

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Small Fiber-Neuropathien bei Patienten mit Hashimoto-Thyreoditis

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Katja Vehe  
aus Bad Mergentheim

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 25. März 2024

Gewidmet meinem Onkel Jürgen, der zu viel über neuropathische Schmerzen weiß und  
immer an diese Arbeit geglaubt hat.

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Ziel der Dissertation .....	3
1.1	Small-Fiber-Neuropathie (SFN).....	4
1.1.1	Klinisches Bild der SFN.....	4
1.1.2	Einteilung der Neuropathien.....	5
1.1.3	Autoimmunität bei SFN .....	7
1.1.4	Diagnostik der SFN .....	8
1.2	Hashimoto-Thyreoiditis (HAT) .....	10
1.2.1	Klinisches Bild der HAT .....	10
1.2.2	Ätiologie der HAT .....	10
1.2.3	Der Einfluss von Schilddrüsenhormone auf das Nervensystem.....	11
1.3	Small-Fiber-Neuropathie bei Hashimoto-Thyreoiditis .....	12
1.4	Fragestellungen dieser Studie.....	14
2	Methodik.....	14
2.1	Studienpopulation .....	15
2.2	Studiendesign und Auswahl der Untersuchungen .....	16
2.3	Messvariablen .....	16
2.3.1	Laborchemische Bestimmung .....	16
2.3.2	Demographische und klinische Anamnese.....	17
2.3.3	Quantitative Sensorische Testung.....	18
2.3.4	Elektroneurographische Untersuchungen.....	22
2.3.5	Neurogene Flare Reaktion .....	22
2.3.6	Hautbiopsie .....	26
2.4	Statistik .....	27
3	Ergebnisse .....	28
3.1	Beschreibung der Patienten- und Referenzstichproben.....	28
3.1.1	Laborchemische Parameter .....	28
3.1.2	Klinisch-neurologische Untersuchung und Anamnese.....	29
3.2	Fragebögen.....	31
3.3	Quantitative Sensorische Testung (QST) .....	32
3.1	Elektroneurographische Untersuchungen.....	35
3.2	Neurogene Flare-Reaktion .....	36
3.3	Hautbiopsie .....	37
3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse der Dissertation .....	39
4	Diskussion .....	40
4.1	Klinische Präsentation der Small-Fiber-Neuropathie (SFN) .....	40
4.2	Schmerzcharakterisierung.....	41
4.3	Quantitative Sensorische Testung (QST) .....	42
4.4	Neurogene Flare Reaktion .....	44
4.5	Hautbiopsie .....	45

4.6	Diagnosestellung.....	48
4.7	Limitationen der Studie.....	49
5	Zusammenfassung.....	50
6	Anhang.....	52
7	Tabellarischer Lebenslauf.....	62
8	Literaturverzeichnis.....	63

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mögliche topographische Verteilungsmuster bei NLD-SFN.....	7
Abbildung 2: Auswirkungen von Schilddrüsenhormonen auf Organsysteme .....	12
Abbildung 3: Intraepidermale Nervenfaserdichte hypothyreoter Patienten gegenüber gesunden Kontrollen .....	13
Abbildung 4: Beurteilungsmaske der Toronto Clinical Neuropathy Scale.....	17
Abbildung 5: Seite 3 des NPSI .....	18
Abbildung 6: Schematische Darstellung der Methoden einer QST- Batterie .....	20
Abbildung 7: Der vasomotorische Axonreflex .....	23
Abbildung 8: Farbcodierte Laser-Doppler-Perfusionsdaten mit Iontophorese-Sonde.....	24
Abbildung 9: Kurven der Axonreflex-Reaktionen. ....	25
Abbildung 10: Aufbau der menschlichen Haut, schematisch .....	26
Abbildung 11: PGP9.5-immunmarkierte Nervenendigungen in Hautbiopsien .....	26
Abbildung 12: Einzelratings der HAT-Patienten im NPSI-Fragebogen.....	31
Abbildung 13: Z-transformierte QST-Parameter der HAT-Patienten .....	32
Abbildung 14: Z-Score Profile der Hashimoto-Patienten für thermische Modalitäten .....	34
Abbildung 15: A) Individuelle Flare-Areale und B) Angabe von Juckreiz der HAT-Patienten und der gesunden Probanden .....	36
Abbildung 16: Ergebnisse der Hautbiopsie .....	37
Abbildung 17: Flyer der Studie .....	52
Abbildung 18: Website der Schilddrüsenliga mit Probandenaufwurf dieser Studie .....	53
Abbildung 19: Komplette Fassung des NPSI in der deutschen Version .....	55
Abbildung 20: Deutsche Version der Pain Catastrophing Scale.....	55
Abbildung 21: Instruktion, Itemwortlaut, Antwortformat und Layout des BDI-V .....	56
Abbildung 22: Deutsche Version des PSQI zur Schlafqualität .....	57
Abbildung 23-28: Z-Score Profile der HAT-Patienten für einzelne QST-Parameter .....	57, 60

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick über Nervenfasergößen, Leitungsgeschwindigkeiten und typische Eigenschaften der Faserklassen.. .....	5
Tabelle 2: Erworbene sowie genetische, mit SFN assoziierte Krankheiten.....	6
Tabelle 3: Übersicht der Diagnostischen Kriterien einer SFN .....	9
Tabelle 4: Merkmale der Studienpopulationen.....	28
Tabelle 5: Laborchemische Ergebnisse.....	29
Tabelle 6: Klinische Charakteristiken des Patientenkollektivs.....	30
Tabelle 7: Gruppenunterschiede bezüglich der Ausprägung neuropathischer Schmerzen, Depression, Schmerzkatastrophierung und Schlafqualität.....	31
Tabelle 8: Ergebnisse der z-transformierten Parameter im QST der HAT-Stichprobe .....	33
Tabelle 9: Ergebnisse der Elektroneurographie .....	35
Tabelle 10: Gesamtergebnisse für die Hautbiopsie .....	38
Tabelle 11: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse im HAT-Kollektiv .....	39
Tabelle 12: Vergleich der Symptomverteilung von NLD-SFN.....	41
Tabelle 13: Ergebnisse in den QST-Parametern WDT und CDT der HAT-Patienten aufgeteilt in drei Gruppen anhand der IENF-Dichten.....	43
Tabelle 14: Vergleich der Ergebnisse unterschiedlicher Autoimmunerkrankungen.....	47
Tabelle 15: Normwerte des Zentrallabor, Uniklinikum Mainz .....	58
Tabelle 16: Laborinterne Normwerte NLG .....	58
Tabelle 17: Ausprägung der Schmerzcharakteristika anhand des NPSI. ....	58
Tabelle 18: Gesamtergebnisse der diagnostischen Wertung nach Besta-Kriterien.....	60
Tabelle 19: Gesamtergebnisse der diagnostischen Wertung nach der Praxis der Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Mainz.....	61

Anmerkung:

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit nur die männliche Form verwendet. Die weibliche Form ist dabei gleichermaßen miteingeschlossen.

---

## 1 Einleitung und Ziel der Dissertation

### *Feeling sun-burnt in winter?*

Die Empfindung mancher Patienten eines „Sonnenbrandes im Winter“, ohne Erythem der entsprechenden Hautareale, lässt sich häufig auf neuropathische Schmerzen zurückführen. Neuropathische Schmerzen sind definiert als "Schmerz, der als direkte Folge einer Läsion oder Krankheit auftritt, die das somatosensorische System betrifft" [1]. Die Prävalenz wird auf 7-10% geschätzt [2].

Der Fokus der Routinediagnostik zur Abklärung von Neuropathien liegt auf der Untersuchung dick myelinisierter Nervenfasern (sog. „Large Fibers“). Bei der Small Fiber-Neuropathie (SFN) sind nur die dünn sowie nicht myelinisierten Nervenfasern betroffen. Erst seit wenigen Jahren gibt es geeignete Untersuchungsmethoden, um diese zu untersuchen. Typischerweise berichten Patienten von Schmerzen, Brennen, Kribbeln und Taubheitsgefühlen der Füße. Die Ätiologie von SFN entspricht weitestgehend der von somatosensorischen Polyneuropathien. Es werden metabolische, toxische, medikamentös bedingte, genetische Einflussfaktoren und autoimmun-vermittelte Prozesse in der Genese vermutet [3]. Aufgrund der diagnostischen Schwierigkeit geht man davon aus, dass viele Patienten mit SFN keine Diagnose erhalten [4]. Mittlerweile ergeben sich vermehrt Hinweise auf eine Assoziation der SFN mit Autoimmunerkrankungen. So konnte bereits eine erniedrigte Nervenfaserdichte in der Haut bei Autoimmunerkrankungen wie dem Systemischen Lupus erythematoses oder der Rheumatischen Arthritis gefunden werden [5, 6]. Diese Patienten sind häufig jünger und haben keine anderen relevanten Risikofaktoren für eine Polyneuropathie. Es ist deshalb wichtig, Autoimmunerkrankungen zu kennen, bei denen es zu einer SFN kommen kann und diese klinisch und anhand üblicher Untersuchungsinstrumente genau zu charakterisieren. An der Klinik und Poliklinik für Neurologie wurde in dort durchgeführten Studien ein gehäuftes Auftreten von Hashimoto-Thyreoiditis und SFN beobachtet:

Chronische Schmerzen und neurologische Beschwerden konnten bei bis zu 70% der Patienten mit Hypothyreose (auch subklinische Verlaufsformen) nachgewiesen werden [7] [8]. Zwischen 42% und 72% dieser Schmerzen konnten einer Polyneuropathie zugeordnet werden. Häufig entsprach die Klinik dieser Patienten einer isolierten SFN, auch wenn die Diagnostik nicht nach dem aktuellen Standard mit den Kriterien Klinik, QST und Hautbiopsie durchgeführt wurde [9].

Trotz der Koinzidenz von Symptomen einer SFN und der Hashimoto Thyreoiditis gibt es bisher keine Studien, die diese Patienten anhand der Diagnoseinstrumente des aktuellen Standards der Besta-Kriterien auf das Vorliegen einer SFN untersucht haben. Ziel dieser Studie ist es

---

daher, neuropathische Schmerzen bei Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis zu charakterisieren und eine SFN als mögliche Ursache nach etabliertem diagnostischem Standard zu untersuchen.

## 1.1 Small-Fiber-Neuropathie (SFN)

### 1.1.1 Klinisches Bild der SFN

Die Small-Fiber-Neuropathie ist eine Untergruppe der Polyneuropathien. Beschrieben wurde die SFN das erste Mal 1992 als eine Erkrankung der dünnen Nervenfasern, die in neurologischen Untersuchungen insbesondere durch das Auftreten von Parästhesien auffiel [10]. Die SFN definiert sich als ein isolierter Befall der dünn myelinisierten A $\delta$ - und unmyelinisierten C-Fasern. Sie übermitteln überwiegend Schmerz- sowie thermische Signale, üben jedoch auch als autonome Nervenfasern vegetative Steuerfunktionen aus. Insbesondere die Affektion der nozizeptiven C-Fasern bedingt das klinisch charakteristische Bild der Patienten mit dem Leitsymptom brennender Schmerzen der Extremitäten. Diese Dys- oder Parästhesien treten distal betont (in Zehen, Füßen oder auch an den Händen) auf und man spricht deshalb auch von einem charakteristischen längenabhängigen „Strumpf-/ Handschuhmuster“ [11]. Die Symptomatik kann dabei auch von distal nach proximal aufsteigen [6]. Eine davon abweichende Form, die sogenannte nichtlängenabhängige (non-length-dependent) Small Fiber-Neuropathie, tritt insbesondere bei Autoimmunerkrankungen auf und wird in einem eigenen Kapitel kurz erläutert. Eine erhebliche Beteiligung der großen sensorischen Fasern tritt bei der SFN nicht auf [4].

In einer niederländischen Studie wurde eine minimale Prävalenz von 53 Fällen/100 000 Einwohner angegeben, was Schätzungen von einer weltweiten Häufigkeit von über 4 Millionen betroffenen Menschen zulässt [12]. Männer in der 2. Lebenshälfte sind häufiger betroffen [13]. Es wird angenommen, dass die Dunkelziffer der nicht diagnostizierten Fälle hoch ist und mit zunehmender Diagnostik und Bekanntheit die SFN häufiger diagnostiziert wird [14] [15].

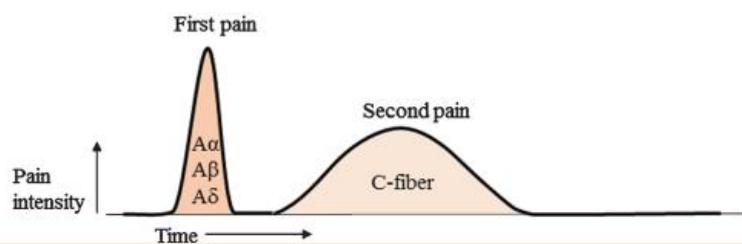
Die Schädigung der C- und A $\delta$ -Fasern kann sich sowohl in somatosensorischen Symptomen, wie Schmerzen, als auch in autonomen Funktionsstörungen, wie dem posturalen orthostatischen Tachykardiesyndrom, manifestieren. Die Ausprägung der Symptome hängt auch von der Ätiologie ab [14]. Die SFN ist gekennzeichnet durch Schmerzen und Missempfindungen und/oder Thermhypästhesie, Hypoalgesie oder Hyperalgesie. Daraus resultieren teils erhebliche Einschränkungen in Lebens- und Schlafqualität [16].

Kommt es zur Schädigung der autonomen Funktion insbesondere der C-Fasern klagen Patienten zumeist über Anomalien im Schwitzen wie Hyper-/ Hypohidrose. Frühestes Zeichen einer autonomen PNP ist die erektile Dysfunktion.

## 1.1.2 Einteilung der Neuropathien

Nervenfasern lassen sich in „dick und dünn“ unterteilen: A- $\alpha$  - und A- $\beta$  -Fasern werden als dicke, A- $\delta$ - und C-Fasern als dünne (kleine) Nervenfasern klassifiziert. Je kleiner die Nervenfasern, desto geringer die Leitungsgeschwindigkeiten (Tabelle 1). Die dünnen/kleinen Fasern stellen einen großen Teil der peripheren Nervenfasern dar. Die Anzahl unmyelinisierter Axone übersteigt die myelinisierter Axone je nach Schätzung um mindestens das Vierfache [13]. Dünne Fasern sind vulnerabler als dicke. Die Axone führen bis in die Haut. Der Stoffwechsel der langen Axone der Neurone muss über axonalen Transport erfolgen. So lässt sich die Anfälligkeit für metabolische Störungen erklären und auch, dass kleinkalibrige C- und A- $\delta$ -Fasern empfindlicher auf ischämische Prozesse und gesteigerten oxidativen Stress reagieren [17] [18] [19] [20]. Bei einem Axonuntergang bei intakter Nervenscheide spricht man von Axonopathie. Da bei Axonopathien die langen Fasern zuerst geschädigt werden, manifestieren sich Beschwerden typischerweise ausgehend von Füßen oder Händen.

Faserklasse	Charakteristik	Myelinisierung	Diameter $\mu\text{m}$	Leitung m/s
A $\alpha$ -Fasern	Motoneurone	++	1 - 3	5 - 20
A $\beta$ -Fasern	Niedrigschwellige Mechanorezeption (Vibration, Berührung, Druck)	++ A $\alpha$ and A $\beta$ fibers	7 - 15	40 - 90
A $\delta$ -Fasern	Nozizeption (scharfer Schmerz) mech./chem./thermisch: Kälteleitung, Kälteschmerz (<5 $^{\circ}\text{C}$ ) Mechanorezeption (Druck, Reibung)	(+)	2 - 5	10 - 30
C-Fasern		-	0,2 – 1,5	0,4 – 2,8
C-Pain	Nozizeption (dumpfer Schmerz) mech./chem./thermisch.: Wärmeleitung, Hitzeschmerz (>45 $^{\circ}\text{C}$ )			
C-Tactile	Mechanorezeption, (Berührung, Juckreiz)			
C-Autonomic	Vegetative Funktionen			



**Tabelle 1: Überblick über Nervenfasergößen, Leitungsgeschwindigkeiten und typische Eigenschaften der Faserklassen.** Unten grafisch dargestellt die zeitliche Beteiligung und Amplitude der Nervenfasern bei Schmerzreaktionen. Modifiziert und ergänzt nach Raasing et al [21].

---

Die Ätiologie vieler SFN-Fälle bleibt bisher unklar [22].

Stoffwechselkrankheiten und insbesondere Diabetes mellitus sind eine häufige Ursache von Polyneuropathien [23]. Daneben werden weitere metabolische Störungen wie etwa Hyperlipidämie oder Toxizität durch Alkoholmissbrauch genannt (Tabelle 2), für die Zusammenhänge gut untersucht sind [14] [22] [24]. Auch die reine SFN wird am häufigsten auf metabolische Störungen zurückgeführt [18].

Bei Stoffwechselstörungen liegt aber meist schon zu Beginn eine Beteiligung sowohl kleiner als auch großer Fasern vor. Nur bei etwa 10% der diabetischen Polyneuropathien wird die Beteiligung ausschließlich der kleinen Fasern genannt [25]. Eine Übersicht über die Ätiologie von SFN gibt Tabelle 2.

<b>Ätiologie von SFN</b>	
Metabolisch	Diabetes, Erhöhte Glukose Toleranz Hypothyreose Vitamin B12-Mangel
Infektiös	HIV, Influenza, Hepatitis C
Medikamente und Toxine	Antiretrovirale Medikamente Antibiosen: Nitrofurantoin, Metronidazol, Linezolid Statine, Flecainid Chronischer Alkoholabusus
Immunvermittelt	Zöliakie Sarkoidose Sjögren-Syndrom Systemischer Lupus erythematodes Rheumatoide Arthritis Paraneoplastische Syndrome Monoklonale Gammopathie Komplexes Regionales Schmerzsyndrom
Genetisch	Natriumkanalmutationen (SCN9A) Morbus Fabry Hämochromatose

---

**Tabelle 2: Erworbene sowie genetische, mit SFN assoziierte Krankheiten, modifiziert nach Lauria et al. [26]**

Häufig sind Autoimmunkrankheiten vermehrt mit dem Auftreten einer SFN assoziiert. Hier ist die Pathophysiologie noch wenig verstanden [27].

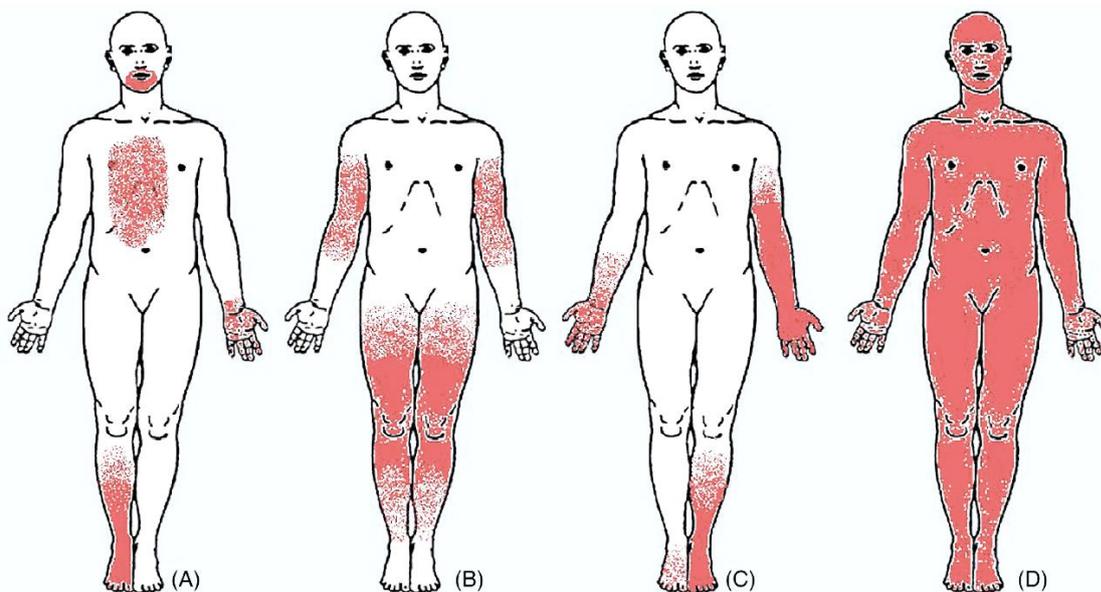
---

### 1.1.3 Autoimmunität bei SFN

Bei Patienten mit isolierter SFN fanden sich neben Entzündungsmarkern auch gehäuft Antikörper als Hinweis auf eine vorliegende Autoimmunerkrankung [12]. Alle generalisierten Autoimmunerkrankungen können das Nervensystem mitbetreffen. Die Assoziation mit SFN scheint hierbei für einige Krankheiten ausgeprägter zu sein als für andere, wobei viele bisher noch nicht untersucht wurden [28]. Eine SFN im Rahmen von Autoimmunerkrankungen wurde bereits für das Sjögren-Syndrom, Zöliakie, Rheumatoide Arthritis, Systemischer Lupus erythematodes und bei Sarkoidose beschrieben [29].

