

Polyneuropathiediagnostik an einem tertiären Schmerz- zentrum

Masterthese eingereicht bei

PD Dr. med. Markus Béchir

vorgelegt von:

Dr. med. Sven Brockmüller

Am Bächli 4, CH-6218 Ettiswil (LU)

Ettiswil, 21.04.2015

Diese Arbeit ist meiner Frau Nicole und unserem Sohn Maximilian gewidmet, ohne deren Verständnis, Rücksichtnahme und motivationale Unterstützung die Durchführung des Studiums und der vorliegenden Abschlussarbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zusammenfassung der Arbeit

Polyneuropathien (PNP) und insbesondere Small fibre Neuropathien (SFN) gehen häufig mit dem Auftreten neuropathischer Schmerzen einher. Im Zentrum für Schmerzmedizin Nottwil (ZSM) gehört daher die PNP-Diagnostik zum Routineprogramm. Insbesondere die Diagnose der SFN stellt die Untersucher dabei aber immer wieder vor Probleme. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, inwieweit die von Devigili et al. 2008 [1] vorgestellten Diagnosekriterien der SFN in der klinischen Routinediagnostik eines tertiären Schmerzzentrums valide anwendbar sind. Gleichzeitig soll die Arbeit eine Überprüfung der Qualität der PNP- und SFN-Diagnostik ermöglichen und gegebenenfalls Verbesserungsempfehlungen zum Untersuchungsstandard des ZSM formulieren. Methodik: Es wurden alle in den Jahren 2012 und 2013 im Zentrum für Schmerzmedizin diagnostizierten PNP und SFN erfasst. Die Krankenakten wurden bezüglich demographischer und anamnestischer Angaben sowie klinischer und apparativer Zusatzdiagnostik entsprechend dem aktuellen Diagnosestandard des ZSM einerseits und unter Berücksichtigung der Diagnosekriterien nach Devigili et al. 2008 andererseits analysiert. Abschliessend erfolgte eine Bewertung insbesondere im Hinblick auf die Detektion reiner SFN im Vergleich institutseigener Diagnosestandard versus Anwendung der Devigili-Kriterien. Ergebnisse: Es wurden insgesamt 52 Patienten erfasst. Die Auswertungen der demographischen Daten, der anamnestischen Daten sowie der klinischen Untersuchungen zeigen Ergebnisse, die bezüglich PNP und SFN gut mit den in der Literatur publizierten konform gehen. Bezüglich apparativer Zusatzuntersuchungen wurde die Elektroneurographie am häufigsten durchgeführt (87%), gefolgt von der quantitativen sensorischen Testung (62%), Laser Doppler Imaging (27%), Laser evozierten Potentialen (6%) und Hautbiopsie (4%). Es wurde keine Nervenbiopsie durchgeführt. Die Befunde korrelieren nur partiell miteinander und zeigen selten ein einheitliches Bild. Laboruntersuchungen wurden nur bei etwa der Hälfte der Patienten durchgeführt. Bei 44,2% der Patienten blieb die Genese der PNP unklar. Nach der etablierten Routinediagnostik wurde 1 Patient als reine SFN, nach den Devigili-Kriterien 6 Patienten als reine SFN identifiziert. Folgerungen: Die vorliegende Arbeit zeigt deutlich, dass eine valide PNP- und SFN-Diagnostik einer Zusammenschau einer Vielzahl anamnestischer, klinischer und apparativer Befunde bedarf. Dies kommt in der Standarddiagnostik im ZSM auch zum Tragen, wenngleich bezüglich der ätiologischen Zuordnung noch Verbesserungspotenzial gesehen wird. Die Anwendung der Devigili-Kriterien zeigt eine deutliche Differenz der detektierten SFN-Fälle im Vergleich zur Standarddiagnostik des ZSM. Dies ist möglicherweise eher zurückzuführen auf falsch positive reine SFN-Diagnosen nach den Devigili-Kriterien als auf falsch negative entsprechend der im ZSM angewendeten diagnostischen Massnahmen, so dass letztendlich eine Übernahme der SFN-Kriterien nach Devigili in die Routinediagnostik im ZSM nicht empfohlen wird.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1 EINLEITUNG	8
1.1 EINFÜHRUNG DER KRANKHEITSENTITÄT POLYNEUROPATHIE	8
1.1.1 <i>Polyneuropathie</i>	8
1.1.2 <i>Small fibre Neuropathie</i>	9
1.2 PROBLEMSTELLUNG	12
1.2.1 <i>Analyse der Ausgangssituation, Problemanalyse und Begründung der gewählten Thematik</i>	12
1.2.2 <i>Fragestellung</i>	14
1.2.3 <i>Klinische Relevanz</i>	14
2 METHODIK	15
2.1 DURCHFÜHRUNG DER DATENERHEBUNG	15
2.2 UNTERSUCHTE PARAMETER	15
2.2.1 <i>Demographische Daten</i>	15
2.2.2 <i>Anamnestische Daten</i>	15
2.2.3 <i>Klinische Untersuchung</i>	16
2.2.4 <i>Elektro-neurographie</i>	17
2.2.5 <i>QST</i>	18
2.2.6 <i>LDI</i>	20
2.2.7 <i>LEP</i>	20
2.2.8 <i>Hautbiopsie</i>	22
2.2.9 <i>Nervenbiopsie</i>	22
2.2.10 <i>Labor</i>	23
2.2.11 <i>Diagnosen</i>	24
3 ERGEBNISSE	26
3.1 DEMOGRAPHISCHE DATEN	26
3.2 ANAMNESTISCHE DATEN	27
3.2.1 <i>Schmerzort</i>	27
3.2.2 <i>Beschwerdedauer</i>	27
3.2.3 <i>Anamnese Beschwerden</i>	27
3.2.4 <i>Schmerzcharakter</i>	28
3.3 UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE KLINISCHE UNTERSUCHUNG	28
3.3.1 <i>Sensibilität</i>	28

3.3.2	<i>Reflexe</i>	30
3.3.3	<i>Pallästhesie</i>	30
3.4	UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE ELEKTRONEUROGRAPHIE	30
3.5	UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE QST	30
3.6	UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE LDI	31
3.7	UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE LEP	31
3.8	UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE HAUTBIOPSIE	31
3.9	UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE NERVENBIOPSIE	32
3.10	UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE LABOR	32
3.11	DIAGNOSEN.....	32
3.11.1	<i>Diagnosen entsprechend Routinediagnostik am ZSM</i>	32
3.11.2	<i>Diagnosen entsprechend der Kriterien nach Devigili</i>	33
3.12	KORRELATIONEN	33
3.12.1	<i>Korrelation ENG und QST</i>	33
3.12.2	<i>Korrelationen der QST-Ergebnisse mit ENG, LDI, LEP und Hautbiopsie</i>	34
3.12.3	<i>Korrelationen der LDI-Ergebnisse mit QST und LEP</i>	34
3.12.4	<i>Korrelationen der LEP-Ergebnisse mit QST und LDI</i>	35
3.12.5	<i>Korrelationen der IENF mit QST, LDI, LEP, ENG, Devigili-Kriterien</i>	35
3.12.6	<i>Korrelationen der gestellten Diagnosen mit den Devigili-Kriterien</i>	35
4	DISKUSSION	37
4.1	METHODENKRITIK.....	37
4.1.1	<i>Durchführung der Datenerhebung</i>	37
4.1.2	<i>Diagnosestellung</i>	37
4.2	BEURTEILUNG DER BEFUNDE	37
4.2.1	<i>Demographische Daten</i>	37
4.2.2	<i>Anamnestiche Daten</i>	38
4.2.3	<i>Klinische Untersuchung</i>	39
4.2.4	<i>Elektro-neurographie</i>	42
4.2.5	<i>QST</i>	43
4.2.6	<i>LDI</i>	45
4.2.7	<i>LEP</i>	46
4.2.8	<i>Hautbiopsie</i>	47
4.2.9	<i>Nervenbiopsie</i>	48
4.2.10	<i>Labor</i>	49
4.2.11	<i>Diagnosen</i>	49

5	ABSCHLIEBENDE STELLUNGNAHME BEZÜGLICH DER INITIALEN	
	FRAGESTELLUNG	53
6	LITERATURVERZEICHNIS	56
	ANHANG: TABELLEN	61
	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	66
	DANKSAGUNG	67

Abkürzungsverzeichnis

ASR	Achillessehnenreflex
BSR	Bizepssehnenreflex
CHEPS	Hitze evozierte Potentiale
DFNS	Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz
ENG	Elektroneurographie
GBS	Guillain-Barré-Syndrom
IENF	intraepidermale Nervenfaserdichte
LDI	Laser Doppler Imaging
LEP	Laser evozierte Potentiale
LFN	Large fibre Neuropathie
PNP	Polyneuropathie
QST	Quantitativ sensorische Testung
SD	Standardabweichung
SFN	Small fibre Neuropathie
SPZ	Schweizer Paraplegiker Zentrum
ZSM	Zentrum für Schmerzmedizin

1 Einleitung

1.1 Einführung der Krankheitsentität Polyneuropathie

1.1.1 Polyneuropathie

Der Oberbegriff Neuropathie ist ein Sammelbegriff für eine Vielzahl von das Nervensystem betreffenden Erkrankungen. Unterschieden werden die Neuropathien gemäß ihrer Ätiologie in primäre Neuropathien, die hereditär auftreten, und sekundäre Neuropathien, welche– exogen oder endogen vermittelt– die Folge einer neuronalen, axonalen, entzündlichen oder autoimmunen Schädigung darstellen [2].

Die Klassifikation der Neuropathien wird u.a. auf der Grundlage des vorliegenden Schädigungsmusters vorgenommen. Differenziert werden zwischen Mononeuropathien, Polyneuropathien, autonomen Neuropathien und der Mononeuritis multiplex [2]. Andere Einteilungen erfolgen nach Art der Schädigung in axonal versus demyelinisierend, der Art der betroffenen Fasertypen oder der Ätiologie, sofern diese Zuordnung denn diagnostisch gelingt. Die motorischen, sensiblen und autonomen Neurone sind über Axone mit ihren jeweiligen Erfolgsorganen verbunden und vermitteln ihre Informationen über Afferenzen bzw. Efferenzen. Je nach Funktion werden die Nervenfasern in verschiedene Fasertypen eingeteilt. Erlanger und Gasser unterscheiden im peripheren Nerven die Faserklassen A-C [3]. Hierbei werden die sehr dicken $A\alpha$ -, dicken $A\beta$ -, mässig dicken $A\gamma$ - und dünn myelinisierten $A\delta$ -Fasern von den nicht vollständig myelinisierten B- und nicht myelinisierten C-Fasern unterschieden mit in der genannten Reihenfolge abnehmenden Leitgeschwindigkeiten von 60-120 m/s bei den $A\alpha$ -Fasern zu 0,3-2 m/s bei den C-Fasern [4].

Polyneuropathien sind systemische Erkrankungen peripherer Nerven. Sie betreffen das periphere Nervensystem als Ganzes, auch wenn sie sich in besonderen Fällen zunächst nur an umschriebenen Stellen oder einem einzelnen Nerven äussern können [5-7]. Schwierig in der diagnostischen Arbeit ist der Umstand, dass viele Polyneuropathien ganz unterschiedlicher Ursache sich bezüglich ihres klinischen Beschwerdebildes ähneln können. Dieser Umstand ist zurückzuführen auf die Tatsache, dass periphere Nerven, anders als das Gehirn, eine vergleichsweise einfache anatomische Struktur besitzen und Krankheiten dementsprechend sich nur in vergleichsweise wenigen und immer wiederkehrenden klinischen Symptomen und Befunden äussern können [8]. Die Prävalenz der Polyneuropathien beträgt 2-3 Prozent in der Allgemeinbevölkerung, bei über 55 Jährigen beträgt sie 8 Prozent [9]. Bezüglich der Diagnosestellung, ob und welche Form einer Polyneuropathie vorliegt, bestehen mittlerweile aufgrund Erfahrung und zahlreicher technischer Untersuchungsmöglichkeiten keine grösse-

ren Schwierigkeiten mehr. Bezüglich einer ätiologischen Zuordnung existieren weiter deutliche Schwierigkeiten. Lang ist die Liste der möglichen ätiologischen Zuordnungen. Nach Kiefer 2009 [8] umfasst im Rahmen einer rationalen Diagnostik der Polyneuropathie die mögliche ätiologische Differentialdiagnose nicht mehr als 6 in der Praxis relevante ätiologische Hauptgruppen nebst der sogenannten idiopathischen Polyneuropathie. Er unterscheidet hier die Neuropathien, die assoziiert sind mit inneren Erkrankungen, immunvermittelte und infektiöse Neuropathien, toxische Neuropathien, Neuropathien durch Mangelkrankheiten, hereditäre Neuropathien und schliesslich mechanische Nervenschäden (wobei letztere formal zu den fokalen Läsionen ohne Systemerkrankung zählen, jedoch zu differentialdiagnostischen Verwechslungen führen können). In bis zu einem Drittel anamnestisch, klinisch und apparativ verifizierter Polyneuropathien lässt sich trotz sorgfältig durchgeführter Diagnostik die Genese der Polyneuropathie nicht klären. Damit wird natürlich auch die Möglichkeit einer spezifischen Therapie vergeben [8]. Eine rationale Übersicht der zahlreichen Differentialdiagnosen gibt Tabelle 1.

1.1.2 Small fibre Neuropathie

Small fibre Neuropathien (SFN) als eine Unterform der Polyneuropathien sind durch eine Schädigung der schmerzleitenden dünn myelinisierten A δ - und unmyelinisierten C-Fasern ohne Schädigung der dick myelinisierten A α - oder A β - Nervenfasern charakterisiert [10, 11]. Die Unterscheidung reiner SNF von schmerzhaften sensomotorischen Polyneuropathien, bei welchen neben den dünnen auch die dick myelinisierten Nervenfasern betroffen sind, hat sich in der Praxis bewährt. Eine Stimulierung der A δ -Fasern provoziert in der physiologischen Schmerz Wahrnehmung einen schnell eintretenden, stechenden Schmerz, eine Stimulierung der C-Fasern verursacht dahingegen einen später auftretenden Schmerz mit brennendem Charakter [12, 13]. Neben der Detektion und Weiterleitung von Schmerzen sind die dünnen afferenten Nervenfasern auch an der Detektion und Weiterleitung von Temperaturreizen beteiligt. Hierbei erfolgt eine Zuordnung von Kälte den A δ -Fasern, während Wärmeempfindung den C-Fasern zugeordnet wird [14]. Daneben beinhalten C-Fasern zusätzlich autonome Fasern [15].

1.1.2.1 Epidemiologie

Es finden sich bezüglich der SFN keine epidemiologischen Daten aus systematischen Studien. Insgesamt scheint die reine SFN eher selten aufzutreten, dann meist ab dem mittleren Lebensalter [16]. Ebenso wenig finden sich zum Verlauf der SFN systematische Erhebungen. Beschrieben werden häufig eher gutartige Verläufe [17], teilweise scheinen die SFN

auch in eine Neuropathie der dicken Nervenfasern im Sinne einer gemischten SFN/LFN überzugehen [1].

1.1.2.2 Ätiologie

Wie auch bei der ätiologischen Zuordnung der PNP kommen für die SFN eine Vielzahl möglicher Ursachen in Betracht. Insbesondere in den sogenannten entwickelten Ländern sind häufig metabolische Erkrankungen für die Entstehung der SNF verantwortlich und hier insbesondere an erster Stelle der Diabetes mellitus einschliesslich einer gestörten Glucosetoleranz, die der eigentlichen Erkrankung oft vorausläuft [10]. Deutlich seltener treten SNF in Folge von Autoimmunerkrankungen (beispielsweise systemischer Lupus erythematodes oder Vaskulitis), in Folge einer Amyloidose oder im Rahmen hereditärer Neuropathien auf, des Weiteren haben sie auch eine medikamentös/toxische oder paraneoplastische Genese [1, 18]. Trotz intensiver diagnostischer Anstrengungen gelingt bei etwa einem Drittel der Patienten keine ätiologische Zuordnung [1]. Eine mögliche seltene Ursache einer SFN ist der M. Fabry, eine hereditäre X-chromosomal vererbte lysosomale Speichererkrankung, die nicht nur junge Männer betrifft sondern auch weibliche Konduktorinnen. Eine Schädigung der dünnen Nervenfasern erfolgt hier meist sehr früh im Krankheitsverlauf, so dass für die Erstdiagnose dieser Erkrankung der Nachweis einer SFN hohe Bedeutung haben kann. Die Patienten beklagen oft zu Beginn temperaturabhängige, starke neuropathische Schmerzen sowie eine verminderte Schweißproduktion [18-20]. Eine weitere mögliche Ursache einer familiären SFN stellt eine Veränderung des Nav 1.7 Kanals durch gain of function Mutationen des SCN 9A Gens dar. Faber et al. 2012 [21] konnten bei 8 von 28 Patienten mit einer idiopathischen SFN Mutationen des SCN 9a Gens nachweisen.

1.1.2.3 Klinik

Leitsymptom der SFN sind das Auftreten neuropathischen Schmerzen, fallweise in Kombination mit autonomen Symptomen [22]. Neuropathische Schmerzen werden entsprechend der Kriterien der International Association for the study of pain (IASP) als Schmerzen definiert, die durch eine Schädigung oder Erkrankung des somatosensorischen Nervensystems hervorgerufen werden [23]. Die Ätiologie einer Nervenschädigung bedingt bei neuropathischen Schmerzen ein Nebeneinander von Positiv- und Negativsymptomen. Zu ersteren zu rechnen sind Spontanschmerzen, einschliessende Schmerzen, Parästhesien, Dysästhesien, Hyperalgesien und Allodynie. Zu zweiteren zu rechnen sind Hypästhesie, Hypalgesie, Thermhypästhesie und Pallhypästhesie. Hyperalgesie bezeichnet eine herabgesetzte Schmerzschwelle, was zur Folge hat, dass wenig schmerzhaft Reize als deutlich schmerzhaft empfunden werden [24]. Allodynie beschreibt den Umstand, dass normalerweise nicht schmerzhaft

Reize als schmerzhaft empfunden werden. Parästhesien sind spontan oder auch provoziert auftretende Missempfindungen, welche als solche jedoch nicht schmerzhaft wahrgenommen werden. Bei Dysästhesien hingegen werden die Missempfindungen als schmerzhaft eingestuft [24]. Ein Leitsymptom des neuropathischen Schmerzes ist eine auffallend häufig geklagte Zunahme der Symptome in Ruhe, am Abend oder in der Nacht. Patienten mit einer SFN berichten häufig von brennenden Schmerzen nebst einer Überempfindlichkeit im Sinne einer Hyperalgesie oder Allodynie, welche das Tragen enger Schuhe oder die Berührung von Kleidung oder einer Decke auf der Haut unerträglich werden lassen [24]. Oft wird des Weiteren auch ein herabgesetztes Temperaturempfinden der Füße berichtet.

Die Ursache der neuropathischen Schmerzen bei der SFN ist abschliessend noch nicht geklärt. Eine objektivierbare Reduktion peripherer Schmerz leitender Nervenfasern geht bei der SNF einher mit Missempfindungen und Schmerzen. Hierbei korreliert die Schmerzstärke nicht mit der Nervenfaserdichte. Möglicherweise resultiert eine Überempfindlichkeit der verbliebenen erkrankten Nervenfasern, getriggert durch vermehrt ausgeschüttete proalgetische, pro-inflammatorische Zytokine innerhalb eines entzündlichen Milieus [25, 26].

1.1.2.4 Diagnostik

Zur Diagnostik der SFN existiert bisher kein „Goldstandard“ [1]. Oftmals wird die korrekte Diagnosestellung in der täglichen klinischen Praxis verzögert, da der klinisch neurologische Untersuchungsbefund sowie die in der neurologischen Praxis durchgeführte elektroneurographische Untersuchung bei Patienten mit einer reinen SFN unauffällig sind. Wichtig ist der Nachweis von Schädigungen der A δ - und C-Fasern zur korrekten Diagnosestellung. Dies gelingt erst unter Berücksichtigung weiterer Faktoren, wie beispielsweise pathologische Empfindungsschwellen für Kälte und Wärme im Rahmen der Durchführung einer quantitativ sensorischen Testung (QST) oder in Form des Nachweises einer reduzierten Nervenfaserdichte in der Hautbiopsie. Spezialisierte Verfahren wie Laser evozierte Potentiale (LEP) zur isolierten Untersuchung der A δ -Fasern oder Laser Doppler Imaging (LDI) zur isolierten Untersuchung der C-Fasern sind oftmals dem klinischen Forschungseinsatz oder wenigen spezialisierten Zentren vorbehalten [17, 27].

