Development and validation of the neuropathic pain symptom inventory. *Pain*, 108(3), 248-257.
- Brenaut, E., Marcorelles, P., Genestet, S., Ménard, D. & Misery, L. (2015) Pruritus: an underrecognized symptom of small-fiber neuropathies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 72(2), 328-332.
- Broad, L. M., Mogg, A. J., Eberle, E., Tolley, M., Li, D. L. & Knopp, K. L. (2016) TRPV3 in drug development. *Pharmaceuticals*, 9(3), 55.
- Cazzato, D. & Lauria, G. (2017) Small fibre neuropathy. *Current opinion in neurology*, 30(5), 490-499.
- Chen, J. & Hackos, D. H. (2015) TRPA1 as a drug target—promise and challenges. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 388(4), 451-463.
- Cochet, P. (1960) L'esthésie cornéenne. *Laclinique Ophthalmologique*, 4, 12-18.
- de Greef, B. T., Hoeijmakers, J., Gorissen-Brouwers, C., Geerts, M., Faber, C. & Merkies, I. (2018) Associated conditions in small fiber neuropathy—a large cohort study and review of the literature. *European journal of neurology*, 25(2), 348-355.
- De Roeth, A. (1953) Lacrimation in normal eyes. *AMA archives of ophthalmology*, 49(2), 185-189.

- Desai, U. & Brooks, B. (2020) Prevalence of Restless Leg Syndrome in Skin Biopsy Proven Small Fiber Neuropathy (5243). AAN Enterprises.
- Devigili, G., Rinaldo, S., Lombardi, R., Cazzato, D., Marchi, M., Salvi, E., Eleopra, R. & Lauria, G. (2019) Diagnostic criteria for small fibre neuropathy in clinical practice and research. *Brain*, 142(12), 3728-3736.
- Devigili, G., Tugnoli, V., Penza, P., Camozzi, F., Lombardi, R., Melli, G., Broglio, L., Granieri, E. & Lauria, G. (2008) The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*, 131(7), 1912-1925.
- Dib-Hajj, S. D., Cummins, T. R., Black, J. A. & Waxman, S. G. (2010) Sodium channels in normal and pathological pain. *Annual review of neuroscience*, 33, 325-347.
- Dütsch, M., Marthol, H., Stemper, B., Brys, M., Haendl, T. & Hilz, M. (2002) Small fiber dysfunction predominates in Fabry neuropathy. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 19(6), 575-586.
- Egenolf, N., Altenschildesche, C. M. z., Kreß, L., Eggermann, K., Namer, B., Gross, F., Klitsch, A., Malzacher, T., Kampik, D. & Malik, R. A. (2021) Diagnosing small fiber neuropathy in clinical practice: a deep phenotyping study. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 14, 17562864211004318.
- Faber, C. G., Hoeijmakers, J. G., Ahn, H. S., Cheng, X., Han, C., Choi, J. S., Estacion, M., Lauria, G., Vanhoutte, E. K. & Gerrits, M. M. (2012a) Gain of function Nav1. 7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy. *Annals of neurology*, 71(1), 26-39.
- Faber, C. G., Lauria, G., Merkies, I. S., Cheng, X., Han, C., Ahn, H.-S., Persson, A.-K., Hoeijmakers, J. G., Gerrits, M. M. & Pierro, T. (2012b) Gain-of-function Nav1. 8 mutations in painful neuropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(47), 19444-19449.
- Finnerup, N. B., Attal, N., Haroutounian, S., McNicol, E., Baron, R., Dworkin, R. H., Gilron, I., Haanpää, M., Hansson, P. & Jensen, T. S. (2015) Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 14(2), 162-173.
- Flossdorf, P., Haupt, W. F., Brunn, A., Deckert, M., Fink, G. R., Lehmann, H. C. & Wunderlich, G. (2018) Long-time course of idiopathic small fiber neuropathy. *European neurology*, 79(3-4), 161-165.
