



Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrags ...

- sind Ihnen die diagnostischen Kriterien der Small-Fiber-Neuropathie (SFN) bekannt,
- können Sie die Wertigkeit der Methoden zur Diagnostik einer SFN einordnen,
- sind Ihnen mögliche Ursachen einer SFN geläufig,
- kennen Sie die kausalen und symptomatischen Therapiemöglichkeiten einer SFN.

Dr. J. Sachau¹, E. Enax-Krumova²

¹ Sektion Neurologische Schmerzforschung und -therapie, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Deutschland

² Neurologische Klinik, BG Universitätsklinikum Bergmannsheil gGmbH, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland

Small-Fiber-Neuropathien

Epidemiologie und klinische Symptomatik

Fallbeispiel. Der 60-jährige Patient berichtet über seit 3 Jahren bestehende Beschwerden beider Füße. Erstsymptom sei ein intermittierendes, unangenehmes Kribbeln, „wie Ameisenlaufen“, in den Fußballen gewesen. Dies habe sich im Verlauf auf den gesamten Fuß ausgebreitet, sei nun permanent vorhanden und von einem brennenden Gefühl sowie wenige Sekunden anhaltenden Schmerzen in den Füßen „wie Nadelstiche“ begleitet. Seit ca. 1 Jahr nehme er zudem beim Duschen die Wassertemperatur an den Füßen nicht mehr so gut wahr. Unabhängig hiervon bemerke er in letzter Zeit bei raschem Aufrichten aus dem Liegen gehäuft einen Schwindel. An Vorerkrankungen berichtet der Patient über einen Diabetes mellitus Typ 2, der diätetisch eingestellt worden sei. Die Familienanamnese sei leer. Die klinisch-neurologische Untersuchung ergibt außer der Angabe sockenförmiger Dysäs-

thesien und einem herabgesetzten Temperaturempfinden an den Füßen keine Auffälligkeiten.

Die Small-Fiber-Neuropathie ist eine Erkrankung des **peripheren Nervensystems**, verursacht durch eine isolierte oder vorwiegende Schädigung dünn myelinisierter **A δ -Fasern** und/oder unmyelinisierter **C-Fasern**. Diese Nervenfaserklassen sind sowohl für die Weiterleitung von Schmerz- und Temperaturempfinden als auch für autonome Funktionen zuständig. Epidemiologische Studien zur Häufigkeit der SFN sind selten und die Ergebnisse z. T. inkongruent, mit Prävalenzen zwischen 53 und 132 Fällen pro 100.000 in 2 europäischen Studien [1, 2]. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Häufigkeit in den nächsten Jahren aufgrund der zunehmenden Beachtung („awareness“) ansteigen wird.

Durch Schädigung sowohl somatischer als auch vegetativer Nervenfasern ist die klinische Präsentation der SFN vielgestaltig. Ein häufiges Symptom sind **neuropathische Schmerzen**, die oftmals als brennend, einschließend oder nadelstichartig beschrieben werden, sowie unangenehme, **kribbelnde Missempfindungen**. Daneben besteht eine Störung des **Temperaturempfindens**, welche entweder in Kombination mit den Schmerzen oder isoliert als schmerzlose SFN auftreten kann. Typischerweise folgt die sensible Symptomatik einem socken- bzw. handschuhförmigen Verteilungsmuster mit von distal nach proximal aufsteigenden, d. h. längenabhängigen, sensiblen Defiziten. Seltener ist die nichtlängenabhängige Form mit Symptomen, die asymmetrisch und diffus auftreten und neben den proximalen Extremitäten auch den Thorax oder das Gesicht betreffen können und bei der eine Ganglionopathie als ursächlich angenommen wird [3, 4].

Neben den Schmerzen und sensiblen Defiziten können betroffene Patienten auch unter einer **autonomen Dysfunktion** leiden [5]. Mögliche Symptome umfassen:

- Palpationen,
- eine orthostatische Dysregulation,
- vasomotorische Störungen mit Veränderungen des Hautkolorits und des Haar-/Nagelwachstums,
- eine Sicca-Symptomatik,

Online teilnehmen

Die Teilnahme an diesem zertifizierten Kurs ist für 12 Monate auf www.springermedizin.de/cme möglich. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.



Wissenschaftliche Leitung

D. Berg, Kiel
M. Krämer, Essen
H.C. Lehmann, Köln

DGNeurologie 2022 • 5 (6): 487–498

<https://doi.org/10.1007/s42451-022-00488-x>

Angenommen: 31. August 2022

Online publiziert: 13. Oktober 2022

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2022

Zusammenfassung · Abstract

J. Sachau, E. Enax-Krumova

Small-Fiber-Neuropathien

Zusammenfassung

Die Small-Fiber-Neuropathie (SFN) ist eine Erkrankung des peripheren Nervensystems aufgrund einer isolierten oder vorwiegenden Schädigung dünn myelinisierter A δ -Fasern und/oder unmyelinisierter C-Fasern. Für die sichere Diagnose einer SFN ist neben der klinischen Symptomatik mit Schmerzen und Sensibilitätsstörungen, typischerweise mit distal betonter Ausbreitung, der apparative Nachweis einer Rarefizierung oder einer Funktionsstörung der dünn myelinisierten A δ -Fasern und/oder der

unmyelinisierten C-Fasern gefordert. Im vorliegenden Beitrag wird eine Übersicht über die diagnostischen Verfahren zum Nachweis einer SFN sowie über mögliche Ursachen und Behandlungsoptionen gegeben.

Schlüsselwörter. Hautbiopsie · Intraepidermale Nervenfaserdichte · Quantitativ Sensorische Testung · Nozizeptiv evozierte Potentiale · Korneale konfokale Mikroskopie

Small fiber neuropathies

Abstract

Small fiber neuropathy (SFN) is a disease of the peripheral nervous system characterized by isolated or predominant damage to the thinly myelinated A δ -fibers and/or the unmyelinated C-fibers. In addition to the clinical symptoms of pain and sensory disturbances that are typically more pronounced distally, the reliable diagnosis of SFN requires evidence of rarefaction or dysfunction of the thinly myelinated A δ -fibers and/or

unmyelinated C-fibers. The present article provides an overview of the diagnostic procedures for detecting SFN, its possible underlying causes, as well as the available treatment options.

Keywords. Skin biopsy · Intraepidermal nerve fiber density · Quantitative sensory testing · Nociceptive evoked potentials · Corneal confocal microscopy

- Obstipation/Diarrhö,
- Urininkontinenz,
- verändertes Schwitzen,
- gestörte Sexualfunktion oder
- Sehstörungen (Lichtempfindlichkeit; Verschwommensehen).

Merke. Die Small-Fiber-Neuropathie ist charakterisiert durch Symptome und klinische Zeichen einer isolierten oder vorwiegenden Schädigung der dünn myelinisierten A δ -Fasern und/oder der unmyelinisierten C-Fasern.

Diagnosekriterien

Die sog. **Besta-Kriterien** basieren auf der Kombination von mindestens 2 Auffälligkeiten aus den 3 folgenden:

1. klinische Zeichen einer Affektion der kleinkalibrigen Fasern (Sensibilitätsverlust und/oder Allodynie und/oder Hyperalgesie für Pin-Prick- und thermische Reize);
2. auffällige Warm- und/oder Kaltwahrnehmungsschwellen in der Quantitativ Sensorischen Testung (QST) im Bereich der Füße und
3. reduzierte intraepidermale Nervenfaserdichte (IENFD) am distalen Unterschenkel [6].

Basierend auf den im Jahr 2010 veröffentlichten NEURODI-AB-Kriterien zur Klassifikation der SFN [7], die auch die Wahrscheinlichkeit einer SFN bewerten, wurde ein stufenweiser **diagnostischer Algorithmus** vorgeschlagen, um insbesondere längenabhängige Polyneuropathien zu untersuchen und einzuteilen (**Abb. 1**; [8]). Anzumerken ist, dass die unterschiedlichen Diagnosekriterien für eine SFN teilweise zu unterschiedlichen Ergebnissen in bisherigen Studien führen [9, 10].

Die Diagnosestellung einer SFN basiert auf der **Anamnese** und **klinischen Untersuchung**, die durch apparative Diagnostik ergänzt werden. Charakteristische Symptome aus der Anamnese

wie neuropathische Schmerzen oder Missempfindungen und typische Zeichen in der klinischen Untersuchung wie trophische Störungen der Haut, Veränderungen des Hautkolorits, eine gestörte Wahrnehmung von Kälte, Wärme oder eine pathologische Spitz-stumpf-Diskrimination deuten auf das Vorliegen einer SFN hin. Klinisch-neurologisch ist die SFN durch ein Nebeneinander von Unter- (Hypalgesie, Hypästhesie) und Überempfindlichkeit (Hyperalgesie, Hyperästhesie, Allodynie) gegenüber spitzen und Temperaturreizen charakterisiert. Das Vibrationsempfinden ist hingegen, anders als bei einer (begleitenden) Schädigung der dicken Nervenfasern, bei einer isolierten SFN intakt.

