

Small-Fiber-Neuropathien

Autoren

Claudia Sommer, Nurcan Üçeyler



Das klinische Bild der Small-Fiber-Neuropathie, einer Erkrankung der dünn bemarkten A-delta- und unbemakten C-Fasern, ist geprägt durch brennende akrale Schmerzen. Wichtig ist die Suche nach der Krankheitsursache, die vielfältig sein kann, am häufigsten jedoch Diabetes mellitus. Die klinische Verdachtsdiagnose wird untermauert durch spezielle Untersuchungen, die in diesem Beitrag ebenso wie die therapeutischen Möglichkeiten vorgestellt werden.

ABKÜRZUNGEN

CCM	corneal confocal microscopy
CHEP	contact heat evoked potentials
IENFD	Intraepidermale Nervenfaserdichte
LEP	Laser-evozierte Potenziale
NPSI	Neuropathic Pain Symptom Inventory
NRS	numerische Ratingskala
oGGT	oraler Glukosetoleranztest
PREP	pain-related evoked potentials
SEP	somatosensorisch evozierte Potenziale
SFN	Small-Fiber-Neuropathie
QST	quantitative sensorische Testung

Kribbelparästhesien an den Händen und distalen Unterarmen. Andere sensible Symptome, insbesondere ein Taubheitsgefühl, wurden verneint, ebenso wie Lähmungserscheinungen oder andere neurologische Symptome.

Gabapentin war für ca. 1 Jahr wirksam gewesen. Unter der aktuellen Medikation mit Pregabalin in einer Tagesdosis von 300 mg war Herr W. zwar nicht beschwerdefrei, aber die Kribbelparästhesien seien damit erträglicher. An Vorerkrankungen wurden arterielle Hypertonie, Tinnitus und eine Refluxösophagitis berichtet. Herr W. ist Raucher und trinkt selten Alkohol. Seine Familienanamnese ist leer für neurologische Erkrankungen.

Einleitung

FALLBEISPIEL 1: ANAMNESE

Der 46-jährige Patient Herr W. berichtete über permanentes Kribbeln an beiden Füßen seit ca. 2 Jahren. Das Kribbeln sei insbesondere an den Fußsohlen lokalisiert, komme aber auch am Fußrücken vor. Die Missempfindungen seien ständig vorhanden, wechselten allerdings in der Intensität. Bei starker Intensität nehme er sie als sehr schmerzhaft wahr. Die Schmerzstärke erreiche dann 8–9/10 auf einer 11-stufigen numerischen Ratingskala (NRS) mit 0 = „kein Schmerz“ und 10 = „stärkster Schmerz“. Seit etwa 1½ Jahren beobachtete Herr W. in den beschriebenen Arealen auch elektrisierende einschießende Schmerzattacken mit einer Dauer von wenigen Sekunden. Zudem hatte er eine unangenehme Überempfindlichkeit der Füße bei Berührung bemerkt, v. a. beim Barfußlaufen auf unebenem Untergrund. Seit ca. 3 Monaten bestanden des Weiteren

Das typische klinische Bild der Small-Fiber-Neuropathie (SFN) ist geprägt von akralen, meist brennenden Schmerzen, die mit Dys- oder Parästhesien einhergehen können. Die Schmerzen sind in der Regel an Zehen und Füßen lokalisiert; seltener können auch Fingerspitzen und Hände betroffen sein. Manchmal berichten Patienten zusätzlich von einem leichten Taubheitsgefühl im betroffenen Areal.

Kann die Diagnose SFN gestellt werden?

Die neurologische Untersuchung des Patienten in Fallbeispiel 1 zeigte eine Temperaturwahrnehmungsstörung für Wärme- und Kältereize sowie eine Hypalgesie an den Füßen. Dies ist ein weiterer Hinweis auf eine Funktionsstörung der kleinen Nervenfasern. Weitere neurologische Ausfälle bestanden nicht, außer beidseits ausgefallenen Achillessehnenreflexen. Eine milde Pallhypästhesie (nicht höher als Knöchelniveau) oder eine mäßige Lagesinnstörung an den Großzehen wären noch mit der Diagnose SFN vereinbar gewesen, lagen aber bei dem Patienten nicht vor. Ein Ausfall des Achillessehnenreflexes schließt die Verdachtsdiagnose ebenfalls nicht aus. Paresen,

Muskelatrophien, Areflexie oder schwere Sensibilitätsstörungen als Hinweis auf eine Schädigung der dick bemarkten Nervenfasern gehen über eine reine SFN hinaus [1]. Hätten diese beim Patienten vorgelegen, wäre die Diagnose SFN ausgeschlossen gewesen.

Die Elektroneurografie ergab praktisch durchweg Normalbefunde, was bei SFN erwartet wird, da die A-delta- und C-Fasern diesen Untersuchungstechniken entgehen. Milde elektroneurografische Auffälligkeiten, wie sie beim Patienten ausweislich der diskret reduzierten sensiblen Reizantwortpotenziale bei den Neurografien des N. suralis beidseits nachweisbar waren, sind bei einer SFN ebenfalls „erlaubt“.

Somit stützt sich die Verdachtsdiagnose SFN bei diesem Patienten auf:

- die typische Anamnese,
- den klinischen Befund der reduzierten Temperaturempfindung,
- den klinischen und elektrophysiologischen Ausschluss einer Neuropathie der großen Nervenfasern.

