

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

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

**Elektrisch evozierte Schmerz-assoziierte Potentiale bei Patienten mit small –  
und large fiber Neuropathien**

**Inaugural - Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Gabriela Anja Siedler**

**aus Adelsdorf**

**Würzburg, Dezember 2017**



**Referentin:** Prof. Dr. med. Nurcan Üçeyler  
**Korreferent:** Prof. Dr. med. Christoph Wanner  
**Dekan:** Prof. Dr. med. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung: 07.08.2018**

**Die Promovendin ist Ärztin.**

Für Stefan.

# Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Peripheres Nervensystem und Polyneuropathien .....	1
1.2 Symptomatik der PNP .....	4
1.2.1 Symptomatik der SFN .....	6
1.3 Ätiologie der PNP .....	6
1.3.1 Ätiologie und Pathophysiologie der SFN .....	9
1.3.2 Therapeutische Ansätze bei der SFN.....	9
1.4 M.Fabry .....	10
1.4.1 Manifestation .....	10
1.4.2 SFN bei M. Fabry .....	11
1.4.3 Therapie .....	12
1.5 Diagnostik bei PNP .....	13
1.5.1 Spezielle Diagnostik für die small fibers .....	13
1.5.1.1 Autonome Testung .....	13
1.5.1.2 Quantitative sensorische Testung (QST).....	14
1.5.1.3 Corneale confokale Mikroskopie .....	14
1.5.1.4 Hautbiopsie .....	14
1.5.1.5 Evozierte Potentiale .....	15
1.6 Zielsetzung und Fragestellung .....	17
2 Probanden, Methoden und Material .....	19
2.1 Patientengruppe .....	19
2.1.1 Einschlusskriterien und Untersuchungen bei Patienten mit PNP .....	19
2.1.1.1 Untersuchungen an der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg	19
2.1.1.2 Klinische Scores und Fragebögen.....	20
2.1.2 Einschlusskriterien und Untersuchungen bei Patienten mit M. Fabry...	22
2.1.2.1 Untersuchungen am Universitätsklinikum Würzburg .....	22
2.1.2.2 Klinische Scores und Fragebögen.....	23
2.2 Kontrollgruppe .....	23
2.2.1 Einschlusskriterien und Untersuchungen bei der Kontrollgruppe .....	24

2.3 Elektrisch evozierte Schmerz-assoziierte Potenziale .....	24
2.4 Testung vor und nach Qutenza ®-Applikation .....	29
2.5 Statistische Auswertung .....	30
2.6 Geräte und Materialien .....	30
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>32</b>
3.1 PNP-Patienten.....	32
3.1.1 Klinisches Bild .....	32
3.1.1.1 Schmerzanamnese .....	32
3.1.1.2 Klinische Untersuchung und Scores.....	34
3.1.1.3 Fragebögen .....	35
3.1.2 PNP Diagnostik .....	36
3.1.2.1 Elektrophysiologische Leitungsstudien.....	36
3.1.2.2 QST .....	36
3.1.2.3 Hautbiopsie .....	38
3.1.3 Diagnosen .....	38
3.1.4 PREP-Messung.....	40
3.1.4.1 Differenzierung anhand des klinischen Bildes.....	41
3.1.4.2 Differenzierung anhand der Routinediagnostik.....	42
3.1.4.3 Differenzierung anhand der Diagnosen .....	44
3.2 M. Fabry-Patienten.....	49
3.2.1 Klinisches Bild .....	49
3.2.1.1 Schmerzanamnese .....	49
3.2.1.2 Internistische und neurologische Untersuchungen.....	51
3.2.1.3 Fragebögen .....	51
3.2.2 Fabry Diagnostik .....	52
3.2.2.1 Elektrophysiologische Leitungsstudien.....	52
3.2.2.2 QST .....	52
3.2.2.3 Hautbiopsie .....	54
3.2.3 PREP-Messung.....	54
3.2.3.1 Differenzierung anhand des klinischen Bildes .....	57
3.2.3.2 Differenzierung anhand der Routinediagnostik.....	61
3.3 PREP-Messungen der gesamten Studienpopulation .....	61
3.3.1 Vergleich des Patientenkollektivs mit dem Kontrollkollektiv.....	61

3.3.2 Differenzierung anhand der Fragebogendaten.....	62
3.3.3 Differenzierung anhand der QST-Werte.....	64
3.3.4 Differenzierung anhand der IENFD-Werte .....	65
3.4 PREP-Methodik.....	67
3.4.1 PREP-Messwerte des Normalkollektivs .....	67
3.4.2 Einflussfaktoren auf die Auswertbarkeit der PREP-Messwerte .....	67
3.4.2.1 Stromstärke .....	67
3.4.2.2 Individuelle Reizintensität .....	68
3.4.2.3 Untersuchungsbedingungen.....	69
3.4.2.4 Neurographien.....	70
3.4.2.5 IENFD.....	70
3.4.3 Ergebnisse der Testung vor und nach Qutenza®-Applikation .....	71
3.4.3.1 Testung bei Kontrollpersonen.....	71
3.4.3.2 Testung bei Patienten.....	74
4 Diskussion .....	76
4.1 Ergebnisse bei Patienten mit PNP .....	76
4.2 Ergebnisse bei Patienten mit M. Fabry.....	80
4.3 PREP-Ergebnisse des gesamten Patientenkollektivs .....	82
4.4 PREP-Methode .....	85
4.5 Small fiber- versus large fiber-Schädigung.....	88
4.6 Limitationen der Studie und Ausblick .....	90
5 Zusammenfassung .....	92
6 Anhang .....	94
6.1 Ergänzende Daten .....	94
6.2 Literaturverzeichnis .....	98
6.3 Abkürzungsverzeichnis .....	108
6.4 Tabellenverzeichnis.....	110
6.5 Abbildungsverzeichnis.....	114
Danksagung	
Lebenslauf	

# 1 Einleitung

## 1.1 Peripheres Nervensystem und Polyneuropathien

Polyneuropathien (PNP) sind Erkrankungen des peripheren Nervensystems, d.h. aller außerhalb des zentralen Nervensystems liegenden motorischen, sensiblen und autonomen Nerven mit ihren Blut- und Lymphgefäßen (Hacke 2010). PNP bilden bezüglich Ätiologie, Pathogenese und klinischer Präsentation eine heterogene Gruppe. Entsprechend existieren Einteilungsmöglichkeiten nach klinischem Bild oder zugrundeliegender Erkrankung, elektrophysiologischen Kriterien oder histologischer Präsentation (Heuß 2012). Das klinische Bild der Patienten bildet das Spektrum der Funktionen des peripheren Nervensystems ab. Die gebräuchlichste Einteilung der peripheren Nervenfasern erfolgt nach Erlanger und Gasser (Klinke 2010). Dabei wird nach der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) und Funktion der Fasern differenziert. Eine Übersicht über die verschiedenen Nervenfasertypen gibt Tabelle 1.

Fasertyp	Durchmesser ( $\mu\text{m}$ )	NLG (m/s)	Afferente Funktion	Efferente Funktion
<b>A<math>\alpha</math></b>	10-20	60-120	Primäre Muskelspindelafferenzen, Afferenzen von Sehnenorganen	Motorisch zur Skelettmuskulatur
<b>A<math>\beta</math></b>	7-5	40-90	Sekundäre Muskelspindelafferenzen, Mechanoafferenzen der Haut	
<b>A<math>\gamma</math></b>	4-8	30-50		Statische und dynamische Efferenzen zur intrafusalen Spindelmuskulatur

<b>A<math>\delta</math></b>	2-5	10-30	Dünne myelinisierte Mechanoafferenzen, Thermoafferenzen, nozizeptive Afferenzen der Haut, Tiefensensibilität	
<b>B</b>	1-3	5-20		Präganglionäre vegetative Fasern
<b>C</b>	0,5-1,5	0,5-2	Viszerale Afferenzen, nicht myelinisierte mechano-, thermo- und chemosensible Afferenzen aus Haut und tiefer gelegenen Strukturen	Postganglionäre vegetative Fasern: efferente Fasern zu Herzgefäßen usw.

**Tabelle 1:** Einteilung der Nervenfasern anhand ihrer Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) nach Erlanger und Gasser. Die angegebenen Werte entsprechen der tierexperimentellen Bestimmung bei Katzen, beim Menschen ist die NLG jeweils um ca. 25% geringer (Klinke 2010).

Die wenig myelinisierten A $\delta$ - und nicht-myelinisierten C-Fasern werden als Gruppe der „small fibers“ zusammengefasst. Den beiden Faserpopulationen gemein ist der geringe Durchmesser aufgrund der dünnen bzw. fehlenden Myelinschicht, die langsame NLG, sowie dass sie als einzige Nervenfasertypen mit ihren Hautafferenzen bis in die Epidermis reichen. Sie werden von den „large fibers“ (alle anderen peripheren Nervenfasertypen) abgegrenzt, die einen größeren Durchmesser und eine schnellere NLG aufweisen. Diese bilden in der Haut den subepidermalen Nervenplexus, reichen jedoch nicht bis in die Epidermis. Entsprechend der jeweils betroffenen Nervenfasern wird von „large fiber Neuropathie“ (LFN), „mixed fiber Neuropathie“ (MFN) oder „small fiber Neuropathie“ (SFN) gesprochen (Abbildung 1). Eine SFN liegt vor, wenn ausschließlich oder überwiegend wenig-myelinisierte A $\delta$ - und nicht-myelinisierte C-Fasern betroffen sind und dementsprechende sensible und autonome Symptome vorliegen (Lacomis 2002). Nach der derzeit gültigen Definition (Devigili 2008) liegt eine SFN vor, wenn mindestens zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt sind:

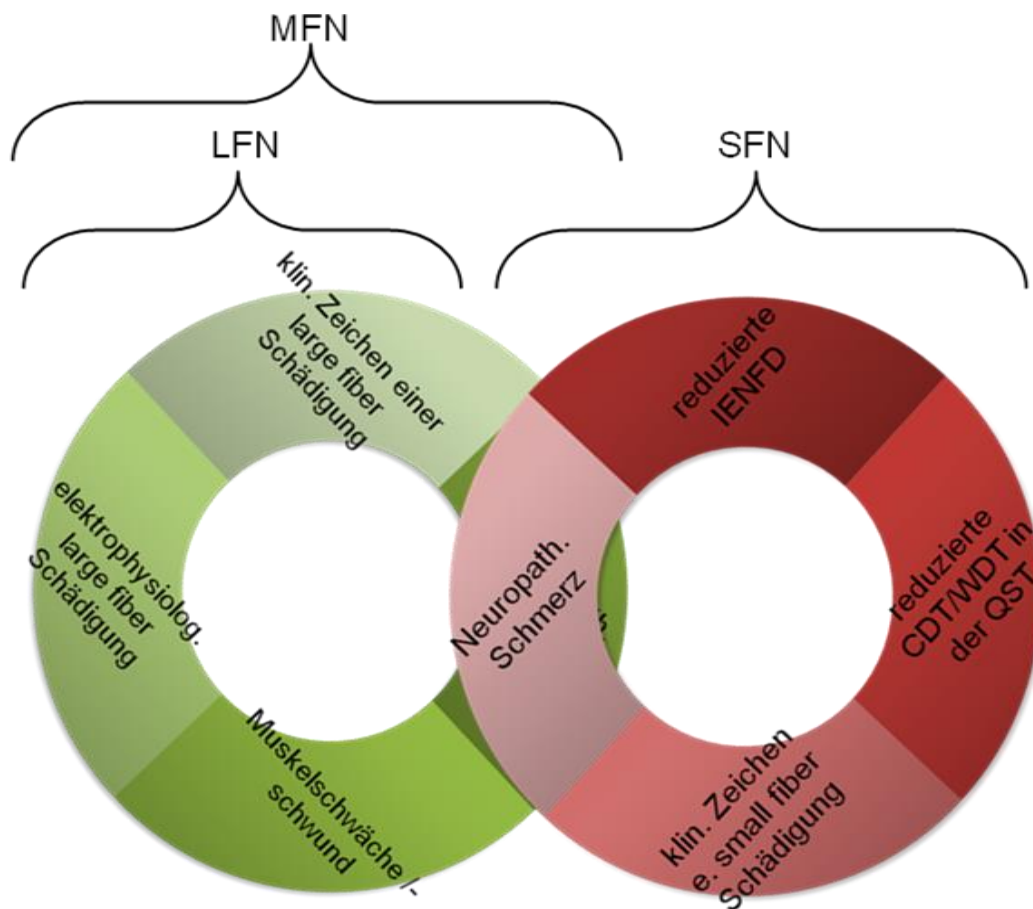


- klinische Zeichen einer small fiber Schädigung (Verlust bzw. Einschränkung von Schmerz- und Temperaturempfinden, und/oder Allodynie und/oder Hyperalgesie)
- pathologische kalt- oder warm-Empfindungsschwelle am Fuß in der quantitativen sensorischen Testung (QST)
- reduzierte intraepidermale Nervenfaserdichte (IENFD) in der distalen Hautbiopsie am Bein.

Eine SFN wird zudem ausgeschlossen bei:

- Vorliegen von Zeichen einer large fiber Schädigung (Einschränkung der Oberflächensensibilität und/oder des Vibrationsempfindens und/oder des Lagesinns und/oder ausgefallenem Achillessehnenreflex)
- Zeichen der Schädigung von motorischen Nervenfasern (Muskelschwund und/oder –schwäche)
- pathologischen Befunden in der elektrophysiologischen Diagnostik der large fibers.

Eine MFN wird üblicherweise definiert als PNP mit Zeichen der large fiber Schädigung und neuropathischem Schmerz (Hansen 2015).



**Abbildung 1:** Definitionsgemäße Einteilung der Polyneuropathien (PNP) nach geschädigtem Fasertyp. Eine small fiber Neuropathie (SFN) liegt definitionsgemäß (Devigili 2008) vor bei Erfüllen von zwei aus drei Kriterien: reduzierten intraepidermale Nervenfaserdichte (IENFD), reduzierte Kälte- und/oder Wärmedetektionsschwelle (CDT/ WDT) in der quantitativ sensorischen Testung (QST), klinische Zeichen einer small fiber Schädigung. Zudem müssen Zeichen einer large fiber Neuropathie (LFN), d.h. klinische Zeichen einer large fiber Schädigung, elektrophysiologische Zeichen einer large fiber Schädigung sowie Muskelschwund/ -schwäche ausgeschlossen werden. Eine MFN wird definiert (Hansen 2015) als LFN mit zusätzlich neuropathischem Schmerz als Zeichen einer Beteiligung der small fibers.

## 1.2 Symptomatik der PNP

Eine Übersicht über die möglichen Symptome bei PNP gibt Tabelle 2.

<b>Motorische Symptome</b>	„Plus“-Symptome	Faszikulationen
		Muskelkrämpfe
	„Minus“-Symptome	Paresen
		Muskelatrophie

<b>Sensible Symptome</b>	„Plus“-Symptome	Kribbelparästhesien
		Schmerzen: brennend, stechend, elektrisierend, drückend; dauerhaft oder attackenartig; evoziert
		Paradoxes Wärme-/Kälteempfinden
		Sensible Fehlwahrnehmungen (wie z.B. Gefühl des Eingeschnürtseins, wie auf Watte zu gehen, Schwellung)
	„Minus“-Symptome	Taubheitsgefühl für Berührung und Druck
		Fehlendes Schmerzempfinden (schmerzlose Verletzungen)
		Fehlende Temperaturwahrnehmung
sensible Ataxie		
<b>autonome Symptome</b>	gastrointestinal	Diarrhöe
		Obstipation
		Gestörte Glukoseverwertung der Leber
		Ausfall der reflektorischen Sekretion des exokrinen Pankreas
	urogenital	Blasenentleerungsstörung
		Blasenatonie
		sexuelle Funktionsstörung
	kardiovaskulär	Störung der Herzfrequenz
		„stumme“ Myokardischämien
		Orthostatische Hypotension
	sudomotorisch	Hypo-/ Anhidrose
	trophisch	Osteoarthropathie
		Ödem
Ulkus		

**Tabelle 2:** Häufige motorische, sensible und autonome Symptome bei PNP (Polyneuropathie). „Plus“-Symptome stehen für ein „mehr“ an Empfindung oder Tätigkeit, „Minus“-Symptome für Ausfall oder Beeinträchtigung der Empfindung oder Funktion. (Dütsch 2001, Misra 2008, Eschle 2010, Hacke 2010, Heuß 2012)

Im zeitlichen Verlauf der Symptome kann zwischen akuten (<4 Wochen), subakuten (4-8 Wochen) und chronischen (>8 Wochen) PNP unterschieden werden (Tschernatsch 2011). Das häufigste Verteilungsmuster ist der distal symmetrische Typ; zudem gibt es proximale PNP, Schwerpunktneuropathien und die Mononeuritis multiplex (Hacke 2010).

### **1.2.1 Symptomatik der SFN**

Das klinische Bild einer SFN wird meist von neuropathischen Schmerzen dominiert. Diese sind am häufigsten brennend, gelegentlich auch stechend oder drückend (Devigili 2008). Das Verteilungsmuster ist meist distal-symmetrisch. Die Schmerzen können sowohl dauerhaft vorhanden sein als auch in Attacken auftreten. Typischerweise nehmen sie in Ruhe und bei Wärme zu (Lacomis 2002). Weitere Symptome sind Hyperalgesie (häufig provoziert durch Hitze oder Kälte), paradoxes Wärme- und Kälteempfinden, Allodynie, Par-/Dysästhesien, thermische Hypästhesie und autonome Symptome (Lacomis 2002, Devigili 2008).

### **1.3 Ätiologie der PNP**

Sehr häufige Ursachen für eine PNP sind metabolische Grunderkrankungen, wobei Diabetes mellitus in den Industrienationen an erster Stelle steht. Je nach Studienpopulation leiden 6 – 34% aller Patienten mit Diabetes mellitus an Symptomen einer PNP (Alleman 2015). Aber auch Patienten, die nur eine gestörte Glukose-Toleranz im Sinne eines Prädiabetes aufweisen, können bereits an einer diabetischen PNP leiden (Deli 2013). Die häufigste klinische Präsentation der diabetischen PNP ist die der distal-symmetrischen, primär sensiblen PNP. Diese verläuft chronisch langsam-progredient, meist stehen v.a. nächtliche neuropathische Schmerzen im Vordergrund. Weitere häufige metabolische PNP-Formen sind z.B. die urämische PNP bei Niereninsuffizienz oder die PNP bei Vitamin-B12-Mangel (McLeod 1995).

Zu den weltweit häufigsten Ursachen von PNP zählen die meist unterschätzten Infektionskrankheiten. So ist z.B. Lepra global gesehen neben dem Diabetes mellitus eine Hauptursache, auch wenn sie Westeuropa eine Rarität darstellt (Misra 2008). Zunehmend wichtiger werden die viralen Ursachen der PNP, wie z.B. HIV (meist als distale, überwiegend sensible schmerzhaft PNP) oder Hepatitis C (meist als sensible PNP). Regional unterschiedlich häufig ist auch die Borrelien-induzierte PNP (meist als Radikulopathie) (Sindic 2013).

Klassische neurotoxische Substanzen wie Blei, Arsen oder Organophosphate treten immer mehr in den Hintergrund (McLeod 1995). Häufiger werden hingegen iatrogene Ursachen: typische Auslöser einer Medikamenten-induzierten PNP sind klassische Chemotherapeutika wie Platin-Derivate und Vinca-Alkaloide. Aber auch neue Medikamentengruppen wie monoklonale Antikörper (z.B. Bevacizumab), Tyrosinkinase-Inhibitoren (z.B. Sunitinib) und antivirale Medikamente (z.B. Etanercept) können das periphere Nervensystem schädigen. Das Ausmaß der Schädigung ist dabei individuell sehr unterschiedlich, führt aber nicht selten zu einem Therapieabbruch, meist aufgrund von Schmerzen (Diezi 2013).

Eine weitere Gruppe sind paraneoplastische PNP, die prinzipiell durch nahezu jeden malignen Tumor ausgelöst werden können; am häufigsten durch das kleinzellige Bronchialkarzinom sowie Lymphome. Außerdem können paraproteinämische PNP auftreten, z.B. bei einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder beim Plasmozytom. Pathomechanistisch liegen hier zum Teil Antikörper gegen das Myelin-assoziierte Glykoprotein (MAG) vor, sodass zwischen Antikörper bildenden Anti-MAG-positiven und -negativen Formen unterschieden werden kann (Antoine 2000).

Typische Systemerkrankungen, die mit einer PNP einhergehen können, sind z.B. Lupus erythematodes mit meist distal-symmetrischer sensibler PNP (Zandman-Goddard 2005), das Sjögren-Syndrom mit sensiblen Neuropathien mit Ataxie (Birnbach 2010) oder die rheumatoide Arthritis, die sich bei etwa 20-25% der Patienten als milde sensible PNP bis hin zu einer schweren akuten sensomotorischen PNP äußert (Agarwal 2008).

Wichtig ist die Gruppe der entzündlichen Neuropathien, da diese behandelbar sind. Hierzu zählen die akuten und chronischen Neuropathien autoimmuner Genese. Akut verläuft u.a. das Guillain-Barré-Syndrom (GBS, auch: akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, AIDP). Hier kommt es, häufig getriggert durch eine vorangehende Infektion, zu einer akuten autoimmun vermittelten Demyelinisierung (Vedeler 2000). Das GBS beginnt meist distal-symmetrisch und ist gekennzeichnet durch ein rasches

Fortschreiten und Beteiligung sowohl von sensiblen, als auch motorischen und autonomen Fasern. Bis zu 25% der Fälle werden aufgrund einer Mitbeteiligung der Atemmuskulatur beatmungspflichtig (Hughes 2005). Die chronische Verlaufsform des GBS ist die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP). Diese kann sowohl chronisch-progredient als auch schubförmig verlaufen und ist meist motorisch betont (Vedeler 2000). Die Diagnose kann u.a. anhand der INCAT (inflammatory neuropathy cause and treatment)-Kriterien gestellt werden, die sich vor allem auf die elektrophysiologische Charakterisierung stützt (Sander 2003). Neben der klassischen Form der CIDP existieren verschiedene weitere, die teils auch als eigene Entitäten gesehen werden (Vedeler 2000). So ist eine rein sensible CIDP beschrieben, zudem die multifokale erworbene demyelinisierende sensorische und motorische Neuropathie (MADSAM), die mit multiplen Leitungsblöcken einhergeht, sowie die multifokale motorische Neuropathie (MMN) (Tschernatsch 2011, Lawson 2014).

Eine autoimmun vermittelte Entzündung der die Nerven versorgenden Gefäße mit daraus resultierendem axonalem Schaden im Rahmen einer Vaskulitis kann ebenfalls zu einer PNP führen. Klinisch präsentiert diese sich meist akut- bis subakut einsetzend, typischerweise fällt ein asymmetrisches oder multifokales Verteilungsmuster auf. Schmerzen stehen in der Regel im Vordergrund, begleitet von motorischen, sensiblen und autonomen Symptomen (Gwathmey 2014). Wichtige Differentialdiagnosen zur Vaskulitis sind die progressive idiopathische axonale Neuropathie (PIAN) und die chronische idiopathische axonale Neuropathie (CIAP) (Vrancken 2004).

Neben erworbenen existieren auch hereditäre PNP. Bisher wurden verschiedene Mutationen in ca. 70 Genen identifiziert, die mit einer PNP einhergehen können. Die gebräuchlichste Einteilung erfolgt nach Charcot-Marie-Tooth-Gruppen (CMT, auch HMSN für hereditäre, motorische und sensible Neuropathien) entsprechend des klinischen Erscheinungsbildes. Häufige Charakteristika, die auf eine hereditäre PNP hinweisen, sind ein Beginn im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter, Fußdeformitäten, Neigung zu

Druckpareesen oder begleitende Seh- oder Hörstörungen (Sagnelli 2013, Vallat 2013).

### **1.3.1 Ätiologie und Pathophysiologie der SFN**

Die häufigsten Ursachen der SFN ähneln denen der PNP: bei etwa einem Drittel der SFN-Patienten liegt ein Diabetes mellitus zugrunde, zudem können eine gestörte Glukose-Toleranz, Alkoholabusus, Medikamente, HIV- und Hepatitis C-Infektionen und viele immunvermittelte Erkrankungen wie z.B. das Sjögren-Syndrom oder der systemische Lupus erythematodes eine Ursache sein (Devigili 2008, Themistocleous 2014). Pathophysiologisch spielen vermutlich vaskuläre Veränderungen mit daraus resultierendem oxidativem Stress und Ischämie, gestörter axonaler Transport und eine Aktivierung des Immunsystems mit veränderter lokaler und systemischer Zytokin-Freisetzung eine Rolle (Hoeijmakers 2012a). Warum die gleiche Ätiologie bei einigen Patienten zu einer Schädigung der large fibers und bei anderen zu einer isolierten Schädigung der small fibers führt, ist nicht geklärt.

Je nach Studienpopulation lässt sich jedoch bei 23-94% der Patienten keine Ursache für die Erkrankung finden (Themistocleous 2014). In letzter Zeit gibt es jedoch neue pathophysiologische Ansätze: bei bis zu 30% der Patienten mit einer zuvor als idiopathisch klassifizierten SFN fanden sich Mutationen des SCN9A- oder SCN10A-Gens, das für den Na<sub>v</sub>1.7- bzw. Na<sub>v</sub>1.8- Kanal, die in peripheren Nerven auftreten, kodiert (Faber 2012, Hoeijmakers 2012b). SFN treten auch im Rahmen von genetischen Syndromen auf, wie z.B. bei der familiären Amyloidose, Erythromelalgie und M. Fabry (Hoeijmakers 2012a).

### **1.3.2 Therapeutische Ansätze bei der SFN**

In der Therapie der SFN steht zunächst die Behandlung der Grunderkrankung (Blutzuckereinstellung bei Diabetes mellitus, antivirale Therapie bei HIV und Hepatitis C, Immunsuppression bei Kollagenosen etc.) im Vordergrund. In der symptomatischen Behandlung erfolgt die Erstlinientherapie mit trizyklischen Antidepressiva (Nortriptylin oder Despiramin) oder Antikonvulsiva vom Typ der

Calcium-Kanal-Liganden (Gabapentin oder Pregabalin), bei therapierefraktären Fällen kann eine Therapie mit Tramadol oder anderen Opioiden erwogen werden (Dworkin 2010, Finnerup 2015).

Zunehmend in den Fokus bei lokal begrenzten Schmerzen kommen topische Therapien mit kutaner Applikation. Hierbei sind insbesondere die Therapie mit Lidocain als Natriumkanal-Blocker, sowie mit Capsaicin am TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) –Kanal wirkungsvolle Alternativen (Casale 2017).

## **1.4 M.Fabry**

In dieser Arbeit liegt ein Hauptaugenmerk auf M. Fabry, einer X-chromosomal rezessiven lysosomalen Speicherkrankheit. Gendefekte führen zu einer Funktionsreduktion bzw. zu einem Funktionsausfall der alpha-Galactosidase A ( $\alpha$ -Gal A) und somit zu einem verminderten Abbau von Globotriaosylceramid (Gb3). Die lysosomale Akkumulation von Gb3 führt zur Schädigung verschiedener Organe (Germain 2010).

### **1.4.1 Manifestation**

Ein bei M. Fabry häufig betroffenes Organ sind die Nieren. Im Frühstadium der Erkrankung zeigen sich zunächst eine Albuminurie und glomeruläre Hyperfiltration. Unbehandelt schreitet die Nierenschädigung fort bis zur Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (Weidemann 2010). Die Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) als ein Marker für die Einschränkung der Nierenfunktion kann Hinweise auf die Krankheitsschwere geben. Die kardiale Beteiligung präsentiert sich v.a. mit linksventrikulärer Hypertrophie und mit Arrhythmien, die nicht selten die Implantation eines Schrittmachers oder Defibrillators notwendig machen (Weidemann 2010). Weiterhin betroffen und wichtig für die frühzeitige Diagnose der Erkrankung sind die Haut mit typischen Angiokeratomen und das Auge mit der charakteristischen Cornea verticillata (Desnick 2003). Bei Beteiligung des zentralen Nervensystems kann es zu Schlaganfällen kommen, deren Prävalenz mit ca. 7% bei männlichen und ca.



4% bei weiblichen Patienten deutlich über dem Bevölkerungsdurchschnitt liegt (Germain 2010). In der kraniellen Kernspintomographie finden sich Marklagerläsionen, deren pathophysiologische Bedeutung noch nicht vollständig geklärt ist (Fellgiebel 2006).

#### **1.4.2 SFN bei M. Fabry**

Die Beteiligung des peripheren Nervensystems kann sich mit einer SFN äußern, die sich häufig bereits vor dem Auftreten anderer Symptome in der Kindheit manifestiert. Dabei ist zum einen das autonome Nervensystem betroffen, was sich v.a. gastrointestinal mit Diarrhöen und Bauchschmerzen, aber auch durch ein vermindertes Vermögen zu Schwitzen und Hitzeintoleranz, äußert (Germain 2010). Die Beteiligung der schmerz- und temperaturleitenden small fibers der Haut zum anderen führt zu einem verminderten Temperaturempfinden und den typischen Fabry-assoziierten Schmerzen unterschiedlicher Präsentation (Burlina 2011). Am häufigsten beschreiben die Patienten ihre Schmerzen als brennend, aber auch als stechend, elektrisierend oder drückend. Zur Differenzierung können verschiedene Schmerztypen unterschieden werden: Schmerzattacken, evozierte Schmerzen (im Sinne von Hyperalgesie oder Allodynie), Schmerzkrisen (stärkster Schmerz, meist am ganzen Körper) und Dauerschmerzen. Die häufigsten Lokalisationen sind dabei Hände und Füße, die häufigsten Auslöser körperliche Anstrengung, Wärme oder Kälte und Fieber (Üçeyler 2014a). Nur selten tritt bei Patienten mit M. Fabry auch eine Beteiligung der large fibers auf, dann zumeist als urämische PNP im Rahmen einer fortgeschrittenen Nierenschädigung (Weidemann 2010).

Die Pathogenese der SFN bei M. Fabry ist noch nicht vollständig geklärt. In Hautbiopsien zeigen sich Gb3-Ablagerungen in Hautzellen, Schweißdrüsen und Gefäßwandzellen, jedoch nicht in den Axonen der small fibers (Üçeyler 2016, Liguori 2017). Ein indirekter Schädigungsmechanismus über zytotoxische Effekte von Gb3 auf die benachbarten unmyelinisierten Nervenfasern oder über eine Schädigung der Vasa nervorum wird hier angenommen (Liguori 2017). Jedoch wurden auch Gb3-Ablagerungen in den spinalen Ganglien der small fibers (dorsal root ganglia, DRG) nachgewiesen (Kaye 1988). Im Mausmodell

wurde nach plantarer Injektion von Gb3 sowohl eine periphere mechanische Allodynie als auch eine Hochregulation von spannungsabhängigen Calcium-Kanälen der DRG und erhöhte intrazelluläre Calcium-Konzentration der DRG beobachtet (Choi 2015). Zudem zeigt sich in der  $\alpha$ GalA-knockout-Maus eine Überexpression der TRPV1-Kanäle, die z.B. auch durch Capsaicin aktiviert werden und eine große Rolle in der Pathogenese des neuropathischen Schmerzes spielen (Lakoma 2016).

### **1.4.3 Therapie**

Seit 2001 sind in Europa zwei intravenöse medikamentöse Enzymersatztherapien (ERT) für die Behandlung von M. Fabry zugelassen: Agalsidase-alfa (Replagal®) und Agalsidase-beta (Fabrazyme®) (Banikazemi 2007). Die Therapie basiert auf einem intravenösen Ersatz des fehlenden Enzyms und somit der Reduktion von Gb3 im Plasma (Schiffmann 2001). Die Behandlung führt zu einer Reduktion von renalen, kardiovaskulären und zerebrovaskulären Ereignissen, sowie zu einer verbesserten Lebensqualität (El Dib 2016, El Dib 2017). Der Effekt auf Fabry-typische Schmerzen ist als gering anzusehen (Schiffmann 2001, Üçeyler 2014a). Neben der ERT existiert seit 2016 die Möglichkeit einer oralen Therapie mit Migalastat (Galafold®), einem Chaperon, das durch Bindung an fehlgefaltete  $\alpha$ GalA-Moleküle eine korrekte Konformation und regelgerechte Funktion induziert (Germain 2016). Für die Therapie neuropathischer Schmerzen bei M. Fabry existieren keine randomisiert-kontrollierten Studien, kardiale und renale Nebenwirkungen müssen vor dem Hintergrund anderer Organmanifestationen besonders berücksichtigt werden. Für die Behandlung von Dauerschmerzen können Antikonvulsiva wie Gabapentin und Pregabalin erwogen werden, in der Akutschmerztherapie nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Paracetamol, Metamizol oder im Fall von Schmerzkrisen Tramadol oder andere Opiode. Die gute Wirksamkeit von NSAR bei M. Fabry im Gegensatz zu neuropathischem Schmerz anderer Ursache ist derzeit nicht geklärt (Sommer 2013).

## **1.5 Diagnostik bei PNP**

Wichtig bei Patienten mit PNP ist eine ausführliche Anamnese und die weitere Zusatzdiagnostik mittels Labordiagnostik und Liquoranalyse zur Klärung der Ätiologie; sowie elektrophysiologischer Diagnostik zur Unterscheidung axonaler und demyelinisierender Formen, zur objektiven Erfassung des (subklinischen) Verteilungsmusters und zur Verlaufsdokumentation (Heuß 2012). Bei progredienten PNP, deren Genese sich nicht eindeutig klären lässt, besteht die Indikation zur Nervenbiopsie, üblicherweise des N. suralis (Sommer 2010, Heuß 2012, Sommer 2014).

### **1.5.1 Spezielle Diagnostik für die small fibers**

#### **1.5.1.1 Autonome Testung**

Zur Untersuchung der kardialen autonomen Innervation existieren verschiedene standardisierte Testverfahren. Eine Möglichkeit ist die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität (HFV), deren Aufhebung ein Anzeichen für eine autonome PNP darstellt (Hilz 2006). Sie stellt einen eigenständigen Risikofaktor für erhöhte kardiovaskuläre Mortalität dar (Malik 1996). Eine durch autonome Denervierung hervorgerufene orthostatische Dysregulation lässt sich durch standardisierte orthostatische Provokationsmannöver (z.B. Schellong-Test, Kipptisch-Untersuchung) nachweisen (Dütsch 2001, Hilz 2006, Heuß 2012). Die Untersuchung der sudomotorischen Nervenfasern der Haut erfolgt z.B. durch Quantifizierung des Schweißes mittels der Jod-Stärke-Reaktion (Schlereth 2005). Durch die Veränderung des Hautwiderstands beim Schwitzen lässt sich auch auf elektrischem Wege ein Potential zur Untersuchung des Schweißvermögens ableiten (Sympathische Hautantwort, SHA). Der Ausfall dieser kann jedoch sowohl durch eine periphere wie auch eine zentrale Pathologie bedingt sein (Birklein 1999). Bei der quantitativen Testung des Sudomotoren-Axonreflexes (QSART) wird mithilfe von Stickstoffgas, das die Feuchtigkeit des Hautschweißes aufnimmt, die Menge des Schweißes exakt bestimmt (Dütsch 2001).

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

Die QST ist eine standardisierte Zusammenstellung von verschiedenen Testverfahren zur Untersuchung sensibler Qualitäten wie Temperaturempfinden, Schmerzempfinden, Vibration, Druck und Berührung (Rolke 2006). Dabei wird dem Probanden entsprechend der zu untersuchenden sensiblen Qualität ein definierter Stimulus verabreicht und die Angabe des Probanden bezüglich Qualität und Quantität registriert (Hansson 2007). Bezüglich der Funktion der small fibers ist die Empfindungsschwelle für Wärme und Kälte, sowie die Schmerzschwelle für Hitze- und Kälteschmerz aussagekräftig (Hansson 2007, Mainka 2015). Die individuellen Werte eines Patienten werden mit einem alters- und geschlechtsangepassten Normkollektiv verglichen (Magerl 2010).

### **1.5.1.3 Corneale confokale Mikroskopie**

Die corneale confokale Mikroskopie (CCM) stellt eine neue, nichtinvasive Methode zur Quantifizierung der cornealen nicht-myelinisierten Nervenfasern dar. Hierbei werden mithilfe eines auf dem Auge aufgesetzten Mikroskops Bilder aus dem Bereich des cornealen Nervenplexus angefertigt und die corneale Innervation quantifiziert (Quattrini 2007, Jiang 2015).