Der Verdacht auf eine SFN wird im nächsten Schritt durch **apparative Zusatzuntersuchungen** abgeklärt. In der konventionellen Elektroneurographie zeigt sich bei der SFN ein Normalbefund. Die **Hautbiopsie** gilt als sog. Goldstandard in der Diagnostik der Small-Fiber-Neuropathie, wengleich mit gewissen Einschränkungen (v. a. bei hereditären paroxysmalen Schmerzsyndromen durch eine Hyperexzitabilität der Neuronen ohne Rarefizierung der intraepidermalen Nervenfasern, [12]). Die QST und die nozizeptiv evozierten Potenziale sind etablierte Verfahren zur Untersuchung der Nervenfasernfunktion, deren Einsatz allerdings auf spezialisierte Zentren beschränkt ist. Die nichtinvasive korneale konfokale Mikroskopie (CCM) kann ebenfalls Aussagen über morphologische Veränderungen der dünnen Nervenfasern liefern. Eine begleitend vorliegende autonome Dysregulation kann z. B. mithilfe der Kipptischuntersuchung, der Herzfrequenzanalyse oder dem quantitativen sudomotorischen Axonreflextest nachgewiesen werden [13].

Merke. Für die sichere Diagnose einer SFN ist neben der klinischen Symptomatik der apparative Nachweis einer Rarefizierung oder einer Funktionsstörung der dünn myelinisierten A δ -Fasern und/oder der unmyelinisierten C-Fasern gefordert.

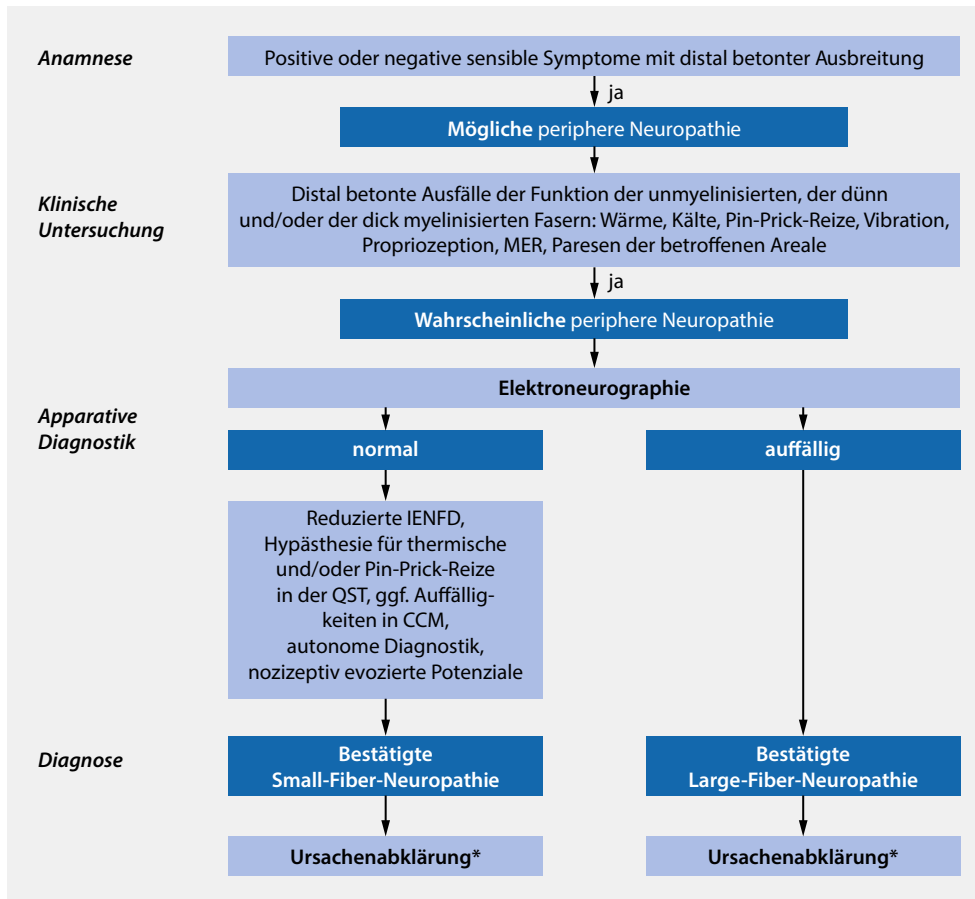


Abb. 1 Diagnostischer Algorithmus zur Abklärung einer distal betonten peripheren Neuropathie, CCM korneale konfokale Mikroskopie, IENFD intraepidermale Nervenfaserdichte, MER Muskeleigenreflexe, QST Quantitativ Sensorische Testung, Stern Ursachenabklärung entsprechend der DGN-Leitlinie *Diagnostik bei Polyneuropathien*, AWMF-Registernummer: Heuß D. et al. [78] (AWMF: Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften, DGN: Deutsche Gesellschaft für Neurologie). (Adaptiert nach [8, 11])

Quantitativ Sensorische Testung

Bei der QST wird mittels verschiedener schmerzhafter und nicht-schmerzhafter Reize die Sensibilität der Haut und tiefer liegender Strukturen semiquantitativ gemessen. Hierbei kann nicht nur die Funktion der dick myelinisierten A β -Fasern, sondern auch die der kleinkalibrigen A δ - und C-Fasern untersucht werden [14]. Das **standardisierte QST-Protokoll** des Deutschen Forschungsverbunds Neuropathischer Schmerz (DFNS e. V.) prüft in 7 Tests 13 thermische und mechanische Parameter [15]. Durch den Vergleich mit alters-, geschlechts- und arealentsprechenden („matched“) Normwerten eines gesunden Kontrollkollektivs kann für jeden Patienten ein **individuelles Sensibilitätsprofil** erstellt werden, welches eine Aussage über die zugrunde liegende Nervenfasernfunktion erlaubt [16, 17]. Die Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen für Kälte und Wärme, die mechanische Schmerzschwelle und die Schmerzintensität überschwelliger Nadelreize bilden hierbei die Funktion der kleinkalibrigen Nervenfasern ab, weswegen die QST im klinischen Alltag zum Screening und zur Verlaufskontrolle der SFN eingesetzt werden kann. Die Anwendung des DFNS-QST-Protokolls ist allerdings aufgrund der notwendigen Schulung der Untersucher, des teuren Equipments und des Zeitaufwandes auf zertifizierte Zentren beschränkt.

Um diese Limitationen zu umgehen, wurden in den letzten Jahren **Bedside-Verfahren** entwickelt, die standardisiert ähnliche Qualitäten wie das DFNS-QST-Protokoll abprüfen, jedoch mit wesentlich einfacheren und schneller durchzuführenden

Untersuchungen [18, 19, 20, 21]. Diese Protokolle könnten zukünftig dazu beitragen, eine SFN einfacher zu detektieren und hiervon Betroffene anhand ihres Sensibilitätsprofils Subgruppen entsprechend der anzunehmenden zugrunde liegenden Pathomechanismen zuzuordnen.

Neben den oben genannten Vorteilen hat die sensorische Testung **entscheidende Limitationen**, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Eine Unterscheidung zwischen peripherer und zentraler Schädigung ist nicht möglich, und das exakte räumliche Ausmaß der Funktionsstörung kann nicht bestimmt werden. Des Weiteren ist die QST von der Mitarbeit des Patienten abhängig, und die Ergebnisse sind daher bei kognitiven oder Aufmerksamkeitsdefiziten nur eingeschränkt auswertbar.

Merke. Insbesondere eine Hypästhesie und/oder verändertes Schmerzempfinden für thermische Reize und Hypalgesie/Hyperalgesie für spitze mechanische Reize in der QST weisen auf eine SFN hin.