1.1.2.5 Therapie

Das Ziel der genannten diagnostischen Anstrengungen sollte wie auch bei der PNP selbstverständlich das Gelingen einer ätiologischen Zuordnung sein. Dann richtet sich das Ziel der Behandlung zunächst auf eine suffiziente Behandlung der Grundkrankheit. So zählt der Diabetes mellitus beziehungsweise eine gestörte Glucosetoleranz zu den häufigen therapierba-

ren Ursachen. Zunächst stehen hier insbesondere Massnahmen eines angepassten Lebensstils wie Ernährungsoptimierungen und Nikotinentwöhnung zum Tragen. Auch eine medikamentöse Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 mit oralen Antidiabetika oder Insulinpräparaten kann notwendig werden [28]. Gute Behandlungsmöglichkeiten bestehen für die lysosomale Speichererkrankung M. Fabry in Form einer Enzyersatztherapie durch eine Substitution des fehlenden Enzyms alpha-Galaktosidase A [19]. Sollten immunologische Grunderkrankungen wie beispielsweise eine Vaskulitis oder eine rheumatoide Arthritis detektiert werden, kann eine entsprechende zielgerichtete immunmodulatorische Therapie erfolgreich sein [29]. Sollte die Behandlung der Grunderkrankung den Patienten jedoch insbesondere bezüglich der Schmerzsymptomatik keinen ausreichenden Benefit bringen, oder aber wie bei etwa 1/3 der Patienten die ätiologische Genese unklar bleiben, steht im Vordergrund eine symptomatische Behandlung der neuropathischen Schmerzen und Missempfindungen. Diese erfolgt entsprechend der existierenden Leitlinien [22, 30]. Dementsprechend wird dann symptomatisch mit Antikonvulsiva wie Pregabalin oder Gabapentin therapiert, auch Carbamazepin, Phenytoin oder Lamotrigin kommen zur Anwendung. Alternativ empfohlen werden trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin oder Nortriptylin. An 3. Stelle treten auch Opioidanalgetika. So konnte in einer Studie an 18 Patienten mit SFN ein positiver analgetischer Effekt von Gabapentin und Tramadol nachgewiesen werden [31]. Schliesslich besteht noch die Möglichkeit topischer Anwendungen. Hier steht beispielsweise Capsaicin zur Verfügung, welches bei nicht-diabetisch bedingter SFN als 8%iges Pflaster zur Verfügung steht und gegebenenfalls rezidivierende Anwendungen alle 3-4 Monate erfordert [32].

1.2 Problemstellung

1.2.1 Analyse der Ausgangssituation, Problemanalyse und Begründung der gewählten Thematik

Das Schweizer Paraplegiker Zentrum Nottwil (SPZ) ist ein Akutspital sowie eine Spezial- und Rehabilitationsklinik für Patienten mit Querschnittlähmung und Wirbelsäulenleiden mit 140 Betten sowie ein umfassendes Dienstleistungszentrum für ambulante Patienten. Ihm sind eine Schmerzklinik, ein Swiss Prevention Centre sowie ein sportmedizinisches Zentrum (Swiss Olympic Medical Centre) angegliedert. Es ist zudem ein Begegnungs- und Rollstuhlsportzentrum und beschäftigt über 1000 Mitarbeitende und 100 Lernende. Seit Dezember 2013 ist das gesamte Schweizer Paraplegiker Zentrum nach ISO-9001 qualitätszertifiziert.

Im Zentrum für Schmerzmedizin am Schweizer Paraplegiker Zentrum (ZSM) werden überwiegend ambulante Patienten mit akuten und chronischen Schmerzen jeglicher Genese in einem interdisziplinären und multimodalen Setting behandelt. Das multiprofessionelle Team

besteht aus - in spezieller Schmerztherapie weitergebildeten - Fachspezialisten für Anästhesiologie, Neurochirurgie, Orthopädie, Rheumatologie, Neurologie, Neuropsychologie, Psychiatrie und Psychologie sowie speziell weitergebildeten Physio-, Ergotherapeuten und Sportwissenschaftlern, medizinisch technischen Assistenten und spezialisierten Pflege-/Sekretariatskräften. Innovative diagnostische Verfahren zur Analyse chronischer Schmerzen, inklusive neurophysiologischem und neurovegetativem Labor, stehen zur Verfügung. Alle anerkannten invasiven, interventionellen, konservativen und komplementären Behandlungsmethoden kommen zum Einsatz. In den Jahren 2012 und 2013 wurden 1287 Erstgespräche geführt, 16172 Konsultationen sowie 3999 Interventionen durchgeführt. Vergleichszahlen mit anderen europäischen Schmerzeinrichtungen liegen nicht vor.

Der neurologische Bereich des Zentrums für Schmerzmedizin qualifiziert zur Abklärung aller neurologischer Routinefragestellungen, insbesondere stehen aber im Fokus die Abklärungen neurologisch zuordenbarer Schmerzbilder, so auch und insbesondere die Untersuchung und Abklärung zur Frage des neuropathischen Schmerzes. Hierfür stehen apparativ Methoden der Routineneurophysiologie wie Neurographie, Myographie, evozierte Potentiale, EEG, Ultraschall von Gefässen und Nerven zur Verfügung, darüber hinaus aber auch eine spezielle Neurophysiologie zur Untersuchung schmerzleitender Nervenfasern wie die Quantitative sensorische Testung, Laserevozierte Potentiale, Laser Doppler Imaging und neuerdings auch Hitze evozierte Potentiale (CHEPS), letztere bisher jedoch noch nicht in der Routine eingesetzt. Die Zuweisungen zur neurologischen Untersuchung erfolgen zu einem kleinen Teil direkt an die Neurologie von extern (Spitäler, Hausärzte, Spezialärzte), zu einem grösseren Teil aus der Paraplegie des Schweizer Paraplegiker Zentrums und überwiegend als interne Zuweisung innerhalb des Zentrums für Schmerzmedizin nach Erstkontakten durch andere Disziplinen unseres Teams. Zuweisungsgründe bei der Fragestellung einer Polyneuropathie sind zum einen die Abklärung von Verdachtsdiagnosen auf PNP unabhängig von der Schmerzdiagnose aufgrund anamnestischer Angaben oder klinischer Untersuchungsbefunde, zum anderen aber auch zur Abklärung des Vorliegens einer schmerzhaften (Poly)neuropathie oder Small fibre Neuropathie.

Polyneuropathiediagnostik gilt insbesondere auch wegen der Vielzahl der ätiologischen Zuordnungsmöglichkeiten als schwierig und undankbar [8]. Dies gilt umso mehr für die SFN, da diese sich der herkömmlichen elektrophysiologischen Diagnostik entzieht, durch welche nur die dicken myelinisierten Nervenfasern beurteilt werden können [27].

Devigili et al. 2008 [1] nahmen sich in Ihren Studien dieses Problems an. Sie stellten fest, dass bisher keine Diagnosekriterien für die Diagnosestellung einer SFN bestünden und kein Goldstandard für die klinische Anwendung oder die Forschung verfügbar sei. Sie entwickel-

ten einen Vorschlag für entsprechende Diagnosekriterien, basierend auf den von Stewart et al 1992 [33] sowie Lacomis 2002 [10] vorgeschlagenen Ein- und Ausschlusskriterien. Entsprechend dieser Diagnosekriterien ermittelten sie aus einer Gesamtzahl von 486 gescreent Patienten mit der Zuweisungsverdachtsdiagnose einer sensorischen Neuropathie 150 Patienten, die den Einschlusskriterien dieser Studie entsprachen, von denen letztendlich 67 Patienten mit einer reinen SFN im Vergleich zu 57 Patienten mit einer LFN oder gemischten SFN/LFN klassifiziert wurden.

1.2.2 Fragestellung

Zu folgenden Fragen soll in der vorliegenden Arbeit Stellung genommen werden:

1. *Sind die in der Untersuchung von Devigili et al. 2008 erarbeiteten Ergebnisse in der vorliegenden retrospektiv erfolgten Untersuchung mit den aus der klinischen Routinetätigkeit ermittelten Daten einer Schmerzambulanz vergleichbar?*
2. *Lassen sich die von Devigili et al. 2008 vorgeschlagenen Diagnosekriterien der SNF in der klinischen Routine eines tertiären Schmerzzentrums anwenden und führen zu validen Ergebnissen?*
3. *Lässt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse ein Rückschluss auf die Qualität der Polyneuropathiediagnostik im ZSM ziehen und ergeben sich gegebenenfalls hieraus konkrete Empfehlungen zur Verbesserung der diagnostischen Qualität, insbesondere mit Hinblick auf einen noch zu definierenden möglichen Untersuchungsstandard zur Diagnostik der PNP und SFN?*

1.2.3 Klinische Relevanz

Die erlangten Erkenntnisse könnten dazu beitragen, die Praxistauglichkeit der Kriterien von Devigili zu testen und des Weiteren die Qualität der Diagnostik der Polyneuropathien am Zentrum für Schmerzmedizin in Nottwil einzuschätzen und gegebenenfalls zu optimieren. Die Erkenntnisse dieser Arbeit könnten weiterhin dazu beitragen, einen reproduzierbaren Diagnose-Algorithmus für Small fibre Neuropathien am ZSM zu etablieren.

2 Methodik

2.1 Durchführung der Datenerhebung

Es wurde eine Datenbanksuche durchgeführt zur Erfassung aller in den Jahren 2012 und 2013 im Zentrum für Schmerzmedizin diagnostizierten Polyneuropathien und SFN (letztere werden bei den PNP entsprechend ICD-10 miterfasst) entsprechend einer Kodierung nach ICD-10 mit G62.- (Polyneuropathien) und G63.- (Polyneuropathie bei anderenorts klassifizierten Krankheiten). Im Anschluss wurden die Krankenakten der ermittelten Patienten entsprechend der im Folgenden als untersuchte Parameter bezeichneten Daten gescreent und die Ergebnisse zur weiteren Analyse in hierfür angelegte Excel-Sheets übertragen. Eine Zustimmung der Patienten zur Verwendung der Daten zu wissenschaftlichen Zwecken lag in jeder Krankenakte vor. Abschliessend wurde eine irreversible Anonymisierung der Patientendaten durchgeführt. Entsprechend der Nachfrage beim Wissenschaftliches Sekretariat der Ethikkommission Nordwest- und Zentralschweiz vom Januar 2014 wird bei nicht-genetischen, irreversibel anonymisierten Daten kein Ethikantrag benötigt.

2.2 Untersuchte Parameter

2.2.1 Demographische Daten

Bezüglich der demographischen Daten erfasst wurde die Anzahl der Patienten, die im 2-Jahres-Untersuchungszeitraum die Diagnose einer PNP oder SFN erhalten hatten, unabhängig davon, ob es sich hierbei um die Haupt- oder eine Nebendiagnose handelte. Des Weiteren wurde das Alter der Patienten erfasst, getrennt nach weiblichen und männlichen Patienten. Somit wird auch gleichzeitig das Geschlechterverhältnis der Patienten mit einer PNP oder SFN festgehalten. Schliesslich wurde noch erfasst, ob die Abklärung einer PNP oder SFN Hauptzuweisungsgrund für die weiterführende neurologische Untersuchung war, oder ob die Zuweisung zur fachspezifischen neurologischen Untersuchung aus einem anderen Grund erfolgte, so dass die dann schlussendlich erhobene Diagnose einer PNP oder SFN quasi als Zufallsbefund ohne vorherige klinische Hinweise zu verstehen ist.

2.2.2 Anamnestische Daten

Anamnese und klinischer Befund (siehe unten) bilden die Ausgangslage einer erfolgreichen Polyneuropathiediagnostik [8]. Die anamnestisch berichteten Beschwerden führen nicht selten schon zur Anfangs- bzw. Verdachtsdiagnose einer möglichen Polyneuropathie. Polyneuropathien sind generalisierte Erkrankungen des peripheren Nervensystems. Sie erfassen die

dicken myelinisierten A α und A β und/oder die dünnen wenig und nicht myelinisierten A δ - und C-Fasern [4, 34]. Aufgrund einer häufig zu beobachtenden Längenabhängigkeit sind distal gelegene Abschnitte wie Hände an der oberen und Füße an den unteren Extremitäten zuerst betroffen, im Laufe der Erkrankung kann es dann zu sich nach proximal ausbreitenden Beschwerden kommen [6]. Häufig geklagte Beschwerden sind neuropathisch anmutenden Schmerzen wie brennend, elektrisierend, einschiessend, kribbelnd, einschnürend in distal symmetrischer Verteilung an den Händen oder Füßen. Zusätzlich beklagen die betroffenen Patienten oft Taubheitsgefühle, ein Laufen wie auf Watte und eine Gangunsicherheit als Hinweise auf ein sensorisches Defizit. Motorische Symptome wie beispielsweise eine Schwäche beziehungsweise auch Hinweise auf eine autonome Beteiligung wie beispielsweise Synkopen, Magenentleerungsstörungen, Ruhetachykardien, trophische Störungen der Haut (beispielsweise schmerzlose Ulzera an den Füßen) können hinzukommen [35, 36]

Die Erfassung der anamnestischen Daten konzentrierte sich dementsprechend auf Angaben, die mit einer (schmerzhaften) Polyneuropathie korrelieren oder zumindest Hinweise geben. Erfasst wurden der Schmerzort (Hand / Fuss / Hand und Fuss / andere), die Beschwerdedauer (<1 Jahr / >1 Jahr / > 2 Jahre / >5 Jahre / >10 Jahre), Angaben von Taubheitsgefühl / Überempfindlichkeit / Kribbeln / Elektrisieren / Kältegefühl / Hitzegefühl in Händen und/oder Füßen sowie schliesslich der Schmerzcharakter (brennend / stechend / drückend / ziehend / elektrisierend / einschiessend) in Händen und/oder Füßen.

2.2.3 Klinische Untersuchung

Die Klinische Untersuchung umfasst die Suche nach sensorischen Positiv- oder Negativzeichen für die verschiedenen somatosensorischen Qualitäten. Die Untersuchung des somatosensorischen Systems erfolgt im Zentrum für Schmerzmedizin nach einem Standard (Dokument 32.882-AA), der auf den Arbeiten beziehungsweise daraus resultierenden Guidelines von Cruccu et al. 2004 [37], Haanpää et al. 2011 [38] sowie Renaud et al. 2011 [39] basiert: Die Berührungsempfindung (Ästhesie) wird mittels eines Standard QST-Pinsels (SenseLab Brush05 des Herstellers Somedic) mit einer Auflagekraft von 200-400 mN geprüft. Die Temperaturempfindung (Thermästhesie) wird mittels eines „kalten Rollers“ geprüft (Eigenanfertigung SPZ). Die Schmerzempfindung (Algesie) wird mittels eines Neurotip® der Firma Owen Mumford Ltd./BRD geprüft. Die Vibrationsempfindung (Pallästhesie) wird mittels einer 128Hz-Stimmgabel des Herstellers Aeskulap geprüft. Die Warm/Kalt-Diskrimination wird mittels eines Tiptherm® der Firma Tip-Therm GmbH/Germany geprüft. Die Spitz/Stumpf-Diskrimination wird ebenso mittels des Neurotip® geprüft. Der jeweilige Untersuchungsgang wird im Dokument 32.882-AA (interne Arbeitsanweisung des Schweizer Paraplegiker Zentrums / Zentrums für Schmerzmedizin) vorgegeben.

Mit Bezug auf die Eingangsfrage dieser Arbeit wurde schliesslich auf die klinischen Kriterien fokussiert, die entsprechend Devigili 2008 [1] zum einen als positive Eingangskriterien zum Nachweis einer SFN definiert worden waren, zum anderen auch auf die Kriterien, die als Ausschlusskriterien definiert worden waren als Hinweise auf eine Beteiligung der dicken Fasern.

In der vorliegenden Arbeit mit einbezogen wurden: Klinische Untersuchung von Ästhesie (normal / Hypästhesie / Allodynie / Hyperästhesie / Dysästhesie), Thermästhesie (normal / Thermhypästhesie, Thermhyperästhesie), Algesie (normal / Hypalgesie / Pinprickhyperalgesie) und die Warm/Kalt-Diskrimination (1 von 3 / 2 von 3/ 0 von 3 als auffällig). Des Weiteren wurden die Reflexantworten vom BSR und ASR erfasst in den Kategorien vorhanden / fehlend / abgeschwächt. Schliesslich wurde die Pallästhesie mit erfasst, unterschieden wurden Werte von „6/8 und mehr“ als normal zu „5/8 und weniger“ als pathologisch entsprechend des QST-Protokolls [14, 40] und der von Devigili et al. 2008 [1] erstellten Kriterien. Unterschieden wurden jeweils die Ergebnisse von Händen und Füssen.

2.2.4 Elektroneurographie

Die Elektroneurographie ist eine Untersuchung der Leitfunktion der motorischen und sensiblen myelinisierten dicken Fasern eines peripheren Nervs. Hierfür wird ein peripherer Nerv an einer gut zugänglichen Stelle elektrisch mit Rechteckimpulsen gereizt, und das dadurch entstehende Antwortpotential wird über die beiden Elektroden auf den Bildschirm des Messgerätes übertragen. Aus dem gemessenen Zeitintervall zwischen Reizzeitpunkt und Beginn des Antwortpotentials kann unter Berücksichtigung der Distanz zwischen Reiz- und Ableitort die Nervenleitgeschwindigkeit errechnet werden. Sensible Nerven werden am Nerv direkt gereizt und abgeleitet, motorische Nerven werden vom abhängigen Muskel abgeleitet, so dass die Errechnung der Nervenleitgeschwindigkeit aus der Differenz zweier unterschiedlich weit entfernter Reizpunkte errechnet wird, um die Übertragungszeit vom Nerven auf den Muskel zu eliminieren. Motorische Nerven werden orthodrom, also entsprechend ihrer natürlichen Leitungsrichtung gemessen, sensible Nerven wahlweise orthodrom oder antidrom, also auch entgegen ihrer natürlichen Leitungsrichtung. Neben der Leitgeschwindigkeit werden des Weiteren in der Untersuchung die Amplituden der motorischen und sensiblen Summenaktionspotentiale bestimmt. Diese korrelieren insbesondere mit der axonalen Intaktheit des untersuchten Nerven, während die Nervenleitgeschwindigkeiten mit dem Grad der Myelinisierung korrelieren. Die ebenfalls während dieser Untersuchung ermittelte F-Welle ist eine physiologisch auftretende motorische Spätantwort, die der primären Antwort über dem Muskel mit einer bestimmten zeitlichen Latenz folgt und bezüglich der Latenzen und der Häufigkeit des

Auftretens beurteilt wird und somit zur indirekten Einschätzung proximaler neuropathischer Prozesse dient [41].

Nach institutsinternem Standard im Zentrum für Schmerzmedizin ist die Anwendung der Neurographie fester Bestandteil des PNP-Programms und des SFN-Programms. Die Messungen erfolgen mit einem VikingSelect® der Firma Nicolet Biomedical, USA,. Die Untersuchungen erfolgen nach ebenfalls institutsinternen Standards (Dokumente 32.781-AA, 32.781-AA, 32.793-AA, 32.794-AA, 32.801-AA, 32.802-AA), basierend auf Bischoff 2011 [41].

Sowohl bei der Diagnostik der PNP als auch der SFN werden nach internem Standard (ebenfalls auf Bischoff 2011 [41] basierend) folgende Untersuchungen durchgeführt: N. medianus rechts motorisch, sensibel und F-Welle; N. tibialis links (fakultativ rechts) motorisch und F-Welle; N. suralis beidseits sensibel. Erfasst werden die Nervenleitgeschwindigkeiten motorisch und sensibel, die Amplituden, die Latenzen und Persistenzen der F-Wellen. Die Normwerte sind im institutseigenen Standard (Dokument 32.774-MB) hinterlegt und basieren auch auf Bischoff 2011 [41]. In der abschliessende Befundung wird jeweils Stellung genommen, ob die Ergebnisse eine Vereinbarkeit zeigen mit einer motorischen, sensiblen oder gemischten PNP axonaler, demyelinisierender oder gemischten Form. Für die vorliegende Arbeit wurde zur Vereinfachung lediglich unterschieden zwischen „unauffällig“ oder „auffällig“ bzw. „pathologisch“.

2.2.5 QST

Die quantitative sensorische Testung (QST) stellt eine umfassende Testbatterie dar, die es ermöglicht, die somatosensorischen Funktionen aller primären Afferenzen zu untersuchen einschliesslich der Minus- und Plusssymptome, um das nocizeptive System in der Haut und in den tiefen somatischen Geweben sowie Mechanismen der peripheren und zentralen Sensibilisierung zu untersuchen. Es ermöglicht eine Bewertung der Funktionen dick myelinisierter A β -Fasern, dünn myelinisierter A δ -Fasern sowie markloser C-Fasern mit deren Projektionswegen ins Gehirn [42]. Gegenüber den Laser evozierten Potentialen bietet es den Vorteil, dass es somit auch eine Verstärkung der Sensibilität detektiert. Der Hintergrund der QST ist auf der Idee einer Mechanismus basierten Schmerztherapie zurückzuführen, die auf der Hypothese fusst, dass verschiedenen klinischen Zeichen und Symptomen verschiedene pathophysiologische Mechanismen in der Schmerzgenerierung zugrunde liegen [43-45]. Tierforschungen lassen vermuten, dass diverse Mechanismen alleine oder in Kombination wirksam werden, so dass charakteristische Konstellationen sensorischer Symptome resultieren [46]. Um diese Ideen in das klinische Netzwerk der Diagnosestellung und Behandlung neuropathischer

thischer Schmerzen zu übersetzen und um diese Hypothese zu testen, ist es von Bedeutung, den somatosensorischen Phänotyp der Patienten so präzise wie möglich zu charakterisieren. Aus diesen Überlegungen entstand mit dem Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS) das standardisierte QST-Protokoll für die somatosensorische Analyse von Patienten mit neuropathischen Schmerzen einschliesslich alters- und geschlechtsabhängiger Referenzwerte für die einzelnen QST-Parameter[14].