In einer Studie 2006 fanden sich für SFN bei verschiedenen Autoimmun-Krankheiten Symptomausprägungen, die einer nichtlängenabhängigen Verteilung der SFN-Symptome entsprachen [29]. Dies wurde als non-length-dependend-SFN (NLD-SFN), nichtlängenabhängige SFN benannt. Oft wird diese auch als somatoforme Störung verkannt.

Meist manifestiert sich die SFN mit einem distal-symmetrischen Symptommuster. Bei autoimmunvermittelten Erkrankungen tritt dagegen oft ein „atypischer“ Phänotyp der SFN auf. Dieser zeigt sich in einer oft diffusen Symptomatik, die auch proximal am Kopf/Gesicht, Körperstamm, Rumpf und Oberschenkeln auftritt und umgekehrt von proximal nach distal fortschreiten kann (Abbildung 1) [27]. Die bisherigen diagnostischen Kriterien sind auf die distale Form der SFN ausgerichtet. Häufig sind NLD-SFN Patienten jüngeren Alters und von weiblichem Geschlecht [30]. Dies trifft auch auf Patienten mit Hashimoto-Thyreoditis zu.



---

**Abbildung 1: Mögliche topographische Verteilungsmuster bei NLD-SFN.** A: Fleckig B: Proximal prädominant C: Asymmetrisch D: Diffus („Ganzkörperschmerz“). Modifiziert nach Gemignani et al. [31]

---

#### 1.1.4 Diagnostik der SFN

Die diagnostische Erfassung der kleinen Nervenfasern ist schwieriger als die der großen Fasern. Bisher fehlen einheitlich festgelegte diagnostische Kriterien [32]. Im Jahr 2009 wurde auf der gemeinsamen Sitzung der „Diabetic Neuropathy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes“ (NEURODIAB) und dem Internationalen Symposium für diabetische Neuropathie (ISDN) in Toronto ein Definitionsmodell für Polyneuropathien vorgeschlagen, das anhand von drei diagnostischen Untersuchungen die SFN den Kategorien „möglich“, „wahrscheinlich“ oder „eindeutig“ zuordnet [33]. Die drei diagnostischen Untersuchungen bestehen aus den klinischen Symptomen, der Quantitativen Sensorischen Testung (QST) und der Quantifizierung der intraepidermalen Nervenfaserdichte (IEND) in der Hautstanzbiopsie.

Diese Untersuchungen für das Vorliegen einer SFN erwiesen sich auch in der Überprüfung in einer Studie durch Devigili *et al.* [34] als zuverlässig. Die Diagnose einer sicheren SFN konnte mittels dieser Untersuchungen mit einer Sensitivität von 94,6% und einer Spezifität von 99% gestellt werden. Von Devigili *et al.* erfolgte die Erweiterung und Überarbeitung der Bewertung der drei Untersuchungen als sogenannte "Besta-Kriterien“, die mittlerweile als Goldstandard zur Anwendung kommen [34]. Sie basieren auf Klinik, QST und Hautbiopsie sowie der Messung der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) als Ausschlussdiagnostik für die Beteiligung größerer Fasern. Daneben werden weitere sinnvolle Ausschlusskriterien für die Abgrenzung der SFN von einer Großfaserneuropathie formuliert.

In den Besta-Kriterien erfolgt eine detaillierte Beschreibung der Untersuchungsabläufe, insbesondere der klinischen Untersuchung, um ein vergleichbares Vorgehen zu erreichen. Die einzelnen Kriterien unterliegen einer genaueren Wertung. Insgesamt sind die Besta-Kriterien somit in Anwendung und diagnostischer Wertung enger gefasst und erscheinen damit valider, auch wenn in der Gegenüberstellung bei der diagnostischen Anwendung beide Verfahren vergleichbare Ergebnisse erzielten [35]. Die diagnostischen Kriterien sind in nachfolgender Übersicht (Tabelle 3) zusammengefasst.

In der Literatur wird daneben empfohlen, die Durchführung zusätzlicher Untersuchungen zu erwägen. Dies ist vor allem sinnvoll, wenn atypische Symptome vorhanden sind. Die Untersuchungen können eine Corneamikroskopie, den quantitativen sudomotorischen Axonreflextest oder die Laser-Doppler-Flowmetrie zur Objektivierung von Hautreaktionen auf noxische Reize beinhalten [25].

<b>SFN-Kriterien 2008 (Besta-Kriterien)</b>	
<b>Mindestens zwei der Kriterien:</b>	<b>Ausschlusskriterien:</b>
Klinische Zeichen der SFN einschließlich Nadelstichhypästhesie und Verlust der thermischen Sensibilität, und/oder das Vorhandensein von Plus-Symptomen (Allodynie, Hyperalgesie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deutlich vermindertes Vibrationsempfinden und/oder propriozeptivem Verlust und/oder Areflexie;</li> <li>• Somatischen Zeichen einer Beeinträchtigung motorischer Fasern in Lähmung, Muskelschwund und/oder –schwäche;</li> <li>• Verluste in tiefen Sehnenreflexen;</li> <li>• Abnorme Werte in der Nervenleitgeschwindigkeit</li> </ul>
Abnorme Temperaturschwelle gemessen am Fuß in der quantitativen sensorischen Testung	
Reduktion der IENF-Dichte am distalen Bein	
<b>NEURODIAB Kriterien</b>	
<b>Möglich</b>	Vorhandensein von längenabhängigen Symptomen und/oder klinischen Anzeichen einer Schädigung kleiner Fasern
<b>Wahrscheinlich</b>	Vorhandensein von längenabhängigen Symptomen, klinische Anzeichen einer Schädigung kleiner Fasern und normales Suralis-NLG
<b>Sicher</b>	Alles Genannte plus veränderte Dichte der intraepidermalen Nervenfasern (IENF) am Knöchel und/oder anormalen QST-Thermoswellenwerten am Fuß

**Tabelle 3: Übersicht der Diagnostischen Kriterien einer SFN nach Devigili et al. [34], 2008 und dem Konsens der NEURODIAB, Tesfaye et al. 2010 [33]**

---

## 1.2 Hashimoto-Thyreoditis (HAT)

### 1.2.1 Klinisches Bild der HAT

Die häufigste Form der Schilddrüsenerkrankungen ist die Hashimoto Thyreoditis (HAT). Dies ist eine autoimmun vermittelte, chronische Entzündung mit variablem, jedoch irreversiblen Verlauf bis hin zur kompletten Zerstörung der Schilddrüse. Sie gilt sowohl als weltweit häufigste Autoimmunerkrankung als auch häufigste Ursache einer Hypothyreose [36].

Frauen sind etwa 5-10-mal häufiger betroffen als Männer. Die Angabe zur Prävalenz wird mit bis zu 40% für Frauen im mittleren Alter angegeben [37].

Die Diagnostik einer HAT stützt sich neben der Klinik auf spezifische Auto-Antikörper im Blutserum und den sonographischen Befund. Serologische Auto-Antikörper sind das Anti-TPO und TAK, die sich gegen schilddrüseneigene Strukturen richten. Das histopathologische Korrelat der Entzündung zeigt sich in einer lymphozytären Infiltration mit Transformation bis Atrophie der Schilddrüsenzellen. Bei Diagnosestellung können die Patienten euthyreot, hypothyreot oder hyperthyreot sein, im weiteren Verlauf der HAT entwickelt sich in den meisten Fällen eine Hypothyreose [36].

Die symptomatische Behandlung der hypothyreoten Stoffwechsellage basiert auf der Gabe von synthetischen Schilddrüsenhormonen. Die Dosis muss individuell und nach Bedarf anhand Symptomatik, Laborkontrollen und Nebenwirkungen festgelegt werden und ist oft schwierig zu determinieren. Die medikamentöse Therapie zeigt dabei keinen Einfluss auf Antikörper-Spiegel oder Krankheitsprogression [36].

### 1.2.2 Ätiologie der HAT

Ein spezifischer Trigger konnte bisher nicht identifiziert werden. Wie bei anderen Autoimmunkrankheiten handelt es sich wahrscheinlich um eine multifaktorielle Pathogenese mit Beteiligung genetischer, epigenetischer und endogener Faktoren. Die Prävalenz wird durch Umweltfaktoren wie Nährstoffmangel oder exzessiver Zufuhr von Jod und Selen sowie Rauchen und Medikamente beeinflusst [38].

Im Autoimmunmechanismus wird insbesondere den T-Helferzellen eine wesentliche Beteiligung zugeschrieben, welche die Produktion von Immunglobulinen gegen körpereigene Schilddrüsen-Strukturen anregen [39].

Es gibt verschiedene Arten von Autoantikörpern der Schilddrüse, Antikörper gegen Thyreoperoxidase (Anti-TPO), Thyreoglobulin (TAK) und Antikörper, die sich gegen den TSH-Rezeptor richten (TRAK). Sie gehören alle der IgG-Klasse an und weisen eine hohe Affinität für ihre jeweiligen Autoantigene auf. TRAK stellen dabei die typischen Antikörper des Morbus Basedow dar, die durch eine unkontrollierte Aktivierung am TSH-Rezeptor der Schilddrüse zur

---

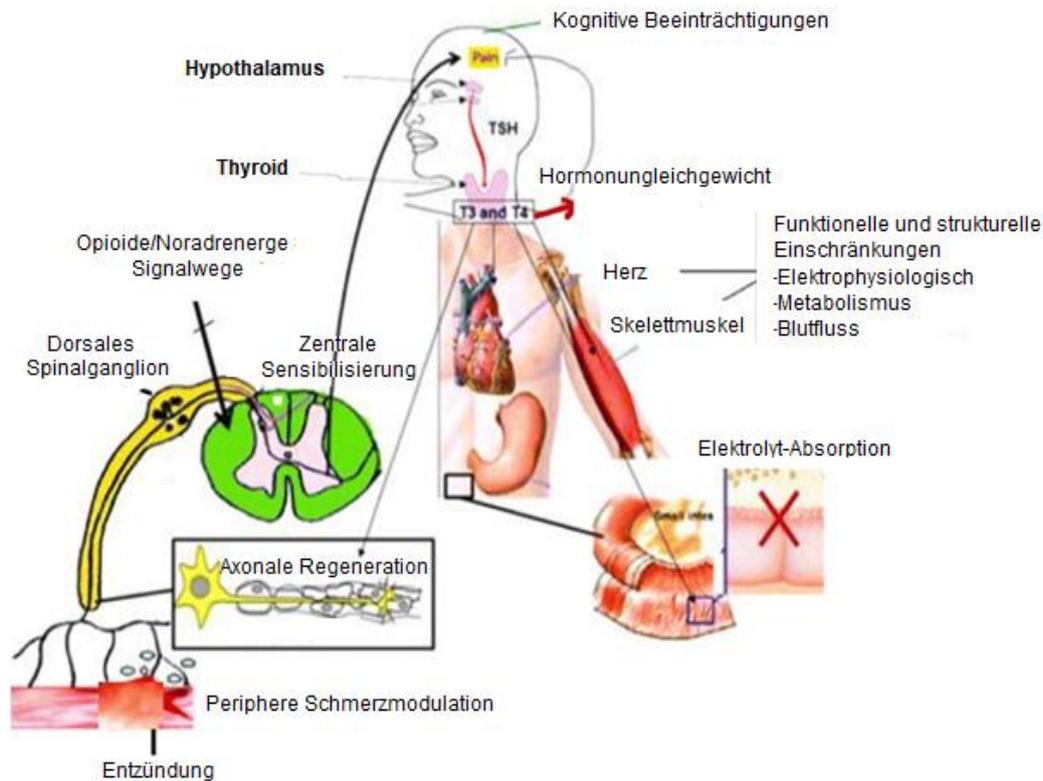
Hyperthyreose führen und nur bei circa 10% der Hashimoto-Patienten vorkommen. Die Antikörper gegen Thyreoperoxidase, Anti-TPO, gelten als am besten geeignete serologische Marker für die Diagnostik [40]. Sie werden bei etwa 95% der HAT-Patienten gefunden und kommen bei Gesunden kaum vor. Antikörper gegen Thyreoglobulin, TAK, sind bei 60-80% der HAT-Patienten nachweisbar. Sie sind weniger sensitiv und spezifisch und kommen auch bei anderen Schilddrüsenerkrankungen wie dem Morbus Basedow oder spontaner Thyreoditis vor. Im Gegensatz zum TAK- wird das Anti-TPO durch das Komplementsystem erkannt und markiert und führt so über die Aktivierung natürlicher Killerzellen zur Schädigung der Schilddrüse. [40]. Anti-TPO stehen darüber hinaus im Verdacht, eine stärkere Immunantwort hervorzurufen und den überwiegenden Anteil toxischer Effekte durch Antikörper auszulösen [36]. Bei Präsentation der Autoantikörper im Schilddrüsengewebe erfolgt die sekundäre Einwanderung von T-Zellen. Über die Freisetzung von Zytokinen induzieren diese Immun- und Entzündungsprozesse bis hin zur Zerstörung der Schilddrüse. T-Lymphozyten bestimmen so Krankheitsverlauf und –progredienz wesentlich mit [39]. Es konnte bereits gezeigt werden, dass Titer des TPO-Antikörpers mit der Anzahl dieser autoreaktiven Lymphozyten korrelieren [36].

### 1.2.3 Der Einfluss von Schilddrüsenhormone auf das Nervensystem

Die Aktivität des Stoffwechsels des gesamten menschlichen Metabolismus wird von den Schilddrüsenhormonen (SD-Hormone) T3 und T4 maßgeblich mitbestimmt.

Das Hypophysenhormon TSH steuert die Freisetzung, bzw. Konvertierung der Schilddrüsenhormone T3 und T4, die in den peripheren Geweben wirken. Sie erfüllen wichtige Funktionen im Energiehaushalt, indem sie die mitochondriale Atmungskette stimulieren und so den aeroben Stoffwechsel maßgeblich mitbestimmen. Daneben sind sie an Synthese und Abbau von Proteinen, Entwicklung von Muskelfasern und dem Kapillarwachstum beteiligt. Sie bestimmen den Gehalt an antioxidativen Enzymen in den Zellen mit, was in der Neutralisierung freier Radikale bei oxidativem Stress eine wichtige protektive Rolle spielt [7].

Schilddrüsenhormone sind essenziell für das Herz-Kreislaufsystem und die Funktion des Nervensystems. Eine Hypothyreose kann weitreichende Folgen zeigen. Zellen werden vulnerabler, auch für oxidativen Stress. Es kann zur Akkumulation potentiell toxischer Stoffwechselprodukte kommen [11].



**Abbildung 2: Auswirkungen von Schilddrüsenhormonen auf Organsysteme, hypothetisch auch auf Mechanismen der Schmerzentstehung, modifiziert nach Aloisi et al. [7]**

Schäden am zentralen und peripheren Nervensystem wurden im Zusammenhang mit einer Hypothyreose beschrieben [7]. Hypothetisch kann hierbei eine modulierende Rolle der SD-Hormone bei der Schmerzentstehung und –aufrechterhaltung angenommen werden (Abbildung 2). Es wird über eine Vielzahl an Funktionen in der Regulation im zentralen Nervensystem gemutmaßt. Es konnte jedoch bereits gezeigt werden, dass die Expression von Neuropeptiden und die Regeneration peripherer Nervenfasern von der Konzentration an Schilddrüsenhormonen mitbeeinflusst wird [41] [42]. Schilddrüsenhormone spielen eine wesentliche Rolle in der Regulation von Funktionen der Gliazellen, die eine wichtige Rolle in der Ätiologie neuropathischer Schmerzen spielen [43].

### 1.3 Small-Fiber-Neuropathie bei Hashimoto-Thyreoditis

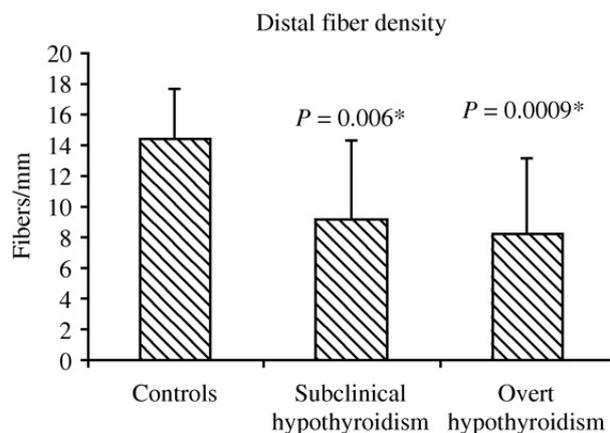
Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen (Schilddrüsen-)Autoimmunität und neuropathischen Schmerzen ergaben sich bereits klinisch und werden auch in der Literatur beschrieben [44]. Im Hinblick neuropathischer Beschwerden bei Schilddrüsen-Patienten ist bisher hauptsächlich die sensorische Polyneuropathie bei Patienten mit Hypothyreose genannt. Bisher wurde kein Zusammenhang zwischen HAT mit SFN beschrieben, was auch mit der bereits genannten, möglichen atypischen Manifestation der Symptome zusammenhängen kann.

---

Eine Recherche in der Datenbank von „Pubmed“ ergab für die Stichworte „Small-Fiber-Neuropathy“ oder „SFN“ in Zusammenhang mit „Hashimoto“ keine Ergebnisse.

Ersetzt durch „Hypothyroidism“ lieferte die Suche zwischen den Jahren 1977 und 2022 drei Studien, die sich mit dem Zusammenhang von Hypothyreose und explizit Small-Fiber-Neuropathie beschäftigten:

*Magri et al., 2010* untersuchten ein Kollektiv von  $n=18$  neurologisch asymptomatischen Patienten mit neu diagnostizierter, manifester und/oder subklinischer Hypothyreose [9]. 14 der Patienten waren als HAT gelistet. Alle eingeschlossenen Patienten wiesen einen pathologisch hohen TSH-Spiegel auf und waren bisher unbehandelt. Ziel der Studie war es, Zusammenhänge zwischen einer erniedrigten IENF als Ausdruck einer (asymptomatischen) SFN und manifesten oder subklinisch hypothyreoten Stoffwechselzuständen aufzuzeigen. Die Ergebnisse zeigten erniedrigte Werte für die IENF-Dichte der Patienten sowohl distal als auch proximal im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Abbildung 3). Die Studie enthielt kein Follow-Up oder Reevaluierung nach Behandlung. Die Mittelwerte der IENF-Dichte am distalen Unterschenkel lagen für die hypothyreoten Patienten um  $8/\text{mm}^2$ , für die subklinisch hypothyreoten über  $9/\text{mm}^2$ . Die Biopsien wurden nach diagnostischem Standard [45] ausgewertet, die Kriterien einer SFN jedoch nicht mittels QST und Klinik ergänzt.