Hautstanzbiopsie

Mittels einer minimal-invasiven ca. 3–5 mm großen Hautstanzbiopsie kann immunhistochemisch die Anzahl der intraepidermalen, unmyelinisierten C-Nervenfasern bestimmt werden, zu denen die nozizeptiven Afferenzen gehören. Dies erlaubt die Bestimmung der **intraepidermalen Nervenfaserdichte** (IENFD, [22]), für welche verschiedene Normwerte publiziert wurden

[23, 24, 25]. Der standardisierte Einsatz der Hautbiopsie (Standardisierung u. a. bezüglich Entnahmeort und -art, Färbetechnik, Technik der IENFD-Quantifizierung) mit Nachweis einer erniedrigten IENFD wird als sog. **Goldstandard** in der Diagnostik bei vermuteter SFN empfohlen [26]. Andere Parameter wie die axonale Schwellung und die Größe und Innervation der Schweißdrüsen sind für die klinische Routine noch nicht etabliert [27, 28]. Auch bei einem Normalbefund kann eine SFN nicht sicher ausgeschlossen werden, da z. B. bei hereditären SFN mit einer „gain-of-function mutation“ die IENFD nicht zwingend reduziert ist. Interessanterweise kann sich eine verminderte IENFD nach kausaler Therapie einer Neuropathie (z. B. Hormonsubstitution bei Hypothyreoidismus [29] oder steroidempfindlicher Neuropathie [30] und nach Verbesserung des metabolischen Zustands bei der prä- oder diabetischen Neuropathie [31]) über Monate wieder regenerieren. Als **invasive Methode** sind wiederholte Hautbiopsien im Verlauf jedoch für die klinische Routine weniger gut geeignet.

Eine reduzierte IENFD wurde auch in einer Subgruppe von Patienten mit einem **Fibromyalgiesyndrom** festgestellt, aber auch bei Menschen mit anderen Krankheitsentitäten, wie der amyotrophen Lateralsklerose, der Friedreich-Ataxie oder dem Parkinsonsyndrom (Übersicht in [32]).

Merke. Der Nachweis einer reduzierten IENFD gilt aktuell als Goldstandard in der Diagnostik einer SFN bei entsprechender klinischer Symptomatik.

Nozizeptiv evozierte Potenziale

Die nozizeptiv evozierten Potenziale ermöglichen aufgrund der **besonderen Stimulationsart** mit einer selektiven bzw. nichtselektiven Aktivierung der C- und A δ -Fasern deren objektive Beurteilung, im Gegensatz zu den somatosensibel evozierten Potenzialen, die nur die Funktion der myelinisierten Nervenfasern abbilden [33]. Sowohl die laserevozierten (LEP, [34]) als auch die schmerzassoziierten elektrisch evozierten (PREP, [35]), die kontakthitze- oder -kälteevozierten Potenziale [36] werden nach Reizung eines peripheren sensiblen Nervs kortikal abgeleitet. Diese Verfahren werden derzeit jedoch nur in spezialisierten Zentren angewandt.

Korneale konfokale Mikroskopie

Die in vivo durchgeführte korneale konfokale Mikroskopie (CCM) ist ein **nichtinvasives Verfahren** zur quantitativen Untersuchung der Fasern des kornealen subbasalen Plexus, der A δ - und C-Fasern mit niederschweligen polymodalen Rezeptoren für nozizeptive, mechanische und Kältereize aus dem **N. ophthalmicus** enthält [37]. Die CCM-Parameter, die in der Diagnostik einer Affektion der kleinkalibrigen Nervenfasern üblicherweise herangezogen werden, sind

- die korneale Nervenfasernlänge (CNFL),
- die Nervenfaserdichte (CNFD) und
- die Anzahl der Verzweigungspunkte der Nerven (CNBD, [8, 38]).

Die meisten Studien wurden bei Patienten in verschiedenen Stadien des **Diabetes mellitus** durchgeführt [39, 40]. Jedoch wurde mittels CCM eine Affektion der kleinkalibrigen Nervenfasern mittlerweile auch bei anderen SFN-Entitäten nachgewiesen [41], sodass die CCM als diagnostische Methode trotz einiger

Einschränkungen empfohlen werden kann [13]. Dabei sind **geschulte Untersucher** und ggf. die Abklärung ophthalmologischer Auffälligkeiten, die zu Veränderungen des kornealen subbasalen Plexus führen, essenziell (z. B. Syndrom des trockenen Auges, Kontaktlinsenträger, Keratokonus, Keratopathie, Keratitis, ophthalmologische operative Eingriffe, [38]). Aktuell steht eine CCM-Diagnostik nur in wenigen spezialisierten Zentren zur Verfügung.

Untersuchungen autonomer Nervenfasern

Der **Axonreflex** beruht auf einer C-Faser-Reizung, chemisch, beispielsweise mit Histamin oder Acetylcholin, mechanisch, durch Hitze oder elektrisch, und kann in cholinergen vasomotorischen Fasern eine **Vasodilatation** induzieren. Durch die Ausbreitung der Aktionspotenziale in der Haut und Ausschüttung des Neuropeptids „calcitonin gene-related peptide“ (CGRP) mit der Folge einer Vasodilatation und sichtbaren Rötung (neurogener Flare) kann diese apparativ quantifiziert werden [42]. Das Flare-Areal ist ein definierter Bereich erhöhter Durchblutung in der indirekten Region einer axonreflexvermittelten erhöhten Durchblutung. Das **Axonreflexerythem** wird bei C-Faser-Degeneration oder schlechter Weiterleitung der Aktionspotenziale im Rahmen einer SFN kleiner. Die Untersuchung wird aktuell jedoch nur in speziellen Zentren im Rahmen wissenschaftlicher Studien durchgeführt [43].

Zudem kann der **sudomotorische Axonreflex** in cholinergen sudomotorischen Fasern ausgelöst werden, um **Schwitzen** zu induzieren (QSART [„quantitative sudomotor axon reflex sweat test“]). Weitere Methoden zur Erfassung der sudomotorischen Dysfunktion im Rahmen einer SFN umfassen u. a. die Messung der **elektrischen Hautleitfähigkeit** mittels Sudoscan oder die **sympathische Hautantwort** (SSR [„sympathetic skin response“], [44]).

Daneben können Hinweise auf eine autonome Dysregulation mittels weiterer Verfahren wie Orthostase-Blutdruck-Test oder Herzfrequenzanalyse detektiert werden.

Ursachen

Erworbene Ursachen

Die Ursachen einer SFN sind ebenso wie das klinische Erscheinungsbild vielfältig. Man unterscheidet die primäre (genetisch bedingte) und sekundäre (erworbene) SFN [8, 45]. Letztere umfasst metabolische, infektiöse, autoimmunvermittelte, toxische sowie (para-)neoplastische Ursachen (**Tab. 1**). Die häufigste sekundäre Ursache der SFN sind der Diabetes mellitus bzw. eine **gestörte Glukosetoleranz**, oft tritt sie auch als Frühsymptom einer solchen auf. Auch eine zu rasche Senkung des HbA_{1c}-Wertes (HbA_{1c}: Glykohämoglobin) um mindestens 2 Prozentpunkte über 3 Monate kann zum Auftreten einer SFN führen. Diese **therapieinduzierte Neuropathie** bei Diabetes (TIND) geht mit stärksten, therapierefraktären Schmerzen einher [46]. **Immunvermittelte Ursachen** wurden insgesamt häufiger bei der nicht-längenabhängigen Verlaufsform nachgewiesen [47]. Auch eine **multifaktorielle Genese** ist möglich, so konnte bei 27 % der Betroffenen mit bekannter Ätiologie eine weitere mögliche Ursache identifiziert werden [48]. Demzufolge sollten auch Patienten mit einer bekannten Ursache auf das Vorhandensein zumindest der häufigsten SFN-assoziierten Erkrankungen untersucht werden

Tab. 1 Mögliche Ursachen einer Small-Fiber-Neuropathie^{a,b}. (Mod. nach [45, 78])

	Durchzuführende Untersuchungen	Kausale Therapie
Primäre (hereditäre) SFN		
Erythromelalgie, Natriumkanalerkrankungen	Anamnese, Gentest	–
ATTRv-Amyloidose	Nachweis von Amyloid in der Biopsie ^c , Gentest	TTR-Stabilisator, Medikamente zum „gene-silencing“
M. Fabry	Alpha-Galaktosidase-Aktivität aus Blut, Gentest	Enzyersatztherapie, Chaperontherapie
HSAN I	Familienanamnese, Elektroneurographie, Gentest	L-Serin
Sekundäre (erworbene) SFN		
<i>Metabolisch</i>		
Diabetes, pathologische Glukosetoleranz	Blutzuckertagesprofil, HbA _{1c} , oGTT	Antidiabetika
Hypothyreose	TSH, fT ₃ , fT ₄	L-Thyroxin
Vitamin-B ₁₂ -Mangel	Vitaminspiegel	Vitamin B ₁₂
Vitamin-B ₆ -Überdosierung	Anamnese, Vitaminspiegel	Vitaminkarenz
<i>Infektiös</i>		
Hepatitis C	Hepatitisserologie	Antivirale Medikation
Aids/HIV	HIV-Test	Antivirale Medikation
Borreliose	Borrelienserologie	Antiinfektiva
<i>Toxisch</i>		
Alkohol	Anamnese, γ GT, MCV, CDT, klinische Zeichen	Karenz
Chemotherapeutika	Anamnese	
Antibiotika (z. B. Nitrofurantoin)	Anamnese	
<i>Autoimmunvermittelt</i>		
Sjögren-Syndrom	Spezifische Antikörper, Lippenbiopsie	Immunsuppression
Sarkoidose	Biopsie betroffenes Gewebe, BAL, weiterführende Diagnostik	Immunsuppression
Lupus erythematodes	Spezifische Antikörper, klinische Symptomatik und Labortests	Immunsuppression
Monoklonale Gammopathie	Immunfixationselektrophorese, Urinuntersuchung, Knochenmarkzytologie	Chemotherapie, Stammzelltransplantation
Zöliakie	IgA-Antikörper gegen Transglutaminase, gegen deamidiertes Gliadin, endomysiale Antikörper	Diätetisch
SFN-GBS	Liquoruntersuchung, Elektrophysiologie, klinische Zeichen	Steroide, IVIG, Plasmapherese
<i>(Para-)Neoplastisch</i>	Spezifische Antikörper, Tumorsuche	Chemotherapie
Idiopathische SFN	Nach Ausschluss aller alternativen Differenzialdiagnosen, Verlaufskontrolle!	–