Nach institutseigenem Standard im Zentrum für Schmerzmedizin ist die Anwendung der QST Bestandteil des SFN-Programms. Es kommt also zur Anwendung bei Verdacht und zum möglichen Nachweis einer SFN. Es ist nicht Bestandteil des allgemeinen PNP-Programms, welches zunächst abzielt auf den Nachweis einer LFN oder auch gemischten SFN/LFN. In der QST-Testbatterie werden folgende Geräte bzw. Instrumente verwendet: Thermotestung: TSA II des Herstellers Medoc; mechanische Detektion: v. Frey Filaments OptiHair des Herstellers Marstock sowie eine 128Hz-Stimmgabel des Herstellers Aeskulap; mechanische Schmerzschwelle und –intensität sowie Wind-up Ratio: Pinprick-Nadelstimulatoren der Universität Mainz, Institut für Physiologie und Pathophysiologie; dynamisch mechanische Allodynie: Pinsel SenseLAB Brush05 des Herstellers Somedic sowie Q-Tip Wattebausch der Universität Mainz, Institut für Physiologie und Pathophysiologie; Druckschmerzschwelle: Druckalgometer FDN200 und FDN100 des Herstellers Wagner Instruments. Die Durchführung erfolgt standardisiert (Dokument 32.823-AA) basierend auf den QST-Instruktionen entsprechend der Regeln des DFNS. Mit Datum vom 25.08.2014 (Registrier-Nummer 36210814) wurde nach Prüfung durch die Gesellschaft für Qualifizierte Schmerztherapie – Certkom e.V. zertifiziert, dass die gültigen Zertifizierungskriterien [47] für die Durchführung des QST am ZSM nach den Standards des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS e.V.) erfüllt werden (Gültigkeitsdauer 25.08.2017).

Die Messungen erfolgen beidseits an den Händen und/oder Füßen. In der Regel (Ausnahmen sind möglich und werden entsprechend dokumentiert) wird die komplette QST-Testbatterie mit den 13 Parametern zur Beurteilung der folgenden Eigenschaften durchgeführt: Kälte-/Wärme-Empfindungsschwellen, Kälte-/Hitze-Schmerzschwellen, mechanische Empfindungsschwellen, mechanische Schmerzschwellen, periphere/zentrale Sensibilisierung, Allodynie, Wind-up Phänomen, Vibrationsempfindungsschwelle, Druckschmerzschwelle. Die Befundung erfolgt nach den standardisierten laboreigenen Befundungsregeln des ZSM (Dokumente 32.824-AA und 32.825-AA), die wiederum basieren auf den Arbeiten von Rolke et al 2006 [14, 40]. In der abschliessende Befundung wird jeweils Stellung genommen, ob die Ergebnisse der Einzelprüfungen eine Vereinbarkeit zeigen mit einer SFN, LFN oder gemischten SFN/LFN.

2.2.6 LDI

Laser Doppler Imaging (LDI) ist ein Verfahren zur Untersuchung der Funktion der dünnkalibrigen afferenten Nervenfasern der Haut. Er basiert auf einer Laser Doppler gestützten Messung der Hautperfusion nach lokaler elektrischer Reizung der Haut im Sinne eines elektrisch generierten C-Faser-Axonreflexes, also einer C-Faser-Aktivierung nach elektrischen Reizen auf der Haut mit einer daraus folgenden Vasodilatation der innervierten Blutgefäße durch Freisetzung von Neuropeptiden (CGRP, Substanz P). Dies wird als Flare-Reaktion bezeichnet. Der Laser Doppler wird verwendet, um das Ausmass und den zeitlichen Verlauf der Gefässerweiterung zu quantifizieren [48]. Ein beeinträchtigter Axonreflex und somit ein erst bei höheren Reizstärken oder gar nicht auftretender Flare weist auf eine periphere Neuropathie im Sinne einer C-Faser-Schädigung hin.[49]

Nach institutseigener Definition im Zentrum für Schmerzmedizin ist die Anwendung des LDI Bestandteil des SFN-Programms. Es kommt also zur Anwendung bei Verdacht und zum möglichen Nachweis einer SFN, wenn der klinische Verdacht auch eine PNP besteht, aber elektroneurographisch eine LFN nicht nachweisbar ist. Es ist nicht Bestandteil des allgemeinen PNP-Programms, welches zunächst abzielt auf den Nachweis einer LFN oder gemischten SFN/LFN. Verwendet wird ein moorLDI2® der Firma Moor Instruments Ltd, UK. Die Untersuchung erfolgt ebenfalls nach einem institutsinternen Standard (Dokumente 32.818-AA, 32.819-AA, 32.820-AA), der bezüglich Ablauf und Geräteeinstellungen auf einer im Jahr 2007 absolvierten Fortbildung bei Prof. Dr Rukwied (Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Mannheim Universität Heidelberg, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim) basiert.

Die Messungen erfolgen beidseits auf den Handrücken und/oder Fussrücken. Gereizt wird mit elektrischen Rechteckimpulsen mit 1 Hz und aufsteigender Stärke von 2,5 mA bis 20 mA in 2,5 mA-Schritten. Bei gesunden Kontrollpersonen ist eine Axonreflexantwort (Flare) bei einer elektrischen Reizstärke zwischen 7,5 und 12,5 mA auslösbar. Bei später erfolgenden oder ausbleibenden Flare-Reaktionen wird die Untersuchung als „Hinweis für das Vorliegen einer Dysfunktion der dünnen Afferenzen der Haut (C-Fasern) im Sinne einer SFN“ befundet.

2.2.7 LEP

Laser evozierte Potentiale (LEP) sind ein Verfahren zur Untersuchung der Funktion der dünnkalibrigen afferenten Nervenfasern der Haut. Die Laserimpulse reizen freie Nervenendigungen oberflächlicher Hautschichten, hier zum einen die dünn-myelinisierten A δ Nocizeptoren (Mechano-Hitze sensitive (AMH) Typ II Fasern), des Weiteren unmyelinisierte C-

Nocizeptoren. Laserreize an der Schmerzschwelle erzeugen einen leichten Pinprick-Reiz, überschwellige Laserreize einen stechenden und/oder brennenden Reiz. A δ -Potentiale sind über dem Kortex ableitbar. Aufgrund einer zentralen C-Faser Potentialhemmung durch das A δ -Potential sind unter normalen Umständen kortikal keine C-Faserpotentiale ableitbar.[50, 51] Bei selektivem Ausfall der A δ -Potentiale oder auch mittels einer C-Warmfaser spezifischen Stimulation gelingt jedoch auch eine kortikale C-Faser-Ableitung [52].

Nach institutseigener Absprache im Zentrum für Schmerzmedizin ist die Anwendung des LEP kein fester Bestandteil des SFN-Programms. Es kommt in Einzelfällen fakultativ dennoch zur Anwendung bei Verdacht und zum möglichen Nachweis einer SFN. Es ist auch nicht Bestandteil des allgemeinen PNP-Programms, welches zunächst abzielt auf den Nachweis einer LFN oder gemischten SFN/LFN. Verwendet wird zur Reizgenerierung ein Themis® Thulium Laser (Wellenlänge ca. 1960 nm, Impulsenergie 160 mJ bis 900 mJ, Impulsdauer ca. 1 ms, Durchmesser des Laserstrahls auf der Haut 5 mm bei einem Abstand von 50cm, entsprechend ca. 20 mm²) der Firma StarMedTec GmbH, ein Exzellenzzentrum „Laser & Optical“ von Boston Scientific, USA. Die Ableitung der erzeugten Potentiale erfolgt mit einem VikingSelect® der Firma Nicolet Biomedical, USA, mit der Software für evozierte Potentiale. Die Untersuchung folgt einem ebenfalls institutsinternen Standard (Dokument 32.809-AA), der bezüglich Ablauf und Geräteeinstellungen auf Spiegel et al. 2000 basiert [50].

Beim Einsatz in der Polyneuropathie- bzw. der SFN-Diagnostik erfolgen Laserreiz-Impulse beidseits auf die Handrücken und/oder Fußrücken. Die evozierten Potentiale werden mittels externer Elektroden von Vertex Cz (-) gegen Stirn Fz (+) abgeleitet. Zunächst werden die Schmerz- und Wahrnehmungsschwellen ermittelt, indem mit einem supranocizeptiven Reiz (Fuß 600 mJ, Hand 540 mJ) begonnen wird und dann in Schritten von 60 mJ eine Reizstärkereduktion erfolgt. Im zweiten Schritt erfolgt pro Seite eine randomisierte Laserreizserie mit je 20 Reizen (Fuß 540-600 mJ, Hand 480-540 mJ), wobei bei jedem Einzelreiz eine leichte Seitwärtsverschiebung des Lasers erfolgt, um nicht gleiche Hautpartien zu reizen. Erfasst werden zur Beurteilung zum einen die ermittelten Schwellen, des Weiteren die Latenzen N2 und P2 bezüglich ihrer absoluten Laufzeit sowie der Seitendifferenz, des Weiteren die Seitendifferenz der Amplituden N2/P2. Die Normwerte basieren auf den Arbeiten von Spiegel 2000 und Treede 2003 [50, 51]. Pathologische Ergebnisse werden beispielsweise als „Hinweis auf Schädigung der Funktion der afferenten A- δ -Fasern bzw. der entsprechenden zentralen Fortleitung von beiden Händen und Füßen“ befundet.

2.2.8 Hautbiopsie

Mittels der Hautbiopsie und anschliessender mikroskopischer Auswertung (Histologie, Dichtemessung) lässt sich die intraepidermale Nervenfaserdichte (IENF) und morphologische Veränderungen bestimmen. Sie kann im gleichen Nervengebiet auch mehrfach wiederholt werden, um Progressionen oder Therapiewirksamkeit beurteilen zu können. Gerade die Diagnostik von SFN ist die Domäne dieser invasiven Untersuchungsmethode, da Veränderungen der dünnen A δ - oder C-Fasern in der alternativ zur Verfügung stehenden Suralis-Biopsie kaum zu diagnostizieren sind [53]. Die Methode hat einen Empfehlungsgrad A zur Diagnose von SFN bei trotz Invasivität niedriger Komplikationsrate [54, 55].

Nach institutseigener Absprache im Zentrum für Schmerzmedizin ist die Durchführung einer Hautbiopsie kein fester Bestandteil des PNP- oder des SFN-Programms. Sie kann ergänzend in Einzelfällen fakultativ dennoch zur Anwendung kommen bei Verdacht und zum möglichen Nachweis einer SFN. Da im Schweizer Paraplegiker Zentrum weder die Fachdisziplinen Dermatologie noch Neuropathologie integriert sind, werden Hautbiopsien zur Ermittlung der IENF extern durchgeführt. Hier besteht eine entsprechende Kooperation mit der Neuropathologie des Universitätsospitals Basel.

Üblicherweise wird eine Stanzprobe mit einem Durchmesser von 3 mm unter Lokalanästhesie im Bereich des Unterschenkels entnommen. Aus dieser lässt sich nach immunhistochemischer Anfärbung mittels des panaxonalen Markers PGP9.5 die IENF bestimmen. Der typische Befund einer SFN ist der einer Reduktion der IENF [56].

2.2.9 Nervenbiopsie

Die Untersuchung eines sensiblen Nerven, meist des N. suralis, mittels Biopsie hat eine lange Tradition in der Diagnostik der Polyneuropathien [57, 58]. Nervenbiopsien sind vorwiegend indiziert zur möglichen ätiologischen Zuordnung unter der Annahme systemischer Erkrankungen, die mit einer Neuropathie vom Multiplextyp einhergehen. Dies sind insbesondere entzündliche bzw. vaskulitische Neuropathien, aber auch die der Amyloidose [59]. Mittels immunhistologischer Methoden lassen sich die entzündlichen Infiltrate typisieren. Bei klinisch sicherer Diagnose, beispielsweise bei Vorliegen eines Alkoholismus, Diabetes mellitus, Guillain-Barré-Syndroms oder auch toxischen Neuropathien mit gesicherter Ätiologie, gilt die Nervenbiopsie als nicht unbedingt erforderlich. Allerdings kann eine Suralisbiopsie bei HIV-positiven Patienten sinnvoll sein, um eine Medikamenten induzierte und damit toxische Neuropathie von einem entzündlichen Prozess zu unterscheiden. In den Fällen, in denen keine ätiologische Zuordnung der Neuropathie trotz sonstiger Diagnostik gelingt und nur grobe

Einschätzungen in axonale, demyelinisierende oder entzündliche Neuropathien möglich sind, kann die Biopsie zumindest Informationen über Schweregrad und Ausmass der Neuropathie, die Progredienz und den Grad reparativer Veränderungen ermöglichen [60].

Nach institutseigener Absprache im Zentrum für Schmerzmedizin ist die Durchführung einer Nervenbiopsie kein fester Bestandteil des PNP oder des SFN-Programms. Sie kann ergänzend in Einzelfällen fakultativ dennoch zur Anwendung kommen bei Verdacht und zur Sicherung der Ätiologie einer PNP. Bezüglich der Durchführung einer Nervenbiopsie besteht noch kein Standard im Zentrum für Schmerzmedizin. Da die Fachdisziplin Neuropathologie im Schweizer Paraplegiker Zentrum nicht integriert sind, werden Nervenbiopsien bevorzugt extern durchgeführt. Hier besteht analog zur Hautbiopsie eine entsprechende Kooperation mit der Neuropathologie des Universitätsspitals Basel.

Am häufigsten wird der sensible und autonome Komponenten enthaltende N. suralis an der Grenze zwischen dem mittleren und unterem Drittel des Unterschenkels entnommen. Für diesen wohl meistuntersuchten peripheren Nerven stehen für verschiedenste Altersgruppen Kontrollwerte zur Verfügung. Es wird ein etwa 5cm langes Teilstück exzidiert, von dem ein etwa 3cm langer Teil innerhalb weniger Minuten in eine geeignete Fixationslösung eingebracht werden muss. Äusserst wichtig für eine morphologisch differenzierte Untersuchung ist eine einwandfreie Exzisions- und Fixationstechnik, da periphere Nerven ausserordentlich artefaktanfällig sind [4, 57]

2.2.10 Labor

Laboruntersuchungen dienen in der Polyneuropathiediagnostik dem Ziel einer ätiologischen Zuordnung einer mittels Anamnese und klinischen sowie apparativen Befunden diagnostizierten Polyneuropathie [8, 61].

Nach institutseinem Standard im Zentrum für Schmerzmedizin ist die Durchführung von Laboruntersuchungen fester Bestandteil des PNP-Programms und des SFN-Programms. Die Laboruntersuchungen stehen dabei am Ende des diagnostischen Weges und werden durchgeführt, wenn die oben genannte Diagnostik auf eine (poly)neuropathische Störung hinweist. Die Auswahl der zu untersuchenden Parameter erfolgt nach einem institutseinem Standard (Dokument 32.895-AA), der auf dem Lehrbuch von Poeck 1998 [62] basiert. Unterschieden wird in ein Laborprogramm PNP I im Sinne eines Grundscreenings entsprechend der häufigsten zu einer (Polyneuropathie) führenden Störungen sowie ein Laborprogramm PNP II mit weiterführenden Untersuchungen, wenn im Grundprogramm keine richtungsweisenden Befunde ermittelt werden konnten. Zum PNP I-Programm gehören: Blutbild, Gluco-

se, HBA1c, Kreatinin, γ GT, GPT, CRP, BSG, Triglyceride, TSH, Eiweisselektrophorese, Methylmalonsäure, Folsäure in Erythrozyten und CDT. Bei Verdacht auf eine PNP wird das PNP I ergänzt durch ANA, ds-DNS-AK und ANCA. Zum PNP II-Programm gehören immer ein Hepatitis B- und C-Screening (HB-AK, HBc-AK, Hep.C-AK), Immunkomplexe, C3, C4, Rheumafaktoren, CCP-AK, ANA (einschliesslich ENA), ds-DNS-AK, ANCA und AC. Bei Bedarf werden folgende Werte ergänzt: Borrelien-AK bei begründetem Verdacht auf Neuroborreliose, HIV bei GBS-artiger Neuropathie, Vit. B1 bei Neuropathie bei parenteraler Ernährung, Vit. B6 bei Neuropathie in höheren Lebensalter, Vit. E bei sensibler Ataxie, Kryoglobuline bei multiplen Engpässen, paraneoplastische Antikörper (anti-Hu, anti-Yo) bei Verdacht auf Neoplasie und sensibler Neuropathie/Ataxie, Nervenantikörper (anti-GM1, anti-GQ1b, anti-MAG) bei multifokaler motorischer Neuropathie und Miller-Fisher-Syndrom sowie α -Galaktosidase A bei Verdacht auf M. Fabry.

Die Blutentnahme erfolgt durch das Pflegepersonal des ZSM nach den entsprechenden Standards. Ein Teil der Befunde wird im betriebseigenem Labor des Schweizer Paraplegiker Zentrums analysiert, ein anderer Teil geht an diverse spezialisierte Fremdlabore; der Versand erfolgt nach den Standards des hauseigenen Labors.

2.2.11 Diagnosen

2.2.11.1 *Diagnosen gemäss klinischer Beurteilung*

Die Diagnosen wurden unverändert und ungeprüft ihrer Plausibilität aus der Krankenakte übernommen. Diese beruhen auf der den vorgestellten Standards des Zentrums für Schmerzmedizin folgenden Diagnostik. Es wurden nur Diagnosen mit dem Inhalt einer SFN, LFN oder gemischten SFN/LFN im Sinne einer Polyneuropathie berücksichtigt, allfällig bestehende Begleitdiagnosen wurden nicht erfasst. Es wurde auch keine Aussage getroffen, ob die PNP-Diagnose Haupt- oder Nebendiagnose ist.

2.2.11.2 *Diagnosen gemäss der Kriterien nach Devigili et al. 2008*

Devigili et al. 2008 [1] stellten in ihrer Arbeit fest, dass bisher keine Diagnosekriterien für die Diagnosestellung einer SFN bestünden und kein „Goldstandard“ für die klinische Anwendung oder die Forschung verfügbar sei. In der genannten Arbeit wurde daher ein Vorschlag für einheitliche und reproduzierbare Diagnosekriterien gemacht, der wie folgt lautet:

Zur Rechtfertigung der Diagnosestellung einer SFN müssen mindestens 2 der 3 folgenden Untersuchungen abnormal sein:

- A. *Es müssen klinische Zeichen einer Störung der dünnen Fasern vorliegen in Form einer Verteilung einer peripheren Neuropathie und/oder in Form eines Verlusts von Pinprick und Temperatur-Empfinden und/oder durch Nachweis einer Allodynie und/oder Pinprickhyperalgesie.*
- B. *Es müssen pathologische Warm- und/oder Kaltempfindungsschwellen am Fuss mittels QST nachgewiesen werden.*
- C. *Es muss eine reduzierte IENF mittels Hautbiopsie nachgewiesen sein.*

Auch bei Erfüllung der oben genannten Kriterien liegt eine SFN nicht vor bei Nachweis

- A. *eines jeglichen Zeichens einer Schädigung der dicken Fasern in Form einer Veränderung des Berührungsempfindens (Ästhesie) und/oder Vibrationsempfindens < 5/8 mit der geeichten Stimmgabel (Pallästhesie) und/oder Verlust von Propriozeption und/oder Fehlen von Muskeigenreflexen.*
- B. *oder eines jeglichen Zeichens einer Schädigung von motorischen Fasern in Form von Atrophie und/oder Muskelschwäche.*

Die genannten Diagnosekriterien wurden auf alle in dieser Arbeit untersuchten Patienten angewandt und entsprechend eine Diagnose „SFN nach Devigili“ oder deren Ausschluss gestellt.

2.2.11.3 *Vergleich Routine-Diagnostik ZSM versus Devigili-Kriterien*

In einem abschliessenden Schritt wurden die entsprechend der Routinediagnostik des Zentrums für Schmerzmedizin als reine SFN identifizierten Patienten denen gegenübergestellt, die entsprechend der Kriterien nach Devigili die SFN-Kriterien erfüllen. Abweichungen werden diskutiert um letztendlich Aussagen über eine Anwendbarkeitsgüte treffen zu können.

3 Ergebnisse

Es erfolgten zunächst getrennte Auswertungen für die Jahre 2012 und 2013, die in einem zweiten Schritt zusammengeführt wurden. So sollte die Möglichkeit geschaffen werden, mögliche (deutliche) Veränderungen des Patientenkollektivs einerseits oder der Untersuchungsmethoden andererseits aufzuzeigen. Dies macht unter anderem daher Sinn, da in den Untersuchungsjahren 2012 und 2013 eine deutliche Fluktuation im ärztlichen Bereich des Zentrums für Schmerzmedizin stattgefunden hatte. Betroffen war hiervon auch das neurologische Team.

3.1 Demographische Daten

Im Jahr 2012 wurde im Zentrum für Schmerzmedizin bei 28 Patienten eine Polyneuropathie diagnostiziert, im Folgejahr 2013 bei 24 Patienten. So ergibt sich für den Untersuchungszeitraum ein Gesamtzahl von 52 Patienten mit der Diagnose einer Polyneuropathie. Im Jahr 2012 waren hiervon 13 männlich und 15 weiblich, im Jahr 2013 11 männlich und 13 weiblich, was für den Gesamtuntersuchungszeitraum ein Geschlechterverhältnis von 24 männlichen (46,2%) zu 28 weiblichen (53,8%) Patienten ergibt.