---

**Abbildung 3: Intraepidermale Nervenfaserdichte hypothyreoter Patienten gegenüber gesunden Kontrollen** (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung; \* versus Kontrollen). Modifiziert nach Magri et al. [9]

In der Studie von *Ørstavik et al., 2006* wurden in einem größeren Kollektiv  $n=38$  zunächst hypothyreote Patienten eingeschlossen [46]. Unter Behandlung zeigten diese sich im Verlauf größtenteils euthyreot. Davon waren 21 als Autoimmungenese/HAT klassifiziert, wobei nur 13 Patienten in den Laborergebnissen der Studie erhöhte TPO-Werte zeigten. 20 Patienten wiesen in der QST erhöhte thermische Schwellenwerte (CDT, WDT, HPT) an Füßen und/oder Händen auf. Bei acht Patienten wurde eine Neuropathie ausschließlich der dick myelinisierten Nervenfasern diagnostiziert. Bei 13 wurde eine SFN vermutet. Einen Rückschluss, wie viele

---

der Patienten mit vermuteter SFN eine autoimmune Genese aufwiesen, lässt die Studie nicht zu.

Die dritte Studie auf dem Gebiet führten *Nebuchennykh et al., 2010* an  $n = 16$  hypothyreoten Patienten durch [47]. Davon hatten sechs Patienten einen erhöhten TPO-Antikörpertiter. Sieben Patienten wiesen abnorme SD-Stoffwechselwerte auf. Die Patienten wurden mittels NLG, QST und Hautbiopsie diagnostiziert. 25% erfüllten die Kriterien einer SFN, die sich aus Klinik und mindestens einer Auffälligkeit im QST am Fuß bei passenden Ausschlusskriterien zusammensetzten. Es fanden sich etwas erhöhte thermische Schwellenwerte bei Patienten mit Hypothyreose, jedoch nicht signifikant unterschiedlich zum Kontrollkollektiv. Die Werte für die IENF-Dichte waren im Vergleich mit dem gesunden Referenzkollektiv erniedrigt und lagen im Mittel bei  $7,3/\text{mm}^2$ . Es zeigte sich eine schwache negative Korrelation zwischen IENF-Dichte und der Höhe der nötigen substituierten Levothyroxin-Dosis.

In keiner dieser Studien wurde nach Krankheitsentität HAT versus nicht durch HAT bedingte Hypothyreose unterschieden. Es lassen sich somit keine Rückschlüsse auf die Häufigkeit von neuropathischen Beschwerden speziell bei HAT ziehen.

#### 1.4 Fragestellungen dieser Studie

In der vorliegenden Dissertation wird bei Patienten mit einer systematischen Hashimoto-Thyreoiditis (HAT) das Vorliegen einer SFN nach diagnostischen Standards untersucht. Die spezifischen Fragestellungen sind

- die Beschreibung des Musters der neuropathischen Symptomatik bei Patienten mit HAT auf der Grundlage klinischer, neurologischer und apparativer Untersuchungsverfahren und
- die Ermittlung der Häufigkeit an HAT-Patienten, die den diagnostischen Kriterien einer SFN entsprechen.

## 2 Methodik

Die vorliegende Studie wurde durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz mit einem zustimmenden Votum vom 27.08.2020 positiv bewertet. Alle gesunden Probanden und Patienten wurden über Nutzen und Risiko der Studie aufgeklärt und willigten schriftlich zur Studienteilnahme und Datenerhebung ein.

---

## 2.1 Studienpopulation

Im Zeitraum zwischen Februar 2020 und Juni 2022 konnte ein Patientenkollektiv von n = 20 Hashimoto-Patienten/innen mit neuropathischen Beschwerden aus ca. 240 nach den Ein- und Ausschlusskriterien gescreenten Patienten untersucht werden.

Als Referenzgruppe wurden gesunde Probanden in vergleichbarem Durchschnittsalter rekrutiert. Ein Flyer mit Informationen über typische Symptome einer SFN, die Erkrankung und das Studiendesign (Abbildung 3) wurde in endokrinologischen Praxen in Mainz/Wiesbaden sowie der Klinik und Poliklinik für Endokrinologie der Universitätsmedizin Mainz ausgelegt und vor Ort Patienten auf das Vorliegen passender Symptomatik befragt. Die Studie wurde in Selbsthilfegruppen vor Ort in Frankfurt und der Selbsthilfegruppe „Hashimoto-Treffen“ in Mainz vorgestellt. Es wurden außerdem Probandenaufrufe über das Internet gestartet.

Das erste Einschlusskriterium stellte die Diagnose einer manifesten HAT dar, die durch erneute laborchemische Bestimmung der Auto-Antikörper untermauert wurde. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die als zweites Kriterium Beschwerden passend zu einer Polyneuropathie bzw. Small Fiber Neuropathie aufwiesen.

Die gesunden Probanden (n=20) wurden über Aushänge rekrutiert. Entsprechend dem Zeitaufwand erhielten die Probanden ein Honorar von 50€.

Als Ausschlusskriterien für Patienten und Probanden galten

- Körperliche Erkrankungen, die nach Art und Schwere mit den geplanten Untersuchungen interferieren, Einfluss auf zu untersuchende Parameter haben könnten oder den Probanden während des Untersuchungsablaufs gefährden könnten;
- Einnahme von oralen Antikoagulanzen;
- Erhöhtes Einblutungsrisiko im Rahmen einer Erkrankung (z.B. Thrombozytopenie);
- Schwangerschaft oder Stillzeit sowie ein positiver Schwangerschaftstest;
- Unfähigkeit, das Studienprotokoll einzuhalten;
- Beschränkte oder vollständig aufgehobene Geschäftsfähigkeit;
- Akute Suizidalität oder Fremdgefährdung;
- Schlechter Allgemeinzustand;
- Schwere andere neurologische, internistische und/oder psychiatrische Erkrankung;
- Koronare Herzerkrankung;
- Unkontrollierte arterielle Hypertonie;
- Chronische Schmerzerkrankung jetzt oder in der Vergangenheit (für gesunde Probanden).

---

## 2.2 Studiendesign und Auswahl der Untersuchungen

An einem Untersuchungstag wurden die Patienten/Probanden in der Dauer von 3-4 Stunden auf das Vorliegen einer Small Fiber Neuropathie untersucht. Es handelte sich dabei um eine Querschnittuntersuchung, um den Phänotypus der Patienten mit einer HAT und neuropathischen Beschwerden zu erfassen. Nach sowohl den Besta-Kriterien als auch dem Leitfaden der NEURODIAB führten wir bei gesunden Probanden und Hashimoto Patienten die klinisch-neurologische Untersuchung, NLG, Quantitative Sensorische Testung (QST) und Hautbiopsie durch. In der QST kam die komplette Testbatterie über die in den Besta-Kriterien berücksichtigten Parameter hinaus zur Anwendung. Zur Beurteilung von Klinik und psychosozialen Auswirkungen wurden mehrere standardisierte Fragebögen abgefragt.

Da anhand der Anamnese mit keiner wesentlichen Beteiligung autonomer Symptomatik zu rechnen war, erfolgte hierzu keine Untersuchung.

Die Hautdurchblutung als „Neurogene Flare Reaktion“ wurde mittels Laser Doppler Imaging (LDI) nach Iontophorese mit Histamin dargestellt. Diese Messung der Flare-Reaktion wurde bereits in vorherigen Studien der Arbeitsgruppe „Schmerz“ der Klinik für Neurologie der Unimedizin Mainz in der Untersuchung erfolgreich zur Beurteilung der Funktion kleiner Nervenfasern angewendet. Jeder teilnehmende Proband oder Patient durchlief somit folgende Untersuchungen:

- Laborchemische Untersuchung
- Klinisch-neurologische Untersuchung nach dem modifizierten Toronto Clinical Neuropathy Score (cTCNS), einschließlich Tests auf Nadelstichgefühl, Temperatur, leichte Berührung, Propriozeption und Vibrationssinn sowie erweiterter Gangprüfung
- Fragebögen zu Beschwerden, Schmerzcharakterisierung sowie Auswirkungen auf die Lebensqualität
- QST am distalen Unterschenkel als Testareal sowie der Wange als Kontrollareal
- Elektroneurographie der Nerven N.suralis, N.tibialis, N.ulnaris
- Histamin-Iontophorese mit anschließendem Laser-Doppler-Imaging (LDI)
- Hautbiopsie am distalen lateralen Unterschenkel

## 2.3 Messvariablen

### 2.3.1 Laborchemische Bestimmung

Bei allen Probanden und Patienten erfolgte zu Beginn eine Nüchtern-Blutentnahme noch vor Einnahme der Schilddrüsenhormonsubstitution. Es wurden die Autoantikörper TAK und Anti-TPO sowie TSH, T3, T4 zur Beurteilung der Stoffwechsellage bestimmt. Die Cut-off Werte wurden anhand der Werte des Zentrallabors der Unimedizin Mainz definiert (siehe Anhang).

### 2.3.2 Demographische und klinische Anamnese

Zur genaueren Quantifizierung und Qualifizierung erhielt jeder Studienteilnehmer eine anamnestische und klinische Abklärung nach festem Schema.

Die Patienten wurden auf Hinweise für negative Symptome in Temperaturwahrnehmung und/oder bei Berührung befragt und anschließend klinisch untersucht. Für die Plussyptomatik wurde dies für Allodynie und Hyperalgesie durchgeführt. Dazu wurde beispielsweise gezielt nach Missempfindung bei Kontakt mit kaltem/heißen Wasser oder bei Kälteexposition der Finger/Füße gefragt sowie nach Schmerzen, die eine Verstärkung etwa bei Bodenkontakt beim Gehen, Tragen bestimmter Schuhe oder Berührung durch Kleidung oder Bettlaken aufwiesen. Für die körperliche Untersuchung wurden nach Besta-Kriterien Pinsel, Wattebausch und Pinprick-Nadeln in verschiedener Reihenfolge am distalen Unterschenkel aufgesetzt und die Gefühlswahrnehmung sowohl numerisch auf der NRS-Schmerzskala als auch qualitativ abgefragt.

Für die weitere klinische körperliche Untersuchung wurde der modifizierte Toronto Clinical Neuropathy Score (cTCNS, siehe nachfolgende Abbildung 4) verwendet [48].

<b>Toronto Clinical Neuropathy Score (TCNS)</b> (nach Brill et al. 2009)		
<b>SYMPTOM</b>	<b>Score</b>	
Fußschmerz		<i>0: Symptom nicht vorhanden; 1: Symptom interferiert nicht mit Wohlbefinden oder Alltagsaktivitäten; 2: Symptom interferiert mit Wohlbefinden aber nicht mit Alltagsaktivitäten; 3: Symptom interferiert sowohl mit Wohlbefinden als auch mit Alltagsaktivitäten</i>
Taubheitsgefühl		
Kribbeln		
Muskelschwäche		
Ataxie (z.B. Gangunsicherheit)		
Symptome an den Armen		
<b>Zwischensumme 1</b>		
<b>UNTERSUCHUNGSBEFUND</b>	<b>Score</b>	
Spitz-/Stumpfdetektion		<i>0: Normal; 1: Reduziert an den Zehen; 2: Reduziert oberhalb Zehen bis maximal unterhalb Knöchel; 3: Reduziert bis oberhalb Knöchel und/oder abwesend an den Zehen</i>
Temperaturempfinden		
Oberflächensensibilität		
Vibrationsempfinden		
Lagesinn		
<b>Zwischensumme 2</b>		
<b>SUMMENSCORE</b>		

**Abbildung 4: Beurteilungsmaske der Toronto Clinical Neuropathy Scale** nach Brill et al. 2009 [48]

Es wurde die Ausprägung neuropathischer Schmerzen anhand des Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) [49] erfasst (siehe auszugsweise Seite 3 als Abbildung 5 sowie vollständiger Fragebogen im Anhang).

Sie werden, wie Sie es vielleicht schon aus anderen Fragebogen kennen, nach der Stärke ihrer Beschwerden gefragt. Da man die Stärke von Beschwerden nicht einfach messen kann, verwenden wir hier eine Skala von 0 bis 10. 0 bedeutet dabei immer, dass Sie die entsprechenden Beschwerden nicht haben. 10 bedeutet, dass Sie die Beschwerden in der für Sie schlimmsten vorstellbaren Stärke haben.

### Spontanschmerzen

Die ersten Fragen beziehen sich nur auf Spontanschmerzen, d.h. solche Schmerzen die ohne äußere Auslöser auftreten.

Haben Sie **Spontanschmerzen**, d. h. Schmerzen, die ohne äußeren Auslöser auftreten?

Bitte kreuzen Sie für jede der folgenden Fragen die Ziffer an, die am besten der **Stärke Ihrer Spontanschmerzen im Mittel über die letzten 24 Stunden** entspricht. Kreuzen Sie „0“ an, wenn Sie diese Art Schmerz nicht verspürt haben. (kreuzen Sie bitte immer nur eine Ziffer an)

Q1. Ist Ihr Schmerz brennend?

kein Brennen 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 schlimmstes vorstellbares Brennen

Q2. Fühlt sich Ihr Schmerz an wie eingeschnürt oder wie in einem Schraubstock eingeklemmt zu sein?

kein Einschnüren 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 schlimmstes vorstellbares Einschnüren

Q3. Fühlt sich Ihr Schmerz wie ein Druck an?

kein Druck 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 schlimmster vorstellbarer Druck

Q4. Wie lange dauerten Ihre Spontanschmerzen **in den letzten 24 Stunden**?

Kreuzen Sie die Antwort an, die der Dauer am besten entspricht:

- dauerhaft (mehr als 12 Stunden)
- zwischen 8 und 12 Stunden
- zwischen 4 und 7 Stunden
- zwischen 1 und 3 Stunden
- weniger als 1 Stunde

**Abbildung 5: Seite 3 des NPSI [49] mit der Abfrage von vier verschiedenen Schmerzbeschreibungen (Q1-Q4). Insgesamt werden zehn Schmerzbeschreibungen im kompletten NPSI abgefragt (vollständiger Fragebogen im Anhang).**

Paroxysmaler Schmerz und das Auftreten von Parästhesien, wie sie häufig bei SFN vorkommen, werden hier separat abgefragt. Die Studienteilnehmer wurden außerdem aufgefordert, ihre Beschwerden in Körperschemata einzuzichnen und genauen Regionen zuzuordnen. In zwei Kategorien wurde die zeitliche Ausprägung der Schmerzen in Schmerzdauer und Häufigkeit von Schmerzattacken abgebildet.

Im Beck Depressions-Inventar [50] wurden depressive Symptome erhoben, in der deutschen Version des Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) [51] die Schlafqualität erfragt. Zur Beurteilung von Tendenzen zum Katastrophieren von Schmerzen wurde die Pain Catastrophing Scale (PCS) [52] eingesetzt. Die Fragebögen sind im Anhang abgebildet.

### 2.3.3 Quantitative Sensorische Testung

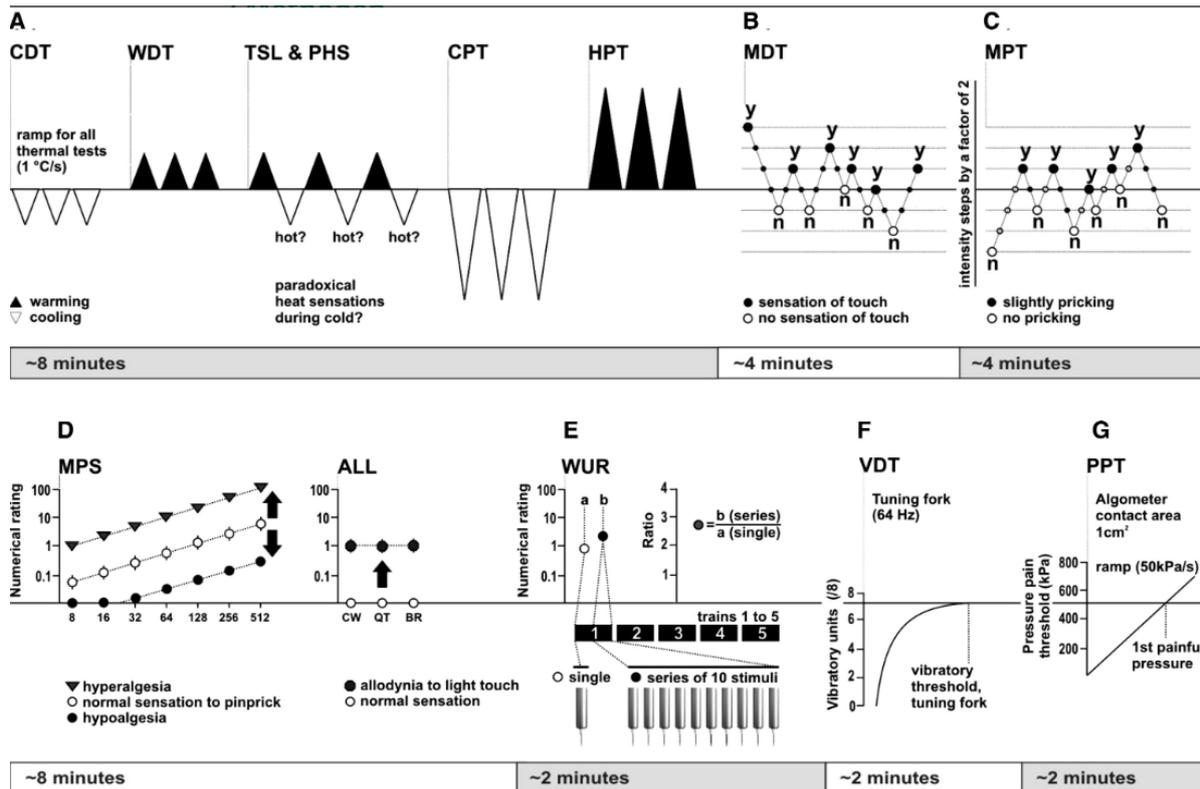
Als typische sensorische Veränderungen bei Schädigung der kleinen Nervenfasern werden sowohl positive (Schmerz, Hyperalgesie), als auch negative Symptome (Verlust des Temperatur- oder Berührungsempfindens) beschrieben. Auf die speziellen Anforderungen der Diagnostik einer SFN hin wurde die Quantitative Sensorische Testung (QST) zur Messung

---

verschiedener sensorischer Modalitäten gemäß dem Untersuchungsprotokoll des Deutschen Forschungsverbunds Neuropathischer Schmerz (DFNS) angewandt. Dabei handelt es sich um ein psychophysisches Testverfahren, das eine Funktionsüberprüfung des somatosensorischen Systems ermöglicht und eine Bewertung der Funktion, beziehungsweise Integrität, von C-Fasern, A- $\delta$ -Fasern und A- $\beta$ -Fasern erlaubt. Es werden dabei unterschiedliche sensorische Empfindungs- sowie Schmerzschwellen hinsichtlich mechanischer und thermischer Reize ermittelt. Die Durchführung der QST erfolgte im Rahmen der Studie gemäß den publizierten Handlungsanweisungen (Version 2.1) des DFNS [53]. Hierfür steht eine standardisierte QST-Testserie zur Verfügung (Abbildung 6). Der distale Unterschenkel wurde als Testareal und die Wange als Kontrollareal auf der rechten Körperseite festgelegt.

In der QST-Testserie werden insgesamt 13 Parameter erfasst [54]:

- Thermische Detektionsschwellen für die Wahrnehmung von kalten, warmen und paradoxen Wärmeempfindungen (CDT, WDT, TSL PHS),
- Thermische Schmerzschwellen für kalte und heiße Reize (CPT, HPT),
- Mechanische Empfindungsschwellen für Berührung und Vibration (MDT, VDT),
- Mechanische Schmerzempfindlichkeit einschließlich Schwellenwerte für Nadelstiche und stumpfen Druck, Stimulus-/Empfindungsantworten auf Nadelstiche (MPT, MPS)
- Dynamische mechanische Allodynie (ALL)
- Schmerzsummation bei sich wiederholenden Nadelstichreizen (WUR)
- Druckschmerzschwelle (PPT).