Aids erworbenes Immundefektsyndrom („acquired immune deficiency syndrome“), *ATTRv-Amyloidose* hereditäre Transthyretin-Amyloidose, *BAL* bronchoalveoläre Lavage, *CDT* kohlenhydratdefizientes Transferrin („carbohydrate-deficient transferrin“), *fT3* freies Trijodthyronin, *fT4* freies Thyroxin, *GBS* Guillain-Barré-Syndrom, *γ GT* Gamma-Glutamyltransferase, *HbA1c* Glykohämoglobin, *HIV* menschliches Immunschwächevirus („human immunodeficiency virus“), *HSAN I* hereditäre sensible und autonome Neuropathie Typ 1, *IgA* Immunglobulin A, *IVIG* i.v. Immunglobuline, *MCV* mittleres Erythrozytenvolumen („mean corpuscular volume“), *oGTT* oraler Glukosetoleranztest, *SFN* Small-Fiber-Neuropathie, *TSH* Thyreotropin, *TTR* Transthyretin

^aDie Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit!

^bBei allen Ätiologien sollten die Möglichkeiten der symptomatischen Therapie mit den Patienten besprochen werden

^cEin unauffälliger Befund in der Biopsie schließt das Vorliegen einer Amyloidose nicht aus.

(autoimmunvermittelt, [Prä-]Diabetes, Vitamin-B₁₂-Mangel, Natriumkanalerkrankungen).

In ca. 1/3 der Fälle verbleibt die Ursache der SFN jedoch unklar. Diese Gruppe der sog. **idiopathischen Small-Fiber-Neuropathien** umfasst bisher unerkannte genetische und noch nicht erkannte erworbene Formen. Hierbei wird der Ausschluss folgender Erkrankungen empfohlen: gestörter Glukosestoffwechsels, Paraproteinämie, HIV-Infektion (HIV: menschliches Immunschwächevirus [„human immunodeficiency virus“]), Vitamin-B₁₂-Mangel, Sjögren-Syndrom und andere Bindegeweberkrankungen, vaskulitische Neuropathie, chronische inflammatorische demyelinisierende Neuropathie (CIDP), sensible Neuropathien, Exposition zu neurotoxischen Substanzen und hereditäre Neuropathien [49]. Ergeben sich aus der Anamnese und der klinischen Symptomatik folgend weitere Hinweise, sollten zudem weitere Untersuchungen entsprechend der DGN-Leitlinie *Diagnostik bei Polyneuropathien*, AWMF-Registernummer: 030/067, ergänzt werden.

Die Datenlage zum Auftreten von SFN im Zusammenhang mit einer **SARS-CoV-2-Infektion** (SARS-CoV-2: „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“) ist immer noch nicht einheitlich. In der Akut- und Postakutphase konnten Funktionsstörungen peripherer Nerven wie Schmerzen und Parästhesien erfasst werden, die jedoch in den meisten Fällen innerhalb von einigen Monaten rückläufig waren [50]. Einige kleinere nicht kontrollierte Fallserien ergaben Hinweise auf eine SFN bei Patienten mit einem **Post-COVID-19-Syndrom** (COVID-19: „coronavirus disease 2019“), die anhand unterschiedlicher Methoden untersucht wurden [51, 52, 53]. Jedoch erlauben diese noch keine sichere ursächliche Zuordnung der SFN, und bei entsprechender Symptomatik sollten konkurrierende Ursachen zwingend abgeklärt werden.

Merke. Die häufigste sekundäre Ursache der SFN sind der Diabetes mellitus bzw. eine gestörte Glukosetoleranz, oft tritt sie auch als Frühsymptom einer solchen auf. Auch Patienten mit einer bekannten Ursache einer SFN sollten auf das Vorhandensein zumindest der häufigsten SFN-assoziierten Erkrankungen untersucht werden (autoimmunvermittelt, [Prä-]Diabetes, Vitamin-B₁₂-Mangel, Natriumkanalerkrankungen). In ca. 1/3 der Fälle verbleibt die Ursache der SFN unklar.

Genetische Ursachen

Genetische Ursachen der SFN umfassen u. a. Kanalopathien (z. B. Natriumkanalmutationen), die hereditäre Transthyretin-Amyloidose (ATTRv-Amyloidose) und den M. Fabry (Tab. 1). Auch wenn diese Erkrankungen im Allgemeinen selten sind, ist ihre Kenntnis essenziell, da sie z. T. rasch progredient verlaufen können und daher eine **frühzeitige Therapie** erfordern und die zugrunde liegenden Pathomechanismen genutzt werden können, um neue, **spezifische Therapieansätze** auch für häufigere SFN zu entwickeln.

Kanalopathien

Die **spannungsabhängige Natriumkanäle** Nav1.7, Nav1.8 und Nav1.9 befinden sich auf peripheren nozizeptiven Nervenfasern. Mutationen in den für diese Kanäle kodierenden Genen (*SCN9A*, *SCN10A*, *SCN11A*) können eine Vielzahl unterschiedlicher Phänotypen bedingen, darunter auch eine SFN [54]. Während

„loss-of-function mutations“ in den Genen eine Schmerzunempfindlichkeit verursachen können, gehen „gain-of-function mutations“ mit einer gesteigerten Genexpression/-aktivität und Schmerzen einher [55]. Die genetisch bedingte, **autosomal-dominante Erythromelalgie** (IEM) entsteht beispielsweise durch Mutationen im *SCN9A*-Gen mit konsekutiver Erniedrigung der Aktivierungsschwelle und Hyperexzitabilität des Nav1.7-Kanals [56]. Durch körperliche Belastung, Hitze oder Stress kommt es typischerweise zu einer anfallsweise auftretenden Hautrötung und brennenden Schmerzen der Hände und Füße. **Kühlung** kann den Schmerz lindern. Auch wenn die Symptome eine Dysfunktion der dünnen Nervenfasern vermuten lassen, ist die IEM typischerweise nicht durch eine verminderte IENFD charakterisiert [57]. Mutationen in den kodierenden Genen *SCN9A*, *SCN10A* und *SCN11A* ließen sich in Studien in ca. 10–20 % der SFN nachweisen [48, 58]. Die klinische Symptomatik der **natriumkanalassoziierten Small-Fiber-Neuropathie** kann je nach zugrunde liegender Mutation stark variieren und sich in Form von neuropathischen Schmerzen, aber auch einer schweren autonomen Dysfunktion manifestieren. Insgesamt sollten insbesondere neu beschriebene Mutationen aber immer im Kontext mit der klinischen Symptomatik bewertet werden [59].

Weitere Kanalopathien sind durch autosomal-dominant vererbte Mutationen der Kanäle TRPA1 („transient receptor potential ankyrin“) und TRPV („transient receptor potential vanillin“) bedingt und manifestieren sich ebenfalls durch eine **Hyperexzitabilität** nozizeptiver Neuronen. Das auf einer *TRPA1*-Mutation beruhende familiäre episodische Schmerzsyndrom 1 (FEPS1) präsentiert sich klinisch typischerweise durch episodische intensive Schmerzen der oberen Körperregion [11].

Hereditäre sensible und autonome Neuropathie Typ 1

Sie ist durch Mutationen der Gene *SPTLC1* und *SPTLC2* („serin palmitoyltransferase, long-chain subunit“ 1 und 2) bedingt. Neben den dominierenden **autonomen Störungen** überwiegen, zumindest zu Beginn der Erkrankung, Parästhesien, Schmerzen sowie eine gestörte Schmerz- und Temperaturwahrnehmung, während Störungen der Large-Fiber-Funktionen (Berührungsempfindung, Tiefenwahrnehmung) auch im weiteren Verlauf zu meist milde bleiben [11].