FALLBEISPIEL 1: KLINISCHE UNTERSUCHUNG

Der Untersuchungsbefund war unauffällig bis auf eine leichte Unsicherheit beim Seiltänzerengang, ausgefallene Achillessehnenreflexe und an den Füßen eine Hypästhesie für schwellennahe Berührungsreize und thermische Reize. Hier fanden sich zudem eine Hypalgesie und eine diskret gestörte Spitz-Stumpf-Diskrimination. Des Weiteren wurden bei Berührung der Fußsohlen beidseits Dysästhesien angegeben. Die Neurografien motorischer Nerven ergaben Normalbefunde. Das sensible Reizantwortpotenzial des N. suralis war beidseits etwas reduziert (rechts: 6,8 μ V; links: 8,4 μ V; altersabhängiger laborinterner Normwert: $\geq 10 \mu$ V) bei normaler Nervenleitgeschwindigkeit von 40 m/s. Zudem fanden sich verlängerte P-40-Latenzen der Tibialis-SEP (rechts: 48,0 ms; links: 49,6 ms; größenabhängiger laborinterner Normwert: ≤ 46 ms).

Bei Herrn W. wurde die QST am rechten Fuß und zum internen Vergleich im Gesicht durchgeführt. Es fanden sich deutlich angehobene Temperaturempfindungsschwellen für kalte und warme Reize. Herr W. hatte somit die typischen Funktionseinschränkungen der kleinen Fasern bei einer SFN mit angehobenen Wahrnehmungsschwellen für thermische Reize. In der Hautprobe vom Unterschenkel waren keine intraepidermalen Nervenfasern nachweisbar, während sie am Oberschenkel verglichen mit unseren laborinternen Normwerten auf 7,5 Fasern/mm reduziert waren. Somit lag eine distal betonte Verminderung der IENFD vor, was die Verdachtsdiagnose weiter stützt.

Diagnosekriterien der SFN

Zusätzlich zur Anamnese kann man einen standardisierten Schmerzfragebogen (z. B. deutsche Version des Neuropathic Pain Symptom Inventory, NPSI [2, 3]) verwenden, um den Schmerzcharakter und die Schmerzlokalisation zu dokumentieren. Immer noch gültig sind die Ein- und Ausschlusskriterien von Stewart u. Lacomis [1, 4], die an einer großen Patientenkohorte überprüft wurden [5]. Demnach wird zur Diagnosestellung neben der typischen Anamnese der Nachweis einer funktionellen oder morphologischen Störung der kleinen Nervenfasern in 2 der folgenden drei Tests gefordert:

- Klinisch-neurologische Untersuchung,
- quantitative sensorische Testung (QST) oder spezielle Small-Fiber-Neurophysiologie,
- Hautstanzbiopsie.

Wenn nur ein Zusatzkriterium erfüllt ist, kann man von einer möglichen SFN sprechen, bei Vorliegen von 2 Kriterien von einer wahrscheinlichen und bei 3 Zusatzkriterien von einer sicheren SFN [4]. Diese Einteilung ist mutmaßlich für viele der häufigen Formen von SFN gut brauchbar, es sind jedoch 2 Vorbehalte zu beachten:

- Die Kriterien können erfüllt sein, aber es liegen schwerwiegende Komorbiditäten vor, die es nicht erlauben, die Diagnose einer isolierten SFN zu stellen.
- Die Genetik lehrt uns, dass Fehlfunktionen der kleinen Fasern, insbesondere Überaktivität, auch ohne Nachweis von Funktionsverlust in den o. g. Tests oder auch ohne Reduktion der Hautinnervation in der Biopsie auftreten können (s. u.).

In der Literatur wird zum Teil auch die Mitbeteiligung von kleinen Nervenfasern bei gemischten Polyneuropathien (z. B. Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung oder Guillain-Barré-Syndrom, GBS) als SFN bezeichnet. Hier sollte von einer Mitbeteiligung der kleinen Fasern gesprochen werden, der Begriff der SFN sollte hingegen für die oben genannte Definition reserviert bleiben.

Spezielle Untersuchungstechniken für die kleinen Nervenfasern

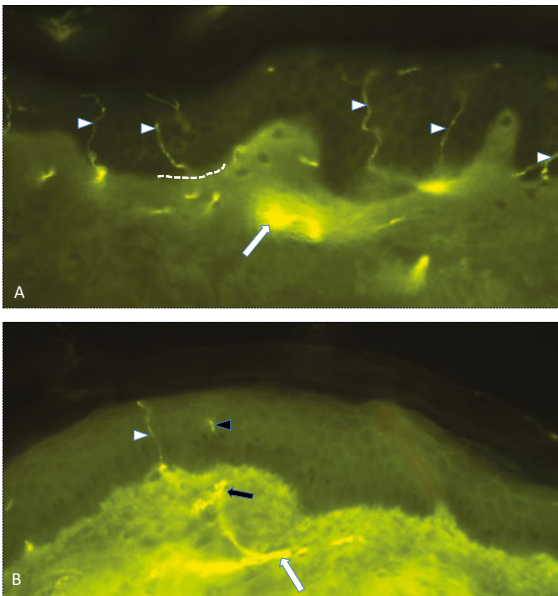
Quantitative sensorische Testung (QST)

Die QST für A-delta- und C-Faser-Funktionen wird nach dem standardisierten Protokoll des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz e. V. (DFNS e. V.) durchgeführt [6]. Die Untersuchungsergebnisse werden mit den Normwerten eines 180 Personen starken Kontrollkollektivs verglichen [7]. Die QST untersucht mit einer Batterie von 13 Tests u. a. thermische und mechanische Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen.

Hautstanzbiopsie

Mittels spezifischer Antikörper kann die Hautinnervation in einer einfachen Hautstanzbiopsie immunhistochemisch dargestellt werden (►Abb. 1). Die Hautproben sollten standardisiert am lateralen Unterschenkel (ca. 10 cm oberhalb des Malleolus lateralis) und am proximalen Oberschenkel ca. 20 cm distal der Spina iliaca anterior superior entnommen werden. Die Dichte der intraepidermalen Nervenfasern (IENFD) wird nach international konsentierten Regeln quantifiziert [8]. Der Vergleich zwischen distaler und proximaler Hautinnervation hat 2 Vorteile:

- Bei nur distaler Beteiligung kann das Ausmaß der Faserreduktion anhand der normalen proximalen Probe besser abgeschätzt werden als anhand der sehr breit gestreuten Normwerte.
- Bei auch proximaler Beteiligung kann eine „nicht längenabhängige SFN“ diagnostiziert werden, was die Differenzialdiagnose deutlich einschränkt.



