

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

ABKÜRZUNGEN

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

Einleitung

FALLBEISPIEL 1: ANAMNESE

Der 46-jährige Patient Herr W. berichtete über permanentes Kribbeln an beiden Füßen seit ca. 2 Jahren.

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

Seit ca. 3 Monaten bestanden des Weiteren Kribbelparästhesien an den Händen und distalen Unterarmen. Andere sensible Symptome, insbesondere ein Taubheitsgefühl, wurden verneint, ebenso wie Lähmungserscheinungen oder andere neurologische Symptome.

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

Das typische klinische Bild der Small-Fiber-Neuropathie (SFN) ist geprägt von akralen, meist brennenden Schmerzen, die mit Dys- oder Parästhesien einhergehen können.

Die Schmerzen sind in der Regel an Zehen und Füßen lokalisiert; seltener können auch Fingerspitzen und Hände betroffen sein. Manchmal berichten Patienten zusätzlich von einem leichten Taubheitsgefühl im betroffenen Areal.

Kann die Diagnose SFN gestellt werden?

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

Muskelatrophien, Areflexie oder schwere Sensibilitätsstörungen als Hinweis auf eine Schädigung der dick bemarkten Nervenfasern gehen über eine reine SFN hinaus [1]. Hätten diese beim Patienten vorgelegen, wäre die Diagnose SFN ausgeschlossen gewesen. Die Elektroneurografie ergab praktisch durchweg Normalbefunde, was bei SFN erwartet wird, da die A-delta- und C-Fasern diesen Untersuchungstechniken entgehen. Milde elektroneurografische Auffälligkeiten, wie sie beim Patienten ausweislich der diskret reduzierten sensiblen Reizantwortpotenziale bei den Neurografien des N. suralis beidseits nachweisbar waren, sind bei einer SFN ebenfalls „erlaubt“.

Somit stützt sich die Verdachtsdiagnose SFN bei diesem Patienten auf:

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

FALLBEISPIEL 1: KLINISCHE UNTERSUCHUNG

Der Untersuchungsbefund war unauffällig bis auf eine leichte Unsicherheit beim Seiltänzerengang, ausgefallene Achillessehnenreflexe und an den Füßen eine Hypästhesie für schwelennahe Berührungsreize und thermische Reize. Hier fanden sich zudem eine Hypalgesie und eine diskret gestörte Spitz-Stumpf-Diskrimination. Des Weiteren wurden bei Berührung der Fußsohlen beidseits Dysästhesien angegeben.

Die Neurografien motorischer Nerven ergaben Normalbefunde. Das sensible Reizantwortpotenzial des

N. suralis war beidseits etwas reduziert (rechts: 6,8 μ V; links: 8,4 μ V; altersabhängiger laborinterner Normwert: $\geq 10 \mu$ V) bei normaler Nervenleitgeschwindigkeit von 40 m/s. Zudem fanden sich verlängerte P-40-Latenzen der Tibialis-SEP (rechts: 48,0 ms; links: 49,6 ms; größenabhängiger laborinterner Normwert: ≤ 46 ms).

Bei Herrn W. wurde die QST am rechten Fuß und zum internen Vergleich im Gesicht durchgeführt. Es fanden sich deutlich angehobene Temperaturempfindungsschwellen für kalte und warme Reize. Herr W.

hatte somit die typischen Funktionseinschränkungen der kleinen Fasern bei einer SFN mit angehobenen Wahrnehmungsschwellen für thermische Reize.

In der Hautprobe vom Unterschenkel waren keine intraepidermalen Nervenfasern nachweisbar, während sie am Oberschenkel verglichen mit unseren laborinternen Normwerten auf 7,5 Fasern /mm reduziert waren. Somit lag eine distal betonte Verminderung der IENFD vor, was die Verdachtsdiagnose weiter stützt.

Diagnosekriterien der SFN

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

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

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

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

auftreten können (s. u.).

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

Spezielle Untersuchungstechniken für die kleinen Nervenfasern

Quantitative sensorische Testung (QST)

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

Mögliche Ursachen für Small-Fiber-Neuropathien.