Transthyretin-Amyloidose

Die autosomal-dominant vererbte ATTRv-Amyloidose ist eine progredient verlaufende **Multisystemerkrankung**, die unbehandelt rasch letal endet, daher sind eine frühzeitige Diagnose und Therapie essenziell. Mutationen im **Transthyretin-Gen** (*TTR*-Gen) führen zu einer Destabilisierung des tetrameren TTR-Proteins in Monomere, welche sich als extrazelluläre Amyloidfibrillen ablagern und so zu einer Organschädigung führen [41]. Hauptmanifestationen sind das Herz und die peripheren Nerven mit resultierender **kardialer Dysfunktion** bzw. chronisch-progredienter sensomotorischer und autonomer Polyneuropathie, jedoch können grundsätzlich alle Organsysteme betroffen sein. Das typische Krankheitsbild der sich früh manifestierenden („early-onset“) endemischen Verlaufsform beginnt um das 30. Lebensjahr und manifestiert sich initial als reine SFN. Im Gegensatz dazu betrifft die in Deutschland vorherrschende, sich spät manifestierende („late-onset“) sporadische Verlaufsform mit Erkrankungsbeginn nach dem 50. Lebensjahr häufig be-

reits zu Beginn sowohl die dünnen als auch die dicken Nervenfasern. Warnhinweise („red flags“) für das Vorliegen einer ATTRv-Amyloidose sind eine rasch progrediente Neuropathie plus mindestens einer der folgenden Punkte: positive Familienanamnese, frühe autonome Funktionsstörung, gastrointestinale Beschwerden, unerklärter Gewichtsverlust, bilaterales Karpaltunnelsyndrom, kardiovaskuläre Manifestationen, Nephropathie, Glaskörpertrübungen [60].

Morbus Fabry

Der M. Fabry ist eine X-chromosomale lysosomale Speicherkrankheit aufgrund von Mutationen im *GLA*-Gen, welche zu einer verminderten bis fehlenden Funktion des Enzyms **α -Galaktosidase A** führen und in einer Akkumulation von Glycosphingolipiden in verschiedenen Organen resultieren. Das klinische Bild kann variieren und reicht von leichten Verläufen bei heterozygoten weiblichen Patientinnen bis zu früher und schwerer betroffenen hemizygoten männlichen Patienten (klassischer Verlauf). Erstsymptome treten bereits im **Kindesalter** auf, in Form brennender, einschießender oder stechender Schmerzen sowie Missempfindungen in Händen und Füßen. Die sog. **Fabry-Krisen** sind akute Attacken generalisierter stärkster Schmerzen, welche durch einen Anstieg der Umgebungs- und Körpertemperatur im Rahmen fieberhafter Infektionen oder körperlicher Belastung ausgelöst werden [61]. Als ursächlich für die Schmerzen wird eine SFN vermutet – hierfür sprechen der Nachweis von **Globotriaosylceramid** (Gb3) in Spinalganglien, eine verminderte IENFD und auffällige thermische Detektionsschwellen [62]. Im Erwachsenenalter treten die Schmerzen in den Hintergrund, und andere, lebenslimitierende Organdysfunktionen (Niereninsuffizienz, Kardiomyopathie, Schlaganfälle) dominieren das Krankheitsbild [61]. Das Auftreten einer isolierten SFN im Erwachsenenalter ohne Hinweis auf weitere Organmanifestation macht daher das Vorliegen eines M. Fabry als Ursache für die SFN unwahrscheinlich [63].

Weitere hereditäre Erkrankungen mit Veränderungen der kleinkalibrigen Nervenfasern

Auffälligkeiten in der Funktion oder Morphologie der kleinkalibrigen Nervenfasern wurden inzwischen auch bei anderen hereditären Erkrankungen beschrieben, u. a. bei **Bindegewebsstörungen** wie dem Ehlers-Danlos-Syndrom [64], aber auch bei anderen **Stoffwechselerkrankungen** wie dem M. Pompe [65].

Merke. Mutationen in den kodierenden Genen *SCN9A*, *SCN10A* und *SCN11A* sind die häufigste Ursache einer hereditären SFN. Es ist jedoch essenziell, kausal behandelbare Ursachen einer hereditären SFN wie den X-chromosomal vererbten M. Fabry und die autosomal-dominant vererbte ATTRv-Amyloidose bei entsprechenden klinischen Hinweisen abzuklären, um die erforderliche Therapie frühzeitig einleiten zu können.

Behandlung

Kausale Therapie

Die effektivste Therapie der SFN ist die Behandlung der zugrunde liegenden Ätiologie, sofern bekannt, wie beispielsweise eine **adäquate Blutzuckereinstellung** bei Vorliegen eines Di-

abetes mellitus oder eine **Vitaminsubstitution** bei Hypovitaminosen.

Bei autoimmunbedingten Ursachen einer SFN wurden in Fallserien und Kohortenstudien positive Effekte der **immunmodulierenden Therapie** beobachtet, z. B. bei Anwendung von Mykophenolatmofetil oder i.v. Immunglobulinen (IVIG) bei Patienten mit SFN und Sjögren-Syndrom [66, 67] oder durch IVIG und Anti-TNF-Therapie (TNF: Tumor-Nekrose-Faktor) bei sarkoidoseassoziiierter SFN [68]. In einer doppelblinden randomisierten placebokontrollierten Studie bei Patienten mit idiopathischer SFN konnten jedoch keine positiven Effekte einer IVIG-Therapie weder auf die Schmerzintensität noch auf autonome Symptome oder auf andere Outcomeparameter nachgewiesen werden [69].

Spezifischere Ansätze, die ggf. auch auf andere, häufigere Erkrankungen übertragen werden können, wurden in den letzten Jahren für verschiedene genetisch bedingte SFN entwickelt: Für die Behandlung der **ATTRv-Amyloidose** mit Polyneuropathie sind in Deutschland derzeit 3 Medikamente zugelassen, welche die Krankheitsprogression verlangsamen bzw. sogar stoppen können. Das seit 2011 zugelassene **Tafamidis** ist ein selektiver TTR-Stabilisator (TTR: Transthyretin), der das TTR-Tetramer stabilisiert und dessen Dissoziation in Monomere verhindert. Aus Langzeitdaten bis zu 6 Jahren geht hervor, dass die Therapie so früh wie möglich begonnen werden sollte, um die beste Wirksamkeit zu erzielen [70]. Seit 2018 sind 2 weitere, innovative Präparate zur Behandlung der ATTRv-Amyloidose mit Polyneuropathie zugelassen, die über verschiedene Mechanismen eine Stilllegung des *TTR*-Gens in der Leber bewirken und so zu einer dauerhaften ribonucleic acid“ (siRNA) **Patisiran** [71] und das einzelsträngige Antisenseoligonukleotid **Inotersen** [72].

Für die Behandlung des M. Fabry steht seit 2001 eine Enzyersatztherapie zur Verfügung. Die **rekombinanten Agalsidasen** alfa und beta übernehmen die Funktion der defekten α -Galaktosidase A, sodass anfallende Stoffwechselprodukte wieder abgebaut werden können. Unter dieser Behandlung wurden eine Linderung neuropathischer Schmerzen sowie eine Verbesserung der thermischen Detektion und der sudomotorischen Funktion nachgewiesen [73], jedoch ohne Hinweis auf eine Regeneration der Nervenfaserdichte [74]. Das seit 2016 zugelassene **Migalastat** zielt auf einen anderen Mechanismus ab. Als erster pharmakologischer **Faltungshelfer** (Chaperon) bindet es selektiv an bestimmte mutierte Formen der α -Galaktosidase und erleichtert so deren Transport zu den Lysosomen, wo die Enzymfunktion durch Dissoziation des Migalastats teilweise wiederhergestellt wird [75].

Bei Nav1.7-assoziiierter SFN wurden für **Lacosamid**, ein Antikonvulsivum, welches selektiv an spannungsabhängige Natriumkanäle bindet, in einer doppelblinden randomisierten placebokontrollierten Studie eine signifikante Schmerzreduktion, Schlafqualitätsverbesserung sowie insgesamt eine Verbesserung des Wohlbefindens nachgewiesen [76]. Bei den auf die Therapie Ansprechenden fanden sich im Vergleich zu denjenigen, die nicht auf die Behandlung ansprachen, eine Hyperpolarisierung und somit Inaktivierung der spannungsabhängigen Natriumkanäle [77].

Symptomatische Therapie

Bezüglich der symptomatischen pharmakologischen Therapie der im Rahmen einer Small-Fiber-Neuropathie häufig auftretenden neuropathischen Schmerzen wird auf die Leitlinie der DGN *Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen*, AWMF-Registernummer: 030/114 (AWMF: Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, DGN: Deutsche Gesellschaft für Neurologie), verwiesen [13].