► **Abb. 1** **A** Gesunde Kontrollperson. Es sind zahlreiche intraepidermale Nervenfasern zu sehen, die die Basalmembran kreuzen (Pfeilköpfe). Die Grenze der Epidermis (Basalmembran) ist mit einer gestrichelten Linie angezeigt. Der weiße Pfeil zeigt auf den subepidermalen Plexus, aus dem die intraepidermalen Nervenfasern hervorgehen. **B** Patient mit Small-Fiber-Neuropathie. Es ist nur eine intraepidermale Nervenfasern erkennbar. Der schwarze Pfeilkopf zeigt auf ein Nervenfasernfragment. Um zu entscheiden, ob dieses mit der subepidermalen Faser (schwarzer Pfeil) in Verbindung steht und somit als intraepidermale Faser gezählt werden kann, muss der Untersucher den Fokus des Mikroskops variieren, da bei diesen 50 µm dicken Schnitten jeweils nur Teile der Nervenfasern im Fokus sind.

Merke

Beim Gesunden beträgt der Quotient von proximaler zu distaler IENFD 1,5–2 [9]. Bei deutlich erhöhtem Quotienten liegt eine längenabhängige SFN vor, deren pathophysiologische Grundlage eine Axonopathie ist, während das Muster einer nicht längenabhängigen SFN auf eine Ganglionopathie hinweist.

Eine nichtinvasive morphologische Analyse der Innervation ist an der Kornea mittels konfokaler kornealer Mikroskopie (corneal confocal microscopy, CCM) möglich [10]. Mittlerweile wurden zahlreiche Arbeiten veröffentlicht, in denen eine Reduktion der Innervationsdichte des kornealen subbasalen Plexus bei Erkrankungen mit Kleinfaserpathologie nachgewiesen werden konnte (►Abb. 2) [10, 11]. Insbesondere scheint die Stärke der CCM in der sehr frühen Detektion einer Innervationsänderung zu liegen, während sich in den anderen Kleinfasertests wie etwa QST oder Hautstanzbiopsie noch keine Auffälligkeiten finden – dies wurde zumindest für die diabetische Neuropathie bzw. ihre Vorstufe, die Glukosetoleranzstörung, beschrieben [12, 13]. Die nichtinvasive und schnell durchführbare CCM ist derzeit allerdings noch nicht Teil der Routinediagnostik, u. a. wegen nur begrenzter Verfügbarkeit der notwendigen Gerätschaft und auch, weil die Methode noch nicht ausreichend standardisiert ist.

Spezielle Neurophysiologie

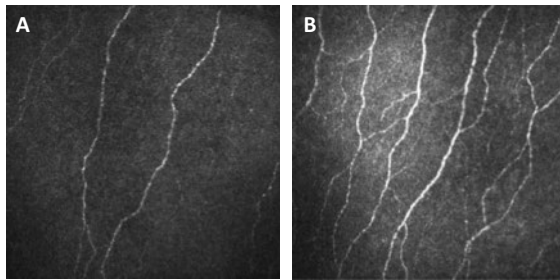
Mehrere Methoden sind etabliert, mit denen man die Funktion der A-delta und C-Fasern bzw. ihrer ascendierenden Bahnen untersuchen kann. Hierzu gehört die Ableitung der evozierten Potenziale:

- nach peripherer Applikation von Laserreizen (Laser-evozierte Potenziale, LEP) [14],
- von Kontakthitze (contact heat evoked potentials, CHEP) [15],
- von elektrischem Strom mit Spezialelektroden (pain-related evoked potentials, PREP) [16].

In allen 3 Fällen werden die evozierten Summenpotenziale vom Schädel abgeleitet und können hinsichtlich Amplituden und Latenzen analysiert werden:

- Mittels LEP können relativ spezifisch A-delta-Fasern und unter bestimmten Konstellationen auch C-Fasern stimuliert werden. Allerdings sind LEP kostenintensiv und stehen nur wenigen Labors zur Verfügung.
- Auch CHEP sind kostenintensiv, hier wurden kürzlich Normwerte veröffentlicht [17, 18].
- Bei PREP handelt es sich um ein kostengünstigeres Verfahren, jedoch sind bislang nur Normalwerte kleiner Kontrollkohorten veröffentlicht. Die Methode ist allerdings einfach durchführbar und liefert bei Beachtung technischer Anforderungen in geübten Händen robuste Daten.

Während die evozierten Potenziale die gesamte Bahn vom Rezeptor bis zum Kortex untersuchen, kann mittels



► **Abb. 2** Bei der kornealen konfokalen Mikroskopie (corneal confocal microscopy, CCM) erscheinen die Nervenfaserbündel als weiße unregelmäßige, horizontal verlaufende, verzweigte Linien. Ihre Anzahl ist beim SFN-Patienten (A) im Vergleich zur gesunden Kontrolle (B) deutlich reduziert.

Mikroneurografie die Aktivität einzelner C-Fasern in der Peripherie abgeleitet werden [19].

Merke

Die Mikroneurografie liefert die direkteste und präziseste Analyse der elektrophysiologischen Eigenschaften von C-Fasern. Der technische und zeitliche Aufwand ist allerdings sehr hoch, und die Expertise ist weltweit nur an wenigen Orten vorhanden.

Ätiologie

Wenn die Diagnose einer SFN gestellt ist, ist der nächste Schritt, die Ätiologie zu klären. ► **Tab. 1** zeigt die wichtigsten Ursachen für eine SFN. Man unterscheidet:

- erworbene SFN,
- genetisch bedingte SFN.

Wenn trotz ausführlicher Abklärung keine Ursache gefunden wird, spricht man zunächst von einer idiopathischen SFN.