- Freeman, R., Gewandter, J. S., Faber, C. G., Gibbons, C., Haroutounian, S., Lauria, G., Levine, T., Malik, R. A., Singleton, J. R. & Smith, A. G. (2020) Idiopathic distal sensory polyneuropathy: ACTION diagnostic criteria. *Neurology*, 95(22), 1005-1014.
- Gerbershagen, H., Korb, J., Nagel, B. & Nilges, P. (1986) Das Mainzer Stadiensystem der Schmerzchronifizierung—Mainz Pain Staging System (MPSS). *Mainz: DRK-Schmerzzentrum*.
- Gibbons, C. H. & Freeman, R. (2015) Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain*, 138(1), 43-52.
- Han, C., Vasylyev, D., Macala, L. J., Gerrits, M. M., Hoeijmakers, J. G., Bekelaar, K. J., Dib-Hajj, S. D., Faber, C. G., Merkies, I. S. & Waxman, S. G. (2014) The G1662S NaV1. 8 mutation in small fibre neuropathy:

- impaired inactivation underlying DRG neuron hyperexcitability. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 85(5), 499-505.
- Han, C., Yang, Y., de Greef, B. T., Hoeijmakers, J. G., Gerrits, M. M., Verhamme, C., Qu, J., Lauria, G., Merkies, I. S. & Faber, C. G. (2015) The domain II S4-S5 linker in Nav1. 9: a missense mutation enhances activation, impairs fast inactivation, and produces human painful neuropathy. *Neuromolecular medicine*, 17(2), 158-169.
- Hansen, N., Obermann, M., Üçeyler, N. a., Zeller, D., Mueller, D., Yoon, M., Reiners, K., Sommer, C. & Katsarava, Z. (2012) Klinische Anwendung schmerzevozierter Potenziale. *Der Schmerz*, 26(1), 8-15.
- Haroutounian, S., Todorovic, M. S., Leinders, M., Campagnolo, M., Gewandter, J. S., Dworkin, R. H. & Freeman, R. (2021) Diagnostic criteria for idiopathic small fiber neuropathy: a systematic review. *Muscle & Nerve*, 63(2), 170-177.
- Hautzinger, M. & Bailer, M. (1993) *Allgemeine Depressions-Skala: ADS; Manual/Beltz-Test-GmbH.*
- Herrmann, D., Griffin, J., Hauer, P., Cornblath, D. & McArthur, J. (1999) Epidermal nerve fiber density and sural nerve morphometry in peripheral neuropathies. *Neurology*, 53(8), 1634-1634.
- Hoeijmakers, J., Merkies, I. S., Gerrits, M., Waxman, S. G. & Faber, C. (2012) Genetic aspects of sodium channelopathy in small fiber neuropathy. *Clinical genetics*, 82(4), 351-358.
- Holland, N. R., Stocks, A., Hauer, P., Cornblath, D., Griffin, J. & McArthur, J. (1997) Intraepidermal nerve fiber density in patients with painful sensory neuropathy. *Neurology*, 48(3), 708-711.
- Hovaguimian, A. & Gibbons, C. H. (2011) Diagnosis and treatment of pain in small-fiber neuropathy. *Current pain and headache reports*, 15(3), 193-200.
- Huang, J., Han, C., Estacion, M., Vasylyev, D., Hoeijmakers, J. G., Gerrits, M. M., Tyrrell, L., Lauria, G., Faber, C. G. & Dib-Hajj, S. D. (2014) Gain-of-function mutations in sodium channel Nav1. 9 in painful neuropathy. *Brain*, 137(6), 1627-1642.
- Huang, J., Yang, Y., Zhao, P., Gerrits, M. M., Hoeijmakers, J. G., Bekelaar, K., Merkies, I. S., Faber, C. G., Dib-Hajj, S. D. & Waxman, S. G. (2013) Small-fiber neuropathy Nav1. 8 mutation shifts activation to hyperpolarized potentials and increases excitability of dorsal root ganglion neurons. *Journal of Neuroscience*, 33(35), 14087-14097.
- Johnson, S. A., Shouman, K., Shelly, S., Sandroni, P., Berini, S. E., Dyck, P. J. B., Hoffman, E. M., Mandrekar, J., Niu, Z. & Lamb, C. J. (2021) Small Fiber Neuropathy Incidence, Prevalence, Longitudinal Impairments, and Disability. *Neurology*.