### **1.5.1.4 Hautbiopsie**

Zur histologischen Untersuchung der small fibers kann mittels Hautbiopsie eine Probe gewonnen werden. Die Entnahme eines im Durchmesser 3-5mm großen Biopsats erfolgt üblicherweise am lateralen Unterschenkel sowie an einer weiter proximalen Stelle wie dem lateralen Oberschenkel oder dem Rücken. Die Färbung der Nervenfasern erfolgt mit PGP (Protein Gene Product) 9.5, womit die IENFD bestimmt werden kann (Lauria 2010). Der Nachweis einer Reduktion der IENFD mittels Hautbiopsie ist ein typischer Befund bei SFN; ein Normalbefund schließt eine SFN aber nicht aus (Lauria 2005a, Devigili 2008, Üçeyler 2013c).

### 1.5.1.5 Evozierte Potentiale

Evozierte Potentiale beruhen auf einer peripheren Stimulation der Nervenfasern und anschließender zentraler Ableitung des folgenden Cortex-Potentials. Ein evoziertes Potential spiegelt damit den gesamten nozizeptiven Signalweg samt zentraler Verarbeitung wieder. Der auslösende Stimulus kann je nach Methode unterschiedlich sein (Seifert 2008, Pazzaglia 2009).

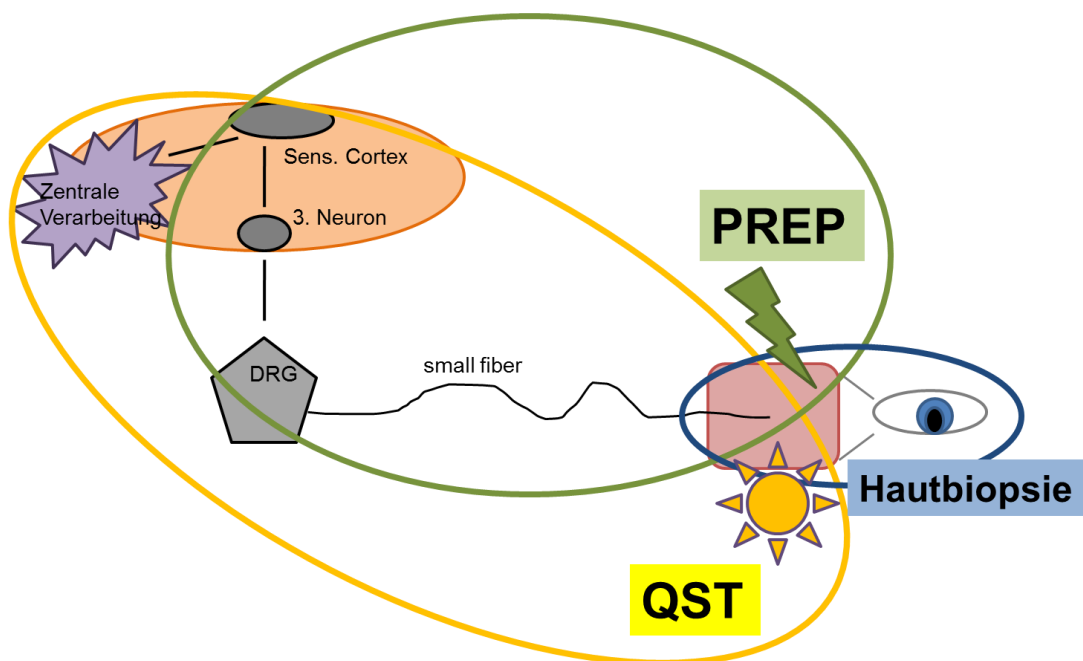
Eine der ältesten und bisher am besten untersuchten Methoden ist die der Laser evozierten Potentiale (LEP). Hierbei wird mittels eines Lasers ein Nadelstich-artiger, brennender Schmerzreiz auf der Haut induziert, der selektiv die C-Fasern stimuliert. Eine Reduktion der Amplitude, verlängerte Latenz oder ein Ausfall des Potentials konnte in mehreren Studien bei Patienten mit SFN gezeigt werden (Truini 2004, Valeriani 2004, Pazzaglia 2010, Ruge 2011).

Eine weitere Variante sind Kontakthitze evozierte Potentiale (contact heat evoked potential, CHEP). Bei dieser Methode werden mittels einer schnell-aufheizenden Thermode (meist mit 51°C) selektiv die Temperatur-leitenden Nervenfasern stimuliert. Die Stimulation erfolgt mehrmals mit leichter Versetzung der Thermode, um eine Gewöhnung zu verhindern (Seifert 2008, Lagerburg 2015). Sie wurden bereits in mehreren Studien erfolgreich in der Diagnostik der SFN eingesetzt, wobei sich eine verlängerte Latenz und reduzierte Amplitude oder ein Ausfall des Potentials zeigte (Atherton 2007, Chao 2008, Wong 2011, Lagerburg 2015).

Schließlich kann ein evoziertes Potential durch elektrische Stimulation mittels einer speziellen konzentrischen Elektrode herbeigeführt werden (Pain-related evoked potentials, PREP). Der kleine Abstand zwischen Anode und Kathode führt dabei zu einer selektiven Stimulation der A-delta Fasern in der obersten Hautschicht (Kaube 2000, Katsarava 2006a, Hansen 2012, Oh 2015). Eine verlängerte Latenz, Reduktion der Amplitude oder Ausfall des Potentials sind Hinweise auf eine SFN (Katsarava 2006a, Müller 2010, Üçeyler 2013b). Es konnten Korrelationen zur klinischen Symptomatik der Patienten (Yoon 2011),

der IENFD (Obermann 2008), sowie den Parametern der small fiber Funktion in der QST (Üçeyler 2013a) gezeigt werden.

Evozierte Potentiale können eine sinnvolle Ergänzung der Untersuchung der small fibers darstellen: neben der morphologischen Untersuchung in der Hautbiopsie und CCM und funktionellen Untersuchung in der autonomen Testung und QST erweitern sie die Diagnostik um die Untersuchung der Konduktivität der small fibers (Abbildung 2). Gerade im Hinblick auf die pathophysiologischen Grundlagen der SFN in den Kanal- und Rezeptor-Pathologien können sie einen wichtigen Beitrag zu Charakterisierung der SFN des einzelnen Patienten bieten und lassen potentiell Rückschlüsse auf die Pathogenese zu. Der klinische Einsatz der evozierten Potentiale ist jedoch derzeit noch nicht weit verbreitet, v.a. da klinische Erfahrung und Normwerte fehlen.



**Abbildung 2:** Graphische Darstellung der Methoden quantitative sensorische Testung (QST), pain related evoked potentials (PREP) und Hautbiopsie zur Untersuchung der small fibers. Bei der Hautbiopsie wird mit der intraepidermale Nervenfaserdichte (IENFD) die Nervenendigung der small fiber untersucht. Bei der QST wird durch einen peripheren Stimulus die small fiber aktiviert und anschließend die zentrale Verarbeitung und Bewertung erfasst. Bei PREP wird durch einen elektrischen Reiz die small fiber direkt transkutan stimuliert und das resultierende Cortex-Potential der sensorischen Bahn erfasst.

## 1.6 Zielsetzung und Fragestellung

In dieser Studie wurde ein großes Patientenkollektiv mittels PREP als neuer elektrophysiologischer Methode zur Untersuchung der small fibers betrachtet. Hierzu wurden Patienten mit LFN, MFN, SFN und M. Fabry als genetisch definierter Erkrankung mit Schädigung der small fibers rekrutiert. Zudem wurde ein großes Normkollektiv an gesunden Kontrollpopulationen generiert. Zur Untersuchung einer Beteiligung der small fibers erfolgten neben den PREP-Untersuchungen weitere Standardmethoden wie die QST, Hautbiopsie, Fragebögen sowie gezielte Anamnese und klinische Untersuchung. Diese Methoden wurden mit den Ergebnissen der PREP-Untersuchungen verglichen, sowie Unterschiede in den verschiedenen Gruppen untersucht.

Zudem wurde weitere Evidenz für die PREP als Untersuchungsmethode der A-delta-Fasern untersucht: Hierzu wurden die Nervenleitgeschwindigkeit mittels PREP bestimmt und die PREP-Messung bei gesunden Probanden und Patienten mittels eines Capsaicin-induzierten Modells einer small fiber Schädigung untersucht.

Somit ergeben sich die folgenden Fragestellungen:

1. Sind PREP in der Routinediagnostik im klinischen Alltag einsetzbar? Welche Faktoren können die Messung beeinflussen?
2. Zeigen sich Unterschiede des PREP-Potenzials zwischen Patienten und Kontrollen, zwischen MFN und SFN und verschiedenen Patientengruppen nach Ätiologie oder klinischer Präsentation der Erkrankung?
3. Finden sich Zusammenhänge zwischen den eingesetzten Standardmethoden der SFN-Diagnostik und elektrophysiologischen Diagnostik und den PREP-Parametern?
4. Entspricht die mittels PREP errechnete NLG der erwarteten NLG der A-delta-Fasern?

5. Welche Veränderungen des PREP-Potenzials zeigen sich in einem Capsaicin-induzierten Modell einer small fiber-Schädigung?

6. Welchen Zusatznutzen können PREP im Routineeinsatz im klinischen Alltag neben den anderen Methoden bringen?



## **2 Probanden, Methoden und Material**

### **2.1 Patientengruppe**

Im Zeitraum von Februar 2012 bis August 2013 wurden insgesamt 110 Patienten mit PNP und 60 Patienten mit M. Fabry für die Studie rekrutiert. Zwei Patienten aus der PNP-Gruppe wurden im Nachhinein ausgeschlossen, da sich die Verdachtsdiagnose PNP nicht bestätigen ließ. Alle Studienteilnehmer wurden schriftlich und mündlich über die Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Ethikkommission der Universität Würzburg befürwortete die Studie (AZ 37/09).

#### **2.1.1 Einschlusskriterien und Untersuchungen bei Patienten mit PNP**

Insgesamt wurden Daten von 108 Patienten mit PNP (74 Männer und 34 Frauen) in die Auswertung aufgenommen. Die Rekrutierung erfolgte bei stationärer oder ambulanter Vorstellung in der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg. Eingeschlossen wurden Patienten  $\geq 18$  Jahre ohne Herz- oder Gehirnschrittmacher, Epilepsie oder residuelle zentral-nervöse Symptome (wie z.B. nach Schlaganfall).

##### **2.1.1.1 Untersuchungen an der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg**

Alle Patienten wurden detailliert anamnestiziert und klinisch-neurologisch untersucht, zudem erfolgten elektrophysiologische Leitungsstudien, eine quantitative sensorische Testung (QST), Blutanalysen, eine Liquoranalyse, ein oraler Glucose-Toleranztest und ggf. eine Haut- und Nervenbiopsie.

Die elektrophysiologischen Messungen bestanden aus einer standardisierten Neurographie des N. suralis und Neurographien von drei motorischen Nerven jeweils mit Oberflächenelektroden und in antidromer Technik. Zudem wurden sensibel evozierte Potentiale (SEPs) des N. tibialis abgeleitet. Die Daten der Patienten wurden mit laborinternen Normwerten verglichen.

Die QST wurde nach dem Protokoll des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS) durchgeführt (Rolke 2006). Bei diesem psychophysischen Verfahren werden thermische und mechanische Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen bestimmt, die Funktionen der dick- und dünn-bemerkten Nervenfasern sind. Das sind im einzelnen die Wärme- und Kälteempfindungsschwellen (WDT und CDT), die Empfindungsschwelle für Temperaturunterschiede (TSL) und die Anzahl paradoxer Hitzeempfindungen, d.h. ein kalter Reiz wird als heiß wahrgenommen (PHS), die Schmerzschwelle für Wärme- und Kältereize (HPT und CPT), die Druckschmerzschwelle (PPT), die mechanische Schmerzschwelle (MPT), die taktile Detektionsschwelle (MDT), die Schmerzsensitivität für Nadelstiche (MPS), die Allodynie (DMA), die Empfindungsschwelle für Vibration (VDT) und die wind-up-ratio für Druckschmerz über dem Muskel (WUR). Die Messungen erfolgten mit einem QST-Gerät und Zubehörsatz (Somedic AB, Hörby, Schweden). Zur Auswertung im Rahmen der Studie erfolgte ein geschlechtsgetrennter Vergleich mit den Werten der Kontrollpopulation dieser Studie (s.u.) durch Erstellung von z-scores, wobei das Kontrollkollektiv auf null normiert wird und ein negativer z-score einen Funktionsverlust (verminderte Empfindlichkeit), ein positiver z-score eine Funktionszunahme (Überempfindlichkeit) anzeigt.

Die Hautbiopsien erfolgten im Vergleich distal zu proximal mittels einer 5 mm Hautstanze (Biopsy Punch 5 mm, FA Stiefel, Deutschland) am Unterschenkel ca. 10 cm oberhalb des Außenknöchels und an der Oberschenkelaußenseite ca. 20 cm unterhalb der Spina iliaca anterior superior nach einem standardisierten Protokoll (Lauria 2005b). Die laborinternen Normwerte der IENFD zum Vergleich mit den Patientendaten betragen am Unterschenkel  $9 \pm 3$  Fasern/mm<sup>2</sup> und am Oberschenkel  $12 \pm 4$  Fasern/mm<sup>2</sup>.

### **2.1.1.2 Klinische Scores und Fragebögen**

Im Rahmen der Studie wurden eine detaillierte Schmerz- und Medikamentenanamnese sowie zwei klinische Scores, der Overall Disability Sum Score (ODSS) und der Toronto Clinical Neuropathy Score (TCNS) erhoben.

Der ODSS dient zur Einschätzung der motorischen Beeinträchtigung des Patienten durch die PNP. Dabei werden die Patienten um eine subjektive Einschätzung der Funktion ihrer oberen Extremität anhand vier verschiedener Tätigkeiten (Anziehen Oberkörper, Schlüssel umdrehen, Messer und Gabel benutzen, Knöpfe und Reißverschlüsse schließen) gebeten. Der Grad der Funktionseinschränkung wird mit 0 (normale Funktion) bis 5 (schwere Symptomatik, die alle gezielten Bewegungen unmöglich macht) angegeben. Die Funktion der unteren Extremität wird anhand der Gehfähigkeit mit oder ohne Hilfe von 0 (normale Gehfähigkeit) bis 7 (bettlägerig, keine gezielten Bewegungen mit den Beinen möglich) beurteilt, sodass sich ein Gesamtscore von 0 (keine motorische Beeinträchtigung) bis 12 Punkten (maximale motorische Beeinträchtigung) ergibt (Merkies 2002).

Der TCNS eignet sich zur Beurteilung sowohl motorischer als auch sensibler Symptome und setzt sich aus einem Symptom- und einem Untersuchungsteil zusammen. Im Symptomteil werden sechs Symptome wie Kribbeln oder Muskelschwäche je nach Beeinträchtigung des Wohlbefindens und der Alltagsaktivitäten mit 0 (Symptom nicht vorhanden) bis 3 (starke Beeinträchtigung des Wohlbefindens und der Alltagsaktivitäten) bewertet, sodass ein Maximum von 18 Punkten erreicht werden kann. Im Untersuchungsteil werden die fünf klinischen sensiblen Untersuchungsbefunde (z.B. Spitz-Stumpf-Detektion und Lagesinn) anhand ihrer räumlichen Ausdehnung mit jeweils 0 (Normalbefund) bis 3 (reduziert bis oberhalb der Knöchel oder abwesend an den Zehen) begutachtet, sodass sich in diesem Teil ein maximaler Punktwert von 15 ergibt. Eine maximale Beeinträchtigung entspricht demnach einer Gesamtpunktzahl von 33 Punkten (Bril 2009).

Des Weiteren wurden den Patienten drei Fragebögen ausgehändigt: der Neuropathic Pain Scale Inventory (NPSI) und der Graded Chronic Pain Scale (GCPS) zur systematischen und standardisierten Schmerzerfassung, sowie die Allgemeine Depressionsskala (ADS) zum Screening psychischer Symptome (jeweils deutsche Version).

Der NPSI erfragt über einen Zeitraum von 24 Stunden in vier Unterbereichen (Spontanschmerzen, Schmerzattacken, evozierte Schmerzen und

Gefühlsstörungen) Schmerzqualität und-häufigkeit in Skalen von 0 (nicht vorhanden) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Schmerz), woraus sich ein Gesamtscore (maximal 1) sowie vier Teilbereichsscores errechnen lassen (Bouhassira 2004, Sommer 2011).

Im GCPS werden über die letzten vier Wochen die Schmerzstärke von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Schmerz) sowie die schmerzbedingte Beeinträchtigung im Alltag von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (unmöglich) in sieben Fragen ermittelt. Daraus lassen sich Scores zur Schmerzstärke (maximal 100 Punkte) und Behinderung (maximal 6 Punkte) errechnen (Von Korff 1992).

Zum Screening komorbider depressiver Symptome wurde der ADS eingesetzt. In diesem Fragebogen werden in 20 Fragen depressive Symptome (z.B. Schlafstörungen, Konzentrationsprobleme, Appetitlosigkeit) in der letzten Woche anhand von vier Kategorien (selten/nie: 0 Punkte, manchmal: 1 Punkt, öfters: 2 Punkte, meistens: 3 Punkte) erhoben (Radloff 1977). Ab einer Gesamtzahl von mehr als 16 Punkten bestehen Hinweise auf eine Depression und es sollten weiterführende Untersuchungen dahingehend erfolgen. Bei Schmerzpatienten wird eine Anhebung der Grenze auf 23 Punkte diskutiert.

## **2.1.2 Einschlusskriterien und Untersuchungen bei Patienten mit M. Fabry**

Insgesamt wurden 60 Patienten mit M. Fabry (27 Männer, 33 Frauen) in die Studie und die Datenauswertung eingeschlossen. Die Patienten wurden über das Würzburger Fabry Zentrum für interdisziplinäre Therapie (FAZIT) im Rahmen ihres Aufenthalts am Universitätsklinikum Würzburg rekrutiert. Einschlusskriterien waren Alter  $\geq 16$  Jahre, genetisch nachgewiesener M. Fabry und kein Herz- oder Gehirnschrittmacher, Epilepsie oder residuelle zentralnervöse Symptome (wie z.B. nach Schlaganfall).

### **2.1.2.1 Untersuchungen am Universitätsklinikum Würzburg**

In der Neurologischen Klinik wurden alle Patientendetailliert anamnestiziert und klinisch-neurologisch untersucht, zudem erfolgten eine Neurographie des N. suralis (siehe 2.1.1.1), eine QST (siehe 2.1.1.1) und eine Hautbiopsie. Die

Hautbiopsie wurde nach den in 2.1.1.1 beschriebenen Kriterien durchgeführt, allerdings erfolgte die Entnahme der proximalen Biopsie nicht am Oberschenkel sondern am Rücken, um ein Hautprobe aus einem sicher symptomfreien Areal zu erhalten, die zudem möglichst stammnah ist mit entsprechenden laborinternen Normwerten von  $20 \pm 5$  Fasern/mm<sup>2</sup>.

Zudem erfolgten im Rahmen des Aufenthalts am FAZIT internistische Untersuchungen. So wurde die GFR bestimmt. Diese dient als Marker der Nierenfunktion zur Einschätzung der Krankheitsschwere bei M. Fabry (Üçeyler 2013a). Bei einem Abfall der GFR unter 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> gilt die Nierenfunktion als eingeschränkt (Schiffmann 2009, Üçeyler 2011). Zudem erfolgten eine Echokardiographie und eine Langzeit-EKG-Messung zur Untersuchung möglicher kardialer Manifestationen der Erkrankung.

### **2.1.2.2 Klinische Scores und Fragebögen**

Zur Einschätzung der Krankheitsschwere bezogen auf die kardiale Beteiligung wurde der Subscore zur kardiovaskulären Beteiligung des Mainz Severity Score Index (MSSI) verwendet. Dabei werden für die Dicke der Herzmuskulatur, Herzklappeninsuffizienzen, EKG-Auffälligkeiten, Bluthochdruck und Schrittmacher-Erhalt Punkte vergeben, wobei eine Punktzahl von 20 eine maximale kardiale Beeinträchtigung anzeigt (Whybra 2004).

Alle Patienten erhielten zudem drei Fragebögen (siehe 2.1.1.1): den NPSI in modifizierter Form für die letzten vier Wochen, um den episodischen Schmerz bei M. Fabry besser erfassen zu können (Üçeyler et al. 2014), sowie den GCPS und ADS in oben beschriebener Form.

## **2.2 Kontrollgruppe**

Im Zeitraum von Februar 2012 bis Dezember 2013 wurden insgesamt 58 gesunde Kontrollpersonen (30 Männer, 28 Frauen) rekrutiert. Die Rekrutierung erfolgte an der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg, der Universitäts-Augenklinik Würzburg, sowie im Bekannten- und Freundeskreis der Patienten

und der Untersucherin. Alle Studienteilnehmer wurden schriftlich und mündlich über die Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

### **2.2.1 Einschlusskriterien und Untersuchungen bei der Kontrollgruppe**

Eingeschlossen wurden Probanden  $\geq 18$  Jahre mit den folgenden Einschränkungen: keine bekannten neurologischen Erkrankungen, insbesondere keine PNP und keine Schmerzen, kein Herz- oder Gehirnschrittmacher und kein Diabetes mellitus.

Zum Ausschluss einer subklinischen Beeinträchtigung des peripheren Nervensystems wurde bei allen Kontrollpersonen eine Neurographie des N. suralis durchgeführt. Als gesund galten dabei gemäß laborinterner Normwerte Patienten mit einer NLG von  $\geq 40$  m/s und einer sensiblen Reizantwortamplitude von  $\geq 10\mu\text{V}$  (über 65 Jahre:  $\geq 5\mu\text{V}$ ). Des Weiteren wurde bei allen Kontrollpersonen eine QST am linken Fuß und linken Gesicht durchgeführt (siehe 2.1.1.1), die mit den Normwerten nach Magerl (Magerl 2010) verglichen wurden.

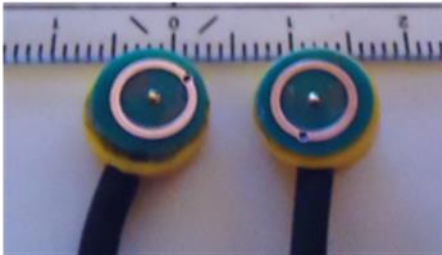
Zudem füllten die Kontrollpersonen ebenfalls den NPSI-, GCPS- und ADS-Fragebogen aus; hierbei durften sich keine Hinweise auf chronische Schmerzen, neuropathische Schmerzen und Depression ergeben.

### **2.3 Elektrisch evozierte Schmerz-assoziierte Potenziale**

Die Ableitung elektrisch evozierter Schmerz-assoziiierter Potenziale (pain-related evoked potentials, PREP) erfolgte nach den in der Literatur beschriebenen Kriterien (Katsarava 2006a, Üçeyler 2013a, Üçeyler 2013b).

Zur elektrischen Stimulation der A-delta-Nervenfasern wurden speziell hierzu angefertigte konzentrische Elektroden verwendet (Inomed Medizintechnik GmbH, Lübeck, Germany). Diese Elektroden haben durch die konzentrische Form einen sehr kleinen Abstand zwischen Anode und Kathode, sodass nur geringe Stromstärken bis ca. 2,4 mA nötig sind, um eine ausreichend starke Reizung der A-delta-Fasern bei geringer Eindringtiefe (d.h. ohne dick-bemerkte Nervenfasern der tieferen Hautschichten zu stimulieren) zu erzielen (siehe

Abbildung 3). Diese Stimulation ruft bei den Probanden ein Nadelstich-artiges-Gefühl hervor, das typisch für eine Stimulation der A-delta-Fasern ist. Eine Kostimulation der C-Fasern kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden, jedoch wird weder eine hierfür typische Wärme-Empfindung induziert, noch wird eine Reizantwort einer entsprechend langen Latenz aufgezeichnet (Kaube 2000, Katsarava 2006a).

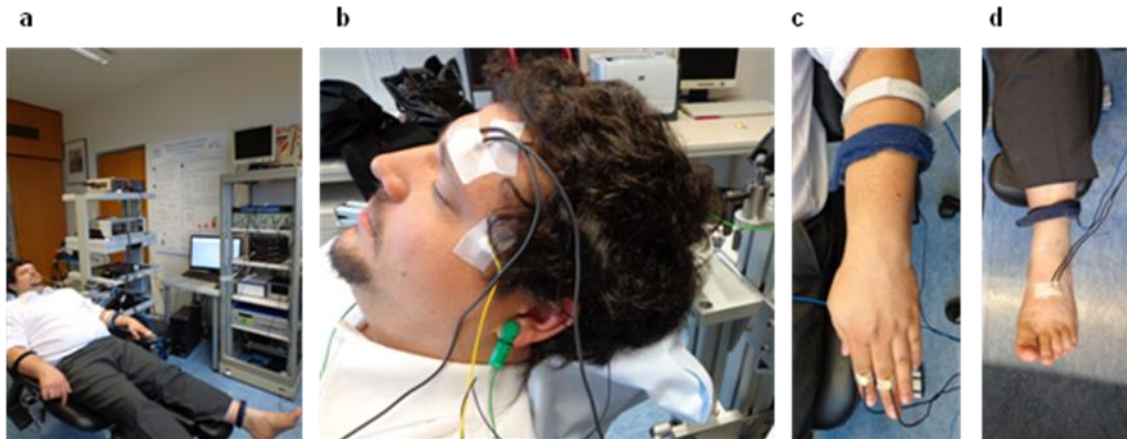


**Abbildung 3:** Konzentrische Stimulationselektroden zur Stimulation der small fibers bei der Ableitung von pain-related evoked potentials (PREP); Nadelkathode innen, Ringanode außen.

Zur Durchführung der Messungen nahmen die Probanden auf einem bequemen Untersuchungsstuhl in halb-liegender Position in einem ruhigem Raum Platz. Den Versuchsaufbau zeigt Abbildung 4a.

Die Stimulation erfolgte mittels zwei konzentrischer Elektroden an folgenden Stellen jeweils rechts und links: an der Stirn 1cm mittig über der Augenbraue, dorsal an der zweiten Phalanx des Zeige- und Mittelfingers und mittig am Fußrücken. Die beiden Elektroden wurden dabei in einem Abstand von 1,5 cm horizontal nebeneinander auf intakte Haut aufgeklebt (Abbildung 4b-d). Die Haut wurde zuvor mit abrasiver Paste (Epicont, GE Medical Systems Information Technologies GmbH, Freiburg, Deutschland) gereinigt. Die Ableitung erfolgte über eine subkutan angelegte Nadelelektrode (Suzhou Medical Appliance Factory, Suzhou, China) über Cz; als Gegenpol wurden Clip-Elektroden an beiden Ohrläppchen verwendet. Die Ableitung wurde dreifach verstärkt; es wurden drei Erdungen an den Unterarmen des Patienten (zwei zum Verstärker, eine Raumerdung) angebracht. Vor jeder Messung wurde die Hauttemperatur an der entsprechenden Stelle kontrolliert und ggf. auf über 32°C erwärmt. Zur Kontrolle der mimischen Muskulatur als mögliche Artefaktquelle wurden zwei Elektroden 1 cm lateral des linken Augenwinkels

und über dem linken M. occipitofrontalis 2 cm unter dem Haaransatz befestigt. Diese Ableitung erfolgte geschützt durch eine weitere Erdung am Unterarm des Probanden in einer zweiten Aufzeichnung parallel zur eigentlichen Ableitung.



**Abbildung 4:** a: Versuchsaufbau zur Ableitung von PREP (pain related evoked potentials), Gesamtübersicht des Probanden in liegender Position. b: Position der konzentrischen Elektroden am Kopf, sowie der Elektroden zur Ableitung der mimischen Muskulatur und der Referenzelektrode am Ohr. c: Position der Elektroden an der Hand, dorsal an der 2. Phalanx des Zeige- und Mittelfingers, d: Position der Elektroden am Fuß, mittig am Fußrücken.

Vor Beginn der Messung erfolgte zunächst die Bestimmung der individuellen Schmerzschwelle. Hierzu wurden einzelne Stromimpulse in randomisiertem Abstand von 10-15 Sekunden von 0 mA in um jeweils 0,1 mA aufsteigender Reihe verabreicht. Der jeweils erste und letzte vom Probanden als „nadelstichtartiger“ Reiz empfundene Wert wurde in zwei Serien ermittelt und der Mittelwert der vier Werte errechnet. Die Stimulation erfolgte mit dem Doppelten dieses Wertes, jedoch mit maximal 2,4 mA, um die Reizung von A-beta-Fasern zu vermeiden.

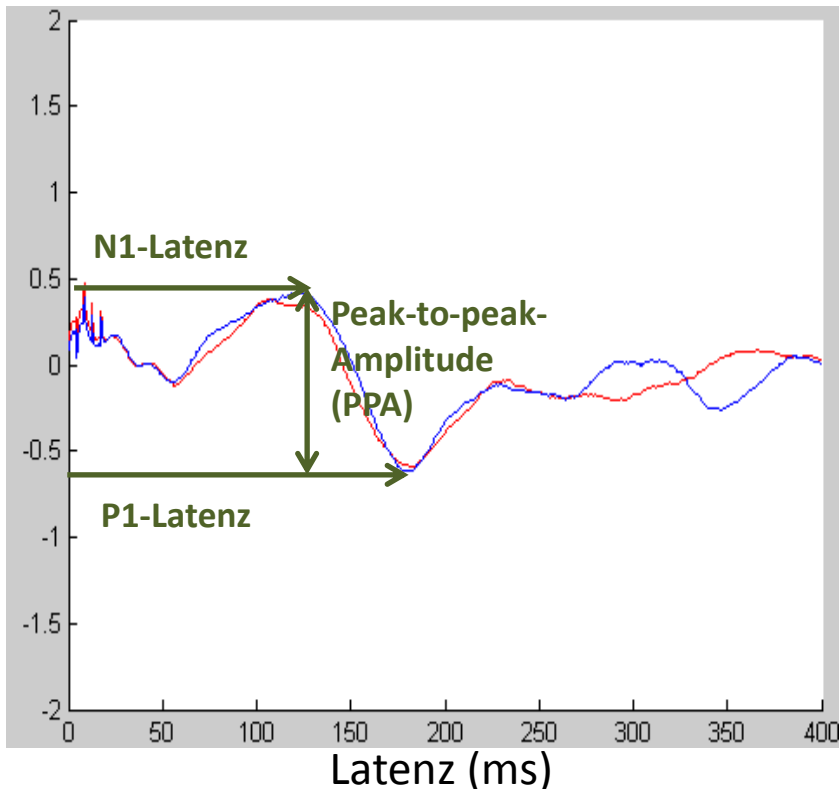
Vor Beginn jeder Messung wurden die Probanden aufgefordert, ruhig und entspannt mit leicht geschlossenen Augen zu liegen und in Gedanken die Anzahl der verabreichten Impulse mitzuzählen. Dies gewährleistete eine konstante Konzentration und vergleichbare Ableitungsbedingungen für alle Versuchsteilnehmer. Außerdem wurden die Probanden darauf hingewiesen, dass die Messung bei zu starken Schmerzen oder Unwohlsein jederzeit abgebrochen werden kann. Die Stimulation erfolgte 20 Mal in randomisiertem



Abstand von 15 bis 17 Sekunden als Triple-Puls von jeweils 0,5 Sekunden Länge. Nach jeder Messung wurden die Probanden zudem um eine Einschätzung der Schmerzhaftigkeit der Impulse auf der Numerischen Rating Skala (NRS, von 0 bis 10, 0 bedeutet hierbei keine Schmerzen und 10 steht für den schlimmsten vorstellbaren Schmerz) gebeten und diese notiert. Zählte ein Proband weniger als 15 der Impulse bei einer Messstärke von weniger als 2,4 mA wurden die Schwellenbestimmung und die Messung wiederholt. Zudem wurde auf dem Testbogen eine subjektive Einschätzung der Untersucherin hinsichtlich der Compliance des Patienten, der technischen Durchführung und anderer Auffälligkeiten, wie z.B. der Hautbeschaffenheit oder des Umgebungslärms, notiert.

Im Anschluss an die regulären Messungen erfolgte eine weitere Messung zur Errechnung der Nervenleitgeschwindigkeit. Hierzu wurde an einem Unterschenkel in der Mitte zwischen Malleolus lateralis und Patellaspitze über dem M. tibialis anterior 2cm lateral der Tibiakante stimuliert. Anschließend wurde die Strecke zwischen dem Stimulationsort am Fuß zur Berechnung nach Auswertung notiert. Die Nervenleitgeschwindigkeit errechnet sich aus der Formel  $v(\text{Geschwindigkeit}) = s(\text{Strecke})/t(\text{Zeit})$  in m/s.

Die Auswertung der Messungen erfolgte verblindet mittels Matlab-Software (matlab R2008b 7.7.0.471, The MathWorks Inc., Natick, USA). Dabei wurden zunächst fehlerhafte Messungen (z.B. mit Bewegungs- oder technischen Artefakten) eliminiert. Anschließend wurden jeweils die ersten zehn und die zweiten zehn Messungen gemittelt und als zwei Kurven dargestellt. Eine Auswertung erfolgte nur, wenn das Potential reproduzierbar war. Die Auswertung erfolgte anhand der N1-Latenz, der P1-Latenz und der peak-to-peak Amplitude (PPA) (siehe Abbildung 5).



**Abbildung 5:** Beispiel für die Darstellung von PREP (pain-related evoked potentials) zur Auswertung in Matlab. Die blaue Kurve stellt die ersten zehn, die rote Kurve die zweiten zehn Messungen dar. Angegeben sind N1- und P1-Latenz (Latenz bis zum ersten negativen und positiven Peak) sowie die peak-to-peak Amplitude (PPA).

Die technische Qualität des Potentials wurde anhand definierter Kriterien eingeschätzt; war eine Auswertung nicht möglich, wurde je nach Grund ebenfalls eine Kategorie vergeben. Die verschiedenen Kategorien zeigt Tabelle 3.

<b>1a</b>	Keine Auswertung möglich	In beiden Kurven kein Potential erkennbar, Reizartefakt erkennbar, kein technisches Artefakt
<b>1b</b>	Keine Auswertung möglich	Nur in einer Kurve Potential erkennbar, Reizartefakt in beiden Kurven erkennbar, kein technisches Artefakt
<b>1c</b>	Keine Auswertung möglich	Technisches Artefakt oder kein Reizartefakt erkennbar
<b>2a</b>	Auswertung möglich	>1 reproduziertes Potential mit unterschiedlichen Latenzen; Entscheidung für das der anderen Seite entsprechende
<b>2b</b>	Auswertung möglich	Kurven nicht völlig deckungsgleich (in Amplitude oder Latenz)
<b>2ci</b>	Auswertung möglich	>5 ausgeschlossene Ableitungen wegen technischen Artefakten
<b>2cii</b>	Auswertung möglich	>5 ausgeschlossene Ableitungen wegen nicht-

		sichtbarem Potential
<b>2ciii</b>	Auswertung möglich	>5 ausgeschlossene Ableitungen wegen hohem Potentialabgang
<b>2civ</b>	Auswertung möglich	>5 ausgeschlossene Ableitungen wegen offensichtlich zu großer Differenzen zu anderen Ableitungen (unplausible Potentiale)

**Tabelle 3:** Kategorien zur Auswertung der PREP-Potentiale (pain-related evoked potentials): Begründung für nicht auswertbare Messungen und Angabe von Einschränkungen in der Auswertung.

## 2.4 Testung vor und nach Qutenza®-Applikation

Bei fünf gesunden Probanden im Alter von 24 bis 30 Jahren (drei Männer, zwei Frauen) wurde nach einem gesonderten Versuchsprotokoll eine Testung der PREP-Messung vor und nach Applikation eines 8%igen Capsaicin-Pflasters (Qutenza®, Astellas, München, Deutschland) durchgeführt. Capsaicin führt zu einer selektiven Degeneration der A-delta und C-Fasern, wohingegen die A-beta-Faser-Funktion weitgehend unbeeinträchtigt bleibt, und wird hier als Modell einer small fiber Neuropathie verwendet (Nolano 1999, Khalili 2001). Eine einstündige Applikation eines 8%igen Capsaicin-Pflasters führt zu einer Reduktion der IENFD um ca. 60% (Malmberg 2004). Zu Beginn wurde an den standardisierten Stellen (zweite und dritte Phalanx des Zeige- und Mittelfingers) an beiden Händen eine PREP-Messung nach den oben genannten Maßgaben (siehe 2.3) durchgeführt. Die dominante-Hand fungierte dabei als Kontroll-Hand zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit der Messungen. Anschließend wurde mit Hilfe eines von Frey Filaments der Stärke 0,25mN die Funktion der A-beta-Fasern an gleicher Stelle getestet. Anschließend wurde die Messstelle der nicht-dominanten Hand für eine Stunde mit 2,5%iger Lidocain-/ 2,5%iger Prilocain-Lokalanästhetikum-Creme (Emla, AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland) unter Okklusivverband vorbereitet. Die Creme-Reste wurden abgewaschen und das Capsaicin-Pflaster für eine Stunde appliziert. Danach wurde die Hand erneut abgewaschen und nach zwei Stunden Wartezeit eine erneute PREP-Messung und von Frey Haar-Testung beider Hände durchgeführt. Die Messungen wurden nach weiteren drei und sieben Tagen wiederholt. Parallel wurden die Probanden um eine Einschätzung der

Capsaicin-Wirkung zu den verschiedenen Messpunkten und im Zeitverlauf gebeten.