Merke

Die häufigsten Ursachen der erworbenen SFN sind Diabetes mellitus und eine gestörte Glukosetoleranz [20], [21]. Daher gehören die Bestimmung von Blutzucker und HbA1c sowie die Durchführung eines oralen Glukosetoleranztests (oGTT) zur Basisdiagnostik bei SFN.

Eine Hypothyreose kann durch TSH-Bestimmung aufgedeckt werden. An eine entzündliche oder postinfektiöse Genese ist v. a. bei subakutem Beginn zu denken. Bei Sarkoidose kann eine SFN auftreten, die zu den typischen akralen Brennschmerzen führt [22]. Auch unter den genetisch bedingten SFN finden sich behandelbare Formen. Bei familiären Amyloidneuropathien ist die SFN häufig ein frühes Zeichen und kann wegweisend sein für die Behandlung des Patienten. Patienten mit Morbus Fabry leiden an durch Fieber, Hitze oder körperliche Anstrengung induzierbaren, brennenden Schmerzen an

Handflächen und Fußsohlen, die bereits im Kindesalter auftreten können [23]. Interessanterweise findet man bei Patienten mit Morbus Fabry auch subklinische SFN, d. h. pathologische Befunde in den klinischen und Zusatzuntersuchungen (am häufigsten angehobene Empfindungsschwellen für Kälte), ohne subjektive Angabe von Verlust des Temperaturempfindens oder Schmerzen. Verschiedene Mutationen in Genen für spannungsabhängige Natriumkanäle können ebenfalls das Bild einer SFN verursachen [24].

FALLBEISPIEL 1: WEITERE DIAGNOSTIK UND VERLAUF

Die Labordiagnostik blieb bei Herrn W. negativ, inklusive oGTT und Liquoranalyse. Bei gleichbleibender analgetischer Medikation zeigte sich keine Progredienz der Erkrankung. Bei Wiedervorstellung nach 7 Jahren berichtet Herr W., dass seine Beschwerden im Wesentlichen stabil geblieben seien. Das Kribbeln in beiden Füßen reiche nun zwar bis zur distalen Wade, aber die Häufigkeit / Stärke der einschießenden Schmerzen sei praktisch unverändert. Die Medikation mit Pregabalin sei weiterhin wirksam, selbst nach Reduktion der Tagesdosis auf nur 75 mg abends. Bei Auslassversuchen komme es allerdings weiterhin zu einer massiven Schmerzverstärkung. Die Überempfindlichkeit der Füße sei nicht mehr so stark vorhanden und die Empfindlichkeit für mechanische und thermische Reize habe nachgelassen. Als neues Symptom nannte Herr W. einen seit ca. 1 Jahr an Schienbeinen und Waden bestehenden Juckreiz. Die Hände seien beschwerdefrei. Bezüglich seiner Vorerkrankungen gab Herr W. an, dass zwischenzeitlich ein Diabetes mellitus Typ II diagnostiziert worden sei und er eine orale antidiabetische Medikation begonnen habe. Klinisch-neurologisch war im Vergleich zur Untersuchung 7 Jahre zuvor der Achillessehnenreflex beidseits wieder erhältlich. Die Berührungsempfindung war normalisiert, während weiterhin eine Hypalgesie an den Füßen bestand mit verminderter Spitzwahrnehmung. Elektroneurografisch waren die motorischen Nerven unauffällig, während sich vom N. suralis keine Reizantwort mehr ableiten ließ.

Die Gruppe der „idiopathischen“ SFN setzt sich zum Teil aus unerkannten genetischen Formen und aus noch nicht erkannten sekundären Formen zusammen. So kann bei einem Teil der Fälle im Verlauf eine Ursache festgestellt werden [5]. Eine weitere Subgruppe ist wahrscheinlich durch ein Ungleichgewicht von De- und Regeneration zu erklären, multifaktoriell bedingt oder im Rahmen von Alterungsvorgängen.

► **Tab. 1** Mögliche Ursachen für Small-Fiber-Neuropathien.

	Durchzuführende Tests
Erworbene SFN	
Diabetes, pathologische Glukosetoleranz	BZTP, HbA1c, oGTT
Alkohol	Anamnese, gamma-GT, MCV, CDT, klinische Zeichen
Chemotherapeutika	Anamnese
Hypothyreose	TSH, fT3, fT4
Vitamin-B6-Überdosierung	Anamnese, Vitaminspiegel
AIDS / HIV	HIV-Test
Hepatitis C	Hepatitis-Serologie
autoimmun, Kollagenose, Sjögren-Syndrom	Liquoruntersuchung, spezifische Antikörper, ggf. Lippenbiopsie
Zöliakie	Gliadin-AK
paraneoplastisch	spezifische Antikörper, Tumorsuche
Hereditäre SFN	
Erythromelalgie, Natriumkanalmutationen	Anamnese, Gentest
Amyloidose	Nachweis von Amyloid in der Biopsie (z. B. Rektum, Haut, Nerv), Gentest
hereditäre sensible und autonome Neuropathie Typ I (HSAN I)	Familienanamnese, Elektroneurografie, Gentest
Morbus Fabry	alpha-Galaktosidase-Aktivität aus Blut, Gentest
idiopathische SFN	nach Ausschluss aller alternativen Differenzialdiagnosen, Verlaufskontrolle!
BZTP: Blutzucker-Tagesprofil; CDT: Carbohydrat-defizientes Transferrin; HIV: human immune-deficiency virus; MCV: mittleres korpuskuläres Volumen der Erythrozyten; oGTT: oraler Glukosetoleranztest; SFN: Small-Fiber-Neuropathie; TSH: Thyroidea-stimulierendes Hormon.	