**Abbildung 6: Schematische Darstellung der Methoden einer kompletten QST-Batterie aus sieben sensorischen Tests mit Angabe eines Zeitrahmens für die einzelnen Tests in je einem Bereich. A: Thermische Prüfungen (CDT, WDT, TSL, PHS, CPT, HPT) B: Mechanische Detektionsschwelle (MDT) C: Mechanische Schmerzschwelle (MPT) D: Schmerzempfindlichkeit (MPS) für Nadelstichreize und dynamisch-mechanische Allodynie (ALL) E: Schmerzsummation (WUR) F: Vibrationsempfinden (VDT) G: Druckschmerzschwelle (PPT). Nach Rolke et al. [53]**

Wärme-, Kälte-, Hitzeschmerz- und Kälteschmerzschwellen analysierten wir mit dem Medoc-Gerät (Medoc Thermal Sensory Analyser, TSA-2001™, Israel). Eine 30 × 30 mm große Thermode wurde auf Kontroll- und Testareal aufgebracht. Für Wärme- und Kälteerkennungsschwellen (CDT: cool detection threshold, WDT: warm detection threshold) wurden ab-, bzw ansteigende Reize von 1°C/s ab 32°C appliziert und die Wahrnehmung der Temperaturveränderung erfasst. Bei Hitze- und Kälteschmerzschwellen (HPT: heat pain detection threshold, CPT: cold pain detection threshold) wurde die Temperatur der Thermode weiter reduziert, beziehungsweise gesteigert, bis der Reiz Schmerzempfinden auslöste. Unterschiedsschwellen in der Temperaturwahrnehmung (TSL: thermal sensory limen) wurden in alternierenden Veränderungen in Serien von jeweils drei warmen und kalten Stimuli erhoben. Gleichzeitig wurden paradoxe Hitzeempfindungen abgefragt: Bei diesen Empfindungen wird eine Abkühlung der Thermode pathologisch als Hitze wahrgenommen.

Neben den in den Besta-Kriterien vorkommenden thermischen Parametern wurden die Wahrnehmung von Druck und Schmerz, Schmerzsummation und –sensibilisierung, Muskeldruckschmerz und Vibrationsempfinden bestimmt:

---

MDT (Mechanical detection threshold): Die taktile Detektionsschwelle wurde mithilfe eines standardisierten Sets von „Von Frey Haaren“ beurteilt. Dies sind Glasfaserfilamente mit einheitlicher Kontaktfläche  $> 1 \text{ mm}^2$  bei divergenter Faserstärke, sodass eine Bandbreite von 0,25 bis 512 mN appliziert werden kann. Durch Applikation in alternierender Reihenfolge kann die taktile Detektionsschwelle ermittelt werden.

MPT (Mechanical Pain threshold): Die mechanische Schmerzschwelle wurde durch „Pinprick“-Stimulatoren detektiert, einem Set aus sieben Nadelreizstimulatoren von 8 – 512 mN, appliziert in fünf Serien auf- und absteigender Stimulusintensitäten.

MPS (Mechanical pain sensitivity), ALL (Dynamical mechanical allodynia): Hierfür wurden Pinprick-Stimulatoren in Verbindung mit leichten Berührungsreizen eingesetzt. Es wurden Reiz/Antwort-Funktionen für mechanische Schmerzsensitivität gebildet und die Schmerzhaftigkeit von Berührung (Allodynie) erfasst.

WUR (Wind-up ratio): Auch für die Bildung des Schmerzsummations-Quotienten kamen Pinprick-Nadeln zum Einsatz. Nach initialer Applikation eines schmerzhaften Reizes erfolgt eine zehnmahlige Reizserie, verteilt auf einem Hautareal von  $1 \text{ cm}^2$ . Sowohl nach dem initialen als auch dem zehnten Reiz wird die Schmerzstärke auf der NRS-Skala (Schmerzwert 1 bis 100) abgefragt. Aus den Werten von Einzelreiz und nachfolgender Reizserie nach fünf Wiederholungen wurde ein Quotient gebildet.

VDT (Vibration detection threshold): Die Vibrationsdetektionsschwelle wurde nach herkömmlichem Verfahren mit einer Rydel Seiffer Stimmgabel (64 Hz, 8/8 Skala) ermittelt. Testareale stellten hier Mandibula und Außenknöchel dar.

PPT (Pressure pain threshold): Die Erhebung der Druckschmerzschwelle erfolgte mittels eines Druckalgometers auf Masseter sowie Unterschenkelmuskulatur.

Als Referenz wurde neben dem studieninternen Vergleich zwischen den Gruppen das Kontrollkollektiv des DFNS herangezogen [55], das zum Abgleich mit Altersdekaden adjustierten Normwerten von 180 Probanden dient.

Zur weiteren Standardisierung ist in der Literatur die Überführung individueller Patientendaten in z-Scores empfohlen. Einzelne Daten können so anhand der DFNS-Referenzen auf gruppenspezifische Mittelwerte und Standardabweichungen durch z-Transformation normalisiert werden [56]. Daher erfolgte die Überführung der sensorischen Profile der Patienten in z-Scores nach empfohlenem Vorgehen [53]: Der z-Wert von 0 ist definiert als der Mittelwert der gesunden Referenzgruppe. Positive Werte definieren einen Funktionszugewinn mit erniedrigter Wahrnehmungsschwelle, resultierend in einer höheren Empfindlichkeit wie Hyperästhesie oder Hyperalgesie. Negative Werte bedeuten einen Funktionsverlust, wie beispielsweise eine Hypästhesie bei erhöhter Wahrnehmungsschwelle für Berührung. Bei z-

---

Score-Abweichungen mehr als  $\pm 1$  wurden diese Veränderungen als „Gain-of-function“, beziehungsweise „Loss-of-function“ angesehen.

Die Standardabweichung von  $0 \pm 1.96$  entspricht dem 95%-Konfidenzintervall der Referenzgruppe. Abweichungen in den z-Scores über eine Standardabweichung  $> \pm 2$  wurden als pathologisch gewertet.

Dynamisch-mechanische Allodynie (ALL) und paradoxe Hitzeempfindung (PHS) treten bei gesunden Kontrollpersonen nicht auf und wurden deshalb nicht in z-Scores, sondern nur in Originaldaten beschrieben [53].

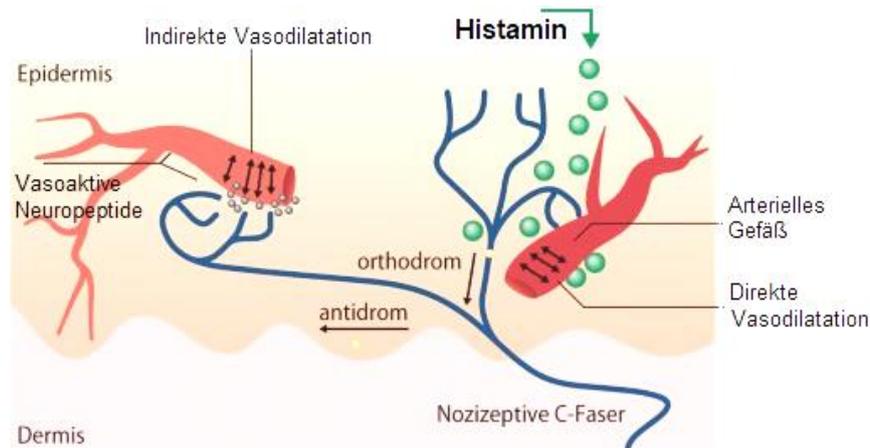
#### 2.3.4 Elektroneurographische Untersuchungen

Nervenleitungsuntersuchungen stellen breit etablierte neurophysiologische Techniken dar, die verwendet werden, um die Integrität der dicken myelinisierten Fasern zu beurteilen. Durch Ableitung von motorischen und sensiblen Antwortpotentialen nach elektrischer Stimulation lassen sich über die Amplitude und Nervenleitgeschwindigkeit Rückschlüsse auf die Schädigung von peripheren Nervenfasern bzw. deren Myelinscheide ziehen.

Entsprechend der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wurde eine Neurographie dreier peripherer Nerven durchgeführt. Diese umfassten den Nervus tibialis, N. suralis und N. ulnaris auf der rechten Körperseite. Die verwendeten Normwerte sind im Anhang ausgewiesen.

#### 2.3.5 Neurogene Flare Reaktion

Die Abbildung von neuroreflektorischen Antworten von C-Fasern durch Stimulation eines neurogenen Axonreflexes stellt ein nicht-invasives Verfahren dar. Der Axonreflex ist ein physiologisches Phänomen, bei dem Schmerzreize eine Rötung und Schwellung in der unmittelbaren Umgebung verursachen. Dieses Erythem bezeichnet man als „Flare“, ausgelöst durch die periphere Freisetzung von Neuropeptiden aus C-Fasern [57]. Neben der orthodromen Weiterleitung von Aktionspotentialen gelangen diese auch antidrom in periphere Äste und lösen so auch eine Depolarisation an Axonkollateralen in terminalen Nervenverzweigungen der Haut aus. Durch Freisetzung zahlreicher vasoaktiver Neuropeptide kommt es zur Vasodilatation im Sinne einer neurogenen Entzündung (Abbildung 7) [58].



**Abbildung 7: Der vasomotorische Axonreflex:** Die Iontophorese von Histamin führt zur Stimulation nozizeptiver C-Fasern und indirekt zu einer lokalen Vasodilatation. Modifiziert nach Siepmann, T. et al. [59]

Diese Ausbildung einer zirkumskripten Hautrötung konnte auf die Erregung unmyelinisierter C- Fasern zurückgeführt werden und wird als „neurogene Flare Reaktion“ bezeichnet [60]. Eine Dysfunktion der C-Fasern resultiert daher in einer verminderten Flare Reaktion.

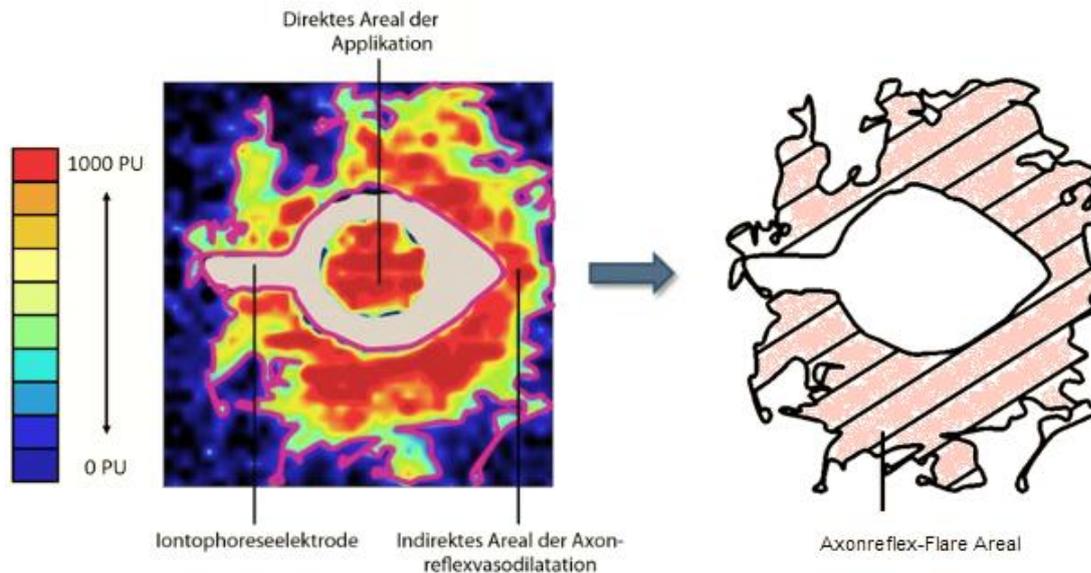
Die Quantifizierung der Größe und Ausmaß der Hautreaktion lässt damit Rückschlüsse auf die Integrität und Dichte der C- Fasern zu und konnte bereits als geeignetes Instrument zur Beurteilung einer SFN bestätigt werden [61].

Die Stimulation der Flare Reaktion kann elektrisch, mechanisch oder chemisch erfolgen, in diesem Setting chemisch durch lokale Histaminapplikation.

Darüber hinaus induziert die Applikation des Neurotransmitters Histamin physiologisch einen Juckreiz [62]. Während der Untersuchung wurden die Teilnehmenden im Abstand von 1min, 5min, 10min und 15min bezüglich Juckreizintensität und Schmerzen befragt und dies auf einer NRS-Skala von 0 bis 10 eingeordnet.

Um Histamin in die Haut einbringen zu können, wurde die Iontophorese benutzt. Dazu wurde ein Wattepfropf in 1%-Histaminlösung getränkt und unter einer Anode am distalen rechten Unterschenkel aufgelegt. Durch ein batteriebetriebenes Gerät wurde ein geringer Gleichstrom der Stärke 0,5mV für 20 Sekunden appliziert.

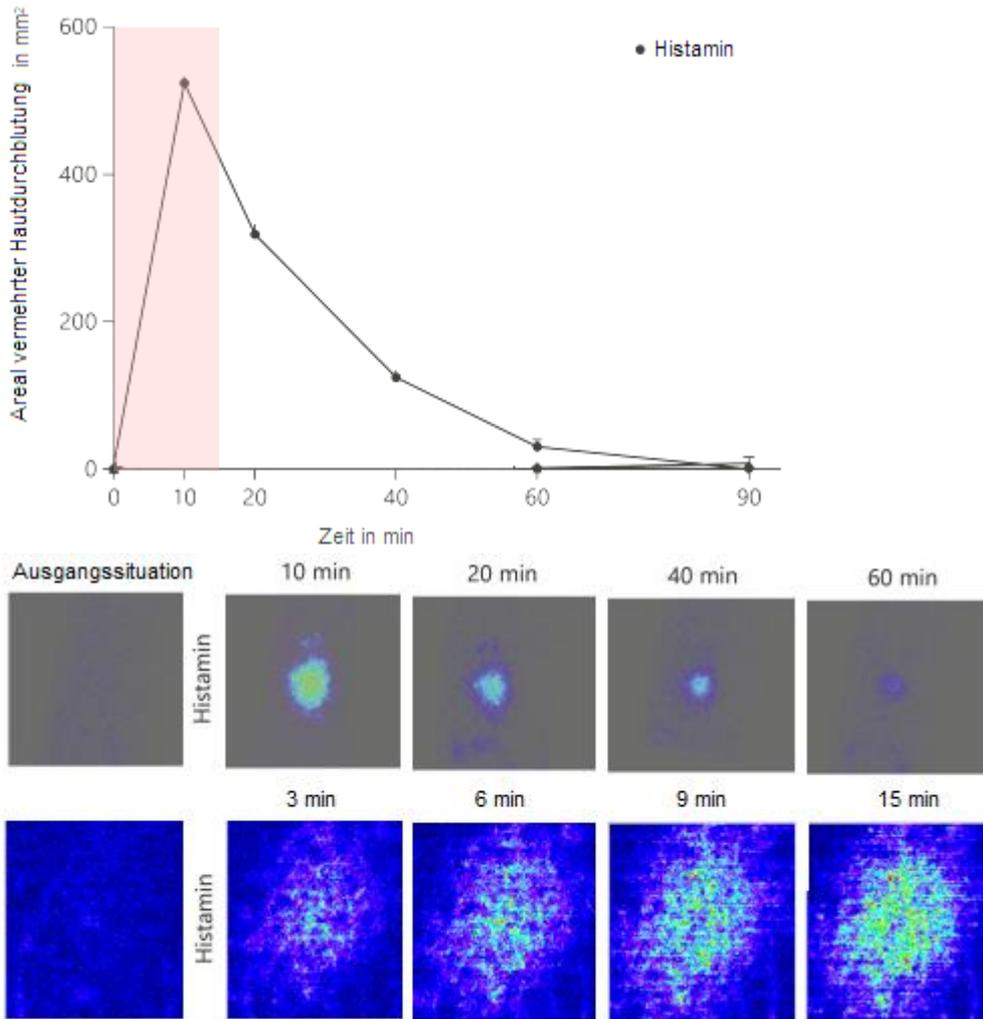
Der Blutfluss und die Durchblutungsänderung in den oberflächlichen Hautabschnitten wurde mittels Laser Doppler Imager (LDI; Moore, London, UK) erfasst (Abbildung 8).



**Abbildung 8: Farbcodierte Laser-Doppler-Bildgebungspersusionsdaten mit Iontophorese-Sonde.** Mittig das Areal der direkten Histamin-Applikation, umgebend die indirekte Flare-Reaktion im angrenzenden Hautbereich. Rechts daneben das extrahierte Axonreflex-Flare, als Maß für die funktionelle Integrität der nozizeptiven C-Fasern. Farbintensität nach farbkodierter Perfusionsskala in PU von hoch (1000) nach niedrig (0). Modifiziert nach Kubasch et al. [63]

Vor der Stimulation mit Histamin fand eine erste Aufzeichnung der Hautdurchblutung als Baseline statt. Nach der Iontophorese erfolgte die Aufnahme von fünf weiteren Laser- Doppler-Bildern jeweils im Abstand von drei Minuten zu einer Serie aus insgesamt sechs Bildern. Der zeitliche Rahmen wurde anhand der vermehrten Hautdurchblutung gewählt, die ihren Peak in den ersten 15 Minuten erreicht (Abbildung 9). So kann nach 15 min die maximale Ausbildung der Flare-Reaktion beurteilt werden.

Dazu wurde ein rechteckiger Hautbereich um die Stimulationsstelle herum in einem Abstand von 45 cm mit einer örtlichen Auflösung von 0,5 mm gescannt. Die Größe und Intensität (Flux) der neurogenen Flare-Reaktion wurden mit Hilfe der Analysesoftware des LDI (moorLDI Measurement V3.08, Moore, UK) analysiert. Die Auswertung der angefertigten Laserbilder erfolgte am zweiten und sechsten Bild, entsprechend der Reaktion nach Histamin-Iontophorese nach 3 sowie 15 min.



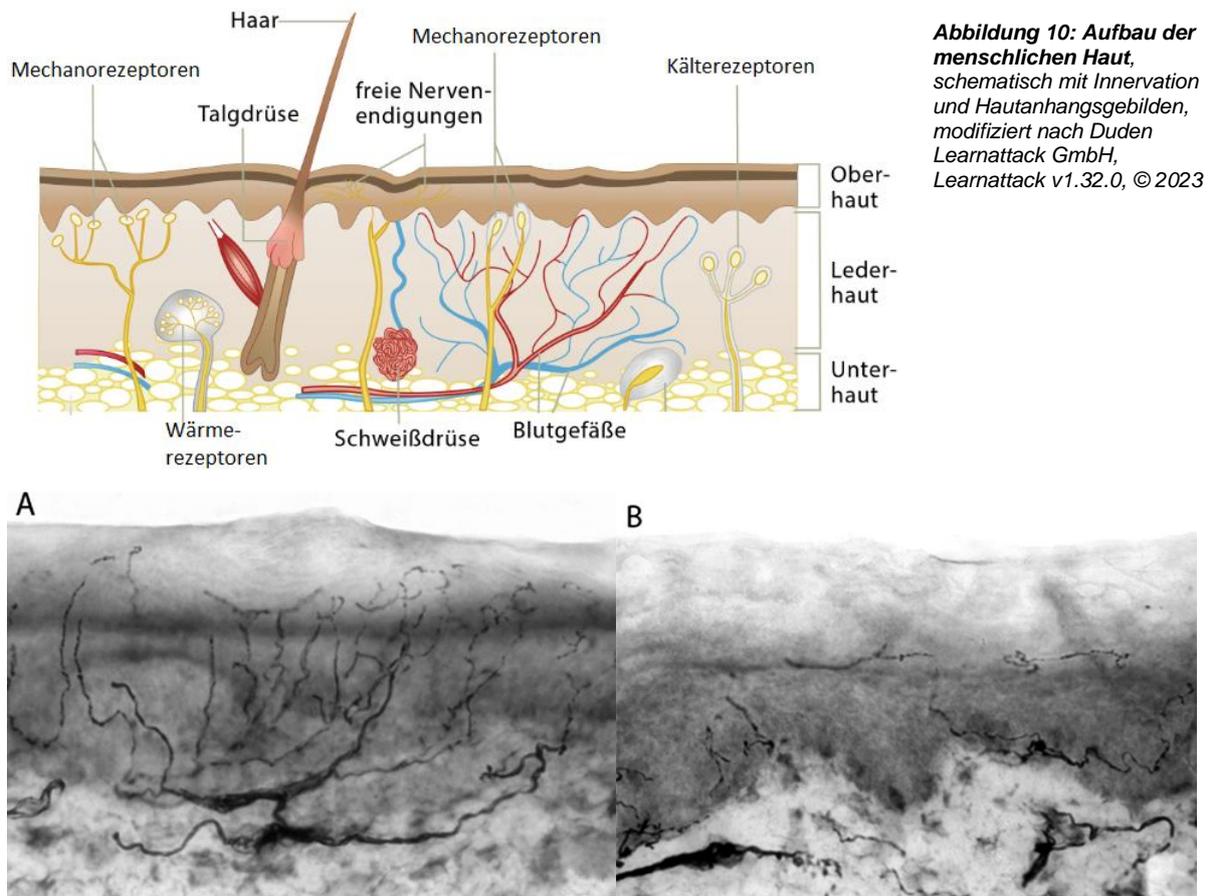
**Abbildung 9: Kurve der Axonreflex-Reaktion nach Histamin-lontophorese** zum Ausgangswert, bewertet mit LSCI (Laser-Speckle-Kontrastbildgebung). Markiert ist der für diese Studie gewählte Beobachtungszeitraum. Darunter: Flare Reaktion in der Ausgangssituation sowie nach Histamin-lontophorese. Obere Zeile: Zeitliche Auswertung nach Baseline-Perfusionsmethode, modifiziert nach Lehmann et al. [64] Untere Zeile: Rohdaten der Flare Reaktion eines HAT-Patienten mit LDI (MLDI Software Version 5.3).