Das Alter der Patienten lag im Jahr 2012 bei den *männlichen* Patienten zwischen 23 und 88 Jahren mit einem Durchschnitt von 60,4 Jahren (SA 18,3), im Jahr 2013 zwischen 45 und 81 Jahren mit einem Durchschnitt von 60,2 Jahren (SA 11,5) und insgesamt 23 und 88 Jahren mit einem Durchschnitt von 60,3 Jahren (SA 15,3). Bei den *weiblichen* Patienten lag das Alter im Jahr 2012 zwischen 32 und 80 Jahren mit einem Durchschnitt von 60,6 Jahren (SA 15,4), im Jahr 2013 zwischen 41 und 83 Jahren mit einem Durchschnitt von 61,6 Jahren (SA 13,9) und insgesamt zwischen 32 und 83 Jahren mit einem Durchschnitt von 61,1 Jahren (SA 14,4). Damit ergibt sich *geschlechtsunabhängig* für den Untersuchungszeitraum ein Altersdurchschnitt von 60,7 Jahren (SA 14,7) bei einem Range zwischen 23 und 88 Jahren.

Für den gesamten Untersuchungszeitraum erfolgte die Zuweisung zur neurologischen Diagnostik 42 Mal (80,8%) mit der Frage einer Polyneuropathieabklärung, 10 Mal (19,2%) aus anderer Indikation.

Eine Übersicht der demographischen Daten findet sich in Tabelle 3.

3.2 Anamnestiche Daten

3.2.1 Schmerzort

Im Jahr 2012 gaben von 28 Patienten mit der Diagnose einer Polyneuropathie 2 Patienten ausschliesslich Handschmerzen, 18 Patienten ausschliesslich Fusschmerzen, 3 Patienten Hand und Fusschmerzen sowie 5 Patienten andere Schmerzorte an. Im Jahr 2013 gaben von 24 Patienten mit der Diagnose einer Polyneuropathie 1 Patient ausschliesslich Handschmerzen, 11 Patienten ausschliesslich Fusschmerzen, 1 Patient Hand und Fusschmerzen sowie 11 Patienten andere Schmerzorte an. Dies ergibt für den 2-Jahres-Untersuchungszeitraum: *ausschliesslich Handschmerzen* 3 (5,8%), *ausschliesslich Fusschmerzen* 29 (55,8%), *Hand und Fusschmerzen* 4 (7,7%) sowie *andere Schmerzorte* 16 (30,8%) von insgesamt 52 Patienten.

3.2.2 Beschwerdedauer

Die Dauer der Beschwerden wurde wie folgt angegeben: Im Jahr 2012 <1 Jahr 3, >1 Jahr 2, > 2 Jahre 6, >5 Jahre 9, >10 Jahre 6 Patienten. Bei 2 Patienten war in der Akte bezüglich der Schmerzdauer keine valide Aussage zu finden. Im Jahr 2013 <1 Jahr 5, >1 Jahr 3, > 2 Jahre 6, >5 Jahre 6, >10 Jahre 4 Patienten. Für den 2-Jahres-Untersuchungszeitraum ergeben sich: <1 Jahr 8 (15,4%), >1 Jahr 5 (9,6%), > 2 Jahre 12 (23,1%), >5 Jahre 15 (28,8%), >10 Jahre 10 (19,2%) Patienten.

3.2.3 Anamnese Beschwerden

Taubheitsgefühle in den Händen wurden im 2-Jahres-Untersuchungszeitraum von 13 (25%; 2012:9, 2013: 4), *in den Füßen* von 27 (51,9%; 2012: 14, 2013:13), *Überempfindlichkeit in den Händen* von 2 (3,8%; 2012: 2, 2013: 0), *in den Füßen* von 7 (13,5%; 2012: 7. 2013: 0), *Kribbeln in den Händen* von 8 (15,4%; 2012: 7, 2013: 1), *in den Füßen* von 18 (34,6%; 2012: 10, 2013: 8), *Elektrisieren in den Händen* von 4 (7,7%; 2012: 4, 2013: 0), *in den Füßen* von 7 (13,5%; 2012: 5, 2013: 2), *Kältegefühle in den Händen* von 6 (11,5%; 2012: 4, 2013: 2), *in den Füßen* von 18 (34,6%, 2012: 12, 2013: 6) und *Hitzegefühle in den Händen* von 4 (7,7%; 2012: 3, 2013: 1), *in den Füßen* von 10 (19,2%; 2012: 9, 2013: 1) angegeben.

Hierbei waren auch Mehrfachnennungen sowohl bezüglich des Ortes (Hand/Fuss) als auch der Qualitäten möglich.

Die statistische Verteilung der angegebenen Beschwerden zeigt Tabelle 2 im Überblick.

3.2.4 Schmerzcharakter

Für die Angabe des Schmerzcharakters ergeben sich folgende Aussagen: *Brennende Schmerzen* gaben 40 (76,9%; 2012: 29, 2013: 11), *stechende Schmerzen* 13 (25%; 2012: 11, 2013: 2), *drückende Schmerzen* 4 (7,7%; 2012: 2, 2013: 2), *ziehende Schmerzen* 6 (11,5%; 2012: 2, 2013: 4), *elektrisierende Schmerzen* 12 (23,1%; 2012: 8, 2013: 4), *einschiessende Schmerzen* 11 (21,2%; 2012: 8, 2013:3), *andere Schmerzcharaktere* 11 (21,2%; 2012: 6, 2013: 5) Patienten an.

Hierbei waren auch Mehrfachnennungen sowohl bezüglich des Ortes (Hand/Fuss) als auch der Qualitäten möglich.

Eine Übersicht aller anamnestischen Daten findet sich in Tabelle 3.

3.3 Untersuchungsergebnisse klinische Untersuchung

3.3.1 Sensibilität

3.3.1.1 Ästhesie

Bezüglich der Ästhesie wurden im Jahr 2012 15 von 28 Patienten als auffällig dokumentiert, im Jahr 2013 17 von 24 Patienten, damit im 2-Jahres Untersuchungszeitraum 32 von 52 Patienten (61,5%).

Eine *Hypästhesie an den Händen* wurde im Jahr 2012 bei 5 Patienten, im Jahr 2013 bei 6 Patienten dokumentiert (gesamt 11 (21,2%)), *an den Füßen* im Jahr 2012 bei 7 Patienten und im Jahr 2013 bei 14 Patienten (gesamt 21 (40,4%)). Eine *Allodynie* wurde im Jahr 2012 bei 3 Patienten ausschliesslich an den Füßen dokumentiert (gesamt 3 (5,8%)). Eine *Hyperästhesie an den Händen* wurde im Jahr 2012 bei 2 Patienten, im Jahr 2013 bei einem Patienten dokumentiert (gesamt 3 (5,8%)), *an den Füßen* im Jahr 2012 bei 2 Patienten und im Jahr 2013 bei einem Patienten (gesamt 3 (5,8%)). Eine *Dysästhesie* wurde ausschliesslich an den Füßen je bei einem Patienten im Jahr 2012 und 2013 dokumentiert (gesamt 2 (3,8%)).

Eine Übersicht der statistischen Verteilung der sensiblen Untersuchungsergebnisse findet sich in Tabelle 4.

3.3.1.2 *Thermästhesie*

Bezüglich der Thermästhesie wurden im Jahr 2012 24 von 28 Patienten als auffällig dokumentiert, im Jahr 2013 18 von 24 Patienten, damit im 2-Jahres Untersuchungszeitraum 42 von 52 Patienten (80,8%).

Eine *Thermhypästhesie an den Händen* wurde im Jahr 2012 bei 11 Patienten im Jahr 2013 bei 8 Patienten dokumentiert (gesamt 19 (36,5%)), *an den Füßen* im Jahr 2012 bei 21 Patienten und im Jahr 2013 bei 15 Patienten (gesamt 36 (69,2%)). Eine *Thermhyperästhesie an den Händen* wurde im Jahr 2012 bei keinem Patienten, im Jahr 2013 bei einem Patienten dokumentiert (gesamt 1 (1,9%)), *an den Füßen* im Jahr 2012 bei keinem Patienten und im Jahr 2013 bei 1 Patienten (gesamt 2 (3,8%)).

3.3.1.3 *Algesie*

Bezüglich der Algesie wurden im Jahr 2012 23 von 28 Patienten als auffällig dokumentiert, im Jahr 2013 18 von 24 Patienten, damit im 2-Jahres Untersuchungszeitraum 41 von 52 Patienten (78,8%).

Eine *Hypalgesie an den Händen* wurde im Jahr 2012 bei 5 Patienten im Jahr 2013 bei 6 Patienten dokumentiert (gesamt 11 (21,2%)), *an den Füßen* im Jahr 2012 bei 7 Patienten und im Jahr 2013 bei 12 Patienten (gesamt 19 (36,5%)). Eine *Pinprickhyperalgesie an den Händen* wurde im Jahr 2012 bei 11 Patienten, im Jahr 2013 bei 4 Patienten dokumentiert (gesamt 15 (28,8%)), *an den Füßen* im Jahr 2012 bei 12 Patienten und im Jahr 2013 bei 5 Patienten (gesamt 17 (32,7%)).

3.3.1.4 *Warm/Kalt-Diskrimination*

Bezüglich der Warm/Kalt-Diskrimination wurden im Jahr 2012 17 von 28 Patienten als auffällig dokumentiert, im Jahr 2013 14 von 24 Patienten, damit im 2-Jahres Untersuchungszeitraum 31 von 52 Patienten (70,5% der dokumentierten Untersuchungen). Bei insgesamt 8 Patienten war diese Untersuchung nicht durchgeführt worden.

Eine Diskriminationsminderung an den Händen wurde im Jahr 2012 bei 8 Patienten, im Jahr 2013 bei 2 Patienten dokumentiert (gesamt 10 (19,2%)), an den Füßen im Jahr 2012 bei 16 Patienten und im Jahr 2013 bei 13 Patienten (gesamt 29 (55,8%)).

3.3.2 Reflexe

Die Untersuchung der Reflexe BSR und ASR wurde im Jahr 2012 bei 7 von 28 Patienten als fehlend bezüglich des ASR befundet, wobei bei 2 Patienten gleichzeitig auch die BSR als fehlend dokumentiert wurden. Bei einem Patient waren nur die BSR als fehlend dokumentiert worden. Im Jahr 2013 wurden die Reflexe bei 4 von 24 Patienten als fehlend bezüglich des ASR befundet, wobei bei einem Patienten gleichzeitig auch die BSR als fehlend dokumentiert wurden. Alle Patienten waren bezüglich der Reflexe untersucht worden. Bei keinem der Patienten waren Reflexe als abgeschwächt dokumentiert worden. Damit wurden im 2-Jahres-Untersuchungszeitraum 12 von 52 Patienten (23,1%) als pathologisch befundet.

3.3.3 Pallästhesie

Die Untersuchung der Vibrationsempfindlichkeit wurde im Jahr 2012 bei 15 von 28 Patienten als pathologisch befundet, bei 3 Patienten sowohl an den Händen als auch an den Füßen, bei den übrigen 12 Patienten ausschliesslich an den Füßen bei normalen Befund an den Händen. Im Jahr 2013 wurden 19 von 24 Patienten als pathologisch befundet, bei 4 Patienten sowohl an Füßen und Händen, bei einem Patient nur an den Händen, bei den übrigen 14 Patienten nur an den Füßen. Bei zwei Patienten wurden die Hände nicht untersucht. Damit wurden im 2-Jahres-Untersuchungszeitraum 34 von 52 Patienten (65,4%) als pathologisch befundet.

Eine Übersicht aller klinischen Untersuchungsergebnisse findet sich in Tabelle 5.

3.4 Untersuchungsergebnisse Elektroneurographie

Die elektroneurographischen Untersuchungen wurden im Jahr 2012 bei 18 Patienten als pathologisch beurteilt, im Jahr 2013 bei 17 Patienten und insgesamt bei 35 Patienten (67,3%). Als Normalbefund wurden im Jahr 2012 6 Patienten beurteilt, im Jahr 2013 4 Patienten und insgesamt 10 Patienten (19,2%). Bei 4 Patienten im Jahr 2012 und 3 Patienten im Jahr 2013 wurden keine elektroneurographischen Untersuchungen durchgeführt, insgesamt also bei 7 Patienten (13,5%).

3.5 Untersuchungsergebnisse QST

QST wurden abhängig vom Beschwerdebild an den Füßen oder den Händen durchgeführt.

Im Jahr 2012 wurden bei 20 von 28 Patienten eine QST durchgeführt, 19 wurden als pathologisch und eine als fraglich pathologisch bewertet. Hierbei wurde bei 2 Patienten eine SFN

und bei 18 Patienten eine gemischte SFN/LFN befundet. Im Jahr 2013 wurden bei 12 von 24 Patienten eine QST durchgeführt, 10 wurden als pathologisch, eine als fraglich pathologisch und eine als normal bewertet. Hierbei wurde bei 2 Patienten eine LFN und bei 9 Patienten eine gemischte SFN/LFN befundet.

Für den untersuchten 2-Jahreszeitraum ergeben sich somit 32 durchgeführte QST bei insgesamt 52 Patienten (61,5%) mit 29 pathologischen (90,6%), 2 grenzwertigen (6,3%) und einem normalen (3,1%) Befund. Bei insgesamt 2 Patienten wurde eine LFN (6,3%), bei 27 eine gemischte SFN/LFN (84,4%) und bei 2 Patienten eine SFN (6,3%) befundet.

3.6 Untersuchungsergebnisse LDI

LDI wurden ausschliesslich von den Füssen abgeleitet.

Im Jahr 2012 wurden 2 Patienten als pathologisch beurteilt, 1 Patient als fraglich pathologisch, 6 Patienten als normal, bei 19 Patienten wurde die Untersuchung nicht durchgeführt. Im Jahr 2013 wurden 4 Patienten als pathologisch beurteilt, 1 Patient als normal, bei 19 Patienten wurde die Untersuchung nicht durchgeführt.

Für den untersuchten 2-Jahreszeitraum ergeben sich somit bei 52 Patienten 14 durchgeführte LDI-Untersuchungen (26,9%), wobei 6 Patienten als pathologisch (42,9%), 1 Patient als fraglich pathologisch (7,1%) und 7 Patienten als normal (50%) beurteilt wurden.

3.7 Untersuchungsergebnisse LEP

LEP wurden abhängig vom Beschwerdebild an den Füssen oder den Händen durchgeführt.

Im Jahr 2012 wurden 3 LEP-Untersuchungen (5,8%) durchgeführt. Zwei wurden als pathologisch, eine wurde als normal beurteilt.

Im Jahr 2013 wurde keine LEP-Untersuchung durchgeführt.

3.8 Untersuchungsergebnisse Hautbiopsie

Im Jahr 2012 war bei 2 Patienten eine Hautbiopsie zur Bestimmung der IENF durchgeführt worden, im Jahr 2013 bei keinem der Patienten. Bei einem der beiden Patienten war eine reduzierte IENF berichtet worden, beim zweiten Patienten eine normale IENF.

3.9 Untersuchungsergebnisse Nervenbiopsie

In den Untersuchungsjahren 2012 und 2013 war bei keinem der Patienten mit der Diagnose einer Polyneuropathie oder SFN eine Nervenbiopsie durchgeführt worden.

3.10 Untersuchungsergebnisse Labor

Im Jahr 2012 wurden bei 16 Patienten polyneuropathiespezifische Laboruntersuchungen durchgeführt, die bei 10 Patienten zu pathologischen Ergebnissen führten. Im Jahr 2013 wurden bei 12 Patienten Laboruntersuchungen durchgeführt, die bei 7 Patienten zu pathologischen Ergebnissen führten. Damit wurden im 2-Jahres-Untersuchungszeitraum im Zentrum für Schmerzmedizin bei 28 Patienten (53,8%) Laboruntersuchungen durchgeführt, die bei 17 Patienten (60,7%) pathologische Ergebnisse zeigten, die auf die Genese der Polyneuropathie hinwiesen (siehe 3.11.1). Bei einem Patienten war eine Laboruntersuchung dem Hausarzt empfohlen worden, die daraus resultierenden Ergebnisse waren in der Patientenakte nicht dokumentiert.

3.11 Diagnosen

3.11.1 Diagnosen entsprechend Routinediagnostik am ZSM

Im Jahr 2012 wurde bei 28 Patienten eine Polyneuropathie diagnostiziert. Hierbei wurde bei 5 Patienten eine reine LFN und bei 21 Patienten eine gemischte SFN/LFN diagnostiziert. Bei 2 Patienten blieb die Diagnose unklar (übernommene Fremddiagnose, keine Zusatzdiagnostik im ZSM). Im Jahr 2013 wurde bei 24 Patienten eine Polyneuropathie diagnostiziert. Hierbei wurde bei einem Patienten eine reine SFN (auf Basis eines pathologischen LDI ohne weitere apparative Zusatzuntersuchungen), bei 10 Patienten eine reine LFN und bei 13 Patienten eine gemischte SFN/LFN diagnostiziert.

Somit wurden im 2-Jahres-Untersuchungszeitraum 1 Patient mit einer reinen SFN (1,9%), 15 Patienten mit einer reinen LFN (28,8%) und 34 Patienten mit einer gemischten SFN/LFN (65,4%) diagnostiziert (bei 2 nicht zugeordneten Patienten (3,8%)). Bei 23 Patienten (44,2%; 10 im Jahr 2012 und 13 im Jahr 2013) blieb die Genese der Polyneuropathie mit Abschluss der Diagnostik unklar, bei den übrigen 29 Patienten wurden aufgrund der Anamnese und/oder der Laboruntersuchungen folgende Ursachen postuliert: Diabetes mellitus (14), Alkohol (4), Kollagenosen (3), Vitamin B12 Mangel (2), entzündlich (2), gestörte Glucose-Toleranz (1), Folsäuremangel (1), Sjögren-Syndrom (1), andere rheumatische Erkrankungen (1).

Die Einzeldiagnosen einschliesslich ätiologischer Zuordnung finden sich zusammengestellt in Tabelle 6.

3.11.2 Diagnosen entsprechend der Kriterien nach Devigili

Im Jahr 2012 erfüllten 4 von 28 Patienten mit der klinischen-apparativen Diagnose einer Polyneuropathie die Diagnosekriterien nach Devigili 2008 für eine reine SFN, im Jahr 2013 2 von 24, damit insgesamt im 2-Jahres-Untersuchungszeitraum 6 von 52 Patienten (11,5%). Die erfüllten Eingangskriterien bei allen 6 Patienten waren: Beschwerden mit typischen Verteilungsmuster einer Polyneuropathie, klinische Zeichen einer Störung der dünnen Fasern, pathologische Warm/Kalt-Diskrimination im QST. Bei keinem der Patienten war die IENF-Dichte bestimmt worden. Ein QST war bei insgesamt 32 Patienten durchgeführt worden, hier hatte sich bei 16 Patienten eine pathologische und bei 16 Patienten eine normale Warm/Kalt-Diskrimination gezeigt.

Gründe für eine Nichterfüllung der Kriterien waren: Eingangskriterien nicht erfüllt (4); bei erfüllten Eingangskriterien Nichterfüllung des Kriteriums „keine Hinweise auf Schädigung der dicken Fasern“ (10), „Zeichen einer Schädigung motorischer Fasern“ (1), beide genannten Kriterien (1); Bei 30 Patienten waren sowohl die Eingangskriterien nicht erfüllt als auch Hinweise vorliegend auf eine „Schädigung dicker Fasern“.

Tabelle 7 gibt eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien nach Devigili in Bezug auf die hier untersuchten Patienten.

3.12 Korrelationen

3.12.1 Korrelation ENG und QST

Von insgesamt 35 elektroneurographisch pathologisch befundeten Patienten wurden nach dem QST 2 Patienten als SFN, 15 Patienten als gemischt SFN/LFN, 1 Patient als LFN und 1 Patient als Normalbefund befundet, 16 der elektroneurographisch untersuchten Patienten wurden nicht mittels QST untersucht.

Von insgesamt 10 elektroneurographisch unauffällig befundeten Patienten wurden nach dem QST 9 Patienten als gemischt SFN/LFN, 1 Patient als LFN und kein Patient als Normalbefund befundet, insgesamt wurde alle elektroneurographisch unauffällig befundeten Patienten mittels QST untersucht.

3.12.2 Korrelationen der QST-Ergebnisse mit ENG, LDI, LEP und Hautbiopsie

Im 2-Jahres-Untersuchungszeitraum wurden 2 QST-Untersuchungen als SFN befundet. Bei beiden Patienten war die ENG als pathologisch beurteilt worden. Beim ersten Patienten war im LDI ein fraglich pathologischer Befund, in den LEP ein unauffälliger Befund und in der Hautbiopsie eine reduzierte IENF beschrieben worden. Beim zweiten Patienten waren LDI, LEP und Hautbiopsie nicht durchgeführt worden.

Im 2-Jahres-Untersuchungszeitraum wurden 2 QST-Untersuchungen als LFN befundet. Hiervon war die ENG bei einem Patienten als pathologisch, bei zweiten Patienten als unauffällig gewertet worden. LDI, LEP und Hautbiopsie waren bei keinem der Patienten durchgeführt worden.

Im 2-Jahres-Untersuchungszeitraum wurden 27 QST-Untersuchungen als gemischte SFN/LFN befundet. Bei 24 dieser Patienten war eine ENG durchgeführt worden, bei 15 hiervon mit pathologischer Befundung. Ein LDI war bei 9 dieser Patienten durchgeführt worden, bei 4 hiervon mit pathologischer Befundung. Bei 2 dieser Patienten war ein LEP durchgeführt worden, jeweils mit pathologischer Befundung. Bei einem dieser Patienten war eine Hautbiopsie mit unauffällig befundeter IENF durchgeführt worden.

Im 2-Jahres-Untersuchungszeitraum wurde 1 QST-Untersuchung als unauffällig befundet. Diese war im LDI und in der ENG als pathologisch gewertet worden, LEP und Biopsie waren nicht durchgeführt worden.