Analog zu den beschriebenen PREP-Messungen bei gesunden Probanden vor und nach Qutenza®-Applikation wurde bei drei Patienten, die Qutenza® im Rahmen der Therapie ihrer neuropathischen Schmerzen bei SFN an den Fußsohlen erhielten, die PREP-Messung vor Auftragen des Pflasters und zwei Stunden danach durchgeführt. Die Stimulation erfolgte dabei mittig am Übergang zwischen Fußballen und Fußgewölbe.

## 2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung aller Daten erfolgte mittels IBM SPSS Software Version 22 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland). Alle Tests wurden zweiseitig ausgeführt, als signifikant wurden Ergebnisse bei  $p < 0,05$  gewertet. Alle Daten waren nicht-normalverteilt und unabhängig, es wurden zur Auswertung Mann-Whitney-Test und Spearman-Rang-Analyse verwendet. Die grafische Darstellung erfolgte mittels Boxplot und Streudiagramm.

Bei der Auswertung der PREP-Messdaten PPA, N1-Latenz und P1-Latenz erfolgte die Auswertung jeweils mit dem Mittelwert der rechten und linken Seite, nachdem ein Unterschied der beiden Seiten ausgeschlossen wurde.

## 2.6 Geräte und Materialien

Gerät	Beschreibung	Firma
Digitimer DS7A	Stimulator	Digitimer Ltd., Hertfordshire, England
CED 1902	Vorverstärker	Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, England
CED 1902-10	Verstärker	Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, England

**Tabelle 4:** Technische Geräte

<b>Software</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Firma</b>
Signal 5.04	Datenaufzeichnung	Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, England
MatlabR2008b 7.7.0.471	Auswertung	The MathWorks Inc., Natick, USA
IBM SPSSStatistics 22	Statistische Auswertung	IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland

**Tabelle 5:** Software

<b>Material</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Firma</b>
Akupunkturnadeln	Subkutane EEG-Ableitung, 20x15nm	Suzhou Medical Appliance Factory, Suzhou, China
Synapse Conductive Electrode Cream	Kontaktcreme für Elektroden	MED-TEK/SYNAPSE, Arcadia, USA
Epicont	Abrasives Paste	GE Medical Systems Information Technologies GmbH, Freiburg, Deutschland
Qutenza®	Capsaicin-Pflaster	astellas, München, Deutschland
Emla	Lokalanästhetikum-Creme	AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland

**Tabelle 6:** Verbrauchsmaterialien

## **3. Ergebnisse**

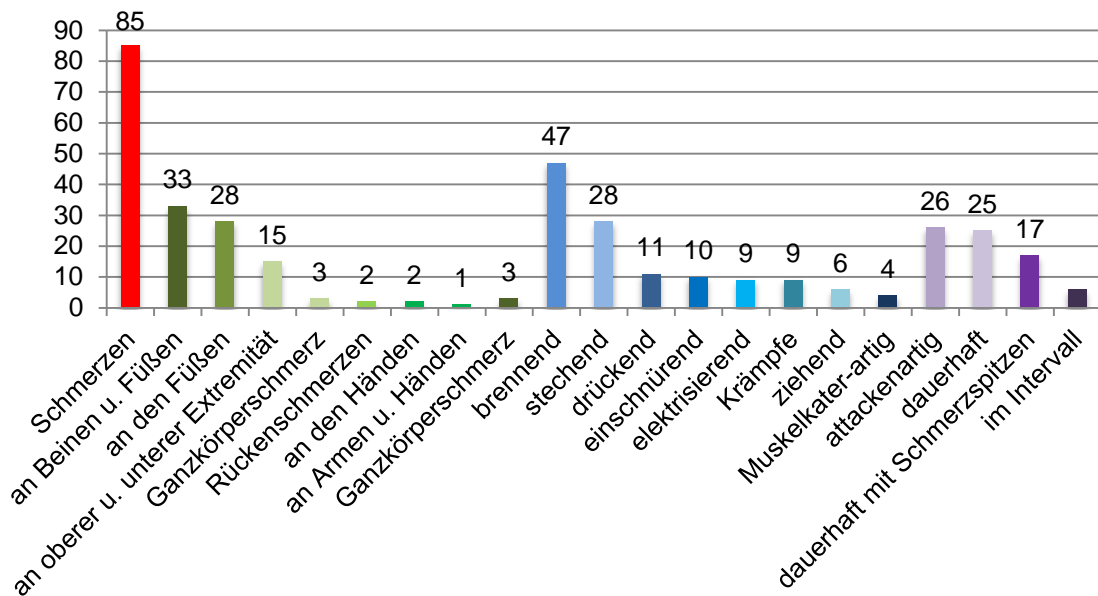
### **3.1 PNP-Patienten**

#### **3.1.1 Klinisches Bild**

##### **3.1.1.1 Schmerzanamnese**

Insgesamt litten 85/108 (79%) der PNP-Patienten unter neuropathischen Schmerzen (siehe Abbildung 6). 33/85 (39%) hatten die Schmerzen an den Beinen und Füßen und weitere 28/85 (33%) nur an den Füßen. Nur an den Armen und Händen hatte 1/85 (1%) Patienten Schmerzen, nur an den Händen 2/85 (2%). An Armen und Beinen hatten weitere 15/85 (17%) Schmerzen, 3/85 (3%) gaben Ganzkörperschmerzen an und 2/85 (2%) der Patienten Rückenschmerzen. Bei 19/85 (22%) strahlten die Schmerzen in andere Körperregionen aus.

Davon beschrieben 47/85 (55%) diese als brennend, 28/85 (33%) als stechend, 11/85 (13%) als drückend, 9/85 (11%) als elektrisierend (oder „einschießend wie ein Stromschlag“), 10/85 (12%) als einschnürend (oder „wie ein Schraubstock“), 6/85 (7%) als ziehend und 4/85 (5%) als Muskelkater-artig. Zudem litten 9/85 (11%) Patienten unter Krämpfen. Bei 26/85 (31%) Patienten kam der Schmerz attackenartig und 25/85 (29%) litten dauerhaft unter Schmerzen. Bei 17/85 (20%) Patienten war der Schmerz dauerhaft vorhanden mit intermittierenden Schmerzspitzen. 7/85 (8%) Patienten litten unter Schmerzen, die wellenförmig in längeren Intervallen auftraten und wieder verschwanden.



**Abbildung 6:** Charakterisierung der Schmerzen der PNP-Patienten, Angabe der jeweiligen Patienten (n), Mehrfachnennung möglich. Es litten 85/108 Patienten unter Schmerzen, Darstellung der Lokalisation, Qualität und des zeitlichen Verlaufs.

Zudem wurden verschiedenste Auslöser für die Schmerzen benannt. 18/85 (21%) Patienten bekamen Schmerzen bei Belastung, bei 17/85 (20%) traten diese beim Laufen auf. Manche Patienten reagierten auf eine Änderung der Körperposition mit Schmerzen (6/85 (7%) im Sitzen, 2/85 (2%) im Liegen). Auch die Tageszeit spielte eine Rolle: bei 3/85 (3%) traten die Schmerzen morgens auf, bei 1/85 (1%) abends und bei 6/85 (7%) nachts. 8/85 (9%) Patienten bekamen Schmerzen in Ruhe. 5/85 (6%) Patienten reagierten auf Kälte und 4/85 (5%) auf Wärme, bei 3/85 (3%) spielte Wetterumschwung eine Rolle. 11/85 (13%) reagierten auf Berührung oder Druck mit Schmerzen. Bei 2/85 (2%) Patienten war die Ernährung ein Auslöser. Jeweils ein (1%) Patient beschrieb Schmerzen bei niedrigem Blutdruck, nach einer Impfung, bei psychischer Belastung und bei Vibration.

Eine nicht-medikamentöse Besserung der Schmerzen erfuhren 8/85 (8%) Patienten durch Kälte und 5/85 (9%) durch Wärme. Bei 8/85 (8%) half Ruhe, bei 2/85 (2%) Meditation, bei einem (1%) Akupressur und bei einer (1%) Pediküre. Bewegung half bei 9/85 (11%), „Beine hochlegen“ bei 5/85 (6%),

sitzen bei 2/85 (2%) und bei einem (1%) eine Positionsänderung. Bei 2/85 (2%) half Druck auf die schmerzende Stelle und eine (1%) konnte durch eine Ernährungsumstellung die Schmerzen bessern.

Als Begleiterscheinung trat in 12/108 (11%) der Fälle vermehrtes Schwitzen auf, bei 3/108 (3%) vermindertes Schwitzen und bei 3/108 (3%) geschwollene Füße bzw. Hände. 8/108 (7%) Patienten litten unter kalten Füßen, 22/108 (20%) unter trockener Haut und 6/108 (6%) unter geröteter Haut. Bei 6/108 (6%) nahm die Behaarung ab, 3/108 (3%) zeigten eine vermehrte Behaarung, jeweils 1/108 (1%) Petechien, vermehrte Hornhaut, Wundheilungsstörung oder vermehrt Druckstellen.

### **3.1.1.2 Klinische Untersuchung und Scores**

In der klinisch-neurologischen Untersuchung zeigten alle Patienten mindestens eine Auffälligkeit.

In der standardisierten Kraftprüfung ergab sich ein Normalbefund (60 Punkte in der Gesamtsumme) bei 39/108 (36%) der Patienten. Der Median der Summenwerte des Armes betrug 30/30 (22-30), der Summenwerte des Beines 29/30 (9-30) und der Gesamtsumme 58/60 (33-60).

Der ODSS lag bei 102 PNP-Patienten vollständig vor. Der Median der Punkte an den Armen lag bei 0/5 (0-4), an den Beinen bei 2/7 (0-7) und gesamt bei 2/12 (0-11).

Der Symptomteil des TCNS lag bei 102, der Untersuchungsteil bei 50, der Gesamtscore bei 49 Patienten vollständig vor. Der Median der Punkte im Symptomteil lag bei 11/18 (1-18), im Untersuchungsteil bei 10/15 (0-15) und im Gesamtscore bei 21/32 (3-32). Von den komplett vorhandenen Untersuchungen zeigten nur zwei Patienten keine Auffälligkeiten in der Untersuchung, ebenso zeigten von den nur teilweise vorhanden Untersuchungen nur zwei Patienten keine Auffälligkeiten in den durchgeführten Untersuchungen.



### 3.1.1.3 Fragebögen

Der NPSI lag von 103, der GCPS von 102 und der ADS von 99 PNP-Patienten vollständig ausgefüllt vor. Von den Kontrollen lagen alle Fragebögen vollständig ausgefüllt vor. Eine Übersicht über die Ergebnisse der Fragebögen gibt Tabelle 7.

	<b>PNP-Patienten</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>NPSI: Summe</b>	0,2 (0-0,8)	0 (0-0,3)	p<0,001
<b>NPSI: Brennen</b>	0,2 (0-1)	0 (0-0,4)	p<0,001
<b>NPSI: Druck</b>	0,1 (0-1)	0 (0- 0,4)	p<0,001
<b>NPSI: Attacken</b>	0,2 (0-1))	0 (0-0,5)	p<0,001
<b>NPSI: evozierte Schmerzen</b>	0 (0-1)	0 (0-0,4)	p<0,001
<b>NPSI: Par/Dysästhesien</b>	0,4 (0-1)	0 (0-0,4)	p<0,001
<b>GCPS: Intensität</b>	40 (0-90)	0 (0-40)	p<0,001
<b>GCPS: Behinderung</b>	1 (0-6)	0 (0-2)	p<0,001
<b>GCPS: Grad</b>	1 (0-4)	0 (0-16)	p<0,001
<b>ADS</b>	13 (0-50)	5 (0-22)	p<0,001

**Tabelle 7:** Übersicht über die Ergebnisse der Fragebögen NPSI (Neuropathic Pain Scale Inventory), GCPS (Graded Chronic Pain Scale) und ADS (Allgemeine Depressionsskala) mit ihren jeweiligen Subscores. Angabe des Medians (Minimum-Maximum). Die PNP (Polyneuropathie)-Patienten zeigten in allen Kategorien eine höhere Punktzahl als die Kontrollgruppe (n=58) (p<0,001). (PNP-Patienten NPSI: n=103, GCPS: n=102, ADS: n=99)

Die PNP-Patienten erreichen in allen Kategorien der drei Fragebögen eine höhere Punktzahl als die Kontrollen (p<0,001).

Im ADS erreichten 4 Kontrollpatienten eine Punktzahl von >16, was ein Hinweis auf depressive Symptome sein kann. Von den PNP-Patienten erreichten 44 (44%) diese Punktzahl.

### 3.1.2 PNP Diagnostik

#### 3.1.2.1 Elektrophysiologische Leitungsstudien

Die Neurographie des N. suralis zeigte bei 32/108 (30%) der Patienten keine Reizantwort. Die mediane Amplitude des sensiblen Nervenaktionspotentials (SNAP) der auswertbaren Messungen lag bei 5,7 (0,9-31,4)  $\mu\text{V}$ , die NLG bei 42,6 (25,8-65,3) m/s. Die Neurographien der Kontrollpersonen waren durchweg auswertbar, die mediane SNAP lag bei 14,6 (5,1-44,9)  $\mu\text{V}$ , die NLG bei 52,1 (40,4-65,9) m/s.

Die motorische Neurographie des N. tibialis war bei 98/107 (92%) der Patienten auswertbar. Die Tibialis-SEP waren bei 48/77 (62%) der Patienten auf mindestens einer Seite auswertbar. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 8.

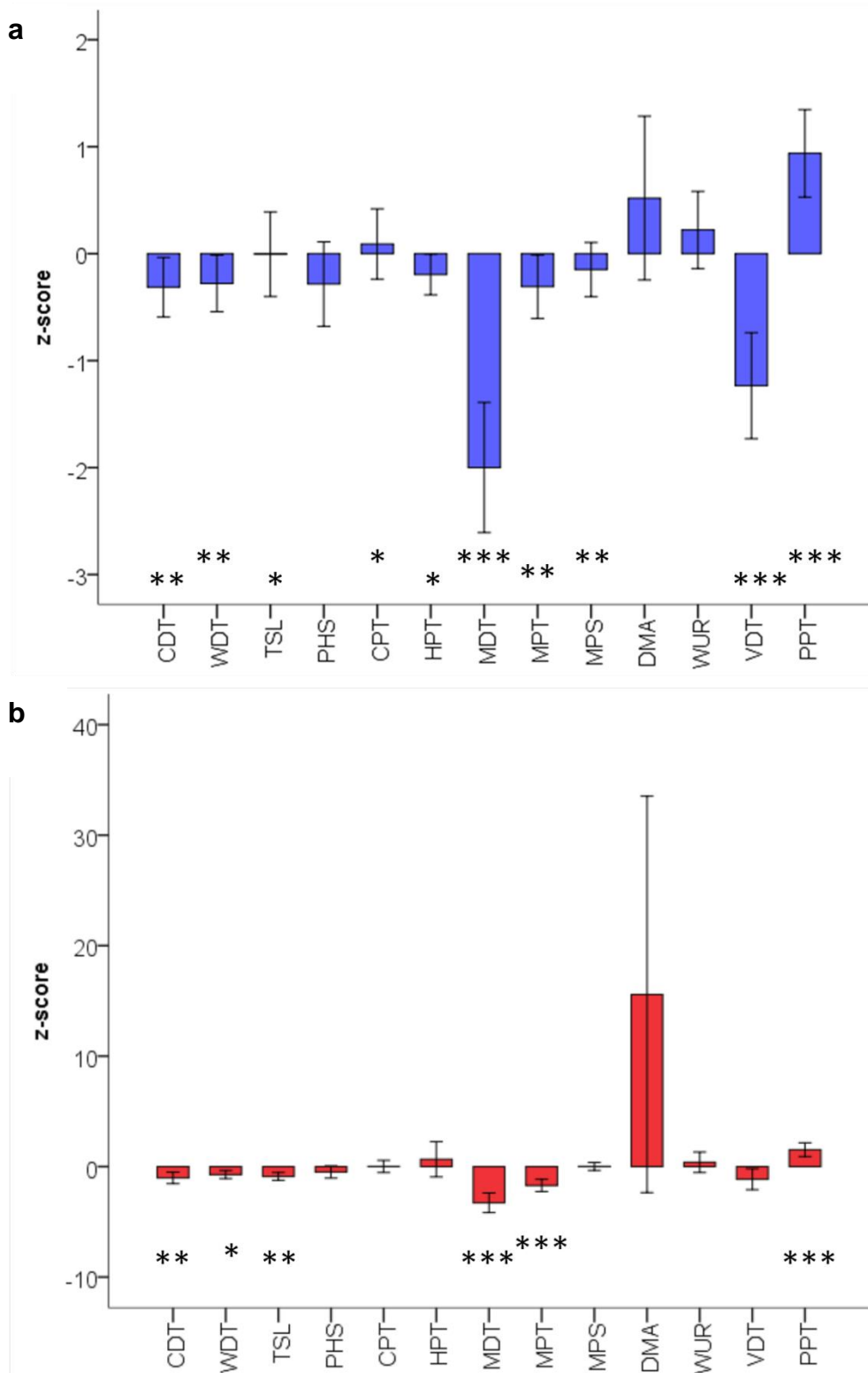
N. tibialis				Tibialis-SEP		
Proximale Amplitude ( $\mu\text{V}$ )	Distale Amplitude ( $\mu\text{V}$ )	dmL (ms)	NLG (m/s)	N 35 (ms)	P 40 (ms)	Amplitude ( $\mu\text{V}$ )
2,7 (0,01-26)	4,4 (0,01-30,4)	4,4 (2,8-15,6)	38,1 (10,6-55,4)	40,2 (31,4-63,9)	49,1 (35,2-72)	0,6 (0,1-2,7)

**Tabelle 8:** Übersicht über die Daten der Neurographie des N. tibialis und der Tibialis-SEP der PNP-Patienten. Angabe des Medians (Minimum, Maximum) der auswertbaren Messungen. Für die Tibialis-SEP Angabe des Mittelwerts beider Seiten.

#### 3.1.2.2 QST

Die Auswertung der QST erfolgte für Männer und Frauen getrennt, da diese unterschiedliche Normwerte aufweisen. Das Profil der z-scores (siehe 2.1.1.1) zeigt Abbildung 7. Die männlichen Patienten hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine eingeschränktere small fiber Funktion in der CDT ( $p=0,001$ ), WDT ( $p=0,002$ ), TSL ( $p=0,011$ ), CPT ( $p=0,043$ ) und HPT ( $p=0,027$ ). Zudem zeigten sie eine ebenfalls eingeschränkte MDT ( $p=0,000$ ), MPT

( $p=0,001$ ), MPS ( $p=0,001$ ), VDT ( $p=0,000$ ) und eine höhere PPT ( $p=0,000$ ) als Funktionen der dick-bemerkten Nervenfasern. Die weiblichen Patienten zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine eingeschränkte small fiber Funktion in der CDT ( $p=0,006$ ), WDT ( $p=0,020$ ) und TSL ( $p=0,003$ ). Weiterhin zeigten sie eine ebenfalls eingeschränkte MDT ( $p=0,000$ ) und MPT ( $p=0,000$ ), sowie eine höhere PPT ( $p=0,000$ ).



**Abbildung 7:** z-scores der QST der **a:** männlichen Patienten (n= 57, männliche Kontrollen: n= 26), **b:** weiblichen PNP-Patienten (n=24, weibliche Kontrollen: n= 22). Kontrollen als Nulllinie gesetzt. Angabe des Median mit 95%-Konfidenzintervall. Abkürzungen: CDT: Kälteempfindungsschwelle, WDT: Wärmeempfindungsschwelle, TSL: Empfindungsschwelle für Temperaturunterschiede PHS: Anzahl paradoxer Hitzeempfindungen, CPT: Schmerzschwelle für Kältereize, HPT: Schmerzschwelle für Hitzeereize, MDT: taktile Detektionsschwelle, MPT: mechanische Schmerzschwelle, MPS: Schmerzsensitivität für Nadelstiche, DMA: Allodynie, WUR: wind-up-ratio für Druckschmerz über dem Muskel, VDT: Empfindungsschwelle für Vibration, PPT: Druckschmerzschwelle, \*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001.

### 3.1.2.3 Hautbiopsie

Bei 88/108 (82%) der PNP-Patienten wurde eine distale, bei 67/108 (62%) zusätzlich auch eine proximale Hautbiopsie entnommen. Bei den Kontrollen wurden keine Hautbiopsien entnommen; die Patientenergebnisse wurden mit klinikinternen Normwerten verglichen. Der Median der IENFD in den distalen Biopsien lag bei 2,2 (0-14,7)/mm<sup>2</sup>, in den proximalen Biopsien bei 7,5 (0-21,2)/mm<sup>2</sup>. In 21/88 (24%) distalen Biopsien ließen sich keine Nervenfasern mehr nachweisen. 69/88 (78%) wiesen eine pathologisch verminderte IENFD auf, davon 33/69 (48%) in der distalen und proximalen Biopsie.

### 3.1.3 Diagnosen

In der Zusammenschau aus elektrophysiologischen Messungen und histologischer Beurteilung hatten 50/108 (46%) der PNP-Patienten eine vorwiegend axonale PNP und 30/108 (28%) eine vorwiegend demyelinisierende PNP. Die anderen Patienten hatten entweder eine gemischte PNP oder eine reine SFN.

Eine Aufstellung der ätiologischen Einteilung der Diagnosen der PNP-Patienten zeigt Tabelle 9. Bei 44/108 (41%) ließ sich die Ätiologie nicht eindeutig klären.

Ätiologie	Anzahl
<b>Vaskulitische PNP</b>	<b>9</b>
Systemische Vaskulitis	1
Nicht-systemische Vaskulitis	8

<b>CIAP</b>		<b>4</b>
<b>PIAN</b>		<b>9</b>
<b>CIDP</b>		<b>10</b>
	CIDP + INCAT	7
	CIDP – INCAT	2
	Sensible CIDP	1
<b>MADSAM</b>		<b>6</b>
<b>Anti-MAG-positive NP</b>		<b>4</b>
	Mit IgM	3
	Mit IgA	1
<b>Hereditäre NP</b>		<b>8</b>
	HNPP	4
	CMT 1	1
	CMT 2	1
	Unklare Genetik	2
<b>PNP bei sonstigen Systemerkrankungen</b>		<b>11</b>
	Diabetische Neuropathie	2
	Vitamin B 12-Mangel	2
	Paraneoplastisch bei Colon-Karzinom	1
	Amyloidneuropathie	1
	Urämische PNP	1
	Alkohol-induzierte PNP	1
	PNP bei myelodysplast. Syndrom	1
	PNP bei Rheumatoider Arthritis	1
	Polyradikuloneuritis bei Borreliose	1
<b>SFN</b>		<b>9</b>
	SFN bei Diabetes mellitus	1
	Medikamentös-toxische SFN	1
	SFN bei syst. Lupus erythematodes	1
	SFN unklarer Ätiologie	6
<b>Axonale PNP unklarer Genese</b>		<b>25</b>
<b>Demyelinisierende PNP unklarer Genese</b>		<b>5</b>
<b>Gemischt axonale und demyel. PNP unklarer Genese</b>		<b>8</b>

**Tabelle 9:** Übersicht über die Diagnosen der PNP-Patienten, unter Berücksichtigung der Ätiologie und der klinisch-elektrophysiologischen Präsentation. CIAP: chronische idiopathische axonale Neuropathie, PIAN: progressive idiopathische axonale Neuropathie, CIDP: chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, MADSAM: multifokale erworbene demyelinisierende sensible und motorische Neuropathie, PNP: Polyneuropathie, SFN: small fiber Neuropathie

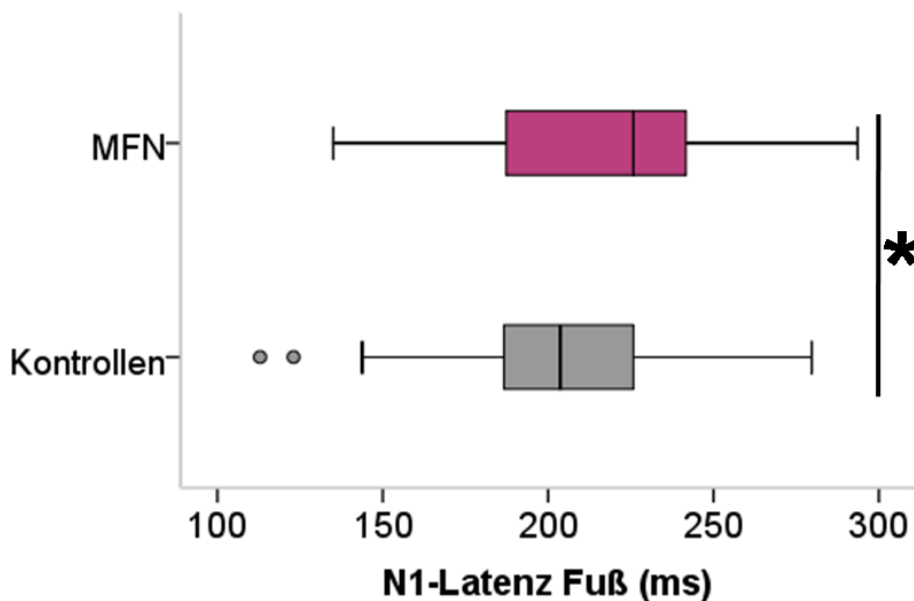
### 3.1.4 PREP-Messung

Der Vergleich aller PNP-Patienten mit der Kontrollgruppe ergab für die N1- und P1-Latenzen sowie die PPA für keinen der untersuchten Stimulationsorte (Gesicht, Hand, Fuß) einen Gruppenunterschied. Patienten mit MFN (n=64) (Hansen 2015) zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine verlängerte N1-Latenz nach Stimulation am Fuß (siehe Abbildung 8). SFN-Patienten (n=5) (Devigili 2008) hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu den anderen Patienten eine höhere PPA nach Stimulation im Gesicht. Eine Übersicht gibt Tabelle 10.

	<b>PNP-Patienten gesamt</b>	<b>MFN- Patienten</b>	<b>SFN- Patienten</b>	<b>Kontroll- gruppe</b>
PPA (mV)	0,364	0,036	0,070	0,039
Gesicht	(0,012 – 0,137)	(0,016 – 0,089)	(0,034 – 0,137)	(0,015 – 0,110)
p-Wert	0,171	0,339	0,029*	
N1-Latenz (ms)	137,3	137,8	139,6	138,9
Gesicht	(66,8 – 167,7)	(68,7 – 165,9)	(124 – 150,7)	(75,6 – 179,7)
p-Wert	0,3	0,273	0,941	
P1-Latenz (ms)	183	181,6	188,5	186,6
Gesicht	(100,9 – 241,9)	(106,5 – 241,9)	(183 – 213,8)	(113,8 – 239,6)
p-Wert	0,196	0,131	0,318	
PPA (mV)	0,036	0,036	0,068	0,039
Hand	(0,017 – 0,129)	(0,017 – 0,144)	(0,034 – 0,099)	(0,015 – 0,099)
p-Wert	0,870	0,968	0,069	
N1-Latenz (ms)	163,6	161,3	165,9	160,4
Hand	(95,9 – 216,1)	(121,2 – 216,1)	(137,8 – 172,8)	(92,6 – 207,8)
p-Wert	0,211	0,445	0,885	
P1-Latenz (ms)	213,6	210,6	221,2	207,4
Hand	(129,0 – 278,3)	(152,5 – 278,3)	(195,9 – 234,6)	(125,8 – 251,6)
p-Wert	0,108	0,319	0,206	

PPA (mV)	0,028	0,030	0,027	0,027
Fuß	(0,004 – 0,084)	(0,016 – 0,055)	(0,022 – 0,043)	(0,014 – 0,069)
p-Wert	0,525	0,942	0,950	
N1-Latenz (ms)	218	225,8	234,1	203,7
Fuß	(135 – 294)	(135 – 293,6)	(182,5 – 290,3)	(112,9 – 279,7)
p-Wert	0,079	*0,045	0,359	
P1-Latenz (ms)	257,1	268,9	261,8	248,4
Fuß	(174,7 – 342,4)	(174,7 – 342,4)	(224 – 331,8)	(148,9 – 315,7)
p-Wert	0,270	0,193	0,327	

**Tabelle 10:** Übersicht der PREP-Messdaten für Patienten mit PNP (n=108), davon mit MFN (n=64) und SFN (n=5) und der Kontrollgruppe im Vergleich (n=49). Angabe des Medians (Minimum – Maximum) und des p-Werts im Vergleich zur Kontrollgruppe. Patienten mit MFN hatten eine verlängerte N1-Latenz nach Stimulation am Fuß. PNP: Polyneuropathie, MFN: mixed fiber neuropathy (Hansen 2015), SFN: small fiber neuropathy (Devigili 2008), PPA: peak-to-peak Amplitude, \*:p<0,05

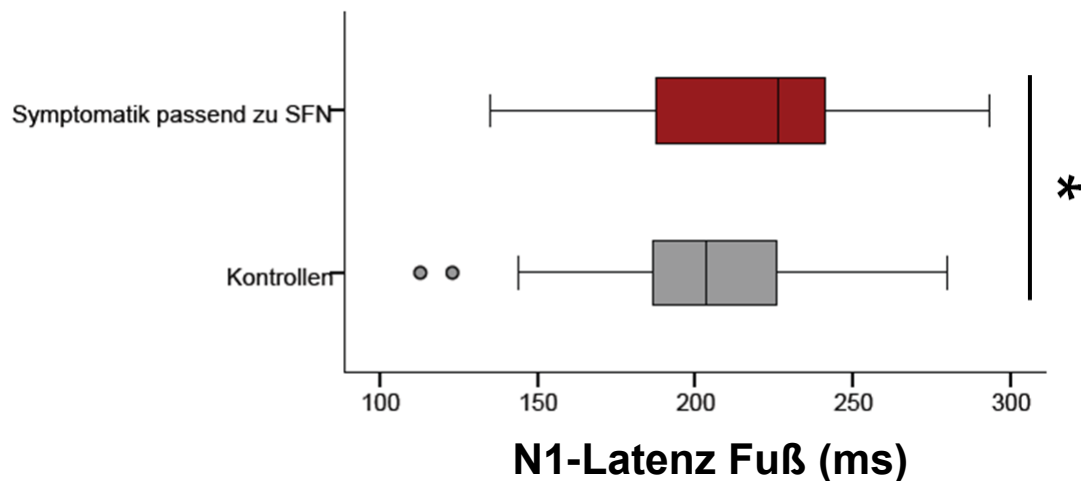


**Abbildung 8:** Verlängerte N1-Latenz nach Stimulation am Fuß bei Patienten mit MFN (n=64) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=49). MFN: mixed fiber Neuropathie, \*: p<0,05.

### 3.1.4.1 Differenzierung anhand des klinischen Bildes

Im weiteren Verlauf wurden die erhobenen PREP-Parameter in verschiedenen Patientensubgruppen mit der Kontrollgruppe verglichen. Patienten, deren

Anamnese auf eine Mitbeteiligung der small fibers deuten ließ (z.B. brennende, distal betonte Schmerzen, n=69), entsprechend den Patienten mit MFN und SFN zusammen, hatten ebenfalls eine verlängerte N1-Latenz nach Stimulation am Fuß (226,3 ms; 135,0-293,6 ms) im Vergleich zu den Kontrollpersonen (203,7 ms; 112,9-279,7 ms;  $p=0,039$ , siehe Abbildung 9).



**Abbildung 9:** verlängerte N1-Latenz nach Stimulation am Fuß bei PNP (Polyneuropathie)-Patienten mit einer klinischen Symptomatik passend zu einer SFN (small fiber Neuropathie, n=69) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=49). \*:  $p<0,05$ .

Der Vergleich der PREP-Parameter zwischen Patienten mit Hinweisen in der klinisch-neurologischen Untersuchung auf eine SFN (z.B. aufgehobene bzw. gestörte kalt-/warm-Diskrimination) mit der Kontrollgruppe ergab für keinen der Stimulationsorte Unterschiede für die erhobenen PREP-Parametern.

Die Scores zur Einschätzung der Krankheitsschwere (MRC, ODSS und TCNS, siehe 2.1.1.2), sowie die Auswertung der Fragebögen (NPSI, GCPS und ADS, siehe 2.1.1.1) ergaben ebenso keine Gruppenunterschiede für die erhobenen PREP-Parameter.

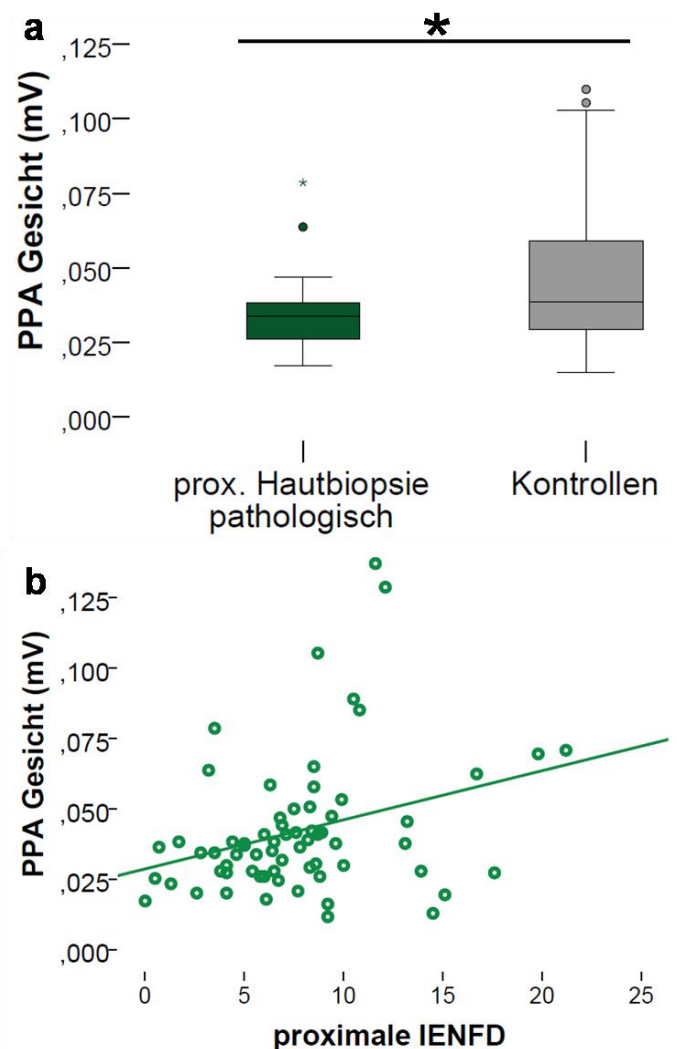
### 3.1.4.2 Differenzierung anhand der Routinediagnostik

Der Vergleich der PREP-Daten von PNP Patienten, die eine pathologische small fiber Funktion in der QST aufwiesen (CDT, WDT und/oder TSL) mit den



Messwerten der gesunden Kontrollgruppe ergab für keinen Stimulationsort einen Gruppenunterschied.

Hingegen hatten Patienten mit reduzierter proximaler IENFD (n=33) eine reduzierte PPA nach Stimulation im Gesicht (0,034 mV; 0,017- 0,079 mV) im Vergleich zu den Kontrollpersonen (0,039 mV; 0,015 – 0,110 mV; p=0,020, siehe Abbildung 10a). Diese korrelierte positiv mit der proximalen IENFD (r=0,305, p=0,012; siehe Abbildung 10b). Bei Patienten mit reduzierter distaler IENFD fanden sich keine Gruppenunterschiede für die erhobenen PREP-Parameter nach Reizung an den drei Stimulationsorten.