Für jedes Bild wurde die Intensität (Flux) und die Größe der neurogenen Flareaktion vermessen [63].

Während die Intensität der Reaktion im Blutfluss (Flux) eher die vasodilatative Funktion der Gefäße und Neuromodulatoren beschreibt, wird die Flare-Fläche als direkt von der funktionellen Integrität der C-Faser-Axone abhängig beschrieben [64]. Funktionseinschränkungen oder Verluste der C-Fasern bilden sich so primär in einer reduzierten Axonreflexfläche ab. Dieses wurde in die diagnostische Auswertung miteinbezogen.

### 2.3.6 Hautbiopsie

Abschließend jeder Untersuchungssitzung erfolgte eine Hautbiopsie am lateralen Unterschenkel zur Bestimmung der intraepidermalen Nervenfaserdichte. Intraepidermale Nervenfasern, kurz IENF, sind oberflächlich und weit verzweigt (Abbildung 10). Nach ausführlicher Aufklärung wurde die Hautbiopsie am rechten Unterschenkel etwa 10cm oberhalb des Malleolus lateralis gemäß den EFNS-Leitlinien [65] durchgeführt. Unter lokaler Betäubung wurde eine 3 mm durchmessende und circa 3 mm tiefe Hautstanze entnommen und unmittelbar in gepufferter Paraformaldehydlösung fixiert. Die Hautbiopsie wird angewandt, um die strukturelle Integrität kleiner C-Nervenfasern zu untersuchen und deren Dichte zu quantifizieren (Abbildung 10). Das Verfahren ist mittlerweile standardisiert, so dass Messungen auch zwischen verschiedenen Laboren zuverlässige Ergebnisse und eine Vergleichbarkeit gewährleisten können [66].



**Abbildung 11: PGP9.5-immunmarkierte Nervenendigungen in Hautbiopsien.** Repräsentative vertikale Hautbiopsie-Schnitte am distalen Unterschenkel. A: Normalbefund B: Patient mit schmerzhafter SFN. Zu erkennen ist die stark verminderte Anzahl intraepidermaler Nervenendigungen in B. Modifiziert nach Oaklander et al. [67]

Die Durchführung der Hautbiopsie sowie die Auswertung durch die Neuropathologie Mainz entsprach in dieser Studie dem Protokoll nach Lauria et al. [56]. Die Biopsien werteten die Neuropathologie des Universitätsklinikum Würzburg sowie die

---

Neuropathologie der Universitätsmedizin Mainz aus. Die Berichte enthielten neben der Angabe der Anzahl intraepidermaler Nervenfasern eine Beschreibung der Morphologie sowie die Beurteilung der Schweißdrüsen.

Die Referenzwerte der Neuropathologie in Mainz sind mit  $13 \pm 5/\text{mm}^2$  angegeben, entsprechend einem unteren Grenzwert von 8. Daneben werden die Biopsien mit den alter- und geschlechtsadaptierten Werten nach Lauria *et al.* [56] abgeglichen. 15 Befunde wurden so beurteilt. Vier Hautbiopsien wurden in Würzburg ausgewertet. Die Klinik für Neurologie bzw. das Neuromorphologische Labor der Universitätsmedizin in Würzburg unter der Leitung von Frau Univ.-Prof. Dr. C. Sommer folgt in der Auswertung den EFNS-Richtlinien [65] und nutzt laborinterne Normwerte für die Auswertung [68, 69]. Hier wurde eine Reduktion oder ein Normalbefund beschrieben. Für die Interpretation der Ergebnisse der IENF-Dichten der HAT-Patienten wurden das gesunde Referenzprobanden-Kollektiv sowie die laborinternen Referenzwerte und Befunde der Neuropathologie in Würzburg und Mainz genutzt.

## 2.4 Statistik

Die statistische Analyse wurde mittels der SPSS-Software (Version 24 für Windows; IBM SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p = 0,05$  gesetzt. Zur graphischen Darstellung wurden die Software Microsoft Excel 2015 und GraphPad Prism 5 (GraphPad Software Inc., San Diego, USA) verwendet.

Das Patientenkollektiv und die gesunde Referenzstichprobe wurden zunächst mittels einer deskriptiven Statistik hinsichtlich des Alters, des Geschlechtes und den Schilddrüsenwerten sowie der klinisch-neurologische Symptomatik, der NLG, der Hautbiopsie, den Fragebögen und der Flare-Reaktion beschrieben. Mit Säulendiagrammen werden Mittelwerte und Standardabweichungen bei kontinuierlichen Variablen dargestellt; bei Boxplots repräsentieren die Whisker jeweils den kleinsten und größten Wert der Daten. Bei nominalen und kategorialen Variablen wurde Häufigkeitsstatistik angewandt.

Alle kontinuierlichen Studienvariablen wurden mittels Kolmogorov-Smirnow-Tests auf Normalverteilung geprüft. Gruppenunterschiede wurden jeweils mit einzelnen T-Test für normalverteilte Daten und Mann-Whitney-U-Tests für nicht-normalverteilte Daten für zwei unabhängigen Stichproben getestet.

Die QST-Parameter wurden auf der Basis der Alter, Geschlecht und Körperregion bezogenen Referenzwerte des DFNS z-transformiert. Die Häufigkeiten von pathologischen Veränderungen sowie Gain-/Loss-of-function-Veränderungen wurden pro QST-Parameter berichtet. Zusätzlich wurden beide Gruppen auf Unterschiede in den QST-Parametern anhand einzelner T-Tests für unabhängige Stichproben getestet. Aufgrund nicht gegebener

Normalverteilung in einigen Parametern der QST sowie nach Empfehlung des DFNS für einzelne Parameter wurden für diese Analysen die log-transformierten Werte verwendet. Zusätzlich wurde auf Zusammenhänge zwischen der Flare-Response und der Anzahl an Nervenfasern in der Hautbiopsie mittels nicht parametrischen Spearman-Korrelationen getestet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Beschreibung der Patienten- und Referenzstichproben

Die Beschreibung der Studienpopulationen ist der Tabelle 4 zu entnehmen. Die HAT-Patienten (n = 20) waren zum Untersuchungszeitpunkt 24 bis 69 Jahre alt, das Durchschnittsalter betrug 49,5 Jahre. Die gesunden Probanden waren zwischen 30 und 57 Jahren alt, bei einem mittleren Alter von 43 Jahren. Bezüglich des mittleren Alters ergab sich zwischen den Studienpopulationen statistisch kein signifikanter Unterschied (p=0,075). Die Diagnose der HAT lag im Kollektiv vier Monate bis 22 Jahre zurück. Der Medianwert der Krankheitsdauer lag bei 107 Monaten, entsprechend knapp neun Jahren.

Parameter	HAT-Stichprobe	Gesunde Probanden
Anzahl		
Frauen	19 (95%)	7 (44%)
Männer	1 (5%)	9 (56%)
Durchschnittsalter MW (±SD)	49,5 (12,0)	43,06 (8,02)
Median Krankheitsdauer (Monate, Min-Max)	107 (4-276)	-

**Tabelle 4: Merkmale der Studienpopulationen:** HAT-Kollektiv, n=20 und gesunde Probanden, n=16.

##### 3.1.1 Laborchemische Parameter

Alle Studienteilnehmer (für die HAT-Patienten unter medikamentöser Substitution) hatten eine euthyreote Stoffwechsellage. Die Schilddrüsen-Autoantikörper zeigten sich bei allen gesunden Probanden im Referenzbereich. Es zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen den Patienten und der Referenzgruppe bezüglich den Schilddrüsenstoffwechselfparametern TSH (p=0,686), T3 (p=0,879) und T4 (p=0,277). Die verwendeten Normwerte sind im Anhang beigefügt.

Schilddrüsenparameter		MW ( $\pm$ SD)	Referenz
TSH	Gesunde	1,53 (0,6)	0.4 - 4.9 mU/l
	Patienten	1,35 (1,7)	
T3	Gesunde	2,90 (0,4)	1.6 - 3.9 pg/m
	Patienten	2,87 (0,8)	
T4	Gesunde	0,93 (0,2)	0.7 - 1.5 ng/dl
	Patienten	1,66 (2,6)	
Anti-TPO	Gesunde	0,37 (1,5)	< 6 IU/ml
	Patienten	209,95 (220,7)	
TAK	Gesunde	0,19 (0,8)	< 4.1 IU/ml
	Patienten	110,78 (202,6)	

**Tabelle 5: Laborchemische Ergebnisse** der Patienten- (n=20) und Probandenstichprobe (n=16). Angaben als Mittelwert (Standardabweichung).

### 3.1.2 Klinisch-neurologische Untersuchung und Anamnese

Die Häufigkeiten der Symptombeschreibungen der HAT-Patienten folglich der klinisch-neurologischen Untersuchung und der Anamnese sind in Tabelle 6 dargestellt. Die häufigsten Symptome stellten in 60% der Fälle Hypästhesien für Temperatur sowie Hyperalgesie für Nadelreize dar. Zehn der HAT-Patienten berichteten eine Allodynie für Druck- und in weiteren zehn Fällen für mechanische Reize. Bei der klinischen Untersuchung waren diese Symptome jedoch nicht beobachtbar.

Alle HAT-Patienten berichteten über Schmerzen (Tabelle 6): Anamnestisch wurden in 85% der Fälle brennende Schmerzen beschrieben; in 45% der Fälle traten Schmerzattacken auf. Am häufigsten traten die Schmerzen an den Füßen, den Händen/Armen und den Unterschenkeln auf. Überwiegend entsprach die Beteiligung dem distal-symmetrischen Neuropathie-Typ, der auch in der Patientenrekrutierung beschrieben wurde. Fast die Hälfte der Patienten berichtete weitere Schmerzlokalisationen, z.B. Rumpf und/oder Kopf bei n = 10 Patienten. Vier Probanden gaben ein diffuses, alle Körperregionen betreffendes Beschwerdebild an und vier Patienten entsprachen in der klinischen Symptomatik sogar einem Phänotyp mit nur leichter distaler und überwiegend proximaler Beteiligung. Des Weiteren

klagte eine Patientin über Schwindel, zwei Patienten berichteten Schwitzen und Herzrasen. In der körperlichen Untersuchung war keines dieser Symptome präsent.

Die TCNS-Skala ergab für die HAT-Patienten im ersten Subscore bezüglich der Symptomatik einen mittleren Wert von 5,55; im zweiten Subscore hinsichtlich klinisch-neurologisch untersuchten Ausfallerscheinungen einen mittleren Wert von 0.

Die körperliche Untersuchung beinhaltete als erweiterte Ausschlussdiagnostik für die Beteiligung großer Fasern nach Besta-Kriterien Vibrationsempfindung mittels Stimmgabel, Sehnenreflexe, Muskelkraft und Gangprüfungen. Leichte Verringerungen im Vibrationsempfinden fanden sich vereinzelt sowohl bei gesunden als auch HAT-Probanden, milde Abweichungen werden mit einer SFN vereinbar beschrieben [4]. Der mittlere zVDT für die gesunden Probanden betrug 0,857 gegenüber 0,676 bei den HAT-Patienten und unterschied sich nicht signifikant.

Parameter	HAT-Patienten n (%)
Hypästhesie (thermisch)	12 (60%)
Hyperalgesie (Nadelstiche)	12 (60%)
Allodynie	14 (70%)
	thermisch 7 (35%)
	mechanisch 10 (50%)
	Druck 10 (50%)
Schmerzen	20 (100%)
	brennend 17 (85%)
	paroxysmal 16 (80%)
	spontan 13 (65%)
Mittlere Schmerzdauer in h/Tag MW (Min/Max)	5,5 (0/>12)
Schmerzattacken/Tag	9 (45%)
Schmerzattacken/Tag MW (Min/Max)	2,35 (0/11-20)
Schmerzdauer in h/Tag MW (Min/Max)	5 (0/>12)
Schmerz >12h/Tag	8 (40%)
Schmerzlokalisierung	Füße 15 (75%)
	Unterschenkel 11 (55%)
	Oberschenkel 6 (30%)
	Bauch/ Thorax 9 (45%)
	Arme 14 (70%)
	Kopf 5 (25%)

**Tabelle 6: Klinische Charakteristiken des Patientenkollektivs, n=20.**

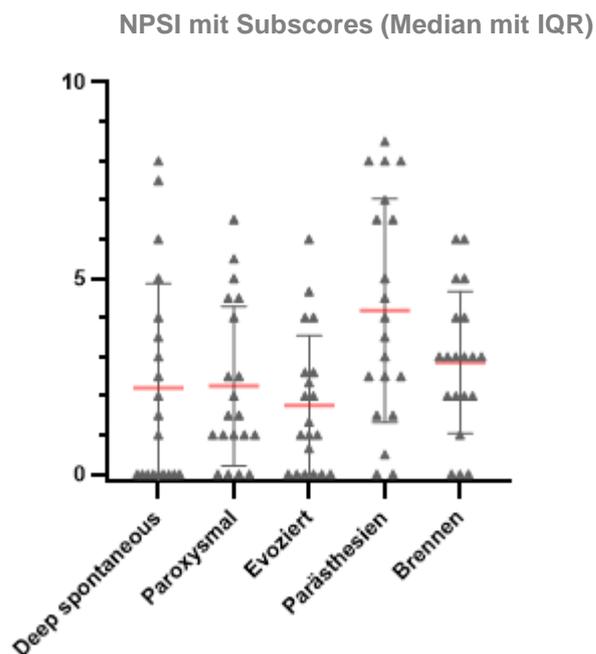
### 3.2 Fragebögen

Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den HAT-Patienten und den gesunden Probanden in den mittleren Scores für neuropathische Schmerzen (NPSI), Depression (BDI) und Schmerzkatastrophisieren (PCS) (Tabelle 7). Das Ausprägungsniveau war hierbei bei den Patienten höher als bei den gesunden Probanden. Im Mittel war das Niveau an depressiver Symptomatik im subklinischen Bereich. Es ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich der Schlafqualität (PSQI).

	Gesunde Probanden	HAT-Patienten	p-Wert*	n Gesunde / HAT
NPSI	0,8 (0/6) / 2,1	27,3 (3/43) / 12,6	.000	16 / 20
PSQI	4,9 (0/8) / 2,4	5,8 (0/12) / 3,4	.432	13 / 17
PCS	1,2 (0/13) / 2,1	17,3 (0/30) / 9,6	.000	16 / 20
BDI	4,9 (0/12) / 2,4	11,1 (0/27) / 7,0	.001	11 / 10

**Tabelle 7: Gruppenunterschiede bezüglich der Ausprägung neuropathischer Schmerzen, Depression, Schmerzkatastrophisierung und Schlafqualität.** Angaben in MW (Min/Max) / SD. \*Signifikanz ( $p < .05$ ). Abkürzungen: NPSI, Neuropathic Pain Symptom Inventory; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; PCS, Pain Catastrophizing Scale; BDI, Beck's Depression Inventory.

Abbildung 12 stellt die Einzelratings der HAT-Patienten in den am häufigsten gewählten Symptombeschreibungen des NPSI-Fragebogens dar. Die häufigste genannte Schmerzqualität war „brennend“, gefolgt von Parästhesien. Das Auftreten der Schmerzen wurde als spontan und/oder paroxysmal angegeben.



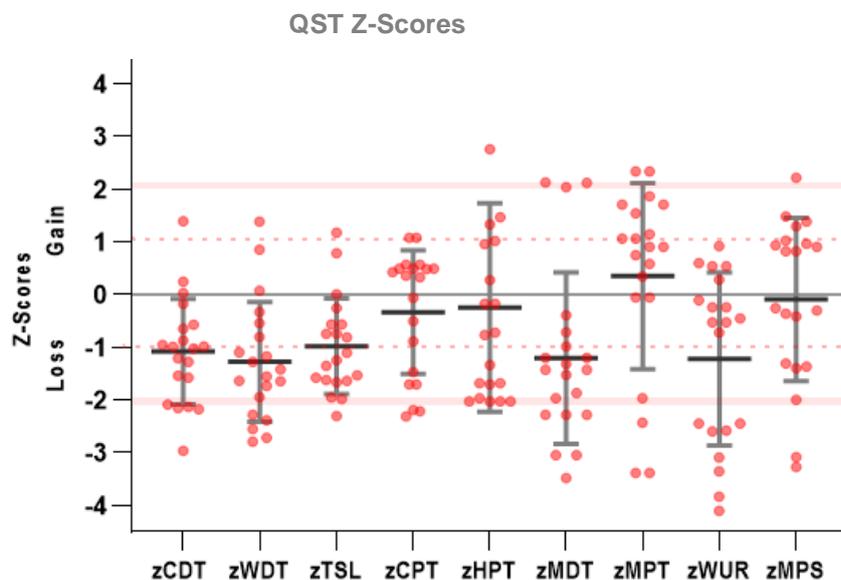
**Abbildung 12: Einzelratings der HAT-Patienten in den häufigsten Symptombeschreibungen im NPSI-Fragebogen.** Angaben als Punkte auf der NRS-Skala von 0-10, Median und Interquartilsabstand (IQR, interquartile range).

Zusätzlich wurde die Schmerzdauer erfragt: 40% der Patienten berichteten über eine tägliche Mindestdauer der Schmerzen von 12 Stunden. Nur ein Viertel gab Schmerzen weniger als eine Stunde an. Die durchschnittliche Schmerzdauer pro Tag betrug 5,5 Stunden.

### 3.3 Quantitative Sensorische Testung (QST)

Die Ergebnisse der quantitativen sensorischen Testung der HAT-Patienten werden im Folgenden basierend auf den nach Alter-, Geschlecht- und Körperareal stratifizierten Referenzwerten des DFNS dargestellt. Die QST-Parameter wurden für die Auswertung anhand dieser Referenzwerte z-transformiert.

Abbildung 13 gibt einen Überblick über die z-transformierten QST-Scores der HAT-Patienten. Die mittleren Z-Scores der thermischen und mechanischen Schmerzschwellen waren im Normbereich. Keiner der mittleren Z-Scores der QST-Parameter überschreitet die Grenze von 2 Standardabweichungen für pathologische Veränderungen. Für den Muskeldruckschmerz PPT wurden nicht genug Werte erhoben, um Aussagen zu treffen. Bei 55% der Patienten traten in der Untersuchung paradoxe Hitzeempfindungen auf.