3.12.3 Korrelationen der LDI-Ergebnisse mit QST und LEP

Im 2-Jahres-Untersuchungszeitraum wurden 6 LDI-Untersuchungen als pathologisch gewertet. Hiervon waren in der QST 4 Patienten als gemischte SFN/LFN und 1 Patient als normal beurteilt worden. Bei keinem der 6 Patienten war ein LEP durchgeführt worden.

Im 2-Jahres-Untersuchungszeitraum wurde 1 LDI-Untersuchung als fraglich pathologisch gewertet. Diese war in der QST als SFN beurteilt worden. Das LEP war hier als normal beurteilt worden.

Im 2-Jahres-Untersuchungszeitraum wurden 7 LDI-Untersuchungen als normal gewertet. Hiervon waren in der QST 5 Patienten als gemischte SFN/LFN beurteilt worden. Bei einem der 7 Patienten war ein LEP durchgeführt und als pathologisch gewertet worden.

3.12.4 Korrelationen der LEP-Ergebnisse mit QST und LDI

Im 2-Jahres-Untersuchungszeitraum wurden 2 LEP Untersuchungen als pathologisch gewertet. Diese wurden in der QST als gemischte SFN/LFN befundet. Bei einem dieser Patienten war ein LDI durchgeführt worden, welches als normal beurteilt wurde.

Im 2-Jahres-Untersuchungszeitraum wurde eine LEP Untersuchung als normal gewertet. Diese wurde in der QST als SFN befundet, im LDI als fraglich pathologisch.

3.12.5 Korrelationen der IENF mit QST, LDI, LEP, ENG, Devigili-Kriterien

Im 2-Jahre-Untersuchungszeitraum waren 2 Patienten mittels Hautbiopsie zur Bestimmung der IENF untersucht worden.

Ein Patient zeigte eine reduzierte IENF. Bei diesem Patienten war eine auf die Thermotesung reduzierte QST durchgeführt worden mit pathologischem Ergebnis, das LDI hatte einen fraglich pathologischen Befund gezeigt, das LEP einen Normalbefund, die elektroneurographischen Untersuchungen einen pathologischen Befund. Die Devigili-Kriterien für eine reine SFN waren nicht erfüllt, diagnostiziert worden war eine gemischte SFN/LFN.

Der zweite Patient zeigte eine normale IENF. Bei diesem Patienten war eine vollständige QST durchgeführt worden mit pathologischem Ergebnis für eine gemischte SFN/LFN, ein LDI oder LEP waren nicht durchgeführt worden, die elektroneurographischen Untersuchungen hatten einen pathologischen Befund gezeigt. Die Devigili-Kriterien für eine reine SFN waren nicht erfüllt, diagnostiziert worden war eine LFN.

3.12.6 Korrelationen der gestellten Diagnosen mit den Devigili-Kriterien

Im 2-Jahres-Untersuchungszeitraum erfüllten 6 von 52 Patienten die Kriterien nach Devigili 2008 für die Diagnosestellung einer reinen SFN. Bei allen 6 Patienten wurde in der QST eine gemischte SFN/LFN befundet, darüber hinaus zeigten 3 der 6 Patienten Hinweise für eine LFN in der ENG.

Entsprechend der klinischen und apparativen Diagnostik wurde im 2-Jahres-Untersuchungszeitraum lediglich bei einem Patienten die Diagnose einer reinen SFN gestellt, hier auf Basis eines pathologischen LDI. Bei diesem Patienten waren die Devigili-Kriterien nicht erfüllt, da keine klinischen Zeichen einer Schädigung der dünnen Fasern vorlag bei gleichzeitigen Hinweisen auf eine Schädigung der dicken Fasern.

Abschliessend ist anzumerken, dass auf eine statistische Berechnung der Korrelationen aufgrund der kleinen Fallzahlen der zu korrelierenden Ergebnisse verzichtet und sich auf eine reine Beschreibung beziehungsweise Nennung der Ergebnisse reduziert wurde.

4 Diskussion

4.1 Methodenkritik

4.1.1 Durchführung der Datenerhebung

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Datenerhebung aus im klinischen Alltag erhobenen Befunden und Schlussfolgerungen. An der Erhebung der Anamnesen, Befunde und Diagnosestellung waren mehrere Personen beteiligt. Obwohl es im Zentrum für Schmerzmedizin diverse Standards und interne Absprachen bezüglich der Anamneseerhebungen und klinischen sowie apparativen Untersuchungen gibt, kann nicht sichergestellt werden, ob zu jeder Zeit dementsprechend gehandelt wurde.

Die retrospektive Erhebung der Daten fusste auf einer Datenbankanalyse mit dem Ziel der Erfassung aller in den Jahren 2012 und 2013 im Zentrum für Schmerzmedizin diagnostizierten Polyneuropathien und Small fibre Neuropathien. Patienten, die zwar mit dem Verdacht auf eine Polyneuropathie untersucht worden waren, bei denen aber die Verdachtsdiagnose nicht bestätigt werden konnte, wurden somit nicht erfasst. Daher ist es nicht möglich, die Gesamtheit der im Rahmen einer im Zentrum für Schmerzmedizin durchgeführten Polyneuropathiediagnostik durchgeführten Untersuchungen zu erfassen und auch nicht möglich, gegebenenfalls falsch negativ beurteilte Patienten zu identifizieren. Auch ist es daher nicht möglich, die Gesamtzahl Polyneuropathie spezifischer apparativer Untersuchungen im Untersuchungszeitraum einzuschätzen.

4.1.2 Diagnosestellung

Die in der klinischen Routinearbeit erhobenen Befunde und gestellten Diagnosen wurden unverändert und ungeprüft übernommen. Es erfolgte keine Kontrolle und gegebenenfalls Neubefundung, Neubeurteilung und danach angepasste Diagnosestellung. Es ist somit keine Kontrolle erfolgt, ob entsprechend Leitlinien und interner Standards sowie Absprachen gearbeitet wurde, dies wird somit also vorausgesetzt. Somit ist diesbezüglich auch keine Qualitätsprüfung möglich.

4.2 Beurteilung der Befunde

4.2.1 Demographische Daten

Im 2-Jahres-Untersuchungszeitraum wurde bei 52 Patienten die Diagnose einer Polyneuropathie oder SFN gestellt. Bei einer Zahl von 1287 Erstgesprächen im Zentrum für Schmerzmedizin im gleichen Zeitraum ergibt dies einen ungefähren Anteil von 4%, was ungefähr

auch dem Anteil publizierter epidemiologischer Daten in der Gesamtbevölkerung entspricht [9]. Hierbei zeigte sich im Geschlechterverhältnis ein leichtes Überwiegen der 28 weiblichen Patienten (53,8%) zu 24 männlichen Patienten (46,2%). Hier liegen für die Gesamtbevölkerung keine epidemiologischen Daten vor. Der Vergleich der Daten für 2012 und 2013 zeigt keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Jahren sowohl bezüglich der Anzahl der diagnostizierten Patienten als auch des Geschlechterverhältnisses. Dies spricht für eine gute Vergleichbarkeit der Daten exponiert auf längere Zeiträume als die 2 untersuchten Jahre.

Es ergibt sich geschlechtsunabhängig für den Untersuchungszeitraum ein Altersdurchschnitt von 60,71 Jahren (SA 14, 67) bei einem Range zwischen 23 und 88 Jahren. Dies entspricht den in der Literatur genannten Angaben, dass die Polyneuropathie meist eine Erkrankung des höheren Lebensalters ist [9], aber durchaus auch in Einzelfällen jüngere Patienten betroffen sein können [9, 19]. Der Vergleich der Daten für 2012 und 2013 zeigt auch hier keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Jahren sowohl bezüglich des Alters der Patienten als auch des Geschlechterverhältnisses. Bezüglich letzterem finden sich in der Literatur wiederum keine Angaben. Die Befunde sprechen jedoch auch hier für eine gute Vergleichbarkeit der Daten exponiert auf längere Zeiträume als die 2 untersuchten Jahre.

Für den gesamten 2-Jahres-Untersuchungszeitraum erfolgte die Zuweisung zur neurologischen Diagnostik in etwa 80% der Fälle explizit zu einer Polyneuropathieabklärung. Dies entspricht durchaus den Angaben der Literatur, dass eine Polyneuropathie in einer grossen Zahl der Fälle anhand anamnestischer Angaben und einer klinischen Untersuchung bereits auffällig werden kann [8]. Diese hohe primäre „Trefferzahl“ spiegelt aber möglicherweise auch den Umstand wieder, dass eine grundlegende neurologische Untersuchung und Befunderhebung entsprechend der Untersuchungsstandards (Dokument 32.882-AA) des ZSM bereits bei der Erstuntersuchung erfolgt, unabhängig von der primären Fachausrichtung des Erstuntersuchers und hier auch regelmässig abteilungsinterne Weiterbildungen erfolgen.

4.2.2 Anamnestische Daten

Im 2-Jahres-Untersuchungszeitraum gaben 29 von 52 Patienten ausschliesslich Fuss-schmerzen (55,8%), 4 Patienten Hand- und Fuss-schmerzen (7,7%), 3 Patienten ausschliesslich Handschmerzen (5,8%) und 16 Patienten (30,8%) andere Schmerzorte an. Damit finden sich bei 69,2% der Patienten distale Schmerzorte mit einem deutlichen Überwiegen der Füsse. Dies entspricht gut den Vorstellungen der Polyneuropathie für eine generalisierte Erkrankung der peripheren Nervenfasern mit häufig distalen Beginn der Beschwerden im Sinne einer Längenabhängigkeit der versorgenden peripheren Nerven [4]. Im Vergleich der beiden

Jahre gab es bezüglich der distalen erstgenannten 3 Orte keine wesentliche Abweichung der Verteilung. Bezüglich anderer Schmerzorte ist jedoch ein Verhältnis von 5 (2012) zu 11 (2013) festzustellen, so dass - absolut gesehen - im Jahr 2013 weniger der Patienten Schmerzen an den typischen Lokalisationen angegeben hatten. Eine plausible Erklärung hierfür lässt sich aus den vorhandenen Daten nicht postulieren.

Für den 2-Jahres-Untersuchungszeitraum ergeben sich bezüglich der Beschwerdedauer (Schmerzen oder andere Beschwerden im Sinne von Plus- oder Minus-Symptomen), dass 71,2% der untersuchten Patienten Schmerzen seit mindestens 2 Jahren und noch immerhin 48,1% der Patienten Schmerzen seit mehr als 5 Jahren beklagten. Die lange Latenz von Beschwerdebeginn bis zur Diagnostik entspricht auch den Angaben, die sich in der Literatur finden [8].

Bei den Taubheitsgefühlen in den Händen und den Füßen zeigt das hier erfasste Patienten-klientel die für periphere Neuropathien typischen sensorischen Plus- und Minussymptome [6], wobei sich ein deutliches Überwiegen der Plus-symptome ergibt.

Brennende Schmerzen gaben 76,9%, stechende Schmerzen 25%, drückende Schmerzen 7,7%, ziehende Schmerzen 11,5%, elektrisierende Schmerzen 23,1%, einschiessende Schmerzen 21,2% und andere Schmerzcharaktere 21,2% der Patienten an (Möglichkeit von Mehrfachnennungen sowohl bezüglich des Ortes (Hand/Fuss) als auch der Qualitäten). Dies zeigt exemplarisch das häufige Auftreten von Schmerzen bei Patienten mit Polyneuropathie einerseits und deren neuropathische Qualität andererseits und deckt sich ebenfalls gut mit bereits publizierten Daten [1].

Zusammengefasst kann festgestellt werden, dass die anamnestischen Daten mit der bei allen Patienten getroffenen Diagnose einer PNP oder SFN gut konform gehen, und dass bereits eine ausführliche und zielgerichtete Anamneseerhebung häufig in die richtige Verdachtsdiagnose denken lässt.

4.2.3 Klinische Untersuchung

4.2.3.1 Sensibilität

Die klinische Untersuchung der Sensibilität erfasst Funktionsstörungen der dicken myelinisierten A β -Fasern ebenso wie die der dünn myelinisierten A δ -Fasern und unmyelinisierten C-Fasern [4].

Bezüglich der Ästhesie wurden im 2-Jahres Untersuchungszeitraum 61,5% der Patienten auffällig befundet, ein Vergleich der beiden untersuchten 1-Jahres-Zeiträume zeigt hier keine

wesentlichen Unterschiede. Es überwiegen Minus-Symptome deutlich mit 74,4% der Gesamtnennungen. Bei den Plus-Symptomen überwiegt mit 54,5% das Symptom der Hyperästhesie vor Allodynie und Dysästhesie. Dies könnte darauf hinweisen, dass Hyperästhesie, also eine Überempfindlichkeit der Berührungsempfindung, als Vorstufe zu sehen ist zu Dysästhesie, also einer unangenehm empfundenen Sensation bei leichter Berührung und Allodynie, einer Schmerzempfindung bei nicht schmerzhaften Reizen. Bezüglich der anatomischen Verteilung überwiegen die Füße deutlich mit 74,4% der Nennungen. Dies geht konform mit der Annahme einer längenabhängigen Betroffenheit der Nerven bei Polyneuropathien und SFN [4].

Bezüglich der Thermästhesie wurden im 2-Jahres Untersuchungszeitraum 80,8% der Patienten als auffällig dokumentiert, ein Vergleich der beiden untersuchten 1-Jahres-Zeiträume zeigt hier keine wesentlichen Unterschiede. Es überwiegen Minus-Symptome sehr deutlich mit 94,8% der Gesamtnennungen. Bezüglich der anatomischen Verteilung überwiegen die Füße deutlich mit 65,5% der Nennungen. Die Ergebnisse gehen konkordant zu denen der Ästhesie, die möglichen Erklärungsansätze greifen auch hier [4].

Bezüglich der Algesie wurden im 2-Jahres Untersuchungszeitraum 78,8% der Patienten als auffällig dokumentiert, ein Vergleich der beiden untersuchten 1-Jahres-Zeiträume zeigt hier keine wesentlichen Unterschiede. Es überwiegen Plus-Symptome sehr leicht mit 51,6% der Gesamtnennungen. Ein Erklärungsansatz hierfür lässt sich nicht finden. Aber die Daten wurden vergleichbar auch in anderen Untersuchungen berichtet [1]. Bezüglich der anatomischen Verteilung überwiegen die Füße mit 58,1% der Nennungen. Dieses Ergebnisse geht wiederum konkordant zu denen der Ästhesie und Thermästhesie, die möglichen Erklärungsansätze greifen dementsprechend auch hier [4].

Bezüglich der Warm/Kalt-Diskrimination wurden im 2-Jahres Untersuchungszeitraum 70,5% der Patienten als auffällig befundet, ein Vergleich der beiden untersuchten 1-Jahres-Zeiträume zeigt auch hier keine wesentlichen Unterschiede. Eine Diskriminationsminderung an den Händen wurde bei 10 Patienten dokumentiert, an den Füßen bei 29 Patienten. Bezüglich der anatomischen Verteilung überwiegen die Füße mit 74,4% der Nennungen. Dieses Ergebnisse geht erneut konkordant zu denen der oben genannten Ergebnisse der sensiblen Untersuchungsbefunde, die möglichen Erklärungsansätze greifen erneut auch hier [4].

Zusammenfassend lässt sich bezüglich der Untersuchungsbefunde der Sensibilität feststellen, dass zum einen Negativsymptome überwiegen, zum anderen die Füße deutlich häufiger betroffen sind als die Hände. Die möglichen Erklärungsansätze wurde bereits genannt.

Entsprechend der Definition des Begriffes Polyneuropathie als eine Erkrankung aller peripheren Nervenanteile mit unterschiedlicher Verteilung zeigen sich Störungen aller Nervenfasertypen [5].

4.2.3.2 *Reflexe*

Die klinische Untersuchung der Muskeleigenreflexe erfasst Funktionsstörungen der dicken myelinisierten A α -Fasern als afferenten Teil des Reflexbogens aus den Muskelspindeln ebenso wie die der dicken myelinisierten A α -Fasern als efferenten Teil des Reflexbogens zu den Antwortmuskeln [4].

Im 2-Jahres-Untersuchungszeitraum waren die Reflexe BSR und/oder ASR bei 23,1% der Patienten als pathologisch im Sinne von „fehlend“ befundet worden, bei keinem Patienten im Sinne von „herabgesetzt“. Ein Vergleich der beiden untersuchten 1-Jahres-Zeiträume zeigt hier keine wesentlichen Unterschiede. Bei 80% mit fehlendem BSR waren auch die ASR als fehlend dokumentiert worden. Bezüglich der anatomischen Verteilung überwiegen die ASR (untere Extremitäten) mit 73,3% der Nennungen. Dies ist vergleichbar mit den Befunden der Sensibilität. Ein Erklärungsansatz geht konform mit dem der Sensibilitätsuntersuchungen. Auffällig ist der Umstand, dass bei keinem der Patienten eine herabgesetzte Reflexantwort dokumentiert wurde. Dies ist aus eigener Erfahrung möglicherweise dem Umstand geschuldet, dass in der klinischen neurologischen Routinediagnostik insbesondere auf Seitendifferenzen und ein- oder beidseitige Ausfälle der Reflexe geachtet wird mit entsprechender Dokumentation, weniger aber auf eine symmetrische Herabsetzung, was eher in Richtung einer Normvariation gedeutet wird.

4.2.3.3 *Pallästhesie*

Die klinische Untersuchung der Pallästhesie erfasst Funktionsstörungen der dicken myelinisierten A β -Fasern [4].

Die Untersuchung der Vibrationsempfindlichkeit wurde im 2-Jahres-Untersuchungszeitraum bei 65,4% der Patienten als pathologisch eingeschätzt. Ein Vergleich der beiden untersuchten 1-Jahres-Zeiträume zeigt auch hier keine wesentlichen Unterschiede. Bezüglich der anatomischen Verteilung überwiegen die Füße mit 78,9% der Nennungen. Dies ist vergleichbar mit den Befunden der Sensibilitäts- und Reflexuntersuchungen. Ein Erklärungsansatz geht konform mit dem der Sensibilitätsuntersuchungen. Nur 1 Patient von 8 (12,5%) mit einer Pallhypästhesie zeigte lediglich Symptome an den Händen. Auch dies weist auf ein initiales Betroffensein zunächst der längeren peripheren Nervenbahnen zu den Füßen hin und erst bei

fortschreitendem Krankheitsverlauf eine Mitbeteiligung der kürzeren Bahnen zu den Händen [4].

4.2.4 Elektroneurographie

Im untersuchten 2-Jahreszeitraum wurden bei 86,5% der Patienten mit der Diagnose einer Polyneuropathie oder Small fibre Neuropathie elektroneurographische Untersuchungen durchgeführt mit 35 pathologischen und 10 normalen Befunden. Von den 35 elektroneurographisch pathologisch befundeten Patienten wurden nach dem QST 2 Patienten als SFN, 15 Patienten als gemischte SFN/LFN, 1 Patient als LFN und 1 Patient als Normalbefund befundet. Von insgesamt 10 elektroneurographisch unauffällig befundeten Patienten wurden nach dem QST 9 Patienten als gemischte SFN/LFN, 1 Patient als LFN und kein Patient als Normalbefund befundet.

Die Elektroneurographie gehört ZSM-intern zum vereinbarten Untersuchungswerkzeug sowohl in der PNP- als auch in der SFN-Diagnostik. Es handelt sich um eine Untersuchungsmethode der dicken myelinisierten motorischen und sensiblen Nervenfasern. Hintergrund des Einsatzes in der SFN-Diagnostik ist der mögliche Ausschluss einer neben nur dünne Fasern betreffenden Neuropathie auch die zusätzlich die dicken Fasern betreffende Pathologie, dann im Sinne einer gemischten SFN/LFN. Der Einsatz der Neurographie in der Diagnostik peripherer Neuropathien gilt auch als allgemeiner Standard [8, 63]. Von daher ist es verwunderlich, dass immerhin 7 von 52 Patienten (13,5%) mit der Diagnose einer Polyneuropathie nicht elektroneurographisch untersucht worden waren. Von den hier dargestellten Untersuchungsmethoden zielt lediglich noch die QST auf die Untersuchung der dicken Fasern ab, neben der gleichzeitigen Erfassung der dünnen Fasern [42]. Von den 7 nicht elektroneurographisch untersuchten Patienten wurden 3 mit der QST untersucht, hier wurde bei allen 3 Patienten eine gemischte SFN/LFN diagnostiziert. Bei den übrigen 4 Patienten beruht die Diagnose lediglich auf anamnestischen Angaben, bei 3 dieser Patienten lag ein Diabetes mellitus vor, der als ursächlich angenommen wurde, beim vierten Patienten wurde die Genese als unklar beschrieben.

Von den 35 in der Elektroneurographie pathologisch befundeten Patienten wurden 19 auch mittels QST untersucht. Bei 16 Patienten (45,7%) wurde eine LFN oder gemischte SFN/LFN befundet. Alle elektroneurographisch unauffällig befundeten Patienten zeigten eine auffällige QST für eine LFN oder gemischte SFN/LFN, so dass hier bei keinem Patienten eine Übereinstimmung festzustellen war. Diese Befundkonstellationen zeigen deutlich die Grenzen der Aussagekraft der Einzelbefunde. Daher wird auch in der Literatur immer wieder auf die Not-

wendigkeit der Zusammenschau aller erhobenen Befunde zur Diagnosestellung der Polyneuropathien verwiesen [9, 64-66].