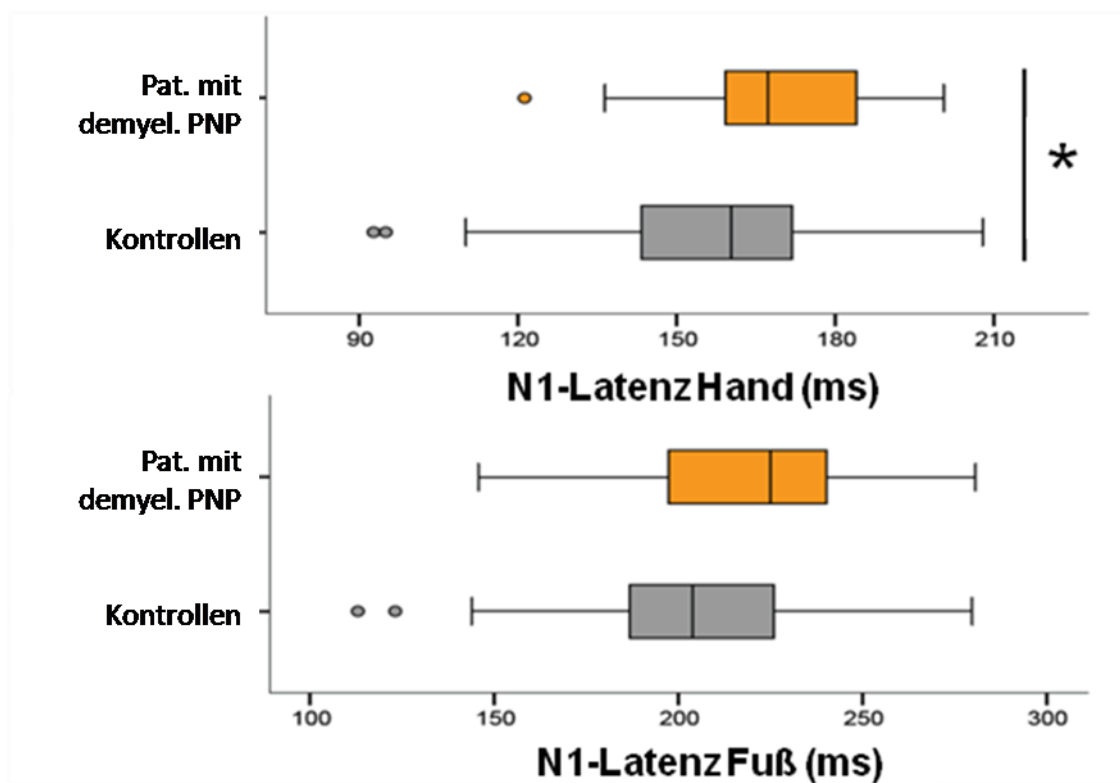


**Abbildung 10:** a: Niedrigere PPA nach Stimulation im Gesicht bei Patienten mit reduzierter proximaler IENFD b: Positive Korrelation zwischen der PPA nach Stimulation im Gesicht und

der proximalen IENFD. PPA: peak-to-peak-Amplitude, IENFD: intraepidermal nerve fiber density, \*  $p < 0,05$ .

### 3.1.4.3 Differenzierung anhand der Diagnosen

Patienten mit elektrophysiologisch und/oder histologisch vorwiegend axonaler Neuropathie (n=50) zeigten an allen drei Stimulationsorten bezüglich der erhobenen PREP-Parameter keine Unterschiede zur Kontrollgruppe. Die N1-Latenz nach Stimulation an der Hand betrug bei Patienten mit vorwiegend demyelinisierender Neuropathie (n=30) 167,3 ms (121,2 – 200,5 ms) und war im Vergleich zu den Kontrollpersonen (160,4 ms; 92,6 – 207,8 ms) verlängert ( $p=0,031$ ), siehe Abbildung 11.



**Abbildung 11:** Verlängerte N1-Latenz nach Stimulation an der Hand bei Patienten mit vorwiegend demyelinisierender PNP (Polyneuropathie, n=30) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=58). \*  $p < 0,05$ .

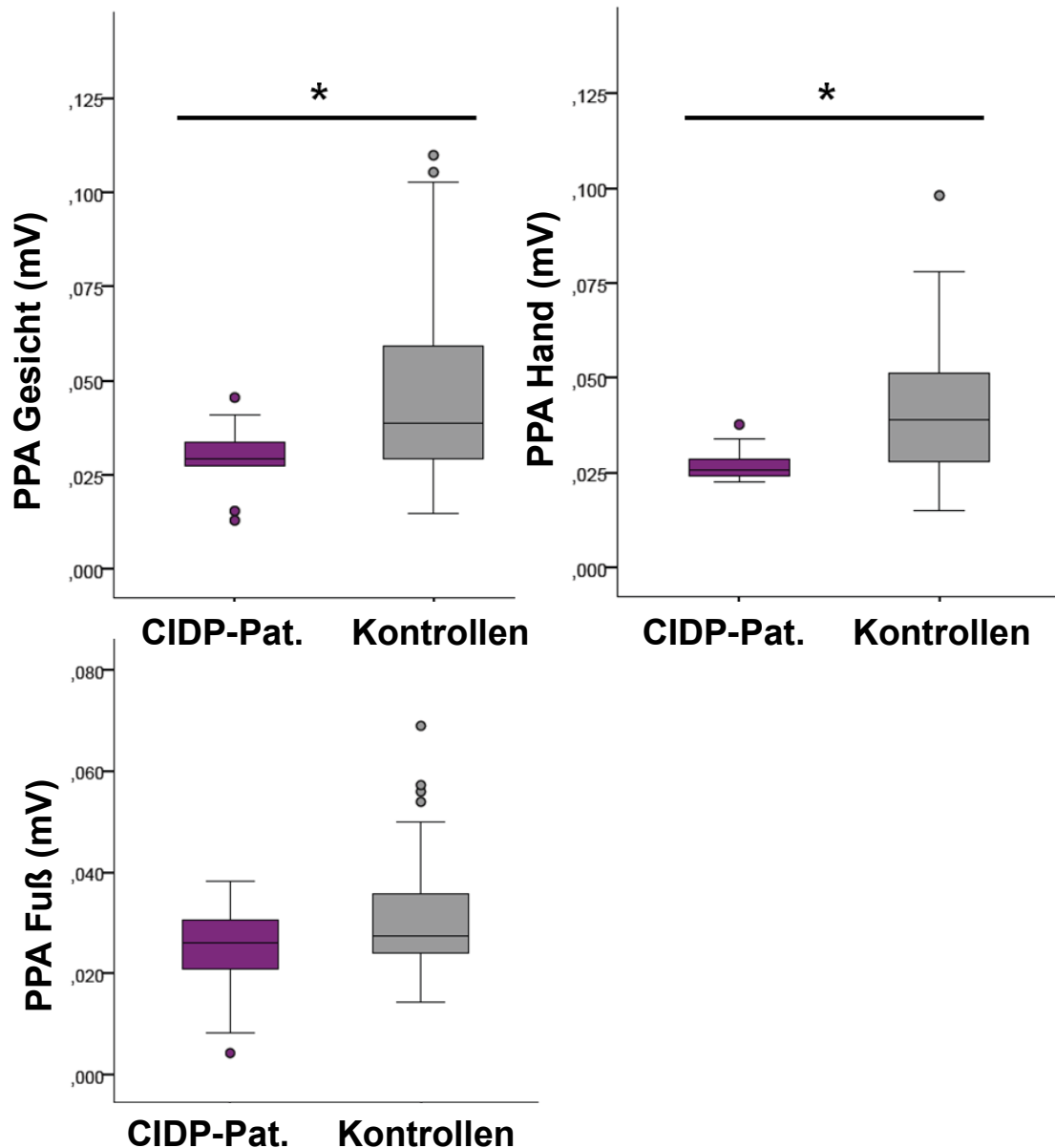
Die untersuchten diagnostischen PNP Subgruppen sind in Tabelle 9 (siehe 3.1.3) dargestellt. Diejenigen Subgruppen mit einer Gruppenstärke  $\geq 4$  Patienten wurden bezüglich der erhobenen PREP Parameter im Vergleich zur Kontrollgruppe untersucht. Es handelte sich um folgende acht diagnostische Gruppen: CIDP (Sander 2003), vaskulitische Neuropathie (Collins 2000), hereditäre Neuropathien, diabetische Neuropathie (Deli 2013), anti-MAG-positive paraproteinämische Neuropathie, MADSAM (Tschernatsch 2011) CIAP (Vrancken 2004) und PIAN (Vrancken 2004). 53 Patienten ließen sich dabei keiner dieser Gruppen zuordnen, da sich die PNP-Ätiologie entweder nicht eindeutig klären ließ oder aber bei geklärt Diagnose die Gruppenstärke bei  $n < 3$  lag. Für diese Gruppen erfolgte keine Auswertung.

Die Patienten mit CIDP ( $n=10$ ; siehe Tabelle 11) wiesen eine kleinere Amplitude nach Stimulation an Gesicht und Hand auf, nicht jedoch am Fuß (siehe Abbildung 12). Zudem hatten sie verlängerte N1- und P1-Latenzen nach Stimulation an der Hand, sowie eine verlängerte N1-Latenz nach Stimulation am Fuß (siehe Abbildung 13).

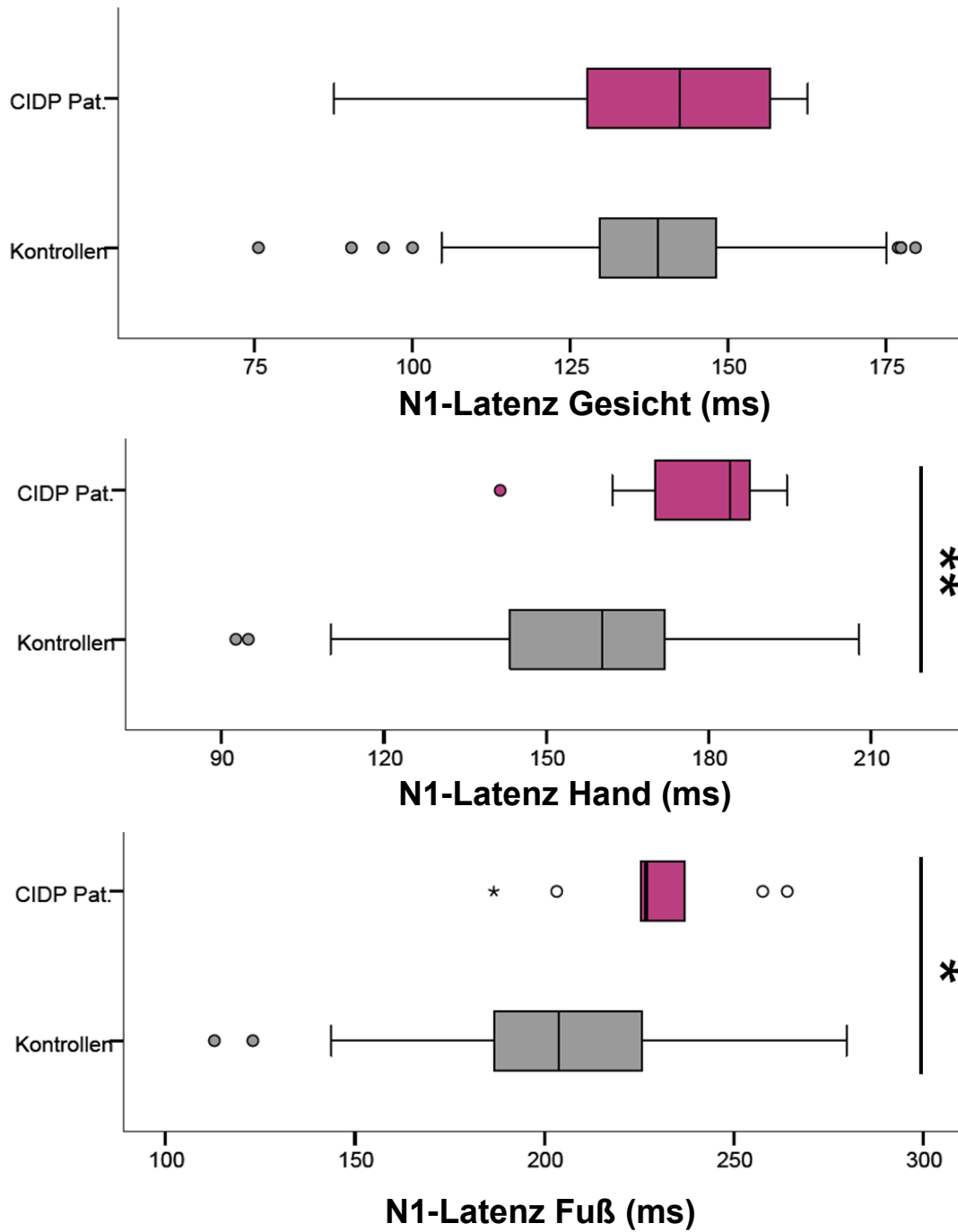
	<b>CIDP-Patienten</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
PPA (mV) Gesicht	0,029 (0,013 – 0,046)	0,039 (0,015 – 0,110)	$p=0,024^*$
N1-Latenz (ms) Gesicht	142,4 (87,5 – 162,7)	138,9 (75,6 – 179,7)	n.s.
P1-Latenz (ms) Gesicht	184,1 (113,8 – 228,1)	186,6 (113,8 – 239,6)	n.s.
PPA (mV) Hand	0,026 (0,023 – 0,038)	0,039 (0,015 – 0,098)	$p=0,020^*$
N1-Latenz (ms) Hand	183,9 (141,5 – 194,5)	160,4 (92,6 – 207,8)	$p=0,008^{**}$
P1-Latenz (ms) Hand	226,7 (187,1 – 238,3)	207,4 (125,8 – 251,6)	$p=0,036^*$
PPA (mV) Fuß	0,026 (0,004 – 0,038)	0,027 (0,014 – 0,069)	n.s.

N1-Latenz (ms)	226,7	203,7	p=0,028*
Fuß	(186,6 – 264,1)	(112,9 – 279,7)	
P1-Latenz (ms)	276,0	248,4	n.s.
Fuß	(233,6 – 303,7)	(148,9 – 315,7)	

**Tabelle 11:** Vergleich der PREP-Messdaten zwischen Patienten mit CIDP (n=10) und den Kontrollpersonen (n=58). Angabe des Medians (Minimum – Maximum). PREP: pain related evoked potentials, PPA: peak to peak Amplitude, CIDP: chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, n.s.: nicht signifikant, \* p<0,05, \*\* p<0,01



**Abbildung 12:** Amplitudenminderung nach Stimulation an Gesicht, Hand und Fuß bei Patienten mit CIDP. PPA: peak-to-peak Amplitude, CIDP: chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, \* p<0,05



**Abbildung 13:** Verlängerte N1-Latenzen nach Stimulation an Gesicht, Hand und Fuß bei Patienten mit CIDP. CIDP: chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, \* p<0,05; \*\*p<0,01

Für alle anderen diagnostischen Subgruppen (s. oben) ergaben sich im Vergleich mit den Kontrollwerten keine Unterschiede für die untersuchten Parameter und die drei Stimulationsorte. Nur Patienten mit MADSAM hatten

nach Stimulation an der Hand verlängerte N1-Latenzen (177,9 ms; 156,2 – 200,5 ms vs. 160,4 ms, 92,6 – 207,8 ms; p=0,019) und P1-Latenzen (224,0 ms; 200,5 – 276,0 ms vs. 207,4 ms; 125,8 – 251,6 ms; p=0,037). Dieser Unterschied war an Gesicht und Fuß nicht reproduzierbar, alle Patienten zeigten jedoch klinisch eine Mitbeteiligung der Arme. Eine Zusammenfassung aller Patienten mit entzündlichen Neuropathien (n=35) zeigte, dass diese nach Stimulation an der Hand längere N1-Latenzen und P1-Latenzen, sowie eine verlängerte N1-Latenz nach Stimulation am Fuß aufwiesen (siehe auch Tabelle 12).

	<b>Patienten mit entzündlicher PNP</b>	<b>Kontrollen</b>	<b>p-Wert</b>
PPA (mV) Gesicht	0,034 (0,012 – 0,085)	0,039 (0,015 – 0,110)	0,091
N1-Latenz (ms) Gesicht	138 (77,4 – 162,7)	138,9 (75,6 – 179,7)	0,483
P1-Latenz (ms) Gesicht	184,1 (107,4 – 228,1)	186,6 (113,8 – 239,6)	0,342
PPA (mV) Hand	0,034 (0,022 – 0,114)	0,039 (0,15 – 0,099)	0,366
N1-Latenz (ms) Hand	171,7 (122,6 – 203)	160,4 (92,6 – 207,8)	0,010*
P1-Latenz (ms) Hand	224 (165,4 – 276)	207,4 (125,8 – 251,6)	0,012*
PPA (mV) Fuß	0,03 (0,004 – 0,04)	0,027 (0,014 – 0,069)	0,804
N1-Latenz (ms) Fuß	226,7 (145,6 – 264)	203,7 (112,9 – 279,7)	0,038*
P1-Latenz (ms) Fuß	262,7 (181,1 – 305,5)	248,4 (148,9 – 315,7)	0,200

**Tabelle 12:** Vergleich der PREP-Messwerte von Patienten mit einer Polyneuropathie entzündlicher Genese (n=35) mit der Kontrollgruppe (n=49). Patienten mit einer entzündlichen Neuropathie weisen verlängerte N1- und P1-Latenzen nach Stimulation an der Hand und eine

verlängerte N1-Latenz nach Stimulation am Fuß auf. PNP: Polyneuropathie, PREP: pain-related evoked potentials, \* p<0,05.

## 3.2 M. Fabry-Patienten

### 3.2.1 Klinisches Bild

#### 3.2.1.1 Schmerzanamnese

Insgesamt litten 35/60 (58%) der Patienten unter Schmerzen, davon 14/34 (41%) der Frauen und 19/26 (73%) der Männer. Die Charakterisierung der Schmerzen zeigt Tabelle 13.

	<b>Dauersz.</b>	<b>Sz.attacken</b>	<b>Sz.krisen</b>	<b>Evozierte Sz.</b>
<b>Anzahl</b>	10 (17%)	23 (38%)	6 (10%)	18 (30%)
<b>Lokalisation</b>				
Hände	7	18	3	17
Füße	5	15	3	12
Gelenke	1	2	-	-
Beine	-	2	-	-
Ganzkörper	-	-	3	-
<b>Charakter</b>				
brennend	7	16	4	10
stechend	2	6	-	2
elektrisierend	1	1	-	1
reißend	1	1	-	-
drückend	1	-	-	2
<b>Sz.-stärke (Median)</b>	5 (1-6)	5 (1-9)	10 (8,5-10)	5,75 (2-9)
<b>Alltagsbeeinträchtigung</b>				
massiv	2	3	5	2
mäßig	1	7	1	8
<b>Auslöser</b>				
ohne		5	2	2
Fieber		7	4	7
Wärme		11	1	12
Kälte		5	-	8

Anstrengung		9	1	10
Dialyse		-	1	-
Wetter		3	-	2
Alkohol		1	-	1
sonstige (n=1)		Erkältung	Replagal	Hausarbeit, Berührung, Kaffee, Schlaf- mangel, emotionale Belastung

**Tabelle 13:** Übersicht über die verschiedenen Arten der Fabry-typischen Schmerzen (Sz.) und deren Charakterisierung. Angabe der absoluten Anzahl an Patienten; jeweils Mehrfachnennungen möglich. Angabe der Schmerzstärke im Median (Minimum, Maximum) der von den Patienten angegebenen mittleren Schmerzstärke.

33/60 (55%) Patienten hatten in der Kindheit Schmerzen, davon 9/33 (27%) nur in der Kindheit. Bei 10/33 (30%) Patienten begannen die Schmerzen vordem sechsten Lebensjahr, bei 11/33 Patienten (33%) zwischen dem sechsten und zehnten Lebensjahr, bei 7/33 (21%) Patienten zwischen dem elften und 17. Lebensjahr, die anderen Patienten konnten keine Angaben machen.

8/60 (13%) der Patienten hatten anamnestisch eine Anhidrose (2 Frauen, 6 Männer), weitere 14/60 (23%) eine Hypohidrose (5 Frauen, 9 Männer).

8/60 (13%) der Patienten erhielten eine Dauerschmerzmedikation (3 Lyrica, 3 Tramal, 1 Amitriptylin, 1 Valoron), wovon zwei eine Besserung der Schmerzen (1 Tramal, 1 Lyrica) und einer ein Verschwinden der Schmerzen (Tramal) angaben. Zwei Patienten verspürten keine Besserung, Drei konnten keine Angabe machen. 12/60 (20%) der Patienten erhielten eine Akutschmerzmedikation (4 Paracetamol, 3 Ibuprofen, 3 Tramal, 2 Aspirin, 1 Novalgin, 1 Tilidin; tw. Mehrfachtherapie). Davon erfuhren sieben eine Besserung der Schmerzen (3 Paracetamol, 1 Ibuprofen, 2 Tramal, 1 Aspirin, 1 Tilidin), die übrigen Patienten konnten keine Angaben machen.

23/60 (38%) der Patienten erhielten eine Enzyersatztherapie (ERT), davon 7/34 (21%) der Frauen und 16/26 (62%) der Männer. Die mediane Dauer der



ERT lag bei 6 (0-11,6) Jahren. Neun Patienten erhielten Fabrazyme, vierzehn Replagal. Drei Patienten gaben an, durch die ERT eine Besserung der Schmerzen verspürt zu haben (2 Fabrazyme, 1 Replagal).

### 3.2.1.2 Internistische und neurologische Untersuchungen

Eine Beteiligung der Niere mit reduzierter GFR (<60ml/min) wiesen 5/26 (19%) der männlichen und 3/34 (8%) der weiblichen Patienten auf.

Im MMSI zeigten die Patienten einen mittleren Summenscore von 3,85 (0-11), 19/60 (32%) der Patienten hatten keine kardiale Beteiligung, davon 14/34 (41%) der Frauen und 5/26 (19%) der Männer.

17/60 (28%) der Patienten zeigten Auffälligkeiten in der körperlich-neurologischen Untersuchung.

### 3.2.1.3 Fragebögen

Der NPSI lag von 46/60, der GCPS von 50/60 und der ADS von 49/60 Fabry-Patienten vollständig ausgefüllt vor. In der Kontrollgruppe (n=33) lagen alle Fragebögen vollständig ausgefüllt vor. Eine Übersicht über die Ergebnisse der Fragebögen gibt Tabelle 14.

	<b>Fabry-Patienten</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>NPSI: Summe</b>	0 (0-0,7)	0 (0-0,2)	p<0,001
<b>NPSI: Brennen</b>	0 (0-0,8)	0 (0-0,4)	p<0,001
<b>NPSI: Druck</b>	0,1 (0-0,9)	0 (0-0,4)	p<0,01
<b>NPSI: Attacken</b>	0,05 (0-0,7)	0 (0-0,3)	p<0,001
<b>NPSI: evozierte Schmerzen</b>	0 (0-0,8)	0 (0-0,3)	p<0,01
<b>NPSI: Par/Dysästhesien</b>	0,05 (0-0,6)	0 (0-0,3)	p<0,001
<b>GCPS: Intensität</b>	13,3 (0-76,7)	0 (0-40)	p<0,01
<b>GCPS: Behinderung</b>	0 (0-5)	0 (0-1)	p<0,05
<b>ADS</b>	10 (0-42)	4 (0-17)	p<0,01

**Tabelle 14:** Übersicht über die Auswertung der Fragebögen NPSI (Neuropathic Pain Scale Inventory), GCPS (Graded Chronic Pain Scale) und ADS (Allgemeine Depressionsskala) der

Patienten mit M. Fabry im Vergleich zu den alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen (n=33). Angabe des Medians (Minimum, Maximum). In allen Kategorien der drei Fragebögen erreichten die Patienten eine höhere Punktzahl als die Kontrollen.

Im ADS erreichten 19/49 (39%) der Fabry-Patienten eine Punktzahl von >16, was ein Hinweis auf eine Depression sein kann, von den Kontrollen nur eine Person.

### **3.2.2 Fabry Diagnostik**

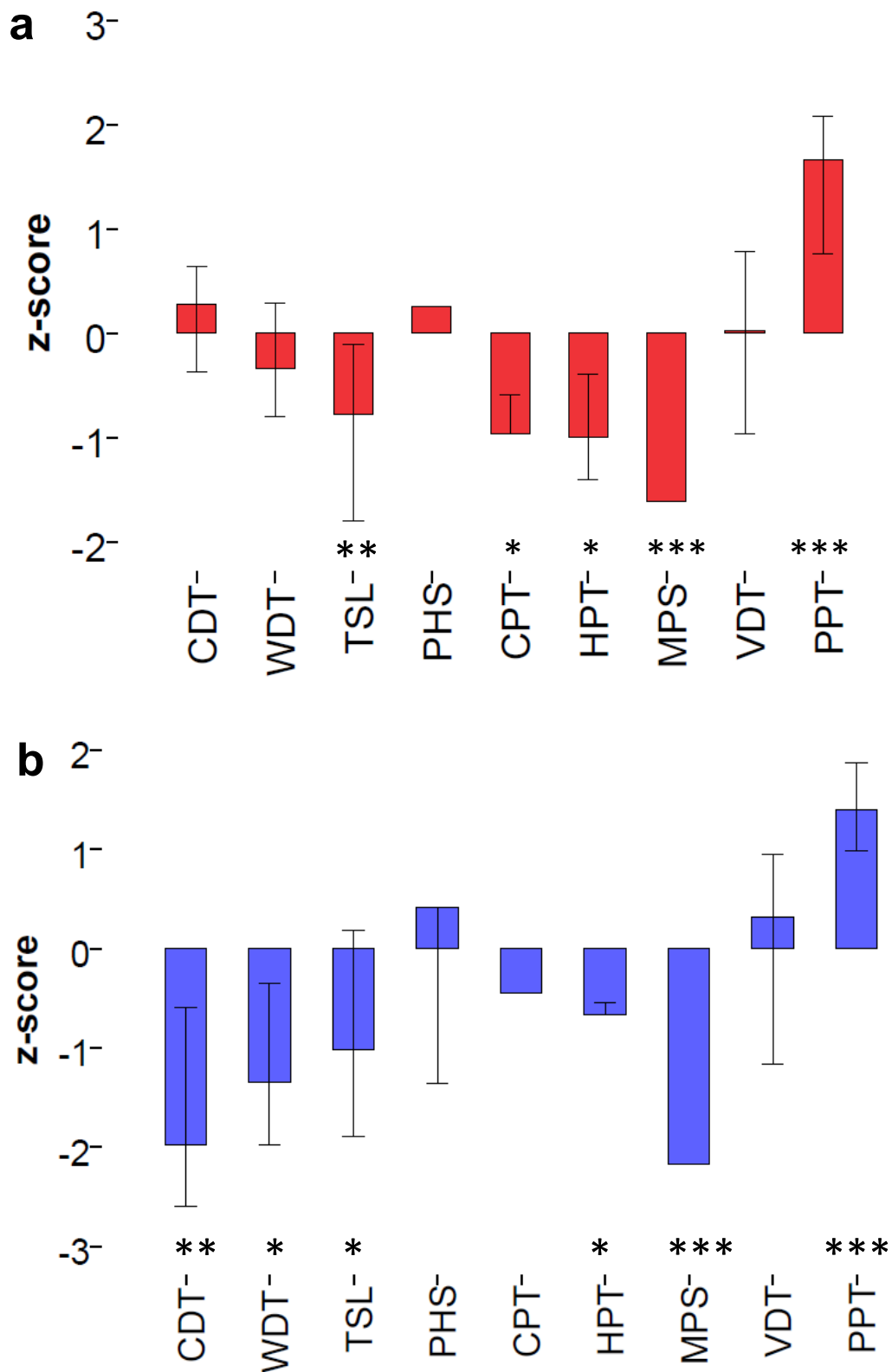
#### **3.2.2.1 Elektrophysiologische Leitungsstudien**

In der Neurographie des N. suralis lag die SNAP der Patienten bei 22,2 (3,3-57,7)  $\mu$ V, die NLG der Patienten im Median bei 48,7 (31,3-62,5) m/s. Bei den Kontrollen lag die Amplitude bei 16,4 (5,1-44,9)  $\mu$ V, die NLG im Median bei 52,1 (43,3-64) m/s. Die NLG der Patienten war somit niedriger als die der Probanden ( $p < 0,01$ ). 6/60 (10%) der Neurographien der Patienten waren pathologisch, die Neurographien der Kontrollen lagen durchweg im altersentsprechenden Normbereich.

#### **3.2.2.2 QST**

Alle Patienten mit M. Fabry erhielten eine QST. Die Auswertung erfolgte getrennt für Männer und Frauen, da Männer und Frauen in der QST unterschiedliche Normwerte aufweisen. Die z-scores zeigt Abbildung 14. Die weiblichen Patienten mit M. Fabry zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine eingeschränkte Funktion der small fibers in den Testungen der TSL ( $p = 0,007$ ), der CPT ( $p = 0,046$ ) und HPT ( $p = 0,023$ ). Zudem zeigten sie eine höhere MPS ( $p < 0,001$ ) und geringere PPT ( $p < 0,001$ ).

Die männlichen Patienten mit M. Fabry zeigten eine eingeschränkte Funktion der small fibers in der Testung der CDT ( $p = 0,002$ ), WDT ( $p = 0,019$ ), TSL ( $p = 0,033$ ) und HPT ( $p = 0,045$ ). Zudem zeigten sie eine höhere MPS ( $p < 0,001$ ) und geringere PPT ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 14:** z-scores der QST der **a:** weiblichen Patienten mit M. Fabry (n=34, weibliche Kontrollen: n=15) und **b:** männlichen Patienten mit M. Fabry (n= 26, männliche Kontrollen: n= 17). Kontrollen als Nulllinie gesetzt. Angabe des Medians mit 95%-Konfidenzintervall. CDT: Kälteempfindungsschwelle, WDT: Wärmeempfindungsschwelle, TSL: Empfindungsschwelle für Temperaturunterschiede PHS: Anzahl paradoxer Hitzeempfindungen, CPT: Schmerzschwelle

für Kältereize, HPT: Schmerzschwelle für Hitzereize, MPS: Schmerzsensitivität für Nadelstiche, VDT: Empfindungsschwelle für Vibration, PPT: Druckschmerzschwelle. (\* p<0,05, \*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001)

### 3.2.2.3 Hautbiopsie

Bei 34/60 (57%) der Patienten wurde eine Hautbiopsie durchgeführt. Die mediane IENFD der distalen Hautprobe lag bei 4,9 (0-13)/mm<sup>2</sup>, in der proximalen Biopsie bei 23,1 (1,7-41,2)/mm<sup>2</sup>. Die distale Biopsie war bei 20/34 (59%) (10/20 Frauen, 10/14 Männer) pathologisch, in einer Biopsie waren keine Nervenfasern mehr nachweisbar. Die IENFD der proximalen Hautprobe war in 7 Fällen reduziert.

### 3.2.3 PREP-Messung

Der Vergleich der PREP-Messdaten erfolgt bei Patienten mit M. Fabry geschlechtergetrennt. Es ergab sich für keinen der Messwerte ein Gruppenunterschied an einem der Stimulationsorte, siehe hierzu auch Tabelle 15.

	<b>M. Fabry Pat. weiblich</b>	<b>Kontrollen weiblich</b>	<b>M. Fabry Pat. männlich</b>	<b>Kontrollen männlich</b>
PPA (mV) Gesicht p-Wert	0,053 (0,013 – 0,172) 0,685	0,064 (0,019 – 0,113)	0,044 (0,022 – 0,120) 0,484	0,042 (0,015 – 0,068)
N1-Latenz (ms) Gesicht p-Wert	135 (106,9 – 168,2) 0,354	131,8 (90,3 - 147,5)	136,4 (108,8 – 159) 0,691	140,1 (100 – 154,8)
P1-Latenz (ms) Gesicht p-Wert	187,6 (146,5 – 217,5) 0,502	185,5 (118 – 201,8)	190,8 (150,7 – 244,7) 0,099	183,4 (143,8 – 214,3)

PPA (mV)	0,052	0,044	0,051	0,048
Hand	(0,023 – 0,216)	(0,034 – 0,087)	(0,025 – 0,131)	(0,020 – 0,085)
p-Wert	0,938		0,291	
N1-Latenz (ms)	152,5	158,1	160	166,4
Hand	(128,6 – 194,9)	(92,6 – 193,1)	(124 – 194)	(110,1 – 176,5)
p-Wert	0,350		0,479	
P1-Latenz (ms)	200	206,9	211,1	214,3
Hand	(165,4 – 247,9)	(133,6 – 242,9)	(182,5 – 256,7)	(162,2 – 233,2)
p-Wert	0,423		0,737	
PPA (mV)	0,029	0,031	0,028	0,037
Fuß	(0,013 – 0,081)	(0,020 – 0,077)	(0,018 – 0,103)	(0,017 – 0,069)
p-Wert	0,452		0,392	
N1-Latenz (ms)	188,5	212,2	196,8	200
Fuß	(149,3 – 291,7)	(162,2 – 239,6)	(155,3 – 226,3)	(112,9 – 259)
p-Wert	0,050		0,678	
P1-Latenz (ms)	228,1	255,3	243,6	246,3
Fuß	(181,6 – 325,8)	(193,1 – 300,9)	(210,6 – 275,1)	(148,9 – 304,6)
p-Wert	0,055		0,717	

**Tabelle 15:** Vergleich der PREP-Messdaten der Patienten mit M. Fabry. Die Auswertung erfolgte für Frauen (n=33 Patienten) und Männer (n=27 Patienten) getrennt, es ergab sich kein Gruppenunterschied. Angabe des p-Werts im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe (weiblich n=16 und männlich n=17). PREP: pain related evoked potentials, PPA: peak-to-peak Amplitude.

Patienten mit M. Fabry, die nach der oben genannten Definition (Devigili 2008) die Kriterien für eine SFN erfüllen, zeigten keinen Gruppenunterschied zur Kontrollgruppe bezüglich der PREP-Messdaten an den drei Stimulationsorten. Dabei erfüllten nur 5/33 (15%) der weiblichen Patientinnen, jedoch 16/27 (59%) der männlichen Patientendie Definition einer SFN, siehe Tabelle 16.