**Abbildung 13: Z-transformierte QST-Parameter der HAT-Patienten (n=20).** Angaben als Einzelscores, Mittelwert und Standardabweichung. Z-Werte außerhalb der gepunkteten rosa Linie entsprechen einem Funktionsverlust oder Sensibilisierung (Loss versus Gain-of-function) bei  $>1$  SD, Abweichungen über die glatten rosa Linien liegen  $>2$  SD außerhalb der Norm und zeigen pathologische Veränderungen an. Abkürzungen: CDT, Cold Detection Threshold; WDT, Warm Detection Threshold; TSL, Thermal Sensory Limen; CPT, Cold Pain Threshold; HPT, Heat Pain Threshold; MDT, Mechanical Detection Threshold; MPT, Mechanical Pain Threshold; WUR, Wind-up Ratio; MPS, Mechanical Pain Sensitivity; z indiziert die Z-Transformation des jeweiligen Parameters anhand der nach Alter, Geschlecht und Körperareal stratifizierten Referenzwerten des Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS).

Die stärksten Abweichungen fanden sich im Berührungsempfinden. 80% der Patienten wiesen Funktionsveränderungen im taktilen oder mechanischen Berührungsempfinden auf. Bei 50% der Patienten waren die Werte im Sinne der Besta-Kriterien pathologisch. In der zMDT zeigten

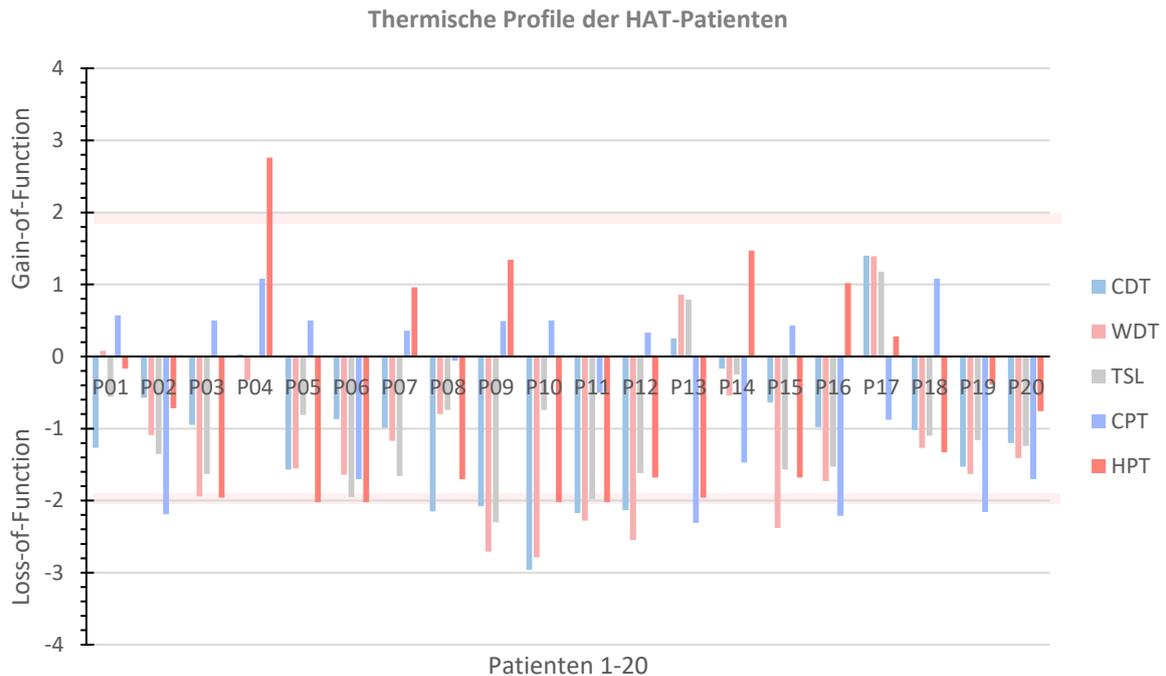
70% der Patienten eine Hypästhesie, davon 45% über zwei Standardabweichungen. Für die mechanische Schmerzschwelle zMPT zeigten sich in der Verteilung zwei Gruppen. Der größte Anteil von 45% der Patienten präsentierte eine Gain-of-function als Hyperalgesie, 10% davon im pathologischen Bereich. Die Profile der zMPT und zMPS stellten sich ähnlich dar.

Für die Schmerzsummation wurde die zWUR analysiert. Auch hier lagen die Ergebnisse nicht homogen, sondern in zwei etwa gleich starke Gruppen aufgeteilt: Ein großer Teil der Patienten wies Werte um die Normlinie auf ohne starke Abweichungen. Die restlichen 40% der Patienten zeigten dagegen eine deutliche Schwellenerhöhung in den Z-Scores, bei jedem dieser Patienten signifikant über zwei SD mit einem maximalen Wert von -4,1.

Parameter	MW / SD	Abweichung >1 SD, n (%)	Abweichung >2 SD, n (%)
zCDT	-1,08 / 1,0	14 (70%)	5 (25%)
zWDT	-1,27 / 1,13	13 (65%)	3 (15%)
zHPT	-0,73 / 1,52	15 (75%)	6 (30%)
zCPT	0,47 / 1,22	15 (75%)	7 (35%)
zTSL	-1,01 / 0,90	9 (45%)	4 (20%)
zWUR	-1,37 / 1,61	9 (45%)	9 (45%)
zMDT	-1,25 / 1,55	18 (90%)	9 (45%)
zMPT	0,47 / 1,58	13 (65%)	5 (25%)
zMPS	-0,09 / 1,55	12 (60%)	4 (20%)

**Tabelle 8: Ergebnisse der z-transformierten Parameter im QST der HAT-Stichprobe (n=20).**

Bei den thermischen Parametern zeigte sich ein homogenes Muster mit Funktionsverlusten. Etwa 70% zeigten eine Loss-of-Function in der Wärme- und Kälteschwelle. Für die in den Besta-Kriterien gewerteten thermischen Schwellenwerte ergaben sich mehr pathologische Ergebnisse im Abgleich mit den Rohdaten des DFNS als in den z-Score transformierten Parametern. Die Kälteschwelle zCDT war bei 25% Patienten erniedrigt, die Wärmeschwelle zWDT bei 15%. In den Rohdaten zeigten sich in der WDT mit 30% doppelt so viele Abweichungen.



**Abbildung 14: Z-Score Profile der Hashimoto-Patienten für thermische Modalitäten (n=20).** Angabe in Anzahl der Standardabweichungen von der jeweiligen Norm im Sinne von Gain-/Loss-of-function. Markiert sind die SD von  $0 \pm 1.96$ , Werte innerhalb entsprechen dem 95%-KI der Referenzgruppe.

Die Schmerzschwellen zHPT und zCPT lagen bei 30%, bzw. 35% der HAT-Patienten signifikant außerhalb des Normbereiches. Die Abweichungen in der zCPT und zHPT zeigten sich in etwa gleichmäßig im sowohl positiven als auch negativen Bereich verteilt. Bei 30% der Patienten wurden Abweichungen in der zHPT als pathologische Funktionsverluste nach Besta-Kriterien gewertet. Die thermischen Charakteristika der Patientenprofile in den Z-Scores sind in Abbildung 14 dargestellt. Die Darstellung der Ergebnisse nach Parametern in Einzelprofilen ist im Anhang abgebildet.

---

### 3.1 Elektroneurographische Untersuchungen

Für die Parameter NLG, Amplitude und distale Latenzzeiten erfolgte eine deskriptive Analyse. Zum Vergleich wurden die gesunden Probanden des Referenzkollektives sowie abteilungsinterne Normwerte verglichen. Die verwendeten Normwerte sind im Anhang beigefügt. Im Hashimoto-Kollektiv überschritten NLG-Werte die Cut-off-Werte für pathologische Veränderung nicht und entsprachen in keinem Patientenfall einer peripheren Polyneuropathie.

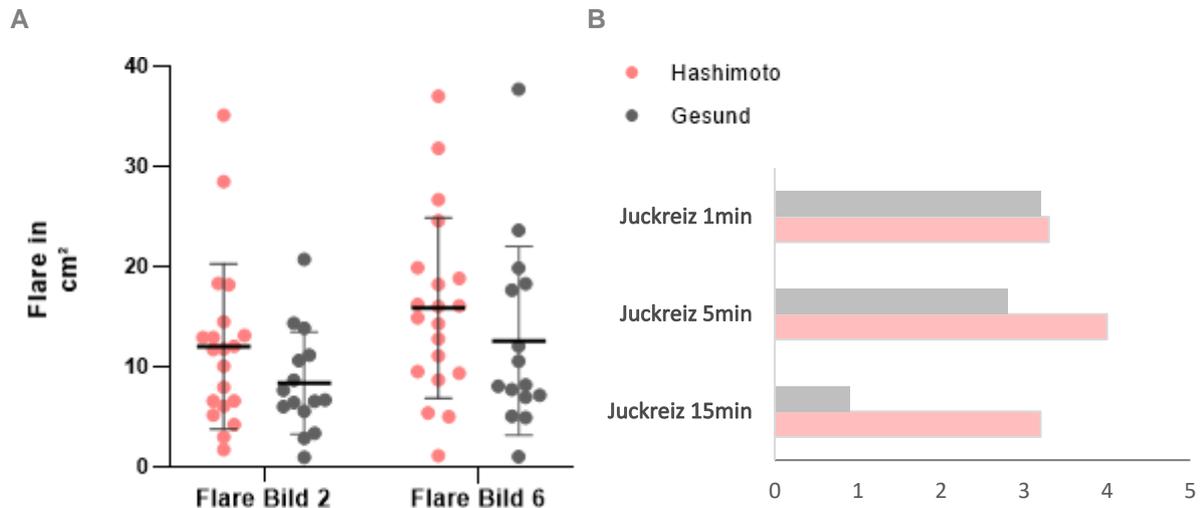
Parameter	MW / $\pm$ SD
N. suralis: Amplitude ( $\mu$ V)	9,73 / 4,17
N. suralis: NLG (m/s)	51,66 / 8,84
N. tibialis: prox. Amplitude (mV)	15,91 / 7,97
N. tibialis: dist. Amplitude (mV)	10,31 / 8,42
N. tibialis: dmL (ms)	4,56 / 1,24
N. tibialis: NLG (m/s)	49,95 / 5,00
N. ulnaris mot.: prox. Amplitude ( $\mu$ V)	10,71 / 4,58
N. ulnaris mot.: dist. Amplitude ( $\mu$ V)	9,37 / 4,09
N. ulnaris mot.: dmL (ms)	2,88 / 0,24
N. ulnaris mot.: NLG (m/s)	60,85 / 6,17
N. ulnaris sens.: Amplitude ( $\mu$ V)	23,62 / 4,15
N. ulnaris sens.: NLG (m/s)	57,04 / 10,57

**Tabelle 9: Ergebnisse der Elektroneurographie** der Hashimoto-Stichprobe (n=18). NLG=distale Nervenleitungsgeschwindigkeit, dmL= Latenz der motorischen Amplitude.

### 3.2 Neurogene Flare-Reaktion

Abbildung 15 A-B stellt Ergebnisse der neurogenen Flare-Reaktion nach Histamin-Iontophorese dar. Der Mittelwert für das Flare-Areal am Unterschenkel 2 min nach Iontophorese mit Histamin lag im Hashimoto-Kollektiv bei  $12,2 \pm 8,3 \text{ cm}^2$  und bei  $16,1 \pm 9 \text{ cm}^2$  für das Flare 15 Minuten nach Iontophorese (Abbildung 15 A). Im gesunden Probandenkollektiv wurden im Mittelwert für die Flare-Areale in Bild 2 und 6 Werte von  $8,4 \pm 5,1 \text{ cm}^2$  und  $12,6 \pm 9,4 \text{ cm}^2$  ermittelt. In einem T-Test für ungepaarte Stichproben ergab sich kein signifikanter Unterschied (Flare Bild 2  $p=0,062$ , Flare Bild 6  $p=0,136$ ).

#### Histamin induzierte Flare-Reaktion und Juckreiz



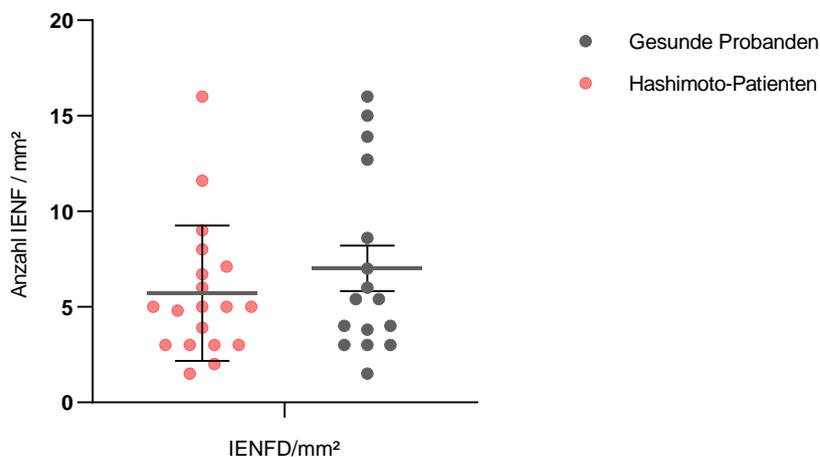
**Abbildung 15: A) Individuelle Flare-Areale und B) Angabe von Juckreiz der HAT-Patienten (n=20) und der gesunden Probanden (n=16) 3 min (Bild 2) sowie 15 min (Bild 6) nach Histamin-Iontophorese, Angabe von Juckreiz auf einer NRS-Skala von 1-10.**

Während der Untersuchung wurden die Probanden im Abstand von 1 min, 5 min, 10 min und 15 min nach der Juckreizintensität befragt und dies auf einer NRS-Skala von 0 bis 10 von den Patienten bewertet (Abbildung 15 B). Juckreiz beschrieben fast alle Teilnehmer. In der 1. Minute nach Histamin-Iontophorese lagen die Mittelwerte beider Gruppen auf der NRS-Skala auf einem vergleichbaren Niveau ( $3,3 \pm 2,7$  vs.  $3,2 \pm 3,1$ ). Nach 15 min ergab sich im HAT-Kollektiv ein konstanter Mittelwert von  $3,2 \pm 2,7$ . Bei den gesunden Referenzprobanden nahm der Juckreiz deutlich ab und lag nach 15 min bei  $0,9 \pm 1,7$ . Neben dem Juckreiz wurde in den gleichen Zeitintervallen auch Schmerz abgefragt. Schmerzen wurden nur von drei Hashimoto-Patienten angegeben, jedoch mit hohen Schmerzstärken. Im gesunden HAT-Kollektiv wurden anamnestisch keine Schmerzen berichtet. Die Flare-Werte korrelierten nicht mit der IENF-Dichte oder C-Faser-spezifischen Parametern im QST (für Flare-Areal Bild 2 mit der IENF-Dichte  $p=0,741$ , CDT  $p=0,948$ , WDT  $p=0,641$ ; für Flare Areal Bild 6 mit der IENF-Dichte  $p=0,874$ , CDT  $p=0,905$ , WDT  $p=0,544$ ).

### 3.3 Hautbiopsie

Eine Studienteilnehmerin lehnte die Hautbiopsie vor Ort ab. Insgesamt wurden 19 Hautbiopsien von HAT-Patienten und 16 Hautbiopsien im Referenzkollektiv ausgewertet. Der Mittelwert der IENF-Dichte im Hashimoto-Kollektiv zeigte eine erniedrigte mittlere Faserdichte von  $5,7 \pm 3,56/\text{mm}^2$  (Mittelwert  $\pm$  SD). Die Spanne umfasste Werte von  $1,5 - 16/\text{mm}^2$  (Abbildung 16). Rund 93% der 15 in Mainz ausgewerteten Biopsien der Hashimoto-Patienten unterschritten für die IENF-Dichte die Alters- und geschlechtsnormierten Medianwerte nach Lauria *et al.* (Cut-Off-Wert  $< 66\%$ ) [45]. Eine signifikante Faserdichtereduktion wurde bei 13 Patientenfällen in den neuropathologischen Befunden beschrieben.

#### Ergebnisse der Hautbiopsie



**Abbildung 16: Ergebnisse der Hautbiopsie** der Hashimoto-Patienten ( $n=19$ ) und gesunden Kontrollen ( $n=16$ ), Angabe in Nervenfasern pro  $\text{mm}^2$  Sichtfeld.

Im Kontrollkollektiv lag der Mittelwert der IENF-Dichte bei  $7,02 \pm 4,76/\text{mm}^2$  (Tabelle 10 für neuropathologische Einzelbefunde). Es zeigten 70% der gesunden Probanden eine  $\text{IENF} \leq 8/\text{mm}^2$  und lagen damit unter der Referenz der Neuropathologie Mainz. In drei großen Studien zur Erhebung normativer Referenzen wurden für die Altersdekade der Probanden dieser Studie Normwerte am distalen Unterschenkel zwischen  $13,8 \pm 6,7$  und  $9,8 \pm 3,6/\text{mm}^2$  (Mittelwert  $\pm$  SD) ermittelt [45]. Die Ergebnisse der Patienten dieser Studie sind in nachfolgender Tabelle 10 zusammengefasst.

In fünf Fällen wurden zusätzlich proximale Hautstanzen mit 6 mm Dicke entnommen. Damit kann das Verhältnis der IENF von proximal nach distal berechnet werden. Normwerte für proximale Biopsien werden mit  $21,1 \pm 10,4/\text{mm}^2$  (Mittelwert  $\pm$  SD) angegeben [70]. Der physiologische Quotient von proximaler zu distaler IENF-Dichte wird zwischen 1,5–2 beschrieben [11]. Die Bewertungen der proximalen Biopsien waren in vier Fällen mit den distalen Ergebnissen vereinbar. Ein Patient wies distal Normwerte auf, am Oberschenkel dagegen einen erniedrigten Wert von  $6,6 \text{ IENF}/\text{mm}^2$  und einen OS/US-Quotienten von 1,02.

Nr.	Biopsie	Norm-Median IENF/mm <sup>2</sup>	Cut-Off (0,05 Quantil) in IENF/mm <sup>2</sup>	Nr.	Biopsie	Norm-Median IENF/mm <sup>2</sup>	Cut-Off (0,05 Quantil) in IENF/mm <sup>2</sup>
01	6,7	normal		11	3	11,2	5,7
02	7,1	normal		12	-	-	-
03	4,8	reduziert		13	5	11,2	5,7
04	11,6	normal		14	16	11,2	5,7
05	3,9	9,8	4,3	15	6	9,8	4,3
06	5	11,2	5,7	16	5	9,8	4,3
07	3	8,7	3,2	17	5	12,4	7,1
08	3	9,8	4,3	18	9	13,5	8,4
09	3	9,8	4,3	19	2	11,2	5,7
10	8	9,8	4,3	20	1,5	9,8	4,3

**Tabelle 10: Gesamtergebnisse für die Hautbiopsie der Hashimoto-Stichprobe** im Vergleich mit den Medianwerten jeweils für Geschlecht und Altersdekade nach Lauria et al., 2010 [45]. Hervorgehoben sind die Werte, die unter dem Cut-Off der 5. Perzentile liegen. Angabe in Fasern pro mm<sup>2</sup> Sichtfeld. Die ersten vier Biopsie-Ergebnisse wurden in abweichender Technik in Würzburg ausgewertet.

### 3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse der Dissertation

Tabelle 11 stellt die wichtigsten Befunde aus den Untersuchungen der HAT-Patienten in abweichender (klinisch signifikanter) Symptomatik sowie pathologischen Ergebnissen der apparativen Diagnostik in Anzahl und Prozent dar.