4.2.5 QST

Im untersuchten 2-Jahreszeitraum wurden bei 61,5% Patienten mit der Diagnose einer Polyneuropathie QST durchgeführt mit 29 pathologischen, 2 grenzwertigen und einem normalen Befund. Bei insgesamt 2 Patienten wurde eine SFN, bei 27 eine gemischte SFN/LFN und bei 2 Patienten eine LFN befundet.

Bei den beiden als SFN befundenen Patienten war die ENG als pathologisch beurteilt worden. Beim ersten Patienten war im LDI ein fraglich pathologischer Befund, in den LEP ein unauffälliger Befund und in der Hautbiopsie eine reduzierte IENF beschrieben worden. Beim zweiten Patienten waren LDI, LEP und Hautbiopsie nicht durchgeführt worden. Beide Patienten erhielten die Diagnose einer gemischten SFN/LFN, beim Ersten wurde eine Kollagenose als ursächlich angenommen, beim Zweiten blieb die Diagnose unklar. Die QST-Befund und die gestellten Diagnosen stimmen bei beiden Patienten nicht überein. Bei beiden Patienten war für die Diagnosestellung der gemischten SFN/LFN die pathologisch befundene ENG entscheidend. Der auffällige LDI Befund und gleichzeitig unauffällige LEP-Befund beim ersten Patienten widersprechen sich nicht zwangsläufig, da unterschiedliche Nervenfasertypen untersucht werden [49, 67]. Die reduzierte IENF der Hautbiopsie spricht beim ersten Patienten für eine SFN, ist aber ebenso möglich bei einer gemischten SFN/LFN [55, 68]. Beim zweiten Patienten wurden weitere auf den Nachweis einer SNF zielende apparative Untersuchungen nicht durchgeführt.

Von den 27 als gemischte SFN/LFN befundenen Patienten waren bei 24 eine ENG durchgeführt worden, bei 15 hiervon mit pathologischer Befundung. Ein LDI war bei 9 durchgeführt worden, bei 4 hiervon mit pathologischer Befundung. Bei 2 war ein LEP durchgeführt worden, jeweils mit pathologischer Befundung. Bei einem war eine Hautbiopsie mit unauffällig befundeter IENF durchgeführt worden. Diagnostiziert worden waren 25 dieser Patienten als gemischte SFN/LFN, 2 als reine LFN. Die Genese wurde bei 14 Patienten als unklar, bei 3 Patienten als diabetisch beschrieben, bei den übrigen Patienten mit jeweils anderen Grunderkrankungen. Der QST-Befund und die letztlich vergebenen Diagnose zeigen bei den als gemischte SFN/LFN befundenen und diagnostizierten Patienten eine mit 92,6 % hohe Übereinstimmung. Betrachtet man die zusätzliche durchgeführte Diagnostik, zeigt sich jedoch, dass die am Ende vergebene Diagnose offensichtlich häufig auf der QST basierte, da im-

merhin 9 von 24 durchgeführten ENG-Untersuchungen (37,5%) als unauffällig befundet worden waren. Auf welcher Basis die letztlich als reine LFN diagnostizierten Patienten fussten, ist aus den Daten nicht ersichtlich.

Bei den beiden als LFN befundenen Patienten war die ENG bei einem als pathologisch, bei zweiten Patienten als unauffällig gewertet worden. LDI, LEP und Hautbiopsie waren bei keinem der Patienten durchgeführt worden. Diagnostiziert wurde bei einem Patienten eine LFN, beim zweiten eine gemischte SFN/LFN, die Genese war auf einen Vitamin B12-Mangel zum einen und einer entzündlichen Ursache zum anderen zurückgeführt worden. Der QST-Befund und die gestellte Diagnose stimmen nur bei einem von diesen 2 Patienten überein. Beim ersten Patienten fusst die Diagnose aus der Kombination aus QST-Befund und ENG-Befund und wirkt in sich schlüssig. Beim zweiten Patienten widersprechen sich QST-Befund und unauffälliger ENG-Befund; letztlich ist aus den Unterlagen nicht zu eruieren, worauf die vergebene Diagnose der gemischten SFN/LFN fusst.

Die als unauffällig befundene QST war im LDI und in der ENG als pathologisch gewertet worden, LEP und Biopsie waren nicht durchgeführt worden. Diagnostiziert worden war eine gemischte SFN/LFN diabetischer Genese. Der QST-Befund und die letztendlich vergebene Diagnose stimmen nicht überein; die Diagnose fusst letztlich auf der Kombination des auffälligen LDI und der auffälligen ENG trotz unauffälligem QST.

Die QST ist eine sehr umfangreiche Testbatterie, die eine Bewertung der Funktionen dick myelinisierter A β -Fasern, dünn myelinisierter A δ -Fasern sowie markloser C-Fasern mit deren Projektionswegen ins Gehirn ermöglicht [40]. Damit ermöglicht sie Aussagen sowohl zur Funktion von Large Fibres wie auch Small Fibres, der Befund gibt entsprechend auch dezidierte Aussagen zur Vereinbarkeit mit einer SNF, LFN oder gemischten SFN/LFN. Es handelt sich um eine formalisierte und standardisierte klinische Sensibilitätsprüfung mit kalibrierten Reizen [69]. Das Konzept einer Mechanismen basierten Schmerzdiagnostik durch Verwendung des QST geht von der Annahme aus, dass die Veränderung von Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen indirekt auf zugrundeliegende neurobiologische Mechanismen hinweist. Allerdings ist die solchermaßen durchgeführte Interpretation von QST-Befunden bislang nicht unbedingt allgemein akzeptiert, da nicht klar ist, ob möglicherweise dieselben klinischen Zeichen wie beispielsweise eine Hitzehyperalgesie nicht durch verschiedene Mechanismen ausgelöst werden oder ob ein einzelner Mechanismus mehrere klinische Zeichen hervorrufen kann [70]. Und nicht zuletzt ist auch zu bedenken, dass es sich um ein psychophysisches, also eine subjektives Verfahren, handelt und somit die Mitarbeit des Patienten eine entscheidende Rolle spielt. Möglicherweise erklärt sich so auch die doch von Devigili et al. 2008 [1] mit 46% recht niedrige Sensitivität in der Diagnostik der SFN. Eine hohe Korrela-

tion zwischen auffälligem QST und reduzierter IENF von 93% ermittelten jedoch Scherens et al. 2009 [66]. QST-Befunde können somit nach aktuellem Stand am ehesten als ergänzendes Werkzeug zur Diagnosefindung in der Neuropathiediagnostik neben anderen „objektiven“ Verfahren wie ENG, LDI, LEP oder Hautbiopsien [42, 66, 71]. gesehen werden. Dies zeigen auch unsere oben dargelegten eigenen Befunde recht gut.

4.2.6 LDI

Im untersuchten 2-Jahreszeitraum wurden bei 26,9% der Patienten mit der Diagnose einer Polyneuropathie LDI-Untersuchungen durchgeführt, wobei 6 Patienten als pathologisch, 1 Patient als fraglich pathologisch und 7 Patienten als normal beurteilt wurden.

Von den 6 pathologisch befundeten Patienten waren in der QST 4 Patienten als gemischte SFN/LFN und 1 Patient als normal beurteilt worden. Bei keinem der 6 Patienten war ein LEP oder eine Hautbiopsie durchgeführt worden. Die Genese der PNP war bei 3 Patienten mit diabetisch und bei 3 Patienten als unklar beschrieben worden.

Die als fraglich pathologisch bewertete LDI-Untersuchung war in der (auf die Thermotestung reduzierte) QST als SFN beurteilt worden. Das LEP war hier als normal beurteilt worden. Die Hautbiopsie hatte eine reduzierte IENF gezeigt. Diagnostiziert worden war eine gemischte SFN/LFN. Die Genese war auf ein Ehlers-Danlos-Syndrom zurückgeführt worden.

Von den 7 in der LDI-Untersuchung als normal beurteilten Patienten waren in der QST 5 Patienten als gemischte SFN/LFN beurteilt worden. Bei einem der 7 Patienten war ein LEP durchgeführt und als pathologisch gewertet worden. Bei keinem der 7 Patienten war eine Hautbiopsie durchgeführt worden. Die Genese war bei 2 Patienten als diabetisch, bei 2 Patienten als unklar beschrieben worden, bei den weiteren 3 Patienten je einmal auf eine Kollagenose, auf einen Alkoholabusus und auf einen Vitamin B12- Mangel zurückgeführt worden.

Damit ergibt sich ein recht diffuses Bild, die Validität der Befunde ist schwierig einzuschätzen. Dies könnte möglicherweise darauf zurückzuführen sein, dass mit dem LDI lediglich ein Teil der dünnen Fasern, namentlich die C-Fasern untersucht werden, die nicht bei jeder SFN gleich oder gleich stark zu A δ betroffen sein müssen.[72] Auch ist nicht beschrieben, welchen Grad ein Verlust von C-Fasern erreichen muss, um eine reduzierte Flare-Reaktion zu erreichen. Und schliesslich muss auch aus eigener Erfahrung erwähnt werden, dass die Beurteilung insbesondere im Grenzwertbereich zwischen normal und pathologisch nicht immer leicht fällt, da durch den Befunder rein nach optisch zu erfassenden Kriterien festgelegt wird,

ob eine (ausreichende) Flare-Reaktion festzustellen ist. Ein standardisiertes Analyseverfahren existiert bisher nicht, wenngleich Versuche diesbezüglich stattfinden [73].

Diese Einschränkungen spiegeln sich wohl auch darin nieder, dass das LDI überwiegend klinischen Forschungsanwendungen vorbehalten bleibt und bisher auch nicht Einzug gehalten hat den täglichen klinischen Gebrauch oder in Guidelines zur Diagnostik neuropathischer Schmerzen oder Polyneuropathien.[38] Als Ergänzung zur QST und/oder Hautbiopsie könnte es in unklaren Fällen jedoch möglicherweise zusätzliche wertvolle Hinweise geben, insbesondere bei Patienten mit gestörter Glucosetoleranz oder diabetischer Stoffwechsellaage als vermutete Genese neuropathischer Beschwerden.[11, 74]

4.2.7 LEP

Im untersuchten 2-Jahreszeitraum wurden bei 5,8% der Patienten mit der Diagnose einer Polyneuropathie LEP-Untersuchungen durchgeführt, wobei 2 Patienten als pathologisch, und 1 Patient als normal beurteilt wurden.

Von den 2 als pathologisch gewerteten Patienten wurden beide in der QST als gemischte SFN/LFN befundet. Bei einem dieser Patienten war ein LDI durchgeführt worden, welches als normal beurteilt wurde. Eine Hautbiopsie wurde bei keinem der beiden Patienten durchgeführt. Die Genese war bei diesen beiden Patienten je einmal auf eine Kollagenose sowie auf einen Alkoholabusus zurückgeführt worden.

Der als Normalbefund gewertete Patient wurde in der QST als SFN befundet, im LDI als fraglich pathologisch. Die Hautbiopsie hatte eine reduzierte IENF gezeigt. Die Genese war hier auf ein Ehlers-Danlos-Syndrom zurückgeführt worden.

Die geringe Zahl von 3 mit dieser Methode untersuchten Patienten spiegelt zum einen den Umstand wieder, dass dieses Verfahren in der Diagnostik der Polyneuropathien entsprechend der Vereinbarungen zur PNP-Diagnostik des Zentrums für Schmerzmedizin lediglich unter fakultativ aufgeführt ist. Zum anderen gelingt es aufgrund dieser kleinen Fallzahl nicht, zuverlässig belastbare Hinweise für die Validität des Verfahrens in der Polyneuropathiediagnostik des Zentrums für Schmerzmedizin zu erhalten. Es ist zwar festzustellen, dass schon bei den 3 durchgeführten Untersuchungen im Vergleich zu den anderen auf eine SFN zielenden Verfahren QST, LDI und Hautbiopsie auf den ersten Blick kaum konsistente Übereinstimmungen zu finden sind. Dies mag möglicherweise aber auch der Spezifität dieses Untersuchungsverfahrens auf die Untersuchung von A δ -Fasern im Vergleich zur Spezifität des LDI auf die C-Fasern geschuldet sein. So betrachtet schliessen sich die oben zusammengefassten Ergebnisse nicht vollständig aus und geben Raum für Spekulationsmöglich-

keiten. Zu empfehlen wären hier für die Zukunft weitere Untersuchungen mit entsprechend grösserer Fallzahl.

In der Literatur wird die Wertigkeit des Verfahrens bezüglich der PNP- bzw. SFN-Diagnostik divergent beurteilt. Treede et al. 2003 [51] sehen eine Indikation beim Vorliegen von Minuszeichen bezüglich Schmerz und Temperatur im Gegensatz zu Berührung und Wärmesinn, bei Plus-Symptomen wie Hyperalgesie und Allodynie jedoch keine sichere Korrelation. Kagi et al. 1991 [67] beschrieben eine Korrelation der Schwere der Potentialveränderungen mit dem Verlust von dünn myelinisierten Fasern in der Suralisbiopsie und Grad der Hypalgesie. Devigili et al. 2008 [1] stellten jedoch keine Unterschiede in Latenz und Amplitude zwischen Patienten und Kontrollpersonen fest. Agostino et al. 2000 [75] fanden bei diabetischer Polyneuropathie bei 20% auffällige Perceptionsschwellen und bei 38% auffällige LEP-Potentiale sowie mehr pathologische Ergebnisse bei Fussstimulation als bei Handstimulation. Und Truini et al. 2010 [76] beschrieben, dass LEP bei Patienten mit PNP und permanenten Schmerzen eine Amplitudenminderung zeigten im Vergleich zu Patienten ohne Schmerzen bzw. evozierten Schmerzen, was auf eine mögliche axonale Schädigung nocizeptiver Fasern zurückgeführt wurde.

4.2.8 Hautbiopsie

Im 2-Jahre-Untersuchungszeitraum waren 2 Patienten (3,8%) mittels Hautbiopsie zur Bestimmung der IENF untersucht worden. Beide Untersuchungen waren nicht von Seiten des Zentrums für Schmerzmedizin, sondern extern von Seiten der Vor- und Mitbehandler veranlasst worden. Die Originalbefunde lagen in den Akten bei beiden Patienten nicht vor, lediglich ein Verweis auf die Ergebnisse.

Beim Patienten mit beschriebener reduzierter IENF waren die QST pathologisch, das LDI fraglich pathologisch sowie das LEP als unauffällig beschrieben worden, die elektroneurographischen Untersuchungen als pathologisch. Diagnostiziert worden war eine gemischte SFN/LFN. Beim Patienten mit beschriebener normaler IENF war die QST pathologisch beschrieben, LDI und LEP waren nicht durchgeführt worden, die elektroneurographischen Untersuchungen waren als pathologisch eingeordnet worden. Diagnostiziert worden war eine LFN.

Aufgrund der äusserst geringen Fallzahl von 2 von 52 Patienten (3,8%) ist es nicht möglich, die Validität dieses diagnostischen Verfahrens für das Zentrum für Schmerzmedizin einzuschätzen. Es ist jedoch nicht sicher auszuschliessen, dass insgesamt im Untersuchungszeitraum mehr Patienten einer Hautbiopsie zugeführt worden waren, dann jedoch mit negativem

Ergebnis (siehe Methodenkritik). Die beiden erfassten Befunde sind in sich durchaus schlüssig.

Aus welchem Grund die Fallzahl der Hautbiopsien so gering ist, lässt sich nicht ermitteln. Eine Ursache könnte darin liegen, dass die Untersuchung als lediglich fakultativ in der instituteigenen Vereinbarung aufgeführt wird. Eine weitere Ursache dafür wäre möglicherweise, dass die Untersuchung invasiv und extern durchzuführen ist, während 3 nichtinvasive Methoden zur Diagnostik der SNF in Form von QST, LDI und LEP im Institut angeboten werden. Auch muss erwähnt werden, dass die Methode nicht geeignet ist, die Ätiologie einer SFN oder gemischten SFN/LFN zu ermitteln und damit auch eine möglicherweise allfällige Nervenbiopsie zu ersetzen [68]. Denn eine solche führt häufig zu einer ätiologischen Einschätzung [77]. Die Datenlage spräche dennoch für einen grosszügigeren Einsatz dieser Methode: Nach Lauria 2008 [53] beträgt der positive Vorhersagewert der Hautbiopsie in der SFN-Diagnostik 93%, die Spezifität 97%, die Sensitivität zwischen 69 und 82%. Nach Devigili et al. 2008 [1] zeigte die Hautbiopsie zur Ermittlung der IENF eine diagnostische Effizienz von 88,4% im Vergleich 54,6% bei der klinischen Untersuchung und 46,9% bei der QST. Zur Diagnostik der SFN besteht einer hoher Empfehlungsgrad bei niedriger Komplikationsrate [54].

4.2.9 Nervenbiopsie

Im 2-Jahre-Untersuchungszeitraum waren kein Patienten mittels Nervenbiopsie zur Bestimmung der Ätiologie einer Polyneuropathie untersucht worden. Aus welchem Grund diese Untersuchung in der Polyneuropathiediagnostik des Zentrums für Schmerzmedizin keinen Stellenwert hat, lässt sich nicht ermitteln. Eine Ursache könnte analog zur Hautbiopsie darin liegen, dass die Untersuchung als lediglich fakultativ gehandhabt wird. Hinzu kommt möglicherweise der Umstand, dass die Untersuchung extern durchzuführen ist. Eine weitere Ursache könnte darin liegen, dass die Untersuchung invasiv und durchaus mit Nebenwirkungen gehaftet ist [78]. Befürworter der Durchführung einer Nervenbiopsie führen unter anderem ins Felde, dass es durchaus eine Reihe von Polyneuropathien gibt, bei denen das Ergebnis einer Nervenbiopsie zu zielführenden Therapieänderungen führt, insbesondere bei Neuropathien mit pathologischen Ablagerungen (beispielsweise Amyloidneuropathien), Vasculitiden und diverse immunvermittelte Neuropathien [79]. Kritiker halten unter anderem dagegen, dass Nervenbiopsien in Anbetracht verbesserter Diagnosemöglichkeiten in Human-genetik, Labor und Bildgebung nur in Ausnahmefällen indiziert seien [80]. Auch ist zu berücksichtigen, dass Veränderungen des distalen N. suralis nicht unbedingt repräsentativ für eine rein motorische Neuropathie oder eine arbeitsbetonte Läsion sind., Das Ausmass der entzündlichen Veränderungen im distal gelegenen N. suralis könnte dann deutlich geringer ausfallen wie in proximaleren Nervenabschnitte, die nicht biopsisch zugänglich sind [60]. Maack et

al. 2014 berichteten wiederum, dass in Ihrer Untersuchung ein Drittel der Patienten mit einer chronischen distal symmetrischen Polyneuropathie mittels Nervenbiopsie eine therapierrelevante Diagnose erhielten [77].

Wenn man entsprechend der Ausführungen bedenkt, dass bei 44,2% der in den Jahren 2012 und 2013 im Zentrum für Schmerzmedizin diagnostizierten Polyneuropathien die Genese dieses Krankheitsbildes mit Abschluss der Diagnostik unklar blieb, könnte eine bedarfsweise durchgeführte Nervenbiopsie diese Rate gegebenenfalls doch steigern helfen.

4.2.10 Labor

Bei 17 von insgesamt 28 Patienten, bei denen im 2 Jahres-Untersuchungszeitraum im Zentrum für Schmerzmedizin Laboruntersuchungen durchgeführt worden waren, wurden auf die Polyneuropathiegenese hinweisende Befunde beschrieben. Bei einem Patienten war eine Laboruntersuchung dem Hausarzt empfohlen worden, die daraus resultierenden Ergebnisse waren in der Patientenakte nicht dokumentiert. Damit wurden nur bei etwa der Hälfte der Patienten (53,8%) mit der Diagnose einer Polyneuropathie Laboruntersuchungen durchgeführt. Dieser niedrige Wert erklärt sich möglicherweise aus dem Umstand, dass bei einer vorbekannten Störung wie einem Diabetes mellitus diese bei Nachweis einer (Poly)neuropathie per se als ursächlich angenommen wurde. Bei diesem Vorgehen wird allerdings die Möglichkeit verpasst, eine weitere bisher nicht vorbekannte Störung zu identifizieren. Von den durchgeführten Untersuchungen führten 60,7% zu einer laborchemisch erfassbaren Störung, die mit dem Auftreten einer Polyneuropathie korrelieren kann, so dass eine diagnostische Zuordnung möglich wurde (siehe Kapitel 4.2.11.1). Bei insgesamt 44,2% der als Polyneuropathie im Zentrum für Schmerzmedizin diagnostizierten Patienten konnte keine zur Störung führende Grunderkrankung ermittelt werden. Somit kann durchaus postuliert werden, dass bei breiterem Einsatz der laborchemischen Untersuchungen im ZSM die Rate ursächlich für die PNP anzunehmenden Störungen verbessert werden könnte.

4.2.11 Diagnosen

4.2.11.1 Diagnosen entsprechend Routinediagnostik am ZSM

Die Diagnose einer (schmerzhaften) Polyneuropathie ergibt sich nach den Europäischen Leitlinien zur Diagnostik neuropathischer Schmerzen [81] aus der Trias:

- A. *anamnestische Angaben bezüglich der Schmerzen oder anderer sensorische Phänomene in einer neuroanatomisch plausiblen Verteilung (beispielsweise distal symmetrisch*
- B. *klinische Untersuchung mit Nachweis von sensorischen Negativ- und/oder Positivzeichen in einer neuroanatomisch plausiblen Verteilung (beispielsweise distal symmetrisch)“*

- C. *apparative Diagnostik mit Nachweis einer Krankheit oder Läsion des somatosensorischen Systems, welche nach der neuen Definition der Internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP) Ursachen neuropathischer Schmerzen sind [23].*

Diese Kriterien finden in der Diagnostik des ZSM Anwendung und bilden damit die Basis der in dieser Arbeit zugrunde gelegten Diagnosen.