- Kaneko, Y. & Szallasi, A. (2014) Transient receptor potential (TRP) channels: a clinical perspective. *British journal of pharmacology*, 171(10), 2474-2507.
- Katsarava, Z., Ayzenberg, I., Sack, F., Limmroth, V., Diener, H. C. & Kaube, H. (2006) A novel method of eliciting pain-related potentials by transcutaneous electrical stimulation. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 46(10), 1511-1517.

- Kelley, M. A. & Oaklander, A. L. (2020) Association of small-fiber polyneuropathy with three previously unassociated rare missense SCN9A variants. *Canadian Journal of Pain*, 4(1), 19-29.
- Khoshnoodi, M. A., Truelove, S., Burakgazi, A., Hoke, A., Mammen, A. L. & Polydefkis, M. (2016) Longitudinal assessment of small fiber neuropathy: evidence of a non-length-dependent distal axonopathy. *JAMA neurology*, 73(6), 684-690.
- Kimura, J. (2001) Principles and variation of nerve conduction studies. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice*.
- Kremeyer, B., Lopera, F., Cox, J. J., Momin, A., Rugiero, F., Marsh, S., Woods, C. G., Jones, N. G., Paterson, K. J. & Fricker, F. R. (2010) A gain-of-function mutation in TRPA1 causes familial episodic pain syndrome. *Neuron*, 66(5), 671-680.
- Lacomis, D. (2002) Small-fiber neuropathy. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 26(2), 173-188.
- Lauria, G., Cornblath, D., Johansson, O., McArthur, J. C., Mellgren, S., Nolano, M., Rosenberg, N. & Sommer, C. (2005) EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *European journal of neurology*, 12(10), 747-758.
- Lauria, G., Merkies, I. S. & Faber, C. G. (2012) Small fibre neuropathy. *Current opinion in neurology*, 25(5), 542-549.
- Liljencrantz, J. & Olausson, H. (2014) Tactile C fibers and their contributions to pleasant sensations and to tactile allodynia. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8, 37.
- Löken, L. S., Wessberg, J., McGlone, F. & Olausson, H. (2009) Coding of pleasant touch by unmyelinated afferents in humans. *Nature neuroscience*, 12(5), 547-548.
- MacDonald, S., Sharma, T. L., Li, J., Polston, D. & Li, Y. (2019) Longitudinal follow-up of biopsy-proven small fiber neuropathy. *Muscle & nerve*, 60(4), 376-381.
- Magerl, W., Krumova, E. K., Baron, R., Tölle, T., Treede, R.-D. & Maier, C. (2010) Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *PAIN®*, 151(3), 598-605.
- Martin, X. Y. & Safran, A. B. (1988) Corneal hypoesthesia. *Survey of ophthalmology*, 33(1), 28-40.
- McCarthy, B., Hsieh, S.-T., Stocks, A., Hauer, P., Macko, C., Cornblath, D., Griffin, J. & McArthur, J. (1995) Cutaneous innervation in sensory neuropathies: evaluation by skin biopsy. *Neurology*, 45(10), 1848-1855.
- Mickle, A. D., Shepherd, A. J. & Mohapatra, D. P. (2016) Nociceptive TRP channels: sensory detectors and transducers in multiple pain pathologies. *Pharmaceuticals*, 9(4), 72.
- Misra, U. K. & Kalita, J. (2009) Toxic neuropathies. *Neurology India*, 57(6), 697.
- Nau, C. & Leipold, E. (2017) Voltage-gated sodium channels and pain. *e-Neuroforum*, 23(3), 123-130.
- Ni, C., Yan, M., Zhang, J., Cheng, R., Liang, J., Deng, D., Wang, Z., Li, M. & Yao, Z. (2016) A novel mutation in TRPV3 gene causes atypical familial Olmsted syndrome. *Scientific reports*, 6(1), 1-10.