Parameter	HAT-Kollektiv
Verluste thermischer Sensibilität	19 (95%)
Hypästhesie	12 (60%)
Hyperalgesie	13 (65%)
IENF/mm <sup>2</sup> MW ( $\pm$ SD, Min/Max)	5,7 (3.56, 1.5/16)
<Laborreferenz von 8	16 (85%)
<5	12 (63%)
<Median nach Lauria <i>et al.</i> [45]	14 (93%)
<Cut-Off nach Lauria <i>et al.</i> [45]	10 (66%)
QST Z-Scores > $\pm$ 2 SD	16 (80%)
CDT	6 (30%)
WDT	3 (15%)
HPT	6 (30%)
CPT	7 (35%)
TSL	4 (20%)
PHS	11(55%)
Flare-Reaktion mm <sup>2</sup> , MW ( $\pm$ SD)	12,2 (8,3)
<10 cm <sup>2</sup>	11 (55%)
Abnorme Werte	
Klinik	20 (100%)
QST > 2 SD	7 (35%)
QST > 1 SD	8 (42%)
Hautbiopsie	11 (58%)
Pathologische Diagnostik	
Klinik + QST	4 (20%)
Klinik + Hautbiopsie	4 (20%)
Klinik + QST + Hautbiopsie	8 (40%)

**Tabelle 11: Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse im HAT-Kollektiv (n = 20), Hautbiopsie: n=19.**

---

## 4 Diskussion

Die Inzidenz von Small-Fiber-Neuropathien (SFN) im Zusammenhang mit der Autoimmunerkrankung Hashimoto-Thyreoiditis (HAT) wurde bis dato noch nicht untersucht. Die vorliegende Dissertation ging deshalb der Frage nach, ob bei HAT-Patienten eine SFN-Symptomatik besteht. Die Ergebnisse weisen auf einen vorliegenden Zusammenhang von SFN bei HAT hin: Es zeigten sich verminderte Temperaturdetektionsschwellen, vermehrtes Auftreten von paradoxen Hitzeempfindungen, Hyperalgesie, verminderte Schmerzschwellen sowie eine deutliche Reduktion der intraepidermalen Nervenfaserdichte in den Hautbiopsien.

### 4.1 Klinische Präsentation einer Small-Fiber-Neuropathie (SFN) im Hashimoto-Kollektiv

Die HAT-Patienten in der vorliegenden Studie hatten eine große Variation in der Krankheits- und Symptombdauer. Die Diagnosestellung der HAT variierte zwischen vier Monaten und mehreren Dekaden. Das zeitliche Auftreten der neuropathischen Beschwerden variierte ebenfalls.

In Studien an Patienten mit SFN zeigen sich sensorische Auffälligkeiten meistens als Hypästhesie [4]. Dementsprechend war eine mechanische Hypästhesie bei den HAT-Patienten der vorliegenden Studie am häufigsten in der klinischen Untersuchung beobachtbar. Die Untersuchung auf Allodynie blieb bei allen Patienten dagegen unauffällig, obwohl dies eines der am häufigsten genannten Symptome in der Anamnese und den Fragebögen war. Die Allodynie war der einzige sensorische Befund, der eine starke Diskrepanz zwischen Anamnese und klinischem Untersuchungsbefund zeigte. Hyperalgesie konnte dagegen in der klinischen Untersuchung ausgelöst werden und stimmte mit den anamnestischen Berichten der Patienten überein. Jeder Hashimoto Patient wies mindestens zwei der erforderlichen klinischen Auffälligkeiten gemäß den Besta-Kriterien auf.

Als atypisches neuropathisches Beschwerdebild ist die non-length-dependent-Small-Fiber-Neuropathie (NLD-SFN) bei autoimmunvermittelten SFN-Formen beschrieben [29]. Die HAT-Patienten der vorliegenden Studie zeigten Merkmale der NLD-SFN-Subpopulation mit jüngerem Alter, weiblichem Geschlecht und einer Autoimmunkrankheit. Das Patientenscreening dieser Studie erfolgte anhand der Symptome des klassischen distalen SFN-Typus. Daher hatten die Patienten durchweg Symptome distal an den Extremitäten. In Anamnese, klinischer Untersuchung sowie markierten Beschwerdearealen im TCS und NPSI ließ sich daneben auch eine häufige proximale Beteiligung erkennen.

Es wurde bereits eine Studie zur genaueren Symptomverteilung an einem Patientenkollektiv durchgeführt, das auf den Phänotyp einer NLD-SFN vorselektiert wurde. Auch bei diesen Patienten zeigte sich ein Schwerpunkt in distalen Bereichen [30]: Füße, Hände und Arme wurden dabei annähernd gleich häufig genannt, die proximale Beteiligung trat häufig als zusätzliche Symptomatik dazu (siehe nachfolgende Tabelle 12).

Table 1. Distribution of sensory symptoms in NLD-SFSN.		HAT-Patienten	
Symptom location	n (%)	n=20 (%)	
Face	14 (22.2)	6 (30)	30%
Arm	36 (57.1)	14 (70)	70%
Hand	33 (52.4)	14 (70)	70%
Leg	35 (55.6)	11 (55)	55%
Foot	36 (57.1)	15 (75)	75%
Trunk	13 (20.6)	8 (40)	40%

*NLD-SFSN, non-length-dependent small-fiber sensory neuropathy.*

*Symptomverteilung nach Lokalisation der Hashimoto-Patienten*

**Tabelle 12: Vergleich der Symptomverteilung nach Lokalisation** einer Kohorte von NLD-SFN (n=167) mit der HAT-Stichprobe (n=20) laut Angabe im NPSI. Hand/Arm wurde hier nicht unterschieden, weshalb für beides der gleiche Wert angegeben ist. Angaben als Häufigkeiten n (%). Mehrfachnennung möglich. Modifiziert nach Khan et al. [30]

Im Vergleich mit der prozentualen Häufigkeitsstatistik der Topographie in der vorliegenden Studie (dargestellt in der rechten Hälfte der Tabelle 12) zeigt sich häufiger eine proximale Symptomatik als in der vorselektierten Studie.

Es kann vermutet werden, dass durch das Screening in dieser Studie ausschließlich proximal ausgeprägte Beschwerdebilder nicht erfasst wurden. Das Vorliegen einer NLD-SFN bei HAT könnte demnach noch unterschätzt sein. Für weitere Studien wäre es sinnvoll, auch atypische Verteilungsmuster neuropathischer Beschwerden im Screening zu berücksichtigen.

## 4.2 Schmerzcharakterisierung

Die Gesamtauswertung des NPSI für die HAT-Patienten entsprach dem Profil für neuropathische Schmerzen und zeigte sich vergleichbar zu Vorstudien [71]: Patienten mit SFN klagten oft über stärkere Schmerzsymptomatik als Patienten mit Beteiligung großer sensorischer Fasern. Schmerzen werden oft als einschließender Spontanschmerz und Brennschmerz beschrieben [34]. Die HAT-Patienten in der vorliegenden Studie wiesen den Parästhesien den höchsten Schmerzwert auf der NRS-Skala zu. Die Angaben von Schmerzdauer pro Tag und Anzahl der Schmerzattacken spiegelt den hohen Leidensdruck der Patienten wieder.

Keiner der medikamentös behandelten Patienten (4/20) gab die Schmerzeinstellung als zufriedenstellend an. Dies deckt sich mit einer Umfrage, die bei medikamentös behandelten Patienten mit neuropathischen Schmerzen durchgeführt wurde. Es ergab sich bei fast der

---

Hälfte eine unzureichende Schmerztherapie [72]. Die HAT-Patienten berichteten von psychischer Belastung durch die Schmerzen und auch durch das Gefühl, bezüglich der Beschwerden nicht ernst genommen zu werden. Bei den HAT-Patienten lag die mittlere Ausprägung der depressiven Symptomatik im klinisch relevanten Bereich (BDI, Cut-Off > 11). Umgekehrt beeinflussen vorbestehende psychische Erkrankungen negativ das Behandlung Outcome. Eine Studie an 265 SFN-Patienten zeigte eine starke Gesamtreduktion in der Lebensqualität der Patienten, die sich nicht rein durch Schmerzen erklären ließ [73].

Das Schmerzkatastrophisieren ist ein wichtiger psychologischer Faktor in der Schmerzchronifizierung. Die dispositionelle Neigung zum Katastrophisieren führt zu einer hohen Schmerzintensität und ist mit einem schlechteren Ansprechen auf Therapien assoziiert [74]. Im dazu verwendeten Fragebogen steigt die Wahrscheinlichkeit, dass eine Tendenz zum Katastrophisieren vorliegt, mit der Punktzahl [52]. Die Werte für das Katastrophisieren lagen bei den HAT-Patienten höher als im gesunden Kollektiv. Dabei zählt das Geschlecht als relevanter Einflussfaktor, wonach Frauen höhere Werte angeben als Männer [52]. Verglichen mit der Validierungsstudie des Fragebogens „Pain Catastrophizing Scale“ liegt die mittlere Ausprägung im Schmerzkatastrophisieren mit 17/52 Punkten bei den HAT-Patienten ähnlich wie bei der Validierungskohorte von 400 Gesunden [52]. Zusammenfassend zeigten alle untersuchten Patienten Ausprägungen eines neuropathischen Schmerzbildes.

#### 4.3 Quantitative Sensorische Testung (QST)

Die QST wurde zur Bestätigung des Vorliegens einer Neuropathie/SFN verwendet. Die QST wurde in dieser Studie am distalen Unterschenkel durchgeführt. QST-Parameter des HAT-Kollektives wurden anhand der Normwerte des DFNS (Alter, Geschlecht und Körperareal entsprechend) für das Körperareal am Fuß analysiert. QST-Veränderungen am distalen Fuß werden häufiger detektiert, so dass Werte am Unterschenkel eher unterschätzt sind [75] [4].

Im HAT-Kollektiv zeigte sich Hypästhesie für Kälte, Wärme und mechanische Reize, eine Tendenz zur mechanischen Hyperalgesie sowie eine verminderte Schmerzsummation. Diese überschritten im Mittel nicht das 2-SD-Kriterium für pathologische Veränderungen.

QST-Ergebnisse können in drei verschiedene Cluster eingeteilt werden [76]: „Cluster 1: Sensorische Verluste“, „Cluster 2: Thermische Hyperalgesie“ „Cluster 3: Mechanische Hyperalgesie“. Das HAT-Patientenkollektiv ließ sich überwiegend in „Cluster 1: Sensorische Verluste“ einordnen, auch bezeichnet als Deafferenzierungstyp. Die Patientenprofile charakterisierten sich insbesondere durch sensorische und thermische Funktionsverluste mit gehäuft paradoxen Hitzeempfindungen (PHS). Eine kleinere HAT-Patientengruppe ließ sich dem „Cluster 3: Mechanische Hyperalgesie“ zuordnen.

Für die diagnostische Beurteilung nach Besta-Kriterien werden die thermischen Detektionsschwellen für Kälte und Wärme herangezogen. Diese bestätigen die Diagnose einer SFN. Die Durchführung der gesamten QST-Batterie ermöglicht zusätzlich die Erstellung individueller QST-Profile, für die sich eventuell therapeutische Konsequenzen im weiteren Vorgehen ableiten lassen.

In die Diagnosekriterien im Rahmen der Besta-Kriterien fließen in die Auswertung der QST nur die Parameter WDT und CDT mit ein. Die QST erwies sich bei wenigen der HAT-Patienten als sensitiv im Sinne einer pathologischen Veränderung. Die Patienten blieben zum Teil trotz positiver Klinik und signifikant reduzierter IENF-Dichte in der QST unauffällig. Die QST in den Besta-Kriterien bezieht sich auf Werte, die am Fußrücken gemessen wurden. Die Werte, die in dieser Studie am Unterschenkel erhoben wurden, könnten unterschätzt sein.

Die Sensitivität der Temperaturschwellenmessung der QST soll zwischen 60 % und 85 % liegen [77], was ein guter Wert ist. Zudem können die thermischen Parameter der QST durch weitere Untersuchungen, wie die klinische Untersuchung, gestützt werden [78]. In den QST-Profilen der HAT-Patienten zeigten sich die Testparameter mehrheitlich im Einklang mit Anamnese und Klinik, was für die Validität der Untersuchungen spricht [53].

In einer Studie von 2009 wurden Probanden mit Dysästhesie auf SFN untersucht (n=42, QST am distalen Fuß, Z-Score Differenz von +/-2 SD). Hier wiesen ebenfalls nur 35,7 % aller Probanden pathologische QST-Befunde in den thermischen Schwellen auf. Dies entspricht den Ergebnissen in unserem Kollektiv. Der CDT und WDT wird ein hoher prädiktiver Vorhersagewert von 93 % für eine verminderte IENF-Dichte zugeschrieben [79]. Entsprechend hatten einige der HAT-Patienten mit pathologischen CDT-/WDT-Werten auch reduzierte IENF-Dichten (siehe nachfolgende Tabelle 13).

QST-Parameter	IENF Normal	Unter Median	Unter Cut-Off	Gesamt
Anzahl Patienten	3	8	8	19
CDT/WDT Z-Score >2 SD	0	1	2	3
CDT/WDT Z-Score >1 SD	0	3	4	7
CDT/WDT normal	3	4	2	9

**Tabelle 13: Ergebnisse in den QST-Parametern WDT und CDT der HAT-Patienten aufgeteilt in drei Gruppen anhand der IENF-Dichten (n=19).**

Alle HAT-Patienten, die einen WDT-Z-Score unter 2-SD hatten, wiesen auch eine signifikant reduzierte epidermale Nervenfaserdichte auf.

---

Insgesamt konnten nur wenige der HAT-Patienten mit dem Kriterium der QST alleine diagnostiziert werden. Diese wurden jedoch überwiegend in Klinik und Hautbiopsie bestätigt. Auch in der Evaluation der Besta-Kriterien zeigten nur 5,4% der Probanden isoliert abnormale QST-Ergebnisse, dagegen blieben 20,1% der pathologisch gewerteten IENF-Dichten ohne Bestätigung in der übrigen Diagnostik [34].

Als Parameter kleiner Fasern wird neben den Temperaturschwellen der Hitzeschmerz genannt [80]. Auch das Auftreten von paradoxem Hitzeempfinden (PHS) als klassisches neuropathisches Zeichen wurde bereits als charakteristisch für die Beeinträchtigung kleiner Fasern beschrieben [81]. Außerdem wurde auch der Hitzeschmerz (HPT) in der Diagnostik bereits verwendet [82]. In dieser Untersuchung war die Analyse des HPT von beschränktem Nutzen.

#### 4.4 Neurogene Flare Reaktion

In ersten Studien an Patienten mit manifester SFN wurden Größen des Flare-Areals für Oberschenkel und Fuß beschrieben [61]. Die Probanden waren hier entsprechend dem typischen SFN-Profil überwiegend männlich und deutlich älter als das untersuchte HAT-Kollektiv. Die Flare-Reaktion wird auf intraepidermale histaminsensitive C-Fasern zurückgeführt. Liegt eine SFN vor, wird ein kleineres Flare-Areal erwartet. Die Größe des Flare-Areals wurde am Unterschenkel der Hashimoto-Patienten gemessen. Für den distalen Unterschenkel wird die Dichte etwa 40 % niedriger als am Oberschenkel beschrieben [83]. Verglichen mit den Werten, die bei SFN-Patienten am Oberschenkel vorliegen, lässt sich eine ähnliche Ergebnislage für die Werte der HAT-Patienten vermuten. Die Vergleichbarkeit ist jedoch stark eingeschränkt. Zudem wird ein erheblicher Einfluss des Geschlechts auf die Hautreaktion auf Histamin beschrieben, wobei Frauen zu deutlich größerer Flare-Ausbildung neigen [84]. Das Hashimoto-Kollektiv war fast vollständig weiblich. Das könnte im Vergleich mit den gesunden Probanden sowie dem überwiegend männlichen o.g. Studienkollektiv zu weniger auffälligen Ergebnissen für die Flare-Areale führen. Insgesamt konnte die Histamin-Flare-Analyse nicht für die Diagnosestellung einer SFN bei Hashimoto beitragen.

Daneben wurden Schmerz und Juckreiz nach Iontophorese mit Histamin abgefragt. Der Juckreiz lag im HAT-Kollektiv nach 15 min deutlich über den Angaben der gesunden Teilnehmer. Dieser Befund steht im Gegensatz zur der Annahme, dass die Stärke des Juckreizes bei eingeschränkter Funktion der C-Fasern vermindert ist. Bei Histamin-induzierten Axonreflexen wurde der Juckreiz in Zusammenhang mit erhöhtem Blutfluss und der Größe des induzierten Flares beschrieben [64]. In unseren Ergebnissen korrelierte der Juckreiz nicht mit der Größe des Flare-Areals. Juckreiz gilt daneben auch als unabhängiges klinisches Symptom von Neuropathien. Das Auftreten von spontanen Missempfindungen in Form von

---

Juckreiz nannten im HAT-Kollektiv in der Anamnese und Fragebögen drei Patienten. In einer Studie, in der Patienten mit dem Phänotyp des NLD-SFN mit dem klassischen LD-SFN-Muster verglichen wurden, berichteten deutlich mehr Patienten mit der nicht längenabhängigen Ausprägung über juckende Gefühlssensationen [85]. Auch in dieser Studie konnte beobachtet werden, dass Patienten mit hohen Juckreizwerten vermehrt proximale Beschwerdebeteiligungen im Phänotyp hatten.

Es zeigten sich insgesamt keine signifikanten Unterschiede zwischen den HAT-Patienten und den gesunden Probanden. Die Flare-Werte der Patienten korrelierten nicht mit der IENF-Dichte oder C-Faser-spezifischen Parametern im QST. Da bisher wenig Vorarbeiten verfügbar sind, blieb die Aussagekraft eingeschränkt.

#### 4.5 Hautbiopsie

Die Hautbiopsie ist sowohl in den Besta-Kriterien als auch in der Literatur [13] als wichtiges Diagnoseinstrument der SFN implementiert. Sie zeigte in Studien die höchste Sensibilität und Spezifität für die Diagnosestellung (93,3% der Patienten) [34]. Das konnte in einem Bericht der American Academy of Neurology bestätigt werden, wo die Spezifität für die Hautbiopsie zwischen 91% und 97,5% lag [87]. In der vorliegenden Studie hatten 12 HAT-Patienten eine relevante Reduktion der intraepidermalen Nervenfaserdichte (nach Besta-Kriterien). Die Hautbiopsie ist deutlich weniger invasiv als Nervenbiopsien und leicht praktikabel. Die Durchführung ist standardisiert. Unter 0,2% der Eingriffe wurden bisher mit Komplikationen beschrieben [45]. Nach Standard werden Hautstanzen zumeist am Unterschenkel entnommen, prinzipiell kann jedoch jede Hautstelle untersucht werden. Das ermöglicht auch die Detektion von längenabhängigen Mustern in mehrstufigen Biopsien. Neben der Diagnostik lässt sich in der standardisierten Durchführung auch der Verlauf oder Therapieerfolg morphologisch quantifizieren [88]. Die Dichte der IENF liegt am Rumpf am höchsten und zeigt einen abnehmenden Gradienten von proximal nach distal in den Gliedmaßen. Am distalen Unterschenkel liegt die Dichte etwa 40 % niedriger als am Oberschenkel [83]. Mit zunehmender Lebensdekade sinken die Werte physiologisch ab und liegen für Frauen in jeder Altersgruppe höher als bei Männern [89].

Die Faserdichte war in dieser Studie negativ assoziiert mit dem Alter für beide Stichproben (gesunde Probanden  $r = -,701$ ,  $p=0,02$ ; HAT-Patienten  $r = -,472$ ,  $p=0,041$ ). Es ergab sich in den Kollektiven eine ähnliche mittlere Altersverteilung, jedoch eine ungleiche Geschlechterverteilung mit deutlich mehr Frauen im HAT-Kollektiv. Die durchschnittliche Faserdichte in den Hautbiopsien lag im gesunden Referenzkollektiv deutlich geringer als erwartet. Es konnten so keine signifikanten Gruppenunterschiede gezeigt werden, obwohl die Faserdichten im HAT-Kollektiv als deutlich reduziert gewertet wurden.

---

Der Einfluss der Entnahmelokalisation, des Alters und des Geschlechts ist bekannt. Daher ist in der Leitlinie der Internationalen Gesellschaft für Neurologie bei der Diagnose peripherer Neuropathien empfohlen, die morphometrische Analyse der IENF-Dichte immer auf normative Werte zu beziehen [45]. Diese sind auf Alter, Geschlecht und Körperregion abgestimmt und zur Vereinheitlichung das methodische Vorgehen 2010 in einer Richtlinie publiziert [45].