Pathophysiologie der Small-Fiber-Neuropathie

Mehrere Mechanismen sind denkbar, warum bei SFN selektiv die dünn bemarkten A-delta-Fasern und die unbemerkten C-Fasern geschädigt sind. Die unbemerkten Endigungen der C-Fasern in der Epidermis (intraepidermale Nervenfasern) haben eine sehr bezeichnende Eigenschaft, nämlich, dass sie sich in ständiger Regeneration befinden. Die Epidermis wird beim Erwachsenen etwa alle 30 Tage erneuert. Mit den abgeschilferten Keratinozyten gehen auch die distalen intraepidermalen Nervenfasern verloren. Diese müssen also aus dem subepidermalen Nervenplexus ständig regenerieren. Entsprechend sind bei Gesunden fast alle intraepidermalen Nervenfasern positiv für den Regenerationsmarker GAP43 [25]. Man kann sich gut vorstellen, dass alle Faktoren, die die axonale Regeneration behindern (z. B. Störungen des axonalen Transports, mitochondriale Funktionsstörungen), zu einem Ungleichgewicht zwischen De- und Regeneration und somit zu einer SFN führen können. Aus den Studien zu Genmutationen von Natriumkanälen wissen wir, dass auch hier eine axonale Degeneration folgen kann, vermutlich bedingt durch die kontinuierliche Überaktivität. Auch Mechanismen der mitochondrialen Schädigung und Störungen des Natrium / Kalzium-Austauschs können dazu beitragen [24].

Ein anderer Pathomechanismus besteht in selektiver Degeneration von kleinen Neuronen im Spinalganglion. Dies führt typischerweise zu einer generalisierten, nicht längenabhängigen SFN. Beispiele sind Morbus Sjögren, Zöliakie und Hepatitis C, aber auch eine pathologische Glukosetoleranz [26].

WARUM ENTSTEHEN SCHMERZEN BEI SFN?

Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass die Schmerzstärke nicht mit der Nervenfaserdichte korreliert. Viel relevanter für die Schmerzentstehung als der Verlust von Fasern sind wahrscheinlich die übrig gebliebenen, erkrankten Nervenfasern bzw. die zugehörigen Spinalganglienneurone. Diese können spontan aktiv sein, durch vermehrten Einbau oder vermehrte Aktivierung von Natriumkanälen bei der Regeneration, oder sensibilisiert durch vermehrte Exposition zu algetischen Substanzen, wie proinflammatorische Zytokine [27], [28].

FALLBEISPIEL 2: FAMILIÄRE SFN

Eine sportliche Dame von 46 Jahren klagte über belastungsabhängige Brennschmerzen der Füße, die sie mittlerweile am Joggen hinderten, nachdem sie früher ohne Probleme Marathon gelaufen war.

Grund für die Vorstellung waren belastungsabhängige Brennschmerzen nun auch an den Händen, die sie zunehmend bei ihrer Berufstätigkeit behinderten. Bei der klinischen Untersuchung wie auch in der Elektrophysiologie fanden sich keine wegweisenden Befunde, in der QST war lediglich eine pathologische Hitzeempfindung auffällig, und die IENFD am Unterschenkel lag im unteren Normbereich. Die auffällige Familienanamnese der Patientin, die eine ebenfalls betroffene Zwillingsschwester und eine milder betroffene Mutter und Tante (Zwillingsschwester der Mutter) hatte, gab Anlass zu einer genetischen Untersuchung. Es fand sich hierbei ein R1150 W-Aminosäureaustausch durch Polymorphismus im Nav-1.7-Gen [29]. Dieser kommt zwar bei ca. 30 % der Bevölkerung vor, erhöht aber das Risiko für Schmerzen bei verschiedenen Grunderkrankungen [30, 31]. Der Fall zeigt, dass bei entsprechendem klinischem Bild auch ohne die klassischen Zeichen der SFN eine Funktionsstörung in den C-Fasern bestehen kann. Dies wirft die Frage auf, ob die oben genannte Definition der SFN auf längere Sicht Bestand haben wird.

Therapie von Schmerzen und Missempfindungen bei Small-Fiber-Neuropathie

Wenn eine Ursache für die SFN gefunden werden kann, sollte die Grundkrankheit behandelt werden, und auch die Schmerztherapie richtet sich nach den entsprechenden Empfehlungen. Bei hereditärer und idiopathischer SFN orientiert sich die Schmerztherapie derzeit an den nationalen [32] und internationalen Leitlinien zur Behandlung neuropathischer Schmerzen im Allgemeinen [33]. Dies bedeutet, dass in erster Linie in der Schmerztherapie bewährte Antikonvulsiva wie Pregabalin oder Gabapentin eingesetzt werden bzw. Duloxetine bei diabetischer SFN. Bei den Natriumkanalmutationen und bei Morbus Fabry können Antikonvulsiva mit Ansatzpunkt am Natriumkanal wie Carbamazepin, Phenytoin oder Lamotrigin besser wirksam sein. Alternativen sind trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin oder Nortriptylin. Bei therapieresistenten Formen können opioidhaltige Präparate eingesetzt werden. Wenn das Schmerzareal nicht zu groß ist, können topisch wirksame Substanzen verwendet werden. Hierzu stehen das 8%ige Capsaicinpflaster Qutenza und das Lidocainpflaster Versatis zur Verfügung, letzteres allerdings offlabel.

Zur spezifischen Therapie von Schmerzen und Missempfindungen bei SFN gibt es nur wenige Arbeiten mit kleiner Fallzahl. In einer Fallserie wurden 4

Patienten mit akut aufgetretener SFN einer oralen Steroidbehandlung unterzogen, was im Beobachtungszeitraum von 1 Jahr in 3 Fällen zur Beschwerdefreiheit führte [34]. Dieses Vorgehen sollte allerdings nur im seltenen Fall der GBS-ähnlichen akuten SFN angewendet werden. In einer zweiten Studie konnte an 18 SFN-Patienten ein positiver analgetischer Effekt von Gabapentin und Tramadol nachgewiesen werden [35].