- Oaklander, A. L. & Nolano, M. (2019) Scientific advances in and clinical approaches to small-fiber polyneuropathy: a review. *JAMA neurology*, 76(10), 1240-1251.
- Osman, A., Barrios, F. X., Kopper, B. A., Hauptmann, W., Jones, J. & O'Neill, E. (1997) Factor structure, reliability, and validity of the Pain Catastrophizing Scale. *Journal of behavioral medicine*, 20(6), 589-605.
- Peddareddygari, L. R. & Grewal, R. P. (2021) Intrafamilial Phenotypic Variability Associated with the I1739V Mutation in the SCN9A Gene. *Case Reports in Neurology*, 13(1), 135-139.
- Pereira, V. H., Campos, I. & Sousa, N. (2017) The role of autonomic nervous system in susceptibility and resilience to stress. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 14, 102-107.
- Peters, M. J., Bakkers, M., Merkies, I. S., Hoeijmakers, J. G., van Raak, E. P. & Faber, C. G. (2013) Incidence and prevalence of small-fiber neuropathy: a survey in the Netherlands. *Neurology*, 81(15), 1356-1360.
- Quartana, P. J., Campbell, C. M. & Edwards, R. R. (2009) Pain catastrophizing: a critical review. *Expert review of neurotherapeutics*, 9(5), 745-758.
- Radloff, L. S. (1977) The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Applied psychological measurement*, 1(3), 385-401.
- Rolke, R., Magerl, W., Campbell, K. A., Schalber, C., Caspari, S., Birklein, F. & Treede, R. D. (2006) Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain*, 10(1), 77-88.
- Rossor, A. M., Carr, A. S., Devine, H., Chandrashekar, H., Pelayo-Negro, A. L., Pareyson, D., Shy, M. E., Scherer, S. S. & Reilly, M. M. (2017) Peripheral neuropathy in complex inherited diseases: an approach to diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 88(10), 846-863.
- Samuelsson, K., Kostulas, K., Vrethem, M., Rolfs, A. & Press, R. (2014) Idiopathic small fiber neuropathy: phenotype, etiologies, and the search for fabry disease. *Journal of Clinical Neurology*, 10(2), 108-118.
- Schiffman, R. M., Christianson, M. D., Jacobsen, G., Hirsch, J. D. & Reis, B. L. (2000) Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Archives of ophthalmology*, 118(5), 615-621.
- Schirmer, O. (1903) Studien zur physiologie und pathologie der tränenabsonderung und tränenabfuhr. *Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie*, 56(2), 197-291.
- Schlereth, T. (2020) S2k-Leitlinie: Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen. *DGNeurologie*, 3(1), 21-40.
- Schwartzlow, C. & Kazamel, M. (2019) Hereditary sensory and autonomic neuropathies: adding more to the classification. *Current neurology and neuroscience reports*, 19(8), 1-11.
- Seitz, H., Bühringer, G. & Mann, K. (2008) Grenzwerte für den Konsum alkoholischer Getränke. *Jahrbuch Sucht*, 7, 205-209.
- Shapiro, A. & Merin, S. (1979) Schirmer test and break-up time of tear film in normal subjects. *American journal of ophthalmology*, 88(4), 752-757.
- Sullivan, M. J., Bishop, S. R. & Pivik, J. (1995) The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychological assessment*, 7(4), 524.

- Tavakoli, M., Ferdousi, M., Petropoulos, I. N., Morris, J., Pritchard, N., Zhivov, A., Ziegler, D., Pacaud, D., Romanchuk, K. & Perkins, B. A. (2015) Normative values for corneal nerve morphology assessed using corneal confocal microscopy: a multinational normative data set. *Diabetes care*, 38(5), 838-843.
- Tavakoli, M. & Malik, R. A. (2011) Corneal confocal microscopy: a novel non-invasive technique to quantify small fibre pathology in peripheral neuropathies. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*(47), e2194.
- Tavee, J. O. (2018) Office approach to small fiber neuropathy. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 85(10), 801-812.
- Themistocleous, A. C., Ramirez, J. D., Serra, J. & Bennett, D. L. (2014) The clinical approach to small fibre neuropathy and painful channelopathy. *Practical neurology*, 14(6), 368-379.