	<b>M. Fabry Pat. mit SFN weiblich</b>	<b>Kontrollen weiblich</b>	<b>M. Fabry Pat. mit SFN männlich</b>	<b>Kontrollen männlich</b>
PPA (mV) Gesicht p-Wert	0,045 (0,027 – 0,096) 0,842	0,064 (0,019 – 0,113)	0,047 (0,031 – 0,120) 0,326	0,042 (0,015 – 0,068)
N1-Latenz (ms) Gesicht p-Wert	145,2 (122,1 – 148,4) 0,091	131,8 (90,3 - 147,5)	135,7 (117,1 – 159) 0,631	140,1 (100 – 154,8)
P1-Latenz (ms) Gesicht p-Wert	193,1 (185,7 – 207,8) 0,075	185,5 (118 – 201,8)	192,4 (164,1 – 244,7) 0,087	183,4 (143,8 – 214,3)
PPA (mV) Hand p-Wert	0,053 (0,032 – 0,098) 0,8	0,044 (0,034 – 0,087)	0,051 (0,027 – 0,131) 0,326	0,048 (0,020 – 0,085)
N1-Latenz (ms) Hand p-Wert	163,6 (136,9 – 170,5) 0,933	158,1 (92,6 – 193,1)	156,9 (124 – 194) 0,296	166,4 (110,1 – 176,5)
P1-Latenz (ms) Hand p-Wert	204,6 (190,8 – 212) 0,735	206,9 (133,6 – 242,9)	211,1 (184,3 – 256,7) 0,845	214,3 (162,2 – 233,2)
PPA (mV) Fuß p-Wert	0,020 (0,018 – 0,051) 0,127	0,031 (0,020 – 0,077)	0,028 (0,02 – 0,103) 0,379	0,037 (0,017 – 0,069)
N1-Latenz (ms) Fuß p-Wert	196,8 (173,7 – 212) 0,327	212,2 (162,2 – 239,6)	194 (155,3 – 224,4) 0,682	200 (112,9 – 259)
P1-Latenz (ms) Fuß p-Wert	230,4 (213,4 – 246,1) 0,158	255,3 (193,1 – 300,9)	244,2 (210,6 – 268,7) 0,8	246,3 (148,9 – 304,6)

**Tabelle 16:** Vergleich der Patienten mit M. Fabry (weiblich n=5, männlich n=16), die die Definition einer SFN (Devigili 2008) erfüllen mit der jeweiligen Kontrollgruppe (weiblich n=16,

männlich n=17). Es ergab sich kein Gruppenunterschied. PPA: peak-to-peak Amplitude, SFN: small fiber Neuropathie

### 3.2.3.1 Differenzierung anhand des klinischen Bildes

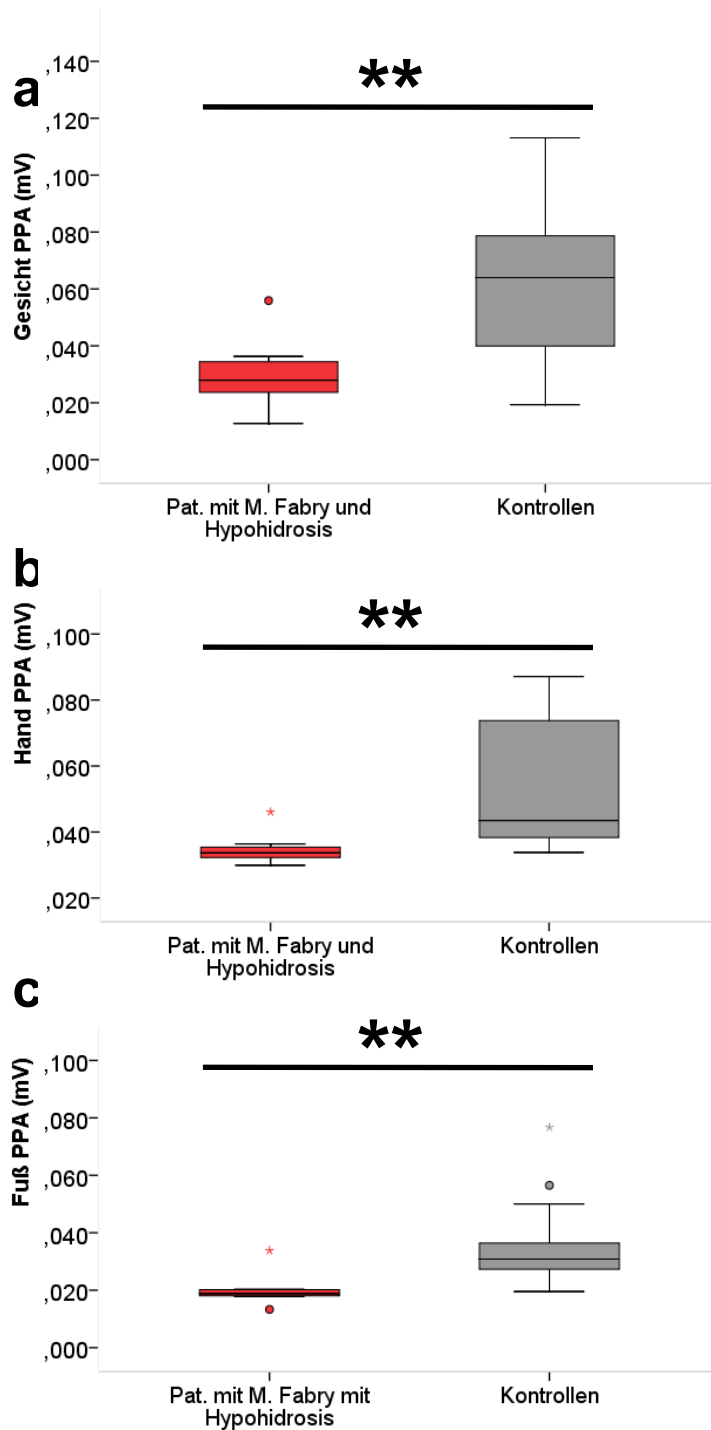
Männliche und weibliche Patienten, die unter verschiedenen Schmerzarten (Schmerzattacken, Dauerschmerz, evozierte Schmerzen) litten und Patienten die eine ERT erhielten wiesen keinen Gruppenunterschied in den PREP-Messdaten PPA, N1- und P1-Latenz zur Kontrollgruppe auf (Daten nicht gezeigt).

Weibliche Patienten mit reduzierter Schweißneigung (n=7) wiesen eine verminderte PPA nach Stimulation an Gesicht, Hand und Fuß auf (siehe Tabelle 17, Abbildung 15). Für die N1- und P1-Latenzen ergaben sich keine Gruppenunterschiede (Daten nicht gezeigt), ebenso zeigten männliche Patienten mit M. Fabry mit Hypohidrose keinen Gruppenunterschied zur Kontrollgruppe für die PREP-Messdaten, siehe hierzu auch Tabelle 17.

	<b>Weibliche M. Fabry Pat. mit Hypohidrose</b>	<b>Kontrollen weiblich</b>	<b>Männliche M. Fabry Pat. mit Hypohidrose</b>	<b>Kontrollen männlich</b>
PPA (mV) Gesicht p-Wert	0,028 (0,013 – 0,056) 0,005**	0,064 (0,019 – 0,113)	0,044 (0,031 – 0,12) 0,502	0,042 (0,015 – 0,068)
PPA (mV) Hand p-Wert	0,034 (0,03 – 0,046) 0,002**	0,044 (0,034 – 0,087)	0,051 (0,027 – 0,131) 0,216	0,048 (0,020 – 0,085)
PPA (mV) Fuß p-Wert	0,019 (0,013 – 0,034) 0,002**	0,031 (0,020 – 0,077)	0,028 (0,02 – 0,103) 0,498	0,037 (0,017 – 0,069)

**Tabelle 17:** PPA (peak-to-peak Amplitude) der weiblichen (n=7) und männlichen (n=15) Patienten mit M. Fabry, die unter einer subjektiven Hypohidrose leiden. Weibliche Patienten hatten eine niedrigere PPA im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=16) nach Stimulation an Gesicht,

Hand und Fuß, bei männlichen Patienten ergab sich kein Gruppenunterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=17). \* p<0,05, \*\* p<0,01.



**Abbildung 15:** Reduktion der PPA (peak to peak Amplitude) bei weiblichen Patienten mit M. Fabry und subjektiver Hypohidrose (n=7) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=16) nach Stimulation an **a:** Gesicht, **b:** Hand und **c:** Fuß. \* p<0,05, \*\* p<0,01.

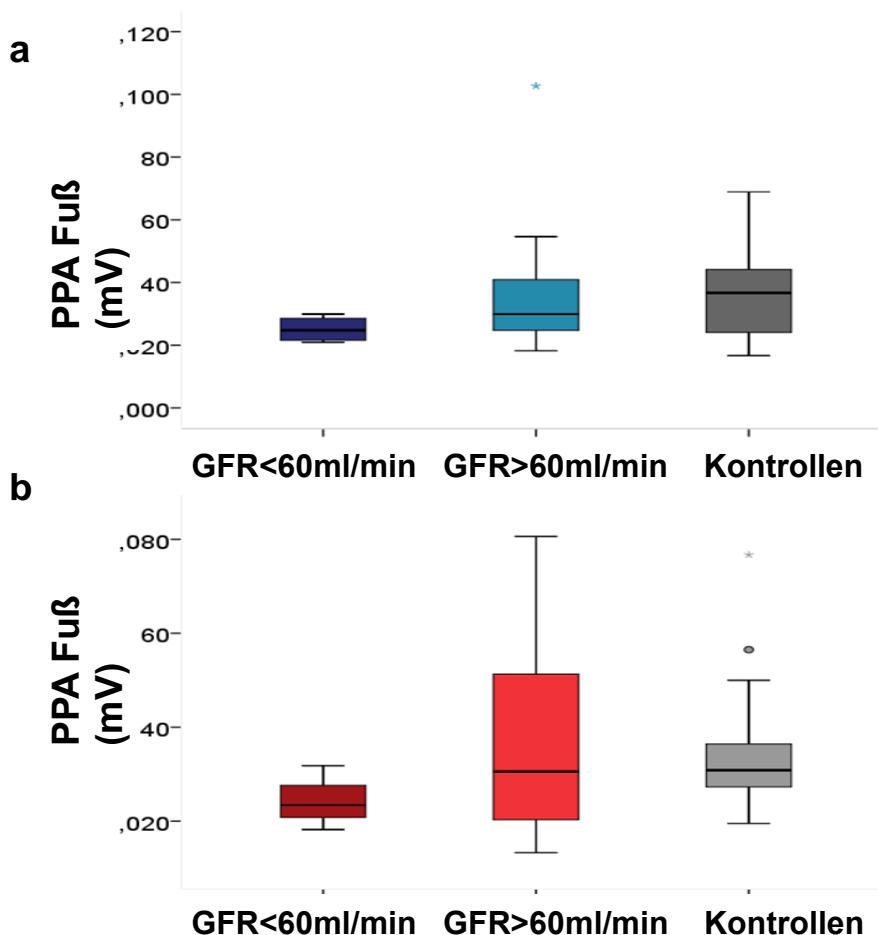


Zur Einteilung der Fabry-Patienten nach Krankheitsschwere erfolgte eine Gruppierung nach Geschlecht und Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min, siehe 2.1.2.1). Dabei wiesen fünf männliche und drei weibliche Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion auf. Die weiblichen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wiesen eine kürzere P1-Latenz nach Stimulation an der Hand auf, die N1-Latenz und insbesondere die PPA zeigten keinen Gruppenunterschied (siehe Tabelle 18). Abbildung 16 zeigt exemplarisch die Auswertung der Amplitude nach Stimulation am Fuß.

	<b>M. Fabry Pat. weiblich GFR&lt;60ml/min</b>	<b>Kontrollen weiblich</b>	<b>M. Fabry Pat. männlich GFR&lt;60ml/min</b>	<b>Kontrollen männlich</b>
PPA (mV) Gesicht p-Wert	0,033 (0,027 – 0,047) 0,416	0,064 (0,019 – 0,113)	0,041 (0,031 – 0,105) 0,704	0,042 (0,015 – 0,068)
N1-Latenz (ms) Gesicht p-Wert	137,3 (114,8 – 146,1) 0,689	131,8 (90,3 - 147,5)	141,9 (125,4 – 159) 0,649	140,1 (100 – 154,8)
P1-Latenz (ms) Gesicht p-Wert	180,2 (161,3 – 181,1) 0,416	185,5 (118 – 201,8)	198,2 (177 – 244,7) 0,085	183,4 (143,8 – 214,3)
PPA (mV) Hand p-Wert	0,037 (0,034 – 0,064) 0,921	0,044 (0,034 – 0,087)	0,035 (0,027 – 0,047) 0,249	0,048 (0,020 – 0,085)
N1-Latenz (ms) Hand p-Wert	152,5 (136,9 – 170,1) 0,616	158,1 (92,6 – 193,1)	165,9 (147,5 – 176,5) 0,649	166,4 (110,1 – 176,5)
P1-Latenz (ms) Hand p-Wert	187,1 (176,5 – 197,7) *0,04	206,9 (133,6 – 242,9)	210,6 (200,5 – 216,1) 0,649	214,3 (162,2 – 233,2)

PPA (mV)	0,023	0,031	0,025	0,037
Fuß	(0,018 – 0,032)	(0,020 – 0,077)	(0,021 – 0,03)	(0,017 – 0,069)
p-Wert	0,211		0,148	
N1-Latenz (ms)	191,2	212,2	198,4	200
Fuß	(168,2 – 291,7)	(162,2 – 239,6)	(177,4 – 204,2)	(112,9 – 259)
p-Wert	0,958		0,617	
P1-Latenz (ms)	228,1	255,3	238,3	246,3
Fuß	(199,5 – 325,8)	(193,1 – 300,9)	(225,4 – 259,9)	(148,9 – 304,6)
p-Wert	0,793		0,750	

**Tabelle 18:** Vergleich der Patienten mit Fabry mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR<60 ml/min) mit der Kontrollgruppe (weibliche Patienten: n=3, weibliche Kontrolle: n=16, männliche Patienten: n=5, männliche Kontrollen: n=17). Weibliche Patienten mit reduzierter Nierenfunktion zeigen eine kürzere P1-Latenz nach Stimulation an der Hand. GFR: glomeruläre Filtrationsrate, PPA: peak to peak Amplitude, \* p<0,05.



**Abbildung 16:** Vergleich der PPA nach Stimulation am Fuß bei Patienten mit M. Fabry, unterteilt nach Geschlecht und Nierenfunktion. **a:** Männliche Patienten mit reduzierter Nierenfunktion, n=5 (GFR < 60 ml/min): p=0,143 im Vergleich zu männlichen Kontrollpersonen

(n=17).b: Weibliche Patienten mit reduzierter Nierenfunktion, n=3: p=0,129 im Vergleich zu weiblichen Kontrollpersonen (n=16). PPA: peak to peak Amplitude, GFR: glomeruläre Filtrationsrate.

### 3.2.3.2 Differenzierung anhand der Routinediagnostik

Patienten mit M. Fabry mit pathologischer small fiber Funktion in der QST (gemessen anhand der CDT und WDT) hatten nach Geschlecht getrennt keinen Gruppenunterschied zur Kontrollgruppe in den PREP-Messergebnissen (PPA, N1-Latenz und P1-Latenz, Daten nicht gezeigt). Ebenso hatten Patienten mit M. Fabry mit reduzierter IENFD nach Geschlecht getrennt keinen Gruppenunterschied zur Kontrollgruppe in den PREP-Messergebnissen (Daten nicht gezeigt).

## 3.3 PREP-Messungen der gesamten Studienpopulation

### 3.3.1 Vergleich des Patientenkollektivs mit dem Kontrollkollektiv

Die Patienten mit M. Fabry und PNP zusammen zeigten keinen Gruppenunterschied zur Kontrollgruppe in der Auswertung der PREP-Messergebnisse PPA, N1-Latenz und P1-Latenz an den drei Stimulationsorten Gesicht, Hand und Fuß (siehe Tabelle 19).

	<b>Alle Patienten</b>	<b>SFN-Patienten</b>	<b>Kontrollgruppe</b>
PPA (mV)	0,038	0,05	0,042
Gesicht	(0,012 – 0,172)	(0,027 – 0,138)	(0,015 – 0,113)
p-Wert	0,485	0,081	
N1-Latenz (ms)	136,6	138,9	138,7
Gesicht	(66,8 – 168,2)	(117,1 – 159)	(75,6 – 179,7)
p-Wert	0,435	0,829	

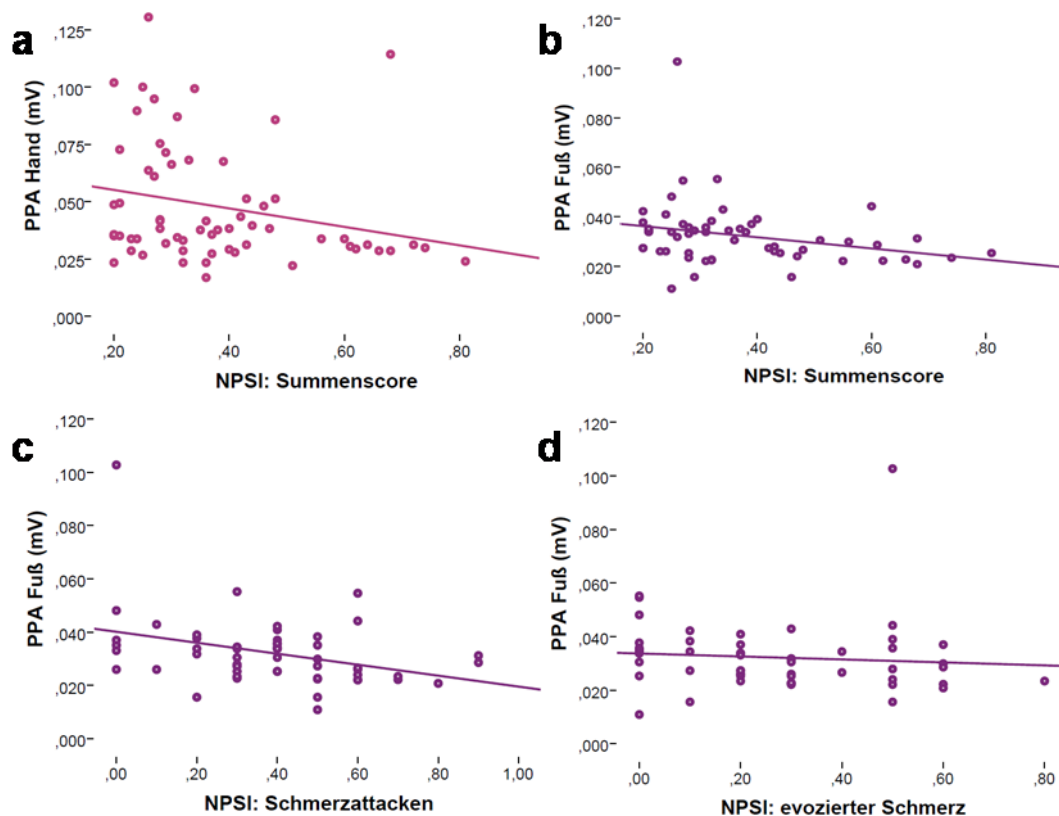
P1-Latenz (ms)	168,6	192,4	184,8
Gesicht	(100,9 – 244,7)	(164,1 – 244,7)	(113,8 – 239,6)
p-Wert	0,857	0,018*	
PPA (mV)	0,039	0,052	0,04
Hand	(0,017 – 0,216)	(0,027 – 0,131)	(0,015 – 0,098)
p-Wert	0,498	0,017*	
N1-Latenz (ms)	161,8	159,9	160,8
Hand	(95,9 – 216,1)	(124 – 194)	(92,6 – 207,8)
p-Wert	0,896	0,53	
P1-Latenz (ms)	209,7	209,2	207,4
Hand	(129 – 278,3)	(184,3 – 256,7)	(125,8 – 251,6)
p-Wert	0,4	0,473	
PPA (mV)	0,028	0,027	0,029
Fuß	(0,004 – 0,102)	(0,018 – 0,103)	(0,014 – 0,077)
p-Wert	0,256	0,283	
N1-Latenz (ms)	205,1	199,1	205,5
Fuß	(135 – 294)	(155,3 – 290,3)	(112,9 – 179,7)
p-Wert	0,792	0,306	
P1-Latenz (ms)	249,8	245,2	253,5
Fuß	(174,7 – 342,4)	(210,6 – 331,8)	(148,9 – 315,7)
p-Wert	0,46	0,309	

**Tabelle 19:** Darstellung der PPA (peak to peak Amplitude), N1- und P1-Latenz der Patienten insgesamt (n=168), der Patienten mit SFN (small fiber Neuropathie), (Devigili 2008) (n=26) und der Kontrollgruppe (n=58) nach Stimulation an Gesicht, Hand und Fuß. Angabe des p-Werts im Vergleich zur Kontrollgruppe, \* p<0,05. Patienten mit SFN hatten eine längere P1-Latenz nach Stimulation im Gesicht und eine höhere PPA nach Stimulation an der Hand.

### 3.3.2 Differenzierung anhand der Fragebogendaten

Die PREP-Daten korrelierten nicht mit den einzelnen Fragen des GCPS sowie den Gesamtscores des GCPS. Ebenso korrelierten sie nicht mit dem ADS-Summenscore.

Zur Auswertung des NPSI wurden nur Patienten mit einem NPSI-Summscore von größer 0,19 einbezogen, da viele Patienten mit einer fortgeschrittenen Polyneuropathie an Taubheitsgefühlen litten und somit einen niedrigen NPSI-Score aufwiesen. Der Summscore korrelierte negativ mit den Amplituden nach Stimulation an Hand ( $r=-0,293$ ,  $p<0,05$ ) und Fuß ( $r=-0,342$ ,  $p<0,05$ ). Der Subscore „Schmerzattacken“ korrelierte negativ mit der Amplitude nach Stimulation am Fuß ( $r=-0,358$ ,  $p<0,01$ ). Der Subscore „evozierte Schmerzen“ korrelierte negativ mit der Amplitude nach Stimulation am Fuß ( $r=-0,287$ ,  $p<0,05$ ). Die Subscores „brennende Schmerzen“, „drückende Schmerzen“, sowie „Par-/Dysästhesien“ korrelierten nicht mit den Amplituden. Zur graphischen Darstellung der Korrelationen siehe Abbildung 17.

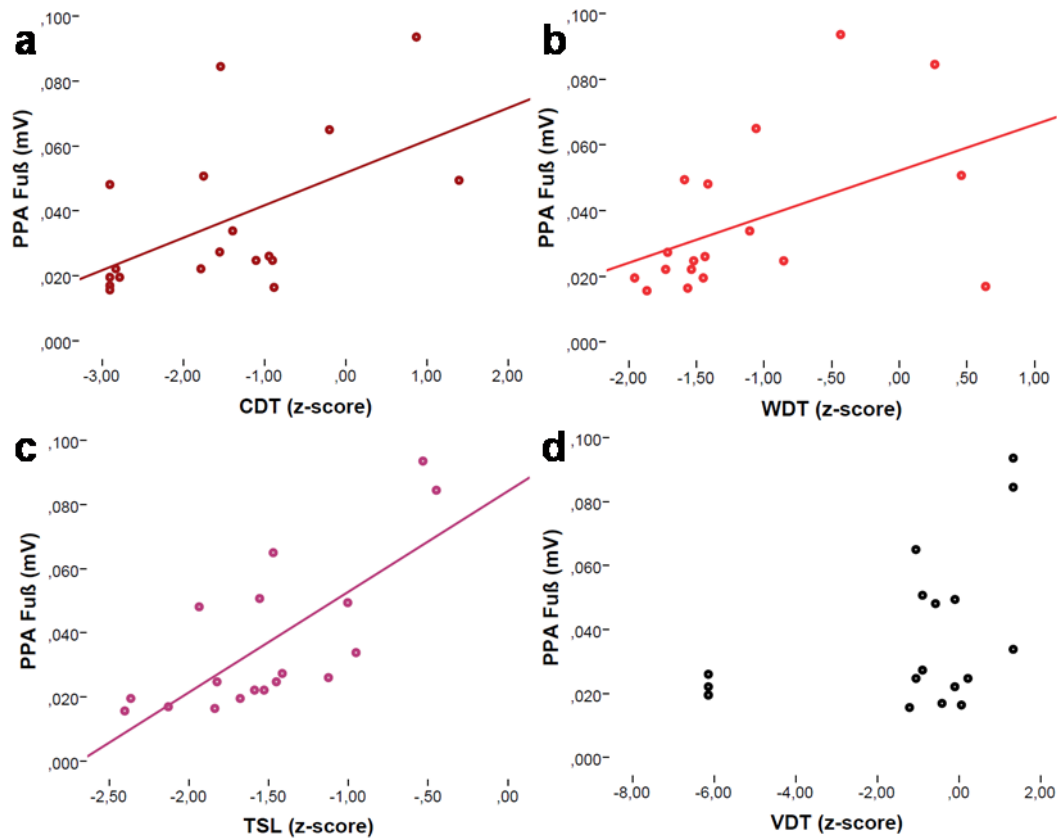


**Abbildung 17:** Negative Korrelationen der Ergebnisse des NPSI der Patienten und der PREP-Amplituden, **a:** negative Korrelation zwischen dem NPSI-Summscore und der Amplitude nach Stimulation an der Hand ( $p<0,05$ ), **b:** negative Korrelation zwischen dem NPSI-Summscore und der Amplitude nach Stimulation am Fuß ( $p<0,05$ ), **c:** negative Korrelation zwischen dem NPSI-Subscore „Schmerzattacken“ und der Amplitude nach Stimulation am Fuß ( $p<0,01$ ), **d:** negative Korrelation zwischen dem NPSI-Subscore „evozierter Schmerz“ und der Amplitude nach Stimulation am Fuß ( $p<0,05$ ). PPA: peak to peak Amplitude, NPSI: Neuropathic Pain Scale Inventory, PREP: pain related evoked potentials.

### 3.3.3 Differenzierung anhand der QST-Werte

Der Vergleich der QST-Daten erfolgte mit dem PREP-Ergebnis des Fußes, an dem die QST durchgeführt wurde. Die Auswertung erfolgte geschlechtergetrennt, da die QST für beide Geschlechter unterschiedliche Normwerte aufweist. Um die Patienten der verschiedenen Altersgruppen vergleichen zu können, wurde anhand der Kontrollgruppe ein Score berechnet (z-score, siehe 2.1.1.1).

Bei der Auswertung der Daten der weiblichen Patientenerfolgte anhand der Patienten, die mindestens einen pathologischen QST-Wert bei CDT, WDT oder TSL als Hinweis auf eine Beeinträchtigung der kleinkalibrigen Nervenfasern hatten. Die PPA nach Stimulation am Fuß korrelierte jeweils positiv mit den Werten für CDT ( $r=0,518$ ,  $p<0,05$ ), WDT ( $r=0,505$ ;  $p<0,05$ ) und TSL ( $r=0,758$ ;  $p<0,05$ ), die die Funktion der small fibers wiedergeben. Die VDT als Beispiel für eine Aß-Funktion korrelierte nicht (siehe Abbildung 18). Die PPA der männlichen Patienten korrelierte nicht mit der CDT, WDT, TSL und VDT.



**Abbildung 18:** Positive Korrelationen zwischen der small fiber Funktion in der QST der weiblichen Patienten zur PREP-Amplitude nach Stimulation am Fuß für die z-scores der **a:** CDT (Kälteempfindungsschwelle;  $p < 0,05$ ), **b:** WDT (Wärmeempfindungsschwelle;  $p < 0,05$ ) und **c:** TSL (Empfindungsschwelle für Temperaturunterschiede;  $p < 0,05$ ). Die large fiber Funktion gemessen an der **d:** VDT (Vibrationsempfindungsschwelle) zeigt keine Korrelation.

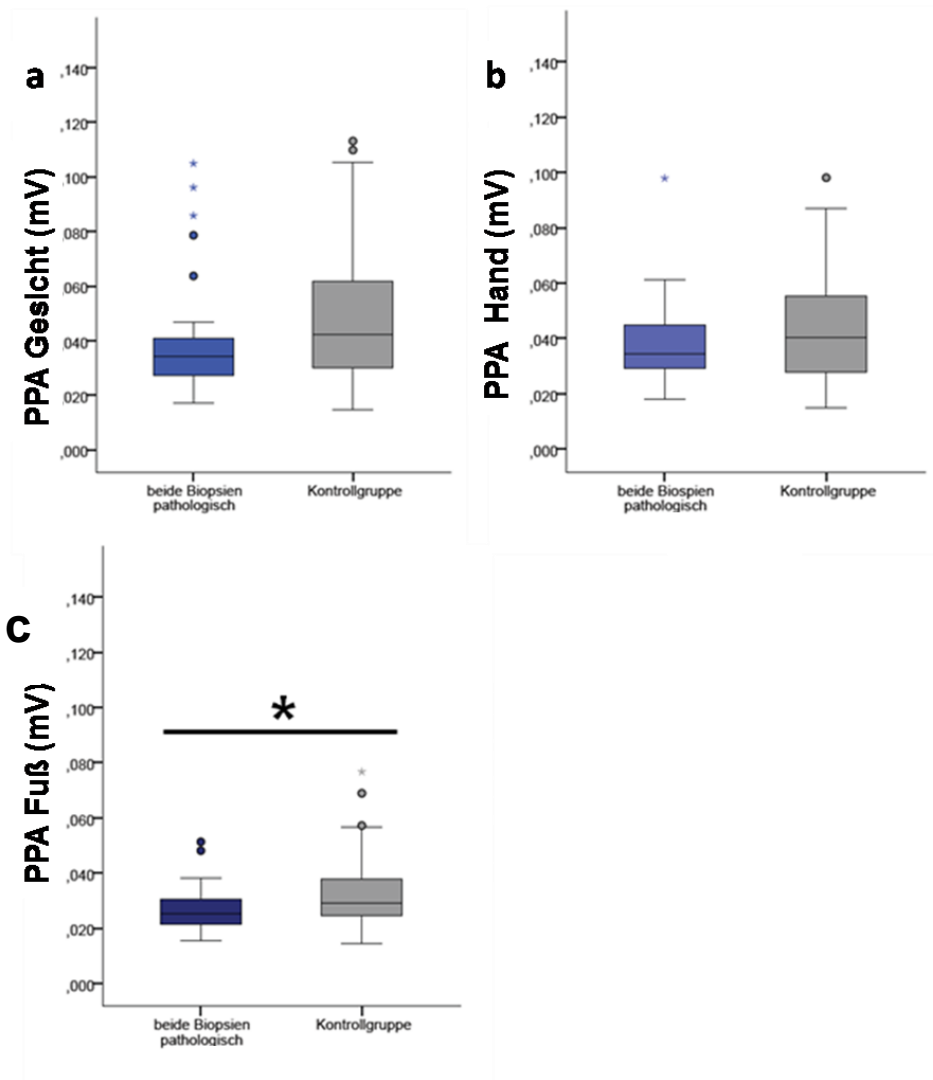
### 3.3.4 Differenzierung anhand der IENFD-Werte

Von den insgesamt 168 Patienten hatten 89 (53%) eine reduzierte distale IENFD. Diese Patienten hatten nach Stimulation am Fuß eine tendenziell niedrigere Amplitude mit 0,027 mV (0,004 – 0,084 mV) im Vergleich zu den Kontrollpersonen (0,029 mV; 0,014 – 0,077 mV;  $p = 0,064$ ). Bei 37/168 (22%) Patienten war sowohl die distale als auch die proximale IENFD vermindert. Diese hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine niedrigere Amplitude nach Stimulation am Fuß (siehe Tabelle 20 und Abbildung 19).

	Patienten mit reduzierter	Kontrollpersonen	p-Wert

	proximaler und distaler IENFD		
PPA (mV) Gesicht	0,034 (0,017 – 0,105)	0,042 (0,015 – 0,113)	0,055
PPA (mV) Hand	0,034 (0,018 – 0,098)	0,040 (0,015 – 0,098)	0,289
PPA (mV) Fuß	0,025 (0,016 – 0,051)	0,029 (0,014 – 0,077)	0,037*

**Tabelle 20:** Vergleich der PREP-Amplituden der Patienten mit reduzierter proximaler und distaler IENFD in der Hautbiopsie (n=37) mit den Kontrollpersonen (n=58). IENFD: intraepidermal nerve fiber density, PPA: peak-to-peak Amplitude, PREP: pain related evoked potentials, \* p<0,05.



**Abbildung 19:** Vergleich der PPA nach Stimulation an **a:** Gesicht, **b:** Hand und **c:** Fuß bei Patienten mit pathologischer distaler und proximaler Hautbiopsie (n=37) mit der Kontrollgruppe



(n=58). Es zeigt sich eine niedrigere PPA nach Stimulation am Fuß. PPA: peak to peak Amplitude, \*p<0,05.

### **3.4 PREP-Methodik**

#### **3.4.1 PREP-Messwerte des Normalkollektivs**

Für die Studie wurden insgesamt 58 gesunde Kontrollpersonen untersucht, davon 30 Männer und 28 Frauen im Alter von 20 bis 82 Jahren. Das mittlere Alter betrug 55 (20 – 82) Jahre (Männer: 55; 20 - 78 Jahre, Frauen 55,5; 22 - 82 Jahre). Tabelle 25 im Anhang zeigt die Mittelwerte für beide Körperseiten, sowie die daraus resultierenden Normwerte mit Standardabweichung.

Zur Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die PREP-Ergebnisse wurden die Messwerte der Kontrollgruppe bezüglich Geschlecht, Größe und Alter untersucht. Es zeigte sich für keinen der Messparameter und für keinen Stimulationsort eine relevante Korrelation mit besagten Kenngrößen. Lediglich nahmen die PPA mit zunehmendem Alter ab (Gesicht [r=-0,314, p<0,05], Hand [r=-0,526, p<0,01] und Fuß [r=-0,336, p<0,05]).

#### **3.4.2 Einflussfaktoren auf die Auswertbarkeit der PREP-Messwerte**

Eine Übersicht zur Auswertbarkeit der erhobenen PREP-Daten und ihre Kategorisierung getrennt für PNP- und Fabry-Patienten sowie die Kontrollgruppe gibt Tabelle 26 im Anhang (für die ausführliche Erklärung der Kategorien siehe Tabelle 3).

##### **3.4.2.1 Stromstärke**

Innerhalb der Reizstromgrenzen (individuellen Reizstromstärke (d.h. doppelte Schmerzschwelle bis max. 2,4 mA) fand sich bei den Messungen bei PNP- und Fabry-Patienten, sowie auch bei den Kontrollpersonen keine Veränderung der abgeleiteten PREP-Parameter nach Stimulation an Gesicht, Hand oder Fuß. Auffallend war allerdings, dass bei PNP-Patienten bei Stimulation am Gesicht,

Hand und Fuß deutlich höhere Reizstromstärken nötig waren als bei Patienten mit M. Fabry oder bei gesunden Kontrollen ( $p < 0,001$ ) und dass sich bei diesen Patienten auch mit Stromstärken von 2,0 bis 2,4 mA häufiger kein PREP-Potenzial generieren lies. Dies war bei 35/108 (32%) der Patienten der Fall im Vergleich zu 11/58 (19%) der gesunden Kontrollen. Die medianen Reizstärken zeigt Tabelle 21.

	<b>Pat. mit M. Fabry</b>	<b>Pat. mit PNP</b>	<b>Kontrollen</b>
Reizstromstärke Gesicht (mA)	0,7 (0,4 – 1,3)	1 (0,5 – 2,4)	0,9 (0,5 – 1,7)
Reizstromstärke Hand (mA)	1,2 (0,6 – 2,1)	1,8 (0,8 – 2,4)	1,4 (0,6 – 2,4)
Reizstromstärke Fuß (mA)	1,4 (0,5 – 2,4)	2,3 (0,9 – 2,4)	1,5 (0,8 – 2,4)

**Tabelle 21:** Reizstromstärken der PREP-Ableitung bei Patienten mit M. Fabry (n=60), PNP (n=108) und gesunden Kontrollen (n=58) bei Stimulation an Gesicht, Hand und Fuß. Angabe des Medians in mA (Minimum – Maximum). Patienten mit PNP benötigten höhere Reizstromstärken an Gesicht, Hand und Fuß im Vergleich zu Patienten mit M. Fabry und gesunden Kontrollen,  $p < 0,001$ . PREP: pain related evoked potentials, PNP: Polyneuropathie.

### 3.4.2.2 Individuelle Reizintensität

Die Einschätzung der Intensität der während der Messungen mittels der konzentrischen Elektroden verabreichten elektrischen Impulse erfolgte mithilfe der NRS von 0 (kein Schmerz) bis 10 (stärkster vorstellbarer Schmerz). Wurde von den Probanden während der Messung bei maximaler Stromstärke von 2,4 mA kein Nadelstich-artiger Reiz verspürt, so wurde eine gesonderte Kategorie vergeben (X).

Bei Patienten mit PNP ergab sich keine Abhängigkeit der Datenauswertbarkeit von der empfundenen subjektiven Reizstärke. Die Kategorie X wurde fünfmal an der Hand vergeben (drei auswertbar, zwei nicht-auswertbar), 45 mal am linken Fuß (22 auswertbar, 23 nicht-auswertbar); sodass insgesamt 48% der nicht-gespürten Messungen nicht-auswertbar waren.

Bei den Patienten mit M. Fabry ergab sich keine Abhängigkeit der Datenauswertbarkeit von der subjektiven Reizintensität. Hier wurde die Kategorie X dreimal am Fuß vergeben, alle drei Messungen waren nicht auswertbar.

Bei der Kontrollgruppe zeigten sich bei generell wenig nicht-auswertbaren Messungen keine Abhängigkeit der Datenauswertbarkeit von der subjektiven Reizintensität. Die Impulse wurden von allen Probanden gespürt.

### 3.4.2.3 Untersuchungsbedingungen

Eine Übersicht über die Anzahl der notierten Bemerkungen zu den Untersuchungsbedingungen und ihren Einfluss auf die Auswertbarkeit gibt Tabelle 22.

		Kontrollen		Patienten mit M. Fabry		Patienten mit PNP	
<b>Unruhig/müde (n),</b> davon $\geq 1$ Messung		<b>6</b>		<b>7</b>		<b>13</b>	
auswertbar	nicht auswertbar	3	3	3	4	7	6
<b>Technische Probleme (n),</b> davon $\geq 1$ Messung		<b>4</b>		<b>2</b>		<b>10</b>	
auswertbar	nicht auswertbar	1	3	0	2	5	5
<b>Sonstiges (n),</b> davon $\geq 1$ Messung		<b>2</b>		<b>3</b>		<b>10</b>	
auswertbar	nicht auswertbar	1	1	2	1	5	5

**Tabelle 22:** Anzahl der Probanden, bei denen während der PREP-Messung ein Kommentar zu den Untersuchungsbedingungen notiert wurde. Sonstiges: Angabe weiterer Probleme an der Untersuchungsstelle: z.B. Ödeme, sehr trockene Haut. Angabe der Patienten, bei denen  $\geq 1$  Messungen auswertbar und nicht-auswertbar waren.