Epidemiologie und Verlauf

Epidemiologische Daten aus systematischen Studien liegen zur SFN nicht vor. In einer niederländischen Studie wurde eine minimale Prävalenz von 53 Fällen/100 000 angegeben, wobei die Patienten häufiger männlich und häufiger in der 2. Lebenshälfte waren [36]. Aus der klinischen Erfahrung lässt sich schließen, dass reine SFN einen gutartigen Verlauf haben und nur in seltenen Fällen in eine Neuropathie der dick bemarkten Nervenfasern übergehen [5]. Eine prospektive Langzeitstudie, die allerdings viele Patienten mit Diabetes mellitus einschloss, zeigte eine progrediente Reduktion der IENFD um ca. 10% pro Jahr. Ein Übergang in eine gemischte Neuropathie mit Beteiligung auch der großen Nervenfasern fand sich nur bei den Patienten mit Diabetes oder Prädiabetes, nicht in der Subgruppe mit idiopathischer SFN [37].

Zusammenfassend ist die SFN eine seltene, aber zunehmend beachtete und sehr heterogene Gruppe sensibler Neuropathien, die sich durch variabel ausgeprägte, überwiegend akrale Brennschmerzen manifestieren und Ausdruck unterschiedlicher erworbener und genetischer Erkrankungen sein kann. Die Erkennung und Therapie behandelbarer Ursachen steht im Vordergrund. Die SFN sind in der Regel wenig progredient und können mittels symptomatischer Schmerztherapie behandelt werden. Nicht selten manifestiert sich eine SFN deutlich früher als die Grunderkrankung, nach der häufig über mehrere Jahre gefahndet werden muss.

KERNAUSSAGEN

- Eine Small-Fiber-Neuropathie (SFN) ist ein klinisches Syndrom mit akralen Brennschmerzen, bei dem der pathologische Prozess ausschließlich bzw. ganz überwiegend dünn bemarkte A-delta-Fasern und unbemerkte C-Fasern betrifft.
- Bei der neurologischen Untersuchung findet man entsprechend typischerweise lediglich Defizite in der Temperaturempfindung. Ebenso ergibt die elektrophysiologische Routinediagnostik Normalbefunde.
- Um den klinischen Verdacht auf SFN zu untermauern, sind spezielle psychophysische und

neurophysiologische Untersuchungen oder eine Hautbiopsie erforderlich.

- Wichtig ist die Suche nach der Ursache der SFN. Am häufigsten findet man einen Diabetes mellitus oder eine gestörte Glukosetoleranz.
- Zunehmend werden Mutationen in Genen spannungsabhängiger Natriumkanäle und andere genetische Ursachen beschrieben.
- Die Therapie orientiert sich an der Ursache und an den Leitlinien zur Behandlung neuropathischer Schmerzen.

Interessenkonflikt

CS: Honorare von den Firmen Air Liquide, Alnylam, Astellas, Baxalta, CSL Behring, Genzyme, Grifols, Pfizer.

NÜ: Honorare von den Firmen Baxalta, Genzyme, Shire; Forschungsgelder von Idorsia, Genzyme, Shire, Reisekosten von Genzyme

Über die Autoren



Claudia Sommer

Prof. Dr. med. 1977-1983 Studium der Humanmedizin in Mainz und London. 1991 Fachärztin für Psychiatrie. 1993 Fachärztin für Neurologie. 1997 Habilitation. Seit 2002 Universitätsprofessorin für Neurologie mit Spezialgebiet neuromuskuläre Erkrankungen am

Universitätsklinikum Würzburg. Leitung des neuromorphologischen Labors. Forschungsschwerpunkte: Pathophysiologie neuropathischer Schmerzen und von Polyneuropathien.



Nurcan Üçeyler

Prof. Dr. med. 1996-2002 Studium der Humanmedizin an der Universität Würzburg. 2003 Promotion im Fach Innere Medizin. 2009 Facharztanerkennung für Neurologie. 2010 Habilitation im Fach Neurologie. 2013 Zusatzbezeichnung Spezielle Schmerztherapie.

Oberärztin an der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg. Klinische und wissenschaftliche Schwerpunkte: Peripherie Neuropathien und Schmerz.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Claudia Sommer

Neurologische Klinik
Universitätsklinikum Würzburg
Josef-Schneider-Straße 11
97080 Würzburg
Email: sommer@uni-wuerzburg.de

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß
Zertifizierungsbestimmungen für diesen Beitrag ist Prof. Dr.
med. Claudia Sommer, Würzburg.

Erstveröffentlichung

Dieser Beitrag wurde erstveröffentlicht in: *Klin Neurophysiol* 2017; 48: 63 – 72.

Literatur

- [1] Stewart JD, Low PA, Fealey RD. Distal small fiber neuropathy: results of tests of sweating and autonomic cardiovascular reflexes. *Muscle Nerve* 1992; 15: 661–665
- [2] Sommer C, Richter H, Rogausch JP et al. A modified score to identify and discriminate neuropathic pain: a study on the German version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI). *BMC Neurol* 2011; 11: 104
- [3] Bouhassira D, Attal N, Fermanian J et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain* 2004; 108: 248–257
- [4] Lacomis D. Small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2002; 26: 173–188
- [5] Devigili G, Tugnoli V, Penza P et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008; 131: 1912–1925
- [6] Rolke R, Baron R, Maier C et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 2006; 123: 231–243
- [7] Magerl W, Krumova EK, Baron R et al. Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain* 2010; 151: 598–605
- [8] Kennedy WR, Wendelschafer-Crabb G, Polydefkis M et al. Pathology and quantitation of cutaneous nerves. In: Dyck PJ, Thomas PK. (eds.). *Peripheral Neuropathy*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005: 869–896
- [9] McArthur JC, Stocks EA, Hauer P et al. Epidermal nerve fiber density: normative reference range and diagnostic efficiency. *Arch Neurol* 1998; 55: 1513–1520
- [10] Tavakoli M, Marshall A, Banka S et al. Corneal confocal microscopy detects small-fiber neuropathy in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A patients. *Muscle Nerve* 2012; 46: 698–704
- [11] Ferdousi M, Azmi S, Petropoulos IN et al. Corneal Confocal Microscopy Detects Small Fibre Neuropathy in Patients with Upper Gastrointestinal Cancer and Nerve Regeneration in Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy. *PLoS One* 2015; 10: e0139394
- [12] Asghar O, Petropoulos IN, Alam U et al. Corneal confocal microscopy detects neuropathy in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2014; 37: 2643–2646
- [13] Chen X, Graham J, Dabbah MA et al. Small nerve fiber quantification in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy: comparing corneal confocal microscopy with