Fazit für die Praxis

- Die Small-Fiber-Neuropathien (SFN) betreffen die Funktion der kleinen dünn und nicht myelinisierten Nervenfasern, wie Schmerz-, Temperaturwahrnehmung und autonome Regulation.
- Die Diagnose basiert auf Anamnese, klinischer Untersuchung, unauffälliger Elektroneurographie in Kombination mit pathologischen Befunden in der Hautbiopsie und/oder funktioneller Beurteilung kleiner Fasern mit psychophysikalischen und autonomen Untersuchungen.
- Erworbene Ursachen wie Stoffwechselstörungen, entzündliche und neurotoxische Ursachen sind häufig.
- Hereditäre Ursachen schließen Mutationen in für Ionenkanäle, Transportproteine und Enzyme kodierenden Genen ein.
- Kausal behandelbare Ursachen müssen zwingend abgeklärt werden.
- Oft ist zusätzlich eine symptomatische Schmerztherapie notwendig.
- Beim langfristigen Management der SFN sind regelmäßige Verlaufskontrollen erforderlich, um eine Progredienz der isolierten SFN zur gemischten Polyneuropathie und, bei einer idiopathischen SFN, mögliche sekundäre, sich erst später manifestierende Ursachen zu erfassen.

Literatur

1. Bitzi LM, Lehnich D, Wilder-Smith EP (2021) Small fiber neuropathy: Swiss cohort characterization. *Muscle Nerve* 64:293–300. <https://doi.org/10.1002/mus.27340>
2. Peters MJH, Bakkers M, Merkies ISJ et al (2013) Incidence and prevalence of small-fiber neuropathy: a survey in the Netherlands. *Neurology* 81:1356–1360. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a8236e>
3. Gemignani F (2022) Epidemiology and features of non-length-dependent small fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 65:E1. <https://doi.org/10.1002/mus.27433>
4. Gemignani F, Bellanova MF, Sacconi E, Pavese G (2022) Non-length-dependent small fiber neuropathy: not a matter of stockings and gloves. *Muscle Nerve* 65:10–28. <https://doi.org/10.1002/mus.27379>
5. Levine TD (2018) Small fiber neuropathy: disease classification beyond pain and burning. *J Cent Nerv Syst Dis* 10:1179573518771703. <https://doi.org/10.1177/1179573518771703>
6. Devigili G, Tugnoli V, Penza P et al (2008) The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 131:1912–1925. <https://doi.org/10.1093/brain/awn093>
7. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ et al (2010) Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 33:2285–2293. <https://doi.org/10.2337/dc10-1303>
8. Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G et al (2017) The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol* 16:934–944. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30329-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30329-0)
9. Haroutounian S, Todorovic MS, Leinders M et al (2020) Diagnostic criteria for idiopathic small fiber neuropathy: a systematic review. *Muscle Nerve*. <https://doi.org/10.1002/mus.27070>
10. Itani M, Gylfadottir SS, Krøigård T et al (2020) Small and large fiber sensory polyneuropathy in type 2 diabetes: influence of diagnostic criteria on neuropathy subtypes. *J Peripher Nerv Syst*. <https://doi.org/10.1111/jns.12424>
11. Dohrn MF, Lampert A, Üçeyler N, Kurth I (2019) Neuropathic pain syndromes and channelopathies. *Internist (Berl)* 60:90–97. <https://doi.org/10.1007/s00108-018-0535-x>
12. Verdugo RJ, Matamala JM, Inui K et al (2022) Review of techniques useful for the assessment of sensory small fiber neuropathies: report from an IFCN expert group. *Clin Neurophysiol* 136:13–38. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2022.01.002>
13. Schlereth T (2020) Guideline “diagnosis and non-interventional therapy of neuropathic pain” of the German society of neurology (deutsche Gesellschaft für Neurologie). *Neurol Res Pract* 2:16. <https://doi.org/10.1186/s42466-020-00063-3>
14. Backonja MM, Attal N, Baron R et al (2013) Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. *Pain* 154:1807–1819. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.05.047>
15. Rolke R, Baron R, Maier C et al (2006) Quantitative sensory testing in the German research network on neuropathic pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 123:231–243. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.01.041>
16. Magerl W, Krumova EK, Baron R et al (2010) Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain* 151:598–605. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.07.026>
17. Pfau DB, Krumova EK, Treede R-D et al (2014) Quantitative sensory testing in the German research network on neuropathic pain (DFNS): reference data for the trunk and application in patients with chronic postherpetic neuralgia. *Pain* 155:1002–1015. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.02.004>
18. Koulouris AE, Edwards RR, Dorado K et al (2020) Reliability and validity of the Boston bedside quantitative sensory testing battery for neuropathic pain. *Pain Med* 21:2336–2347. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa192>
19. Reimer M, Forstenpointner J, Hartmann A et al (2020) Sensory bedside testing: a simple stratification approach for sensory phenotyping. *Pain Rep* 5:e820. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000820>
20. Wasan AD, Alter BJ, Edwards RR et al (2020) Test-retest and inter-examiner reliability of a novel bedside quantitative sensory testing battery in postherpetic neuralgia patients. *J Pain* 21:858–868. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.11.013>
21. Zhu GC, Böttger K, Slater H et al (2019) Concurrent validity of a low-cost and time-efficient clinical sensory test battery to evaluate somatosensory dysfunction. *Eur J Pain* 23:1826–1838. <https://doi.org/10.1002/ejp.1456>
22. Wang L, Hilliges M, Jernberg T et al (1990) Protein gene product 9.5-immunoreactive nerve fibres and cells in human skin. *Cell Tissue Res* 261:25–33. <https://doi.org/10.1007/BF00329435>
23. Lauria G, Bakkers M, Schmitz C et al (2010) Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *J Peripher Nerv Syst* 15:202–207. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2010.00271.x>
24. Provitera V, Gibbons CH, Wendelschafer-Crabb G et al (2016) A multi-center, multinational age- and gender-adjusted normative dataset for immunofluorescent intraepidermal nerve fiber density at the distal leg. *Eur J Neurol* 23:333–338. <https://doi.org/10.1111/ene.12842>
25. Provitera V, Gibbons CH, Wendelschafer-Crabb G et al (2018) The role of skin biopsy in differentiating small-fiber neuropathy from ganglionopathy. *Eur J Neurol* 25:848–853. <https://doi.org/10.1111/ene.13608>
26. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O et al (2010) European federation of neurological societies/peripheral nerve society guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European federation of neurological societies and the peripheral nerve society. *Eur J Neurol* 17:903–912. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03023.x>
27. Chen X, Graham J, Dabbah MA et al (2015) Small nerve fiber quantification in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy: comparing corneal confocal