Bei der Kontrollgruppe waren bei 28/58 (48%) der Probanden eine oder mehrere Messungen nicht auswertbar. Von den 30 komplett auswertbaren Probanden waren drei unruhig (10%), bei einem gab es technische Probleme (3,3%) und bei einem sonstige Schwierigkeiten (3,3%). In der Fabry-Gruppe

waren bei 25/60 (42%) der Patienten eine oder mehrere Messungen nicht auswertbar. Von den 35 Patienten, deren Datensätze komplett auswertbar waren, waren drei unruhig (8,6%), es gab keine technischen Probleme (0%), und bei einem Patienten gab es andere Schwierigkeiten (trockene Haut, 2,9%). In der PNP-Gruppe waren bei 54/108 (50%) der Patienten eine oder mehrere Messungen nicht auswertbar. Von den 54 Patienten, deren Datensätze vollständig auswertbar waren, waren sieben unruhig (13%), bei fünf gab es technische Probleme (9,3%) und fünf Mal sonstige Probleme (9,3%).

Zusammenfassend zeigt sich in der Kontrollgruppe und in der Fabry-Gruppe, dass bei Schwierigkeiten während der Messung diese häufiger nicht auswertbar sind. Diese Tendenz ließ sich in der PNP-Gruppe bei vielen nicht auswertbaren Messungen nicht nachvollziehen.

#### **3.4.2.4 Neurographien**

Bei Patienten mit auswertbarer PREP-Messung am linken Fuß hatten 20,3% keine Reizantwort in der N. suralis-Neurographie links, bei nicht-auswertbarer PREP-Messung waren es 48,4% ohne Reizantwort (am rechten Fuß: 22,5% vs. 43,3%).

Die Auswertbarkeit der PREP-Messungen war bei nicht-erhältlicher Reizantwort im SEP des N. tibialis nicht vermindert.

#### **3.4.2.5 IENFD**

Bei Patienten mit PNP waren bei fehlenden distalen intraepidermalen Nervenfasern in 4/21 Fällen auch beidseits keine PREP-Potenziale nach Stimulation am Fuß generierbar. Bei PNP-Patienten mit fehlender PREP-Antwort nach Stimulation am Fuß war die distale IENFD auf im Median 0,2 (0-11,5) /mm<sup>2</sup> erniedrigt. Bei Patienten mit M. Fabry war die IENFD bei beidseits nicht auswertbarer PREP-Antwort nach Stimulation am Fuß auf 3,2 (0,6 – 11) /mm<sup>2</sup> reduziert, nur ein Patient hatte eine distale IENFD von 0/mm<sup>2</sup>, dieser hatte an beiden Füßen eine auswertbare PREP-Antwort. Bei den gesunden Kontrollen wurde keine Hautbiopsie durchgeführt.

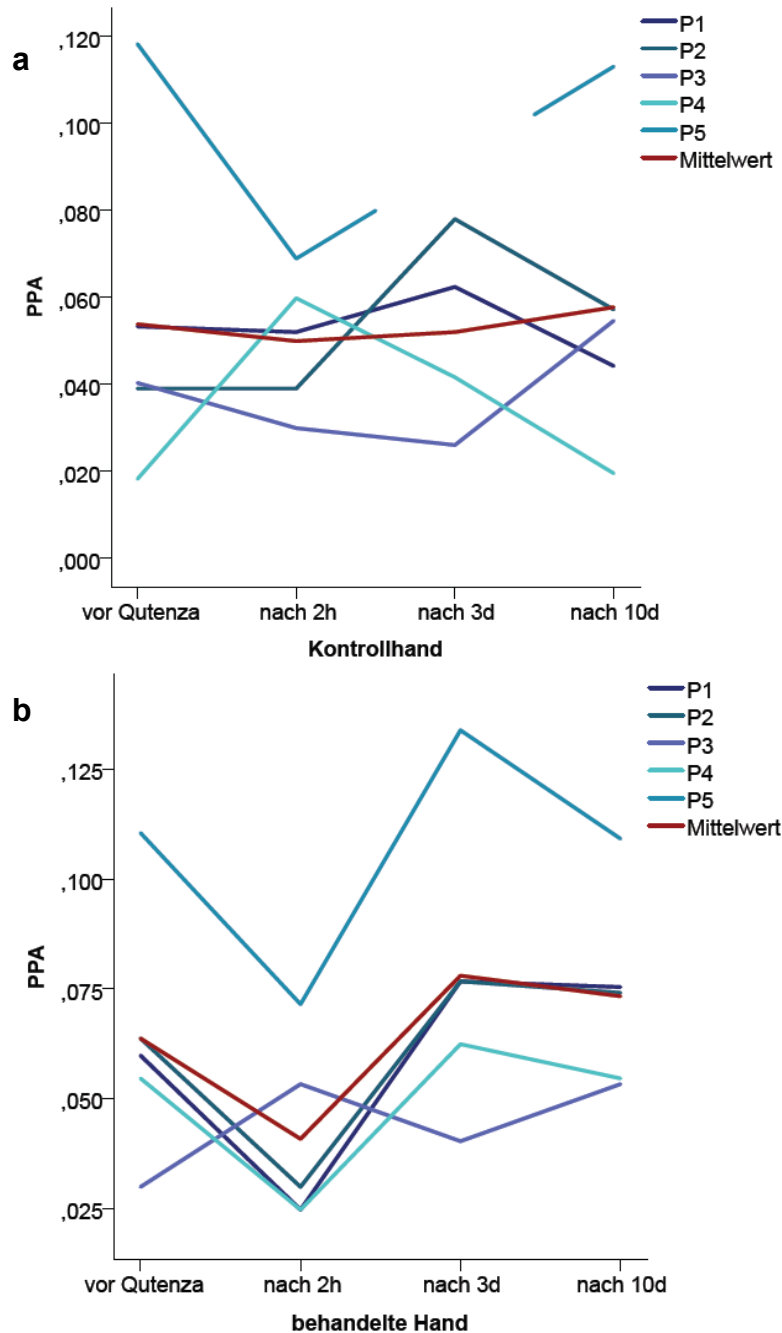
### **3.4.3 Ergebnisse der Testung vor und nach Qutenza®-Applikation**

#### **3.4.3.1 Testung bei Kontrollpersonen**

Bei fünf gesunden Kontrollpersonen wurde eine Behandlung mit Qutenza® (Capsaicin 8%) durchgeführt (zum Ablauf siehe Abschnitt 2.4). Die Behandlung wurde jeweils an der nicht-dominanten Hand durchgeführt (d.h. bei vier Probanden die linke Hand, einmal die rechte Hand), die dominante Hand diente als Kontrolle.

In der Testung der mechanischen Wahrnehmung mit einem von-Frey-Filament spürten alle Probanden die Berührung mit dem schwächsten Filament der Stärke 0,25 g sowohl vor- als auch nach der Qutenza®-Anwendung. Die verwendete Stromstärke und die subjektive Reizintensität veränderten sich nicht nach der Behandlung mit Qutenza®.

Die Reizantwortamplitude nach Stimulation an der mit Qutenza® behandelten Hautstelle war zwei Stunden nach Behandlung im Mittel um 36% niedriger als vor der Behandlung, wobei sich die Amplitude bei vier Probanden verkleinerte und bei einem (P3) erhöhte. Drei Tage nach Qutenza®-Applikation normalisierte sich die Reizantwortamplitude wieder auf Ausgangsniveau. An der Kontrollhand zeigte sich lediglich eine Reduktion um 8%, wobei sich nur bei zwei Probanden die Amplitude verkleinerte, bei einem vergrößerte und bei zwei annähernd gleich blieb. Zur graphischen Darstellung siehe Abbildung 20. Die N1- und P1-Latenzen veränderten sich nach der Behandlung nicht (Daten nicht gezeigt).



**Abbildung 20:** **a:** Verlauf der N1-P1-Amplitude (PPA, peak-to-peak Amplitude) vor der Behandlung mit Qutenza®, sowie 2 Stunden, 3 und 10 Tage danach an der nicht-behandelten Hand. Darstellung der Messergebnisse der fünf Probanden und des Mittelwerts aus diesen. Bei P5 Auswertung der Messung nach 3d an der Kontrollhand nicht möglich. **b:** Verlauf der Amplituden an der mit Qutenza® behandelten Hand, Darstellung der Messergebnisse analog zu a).

Die Probanden entwickelten unterschiedliche Symptome auf die Capsaicin-Applikation. Alle Probanden zeigten bei Entfernung des Pflasters eine deutliche

Hautrötung und Schwellung. Vier Probanden empfanden brennende Schmerzen an der behandelten Stelle, nur ein Proband (P3) verspürte lediglich eine mechanische Hyperalgesie und paradoxes Wärmeempfinden für 36 Stunden nach Applikation. Die anderen vier Probanden empfanden Schmerz von im Maximum 5/10 bis 9/10 NRS. Dabei begann der Schmerz bereits während der einstündigen Einwirkzeit und hatte sein Maximum nach Entfernen des Pflasters bis einige Stunden danach erreicht (zur Messung nach zwei Stunden waren alle vier Probanden noch im Bereich des Schmerzmaximums). Die Schmerzen hielten 10 bis 12 Stunden an. Weitere Symptome waren mechanische Hyperalgesie, Kribbelparästhesien und kurzzeitig einschießende, stechende, elektrisierende Schmerzen, die bis zu 48 Stunden anhielten. Eine Übersicht über Symptomatik und Veränderung der PPA zeigt Tabelle 23.

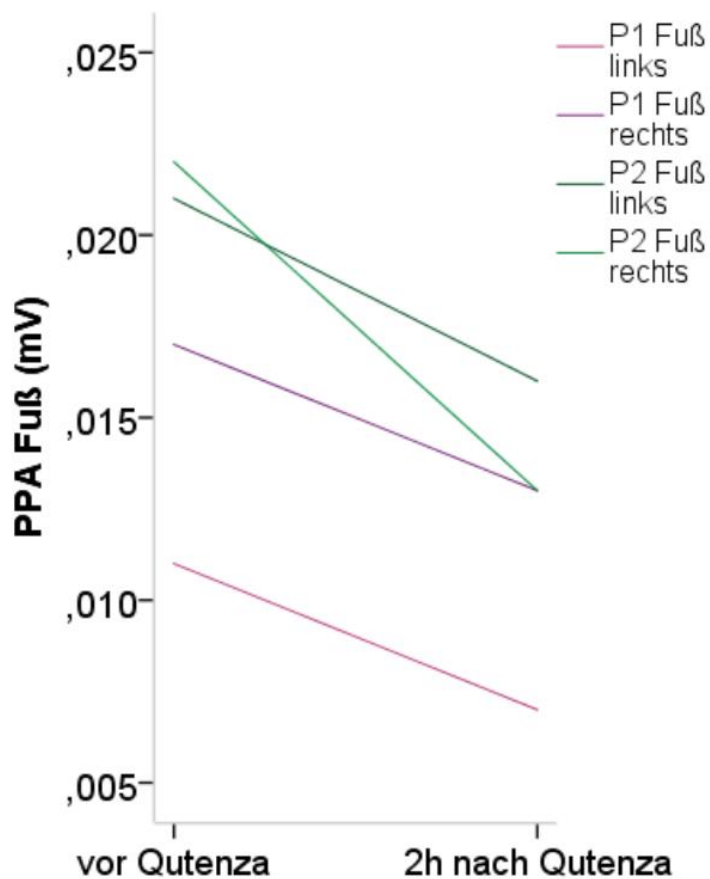
	<b>P1</b>	<b>P2</b>	<b>P3</b>	<b>P4</b>	<b>P5</b>
<b>Hautrötung</b>	ja	ja	ja	ja	ja
<b>Mechanische Hyperalgesie</b>	ja	ja	ja	ja	ja
<b>Paradoxes Wärmeempf.</b>	nein	nein	ja	nein	nein
<b>Kribbelparästhesien</b>	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Einschießende Schmerzen</b>	ja	nein	nein	ja	nein
<b>Brennende Sz. (max. NRS)</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
<b>PPA-Änderung (%)</b>	<b>-41,3</b>	<b>-46,9</b>	<b>+178,3</b>	<b>-45,2</b>	<b>-64,7</b>

**Tabelle 23:** Symptome der fünf Probanden an der Applikationsstelle des Qutenza®-Pflasters. PPA-Änderung: Differenz der Amplitude vor und 2 Stunden nach Applikation in Prozent (behandelte Hand). PPA: peak to peak Amplitude, NRS: numerische Ratingskala (0-10).

### 3.4.3.2 Testung bei Patienten

PREP-Messungen wurden auch bei drei Patienten, die Qutenza® zur symptomatischen Behandlung erhielten, durchgeführt. Die zwei Männer und eine Frau im Alter von 59, 56 und 44 Jahren erhielten Qutenza® an beiden Fußsohlen, es war entsprechend keine kontralaterale Kontrollmessung möglich.

Bei der Patientin war vor und 2 Stunden nach Applikation leider keine Reizantwort erhältlich. Bei den anderen vier Messungen der zwei Patienten zeigte sich jeweils eine Reduktion der PPA um im Mittel 31,5%, siehe Abbildung 21. Die Einzelwerte der Messungen zeigt Tabelle 24.



**Abbildung 21:** Darstellung der PPA (peak-to-peak Amplitude) der beiden mit Qutenza® an den Fußsohlen behandelten Patienten (P1 und P2), jeweils vor und 2h nach Anwendung von Qutenza. Es zeigt sich eine Amplitudenreduktion um im Mittel 31,5%.



	<b>Sz.: NRS /10</b>	<b>PPA FL vor (mV)</b>	<b>PPA FL 2h nach</b>	<b>PPA FR vor (mV)</b>	<b>PPA FR 2h nach</b>	<b>Red. PPA FL (%)</b>	<b>Red. PPA FR (%)</b>
<b>P1</b>	4	0,011	0,007	0,017	0,013	<b>37</b>	<b>24</b>
<b>P2</b>	0	0,021	0,016	0,022	0,013	<b>24</b>	<b>41</b>

**Tabelle 24:** Ergebnisse der Auswertung der Amplituden (in mV) der beiden mit Qutenza® behandelten Patienten nach Stimulation an den Fußsohlen links und rechts, jeweils vor und 2h nach Applikation des Pflasters. Angabe der durch das Pflaster ausgelösten Schmerzen auf der NRS von 0 bis 10. Darstellung der Amplitudenreduktion nach 2 Stunden im Vergleich zum Ausgangswert in %. NRS: numerische Ratingskala (0-10), PPA: peak-to-peak Amplitude, FL: linker Fuß, FR: rechter Fuß.

## **4 Diskussion**

In dieser Studie wurde ein großes Patientenkollektiv aus Patienten mit MFN und SFN untersucht, mit einem Hauptaugenmerk auf PREP als neuer Methode zur Untersuchung der Leitung über A-delta Fasern. Hierzu wurden die Patienten anhand Anamnese, Fragebogendaten, Ergebnissen von klinischer Untersuchung, Elektroneurographie, QST und Hautbiopsie multidimensional hinsichtlich der Beteiligung der small fibers charakterisiert. Die verschiedenen Methoden und Untergruppen der Patienten wurden anhand ihrer Ergebnisse der PREP-Messung verglichen. Ein besonderes Augenmerk wurde auf Patienten mit M. Fabry als genetisch definierter Erkrankung mit Beteiligung der small fibers gerichtet.

Weiterhin wurde PREP als Methode näher untersucht. Hierzu wurden gesunde Probanden als Kontrollgruppe analysiert. Es wurden Einflussfaktoren auf die PREP-Ergebnisse und die Bedeutung eines „nicht-auswertbaren“ PREP-Potentials untersucht. In einem Capsaicin-induzierten Modell einer small fiber Schädigung wurden die Auswirkung einer small fiber Schädigung auf die PREP-Messung bei gesunden Probanden und Patienten überprüft.

### **4.1 Ergebnisse bei Patienten mit PNP**

In unserer Studie litten 79% der Patienten mit PNP an Schmerzen, die am häufigsten distal betont an den unteren Extremitäten, brennend und dauerhaft vorhanden waren.

In der klinischen Untersuchung zeigten alle Patienten mindestens eine Auffälligkeit. Der TCNS als Score zur Einschätzung der Krankheitsschwere mit Kombination aus Symptomen und Untersuchungen war nur bei vier Patienten ohne Auffälligkeit, was für eine hohe diagnostische Sensitivität spricht. Allerdings waren die Angaben zur klinischen Untersuchung oft unvollständig, was eine detaillierte Auswertung erschwerte. Dagegen zeigten die Ergebnisse

der MRC und ODSS im Median annähernd einen Normalbefund. Beide erfassen vor allem die motorischen Fähigkeiten der Patienten und dienen nicht zur Erfassung des Gesamtbildes.

In den Schmerzfragebögen NPSI und GCPS hatten die Patienten erwartungsgemäß deutlich höhere Werte als die Kontrollen ( $p$  jeweils  $<0,001$ ). Dies war zu erwarten, da starker chronischer Schmerz oder neuropathischer Schmerz Ausschlusskriterien für die Kontrollgruppe waren.

Im ADS zur Erfassung depressiver Symptome hatten die Patienten mit PNP einen vergleichsweise hohen Wert, 44% hatten eine Punktzahl von  $>16$ , was auf relevante depressive Symptome hinweisen kann. Dies kann zum einen bedingt sein durch die breite Aufstellung der Fragen mit Bezug auf Somatisierung im ADS; so werden z.B. die Aussagen „war alles anstrengend für mich“ und „habe ich schlecht geschlafen“ von Patienten mit PNP aufgrund ihrer Schmerzen und somatischen Symptome eher bejaht. Auf der anderen Seite gibt es eine hohe Komorbidität von Erkrankungen, die mit chronischen Schmerzen einhergehen, und depressiven Symptomen (Fitzgibbon 2015). Bis zu 80% der Patienten, die aufgrund von chronischen Schmerzen unterschiedlicher Genese behandelt werden, leiden an einer Depression (Poole 2009).

In der QST hatten männliche und weibliche Patienten ein vermindertes Empfindungsvermögen für Kälte, Wärme und Temperaturunterschiede, die die small fiber Funktion widerspiegeln. In Analogie dazu fand sich in den durchgeführten Hautbiopsien bei 78% der Patienten eine reduzierte IENFD. Dies zeigt die Häufigkeit von auch subklinischer Mitbeteiligung der kleinkalibrigen Nervenfasern.

Die häufigsten Ätiologien der PNP waren vaskulitische Neuropathie, CIDP und hereditäre Neuropathie. Die epidemiologisch häufigsten Ursachen der PNP wie Diabetes mellitus und Alkoholabusus (Hoffman 2015) sind in unserer Studie seltener vertreten, da sich das Studienkollekt vor allem aus Patienten zusammensetzte, die aufgrund einer schwierigen Diagnosestellung stationär in unsere Klinik kamen und die Indikation zur Lumbalpunktion und/oder Biopsie

des N. suralis bestand. Auch der Anteil der ätiologisch unklaren PNP liegt mit 41% über den in der Literatur angegebenen Werten von 20-30% (Hanewinkel 2016). Dies ist vermutlich ebenfalls auf eine Überrepräsentation differentialdiagnostisch anspruchsvoller Fälle zurückzuführen.

Die PREP-Messwerte der gesamten PNP-Gruppe ergaben im Vergleich zur Kontrollgruppe keine Unterschiede. In dieser Gruppe sind jedoch auch Patienten mit geringer oder ohne small fiber-Beteiligung, ebenso wie ein hoher Prozentsatz an nicht-auswertbaren Messungen, die vor allem bei schweren Neuropathien auftreten (siehe 4.4). Bei Patienten mit neuropathischem Schmerz und LFN, die unter dem Begriff MFN zusammengefasst werden, zeigte sich eine verlängerte N1-Latenz nach Stimulation am Fuß im Vergleich zur Kontrollgruppe. In der bisher einzigen weiteren Studie, die PREP bei MFN-Patienten durchführte, waren in der Gesamtkohorte keine Unterschiede zu sehen (Hansen 2015), jedoch mit elf Patienten bei einer niedrigeren Patientenzahl. Die Kriterien für eine reine SFN erfüllten nur fünf Patienten, diese hatten eine höhere Amplitude nach Stimulation im Gesicht, was vermutlich ein statistisches Artefakt, zurückzuführen auf die kleine Gruppengröße, ist.

Patienten mit einem für eine Beteiligung der small fibers passenden klinischen Bild, entsprechend den Patienten mit SFN und MFN zusammen, hatten in der PREP-Messung ebenso eine verlängerte N1-Latenz nach Stimulation am Fuß. Auch bisherige Studien hatten eine Verlängerung der N1-Latenz nur bei symptomatischen Patienten (bei diabetischer NP) gezeigt (Müller 2010). Bei einigen Veröffentlichungen wurde keine Differenzierung der Unterschiede in Latenz und Amplitude angegeben, sondern es wurde ein Score aus der Kombination von beidem zur Auswertung herangezogen (Katsarava 2006b, Yoon 2011). Auch Patientensubgruppen mit Schmerzen aufgrund von Fibromyalgie, bei der neuerdings eine Pathologie der small fibers gezeigt werden konnte, hatten verlängerte N1-Latenzen nur nach Stimulation am Fuß (Üçeyler 2013b).

Patienten mit einer reduzierten IENFD in der proximalen Hautbiopsie hatten eine reduzierte PREP-Amplitude nach Stimulation im Gesicht, die IENFD korrelierte zudem positiv mit der Amplitude. Eine Assoziation der PREP-Amplitude mit der distalen IENFD war bereits gezeigt worden (Obermann 2008), in unserer Studie konnten wir diese Korrelation nun erstmals auch proximal nachweisen. Eine Korrelation der distalen IENFD zu distalen Amplituden konnte in dieser Gruppe nicht gezeigt werden (siehe 4.3), was womöglich an der hohen Anzahl an nicht-auswertbaren Messungen, Biopsien ohne nachweisbare IENFD und der unterschiedlichen Entnahme- (distaler Unterschenkel) und Stimulationsorte (Fußrücken) liegt.

Bei Patienten mit einer demyelinisierenden PNP unterschiedlicher Ätiologie war die N1-Latenz an der Hand verlängert. Dies stützt die These, dass PREP vor allem A-delta-Fasern untersucht, und nicht die unmyelinisierten C-Fasern (Katsarava 2006a, Hansen 2015). Bei Patienten mit CIDP waren die Amplituden nach Stimulation an Gesicht und Hand verkleinert und die N1-Latenzen nach Stimulation an Hand und Fuß verlängert, bei Patienten mit MADSAM und entzündlichen Neuropathien verschiedener Genese war die N1-Latenz nach Stimulation an der Hand (bei entzündlichen Neuropathien auch am Fuß) verlängert. Auffällig ist, dass diese Unterschiede vor allem bei den typischen demyelinisierenden Ätiologien auftreten. In einer der wenigen Studien, bei denen evozierte Potentiale in der Diagnostik von MFN eingesetzt wurden, hatten GBS-Patienten verlängerte N1-Latenzen und niedrige Amplituden nach Stimulation mittels CHEP (Zhang 2014), in Übereinstimmung mit den Ergebnissen unserer CIDP-Patienten. Große Studien bezüglich der Unterschiede ätiologisch verschiedener NP fehlen jedoch bisher sowohl für PREP als auch für LEP und CHEP (Barraza-Sandoval 2012). Unsere Ergebnisse deuten auf einen unterschiedlichen Schädigungsmechanismus hin, der gerade im Hinblick auf Möglichkeiten zur symptomatischen Therapie neuropathischen Schmerzes weiter untersucht werden sollte.

## 4.2 Ergebnisse bei Patienten mit M. Fabry

58% (41% der Frauen und 73% der Männer) der Patienten mit M. Fabry litten unter Fabry-typischen Schmerzen. Diese waren meist brennend und es wurden Schmerzattacken und evozierte Schmerzen berichtet; als Auslöser wurden am häufigsten Temperaturänderungen und physische Belastung genannt. Die Charakteristik und Epidemiologie der Schmerzen dieser Kohorte liegt im Bereich der in der Literatur beschriebenen Werte (Hoffmann 2007, Germain 2010, Üçeyler 2014a).

5 (19%) Männer und 3 (8%) Frauen hatten eine reduzierte GFR, 38% der Patienten erhielten eine ERT. Beides liegt deutlich unter den in der Literatur beschriebenen Angaben (Hoffmann 2007, Üçeyler 2013a, Üçeyler 2014a). Durch die PREP-bedingten Ausschlusskriterien Herzschrittmacher und Schlaganfall waren in unserer Kohorte vor allem weniger stark betroffene Patienten vertreten, insbesondere weil die Indikation zur Schrittmacherimplantation aufgrund der in jüngerer Zeit zunehmend beachteten Häufigkeit von letalen Arrhythmien zunehmend früher gestellt wird (Mehta 2009, Weidemann 2013).

In der Auswertung der Schmerzfragebögen zeigten sich durchweg höhere Werte als in der Kontrollgruppe, bei der chronischer Schmerz ein Ausschlusskriterium war. Gerade im GCPS zeigte sich jedoch die ungenügende Erfassung des Fabry-typischen Schmerzes, da die variablen Erscheinungsformen und das intermittierende Auftreten der Schmerzen nicht berücksichtigt werden, sodass hier der Unterschied zur Kontrollgruppe geringer ausfiel als erwartet. Im ADS hatten 39% der Patienten eine Punktzahl von >16, was ein Hinweis auf relevante depressive Symptome sein kann. Dies kann sowohl durch die somatischen Fragestellungen als auch durch eine hohe Komorbidität mit Schmerzerkrankungen bedingt sein (siehe 4.2).

Die Suralis-Neurographie war bei 90% der Patienten unauffällig, was bestätigt, dass bei M. Fabry nahezu immer eine reine SFN vorliegt, mit wenigen Ausnahmen wie z.B. einer urämischen PNP.

Auch in der QST zeigte sich das Bild einer reinen small fiber Neuropathie. Bei weiblichen Patienten mit M. Fabry fiel der Unterschied zur Kontrollgruppe geringer aus als bei männlichen Patienten. Dies lässt sich aufgrund der X-chromosomalen Vererbung nachvollziehen und wurde bereits zuvor beschrieben (Üçeyler, 2013).

Bei 57% der Patienten wurde eine Hautbiopsie durchgeführt. Dieser relativ niedrige Wert ist bedingt dadurch, dass viele Patienten ohne neurologische Symptome die Biopsie ablehnten, ebenso wie kardial und/oder renal erkrankte Patienten aus Angst vor Wundheilungsstörungen. Die Biopsie war bei 59% der Patienten pathologisch, wobei meist eine rein distal betonte Reduktion der IENFD vorlag.

Der Vergleich der Patienten mit M. Fabry mit der Kontrollgruppe ergab hinsichtlich der PREP-Daten keine Unterschiede. Dies war bereits in der vorhergehenden Studie zu PREP bei M. Fabry beobachtet worden (Üçeyler 2013a). Bei weiblichen Patienten mit reduzierter Schweißneigung war die Amplitude nach Stimulation am Fuß vermindert. Dieser Unterschied war zuvor nicht beschrieben worden. Eine Hypohidrose ist ein häufiges Symptom bei M. Fabry, das bereits in der Kindheit auftreten kann und zur häufigen Hitze- und Belastungsintoleranz beiträgt (Germain 2010). Die Pathogenese der Hypo-/Anhidrose ist nicht vollständig geklärt, üblicherweise wird eine Schädigung der die Schweißdrüse innervierenden autonomen small fibers angenommen (Germain 2010, Burlina 2011), wobei es auch Hinweise auf eine direkte Schädigung der Schweißdrüsen gibt (Lao 1998). Die Reduktion der PREP-Amplituden bei Patienten mit Hypo-/Anhidrose ist somit vor dem Hintergrund der gemeinsamen Ursache, der Schädigung der small fibers, zu sehen. Allerdings beruht die Eingruppierung nur auf der subjektiven Angabe der Patienten, es wurden keine qualitativen oder quantitativen Messverfahren zur objektiven Bestimmung der Schweißmenge angewandt. Eine durch Veränderung des elektrischen Hautwiderstands hervorgerufene Verzerrung kann durch die direkt vorangehende Reinigung der Haut an den Stimulationsorten weitestgehend ausgeschlossen werden.

Im Gegensatz zur vorangegangenen Studie (Üçeyler 2013a) bei Patienten mit M. Fabry hatten die Patienten mit reduzierter Nierenfunktion in unserer Studie keine verminderte PPA. Dieser Widerspruch kann zum einen durch die geringe Anzahl an Patienten (5 Männer, 3 Frauen) in der aktuellen Studie mit einer GFR <60 ml/min bedingt sein, wodurch sich zwar eine Tendenz ablesen ließ, jedoch kein signifikantes Ergebnis erzielt werden konnte. Insgesamt waren die Patienten der aktuellen Studie zudem weniger schwer betroffen als die der vorhergehenden. In der retrospektiven Auswertung des MSSSI (kardiovaskulärer Subscore) der vorhergehenden Studie wurden dort im Mittel 4,46 von 11 Punkten erreicht, im Gegensatz zu 3,85 in der aktuellen Studie. Die zunehmend frühe Indikationsstellung zur ICD-Implantation führte zu einem Ausschluss der meisten internistisch schwer betroffenen Patienten. Auch bei den QST-Daten (CDT, WDT) war eine Korrelation zu den PREP-Amplituden nicht wie zuvor gezeigt möglich (siehe 4.3). Eine Korrelation zur IENFD war ebenfalls nicht zu sehen. Beide Parameter hatten in bisherigen Studien keinen Zusammenhang zur Klinik der SFN bei M. Fabry gezeigt (Møller 2009).

### **4.3 PREP-Ergebnisse des gesamten Patientenkollektivs**

Der Vergleich der gesamten Patientengruppe (Patienten mit M. Fabry und Patienten mit PNP) mit der Kontrollgruppe ergab keine Unterschiede hinsichtlich der PREP-Daten. Das lässt sich vor allem mit der inhomogenen Gruppe aus Patienten mit LFN, MFN und ohne SFN erklären; auch eine vorherige Studie mit gemischtem Patientenkollektiv in kleinerer Zahl kam zu diesem Ergebnis (Hansen 2015). Bei Patienten mit einer SFN ergab sich eine verlängerte P1-Latenz nach Stimulation im Gesicht und eine erhöhte PPA nach Stimulation an der Hand. Dies kann auf eine Überrepräsentation der im Vergleich zur Kontrollgruppe jüngeren Patienten mit M. Fabry (n=21 mit SFN, PNP-Patienten mit SFN: n=5) zurückzuführen sein.

Die PREP-Parameter der Patienten korrelierten nicht mit den GCPS- und ADS-Werten. Der GCPS ist ein allgemeiner Schmerzfragebogen ohne speziellen



Bezug auf neuropathische Schmerzen (Von Korff 1992). Viele Patienten mit periodischen Schmerzen wie z.B. Schmerzattacken oder evozierten Schmerzen sind beim Ausfüllen des Fragebogens unsicher, da die Variabilität ihrer Symptome nicht erfasst wird. Der Fragebogen differenziert auch nicht zwischen neuropathischem Schmerz und anderen Schmerzen, wie z.B. Kopfschmerzen oder Rückenschmerzen. Eine Korrelation mit Untersuchungsergebnissen ist somit schwierig. Seinen Wert in der Diagnostik außerhalb klinischer Studien erhält der GCPS vielmehr durch seine Kürze, die hohe Sensitivität und den Bezug der Schmerzen auf den Alltag der Patienten. Auch der Summenscore des ADS als Screening-Test zur Evaluation depressiver Symptome korrelierte erwartungsgemäß nicht mit den PREP-Messwerten. Die Untersuchung dieser Fragestellung ist wichtig, da PREP auf der Ableitung kortikaler Potentiale beruht, die potenziell durch den Affekt beeinflussbar sind (Terhaar 2011, Ring 2013). Ein Einfluss des Affekts auf die PREP-Ergebnisse kann aktuell nicht vollständig ausgeschlossen werden, es besteht jedoch kein Anhalt für einen starken Effekt auf die Daten.

Der NPSI-Summenscore korrelierte negativ mit den PREP-Amplituden nach Stimulation an Hand und Fuß. Auch die Subscores „Schmerzattacken“ und „evozierte Schmerzen“ korrelierten negativ mit der Amplitude nach Stimulation am Fuß. Die Auswertung erfolgte nur bei Patienten mit einem Summenscore  $>0,19$ . Viele Patienten insbesondere mit schwerer PNP leiden unter Taubheitsgefühlen und fehlendem Schmerzempfinden, sodass sie im NPSI niedrige Werte bei starker Nervenfaserschädigung erreichen. Zudem werden die nur periodisch auftretenden Schmerzen bei M. Fabry durch die zeitliche Beschränkung nur schlecht erfasst. Die Korrelation der Amplituden zu den Schmerzen der Patienten spricht für die hohe diagnostische Aussagekraft der PREP-Messungen. Im Gegensatz zu Hautbiopsie und QST erfasst PREP die Konduktivität der Nervenfasern und spiegelt somit einen wichtigen Aspekt der Entstehung von neuropathischen Schmerzen wieder. Die erst in jüngster Zeit entdeckten Natriumkanal-Mutationen als mögliche genetische Grundlage vormals als idiopathisch klassifizierter SFN äußern sich primär in einer Änderung der Leitfähigkeit der Nervenfasern und Aktivität der DRG und

vermutlich erst sekundär in einer axonalen Schädigung mit Reduktion der IENFD (Persson 2013, Hoeijmakers 2015). PREP stellen somit eine wichtige Ergänzung der Untersuchung der small fibers dar. In einer vorherigen Studie bei Patienten mit MFN korrelierten die PREP-Amplituden mit den Subscores „Brennschmerzen“ und „Par-/Dysästhesien“, und nicht mit den bei uns gezeigten Scores (Hansen 2015). In dieser Studie wurden allerdings nur 9 Patienten untersucht, sodass aufgrund der kleinen Stichprobe von einem unterschiedlichen Symptomspektrum der Patienten auszugehen ist.

Bei den Ergebnissen der QST korrelierten bei weiblichen Patienten die CDT, WDT und TSL als Parameter der small fiber Funktion positiv mit der Amplitude nach Stimulation am Fuß. Aufgrund der hohen Schwankungsbreite der Normwerte der QST erfolgten Einschränkungen in der Auswertung, die Werte der männlichen Patienten korrelierten nicht (siehe 3.3.3). Die Korrelation stützt die These, dass PREP spezifisch die small fibers und nicht die large fibers, wie z.B. A-beta-Fasern (die VDT korrelierte nicht mit den PREP-Daten), untersucht (Üçeyler 2013a).

Patienten mit einer reduzierten distalen IENFD hatten tendenziell eine niedrigere Amplitude nach Stimulation am Fuß, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Patienten mit pathologischen proximalen und distalen Hautbiopsien hatten eine niedrigere Amplitude nach Stimulation am Fuß. Eine Korrelation der IENFD zur PREP-Amplitude, wie sie zuvor beschrieben wurde (Obermann 2008), lag nicht vor. Dies liegt vermutlich an der inhomogenen Patientengruppe unserer Studie. Die fehlende Signifikanz des Unterschieds bei nur pathologischer distaler Biopsie liegt möglicherweise an den unterschiedlichen Stimulations- und Entnahme-Orten und an der hohen Anzahl von nicht-auswertbaren PREP-Messungen bei reduzierter IENFD (siehe 4.4). Die Hautbiopsie mit Bestimmung der IENFD gilt als entscheidender Schritt in der Diagnostik der SFN (Lauria 2005a). Die Reduktion der PREP-Amplituden bei reduzierter IENFD spricht für eine selektive Untersuchung der small fibers und die diagnostische Aussagekraft der PREP.