- intraepidermal nerve fiber density. *Diabetes Care* 2015; 38: 1138–1144
- [14] Agostino R, Cruccu G, Romaniello A et al. Dysfunction of small myelinated afferents in diabetic polyneuropathy, as assessed by laser evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 270–276
- [15] Jamal GA, Hansen S, Weir AI et al. Cerebral cortical potentials to pure non-painful temperature stimulation: an objective technique for the assessment of small fibre pathway in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 99–105
- [16] Kaube H, Katsarava Z, Kaufer T et al. A new method to increase nociception specificity of the human blink reflex. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 413–416
- [17] Granovsky Y, Anand P, Nakae A et al. Normative data for Adelta contact heat evoked potentials in adult population: a multicenter study. *Pain* 2016; 157: 1156–1163
- [18] Lagerburg V, Bakkers M, Bouwhuis A et al. Contact heat evoked potentials: normal values and use in small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2015; 51: 743–749
- [19] Ochoa J, Torebjork HE, Culp WJ et al. Abnormal spontaneous activity in single sensory nerve fibers in humans. *Muscle Nerve* 1982; 5: S74–S77
- [20] Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003; 60: 108–111
- [21] Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 1448–1453
- [22] Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG et al. Small fibre neuropathy in sarcoidosis. *Lancet* 2002; 359: 2085–2086
- [23] Üçeyler N, Sommer C. Fabry disease: Diagnosis and treatment. *Schmerz* 2012; 26: 609–619
- [24] Persson AK, Hoeijmakers JG, Estacion M et al. Sodium Channels, Mitochondria, and Axonal Degeneration in Peripheral Neuropathy. *Trends Mol Med* 2016; 22: 377–390
- [25] Scheytt S, Riediger N, Braunsdorf S et al. Increased gene expression of growth associated protein-43 in skin of patients with early-stage peripheral neuropathies. *J Neurol Sci* 2015; 355: 131–137
- [26] Gorson KC, Herrmann DN, Thiagarajan R et al. Non-length dependent small fibre neuropathy/ganglionopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 163–169
- [27] Üçeyler N, Kafke W, Riediger N et al. Elevated proinflammatory cytokine expression in affected skin in small fiber neuropathy. *Neurology* 2010; 74: 1806–1813
- [28] Orstavik K, Jorum E. Microneurographic findings of relevance to pain in patients with erythromelalgia and patients with diabetic neuropathy. *Neurosci Lett* 2010; 470: 180–184
- [29] Harrer JU, Uceyler N, Doppler K et al. Neuropathic pain in two-generation twins carrying the sodium channel Nav1.7 functional variant R1150 W. *Pain* 2014; 155: 2199–2203
- [30] Reimann F, Cox JJ, Belfer I et al. Pain perception is altered by a nucleotide polymorphism in SCN9A. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 5148–5153
- [31] Valdes AM, Arden NK, Vaughn FL et al. Role of the Nav1.7 R1150 W amino acid change in susceptibility to symptomatic knee osteoarthritis and multiple regional pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 440–444
- [32] Baron R. Pharmakologische nicht-interventionelle Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen. In: Diener HC, Weimar C, (Hrsg.). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 5. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012: 771–783
- [33] Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162–173
- [34] Dabby R, Gilad R, Sadeh M et al. Acute steroid responsive small-fiber sensory neuropathy: a new entity? *J Peripher Nerv Syst* 2006; 11: 47–52
- [35] Ho TW, Backonja M, Ma J et al. Efficient assessment of neuropathic pain drugs in patients with small fiber sensory neuropathies. *Pain* 2009; 141: 19–24
- [36] Lefaucheur JP, Creange A. Neurophysiological testing correlates with clinical examination according to fibre type involvement and severity in sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 417–422
- [37] Khoshnoodi MA, Truelove S, Burakgazi A et al. Longitudinal Assessment of Small Fiber Neuropathy: Evidence of a Non-Length-Dependent Distal Axonopathy. *JAMA Neurol* 2016; 73: 684–690

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0648-0450>
 Fortschr Neurol Psychiatr 2018; 86: 509–518
 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
 ISSN 0720-4299

Punkte sammeln auf CME.thieme.de



Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Sollten Sie Fragen zu Online-Teilnahme haben, finden Sie unter cme.thieme.de/hilfe eine ausführliche Anleitung. Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

Unter <https://eref.thieme.de/CXB4WYK> oder über den QR-Code kommen Sie direkt zum Artikel zur Eingabe der Antworten.

VNR 2760512018154651467



Frage 1

Bei Gesunden beträgt der Quotient von proximaler zu distaler Dichte der intraepidermalen Nervenfasern (IENFD)...

- A 0,5 – 1.
- B 1,5 – 2.
- C 4,5 – 6.
- D 7,5 – 10.
- E 12,5–15.

Frage 2

Welche Aussage zur Hautstanzbiopsie bei Small Fiber Neuropathie trifft zu? Die standardisierten Entnahmestellen befinden sich...

- A am Bauch.
- B am lateralen Unterschenkel und proximalen Oberschenkel.
- C am medialen Unterschenkel und proximalen Oberschenkel.
- D am medialen Unterschenkel und distalen Oberschenkel.
- E am proximalen Oberarm und distalen Unterarm.