- Treede, R.-D., Jensen, T., Campbell, J., Cruccu, G., Dostrovsky, J., Griffin, J., Hansson, P., Hughes, R., Nurmikko, T. & Serra, J. (2008) Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 70(18), 1630-1635.
- Trinh, J., Tadic, V. & Klein, C. (2018) How do I confirm that a new mutation is pathogenic? *Movement disorders clinical practice*, 5(2), 229-229.
- Truini, A., Biasiotta, A., Di Stefano, G., Leone, C., La Cesa, S., Galosi, E., Piroso, S., Pepe, A., Giordano, C. & Cruccu, G. (2014) Does the epidermal nerve fibre density measured by skin biopsy in patients with peripheral neuropathies correlate with neuropathic pain? *PAIN®*, 155(4), 828-832.
- Van Dijk, E. L., Auger, H., Jaszczyszyn, Y. & Thermes, C. (2014) Ten years of next-generation sequencing technology. *Trends in genetics*, 30(9), 418-426.
- Von Korff, M., Ormel, J., Keefe, F. J. & Dworkin, S. F. (1992) Grading the severity of chronic pain. *Pain*, 50(2), 133-149.
- Voortman, M., Fritz, D., Vogels, O. J., Eftimov, F., van de Beek, D., Brouwer, M. C. & Drent, M. (2017) Small fiber neuropathy: a disabling and underrecognized syndrome. *Current opinion in pulmonary medicine*, 23(5), 447-457.
- Walt, J., Rowe, M. & Stern, K. (1997) Evaluating the functional impact of dry eye: the Ocular Surface Disease Index. *Drug Inf J*, 31(1436), b5.
- Wang, L., Hilliges, M., Jernberg, T., Wiegleb-Edström, D. & Johansson, O. (1990) Protein gene product 9.5-immunoreactive nerve fibres and cells in human skin. *Cell and tissue research*, 261(1), 25-33.
- Waxman, S. G., Merkies, I. S., Gerrits, M. M., Dib-Hajj, S. D., Lauria, G., Cox, J. J., Wood, J. N., Woods, C. G., Drenth, J. P. & Faber, C. G. (2014) Sodium channel genes in pain-related disorders: phenotype–genotype associations and recommendations for clinical use. *The Lancet Neurology*, 13(11), 1152-1160.
- Wiffen, P. J., Derry, S., Moore, R. A., Aldington, D., Cole, P., Rice, A. S., Lunn, M. P., Hamunen, K., Haanpaa, M. & Kalso, E. A. (2013) Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia-an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(11).

- Wurmthaler, C., Gerbershagen, H. U., Dietz, G., Korb, J., Nilges, P. & Schilling, S. (1996) Chronifizierung und psychologische Merkmale-die Beziehung zwischen Chronifizierungsstadien bei Schmerz und psychophysischem Befinden, Behinderung und familiären Merkmalen. *Z Geshundheitspsych*, 4(2), 113-36.
- Yagihashi, S., Mizukami, H. & Sugimoto, K. (2011) Mechanism of diabetic neuropathy: where are we now and where to go? *Journal of diabetes investigation*, 2(1), 18-32.
- Yeung, E. W., Arewasikporn, A. & Zautra, A. J. (2012) Resilience and chronic pain. *Journal of Social and Clinical Psychology*, 31(6), 593-617.
- Zeev, M. S.-B., Miller, D. D. & Latkany, R. (2014) Diagnosis of dry eye disease and emerging technologies. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*, 8, 581.
- Zeidman, L. A. (2021) Advances in the management of small fiber neuropathy. *Neurologic Clinics*, 39(1), 113-131.
- Zorina-Lichtenwalter, K., Meloto, C. B., Khoury, S. & Diatchenko, L. (2016) Genetic predictors of human chronic pain conditions. *Neuroscience*, 338, 36-62.
- Özcura, F., Aydin, S. & Helvaci, M. R. (2007) Ocular surface disease index for the diagnosis of dry eye syndrome. *Ocular immunology and inflammation*, 15(5), 389-393.