#### 4.4 PREP-Methode

In der Kontrollgruppe korrelierte das Alter der Probanden negativ mit der PPA nach Stimulation an Gesicht, Hand und Fuß. Auch für die Standard-Elektrophysiologie und die QST gibt es altersabhängige Normwerte. Es unterstreicht die Wichtigkeit eines großen Normkollektivs aller Altersstufen, bevor PREP in der Routinediagnostik eingesetzt wird. Eine Abhängigkeit von der verwendeten Stromstärke und der von den Patienten verspürten Reizintensität bestand nicht. Die NLG lag mit 4,2 m/s (1,7 – 17,2 m/s) im Bereich der erwarteten NLG der A-delta-Fasern. Bisher mittels PREP ermittelte NLG lagen etwas höher, aber ebenfalls im selben Bereich: Arm:  $10,2 \pm 2,5$  m/s (Lefaucheur 2012),  $11,6 \pm 5,1$  m/s (Katsarava 2006a),  $13,2 \pm 4,7$  m/s (Oh 2015). Bein:  $15,9 \pm 5,1$  m/s (Katsarava 2006b),  $15,6 \pm 5,3$  m/s (Müller 2010). Spürten die Patienten die Stimulation bei 2,4 mA nicht, so waren die Messungen erwartungsgemäß häufiger nicht auswertbar, da dann vermutlich kaum noch Nervenfasern vorlagen. Traten während der Messung technische Probleme auf, oder waren die Probanden während der Messung unruhig oder müde, waren ebenfalls vermehrt Messungen nicht auswertbar. Um eine größtmögliche Vergleichbarkeit zu erreichen, sollten die Patienten möglichst konzentriert und entspannt sein. Ist dies nicht der Fall, sollte das vermerkt werden, um die Daten richtig interpretieren zu können.

Bei nicht-auswertbarer PREP-Messung am Fuß war in etwa doppelt so häufig auch in der Neurographie des N. suralis keine Reizantwort ableitbar als bei Patienten mit auswertbarer PREP-Messung am Fuß. Amplitude und Latenz der beiden Messungen zeigen jedoch keine Korrelation. Patienten mit nicht-auswertbarer PREP-Messung am Fuß wiesen eine reduzierte IENFD auf. Beide Untersuchungen betreffen nicht die gleiche Stelle wie die PREP-Messung, dennoch verdeutlichen sie, dass auch einem nicht-auswertbaren PREP-Potential Beachtung geschenkt werden sollte. Sind technische Störungen und mangelnde Mitarbeit des Patienten ausgeschlossen, spricht eine nicht-auswertbare PREP-Messung für einen fortgeschrittenen Nervenschaden. Durch die nicht-auswertbaren PREP-Messungen werden zum Teil auch fehlende

Unterschiede in der statistischen Auswertung erklärt: durch die fehlenden Messungen der schwer betroffenen Patienten sind die „gesünderen“ Patienten in der PREP-Messung überrepräsentiert.

Die Analyse der PREP-Daten vor und nach Qutenza®-Applikation ergab eine Reduktion der Amplitude nach Qutenza® bei vier von fünf gesunden Probanden auf 40-60%. Bei zwei Patienten war die Amplitude auf ca. 70% reduziert, bei einer dritten war vor und nach Applikation keine Reizantwort erhältlich.

Capsaicin bindet an den TRPV1-Rezeptor, einem nicht selektiven Kationenkanal, der spezifisch auf small fibers exprimiert wird (Caterina 1997). Topisches Capsaicin in Form von 8%igen Pflastern (Qutenza®) wird erfolgreich in der Therapie von neuropathischen Schmerzen eingesetzt (Mou 2013). Die Applikation eines ebenfalls 8%igen Capsaicin-Patches führte in bisherigen Studien zu einer Reduktion der IENFD um 60% (Malmberg 2004). Dies ist die erste Studie, die PREP anhand eines Capsaicin-induzierten Modells einer selektiven small fiber-Schädigung untersucht. In der Messung mittels CHEP hatten Probanden eine verkürzte Latenz der Messung ohne Auswirkung auf die Amplitude gezeigt (Madsen 2012). In dieser Studie wurde ein 5%iger Capsaicin-Patch für 20 Minuten auf den Handrücken appliziert, die Messung erfolgte 20 Minuten nach Entfernung des Patches. In einer Studie mittels LEP wurde wie in unserer Studie 8%iges Capsaicin für eine Stunde appliziert. Die Applikation erfolgte am ventralen Unterarm, die Amplituden waren für sieben Tage (mit einem Maximum nach drei Tagen) reduziert, ein Effekt auf die Latenz wurde nicht beobachtet (Landmann 2016). Die Amplitudenreduktion in unserer Studie spricht für eine selektive Stimulation der A-delta-Fasern mittels PREP. Der kürzere Effekt auf die PREP-Messung im Vergleich zur Messung mittels Laser beruht möglicherweise auf dem unterschiedlichen Testareal und der unterschiedlichen Stimulationsart zwischen direkter Stromapplikation und der Laser-Aktivierung der Nervenfasern.

Topisches Capsaicin führt zu unterschiedlichen Symptomen und lokalen Hautreaktionen (brennende Schmerzen, Hyperalgesie, Hautrötung, Schwellung) und unterschiedlichem Ansprechen auf Therapie, bis hin zu keinerlei Wirkung.

Ob ein Patient auf Qutenza® anspricht und welche Wirkung es zeigt, kann bisher nicht vorhergesagt werden, ebenso gibt es keine Studien zur objektiven Therapieevaluation (Üçeyler 2014b). Interessanterweise zeigte in unserer Studie ein Patient nur sehr geringe Symptome nach der Applikation und hatte als einziger keine Amplitudenreduktion. Bei den beiden Patienten, die eine verkleinerte Amplitude hatten, waren sowohl Symptome durch die Capsaicin-Anwendung als auch ein Therapieansprechen zu verzeichnen. Die Anzahl der untersuchten Probanden (fünf Kontrollen, drei Patienten) war sehr gering, zudem erfolgte bei den Patienten die Therapie beidseits, sodass keine Kontrollmessung durchgeführt werden konnte. Dennoch zeigen die Resultate, dass der Effekt von Qutenza® auf die small fibers mittels PREP untersucht werden kann. PREP werden von den Probanden gut toleriert, sind einfach und schnell durchzuführen und beliebig oft an der gleichen Stelle wiederholbar, was sie zu einer interessanten Methode zur Untersuchung von Therapieeffekten macht. Um eine Aussage bezüglich der Wirkung von Qutenza® bei verschiedenen Patienten treffen zu können, sind größerer Fallzahlen als in dieser Studie nötig.

Es existieren einige Studien zum Vergleich der relativ neuen PREP mit den bereits gut untersuchten und als „Goldstandard“ der evozierten Potentiale bei small fibers angesehenen LEP (de Tommaso 2011, Lefaucheur 2012, Perchet 2012). Zwei Studien kommen aufgrund kürzerer Latenzen bei PREP (de Tommaso 2011, Perchet 2012) und erhaltener PREP-Potentiale bei Patienten mit spinothalamischen Läsionen (Perchet 2012) zu dem Schluss, dass bei PREP eine Koaktivierung von A-beta-Fasern nicht ausgeschlossen werden kann. In einer Studie sind NLG und sympathische Hautantwort (SSR) nicht verschieden, sodass PREP als adäquate Methode zur Untersuchung der small fibers gesehen werden. Zu beachten ist, dass PREP in diesen Studien an anderer Stelle als von uns durchgeführt wurde, in einem Fall (Perchet 2012) wurden keine Angaben zur Bestimmung der nozizeptiven Schwelle und verwendeten Stromstärke gemacht. Die genaue Bestimmung der Stromstärke ist jedoch essentiell zur korrekten Durchführung von PREP.

Aufgrund folgender Aspekte unserer Studie kann von einer spezifischen Untersuchung der small fibers mittels PREP bei korrekter Durchführung und Auswertung ausgegangen werden:

- Der Nadelstich-artige Schmerz bei Stimulation spricht für eine A-delta-Faser-Stimulation.
- Die errechnete NLG liegt im Bereich der A-delta-Fasern.
- PREP-Amplituden korrelieren mit den Markern der small fiber-Funktion und nicht mit denen der large fiber-Funktion in der QST.
- PREP-Amplituden sind nach Capsaicin-induzierter small fiber-Schädigung reduziert.

In der Literatur sind zusätzlich beschrieben:

- PREP zeigen eine hohe test-retest-Reliabilität (Ozgül 2017).
- PREP sind nach Anwendung von Lokalanästhetika nicht mehr nachweisbar (Katsarava 2006a).
- PREP-Amplituden korrelieren mit der IENFD bei HIV-Patienten (Obermann 2008).
- Die SSR nach PREP und LEP ist vergleichbar (Lefaucheur 2012).

#### **4.5 Small fiber- versus large fiber-Schädigung**

Viele Aspekte der Pathophysiologie von PNP sind noch nicht verstanden. So ist bisher nur unzureichend verstanden, wann ein Schädigungsmechanismus zu einer LFN, MFN oder SFN führt. Erste Ansätze bietet die unterschiedliche Expression von Rezeptoren, z.B. wird der TRPV1-Rezeptor ausschließlich auf A-delta- und C-Fasern exprimiert (Caterina 1997). Weiterhin wird bei einer selektiven SFN der lokale Einfluss von Zytokinen in der Epidermis diskutiert: Patienten mit SFN haben eine erhöhte Genexpression von Interleukin (IL-) 6,

IL-8, Tumor Nekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und IL-1 $\beta$  (Üçeyler 2010). Auch die erst in jüngerer Zeit entdeckten Natriumkanal-Mutationen bieten eine Erklärung für vormals als idiopathisch klassifizierte SFN: Na<sub>v</sub>1.7 und Na<sub>v</sub>1.8 werden selektiv auf den DRG exprimiert; Mutationen können über eine Hyperexzitabilität und spontane Entladungen zu neuropathischem Schmerz führen (Faber 2012, Hoeijmakers 2015). Bei M. Fabry ist die selektive Schädigung der small fibers ebenfalls nicht vollständig verstanden: die Akkumulation von Gb3 in den DRG könnte zu einer Schädigung der Nerven führen, ebenso wie im Plasma gelöstes lyso-Gb3 Ganglien und Axone der A-delta-Fasern schädigen könnte (Biegstraaten 2012). Interessanterweise wurden bei der hereditären sensomotorischen Neuropathie Typ 1 (HSN1) dem lyso-Gb3 ähnliche Lipide im Plasma nachgewiesen, die auf einen ähnlichen Schädigungsmechanismus hindeuten (Biegstraaten 2012). Ungeklärt bleibt die erhöhte Vulnerabilität der A-delta im Vergleich zu C-Fasern und large fibers.

Das Beispiel der diabetischen PNP macht deutlich, dass die Antwort vermutlich weitaus komplexer ist: hier gibt es Evidenz für den Einfluss von reaktiven Sauerstoffradikalen, oxidativem Stress, fehlerhafter Glykosylierung, autoimmun-bedingter neuronaler Apoptose, gestörtem axonalen Transport, verminderter Expression des nerve growth factor (NGF) durch eine verminderte Keratinozyten-Funktion und verminderte vaskuläre Regeneration (Boulton 2004, Hoeijmakers 2012a). Vermutlich führt eine Kombination aus verschiedenen Faktoren zu unterschiedlichen Formen der diabetischen PNP mit Beteiligung verschiedener Nervenfasern.

In unserer Studie zeigte sich kein Unterschied in den PREP-Messungen bei Patienten mit reiner SFN und der Gesamtkohorte, jedoch bei Patienten mit MFN. Die Vielzahl an unterschiedlichen Ätiologien erschwert eine Subgruppenanalyse, eine Unterteilung nach unterschiedlichen Schädigungsmechanismen erfolgte aufgrund der vielen Unklarheiten nicht. Die Unterschiede der demyelinisierenden PNP im Vergleich zu den axonalen PNP (siehe 4.1) zeigen jedoch, dass eine solche Untersuchung vermutlich lohnenswert wäre. Ein besseres Verständnis der verschiedenen pathogenen

Mechanismen und eine akkurate Diagnostik sind für die Zukunft notwendig, um den Patienten eine individuell passende Therapie anbieten zu können.

#### **4.6 Limitationen der Studie und Ausblick**

Eine Einschränkung der Studie ist, dass bei den Kontrollpersonen keine Hautbiopsien entnommen wurden. Somit konnte eine subklinische Neuropathie nur mittels QST, N. suralis Neurographie und Fragebögen ausgeschlossen werden. Zudem konnte ein potentieller Zusammenhang zwischen der IENFD und PREP bei Gesunden nicht untersucht werden.

Ebenso wurde nicht bei allen Patienten eine Hautbiopsie und QST durchgeführt, die Datensätze zu TCNS, ODSS und den Fragebögen waren ebenfalls nicht vollständig. Somit kann eine Verzerrung der Daten hin zu den stärker betroffenen Patienten nicht ausgeschlossen werden.

Bei den Patienten mit PNP war der Anteil an Patienten, deren Krankheitsätiologie unklar blieb, relativ hoch. Die Subgruppen nach Ätiologie waren dementsprechend klein, was die Aussagekraft schmälert.

Die Patienten mit M. Fabry waren weniger stark betroffen als in vorangegangenen Studien, da die Ausschlusskriterien von PREP aufgrund der zahlreichen Organmanifestationen keinen Studieneinschluss zuließen. Somit ergaben sich in der Gruppeneinteilung nach Krankheitsschwere zu kleine Gruppen, um eine sinnvolle Auswertung möglich zu machen.

Die Auswertung der PREP-Messungen erfolgte verblindet, nicht aber die Untersuchung. Während der Messungen wurde auf eine bestmögliche Standardisierung und Vergleichbarkeit geachtet, allerdings kann ein Bias durch mögliche Unterschiede in der emotionalen Verarbeitung bei Patienten und Kontrollen bei evozierten Potentialen nicht ausgeschlossen werden (Ring 2013). Durch eine möglichst entspannte Untersuchungsposition und eine Konzentration des Probanden auf das Mitzählen der Impulse wurde versucht, diesen Effekt möglichst gering zu halten. Auch wurden bei den Patienten keine



Medikamente abgesetzt, sodass eine Beeinflussung der Messung durch schmerzmodulierende Medikation nicht sicher ausgeschlossen werden kann. PREP untersuchen den gesamten nozizeptiven Signalweg von den terminalen Nervenendigungen bis zur zerebralen Verarbeitung, daher ist es möglich, dass begleitende Pathologien im ZNS zu falsch-positiven Ergebnissen führen. Somit sollten Begleiterkrankungen bei der Auswertung von PREP immer berücksichtigt werden.

Die Probandenzahlen in der Untersuchung der Capsaicin-induzierten small-fiber Schädigung waren relativ klein, was die Aussagekraft der Ergebnisse mindert. Zudem wurden keine weiteren Untersuchungen wie Hautbiopsie oder LEP zum Vergleich durchgeführt.

In dieser Studie wurde ein großes Normalkollektiv an gesunden Probanden mittels PREP untersucht, sodass genügend Kontrollpersonen aller Altersstufen für den klinischen Alltag zur Verfügung stehen. PREP ist eine schnell, einfach und komplikationslos durchzuführende Methode zur Untersuchung der small fibers, die sich prinzipiell beliebig oft an beliebigen Körperstellen durchführen lässt. Die Messung wird von Patienten gut toleriert, erfordert kaum Mitarbeit der Patienten und ist objektiv. Auf standardisierte Untersuchungsbedingungen muss gerade im Hinblick auf eine nicht auszuschließende Koaktivierung der A-beta-Fasern geachtet werden. Die Vergleichbarkeit der Messungen im zeitlichen (Krankheits-)Verlauf und die Möglichkeit der Therapieevaluation können sinnvolle Einsatzmöglichkeiten darstellen, sind bislang aber noch unzureichend untersucht. PREP können QST und Hautbiopsie nicht ersetzen, stellen aber eine sinnvolle ergänzende und objektive Methode zur Untersuchung der Konduktivität der small fibers dar.

## 5 Zusammenfassung

In dieser Studie wurden 108 Patienten mit PNP, 60 Patienten mit M. Fabry und 58 gesunde Kontrollpersonen mittels PREP auf eine small fiber-Pathologie untersucht. Zudem erfolgte eine PREP-Untersuchung bei 5 gesunden Probanden und 3 Patienten nach Anwendung von lokalem Capsaicin. Zur Charakterisierung der small fibers erfolgten zudem Anamnese, klinische Untersuchung, die Fragebögen NPSI, GCPS und ADS, QST und eine Hautbiopsie.

In der Gruppe der Patienten mit PNP waren sowohl Patienten mit LFN, MFN und SFN unterschiedlicher Ätiologie vertreten. Patienten mit einer MFN und Patienten mit einer zu einer Mitbeteiligung der small fibers passenden Anamnese (MFN und SFN) wiesen eine verlängerte N1-Latenz nach Stimulation am Fuß auf. Bei einer reduzierten IENFD in der proximalen Hautbiopsie zeigte sich die PPA nach Stimulation im Gesicht reduziert, beide Werte korrelierten positiv miteinander. Bei Patienten mit einer demyelinisierenden PNP war die N1-Latenz nach Stimulation an der Hand verlängert, zudem war bei Patienten mit CIDP die PPA nach Stimulation an Gesicht und Hand reduziert.

M. Fabry ist eine X-chromosomal vererbte lysosomale Speicherkrankheit, welche mit einer SFN einhergehen kann. Weibliche Patienten mit M. Fabry und einer subjektiven Hypohidrose als klinische Präsentation einer small fiber Pathologie wiesen eine reduzierte PPA nach Stimulation an Gesicht, Hand und Fuß auf.

Über die gesamte Patientengruppe hinweg zeigte sich eine negative Korrelation der PPA nach Stimulation am Fuß mit der klinischen Schmerzpräsentation im NPSI (Summenscore, Subscores evozierte Schmerzen und Schmerzattacken), sowie bei weiblichen Patienten mit der CDT, WDT und TSL in der QST als Marker für die small fiber Funktion. Patienten mit einer längenunabhängigen Reduktion der IENFD wiesen eine niedrigere PPA nach Stimulation am Fuß auf. Ein nicht-auswertbares PREP-Potential spricht nach Ausschluss

messtechnischer Artefakte für eine fortgeschrittene Nervenfaserschädigung. Probanden und Patienten zeigten nach Applikation von topischem Capsaicin eine Reduktion der PPA.

PREP ist eine einfache, komplikationslos durchzuführende und objektive Methode zur Untersuchung der small fibers. Sie stellt eine sinnvolle Ergänzung zu den bereits etablierten Methoden QST und Hautbiopsie dar und bietet insbesondere für die Evaluation von Medikamenteneffekten wie z.B. von topischem Capsaicin eine vielversprechende Untersuchungsmöglichkeit.

## 6 Anhang

### 6.1 Ergänzende Daten

	<b>Gesicht rechts</b>	<b>Gesicht links</b>	<b>Hand rechts</b>	<b>Hand links</b>	<b>Fuß rechts</b>	<b>Fuß links</b>	<b>Gesicht</b>	<b>Hand</b>	<b>Fuß</b>
<b>N1-Latenz (ms)</b>	136,0	137,0	165,8	157,1	210,6	205,5	<b>136,5</b>	<b>157,5</b>	<b>207,0</b>
St.abw.							20,9	23,1	32,5
<b>P1-Latenz (ms)</b>	182,4	184,9	203,2	206,2	255,0	250,8	<b>183,8</b>	<b>204,8</b>	<b>251,6</b>
St.abw.							23,8	25,4	37,4
<b>PPA (mV)</b>	0,050	0,045	0,042	0,046	0,034	0,032	<b>0,047</b>	<b>0,044</b>	<b>0,033</b>
St.abw.							0,023	0,020	0,013
<b>NLG (m/s)</b>									<b>5,46</b>
St.abw.									3,94

**Tabelle 25:** Normwerte der Kontrollpersonen (n=58) an den verschiedenen Stimulationsorten und im Mittel der rechten und linken Seite, Angabe des Mittelwerts und der Standardabweichung. PPA: peak to peak Amplitude, NLG: Nervenleitgeschwindigkeit.

Gruppe	Messstelle	Kategorie	Anzahl	%	beidseits nicht auswertbar	
<b>Fabry</b> n=130	Gesicht	1a	3	2,3	0	
		1b	4	3,1		
		1c	1	0,8		
		2a	2	1,5		
			2b	22	16,9	
			2ci	2	1,5	
			2cii	0	0	
			2ciii	0	0	
			2civ	0	0	
		Hand	1a	2	1,5	1 (1,5%)
			1b	6	4,6	
			1c	2	1,5	
			2a	0	0	
	2b		17	13		
	2ci		1	0,8		
	2cii		0	0		
		2ciii	3	2,3		
		2civ	1	0,8		
	Fuß	1a	14	10,7	6 (9,2%)	
		1b	10	7,6		
		1c	1	0,8		
		2a	7	5,4		
		2b	22	16,9		
		2ci	1	0,8		
		2cii	1	0,8		
		2ciii	0	0		
		2civ	1	0,8		
<b>PNP</b>	Gesicht	1a	12	5,6		

n=216		1b	7	3,2	2 (1,8%)
		1c	1	0,5	
		2a	5	2,3	
		2b	46	21,2	
		2ci	0	0	
		2cii	1	0,5	
		2ciii	0	0	
		2civ	0	0	
	Hand	1a	14	6,5	6 (5,5%)
		1b	12	5,6	
		1c	2	0,9	
		2a	6	2,8	
		2b	40	18,5	
		2ci	1	0,5	
		2cii	0	0	
		2ciii	4	1,8	
		2civ	1	0,5	
	Fuß	1a	39	18,1	19 (17,6%)
		1b	19	8,8	
		1c	2	0,9	
		2a	9	4,2	
		2b	45	20,8	
		2ci	2	0,9	
		2cii	0	0	
		2ciii	4	1,8	
		2civ	2	0,9	
<b>Kontrollen</b>	Gesicht	1a	4	3,5	1 (1,7%)
n=116		1b	1	0,9	
		1c	0	0	
		2a	1	0,9	
		2b	20	17,2	

		2ci	0	0	
		2cii	0	0	
		2ciii	1	0,9	
		2civ	1	0,9	
	Hand	1a	8	6,9	1 (1,7%)
		1b	4	3,5	
		1c	0	0	
		2a	4	3,5	
		2b	17	14,7	
		2ci	3	2,6	
		2cii	0	0	
		2ciii	0	0	
		2civ	0	0	
	Fuß	1a	15	12,9	5 (8,6%)
		1b	3	2,6	
		1c	0	0	
		2a	10	8,6	
		2b	16	13,8	
		2ci	2	1,7	
		2cii	0	0	
		2ciii	0	0	
		2civ	1	0,9	

**Tabelle 26:** Auswertbarkeit der PREP-Messungen nach Probandengruppe und Messstelle, jeweils beide Seiten addiert und nach Kategorie der Auswertung aufgeschlüsselt.

## 6.2 Literaturverzeichnis

Agarwal V, Singh R, Wiclaf, Chauhan S, Tahlan A, Ahuja CK, Goel D, Pal L: A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27:841-844.

Alleman CJ, Westerhout KY, Hensen M, Chambers C, Stoker M, Long S, van Nooten FE: Humanistic and economic burden of painful diabetic peripheral neuropathy in europe: A review of the literature. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;109:215-225.

Antoine JC: Immunological mechanisms in paraneoplastic peripheral neuropathy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2000;19:61-72.

Atherton DD, Facer P, Roberts KM, Misra VP, Chizh BA, Bountra C, Anand P: Use of the novel contact heat evoked potential stimulator (cheps) for the assessment of small fibre neuropathy: Correlations with skin flare responses and intra-epidermal nerve fibre counts. *BMC Neurol* 2007;7:21.

Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, Finkel R, Packman S, Bichet DG, Warnock DG, Desnick RJ, Fabry Disease Clinical Trial Study G: Agalsidase-beta therapy for advanced fabry disease: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:77-86.

Barraza-Sandoval G, Casanova-Molla J, Valls-Sole J: Neurophysiological assessment of painful neuropathies. *Expert Rev Neurother* 2012;12:1297-1309; quiz 1310.

Biegstraaten M, Hollak CE, Bakkers M, Faber CG, Aerts JM, van Schaik IN: Small fiber neuropathy in fabry disease. *Mol Genet Metab* 2012;106:135-141.

Birklein F, Spitzer A, Riedl B: [the assessment of sudomotor function for diagnosis of autonomic diseases. Principles and methods]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1999;67:287-295.

Birnbaum J: Peripheral nervous system manifestations of sjogren syndrome: Clinical patterns, diagnostic paradigms, etiopathogenesis, and therapeutic strategies. *Neurologist* 2010;16:287-297.

Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, Rostaing S, Lanteri-Minet M, Collin E, Grisart J, Boureau F: Development and validation of the neuropathic pain symptom inventory. *Pain* 2004;108:248-257.

Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM: Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004;27:1458-1486.

Bril V, Tomioka S, Buchanan RA, Perkins BA, m TSG: Reliability and validity of the modified toronto clinical neuropathy score in diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabet Med* 2009;26:240-246.



Burlina AP, Sims KB, Politei JM, Bennett GJ, Baron R, Sommer C, Moller AT, Hilz MJ: Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in fabry disease and treatment of neuropathic pain: The report of an expert panel. *BMC Neurol* 2011;11:61.

Casale R, Symeonidou Z, Bartolo M: Topical treatments for localized neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep* 2017;21:15.

Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D: The capsaicin receptor: A heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997;389:816-824.

Chao CC, Hsieh SC, Tseng MT, Chang YC, Hsieh ST: Patterns of contact heat evoked potentials (chep) in neuropathy with skin denervation: Correlation of chep amplitude with intraepidermal nerve fiber density. *Clin Neurophysiol* 2008;119:653-661.

Choi L, Vernon J, Kopach O, Minett MS, Mills K, Clayton PT, Meert T, Wood JN: The fabry disease-associated lipid lyso-gb3 enhances voltage-gated calcium currents in sensory neurons and causes pain. *Neurosci Lett* 2015;594:163-168.

Collins MP, Mendell JR, Periquet MI, Sahenk Z, Amato AA, Gronseth GS, Barohn RJ, Jackson CE, Kissel JT: Superficial peroneal nerve/peroneus brevis muscle biopsy in vasculitic neuropathy. *Neurology* 2000;55:636-643.

de Tommaso M, Santostasi R, Devitofrancesco V, Franco G, Vecchio E, Delussi M, Livrea P, Katarava Z: A comparative study of cortical responses evoked by transcutaneous electrical vs co(2) laser stimulation. *Clin Neurophysiol* 2011;122:2482-2487.

Deli G, Bosnyak E, Pusch G, Komoly S, Feher G: Diabetic neuropathies: Diagnosis and management. *Neuroendocrinology* 2013;98:267-280.

Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, Grabowski G, Packman S, Wilcox WR: Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: Expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003;138:338-346.

Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, Broglio L, Granieri E, Lauria G: The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: From symptoms to neuropathology. *Brain* 2008;131:1912-1925.

Diezi M, Buclin T, Kuntzer T: Toxic and drug-induced peripheral neuropathies: Updates on causes, mechanisms and management. *Curr Opin Neurol* 2013;26:481-488.

Dütsch M, Hilz MJ, Neundorfer B: [diabetic autonomic neuropathy]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2001;69:423-438.

Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpaa ML, Kent JL, Krane EJ, Lebel AA, Levy RM, Mackey SC, Mayer J, Miaskowski C, Raja SN, Rice AS, Schmader KE, Stacey B, Stanos S, Treede RD, Turk DC, Walco GA, Wells CD: Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: An overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010;85:S3-14.

El Dib R, Gooma H, Carvalho RP, Camargo SE, Bazan R, Barretti P, Barreto FC: Enzyme replacement therapy for anderson-fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD006663.

El Dib R, Gooma H, Ortiz A, Politei J, Kapoor A, Barreto F: Enzyme replacement therapy for anderson-fabry disease: A complementary overview of a cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies. *PLoS One* 2017;12:e0173358.

Eschle D, Jenni W: [polyneuropathies--short and sweet]. *Praxis (Bern 1994)* 2010;99:779-784.

Faber CG, Lauria G, Merkies IS, Cheng X, Han C, Ahn HS, Persson AK, Hoeijmakers JG, Gerrits MM, Pierro T, Lombardi R, Kapetis D, Dib-Hajj SD, Waxman SG: Gain-of-function nav1.8 mutations in painful neuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:19444-19449.

Fellgiebel A, Müller MJ, Ginsberg L: Cns manifestations of fabry's disease. *Lancet Neurol* 2006;5:791-795.

Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162-173.

Fitzgibbon M, Finn DP, Roche M: High times for painful blues: The endocannabinoid system in pain-depression comorbidity. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015

Germain DP: Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:30.

Gwathmey KG, Burns TM, Collins MP, Dyck PJ: Vasculitic neuropathies. *Lancet Neurol* 2014;13:67-82.

Hacke W: *Neurologie*. Heidelberg, Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2010.

Hanewinckel R, van Oijen M, Ikram MA, van Doorn PA: The epidemiology and risk factors of chronic polyneuropathy. *Eur J Epidemiol* 2016;31:5-20.

Hansen N, Obermann M, Uceyler N, Zeller D, Mueller D, Yoon MS, Reiners K, Sommer C, Katsarava Z: [clinical application of pain-related evoked potentials]. *Schmerz* 2012;26:8-15.

Hansen N, Kahn AK, Zeller D, Katsarava Z, Sommer C, Uceyler N: Amplitudes of pain-related evoked potentials are useful to detect small fiber involvement in painful mixed fiber neuropathies in addition to quantitative sensory testing - an electrophysiological study. *Front Neurol* 2015;6:244.

Hansson P, Backonja M, Bouhassira D: Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: Clinical and research application in neuropathic pain states. *Pain* 2007;129:256-259.

Heuß PDD, Haupt PDWF, Kuntzer PDT, Löscher PDW, Neundörfer PDB, Rautenstrauß PDB, Renaud PDS, Sommer PDC: Diagnostik bei polyneuropathien.

Hilz MJ, Dütsch M: Quantitative studies of autonomic function. *Muscle Nerve* 2006;33:6-20.

Hoeijmakers JG, Faber CG, Lauria G, Merkies IS, Waxman SG: Small-fibre neuropathies--advances in diagnosis, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol* 2012a;8:369-379.

Hoeijmakers JG, Merkies IS, Gerrits MM, Waxman SG, Faber CG: Genetic aspects of sodium channelopathy in small fiber neuropathy. *Clin Genet* 2012b;82:351-358.

Hoeijmakers JG, Faber CG, Merkies IS, Waxman SG: Painful peripheral neuropathy and sodium channel mutations. *Neurosci Lett* 2015;596:51-59.

Hoffman EM, Staff NP, Robb JM, St Sauver JL, Dyck PJ, Klein CJ: Impairments and comorbidities of polyneuropathy revealed by population-based analyses. *Neurology* 2015;84:1644-1651.

Hoffmann B, Beck M, Sunder-Plassmann G, Borsini W, Ricci R, Mehta A, Investigators FOSE: Nature and prevalence of pain in fabry disease and its response to enzyme replacement therapy--a retrospective analysis from the fabry outcome survey. *Clin J Pain* 2007;23:535-542.

Hughes RA, Cornblath DR: Guillain-barre syndrome. *Lancet* 2005;366:1653-1666.

Jiang MS, Yuan Y, Gu ZX, Zhuang SL: Corneal confocal microscopy for assessment of diabetic peripheral neuropathy: A meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2015

Katsarava Z, Ayzenberg I, Sack F, Limmroth V, Diener HC, Kaube H: A novel method of eliciting pain-related potentials by transcutaneous electrical stimulation. *Headache* 2006a;46:1511-1517.

Katsarava Z, Yaldizli O, Voukoudis C, Diener HC, Kaube H, Maschke M: Pain related potentials by electrical stimulation of skin for detection of small-fiber neuropathy in hiv. *J Neurol* 2006b;253:1581-1584.

Kaube H, Katsarava Z, Käufer T, Diener H, Ellrich J: A new method to increase nociception specificity of the human blink reflex. *Clin Neurophysiol* 2000;111:413-416.

Kaye EM, Kolodny EH, Logigian EL, Ullman MD: Nervous system involvement in fabry's disease: Clinicopathological and biochemical correlation. *Ann Neurol* 1988;23:505-509.

Khalili N, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR, Simone DA: Influence of thermode size for detecting heat pain dysfunction in a capsaicin model of epidermal nerve fiber loss. *Pain* 2001;91:241-250.

Klinke R, Pape, H-C, Kurtz ,A, Silbernagl, S: *Physiologie*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG, 2010.

Lacomis D: Small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2002;26:173-188.

Lagerburg V, Bakkers M, Bouwhuis A, Hoeijmakers JG, Smit AM, Van Den Berg SJ, Hordijk-De Boer I, Brouwer-Van Der Lee MD, Kranendonk D, Reulen JP, Faber CG, Merkies IS: Contact heat evoked potentials: Normal values and use in small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2015;51:743-749.

Lakoma J, Rimondini R, Ferrer Montiel A, Donadio V, Liguori R, Caprini M: Increased expression of trpv1 in peripheral terminals mediates thermal nociception in fabry disease mouse model. *Mol Pain* 2016;12

Landmann G, Lustenberger C, Schleinzer W, Schmelz M, Stockinger L, Rukwied R: Short lasting transient effects of a capsaicin 8% patch on nociceptor activation in humans. *Eur J Pain* 2016

Lao LM, Kumakiri M, Mima H, Kuwahara H, Ishida H, Ishiguro K, Fujita T, Ueda K: The ultrastructural characteristics of eccrine sweat glands in a fabry disease patient with hypohidrosis. *J Dermatol Sci* 1998;18:109-117.

Lauria G: Small fibre neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2005a;18:591-597.

Lauria G, Cornblath DR, Johansson O, McArthur JC, Mellgren SI, Nolano M, Rosenberg N, Sommer C, European Federation of Neurological S: Efn guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol* 2005b;12:747-758.

Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, Mellgren SI, Nolano M, Merkies IS, Polydefkis M, Smith AG, Sommer C, Valls-Sole J, European Federation of Neurological S, Peripheral Nerve S: European federation of neurological societies/peripheral nerve society guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the european federation of neurological societies and the peripheral nerve society. *Eur J Neurol* 2010;17:903-912, e944-909.

Lawson VH, Arnold WD: Multifocal motor neuropathy: A review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:567-576.

Lefaucheur JP, Ahdab R, Ayache SS, Lefaucheur-Menard I, Rouie D, Tebbal D, Neves DO, Ciampi de Andrade D: Pain-related evoked potentials: A comparative study between electrical stimulation using a concentric planar electrode and laser stimulation using a co2 laser. *Neurophysiol Clin* 2012;42:199-206.

Liguori R, Incensi A, de Pasqua S, Mignani R, Fileccia E, Santostefano M, Biagini E, Rapezzi C, Palmieri S, Romani I, Borsini W, Burlina A, Bombardi R, Caprini M, Avoni P, Donadio V: Skin globotriaosylceramide 3 deposits are specific to fabry disease with classical mutations and associated with small fibre neuropathy. *PLoS One* 2017;12:e0180581.

Madsen CS, Johnsen B, Fuglsang-Frederiksen A, Jensen TS, Finnerup NB: Increased contact heat pain and shortened latencies of contact heat evoked potentials following capsaicin-induced heat hyperalgesia. *Clin Neurophysiol* 2012;123:1429-1436.

Magerl W, Krumova EK, Baron R, Tolle T, Treede RD, Maier C: 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.

Mainka T, Maier C, Enax-Krumova EK: Neuropathic pain assessment: Update on laboratory diagnostic tools. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015

Malik M: Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of the european society of cardiology and the north american society of pacing and electrophysiology. *Circulation* 1996;93:1043-1065.

Malmberg AB, Mizisin AP, Calcutt NA, von Stein T, Robbins WR, Bley KR: Reduced heat sensitivity and epidermal nerve fiber immunostaining following single applications of a high-concentration capsaicin patch. *Pain* 2004;111:360-367.

McLeod JG: Investigation of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:274-283.

Mehta A, Clarke JT, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M, Sunder-Plassmann G, Investigators FOS: Natural course of fabry disease: Changing pattern of causes of death in fos - fabry outcome survey. *J Med Genet* 2009;46:548-552.

Merkies IS, Schmitz PI, van der Meche FG, Samijn JP, van Doorn PA, Inflammatory Neuropathy C, Treatment g: Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:596-601.

Misra UK, Kalita J, Nair PP: Diagnostic approach to peripheral neuropathy. *Ann Indian Acad Neurol* 2008;11:89-97.

Møller AT, Winther Bach, F., Feldt-Rasmussen, U., Rasmussen, A., Hasholt, L., Lan, H., Sommer, C., Kølvrå, S., Ballegaard, M., Staehlin Jensen, T.: Functional and structural nerve fiber findings in heterozygote patients with fabry disease. *Pain* 2009;145:237-245.

Mou J, Paillard F, Turnbull B, Trudeau J, Stoker M, Katz NP: Efficacy of qutenza(r) (capsaicin) 8% patch for neuropathic pain: A meta-analysis of the qutenza clinical trials database. *Pain* 2013;154:1632-1639.

Müller D, Obermann M, Koeppen S, Kavuk I, Yoon MS, Sack F, Diener HC, Kaube H, Katsarava Z: Electrically evoked nociceptive potentials for early detection of diabetic small-fiber neuropathy. *Eur J Neurol* 2010;17:834-841.