Frage 3

Welcher Untersuchungsbefund kann den Verdacht auf eine SFN untermauern?

- A Angehobene thermische Wahrnehmungsschwellen bei der quantitativen sensorischen Testung (QST).
- B Fibrillationen im EMG.
- C Reduzierte Reizantwortamplituden bei somatosensorisch evozierten Potenzialen.
- D Verlängerte Reizantwortlatenzen bei somatosensorisch evozierten Potenzialen.
- E Ausgefallene Reizantwort bei der N.-suralis-Neurografie.

Frage 4

Welche Aussage ist richtig? Die Verdachtsdiagnose SFN ist wahrscheinlich, wenn...

- A neben der typischen Anamnese eine komplette Areflexie der unteren Extremität vorliegt.
- B neben der typischen Anamnese und dem klinischen Befund der reduzierten Temperaturempfindung der Nachweis einer Schädigung der dick bemarkten Nervenfasern erbracht werden kann.

- C neben der typischen Anamnese und dem klinischen Befund der reduzierten Temperaturempfindung eine Neuropathie der großen Nervenfasern klinisch und elektrophysiologisch ausgeschlossen werden kann.
- D neben der typischen Anamnese eine Temperaturwahrnehmungsstörung sowohl an den Zehen als auch an den Fingerspitzen vorliegt.
- E die typischen brennenden akralen Schmerzen auf Ibuprofen gut ansprechen.

Frage 5

Welche Aussage ist korrekt?

- A Ein pathologischer Neurografiebefund des N. tibialis kann bei einer SFN durchaus vorkommen.
- B Eine Reduktion der intraepidermalen Nervenfaserdichte kommt ausschließlich bei SFN vor.
- C Bei der SFN handelt es sich ausschließlich um eine Erkrankung der C-Nervenfasern.
- D Patienten mit SFN können auch über Juckreiz berichten.
- E Ein Taubheitsgefühl an den Extremitäten schließt eine SFN aus.

Frage 6

Welche Aussage trifft *nicht* zu? Mögliche Ursache einer SFN ist...

- A Diabetes.
- B Chemotherapie.
- C Alkohol.
- D Morbus Dupuytren.
- E Vitamin-B6-Überdosierung.

Frage 7

Welche Aussage zur Pathophysiologie der SFN ist korrekt?

- A Die Immunreaktivität für den Wachstumsmarker GAP43 ist spezifisch für die SFN.
- B Genmutationen in Natriumkanälen können durch neuronale Überaktivität zu einer axonalen Degeneration führen.
- C Im Vordergrund steht eine Störung der A-beta-Fasern.

Punkte sammeln auf CME.thieme.de

Fortsetzung ...

- D Insbesondere betroffen sind die synaptischen Verbindungen zwischen den Axonen der Spinalganglienneurone und der spinalen Hinterhornneurone.
- E Besonders gut untersucht sind die Kaliumkanalalterationen, die zu SFN führen.

Frage 8

Welche bezeichnende Eigenschaft haben die unbemerkten Endigungen der C-Fasern in der Epidermis?

- A Sie befinden sich in ständiger Regeneration.
- B Sie können mit hochauflösendem Ultraschall quantifiziert werden.
- C Sie befinden sich von Natur aus in einem ständigen Wechsel zwischen Re- und Degeneration.
- D Sie sind sehr gut mittels Elektroneurografie zu untersuchen.
- E Sie entziehen sich jeglicher Untersuchungsmethode.

Frage 9

Welche Aussage zur Therapie der Schmerzen bei SFN ist korrekt?

- A Schmerzen bei SFN sprechen besonders gut auf immunsuppressive Therapie mit Steroiden an, was in wissenschaftlichen Studien bewiesen wurde.
- B Bestimmte Medikamente aus der Gruppe der Antikonvulsiva sind häufig gut wirksam.
- C Der Einsatz von Opioiden ist kontraindiziert.
- D Das lokal wirksame Lidocain-haltige Pflaster Versatis ist für SFN zugelassen und sehr gut gegen die meist topischen Schmerzen wirksam.
- E Medikamentöse Therapien sollten wegen häufiger systemischer Nebenwirkungen gemieden und lokale Anwendungen (z. B. Fußreflexzonenmassage als Mittel der ersten Wahl bevorzugt werden).

Frage 10

Welche Aussage zum Verlauf der SFN ist korrekt?

- A SFN sind eine aggressive Unterform sensibler Neuropathien und sind rasch progredient.
- B SFN sind Erkrankungen des jungen Lebensalters und bilden sich in der 2. Lebenshälfte sukzessive zurück.
- C SFN sind ausgesprochen stabil und erreichen nach initialer Symptomzunahme innerhalb weniger Monate ein Plateau, das praktisch lebenslang bleibt.
- D SFN zeigen im Verlauf des Lebens meist nur einen geringen Progress.
- E SFN treten typischerweise erst im hohen Lebensalter auf.

Small-Fiber-Neuropathie, neuropathischer Schmerz, kleine Nervenfasern, Diagnostik, Therapie

Small fiber neuropathies

small fiber neuropathy, neuropathic pain, small nerve fibers, diagnosis, therapy

Small fiber neuropathies (SFN) comprise a clinical syndrome typically associated with acral burning pain, where the pathophysiological processes affect the thinly myelinated A-delta and the unmyelinated C nerve fibers. Neurological examination thus reveals merely thermal sensory deficits. Nerve conduction studies in SFN are normal to marginally abnormal. To underpin suspicion of SFN, special psychophysical and neurophysiological examinations or a skin punch biopsy are needed. The search for the etiology of SFN is crucial and most frequently reveals diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. Mutations in genes encoding voltage-gated sodium channels and other genetic alterations are being increasingly reported. Treatment depends on the underlying disease and follows the guidelines on the treatment of neuropathic pain.