Im 2-Jahres-Untersuchungszeitraum wurde 1 Patient mit einer reinen SFN, 15 Patienten mit einer reinen LFN und 34 Patienten mit einer gemischten SFN/LFN diagnostiziert, bei 2 Patienten wurde diesbezüglich keine Stellung genommen aufgrund fehlender eigener Diagnostik. Damit wurde lediglich bei 1,9% der Polyneuropathien die Diagnose einer reinen SFN, bei 28,8% die einer reinen LFN und bei 65,38% die einer gemischten SFN/LFN gestellt. Bei 23 von 52 Patienten (44,2%) blieb die Genese der Polyneuropathie mit Abschluss der Diagnostik unklar, bei den übrigen 29 Patienten wurden folgende Ursachen postuliert: Diabetes mellitus (14), Alkohol (4), Kollagenosen (3), Vitamin B12 Mangel (2), entzündlich (2), gestörte Glucose-Toleranz (1), Folsäuremangel (1), Sjögren-Syndrom (1), andere rheumatische Erkrankungen (1). Damit liegt die Aufklärungsrate unter der in der Literatur angeführten Rate von etwa zwei Drittel trotz sorgfältig durchgeführter Diagnostik [8]. Bezüglich der ätiologisch anzunehmenden Diagnosen liegt der Diabetes mellitus einschliesslich gestörter Glucosetoleranz mit 15 von 29 Patienten (51,7%) weit vorne, gefolgt von alkoholtoxischer Genese (13,8%), Kollagenosen (10,3%) und anderen mit jeweils weniger als 10%. Auch diese Verteilungen entsprechen durchaus den in der Literatur beschriebenen Verteilungen der Ätiologie peripherer Neuropathien nicht traumatischer Genese [8].

4.2.11.2 *Diagnosen entsprechend der Kriterien nach Devigili*

Devigili et al. 2008 [1] ermittelten entsprechend Ihrer eigenen Diagnosekriterien aus einer Gesamtzahl von 486 gescreenten Patienten mit der Zuweisungsverdachtsdiagnose einer sensorischen Neuropathie 150 Patienten, die den Einschlusskriterien dieser Studie entsprechen, von denen letztendlich 67 Patienten (44,7%) mit einer reinen SFN im Vergleich zu 57 Patienten (38%) mit einer LFN oder gemischten SFN/LFN klassifiziert wurden. Bei 26 Patienten (17,3%) waren keine Hinweise für eine Polyneuropathie oder SFN entsprechend der durchgeführten Diagnostik ermittelt wurden. Damit waren 67 von 124 Patienten (54%) mit der Diagnose einer Neuropathie als reine SFN klassifiziert worden. Die als reine SFN klassifizierten Patienten fussten zu 43,3% auf der Kombination „klinische Zeichen einer Störung der dünnen Faser + reduzierte IENF in der Hautbiopsie“ zu 37,3% aus der Kombination „pathologisches QST + reduzierte IENF in der Hautbiopsie“, zu 11,9% auf der Kombination „klinische Zeichen einer Störung der dünnen Fasern + pathologisches QST“ und zu 7,5% auf

der Kombination aller 3 Merkmale. Bei 41,8% blieb die Ätiologie initial unklar, nach 2 Jahren in der Verlaufsbeobachtung noch bei 25%, wobei bei 13% nach 2 Jahren auch eine Affektion vorher nicht beteiligter dicker myelinisierter Fasern beschrieben wurde.

In der nunmehr im Zentrum für Schmerzmedizin Nottwill durchgeführten Studie erfüllten im definierten 2-Jahres-Untersuchungszeitraum 6 von 52 (11,5%) Patienten mit der klinisch-apparativen Diagnose einer Polyneuropathie die Diagnosekriterien nach Devigili für eine reine SFN. Die 6 als reine SFN klassifizierten Patienten fussten zu 100% auf der Kombination „klinische Zeichen einer Störung der dünnen Fasern + pathologisches QST“. Bei keinem dieser Patienten war die IENF-Dichte bestimmt worden, was bei 52 Patienten insgesamt auch nur 2 mal dokumentiert ist. Der einzige Patient von 52 erfassten Patienten mit reduzierter IENF-Dichte war aufgrund eines gleichzeitigen Nachweises des Betroffenseins dicker Fasern ausgeschlossen worden. QST war insgesamt nur bei 32 von 52 Patienten durchgeführt worden. Insgesamt 42 Patienten waren entsprechend der Kriterien „Zeichen einer Schädigung der dicken Fasern“ und/oder „Zeichen einer Schädigung von motorischen Fasern“ ausgeschlossen worden. Somit verbleiben 4 Patienten, die an nicht ausreichend erfüllten Eingangskriterien gescheitert sind und bei denen möglicherweise der Nachweis einer reduzierten IENF (bei keinem der 4 Patienten durchgeführt) oder einer pathologische QST (bei 1 der 4 Patienten nicht durchgeführt, bei 3 mit unauffällig befundet) zur Erfüllung der Eingangskriterien qualifiziert hätte. Damit hätten maximal 10 von 52 Patienten (19,2%) „im günstigsten Fall“ entsprechend der Kriterien nach Devigili als reine SFN eingestuft werden können, was immer noch weit von den 54% nach der Arbeit von Devigili entfernt ist. Dieser deutliche Unterschied ist möglicherweise erklärbar durch den Umstand, dass in der Arbeit von Devigili nur Patienten mit sensorischen auf eine Neuropathie hinweisenden Beschwerden gescreent wurden, während in der hier vorliegenden Arbeit alle Patienten mit der Diagnose einer PNP oder SFN retrospektiv untersucht wurden.

4.2.11.3 *Vergleich Routine-Diagnostik ZSM versus Devigili-Kriterien*

Im 2-Jahres-Untersuchungszeitraum erfüllten 6 von 52 Patienten (11,5%) die Kriterien nach Devigili 2008 für die Diagnosestellung einer reinen SFN. Bei allen 6 Patienten wurde in der QST eine gemischte SFN/LFN befundet, darüber hinaus zeigten 3 der 6 Patienten Hinweise für eine LFN in der ENG. Somit ergibt sich in der endgültigen Einschätzung der Neuropathie bei keinem der 6 Patienten eine Übereinstimmung. Hier zeigen sich möglicherweise die „blinden Flecke“ der Diagnosekriterien nach Devigili. Von der QST-Testbatterie werden lediglich die Thermotestungen herangezogen zum Nachweis einer Schädigung der dünnen Fasern, während die komplette Testbatterie, wie sie auch in der Diagnostik des Zentrums für Schmerzmedizin angewendet wird, mit insgesamt 13 Tests auf Störungen der Small und

Large fibres untersucht. Auch ein apparatives objektives Verfahren wie die ENG kommt in den Devigili-Kriterien nicht zur Anwendung. Bezüglich des Ausschlusskriteriums einer Schädigung dicker oder motorischer Fasern wird lediglich nach klinischen Hinweisen aus der Anamnese und Untersuchung beurteilt.

Im Vergleich zur Anwendung der Kriterien nach Devigili 2008 wurde entsprechend der klinischen und apparativen Diagnostik im 2-Jahres-Untersuchungszeitraum lediglich bei 1 Patienten (1,9%) die Diagnose einer reinen SFN gestellt, hier apparativ ausschliesslich auf Basis eines pathologischen LDI. Bei diesem Patienten waren die Devigili-Kriterien nicht erfüllt, da keine klinischen Zeichen einer Schädigung der dünnen Fasern vorlagen bei gleichzeitigen Hinweisen auf eine Schädigung der dicken Fasern. Bei nicht durchgeführter QST und Hautbiopsie sind die Eingangskriterien allerdings nur mit Einschränkung zu werten. Bei fehlendem ENG im vorliegenden Fall gilt gleiches aber auch für die diagnostische Wertung entsprechend der Routinediagnostik.

5 Abschließende Stellungnahme bezüglich der initialen Fragestellung

1. Sind die in der Untersuchung von Devigili et al. 2008 [1] erarbeiteten Ergebnisse in der vorliegenden retrospektiv erfolgten Untersuchung mit den aus der klinischen Routinetätigkeit ermittelten Daten einer Schmerzzambulanz vergleichbar?

Die vorliegende Arbeit zeigt deutlich, dass die von Devigili et al 2008 vorgestellten Ergebnisse erheblich von den hier vorgestellten Ergebnissen divergieren. Der Grund hierfür ist schwer einzuschätzen. Die unterschiedliche Methodik der Daten- und Befunderhebung mag eine Rolle spielen. Ob dies den sehr grossen Unterschied im Verhältnis SFN zu LFN bzw. gemischte SFN/LFN von 54% bei Devigili et al. 2008 zu 1,9% nach herkömmlicher klinisch-apparativer Diagnostik beziehungsweise 11,5% bei Anwendung der Devigili-Kriterien des hier untersuchten Patientenkollektivs erklären kann, ist nach eigener Einschätzung eher unwahrscheinlich. Ein Problem der Vergleichbarkeit könnte die geringe Zahl der durchgeführten Hautbiopsien sein. Wie aber oben bereits ausgeführt, hätte selbst beim Vorliegen einer Hautbiopsie bei allen Patienten „im günstigsten Fall“ bei 19,2% der Patienten die Diagnose einer reinen SFN resultieren können. Wie in der Methodenkritik bereits erwähnt wurde, ist ein Nachteil der hier vorgestellten Arbeit die retrospektive Auswertung anhand positiver Diagnosen. Möglicherweise falsch negativ diagnostizierte Patienten werden nicht detektiert. Andererseits muss auch die Überlegung erlaubt sein, wie belastbar die von Devigili et al. 2008 vorgestellten Daten sind, was im Folgenden Abschnitt diskutiert werden wird.

2. Lassen sich die von Devigili et al. 2008 vorgeschlagenen Diagnosekriterien der SNF in der klinischen Routine eines tertiären Schmerzzentrums anwenden und führen zu validen Ergebnissen?

Wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt wurde, sind die Kriterien nach Devigili et al. 2008 in der klinischen Routine eines tertiären Schmerzzentrum durchaus anwendbar. Die meisten Kriterien werden in der Routinediagnostik erfasst und könne somit hinzugezogen werden. Ein Problem stellt die geringe Zahl der durchgeführten Hautbiopsien zur Ermittlung einer reduzierten intraepidermalen Nervenfaserdichte im Zentrum für Schmerzmedizin dar. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen jedoch, dass der Prozentsatz der nach Devigili-Kriterien für eine reine SFN positiv diagnostizierten Patienten bei 100%iger Durchführung der Hautbiopsien von aktuell 11,5% auf lediglich maximal 19,2% hätte steigen können und somit nicht sehr stark ins Gewicht fällt. Auffällig ist jedoch der grosse Unterschied von 1,9% positiv auf eine reine SFN diagnostizierter Patienten nach herkömmlicher Routinediagnostik im Zentrum

für Schmerzmedizin zu 11,5% bei der Anwendung der Devigili-Kriterien. Hier muss kritisch angemerkt werden, dass bezüglich der Ausschlusskriterien lediglich anamnestische bzw. Klinisch untersuchbare Hinweise auf eine Mitbeteiligung der dicken Fasern herangezogen werden. In der zur Anwendung kommenden QST werden lediglich die auf die dünnen Fasern zielenden Thermotestungen durchgeführt, die Untersuchungen, die auf die dicken Fasern abzielen, kommen nicht zur Anwendung. Ebenso wenig wird die auf die dicken Fasern testende ENG herangezogen. Damit ist die Validität der Devigili-Kriterien bezüglich der Detektion einer reinen SFN und Abgrenzung zur reinen LFN beziehungsweise gemischten SFN/LFN in Frage zu stellen.

3. Lässt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse ein Rückschluss auf die Qualität der Polyneuropathiediagnostik im ZSM ziehen und ergeben sich gegebenenfalls hieraus konkrete Empfehlungen zur Verbesserung der diagnostischen Qualität, insbesondere mit Hinblick auf einen noch zu definierenden möglichen Untersuchungsstandard zur Diagnostik der PNP und SFN?

Die vorliegende Arbeit konnte die im Zentrum für Schmerzmedizin möglichen klinischen und apparativen diagnostischen Möglichkeiten zur Polyneuropathieabklärung ausführlich darlegen. Es wurde entsprechend Bezug genommen auf die institutsinterne Vereinbarung zur Polyneuropathie- beziehungsweise Small fibre Neuropathie-Diagnostik. Auffällig ist die mit 44,2% höher als in der Literatur beschriebene Rate unklarer ätiologischer Zuordnung. Ätiologische Aussagen bei der Diagnose einer PNP oder SFN erfordern weiterführende Untersuchungen, hier in erster Linie laborchemischer Art. Es wurden jedoch nur bei etwa der Hälfte der Patienten (53,8%) mit der Diagnose einer Polyneuropathie Laboruntersuchungen durchgeführt. Hier könnte möglicherweise ein Ansatz zu einer verbesserten „Aufklärungsrate“ liegen. Es muss zusätzlich angemerkt werden, dass bei keinem der herangezogenen Patienten eine Nervenbiopsie durchgeführt worden war, ein weiteres Verfahren, welches ätiologische Zuordnungen der PNP oder SFN erlaubt. Auch dieser Umstand sollte kritisch hinterfragt werden. Die Arbeit hat aber auch abschliessend deutlich gemacht, dass Polyneuropathiediagnostik für den (neurologischen) Diagnostiker bedeutet, sich nicht allein auf Einzelbefunde zu stützen, sondern aus der kritischen Zusammenschau einer Vielzahl anamnestischer, klinischer und apparativer Befunde zu einer dem Patienten gerecht werdenden Diagnose zu kommen, um damit die Grundlage einer erfolgreichen Therapie zu legen.

Nach Ansicht des Autors zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass die Diagnosekriterien nach Devigili et al 2008 zur Detektion einer reinen SFN im klinischen Alltag zwar durchaus anwendbar wären, aber dass auf der anderen Seite Grund zur Annahme besteht, falsch positive Ergebnisse zu generieren, da mögliche Affektionen der Large fibres nicht valide genug

ausgeschlossen werden. Daher kann die Anwendung im Zentrum für Schmerzmedizin nicht empfohlen werden. Bezüglich der bestehenden Standardroutine zur Diagnostik von PNP und SFN im Zentrum für Schmerzmedizin kann nach Ansicht des Autors festgestellt werden, dass diese durchaus zu belastbaren Ergebnissen führt bezüglich der Zuordnung von Polyneuropathien in LFN, SFN und gemischte SFN/LFN. Eine häufigere Anwendung spezialisierter Verfahren wie QST, LDI und LEP könnte die Genauigkeit zu steigern helfen. Zu bedenken ist andererseits jedoch, dass bei nachgewiesener LFN mittels Standarddiagnostik der weiterführende Nachweis der Affektion auch dünner Fasern bezüglich Behandlung und Prognose kaum einen Benefit bringt. Zu verbessern ist jedoch die diagnostische Aufklärungsquote der Genese der peripheren Neuropathien, um neben allgemeinen symptomorientierten Behandlungsmöglichkeiten auch spezifische den möglichen Krankheitsverlauf beeinflussende Therapien anwenden zu können. Hier ist insbesondere eine konsequentere Durchführung der Labordiagnostik einerseits und gegebenenfalls auch die bedarfsweise Durchführung von Nervenbiopsien zu empfehlen.

6 Literaturverzeichnis

1. Devigili, G., et al., *The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology*. Brain, 2008. **131**(Pt 7): p. 1912-25.
2. Delank, H.-W. and W. Gehlen, *Neurologie*. Vol. 11., korrigierte Auflage. 2006: Thieme Stuttgart.
3. Sulek, K., [*Nobel prize for Joseph Erlanger and Herbert S. Gasser in 1944 for the discovery of high differentiation of the functions of various nerve fibres*]. Wiad Lek, 1968. **21**(14): p. 1273-4.
4. Schröder, J.M., *Anatomisch-physiologische Grundlagen und Technik der Nervenbiopsie*, in *Pathologie*, G. Klöppel, et al., Editors. 2012, Springer Berlin Heidelberg. p. 553-564.
5. Engelhardt, A., *Polyneuropathien*, in *Klinische Neurologie*, P. Berlit, Editor 2012, Springer Berlin Heidelberg. p. 455-479.
6. Hacke, W., *Polyneuropathien, Immunneuropathien und hereditäre Neuropathien*, in *Neurologie 2010*, Springer Berlin Heidelberg. p. 689-715.
7. Heuß, D.F. and M. Hecht, *Polyneuropathien*, in *Neurogener Schmerz*, D. Rosenow, V. Tronnier, and H. Göbel, Editors. 2005, Springer Berlin Heidelberg. p. 231-242.
8. Kiefer, R., *Rationale Diagnostik der Polyneuropathie*. Akt Neurol, 2009. **36**(01): p. 33-48.
9. England, J.D., et al., *Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation*. Neurology, 2005. **64**(2): p. 199-207.
10. Lacomis, D., *Small-fiber neuropathy*. Muscle Nerve, 2002. **26**(2): p. 173-88.
11. Kramer, H.H., et al., *Electrically stimulated axon reflexes are diminished in diabetic small fiber neuropathies*. Diabetes, 2004. **53**(3): p. 769-74.
12. Woolf, C.J. and R.J. Mannion, *Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management*. Lancet, 1999. **353**(9168): p. 1959-64.
13. Baraniuk, J.N., *Rise of the sensors: nociception and pruritus*. Curr Allergy Asthma Rep, 2012. **12**(2): p. 104-14.
14. Rolke, R., et al., *Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values*. Pain, 2006. **123**(3): p. 231-43.
15. Schuller, T.B., K. Hermann, and R. Baron, *Quantitative assessment and correlation of sympathetic, parasympathetic, and afferent small fiber function in peripheral neuropathy*. J Neurol, 2000. **247**(4): p. 267-72.

16. Lefaucheur, J.P. and A. Creange, *Neurophysiological testing correlates with clinical examination according to fibre type involvement and severity in sensory neuropathy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004. **75**(3): p. 417-22.
17. Üçeyler, N. and C. Sommer, *Small Fiber Neuropathien*. Akt Neurol, 2013. **40**(02): p. 96-100.
18. Burlina, A.P., et al., *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**: p. 61.
19. Tanislav, C., et al., *Frequency of Fabry disease in patients with small-fibre neuropathy of unknown aetiology: a pilot study*. Eur J Neurol, 2011. **18**(4): p. 631-6.
20. Weidemann, F., et al., *Interdisciplinary approach towards female patients with Fabry disease*. Eur J Clin Invest, 2012. **42**(4): p. 455-62.
21. Faber, C.G., et al., *Gain of function Nanu1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy*. Ann Neurol, 2012. **71**(1): p. 26-39.
22. Hovaguimian, A. and C.H. Gibbons, *Diagnosis and treatment of pain in small-fiber neuropathy*. Curr Pain Headache Rep, 2011. **15**(3): p. 193-200.
23. Treede, R.D., et al., *Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes*. Neurology, 2008. **70**(18): p. 1630-5.
24. Loeser, J.D. and R.D. Treede, *The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology*. Pain, 2008. **137**(3): p. 473-7.
25. Uceyler, N., et al., *Elevated proinflammatory cytokine expression in affected skin in small fiber neuropathy*. Neurology, 2010. **74**(22): p. 1806-13.
26. Orstavik, K. and E. Jorum, *Microneurographic findings of relevance to pain in patients with erythromelalgia and patients with diabetic neuropathy*. Neurosci Lett, 2010. **470**(3): p. 180-4.
27. Döring, K., A. Schänzer, and H.H. Krämer, *Small Fiber Neuropathie*. Klin Neurophysiol, 2012. **43**(04): p. 254-258.
28. Mediavilla Bravo, J.J., *[Guidelines for the management of diabetes mellitus type 2]*. Semergen, 2014. **40 Suppl 4**: p. 11-8.
29. Collins, M.P., et al., *Peripheral Nerve Society Guideline on the classification, diagnosis, investigation, and immunosuppressive therapy of non-systemic vasculitic neuropathy: executive summary*. J Peripher Nerv Syst, 2010. **15**(3): p. 176-84.
30. Attal, N., et al., *EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision*. Eur J Neurol, 2010. **17**(9): p. 1113-e88.
31. Ho, T.W., et al., *Efficient assessment of neuropathic pain drugs in patients with small fiber sensory neuropathies*. Pain, 2009. **141**(1-2): p. 19-24.
32. Webster, L.R., et al., *Efficacy, safety, and tolerability of NGX-4010, capsaicin 8% patch, in an open-label study of patients with peripheral neuropathic pain*. Diabetes Res Clin Pract, 2011. **93**(2): p. 187-97.