Nolano M, Simone DA, Wendelschafer-Crabb G, Johnson T, Hazen E, Kennedy WR: Topical capsaicin in humans: Parallel loss of epidermal nerve fibers and pain sensation. *Pain* 1999;81:135-145.

Obermann M, Katsarava Z, Esser S, Sommer C, He L, Selter L, Yoon MS, Kaube H, Diener HC, Maschke M: Correlation of epidermal nerve fiber density with pain-related evoked potentials in hiv neuropathy. *Pain* 2008;138:79-86.

Oh KJ, Kim SH, Lee YH, Kim JH, Jung HS, Park TJ, Park J, Shinn JM: Pain-related evoked potential in healthy adults. *Ann Rehabil Med* 2015;39:108-115.

Pazzaglia C, Valeriani M: Brain-evoked potentials as a tool for diagnosing neuropathic pain. *Expert Rev Neurother* 2009;9:759-771.

Pazzaglia C, Vollono C, Ferraro D, Viridis D, Lupi V, Le Pera D, Tonali P, Padua L, Valeriani M: Mechanisms of neuropathic pain in patients with charcot-marie-tooth 1 a: A laser-evoked potential study. *Pain* 2010;149:379-385.

Perchet C, Frot M, Charmarty A, Flores C, Mazza S, Magnin M, Garcia-Larrea L: Do we activate specifically somatosensory thin fibres with the concentric planar electrode? A scalp and intracranial eeg study. *Pain* 2012;153:1244-1252.

Persson AK, Liu S, Faber CG, Merkies IS, Black JA, Waxman SG: Neuropathy-associated nav1.7 variant i228m impairs integrity of dorsal root ganglion neuron axons. *Ann Neurol* 2013;73:140-145.

Poole H, White S, Blake C, Murphy P, Bramwell R: Depression in chronic pain patients: Prevalence and measurement. *Pain Pract* 2009;9:173-180.

Quattrini C, Tavakoli M, Jeziorska M, Kallinikos P, Tesfaye S, Finnigan J, Marshall A, Boulton AJ, Efron N, Malik RA: Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. *Diabetes* 2007;56:2148-2154.

Radloff LS: The ces-d: A self-report symptom scale to detect depression in the general population. *Appl Psychol Meas* 1977;3:385-401.

Rage M, Van Acker N, Knaapen MW, Timmers M, Streffer J, Hermans MP, Sindic C, Meert T, Plaghki L: Asymptomatic small fiber neuropathy in diabetes mellitus: Investigations with intraepidermal nerve fiber density, quantitative sensory testing and laser-evoked potentials. *J Neurol* 2011;258:1852-1864.

Ring C, Kavussanu M, Willoughby AR: Emotional modulation of pain-related evoked potentials. *Biol Psychol* 2013;93:373-376.

Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede RD, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Botefur IC, Braune S, Flor H, Hüge V, Klug R, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihofner C, Rolko C, Schaub C, Scherens A, Sprenger T, Valet M, Wasserka B: Quantitative sensory testing in the german research network on neuropathic pain (dfns): Standardized protocol and reference values. *Pain* 2006;123:231-243.

Sagnelli A, Piscosquito G, Pareyson D: Inherited neuropathies: An update. *J Neurol* 2013;260:2684-2690.

Sander HW, Latov N: Research criteria for defining patients with cidp. *Neurology* 2003;60:S8-15.

Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, Balow JE, Brady RO: Enzyme replacement therapy in fabry disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2743-2749.

Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, Sorensen SA, Wilcox WR, Desnick RJ: Fabry disease: Progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2102-2111.

Schlereth T, Brosda N, Birklein F: Spreading of sudomotor axon reflexes in human skin. *Neurology* 2005;64:1417-1421.

Seifert CL, Nitzsche D, Valet M, Tolle TR, Sprenger T: [contact heat evoked potentials for the evaluation of pain pathways]. *Nervenarzt* 2008;79:899, 902-897.

Sindic CJ: Infectious neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2013;26:510-515.

Sommer C, Richter H, Rogausch JP, Frettlöh J, Lungenhausen M, Maier C: 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.

Sommer C, Üçeyler N, Duning T, Arning K, Baron R, Brand E, Canaan-Kuhl S, Hilz M, Naleschinski D, Wanner C, Weidemann F: [pain therapy for fabry's disease]. *Internist (Berl)* 2013;54:121-122, 124-130.

Sommer C: [sural nerve biopsy for unclear polyneuropathy. For]. *Nervenarzt* 2014;85:1016-1017.

Sommer CL, Brandner S, Dyck PJ, Harati Y, LaCroix C, Lammens M, Magy L, Mellgren SI, Morbin M, Navarro C, Powell HC, Schenone AE, Tan E, Urtizberea A, Weis J, Peripheral Nerve S: Peripheral nerve society guideline on processing and evaluation of nerve biopsies. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:164-175.

Terhaar J, Viola FC, Franz M, Berger S, Bar KJ, Weiss T: Differential processing of laser stimuli by delta and c fibres in major depression. *Pain* 2011;152:1796-1802.

Themistocleous AC, Ramirez JD, Serra J, Bennett DL: The clinical approach to small fibre neuropathy and painful channelopathy. *Pract Neurol* 2014;14:368-379.

Truini A, Romaniello A, Galeotti F, Iannetti GD, Cruccu G: Laser evoked potentials for assessing sensory neuropathy in human patients. *Neurosci Lett* 2004;361:25-28.

Tschernatsch M, Blaes F: [clinical and diagnostic findings in chronic immune-mediated neuropathies]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2011;79:419-430.

Üçeyler N, Kafke W, Riediger N, He L, Necula G, Toyka KV, Sommer C: Elevated proinflammatory cytokine expression in affected skin in small fiber neuropathy. *Neurology* 2010;74:1806-1813.

Üçeyler N, He L, Schonfeld D, Kahn AK, Reiners K, Hilz MJ, Breunig F, Sommer C: Small fibers in fabry disease: Baseline and follow-up data under enzyme replacement therapy. *J Peripher Nerv Syst* 2011;16:304-314.

Üçeyler N, Kahn AK, Kramer D, Zeller D, Casanova-Molla J, Wanner C, Weidemann F, Katsarava Z, Sommer C: Impaired small fiber conduction in patients with fabry disease: A neurophysiological case-control study. *BMC Neurol* 2013a;13:47.

Üçeyler N, Zeller D, Kahn AK, Kewenig S, Kittel-Schneider S, Schmid A, Casanova-Molla J, Reiners K, Sommer C: Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain* 2013b;136:1857-1867.

Üçeyler N, Ganendiran S, Kramer D, Sommer C: Characterization of pain in fabry disease. *Clin J Pain* 2014a;30:915-920.

Üçeyler N, Sommer C: High-dose capsaicin for the treatment of neuropathic pain: What we know and what we need to know. *Pain Ther* 2014b

Üçeyler N, Schröter N, Kafke W, Kramer D, Wanner C, Weidemann F, Sommer C: Skin globotriaosylceramide 3 load is increased in men with advanced fabry disease. *PLoS One* 2016;11:e0166484.



Üçeyler NS, C.: Small fiber neuropathien. *Akt Neurol* 2013c:96-900.

Valeriani M, Mariotti P, Le Pera D, Restuccia D, De Armas L, Maiese T, Vigevano F, Antuzzi D, Zampino G, Ricci R, Tonali P: Functional assessment of a delta and c fibers in patients with fabry's disease. *Muscle Nerve* 2004;30:708-713.

Vallat JM, Mathis S, Funalot B: The various charcot-marie-tooth diseases. *Curr Opin Neurol* 2013;26:473-480.

Vedeler CA: Inflammatory neuropathies: Update. *Curr Opin Neurol* 2000;13:305-309.

Von Korff M, Ormel J, Keefe FJ, Dworkin SF: Grading the severity of chronic pain. *Pain* 1992;50:133-149.

Vrancken AF, Notermans NC, Jansen GH, Wokke JH, Said G: Progressive idiopathic axonal neuropathy--a comparative clinical and histopathological study with vasculitic neuropathy. *J Neurol* 2004;251:269-278.

Weidemann F, Sommer C, Duning T, Lanzl I, Mohrenschlager M, Naleschinski D, Arning K, Baron R, Niemann M, Breunig F, Schaefer R, Strotmann J, Wanner C: Department-related tasks and organ-targeted therapy in fabry disease: An interdisciplinary challenge. *Am J Med* 2010;123:658 e651-658 e610.

Weidemann F, Niemann M, Stork S, Breunig F, Beer M, Sommer C, Herrmann S, Ertl G, Wanner C: Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced fabry disease: Evidence for disease progression towards serious complications. *J Intern Med* 2013;274:331-341.

Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F, Ries M, Mengel E, Miebach E, Baehner F, Kim K, Bajbouj M, Schwarting A, Gal A, Beck M: The mainz severity score index: A new instrument for quantifying the anderson-fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy. *Clin Genet* 2004;65:299-307.

Wong MC, Chung JW: Feasibility of contact heat evoked potentials for detection of diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 2011;44:902-906.

Yoon MS, Obermann M, Dockweiler C, Assert R, Canbay A, Haag S, Gerken G, Diener HC, Katsarava Z: Sensory neuropathy in patients with cryoglobulin negative hepatitis-c infection. *J Neurol* 2011;258:80-88.

Zandman-Goddard G, Levy Y, Shoenfeld Y: Intravenous immunoglobulin therapy and systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005;29:219-228.

Zhang C, Xie B, Li X, Yao Y: Contact heat-evoked potentials as a useful means in patients with guillain-barre syndrome. *Neurol Sci* 2014;35:1209-1214.

### 6.3 Abkürzungsverzeichnis

ADS: Allgemeine Depressionsskala  
AIDP: akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie  
CCM: corneale confokale Mikroskopie  
CDT: cold detection threshold, Kälteempfindungsschwelle  
CHEP: contact heat evoked potential, Kontakthitze evozierte Potentiale  
CIAP: chronische idiopathische axonale Neuropathie  
CIDP: chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie  
CMT: Charcot-Marie-Tooth-Gruppe  
CPT: cold pain threshold, Schmerzschwelle für Kältereize  
DMA: dynamic mechanical allodynia, Allodynie  
DRG: dorsal root ganglia, Hinterhornganglien  
ERT: enzyme replacement therapy, Enzyersatztherapie  
FAZIT: Würzburger Fabry Zentrum für interdisziplinäre Therapie  
Gb3: Globotriaosylceramide-3  
GBS: Guillain-Barré-Syndrom  
GCPS: Graded Chronic Pain Scale  
GFR: glomeruläre Filtrationsrate  
HFV: Herzfrequenzvariabilität  
HMSN: hereditäre motorische und sensible Neuropathien  
HPT: heat pain threshold, Schmerzschwelle für Hitzereize  
IENFD: intraepidermale Nervenfaserdichte  
IL: Interleukin  
INCAT: inflammatory neuropathy cause and treatment  
LEP: Laser evozierte Potentiale  
LFN: large fiber Neuropathie  
MADSAM: multifokale erworbene demyelinisierende sensorische und motorische Neuropathie  
MAG: Myelin-assoziiertes Glykoprotein  
MDT: mechanical detection threshold, taktile Detektionsschwelle  
MFN: mixed fiber Neuropathie  
MGUS: monoklonale Gammopathieunklarer Signifikanz

MMN: multifokale motorische Neuropathie  
MPS: mechanical pain sensitivity, Schmerzsensivität für Nadelstiche  
MPT: mechanical pain threshold, mechanische Schmerzschwelle  
MSSI: Mainz Severity Score Index  
NGF: Nerve Growth Factor  
NLG: Nervenleitgeschwindigkeit  
NPSI: Neuropathic Pain Scale Inventory  
NRS: Numerische Rating Skala  
NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika  
ODSS: Overall Disability Sum Score  
PGP: Protein Gene Product  
PHS: paradox heat sensation, paradoxe Hitzeempfindungen  
PIAN: progressive idiopathische axonale Neuropathie  
PNP: Polyneuropathie  
PPA: peak to peak Amplitude  
PPT: pressure pain threshold, Druckschmerzschwelle  
PREP: Pain-related evoked potentials, elektrisch evozierte Schmerz-  
assozierte Potentiale  
QSART: Sodomotoren-Axonreflex  
QST: Quantitativ sensorische Testung  
SEP: sensibel evozierte Potentiale  
SFN: small fiber Neuropathie  
SHA: Sympathische Hautantwort  
TCNS: Toronto Clinical Neuropathy Score  
TNF  $\alpha$ : Tumor necrosis factor alpha  
TRPV1: Transient Receptor Potential Vanilloid 1  
TSL: temperature sensory limen, Empfindungsschwelle für  
Temperaturunterschiede  
VDT: vibration detection threshold, Empfindungsschwelle für Vibration  
WDT: warm detection threshold, Wärmeempfindungsschwelle  
WUR: wind-up-ratio für Druckschmerz über dem Muskel  
 $\alpha$ -Gal A: alpha-Galactosidase A

## 6.4 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Einteilung der Nervenfasern anhand ihrer Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) nach Erlanger und Gasser. Die angegebenen Werte entsprechen der tierexperimentellen Bestimmung bei Katzen, beim Menschen ist die NLG jeweils um ca. 25% geringer (Klinke 2010). .....	2
<b>Tabelle 2:</b> Häufige motorische, sensible und autonome Symptome bei PNP (Polyneuropathie). „Plus“-Symptome stehen für ein „mehr“ an Empfindung oder Tätigkeit, „Minus“-Symptome für Ausfall oder Beeinträchtigung der Empfindung oder Funktion. (Dütsch 2001, Misra 2008, Eschle 2010, Hacke 2010, Heuß 2012) .....	5
<b>Tabelle 3:</b> Kategorien zur Auswertung der PREP-Potentiale (pain-related evoked potentials): Begründung für nicht auswertbare Messungen und Angabe von Einschränkungen in der Auswertung. ....	29
<b>Tabelle 4:</b> Technische Geräte.....	30
<b>Tabelle 5:</b> Software.....	31
<b>Tabelle 6:</b> Verbrauchsmaterialien .....	31
<b>Tabelle 7:</b> Übersicht über die Ergebnisse der Fragebögen NPSI (Neuropathic Pain Scale Inventory), GCPS (Graded Chronic Pain Scale) und ADS (Allgemeine Depressionsskala) mit ihren jeweiligen Subscores. Angabe des Medians (Minimum-Maximum). Die PNP (Polyneuropathie)-Patienten zeigten in allen Kategorien eine höhere Punktzahl als die Kontrollgruppe (n=58) ( $p < 0,001$ ). (PNP-Patienten NPSI: n=103, GCPS: n=102, ADS: n=99) .....	35
<b>Tabelle 8:</b> Übersicht über die Daten der Neurographie des N. tibialis und der Tibialis-SEP der PNP-Patienten. Angabe des Medians (Minimum, Maximum) der auswertbaren Messungen. Für die Tibialis-SEP Angabe des Mittelwerts beider Seiten. ....	36
<b>Tabelle 9:</b> Übersicht über die Diagnosen der PNP-Patienten, unter Berücksichtigung der Ätiologie und der klinisch-elektrophysiologischen	

Präsentation. CIAP: chronische idiopathische axonale Neuropathie, PIAN: progressive idiopathische axonale Neuropathie, CIDP: chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, MADSAM: multifokale erworbene demyelinisierende sensible und motorische Neuropathie, PNP: Polyneuropathie, SFN: small fiber Neuropathie..... 39

**Tabelle 10:** Übersicht der PREP-Messdaten für Patienten mit PNP (n=108), davon mit MFN (n=64) und SFN (n=5) und der Kontrollgruppe im Vergleich (n=49). Angabe des Medians (Minimum – Maximum) und des p-Werts im Vergleich zur Kontrollgruppe. Patienten mit MFN hatten eine verlängerte N1-Latenz nach Stimulation am Fuß. PNP: Polyneuropathie, MFN: mixed fiber neuropathy (Hansen 2015), SFN: small fiber neuropathy (Devigili 2008), PPA: peak-to-peak Amplitude, \*:p<0,05 ..... 41

**Tabelle 11:** Vergleich der PREP-Messdaten zwischen Patienten mit CIDP (n=10) und den Kontrollpersonen (n=58). Angabe des Medians (Minimum – Maximum). PREP: pain related evoked potentials, PPA: peak to peak Amplitude, CIDP: chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, n.s.: nicht signifikant, \* p<0,05, \*\* p<0,01 ..... 46

**Tabelle 12:** Vergleich der PREP-Messwerte von Patienten mit einer Polyneuropathie entzündlicher Genese (n=35) mit der Kontrollgruppe (n=49). Patienten mit einer entzündlichen Neuropathie weisen verlängerte N1- und P1-Latenzen nach Stimulation an der Hand und eine verlängerte N1-Latenz nach Stimulation am Fuß auf. PNP: Polyneuropathie, PREP: pain-related evoked potentials, \* p<0,05..... 48

**Tabelle 13:** Übersicht über die verschiedenen Arten der Fabry-typischen Schmerzen (Sz.) und deren Charakterisierung. Angabe der absoluten Anzahl an Patienten; jeweils Mehrfachnennungen möglich. Angabe der Schmerzstärke im Median (Minimum, Maximum) der von den Patienten angegebenen mittleren Schmerzstärke. .... 50

**Tabelle 14:** Übersicht über die Auswertung der Fragebögen NPSI (Neuropathic Pain Scale Inventory), GCPS (Graded Chronic Pain Scale) und ADS

(Allgemeine Depressionsskala) der Patienten mit M. Fabry im Vergleich zu den alters-und geschlechtsgematchten Kontrollen (n=33). Angabe des Medians (Minimum, Maximum). In allen Kategorien der drei Fragebögen erreichten die Patienten eine höhere Punktzahl als die Kontrollen. .... 51

**Tabelle 15:** Vergleich der PREP-Messdaten der Patienten mit M. Fabry. Die Auswertung erfolgte für Frauen (n=33 Patienten) und Männer (n=27 Patienten) getrennt, es ergab sich kein Gruppenunterschied. Angabe des p-Werts im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe (weiblich n=16 und männlich n=17). PREP: pain related evoked potentials, PPA: peak-to-peak Amplitude. .... 55

**Tabelle 16:** Vergleich der Patienten mit M. Fabry (weiblich n=5, männlich n=16), die die Definition einer SFN (Devigili 2008) erfüllen mit der jeweiligen Kontrollgruppe (weiblich n=16, männlich n=17). Es ergab sich kein Gruppenunterschied. PPA: peak-to-peak Amplitude, SFN: small fiber Neuropathie..... 56

**Tabelle 17:** PPA (peak-to-peak Amplitude) der weiblichen (n=7) und männlichen (n=15) Patienten mit M. Fabry, die unter einer subjektiven Hypohidrose leiden. Weibliche Patienten hatten eine niedrigere PPA im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=16) nach Stimulation an Gesicht, Hand und Fuß, bei männlichen Patienten ergab sich kein Gruppenunterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=17). \* p<0,05, \*\* p<0,01..... 57

**Tabelle 18:** Vergleich der Patienten mit Fabry mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR<60 ml/min) mit der Kontrollgruppe (weibliche Patienten: n=3, weibliche Kontrolle: n=16, männliche Patienten: n=5, männliche Kontrollen: n=17). Weibliche Patienten mit reduzierter Nierenfunktion zeigen eine kürzere P1-Latenz nach Stimulation an der Hand. GFR: glomeruläre Filtrationsrate, PPA: peak to peak Amplitude, \* p<0,05..... 60

**Tabelle 19:** Darstellung der PPA (peak to peak Amplitude), N1- und P1-Latenz der Patienten insgesamt (n=168), der Patienten mit SFN (small fiber Neuropathie), (Devigili 2008) (n=26) und der Kontrollgruppe (n=58) nach Stimulation an Gesicht, Hand und Fuß. Angabe des p-Werts im Vergleich zur

Kontrollgruppe, \*  $p < 0,05$ . Patienten mit SFN hatten eine längere P1-Latenz nach Stimulation im Gesicht und eine höhere PPA nach Stimulation an der Hand..... 62

**Tabelle 20:** Vergleich der PREP-Amplituden der Patienten mit reduzierter proximaler und distaler IENFD in der Hautbiopsie (n=37) mit den Kontrollpersonen (n=58). IENFD: intraepidermal nerve fiber density, PPA: peak-to-peak Amplitude, PREP: pain related evoked potentials, \*  $p < 0,05$ . ..... 66

**Tabelle 21:** Reizstromstärken der PREP-Ableitung bei Patienten mit M. Fabry (n=60), PNP (n=108) und gesunden Kontrollen (n=58) bei Stimulation an Gesicht, Hand und Fuß. Angabe des Medians in mA (Minimum – Maximum). Patienten mit PNP benötigten höhere Reizstromstärken an Gesicht, Hand und Fuß im Vergleich zu Patienten mit M. Fabry und gesunden Kontrollen,  $p < 0,001$ . PREP: pain related evoked potentials, PNP: Polyneuropathie. .... 68

**Tabelle 22:** Anzahl der Probanden, bei denen während der PREP-Messung ein Kommentar zu den Untersuchungsbedingungen notiert wurde. Sonstiges: Angabe weiterer Probleme an der Untersuchungsstelle: z.B. Ödeme, sehr trockene Haut. Angabe der Patienten, bei denen  $\geq 1$  Messungen auswertbar und nicht-auswertbar waren. .... 69

**Tabelle 23:** Symptome der fünf Probanden an der Applikationsstelle des Qutenza®-Pflasters. PPA-Änderung: Differenz der Amplitude vor und 2 Stunden nach Applikation in Prozent (behandelte Hand). PPA: peak to peak Amplitude, NRS: numerische Ratingskala (0-10). .... 73

**Tabelle 24:** Ergebnisse der Auswertung der Amplituden (in mV) der beiden mit Qutenza® behandelten Patienten nach Stimulation an den Fußsohlen links und rechts, jeweils vor und 2h nach Applikation des Pflasters. Angabe der durch das Pflaster ausgelösten Schmerzen auf der NRS von 0 bis 10. Darstellung der Amplitudenreduktion nach 2 Stunden im Vergleich zum Ausgangswert in %.NRS: numerische Ratingskala (0-10), PPA: peak-to-peak Amplitude, FL: linker Fuß, FR: rechter Fuß. .... 75

**Tabelle 25:** Normwerte der Kontrollpersonen (n=58) an den verschiedenen Stimulationsorten und im Mittel der rechten und linken Seite, Angabe des Mittelwerts und der Standardabweichung. PPA: peak to peak Amplitude, NLG: Nervenleitgeschwindigkeit..... 94

**Tabelle 26:** Auswertbarkeit der PREP-Messungen nach Probandengruppe und Messstelle, jeweils beide Seiten addiert und nach Kategorie der Auswertung aufgeschlüsselt..... 97

## 6.5 Abbildungsverzeichnis

**Abbildung 1:** Definitionsgemäße Einteilung der Polyneuropathien (PNP) nach geschädigtem Fasertyp. Eine small fiber Neuropathie (SFN) liegt definitionsgemäß (Devigili 2008) vor bei Erfüllen von zwei aus drei Kriterien: reduzierten intraepidermale Nervenfaserdichte (IENFD), reduzierte Kälte- und/oder Wärmedetektionsschwelle (CDT/ WDT) in der quantitativ sensorischen Testung (QST), klinische Zeichen einer small fiber Schädigung. Zudem müssen Zeichen einer large fiber Neuropathie (LFN), d.h. klinische Zeichen einer large fiber Schädigung, elektrophysiologische Zeichen einer large fiber Schädigung sowie Muskelschwund/ - schwäche ausgeschlossen werden. Eine MFN wird definiert (Hansen 2015) als LFN mit zusätzlich neuropathischem Schmerz als Zeichen einer Beteiligung der small fibers. .... 4

**Abbildung 2:** Graphische Darstellung der Methoden quantitative sensorische Testung (QST), pain related evoked potentials (PREP) und Hautbiopsie zur Untersuchung der small fibers. Bei der Hautbiopsie wird mit der intraepidermale Nervenfaserdichte (IENFD) die Nervenendigung der small fiber untersucht. Bei der QST der wir mit einem peripheren Stimulus die small fiber aktiviert und anschließend die zentrale Verarbeitung und Bewertung erfasst. Bei PREP wird durch einen elektrischen Reiz die small fiber direkt transkutan stimuliert und das resultierende Cortex-Potential der sensorischen Bahn erfasst..... 16



<b>Abbildung 3:</b> Konzentrische Stimulationselektroden zur Stimulation der small fibers bei der Ableitung von pain-related evoked potentials (PREP); Nadelkathode innen, Ringanode außen. ....	25
<b>Abbildung 4:</b> <b>a:</b> Versuchsaufbau zur Ableitung von PREP (pain related evoked potentials), Gesamtübersicht des Probanden in liegender Position. <b>b:</b> Position der konzentrischen Elektroden am Kopf, sowie der Elektroden zur Ableitung der mimischen Muskulatur und der Referenzelektrode am Ohr. <b>c:</b> Position der Elektroden an der Hand, dorsal an der 2. Phalanx des Zeige- und Mittelfingers, <b>d:</b> Position der Elektroden am Fuß, mittig am Fußrücken. ....	26
<b>Abbildung 5:</b> Beispiel für die Darstellung von PREP (pain-related evoked potentials) zur Auswertung in Matlab. Die blaue Kurve stellt die ersten zehn, die rote Kurve die zweiten zehn Messungen dar. Angegeben sind N1- und P1-Latenz (Latenz bis zum ersten negativen und positiven Peak) sowie die peak-to-peak Amplitude (PPA). ....	28
<b>Abbildung 6:</b> Charakterisierung der Schmerzen der PNP-Patienten, Angabe der jeweiligen Patienten (n), Mehrfachnennung möglich. Es litten 85/108 Patienten unter Schmerzen, Darstellung der Lokalisation, Qualität und des zeitlichen Verlaufs. ....	33
<b>Abbildung 7:</b> z-scores der QST der <b>a:</b> männlichen Patienten (n= 57, männliche Kontrollen: n= 26), <b>b:</b> weiblichen PNP-Patienten (n=24, weibliche Kontrollen: n= 22). Kontrollen als Nulllinie gesetzt. Angabe des Median mit 95%-Konfidenzintervall. Abkürzungen: CDT: Kälteempfindungsschwelle, WDT: Wärmeempfindungsschwelle, TSL: Empfindungsschwelle für Temperaturunterschiede PHS: Anzahl paradoxer Hitzeempfindungen, CPT: Schmerzschwelle für Kältereize, HPT: Schmerzschwelle für Hitzereize, MDT: taktile Detektionsschwelle, MPT: mechanische Schmerzschwelle, MPS: Schmerzsensitivität für Nadelstiche, DMA: Allodynie, WUR: wind-up-ratio für Druckschmerz über dem Muskel, VDT: Empfindungsschwelle für Vibration, PPT: Druckschmerzschwelle, *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001. ....	38

<b>Abbildung 8:</b> Verlängerte N1-Latenz nach Stimulation am Fuß bei Patienten mit MFN (n=64) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=49). MFN: mixed fiber Neuropathie, *: p<0,05. ....	41
<b>Abbildung 9:</b> verlängerte N1-Latenz nach Stimulation am Fuß bei PNP (Polyneuropathie)-Patienten mit einer klinischen Symptomatik passend zu einer SFN (small fiber Neuropathie, n=69) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=49).*: p<0,05. ....	42
<b>Abbildung 10: a:</b> Niedrigere PPA nach Stimulation im Gesicht bei Patienten mit reduzierter proximaler IENFD <b>b:</b> Positive Korrelation zwischen der PPA nach Stimulation im Gesicht und der proximalen IENFD. PPA: peak-to-peak-Amplitude, IENFD: intraepidermal nerve fiber density, * p<0,05. ....	43
<b>Abbildung 11:</b> Verlängerte N1-Latenz nach Stimulation an der Hand bei Patienten mit vorwiegend demyelinisierender PNP (Polyneuropathie, n=30) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=58). * p<0,05. ....	44
<b>Abbildung 12:</b> Amplitudenminderung nach Stimulation an Gesicht, Hand und Fuß bei Patienten mit CIDP. PPA: peak-to-peak Amplitude, CIDP: chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, * p<0,05 ....	46
<b>Abbildung 13:</b> Verlängerte N1-Latenzen nach Stimulation an Gesicht, Hand und Fuß bei Patienten mit CIDP. CIDP: chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, * p<0,05; **p<0,01 ....	47
<b>Abbildung 14:</b> z-scores der QST der <b>a:</b> weiblichen Patienten mit M. Fabry (n=34, weibliche Kontrollen: n=15) und <b>b:</b> männlichen Patienten mit M. Fabry (n= 26, männliche Kontrollen: n= 17). Kontrollen als Nulllinie gesetzt. Angabe des Medians mit 95%-Konfidenzintervall. CDT: Kälteempfindungsschwelle, WDT: Wärmeempfindungsschwelle, TSL: Empfindungsschwelle für Temperaturunterschiede PHS: Anzahl paradoxer Hitzeempfindungen, CPT: Schmerzschwelle für Kältereize, HPT: Schmerzschwelle für Hitzereize, MPS: Schmerzsensitivität für Nadelstiche, VDT: Empfindungsschwelle für Vibration, PPT: Druckschmerzschwelle. (* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001) .....	53

- Abbildung 15:** Reduktion der PPA (peak to peak Amplitude) bei weiblichen Patienten mit M. Fabry und subjektiver Hypohidrose (n=7) im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=16) nach Stimulation an **a:** Gesicht, **b:** Hand und **c:** Fuß. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ . ..... 58
- Abbildung 16:** Vergleich der PPA nach Stimulation am Fuß bei Patienten mit M. Fabry, unterteilt nach Geschlecht und Nierenfunktion. **a:** Männliche Patienten mit reduzierter Nierenfunktion, n=5 (GFR < 60 ml/min):  $p = 0,143$  im Vergleich zu männlichen Kontrollpersonen (n=17). **b:** Weibliche Patienten mit reduzierter Nierenfunktion, n=3:  $p = 0,129$  im Vergleich zu weiblichen Kontrollpersonen (n=16). PPA: peak to peak Amplitude, GFR: glomeruläre Filtrationsrate. .... 60
- Abbildung 17:** Negative Korrelationen der Ergebnisse des NPSI der Patienten und der PREP-Amplituden, **a:** negative Korrelation zwischen dem NPSI-Summscore und der Amplitude nach Stimulation an der Hand ( $p < 0,05$ ), **b:** negative Korrelation zwischen dem NPSI-Summscore und der Amplitude nach Stimulation am Fuß ( $p < 0,05$ ), **c:** negative Korrelation zwischen dem NPSI-Subscore „Schmerzattacken“ und der Amplitude nach Stimulation am Fuß ( $p < 0,01$ ), **d:** negative Korrelation zwischen dem NPSI-Subscore „evozierter Schmerz“ und der Amplitude nach Stimulation am Fuß ( $p < 0,05$ ). PPA: peak to peak Amplitude, NPSI: Neuropathic Pain Scale Inventory, PREP: pain related evoked potentials. .... 63
- Abbildung 18:** Positive Korrelationen zwischen der small fiber Funktion in der QST der weiblichen Patienten zur PREP-Amplitude nach Stimulation am Fuß für die z-scores der **a:** CDT (Kälteempfindungsschwelle;  $p < 0,05$ ), **b:** WDT (Wärmeempfindungsschwelle;  $p < 0,05$ ) und **c:** TSL (Empfindungsschwelle für Temperaturunterschiede;  $p < 0,05$ ). Die large fiber Funktion gemessen an der **d:** VDT (Vibrationsempfindungsschwelle) zeigt keine Korrelation. .... 65
- Abbildung 19:** Vergleich der PPA nach Stimulation an **a:** Gesicht, **b:** Hand und **c:** Fuß bei Patienten mit pathologischer distaler und proximaler Hautbiopsie (n=37) mit der Kontrollgruppe (n=58). Es zeigt sich eine niedrigere PPA nach Stimulation am Fuß. PPA: peak to peak Amplitude, \* $p < 0,05$ . .... 66

**Abbildung 20: a:** Verlauf der N1-P1-Amplitude (PPA, peak-to-peak Amplitude) vor der Behandlung mit Qutenza®, sowie 2 Stunden, 3 und 10 Tage danach an der nicht-behandelten Hand. Darstellung der Messergebnisse der fünf Probanden und des Mittelwerts aus diesen. Bei P5 Auswertung der Messung nach 3d an der Kontrollhand nicht möglich. **b:** Verlauf der Amplituden an der mit Qutenza® behandelten Hand, Darstellung der Messergebnisse analog zu a). 72

**Abbildung 21:** Darstellung der PPA (peak-to-peak Amplitude) der beiden mit Qutenza® an den Fußsohlen behandelten Patienten (P1 und P2), jeweils vor und 2h nach Anwendung von Qutenza. Es zeigt sich eine Amplitudenreduktion um im Mittel 31,5%. ..... 74

## **Danksagung**

Zuallererst möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Nurcan Üçeyler für die hervorragende Betreuung und Anleitung während der experimentellen Arbeit, sowie das Korrekturlesen und die Anregungen während des Verfassens der Dissertation bedanken. Insbesondere aber möchte ich mich auch bedanken für das Vermitteln von Begeisterung für wissenschaftliche Arbeit und die Neurologie, für die vielen Ratschläge neben der eigentlichen Promotionsarbeit.

Mein Dank gilt auch Frau Prof. Dr. Claudia Sommer für die freundliche Aufnahme in ihre Arbeitsgruppe, sowie die konstruktive Kritik und Unterstützung während der Arbeit.

Zudem bedanken möchte ich mich bei Frau Barbara Broll und Herrn Christian Juranz für die Anleitung und Hilfe. Bedanken möchte ich mich insbesondere für die Unterstützung und Hilfe am Anfang, sowie für die gute Zusammenarbeit bei Shalni Ganendiran, Ann-Kathrin Káhn, Melissa Langjahr, Nils Schröter und Anna-Lena Schubert.

Ein ganz besonderer Dank gilt allen Patienten und Probanden, die sich für diese Studie zur Verfügung gestellt haben. Insbesondere hervorheben möchte ich hier die „Qutenza-Gruppe“ Hans Guerrero-Gonzalez, Stefan Siedler, Melissa Langjahr und Mathias Leinders.

Schließlich gilt ein großer Dank meiner Familie für die Unterstützung und großartige Mithilfe beim Rekrutieren von Kontrollpersonen. Insbesondere meinen Eltern Johannes und Susanne danke ich für die Unterstützung, Motivation und aufbauenden Worte, meiner Schwester Christina danke ich von Herzen für alles mitdenken und mitfühlen. Zuletzt danken möchte ich meinem Mann Stefan, meinen Rückhalt auf den ich mich immer verlassen kann.

## **Lebenslauf**

### **Persönliche Angaben**

Name	Gabriela Anja Siedler
Geburtsjahr	1989
Familienstand	verheiratet

### **Schulbildung**

1996 – 2000	Grundschule Gaustadt, Bamberg
2000 – 2009	Clavius-Gymnasium, Bamberg
06/2009	Allgemeine Hochschulreife

### **Hochschulausbildung**

2009 – 2014	Studium der Humanmedizin, Universität Würzburg
08/2011	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2014	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2014 – 2015	Studium der Humanmedizin (Praktisches Jahr), Universität Erlangen-Nürnberg
12/2015	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Approbation als Ärztin

### **Berufliche Tätigkeit**

seit 04/2016	Assistenzärztin in der Neurologischen Klinik, Universitätsklinikum Erlangen
--------------	--

### **Publikationen**

**Siedler G**, Káhn AK, Zeller D, Sommer C, Üçeyler N (2013). O336: Impaired small fiber function in patients with Fabry disease. *JNeurol*, 260 (Suppl 1), p.54-55. *Vortrag, 23rd Meeting of the European Neurological Society, June 2013, Barcelona, Spain*

Papagianni A, **Siedler G**, Sommer C, Üçeyler N. Capsaicin 8% patch reversibly reduces A-delta fiber evoked potential amplitudes. *Pain Rep.* 2018 Mar 2;3(2):e644.

Üçeyler N, Vollert J, Broll B, Riediger N, Langjahr M, Saffer N, Schubert AL, **Siedler G**, Sommer C. Sensory profiles and skin innervation of patients with painful and painless neuropathies. *Pain.* 2018 0, 1-10, epub ahead of print.

**Siedler G**, Kahn AK, Weidemann F, Wanner C, Sommer C, Üçeyler N. Dyshidrosis is associated with reduced amplitudes in electrically evoked pain-related potentials in women with Fabry disease. *In Preparation.*

Gabriela Siedler