Durchzuführende Tests

Erworbene SFN

Diabetes, pathologische Glukosetoleranz BZTP, HbA1c, oGTT

Alkohol Anamnese, gamma-GT, MCV, CDT, klinische Zeichen

Chemotherapeutika Anamnese

Hypothyreose TSH, fT3, fT4

Vitamin-B6-Überdosierung Anamnese, Vitaminspiegel

AIDS / HIV HIV-Test

Hepatitis C Hepatitis-Serologie

autoimmun, Kollagenose, Sjögren-Syndrom Liquoruntersuchung, spezifische Antikörper, ggf.

Lippenbiopsie

Zöliakie Gliadin-AK

paraneoplastisch spezifische Antikörper, Tumorsuche

Hereditäre SFN

Erythromelalgie, Natriumkanalmutationen Anamnese, Gentest

Amyloidose Nachweis von Amyloid in der Biopsie (z. B. Rektum, Haut, Nerv), Gentest

hereditäre sensible und autonome Neuropathie Typ I

(HSAN I)

Familienanamnese, Elektroneurografie, Gentest

Morbus Fabry alpha-Galaktosidase-Aktivität aus Blut, Gentest

idiopathische SFN nach Ausschluss aller alternativen Differenzialdiagnosen,

Verlaufskontrolle!

BZTP: Blutzucker-Tagesprofil; CDT: Carbohydrat-defizientes Transferrin; HIV: human immunodeficiency virus; MCV: mittleres korpuskuläres

Volumen der Erythrozyten; oGTT: oraler Glukosetoleranztest; SFN: Small-Fiber-Neuropathie;

TSH: Thyroidea-stimulierendes Hormon

Therapie von Schmerzen und

Missempfindungen bei Small-Fiber-Neuropathie

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

Zur spezifischen Therapie von Schmerzen und Missempfindungen bei SFN gibt es nur wenige Arbeiten mit kleiner Fallzahl. In einer Fallserie wurden 4 Patienten mit akut aufgetretener SFN einer oralen Steroidbehandlung unterzogen, was im Beobachtungszeitraum von 1 Jahr in 3 Fällen zur Beschwerdefreiheit führte [34]. Dieses Vorgehen sollte allerdings nur im seltenen Fall der GBS-ähnlichen akuten SFN angewendet werden. In einer zweiten Studie konnte an 18 SFN-Patienten ein positiver analgetischer Effekt von Gabapentin und Tramadol nachgewiesen werden [35].

Epidemiologie und Verlauf

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

Zusammenfassend ist die SFN eine seltene, aber

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

KERNAUSSAGEN

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

Interessenkonflikt

Über die Autoren

Claudia Sommer

Prof. Dr. med. 1977-1983 Studium der Humanmedizin

in Mainz und London. 1991 Fachärztin

für Psychiatrie. 1993 Fachärztin für Neurologie.

1997 Habilitation. Seit 2002 Universitätsprofessorin

für Neurologie mit Spezialgebiet neuromuskuläre

Erkrankungen am

Universitätsklinikum Würzburg. Leitung des neuromorphologischen

Labors. Forschungsschwerpunkte: Pathophysiologie

neuropathischer Schmerzen und von Polyneuropathien.

Nurcan Üçeyler

Prof. Dr. med. 1996-2002 Studium der Humanmedizin
an der Universität Würzburg. 2003
Promotion im Fach Innere Medizin. 2009 Facharztanerkennung
für Neurologie. 2010 Habilitation
im Fach Neurologie. 2013
Zusatzbezeichnung Spezielle Schmerztherapie.
Oberärztin an der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg.
Klinische und wissenschaftliche Schwerpunkte: Periphere
Neuropathien und Schmerz.
Korrespondenzadresse
Prof. Dr. Claudia Sommer
Neurologische Klinik
Universitätsklinikum Würzburg
Josef-Schneider-Straße 11
97080 Würzburg
Email: sommer@uni-wuerzburg.de