33. Stewart, J.D., P.A. Low, and R.D. Fealey, *Distal small fiber neuropathy: results of tests of sweating and autonomic cardiovascular reflexes*. *Muscle Nerve*, 1992. **15**(6): p. 661-5.
34. Yoon, M.-S. and V. Limmroth, *Polyneuropathien (PNP)*, in *Neurologie für Praktiker* 2006, Steinkopff. p. 257-282.
35. Galer, B.S., A. Gianas, and M.P. Jensen, *Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2000. **47**(2): p. 123-8.
36. Spallone, V., et al., *Painful diabetic polyneuropathy: approach to diagnosis and management*. *Clin J Pain*, 2012. **28**(8): p. 726-43.
37. Cruccu, G., et al., *EFNS guidelines on neuropathic pain assessment*. *Eur J Neurol*, 2004. **11**(3): p. 153-62.
38. Haanpaa, M., et al., *NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment*. *Pain*, 2011. **152**(1): p. 14-27.
39. Renaud, S., et al., *Chronische neuropathische Schmerzen: Empfehlungen der Arbeitsgruppe (Special Interest Group, SIG) der Schweizerischen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (SGSS)*. *Schweizerisches Medizinisches Forum*, 2011. **11 (Suppl. 57)**: p. 3-20.
40. Rolke, R., et al., *Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials*. *Eur J Pain*, 2006. **10**(1): p. 77-88.
41. Bischoff, C. and W. Schulte-Mattler, *Das EMG-Buch*. Vol. 3., aktualisierte Auflage. 2011: Thieme Stuttgart.
42. Mucke, M., et al., *[Quantitative sensory testing]*. *Schmerz*, 2014. **28**(6): p. 635-46; quiz 647-8.
43. Greenspan, J.D., *Quantitative assessment of neuropathic pain*. *Curr Pain Headache Rep*, 2001. **5**(2): p. 107-13.
44. Hansson, P., *Neuropathic pain: clinical characteristics and diagnostic workup*. *Eur J Pain*, 2002. **6 Suppl A**: p. 47-50.
45. Jensen, T.S. and R. Baron, *Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain*. *Pain*, 2003. **102**(1-2): p. 1-8.
46. Woolf, C.J. and M.W. Salter, *Neuronal plasticity: increasing the gain in pain*. *Science*, 2000. **288**(5472): p. 1765-9.
47. Geber, C., et al., *[Procedure for certification of QST laboratories]*. *Schmerz*, 2009. **23**(1): p. 65-9.
48. Bickel, A., et al., *Assessment of the neurogenic flare reaction in small-fiber neuropathies*. *Neurology*, 2002. **59**(6): p. 917-9.
49. Caselli, A., et al., *Validation of the nerve axon reflex for the assessment of small nerve fibre dysfunction*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006. **77**(8): p. 927-32.

50. Spiegel, J., C. Hansen, and R.D. Treede, *Clinical evaluation criteria for the assessment of impaired pain sensitivity by thulium-laser evoked potentials*. Clin Neurophysiol, 2000. **111**(4): p. 725-35.
51. Treede, R.D., J. Lorenz, and U. Baumgartner, *Clinical usefulness of laser-evoked potentials*. Neurophysiol Clin, 2003. **33**(6): p. 303-14.
52. Iannetti, G.D., et al., *Evidence of a specific spinal pathway for the sense of warmth in humans*. J Neurophysiol, 2003. **89**(1): p. 562-70.
53. Lauria, G. and R. Lombardi, *Skin biopsy: a new tool for diagnosing peripheral neuropathy*. BMJ, 2007. **334**(7604): p. 1159-62.
54. Lauria, G., et al., *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**(7): p. 903-12, e44-9.
55. Lauria, G., et al., *EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy*. Eur J Neurol, 2005. **12**(10): p. 747-58.
56. Kennedy, W.R., G. Wendelschafer-Crabb, and D. Walk, *Use of skin biopsy and skin blister in neurologic practice*. J Clin Neuromuscul Dis, 2000. **1**(4): p. 196-204.
57. Sommer, C.L., et al., *Peripheral Nerve Society Guideline on processing and evaluation of nerve biopsies*. J Peripher Nerv Syst, 2010. **15**(3): p. 164-75.
58. Lacomis, D., *Clinical utility of peripheral nerve biopsy*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2005. **5**(1): p. 41-7.
59. Sommer, C., *Die Nervenbiopsie: eine sinnvolle Maßnahme bei der Diagnostik von Polyneuropathien? – Kommentar*. Akt Neurol, 2014. **41**(07): p. 420-420.
60. Neuen-Jacob, E., *Neuropathologische Biopsiediagnostik*, in *Klinische Neurologie*, P. Berlit, Editor 2012, Springer Berlin Heidelberg. p. 207-238.
61. Misra, U.K., J. Kalita, and P.P. Nair, *Diagnostic approach to peripheral neuropathy*. Ann Indian Acad Neurol, 2008. **11**(2): p. 89-97.
62. Poeck, K. and W. Hacke, *Neurologie*. Vol. 10., vollst. überarb. u. meist neu verf. Aufl. 1998: Springer Berlin.
63. Dyck, P.J., I.A. Grant, and R.D. Fealey, *Ten steps in characterizing and diagnosing patients with peripheral neuropathy*. Neurology, 1996. **47**(1): p. 10-7.
64. Azhary, H., et al., *Peripheral neuropathy: differential diagnosis and management*. Am Fam Physician, 2010. **81**(7): p. 887-92.
65. Willison, H.J. and J.B. Winer, *Clinical evaluation and investigation of neuropathy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003. **74 Suppl 2**: p. ii3-ii8.
66. Scherens, A., et al., *Painful or painless lower limb dysesthesias are highly predictive of peripheral neuropathy: comparison of different diagnostic modalities*. Eur J Pain, 2009. **13**(7): p. 711-8.

67. Kakigi, R., et al., *CO2 laser-induced pain-related somatosensory evoked potentials in peripheral neuropathies: correlation between electrophysiological and histopathological findings*. Muscle Nerve, 1991. **14**(5): p. 441-50.
68. Lauria, G. and G. Devigili, *Skin biopsy as a diagnostic tool in peripheral neuropathy*. Nat Clin Pract Neurol, 2007. **3**(10): p. 546-57.
69. Backonja, M.M., et al., *Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus*. Pain, 2013. **154**(9): p. 1807-19.
70. Hansson, P., M. Backonja, and D. Bouhassira, *Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: clinical and research application in neuropathic pain states*. Pain, 2007. **129**(3): p. 256-9.
71. Jia, Z.R., T.T. Wang, and H.X. Wang, *Significance of quantitative sensory testing in the diagnosis of diabetic peripheral neuropathy*. J Clin Neurophysiol, 2014. **31**(5): p. 437-40.
72. Dusch, M., et al., *Rapid flare development evoked by current frequency-dependent stimulation analyzed by full-field laser perfusion imaging*. Neuroreport, 2007. **18**(11): p. 1101-5.
73. Illigens, B.M.W., et al., *Laser-Doppler Imaging in the Detection of Peripheral Neuropathy*. Auton Neurosci, 2013. **177**(2): p. 286-90.
74. Krishnan, S.T. and G. Rayman, *The LDIf flare: a novel test of C-fiber function demonstrates early neuropathy in type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2004. **27**(12): p. 2930-5.
75. Agostino, R., et al., *Dysfunction of small myelinated afferents in diabetic polyneuropathy, as assessed by laser evoked potentials*. Clin Neurophysiol, 2000. **111**(2): p. 270-6.
76. Truini, A., et al., *Mechanisms of pain in distal symmetric polyneuropathy: a combined clinical and neurophysiological study*. Pain, 2010. **150**(3): p. 516-21.
77. Maack, A., W. Stenzel, and K. Hahn, *Diagnostischer Stellenwert der Nervenbiopsie bei der chronischen distal symmetrischen Polyneuropathie*. Klin Neurophysiol, 2014. **45**(01): p. P39.
78. Neundorfer, B., et al., *Postoperative effects and value of sural nerve biopsies: a retrospective study*. Eur Neurol, 1990. **30**(6): p. 350-2.
79. Magnus, T., *Die Nervenbiopsie ist eine sinnvolle Maßnahme bei der Diagnostik von Polyneuropathien – Pro*. Akt Neurol, 2014. **41**(07): p. 415-416.
80. Kieseier, B.C., *Die Nervenbiopsie ist eine sinnvolle Maßnahme bei der Diagnostik von Polyneuropathien – Kontra*. Akt Neurol, 2014. **41**(07): p. 417-419.
81. Cruccu, G., et al., *EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009*. Eur J Neurol, 2010. **17**(8): p. 1010-8.

Anhang: Tabellen

Neuropathien assoziiert mit inneren Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus • Leber-, Nieren-, Lungenerkrankungen • Schilddrüsenerkrankungen • Neoplasie und Paraneoplasie • Paraproteinämie • Critical-Illness-Neuropathie • Organtransplantation
Immunvermittelte und infektiöse Neuropathien	<ul style="list-style-type: none"> • Guillain-Barré-Syndrom • Chronisch inflammatorische demyelinisierende Neuropathie • Multifokale motorische Neuropathie • Vaskulitis • Sarkoidose • Borreliose • HIV • Lepra
Toxische Neuropathien	<ul style="list-style-type: none"> • Alkohol • Medikamente • Umweltgifte
Neuropathien durch Mangelkrankheiten	<ul style="list-style-type: none"> • Vitamine B1, B6, B12, E
Hereditäre Neuropathien	<ul style="list-style-type: none"> • Hereditäre motorische und sensible Neuropathie (Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung) • Hereditäre sensible und autonome Neuropathie • Hereditäre motorische Neuropathie • Peroxisomale Erkrankungen • Porphyrie • Lipoproteinerkrankungen • Lysosomale Erkrankungen
Mechanische Nervenschäden *	<ul style="list-style-type: none"> • Trauma • Engpasssyndrome
Mehr als ein dieser Ursachen	
Idiopathisch	
* Multiple fokale Läsionen ohne Systemerkrankung bilden formal keine Polyneuropathie, sie sind jedoch aufgeführt, da sie zu differentialdiagnostischen Verwechslungen führen können.	

Tabelle 1: Rationale Differentialdiagnostik der Polyneuropathien nach Kiefer 2008 [8]

	Hände	Füße
Taubheit	25%	51,9%
Überempfindlichkeit	3,8%	13,5%
Kribbeln	15,4%	34,6%
Elektrisieren	7,7%	13,5%
Kältegefühle	11,5%	34,6%
Hitzegefühle	7,7%	19,2%

Tabelle 2: Statistische Verteilung der angegebenen Beschwerden (Mehrfachnennungen möglich)

Nr.	Jahr	Alter (Jahre)	Geschlecht	Hauptbeschwerden	Anamnese	Überempfindlichkeit	Kribbeln	Elektrisieren	Kältegefühl	Hitzegefühl	Schmerzcharakter		Schmerzcharakter		Schmerzcharakter	
											Hände	Füße	Hände	Füße	Hände	Füße
Legende: männlich=0 weiblich=1 Hand= 1 Fuß= 2 Hand und Fuß= 3 Bein= 4 Bein und Fuß= 5 keine Angabe= 99 0= kein 1= ja 99= keine Angaben 0= < 1 Jahr 1= 1-2 Jahre 2= 3-5 Jahre 3= 6-10 Jahre 4= > 10 Jahre 5= keine Angabe 6= unklar 1= brennend 2= stechend 3= drückend 4= ziehend 5= elektrisierend 6= einschneidend 7= anderer																
2012																
1		51	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2		74	1	2	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3		55	0	2	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4		44	0	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5		88	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6		69	1	2	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
7		79	0	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8		73	0	2	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9		59	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10		75	1	2	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11		67	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12		72	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13		51	1	2	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14		76	1	2	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15		77	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16		48	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17		74	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18		80	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19		43	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20		61	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21		40	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22		48	1	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23		23	0	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24		53	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25		42	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26		74	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27		32	1	4	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28		66	0	2	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2013																
29		70	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30		56	0	2	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
31		34	0	2	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
32		53	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
33		59	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
34		57	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
35		46	0	2	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
36		52	0	2	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
37		54	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
38		46	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
39		71	0	2	0	99	99	99	99	99	99	0	0	0	0	0
40		81	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
41		55	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
42		59	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
43		68	0	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
44		63	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45		75	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
46		53	1	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
47		41	1	2	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
48		49	0	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
49		70	1	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
50		81	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
51		53	1	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
52		48	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 3: Übersicht der demographischen und anamnestischen Daten

	Hände	Füße
Hypästhesie	21,2%	40,4%
Allodynie	-	5,8%
Hyperästhesie	5,8%	5,8%
Dysästhesie	-	3,8%
Thermhypästhesie	36,5%	69,2%
Thermhyperästhesie	1,9%	3,8%
Hypalgesie	21,2%	36,5%
Pinprickhyperalgesie	28,8%	32,7%
Warm/Kalt-Diskrimination	19,2%	55,8%

Tabelle 4: Statistische Verteilung der sensiblen Untersuchungsbefunde (Mehrfachnennungen möglich)

Nr..	Jahr	Klinische Untersuchung		Thermästhesie		Algesie		w/k Diskriminierung		Reflexe		Pallästhesie	
		Ästhesie								BSR	ASR		
		Hände	Füße	Hände	Füße	Hände	Füße	Hände	Füße	Hände	Füße	Hände	Füße
		0 = normal 1 = Hypästhesie 2 = Allodynie 3 = Hyperästhesie 4 = Dysästhesie		0 = normal 1 = Thermhypästhesie 2 = Thermhyperästhesie		0 = normal 1 = Hypalgesie 2 = Pinprickhyperalgesie		1 = 1 von 3 2 = 2 von 3 3 = 0 von 3 0 = 3 von 3 99 = nicht durchgeführt 98 = vermindert		0 = vorhanden 1 = fehlend 2 = abgeschwächt		0 = 6/8 und mehr 1 = 5/8 und weniger	
	2012												
1		0	1	0	1	0	2	99	99	1	1	0	0
2		3	0	0	1	2	2	0	1	0	0	0	1
3		3	3	0	1	2	2	0	1	0	1	0	0
4		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
5		0	0	0	0	0	0	99	99	0	0	1	1
6		1	2	1	0	2	2	0	3	0	0	0	0
7		0	0	0	1	0	1	99	99	0	1	0	1
8		0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
9		0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0
10		1	1	0	1	2	1	2	3	0	0	0	0
11		0	2	1	1	2	2	0	2	0	0	0	1
12		0	1	0	1	0	2	0	0	0	0	0	1
13		0	0	1	1	0	0	3	3	0	1	1	1
14		1	1	1	1	2	1	0	1	0	1	1	1
15		0	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0	1
16		1	0	1	0	1	0	3	0	0	0	0	1
17		0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0
18		0	2	0	1	2	1	0	3	1	0	0	0
19		0	0	0	0	1	0	3	3	0	0	0	0
20		0	3	0	1	0	1	3	1	0	0	0	1
21		0	4	0	1	2	2	0	0	0	0	0	1
22		0	0	1	1	2	2	0	1	0	0	0	0
23		0	0	1	1	2	2	0	0	0	0	0	0
24		0	0	1	0	1	0	99	99	0	0	0	0
25		1	1	1	1	1	1	2	3	0	0	0	0
26		0	0	0	0	2	2	0	3	0	0	0	1
27		0	0	1	1	1	0	3	3	0	0	0	0
28		0	1	0	1	0	2	2	0	0	1	0	1
	2013												
29		0	1	0	1	0	1	99	99	0	0	0	1
30		1	1	0	1	1	1	0	3	0	0	1	1
31		0	1	0	1	0	1	0	2	1	1	0	1
32		0	4	0	2	0	1	0	3	0	1	0	1
33		0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
34		3	3	2	0	2	2	0	3	0	0	0	1
35		1	1	1	1	2	2	2	2	0	0	0	1
36		0	0	0	0	0	0	99	99	0	0	0	1
37		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
38		1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
39		0	1	0	1	0	1	99	99	0	0	99	1
40		0	1	0	1	0	1	6	0	0	0	0	1
41		0	1	1	1	1	2	0	0	0	0	1	1
42		0	0	1	1	2	2	0	0	0	1	0	0
43		0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
44		1	1	1	1	1	1	0	3	0	0	1	1
45		0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	1
46		0	1	0	1	0	1	0	3	0	0	1	0
47		1	0	1	0	1	0	3	1	0	0	0	0
48		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
49		0	1	0	1	0	1	99	99	0	0	99	0
50		0	0	1	1	2	2	0	1	0	1	0	0
51		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
52		1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1

Tabelle 5: Übersicht der klinischen Untersuchungsergebnisse

		0= normal 1= SFN 2= SFN+LFN 3= LFN 98= nicht beurteilbar			0= unklar 1= Diabetes (63.3, 62.8, 61.3 2= gestörte Glucosetoleranz 3= Vitamin B12 4= Folsäuremangel 5= Hypertnglyzidämie 6= Hypothyreose 7= Hypertthyreose	8= Alkohol 9= entzündlich 10= Sjögren-Syndrom 11= Vaskulitis 12= andere reumatische Erkrankung 13= Kollagenosen 14= andere 15=keine Ursache
Nr.	Jahr	PNP-Typ	Diagnose ICD	Diagnose Text	Ursache PNP	Ursache PNP weitere...
2012						
1			3	G62.8 Sympat. RIS bei diabetischer PNP unklarer Zuordnung		1
2			2	G62.9 NeP Hände und Füße bei PNP unklarer Zuordnung		0
3			3	G63.3 Distal symmetrische PNP bei Diabetes		1
4			2	G62.8 Brennschmerzen der Füße bei distal symmetrischer PNP		1
5			3	G62.88 PNP bei Vit. B12-Mangel und Hypothyreose		3
6			3	G63.5 LFN PNP bei Polyarthritis		12
7			98	G63.2 PNP bei DM		1
8			2	G62.1 Gemischte PNP bei Alkoholabusus		8
9			2	G62.9 NeP Fuss rechts bei PNP unklarer Zuordnung		0
10			2	G63.5 Gemischte PNP bei Sklerodemie		13
11			3	G63.2 diabetische PNP		1
12			98	G62.9 Fusschmerz bei PNP		0
13			2	G63.5 NeP Hände und Füße bei dist. sym- PNP DD: Ehler-Danlos-Syndrom		13
14			2	G63.5 NeP bei Sjögren-Syndrom		10
15			2	G63.5 Schmerzhaftes PNP bei Kollagenose		13
16			2	G62.1 PNP alkohol toxischer Genese		8
17			2	G63.4 NeP bei distal symmetrischer PNP bei Vit. B12 mangel		3
18			2	G62.9 distal symmetrische PNP		0
19			2	G62.9 PNP unklarer Zuordnung		0
20			2	G62.9 distal symmetrische PNP unklarer Zuordnung		0
21			2	G62.9 Fusschmerzen neu bei PNP		0
22			2	G63.2 Wadenschmerz unklarer Zuordnung nicht neuropathisch bei DM I		1
23			2	G62.2 distal symmetrische und demyelinisierend sensorische PNP bei Folsäuremangel DD: hederitär		4
24			2	G63.2 diabetische PNP und Alkohol		1
25			2	G62.9 PNP unklarer Zuordnung		0
26			2	G63.2 PNP bei gestörter Glucosetoleranz		2
27			2	G62.9 PNP unklarer Zuordnung		0
28			2	G62.9 PNP unklarer Zuordnung		0
2013						
29			2	G63.2 Schmerzhaftes PNP bei Diabetes mellitus		1
30			2	G62.9 Schmerzhaftes PNP unklarer Zuordnung		0
31			2	G63.2 Beg. diabetische PNP		1
32			3	G63.2 Schmerzhaftes diabetische PNP		1
33			3	G63.2 diabetische PNP		1
34			2	G62.9 distal symmetrische PNP unklarer Zuordnung		1
35			2	G62.9 PNP unklarer Zuordnung		1
36			3	G63.2. PNP bei Diabetes		1
37			3	G62.9 Schmerzhaftes PNP unklarer Zuordnung		1
38			2	G63.0 PNP bei HIV		8
39			3	G62.9 sensorische PNP unklarer Zuordnung		1
40			3	G62.9 sensorische PNP unklarer Zuordnung		0
41			2	G63.5 PNP bei Sjögren-Syndrom		10
42			2	G62.88 sensorisch axonale PNP nach Chemotherapie bei Mamma-Ca.		9
43			3	G62.2 diabet. schmerzhaft. Axonal-demyel. PNP beinbetont		1
44			2	G62.9 schmerzhaftes small- und large fiber PNP		1
45			3	G62.9 axonale senso-mot. PNP		1
46			3	G62.9 axonal demyelinisierende PNP		0
47			3	G63.8 LFN durch Chemotherapie		9
48			1	G63.3 schmerzhaftes axonal-demyelinisierende PNP bei DM		1
49			2	G62.9 sensible axonale PNP		0
50			2	G62.9 Schmerzhaftes PNP unklarer Zuordnung		1
51			2	G62.9 axonal sensible PNP		0
52			2	G62.9 sensible schmerzhaftes PNP		0

Tabelle 6: Diagnosen nach ICD 10 und ätiologische Zuordnung

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen nicht benützt und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommen Stellen, als solche klar gemacht habe.

Dr. med. Sven Bockmüller

Ettiswil, den 21.04.2015

Danksagung

Ein erster Dank geht an meinen Arbeitgeber, das Schweizer Paraplegiker Zentrum, und hier insbesondere auch an die ärztliche Leitung des Zentrums für Schmerzmedizin, ohne deren grosszügige Unterstützung in weitreichenden Belangen mir die Durchführung dieses Studiums nicht möglich geworden wäre.

Ein besonderer Dank soll zum anderen an meinen Kollegen Gunther Landmann gehen, ohne dessen Bestreben, die neurologische Diagnostik und Therapie am ZSM ständig zu verbessern und auch selten durchgeführte Untersuchungsmethoden am ZSM zu etablieren, diese hier vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Schliesslich geht ein weiterer grosser Dank an unsere Mitarbeiterin Lenka Stockinger, ohne deren stets gewissenhaftes Arbeiten in unserem neurophysiologischen Labor die Erstellung dieser Arbeit ebenfalls nicht umzusetzen gewesen wäre.