- microscopy with intraepidermal nerve fiber density. *Diabetes Care* 38:1138–1144. <https://doi.org/10.2337/dc14-2422>
28. Loavenbruck A, Wendelschafer-Crabbe G, Sandroni P, Kennedy WR (2014) Quantification of sweat gland volume and innervation in neuropathy: correlation with thermoregulatory sweat testing. *Muscle Nerve* 50:528–534. <https://doi.org/10.1002/mus.24185>
 29. Penza P, Lombardi R, Camozzi F et al (2009) Painful neuropathy in subclinical hypothyroidism: clinical and neuropathological recovery after hormone replacement therapy. *Neuro Sci* 30:149–151. <https://doi.org/10.1007/s10072-009-0026-x>
 30. Nodera H, Barbo RL, Henderson D, Herrmann DN (2003) Epidermal reinnervation concomitant with symptomatic improvement in a sensory neuropathy. *Muscle Nerve* 27:507–509. <https://doi.org/10.1002/mus.10336>
 31. Singleton JR, Marcus RL, Jackson JE et al (2014) Exercise increases cutaneous nerve density in diabetic patients without neuropathy. *Ann Clin Transl Neurol* 1:844–849. <https://doi.org/10.1002/acn3.125>
 32. Üçeyler N (2016) Small fiber pathology—a culprit for many painful disorders? *Pain* 157(1):S60–S66. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000411>
 33. Merkies ISJ, Faber CG, Lauria G (2015) Advances in diagnostics and outcome measures in peripheral neuropathies. *Neurosci Lett* 596:3–13. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.02.038>
 34. Valeriani M, Pazzaglia C, Cruccu G, Truini A (2012) Clinical usefulness of laser evoked potentials. *Neurophysiol Clin* 42:345–353. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2012.05.002>
 35. Siedler G, Sommer C, Üçeyler N (2020) Pain-related evoked potentials in patients with large, mixed, and small fiber neuropathy. *Clin Neurophysiol* 131:635–641. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.12.006>
 36. Hüllemann P, Nerdal A, Sendel M et al (2019) Cold-evoked potentials versus contact heat-evoked potentials—methodological considerations and clinical application. *Eur J Pain* 23:1209–1220. <https://doi.org/10.1002/ejp.1389>
 37. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TMT (2003) Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res* 76:521–542. [https://doi.org/10.1016/S0014-4835\(03\)00050-2](https://doi.org/10.1016/S0014-4835(03)00050-2)
 38. Cruzat A, Qazi Y, Hamrah P (2017) In vivo confocal microscopy of corneal nerves in health and disease. *Ocul Surf* 15:15–47. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2016.09.004>
 39. Jiang M-S, Yuan Y, Gu Z-X, Zhuang S-L (2016) Corneal confocal microscopy for assessment of diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 100:9–14. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306038>
 40. Perkins BA, Lovblom LE, Brill V et al (2018) Corneal confocal microscopy for identification of diabetic sensorimotor polyneuropathy: a pooled multinational consortium study. *Diabetologia* 61:1856–1861. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4653-8>
 41. Adams D, Koike H, Slama M, Coelho T (2019) Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nat Rev Neurol* 15:387–404. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0210-4>
 42. Weidner C, Klede M, Rukwied R et al (2000) Acute effects of substance P and calcitonin gene-related peptide in human skin—a microdialysis study. *J Invest Dermatol* 115:1015–1020. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00142.x>
 43. Namer B, Pfeffer S, Handwerker HO et al (2013) Axon reflex flare and quantitative sudomotor axon reflex contribute in the diagnosis of small fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 47:357–363. <https://doi.org/10.1002/mus.23543>
 44. Buchmann SJ, Penzlin AI, Kubasch ML et al (2019) Assessment of sudomotor function. *Clin Auton Res* 29:41–53. <https://doi.org/10.1007/s10286-018-0530-2>
 45. Finsterer J, Scorza FA (2022) Small fiber neuropathy. *Acta Neuro Scandinavica* 145:493–503. <https://doi.org/10.1111/ane.13591>
 46. Gibbons CH, Freeman R (2015) Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain* 138:43–52. <https://doi.org/10.1093/brain/awu307>
 47. Khan S, Zhou L (2012) Characterization of non-length-dependent small-fiber sensory neuropathy. *Muscle Nerve* 45:86–91. <https://doi.org/10.1002/mus.22255>
 48. de Greef BTA, Hoeijmakers JGJ, Gorissen-Brouwers CML et al (2018) Associated conditions in small fiber neuropathy—a large cohort study and review of the literature. *Eur J Neurol* 25:348–355. <https://doi.org/10.1111/ene.13508>
 49. Freeman R, Gewandter JS, Faber CG et al (2020) Idiopathic distal sensory polyneuropathy: ACTTION diagnostic criteria. *Neurology* 95:1005–1014. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010988>
 50. Odozor CU, Kannampallil T, Ben Abdallah A et al (2022) Post-acute sensory neurological sequelae in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: the COVID-PN observational cohort study. *Pain*. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002639>
 51. Abrams RMC, Simpson DM, Navis A et al (2022) Small fiber neuropathy associated with SARS-CoV-2 infection. *Muscle Nerve* 65:440–443. <https://doi.org/10.1002/mus.27458>
 52. Novak P, Mukerji SS, Alabsi HS et al (2022) Multisystem involvement in post-acute sequelae of Coronavirus disease 19. *Ann Neurol* 91:367–379. <https://doi.org/10.1002/ana.26286>
 53. Oaklander AL, Mills AJ, Kelley M et al (2022) Peripheral neuropathy evaluations of patients with prolonged long COVID. *Neuro Neuroimmunol Neuroinflamm* 9:e1146. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001146>
 54. Sopacua M, Hoeijmakers JGJ, Merkies ISJ et al (2019) Small-fiber neuropathy: expanding the clinical pain universe. *J Peripher Nerv Syst* 24:19–33. <https://doi.org/10.1111/jns.12298>
 55. Dib-Hajj SD, Geha P, Waxman SG (2017) Sodium channels in pain disorders: pathophysiology and prospects for treatment. *Pain* 158(1):S97–S107. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000854>
 56. McDonnell A, Schulman B, Ali Z et al (2016) Inherited erythromelalgia due to mutations in SCN9A: natural history, clinical phenotype and somatosensory profile. *Brain* 139:1052–1065. <https://doi.org/10.1093/brain/aww007>
 57. Mantyh WG, Dyck PJB, Dyck PJ et al (2017) Epidermal nerve fiber quantification in patients with erythromelalgia. *JAMA Dermatol* 153:162–167. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.4404>
 58. Eijkenboom I, Sopacua M, Hoeijmakers JGJ et al (2019) Yield of peripheral sodium channels gene screening in pure small fibre neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 90:342–352. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319042>
 59. Waxman SG, Merkies ISJ, Gerrits MM et al (2014) Sodium channel genes in pain-related disorders: phenotype-genotype associations and recommendations for clinical use. *Lancet Neurol* 13:1152–1160. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70150-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70150-4)
 60. Conceição I, González-Duarte A, Obici L et al (2016) “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 21:5–9. <https://doi.org/10.1111/jns.12153>
 61. Üçeyler N, Ganendiran S, Kramer D, Sommer C (2014) Characterization of pain in fabry disease. *Clin J Pain* 30:915–920. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000041>
 62. Biegstraaten M, Hollak CEM, Bakkers M et al (2012) Small fiber neuropathy in Fabry disease. *Mol Genet Metab* 106:135–141. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.03.010>
 63. de Greef BTA, Hoeijmakers JGJ, Wolters EE et al (2016) No Fabry disease in patients presenting with isolated small fiber neuropathy. *PLoS ONE* 11:e148316. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148316>
 64. Ghasemi M, Rajabally YA (2020) Small fiber neuropathy in unexpected clinical settings: a review. *Muscle Nerve* 62:167–175. <https://doi.org/10.1002/mus.26808>
 65. Enax-Krumova EK, Dahlhaus I, Görlach J et al (2022) Small fiber involvement is independent from clinical pain in late-onset Pompe disease. *Orphanet J Rare Dis* 17:177. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02327-4>
 66. Gaillet A, Champion K, Lefaucheur J-P et al (2019) Intravenous immunoglobulin efficacy for primary Sjögren’s syndrome associated small fiber neuropathy. *Autoimmun Rev* 18:102387. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102387>

67. Pereira PR, Viala K, Maisonobe T et al (2016) Sjögren sensory neuropathy (Sjögren ganglionopathy): long-term outcome and treatment response in a series of 13 cases. *Medicine* 95:e3632. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003632>
68. Tavee JO, Karwa K, Ahmed Z et al (2017) Sarcoidosis-associated small fiber neuropathy in a large cohort: clinical aspects and response to IVIG and anti-TNF alpha treatment. *Respir Med* 126:135–138. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.03.011>
69. Geerts M, de Greef BTA, Sopacua M et al (2021) Intravenous immunoglobulin therapy in patients with painful idiopathic small fiber neuropathy. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011919>
70. Barroso FA, Judge DP, Ebede B et al (2017) Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: results up to 6 years. *Amyloid* 24:194–204. <https://doi.org/10.1080/13506129.2017.1357545>
71. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD et al (2018) Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 379:11–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716153>
72. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL et al (2018) Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 379:22–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716793>
73. Schiffmann R, Floeter MK, Dambrosia JM et al (2003) Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease. *Muscle Nerve* 28:703–710. <https://doi.org/10.1002/mus.10497>
74. Schiffmann R, Hauer P, Freeman B et al (2006) Enzyme replacement therapy and intraepidermal innervation density in Fabry disease. *Muscle Nerve* 34:53–56. <https://doi.org/10.1002/mus.20550>
75. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K et al (2016) Treatment of Fabry’s disease with the pharmacologic chaperone migalastat. *N Engl J Med* 375:545–555. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510198>
76. de Greef BTA, Hoeijmakers JGJ, Geerts M et al (2019) Lacosamide in patients with Nav1.7 mutations-related small fibre neuropathy: a randomized controlled trial. *Brain* 142:263–275. <https://doi.org/10.1093/brain/awy329>
77. Labau JIR, Estacion M, Tanaka BS et al (2020) Differential effect of lacosamide on Nav1.7 variants from responsive and non-responsive patients with small fibre neuropathy. *Brain* 143:771–782. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa016>
78. Heuß D. et al. (2019) Diagnostik bei Polyneuropathien, S1-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://www.dgn.org/leitlinien>. Zugegriffen: 15. Aug.2022

Korrespondenzadresse

Jun.-Prof. Dr. E. Enax-Krumova
 Neurologische Klinik, BG Universitätsklinikum Bergmannsheil gGmbH,
 Ruhr-Universität Bochum
 Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum, Deutschland
elena.krumova@rub.de

Danksagung. Elena Enax-Krumova hat eine Juniorprofessur für neuronale Regenerationsforschung (2020–2026) an der Neurologischen Klinik des Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikums Bergmannsheil gGmbH Bochum inne, gefördert durch die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), und erhielt eine Forschungsförderung von der Georgius Agricola Stiftung Ruhr.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine

vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

Autoren. J. Sachau: A. Finanzielle Interessen: Alnylam Pharmaceuticals Inc. (Kostenerstattung für Reise- und Übernachtungskosten, bezahlte Teilnehmergebühren), Pfizer (Kostenerstattung für Reise- und Übernachtungskosten), Grünenthal GmbH (Vortragshonorar), Alnylam Germany GmbH (Vortragshonorar). – Pfizer Pharma GmbH (Beratertätigkeit). – B. Nichtfinanzielle Interessen: Angestellte Assistenzärztin für Neurologie, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel | Mitgliedschaften: IASP (International Association for the Study of Pain), DFNS (Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz).
E. Enax-Krumova: A. Finanzielle Interessen: Forschungsförderung zur persönlichen Verfügung: Georg-Agricola-Stiftung. – DGN (Referentenhonorar), Ärztekammer Westfalen-Lippe (Referentenaufwandsentschädigung), Novartis GmbH (Referentenhonorar). – Omega Pharma GmbH (Beratung im Rahmen eines „advisory boards“). – B. Nichtfinanzielle Interessen: Juniorprofessur für neuronale Regenerationsforschung, gefördert durch die DGUV | Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie, Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für klinische Neurophysiologie (DGKN), IASP, Vorstandsmitglied im DFNS.

Wissenschaftliche Leitung. Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf www.springermedizin.de/cme.

Der Verlag. erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.



Small-Fiber-Neuropathien

Zu den Kursen dieser Zeitschrift: Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf www.springermedizin.de/kurse-dgneurologie.

- ? Welches Symptom findet sich bei einer isolierten Small-Fiber-Neuropathie *nicht*?**
 - Brennende Schmerzen beider Fußsohlen und Handinnenflächen
 - Verminderte Temperaturwahrnehmung im Bereich der Füße
 - Atrophie der kleinen Fußmuskeln
 - Orthostatische Dysregulation
 - Erektile Dysfunktion

- ? Welches apparative Verfahren ist bei einer vermuteten Small-Fiber-Neuropathie geeignet, eine Affektion der dünn und nicht myelinisierten Nervenfasern nachzuweisen?**
 - Somatosensorisch evozierte Potenziale
 - Konventionelle Elektroneurographie
 - Hautstanzbiopsie
 - Elektromyographie
 - Magnetresonanztomographie des Myelons

- ? Bei der Diagnostik einer Small-Fiber-Neuropathie kommt die Quantitativ Sensorische Testung (QST) zum Einsatz. Welche Aussage über die QST trifft zu?**
 - Die QST ist eine invasive komplikationsreiche Untersuchungsmethode.
 - Anhand der QST lässt sich eine Aussage über die Funktion der kleinkalibrigen Nervenfasern treffen.
 - Mittels QST können gut zentrale und periphere Läsionsorte differenziert werden.
 - Für die Durchführung der QST braucht man keine besondere Vorerfahrung oder apparative Ausstattung.

- Die QST ist unabhängig von der Aufmerksamkeit des zu Untersuchenden oder möglicherweise vorliegenden kognitiven Störungen.

- ? Bei Verdacht auf eine Small-Fiber-Neuropathie veranlassen Sie eine Hautbiopsie und klären Ihren Patienten darüber auf. Welche Aussage über die Hautstanzbiopsie trifft dabei nicht zu?**
 - Anhand der Hautbiopsie lässt sich eine Aussage über morphologische Veränderungen der kleinkalibrigen Nervenfasern ableiten.
 - Die Hautbiopsie ist ein minimal-invasives Untersuchungsverfahren.
 - Verschiedene Normwerte für die intraepidermale Nervenfaserdichte wurden publiziert.
 - Ein Normalbefund schließt eine hereditäre Small-Fiber-Neuropathie aufgrund einer Ionenkanalmutation sicher aus.
 - Eine verminderte intraepidermale Nervenfaserdichte kann sich nach kausaler Therapie der Small-Fiber-Neuropathie prinzipiell regenerieren.

- ? Welche der folgenden Ätiologien gilt als häufigste Ursache einer Small-Fiber-Neuropathie nach heutigem Wissensstand?**
 - Diabetogene Stoffwechselerkrankung
 - Sjögren-Syndrom
 - Sarkoidose
 - Erythromelalgie
 - M. Fabry

Hinweise zur zertifizierten Fortbildung

Diese Fortbildung wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das „Fortbildungszertifikat der Ärztekammer“ gemäß § 5 ihrer Fortbildungsordnung mit **3 Punkten** (Kategorie D) anerkannt und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Anerkennung in Österreich: Für das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die von deutschen Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte aufgrund der Gleichwertigkeit im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt (§ 14, Abschnitt 1, Verordnung über ärztli-

che Fortbildung, Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) 2013).

Hinweise zur Teilnahme:

- Die Teilnahme an dem zertifizierten Kurs ist nur online auf www.springermedizin.de/cme möglich.
- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.
- Die Fragen und ihre zugehörigen Antwortmöglichkeiten werden online in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.

- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.
- Teilnehmen können Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und e.Med-Abonnenten.

? Welche der folgenden Erkrankungen verursacht *keine* Small-Fiber-Neuropathie?

- Monoklonale Gammopathie
- Sarkoidose
- Nichtdystrophe Myotonie
- HIV (menschliches Immunschwächevirus [„human immunodeficiency virus“])
- Vitaminmangelsyndrome

? Bei einem 30-jährigen Mann mit einer rasch progredienten Neuropathie und unauffälligem Befund in der konventionellen Neurographie vermuten Sie eine hereditäre Small-Fiber-Neuropathie. Welche Aussage trifft diesbezüglich zu?

- Männer können von hereditären Small-Fiber-Neuropathien praktisch nicht betroffen sein.
- Eine Beteiligung anderer Organe (z.B. eine Niereninsuffizienz oder eine Kardiomyopathie) spricht gegen eine hereditäre Ursache.
- Akute Schmerzexazerbationen nach Anstieg der Umgebungs- und Körpertemperatur im Rahmen von fieberhaften Infektionen oder körperlicher Belastung weisen möglicherweise auf das Vorliegen eines M. Fabry hin.
- Die Abklärung hereditärer Ursachen hat keine Auswirkung auf das therapeutische Vorgehen.
- Eine isolierte Small-Fiber-Neuropathie im Erwachsenenalter ohne Hinweis auf weitere Organmanifestation spricht für einen wahrscheinlichen M. Fabry.

? Sie haben bei einem 54-jährigen Mann die Diagnose einer Small-Fiber-Neuropathie gestellt. Sie veranlassen laborchemische Untersuchungen, um erworbene Ursachen abzuklären. Welcher Parameter ist am wenigsten aussagekräftig dabei?

- Blutzuckertagesprofil.
- Kreatinkinase.
- Hepatitis-Serologie.
- Vitamin B12.
- Antikörperdiagnostik bei Verdacht auf Sarkoidose/Lupus erythematoses.

? Genetisch bedingte Kanal-Erkrankungen können die Ursache von Small-Fiber-Neuropathien sein. Welche Aussage bezüglich dieser Erkrankungen trifft zu?

- Hereditäre Kanal-Erkrankungen präsentieren sich klinisch sehr homogen.
- Mutationen in den kodierenden Genen *SCN9A*, *SCN10A* und *SCN11A* gehören zu den seltensten Ursache einer hereditären Small-Fiber-Neuropathie.
- Kanalopathien durch Mutationen des TRPA1- und des TRPV-Kanals sind praktisch nie mit einer Small-Fiber-Neuropathie assoziiert.
- Autonome Funktionsstörungen schließen eine durch Natrium-Kanal-Erkrankung verursachte Small-Fiber-Neuropathie aus.
- Lacosamid kann zu einer Schmerzreduktion bei Small-Fiber-Neuropathie führen, wenn diese mit Natrium-Kanal-Mutationen assoziiert ist.

? Welche Aussage zum diagnostischen Algorithmus bei Small-Fiber-Neuropathie trifft *nicht* zu?

- Die apparative Diagnostik sollte bei entsprechenden Hinweisen in der Anamnese und in der klinischen Untersuchung eingeleitet werden.
- Insbesondere eine Hypästhesie für thermische und spitze mechanische Reize in der Quantitativ Sensorischen Testung weist auf eine Small-Fiber-Neuropathie hin.
- Autonome Funktionsstörungen sollten ebenfalls erfasst werden.
- Bei einem Normalbefund in der konventionellen Elektroneurographie muss keine weitere Diagnostik erfolgen.
- Die Hautbiopsie gilt aktuell als Goldstandard in der Diagnostik einer Small-Fiber-Neuropathie bei entsprechender klinischer Symptomatik.