Die alters- und geschlechtsangepassten Referenzwerte wurden für den distalen Unterschenkel für das Verfahren mittels Hellfeld-Immunhistochemie ermittelt [89]. Die Referenzwerte werden auch für die Diagnostik nach Besta-Kriterien verwendet, um das Vorliegen einer SFN zu bewerten [66]. In der Neuropathologie der Uniklinik Mainz wurden vor Einführung dieser Referenzwerte ein Cut-Off der IENF-Dichte bei  $\leq 8/\text{mm}^2$  als pathologisch bewertet. Nur zwei der Biopsie-Ergebnisse dieser Studie würden nach dieser Wertung im Normbereich liegen. Verglichen mit alters- und geschlechtsspezifischen Referenzen zählten in dieser Studie fünf Ergebnisse weniger als pathologische Ergebnisse.

Trotz der beschriebenen hohen diagnostischen Sensitivität der Hautbiopsie muss deren Limitation berücksichtigt werden. Insbesondere in frühen oder initial leicht ausgeprägten Fällen der SFN kann die Nervenfaserdichte bei Diagnosestellung noch innerhalb des Referenzbereiches liegen. Bei normaler IENF sollte die Diagnose einer SFN nicht ausgeschlossen werden. In diesem Studien-Kollektiv wurden insgesamt vier HAT-Patienten mittels Klinik und QST positiv diagnostiziert, die in der Hautbiopsie Werte innerhalb des Referenzbereiches hatten. Auch in der Evaluation der Besta-Kriterien zeigten die Ergebnisse der Hautbiopsie bei etwa 10% der Patienten ein normales Ergebnis, obwohl eine SFN-typische Symptomatik in der klinischen Untersuchung und QST nachgewiesen werden konnte [34].

Eine Fehlfunktion der kleinen Nervenfasern kann sich auch als „Überfunktion“ präsentieren, im Sinne einer „Gain-of-function“. So können SFN-Schmerzen ohne Nachweis von Faserreduktion auftreten [11] [4]. Die Ursache ist eine fehlende strikte Beziehung zwischen Morphologie und Funktion, wie bei Schmerz üblich. Dies beinhaltet etwa einen Verlust der Hautinnervation durch verbliebene Fasern auszugleichen, oder in der zentralen Wahrnehmung den verminderten peripheren Reizeingang zu regulieren [90] [79].

Das führt zu einer weiteren oft diskutierten Frage, die sich im Hinblick auf die Interpretation der Ergebnisse der Hautbiopsie ergibt: Die Korrelation von Innervationsdichte der Epidermis mit der Intensität neuropathischer Schmerzen. Im Kollektiv der HAT-Patienten zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Reduktion der Nervenfaserdichte und Schmerzcharakteristika wie Schmerzstärke, Schmerzdauer, Spontanschmerz, oder paroxysmale Schmerz. Auch andere Studien fanden keine signifikante Korrelation zwischen der IENF-Dichte an der unteren Extremität und der Intensität der Schmerzen [91].

Die Hautbiopsie erwies sich in unserer Studie als sehr geeignetes Untersuchungsinstrument in der Diagnostik einer SFN.

Im Vergleich mit Autoimmunerkrankungen anderer Genese zeigte sich für Patienten mit HAT im Durchschnitt eine erniedrigte Faserdichte in den Hautbiopsien. 2006 wurde in Norwegen eine Studie zur Prävalenz der SFN bei autoimmun vermittelten Krankheiten durchgeführt, wobei Systemischer Lupus erythematosus (SLE), Sjögren-Syndrom und Rheumatoide Arthritis eingeschlossen waren [5]. Die Zusammensetzung der Patientenkollektive entsprach dem Hashimoto-Kollektiv hinsichtlich des Geschlechts und des Durchschnittsalters. Das diagnostische Vorgehen entsprach den Empfehlungen nach Lauria *et al* [56]. Der Durchschnittswert der IENF-Dichte der HAT-Patienten dieser Studie lag unter den Werten für die anderen Autoimmunerkrankungen (siehe nachfolgende Tabelle 14).

	SLE	PSS	RA	Referenzen	HAT
Anzahl Patienten	60	61	52	106	20
Frauen	51 (85%)	53 (87%)	43 (83%)	66 (62%)	19 (95%)
Männer	9 (15%)	8 (13%)	9 (17%)	40 (38%)	1 (5%)
Durchschnittsalter MW ( $\pm$ SD)	43,2 (13,5)	57,1 (14,7)	57,4 (12,3)	49,0 (19,6)	49,5 (12,0)
Mittlere Krankheitsdauer in Jahren (Min-Max)	10,0 (1-52)	12,1 (0-48)	11,0 (0.8-35)	-	8,92 (0.3-23)
IENF/mm <sup>2</sup> MW ( $\pm$ SD)	7,5 (3,8)	9,2 (3,8)	10,9 (5,4)	12,4 (4,6)	5,7 (3,56)

**Tabelle 14: Vergleich der Patientenkollektive und Ergebnisse unterschiedlicher Autoimmunerkrankungen bei Gøransson et al. [5] sowie dieser Studie.**

---

## 4.6 Diagnosestellung

In der Neurologie am Universitätsklinikum Mainz wird bei klinischem Verdacht auf SFN zunächst die Untersuchung mittels QST eingesetzt. Um C-Fasern und A $\delta$ -Fasern zu untersuchen werden CDT, WDT und PHS überprüft. Diese werden als Rohdaten mit den Altersdekaden adjustierten Normwerten des DFNS abgeglichen. Bei zwei auffälligen Parametern oder 3/3 PHS kann die Diagnose SFN gestellt werden. Gemäß der Vorgabe des DFNS wird eine einzelne PHS im Alter über 40 als normal gewertet und nicht zur Diagnosestellung verwendet. Zeigt sich die QST unauffällig, erfolgt eine Hautbiopsie. In der Diagnosestellung wird dem Vorgehen von Prof. C. Sommer [11] gefolgt. Die Auswahl der diagnostischen Untersuchungen entspricht den Besta-Kriterien. Die Diagnose SFN hätte nach o.g. Vorgehen in dieser Studie bei acht HAT-Patienten bei passender Klinik bereits durch die QST gestellt werden können. Im Rahmen der Studie wurden alle Patienten biopsiert. Das Ergebnis der Hautbiopsie entsprach bei sechs der acht Patienten der SFN-Diagnose im QST. Bei einem Patienten lag zwar ein auffälliges QST-Profil, aber kein Hautbiopsie-Ergebnis vor.

Sieben HAT-Patienten wurden mit „sicherer SFN“ diagnostiziert. Einem Patienten konnte bei proximaler Reduktion der IENF-Dichte die Diagnose einer NLD-SFN zugewiesen werden. In neun Fällen wurde die Diagnose „wahrscheinliche SFN“ gestellt.

Nach Besta-Kriterien ergaben sich für alle Patienten im Hashimoto-Kollektiv klinisch Hinweise für das Vorliegen einer SFN. Die Hautbiopsie war bei 75% der nach Lauria *et al.* ausgewerteten Biopsien positiv. Die QST alleine wurde in 20% der Fälle gewertet. Für zwölf der HAT-Patienten konnte nach Besta-Kriterien die Diagnose einer SFN gestellt werden.

Eine Ergebnisübersicht der diagnostischen Auswertung ist im Anhang beigefügt.

Auch wenn die Therapiekonsequenz im Moment noch gering ist, erscheint aus den Resultaten dieser Studie eine Diagnostik auf SFN bei HAT-Patienten sinnvoll zu sein. Dabei sollten im Screening auch atypische Phänotypen wie die NLD-SFN berücksichtigt werden. Im besten Fall können so krankheitsmodifizierende, zumindest aber symptomatische Behandlungen und eine Krankheitsbegleitung etabliert werden. Für Patienten kann das eine entscheidende Verbesserung der Lebensqualität bringen. Daneben kann die Diagnosestellung Beschwerden einer Ursache zuweisen und damit verständlich machen. Die Diagnostik wurde von den Patienten dieser Studie als Anerkennung und Erklärung ihrer Beschwerden wahrgenommen. Durch eine Beratung und Information zum Krankheitsbild kann die Compliance erhöht werden, was wichtig ist.

---

#### 4.7 Limitationen der Studie

In der vorliegenden Studie erfolgte die erste systematische Untersuchung von Hashimoto-Patienten mit Schmerzen auf das Vorliegen einer SFN. Diese Studie ist eine explorative Studie. Die größte Limitation der Studie ist die geringe Stichprobengröße.

Die Selektion der Patientenstichprobe und Diagnostik nach dem distalen Beschwerdetyp einer Längen-abhängigen-SFN unterschätzt vermutlich Aussagen über die Epidemiologie. Es erfolgten neben den distalen Hautbiopsien bis auf wenige Ausnahmen keine proximalen Probeentnahmen, obwohl sich dies in einem der durchgeführten Fälle als diagnoserelevant erwies. Die beobachtete Ausprägung einer NLD-SFN im Kollektiv lässt eine vermehrte Berücksichtigung in Screening und Diagnostik im Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen empfehlen.

Die Rekrutierung der gesunden Referenzprobanden stellte sich aufgrund des zeitlichen Rahmens innerhalb der Corona-Pandemie erschwert dar. Es ergaben sich für alle Untersuchungen vermehrt pathologische Werte. Einzelne Probandenprofile mussten in der späteren Auswertung aufgrund nicht erklärbarer Pathologien komplett ausgeschlossen werden. Es konnten so keine Norm-Referenzwerte in ausreichender Stichprobengröße erhalten werden. Das überwiegend weibliche Geschlecht im HAT-Kollektiv stellte einen weiteren Einflussfaktor auf die Ergebnisse dar. Für die meisten Untersuchungen sind geschlechtsspezifische Unterschiede bekannt. Dies erschwerte den Vergleich der Ergebnisse der HAT-Probanden mit Referenzkollektiven. Alters- und geschlechtsadaptierte Referenzwerte stimmten in der Erhebung teilweise nicht vollständig mit dem Vorgehen in dieser Studie überein. Das Design der Studie beinhaltete, alle Untersuchungen übereinstimmend am distalen Unterschenkel durchzuführen. Die externen Referenzen für die QST-Parameter bezogen sich auf den Fußrücken. Dies zeigt Ergebnisse eventuell unterschätzt.

Eine Erweiterung der Diagnostik in Bezug auf relevante Pathologien für die Ausschlussdiagnostik wäre im Referenzkollektiv sinnvoll gewesen. Diabetes, Stoffwechselstörungen oder Vitaminmangelzuständen wurden nicht laborchemisch, sondern nur klinisch überprüft. Pathologische Ergebnisse im gesunden Referenzkollektiv hätten so eventuell vermieden und die Ergebnisse im HAT-Kollektiv besser begründet werden können. Diese Limitation ergab sich auch aus zeitlichen und finanziellen Gründen.

Die Analyse der Hautbiopsien in zwei unterschiedlichen pathologischen Instituten resultierte in Schwierigkeiten in der vergleichbaren diagnostischen Bewertung. Ergebnisse konnten so teilweise nur beschrieben und nicht direkt verglichen werden.

---

Dennoch konnte bei einer Patientin, die als eine der ersten Teilnehmer 2020 in die Studie eingeschlossen wurde, zwischenzeitlich eine Kontrolluntersuchung durchgeführt werden. In den ersten Ergebnissen konnte sie als „wahrscheinliche SFN“ eingeordnet werden. In den Befunden 2021 zeigten sich deutliche Abweichungen in der QST sowie eine signifikante Reduktion der IENF-Dichte. Das Studienangebot wurde von den HAT-Patienten insgesamt sehr positiv aufgenommen. Im direkten Patientenkontakt zeigte sich eine hohe Unzufriedenheit der Hashimoto-Patienten bezüglich der regulären ärztlichen Betreuung. Neuropathische Beschwerden waren zumeist nicht ernst genommen oder einer psychischen Komponente zugewiesen worden. Die Diagnosestellung einer SFN war für viele Patienten eine Erleichterung.

## **5 Zusammenfassung**

Ziel der vorliegenden Dissertation war es, neuropathische Beschwerden von Patienten mit Hashimoto-Thyreoditis zu beschreiben und diese auf die Diagnosekriterien einer Small-Fiber-Neuropathie zurückzuführen.

Das Beschwerdebild der HAT-Patienten ist durch brennende, paroxysmale und spontane Schmerzen sowie dem häufigen Auftreten von Schmerzattacken charakterisiert. Die Beschwerdelokalisationen waren häufig entsprechend einer NLD-Small-Fiber-Neuropathie verteilt. Die Diagnostik in dieser Studie erfolgte nach Besta-Kriterien. In den Untersuchungen konnten bei den HAT-Patienten eine Funktionsstörung der dünnen Nervenfasern mit verminderten Temperaturdetektionsschwellen, vermehrtem Auftreten von paradoxen Hitzeempfindungen, Hyperalgesie, verminderten Schmerzschwellen sowie deutlicher Reduktion der intraepidermalen Nervenfaserdichte festgestellt werden. Die Befunde belegen das Vorliegen einer SFN-Pathologie bei HAT.

Insgesamt konnten sieben der 20 untersuchten HAT-Patienten als „sichere SFN“ und neun Patienten als „wahrscheinliche SFN“ diagnostiziert werden. Die Besta-Kriterien zeigten sich für drei Patienten in allen Kriterien, für vierzehn Patienten in den geforderten 2/3 Kriterien erfüllt.

In der Untersuchung ergaben sich Erkenntnisgewinne über Methodik und Studiendesign, die für weitere Studien wertvoll sein könnten. In der Auswahl der diagnostischen Tools wurde erstmals die Neurogene Flare-Reaktion nach Histamin-Iontophorese miteinbezogen, ergab aber keinen zusätzlichen diagnostischen Gewinn. Die QST, Hautbiopsie und klinische Untersuchung nach Besta-Kriterien zeigten sich als geeignete Diagnosetools. Eine

---

Erweiterung der Untersuchungsmethoden und Testareale sollte abhängig vom Studiendesign erwogen werden.

HAT-Patienten sind zumeist in endokrinologischen Praxen angebunden und erhalten dort regelmäßige laborchemische und klinische Kontrollen. Dabei ein Screening auf SFN anzuschließen, erscheint nach den Resultaten dieser Studie sinnvoll und gut realisierbar. Dazu lassen sich in den Ergebnissen dieser Studie einfache Methoden zur frühen Detektion, wie Anamnese, NPSI und klinische Untersuchung, empfehlen. Der Zeitaufwand bleibt gering. So können neuropathische Beschwerden schnell für die Verdachtsdiagnose erhoben werden. Es kann im Folgenden die Überweisung zur weiteren Abklärung erfolgen. Die QST zeigte einen großen diagnostischen Informationsgewinn. Auch wenn sich die Hautbiopsie in dieser Studie als sensitive Untersuchung erwiesen hat, muss sie als invasives Verfahren erst im dritten Schritt als Bestätigung nach Patientenwunsch erfolgen und ist nicht obligat.

Diese Studie ist somit ein Beitrag zur Diagnosestellung der SFN bei Autoimmunerkrankungen, speziell bei HAT.

## 6 Anhang

### Welche Untersuchungen führen wir durch?



Zur Erfassung neurologischer Symptome untersuchen wir die Patienten auf eine Polyneuropathie bzw. eine Small Fiber Neuropathie. Dies erfolgt entsprechend der Leitlinien der dt. Gesellschaft für Neurologie und nach den aktuellsten Standards der Diagnostik und umfasst:

- Neurographie dreier peripherer Nerven
- Quantitativ sensorische Testung
- Messung der neurogenen Reaktion nach Histamin-Iontophorese
- Eine einfache Hautanzbiopsie zur immunhistochemischen Beurteilung der Hautinnervation
- Fragebögen, Anamnese, klinische neurologische Untersuchung

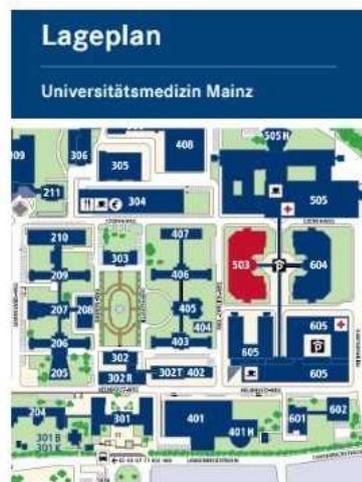
### Kontakte

Bei Interesse an der Studie oder weiteren Fragen:

Wissenschaftliche Leitung:  
Univ.-Prof. Dr. med. Frank Birklein  
Klinischer Leiter der Neurologischen Klinik und  
Poliklinik der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
Frank.Birklein@uni-medizin-mainz.de

Durchführung Studie:  
Panoraiä Baka  
Assistenzärztin  
panorai.a.baka@uni-medizin-mainz.de  
Tel. 06131 175281

Katja Vehe  
cand. med. Humanmedizin  
kvehe@students.uni-mainz.de

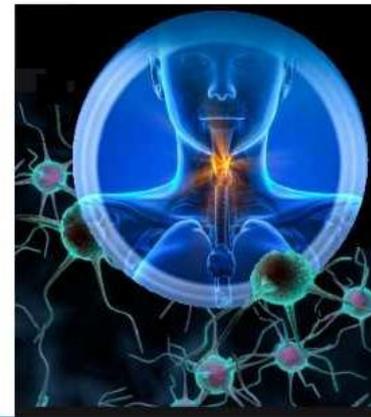


Geb. 503

Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,  
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz

Auf unserer Homepage [www.uni-medizin-mainz.de](http://www.uni-medizin-mainz.de) finden Sie Anfahrtskizzen sowie mögliche Busverbindungen.

Logo: © FTM, © ZDF/Kerstin Bäcker



Klinik und Poliklinik für Neurologie

## Hashimoto und Small Fiber Neuropathie (SFN)

Unser Wissen für Ihre Gesundheit

JG|U UNIVERSITÄTSmedizin.  
MAINZ

Klinik und Poliklinik für Neurologie

## Hashimoto und Small Fiber Neuropathie (SFN)

Sehr geehrte Damen und Herren,

Ziel unserer Studie ist die Erfassung neurologischer Symptome des peripheren Nervensystems bei Patienten mit Schilddrüsenentzündung, wie einer autoimmunen Hashimoto Thyreoiditis, sowie bei Patienten mit andersartiger Thyreoiditis oder nach Thyreidektomie im Vergleich zu Gesunden. Dazu suchen wir Sie, Schilddrüsenkranke mit Symptomen wie gelegentlichem Brennen, Stechen, Kribbeln oder ähnlichem.

Die Untersuchungen finden an einem einzigen Termin statt und dauern ca. 2,5 Stunden.

Wie bei jeder klinischen Studie ist eine Teilnahme komplett freiwillig. Ein Abbruch ist jederzeit möglich.

Die Untersuchungen erfolgen durch das ärztliche Personal unserer Klinik. Die ausgewählten Verfahren werden standardmäßig zur Diagnosestellung der Polyneuropathie und Small Fiber Neuropathie durchgeführt und sind gut etabliert.

### Wissenschaft braucht Engagement-

Sie haben Interesse? Sprechen Sie Ihren Arzt an oder melden Sie sich direkt bei uns - wir klären gerne alle weiteren Fragen auch persönlich und geben weitere Informationen.

### "Sonnenbrand im Winter?"

Brennen, Stechen, Kribbeln-  
z.B. in Zehen, Füßen, Fingern?

Schwitzen Sie weniger oder  
haben Sie Einschränkungen in der  
Temperaturrempfindung  
wahrgenommen?



Dies sind die meistgenannten Symptome  
einer Small Fiber Neuropathie (SFN), einer  
Erkrankung der kleinen Nervenfasern.

Sie haben eine Schilddrüsenkrankung und  
kennen diese Beschwerden?

Schilddrüsenkrankungen gehen des Öfteren mit Sensibilitätsstörungen wie Taubheit, Kribbeln oder Jucken einher, aber auch schmerzhaftes Missempfinden wie Nadelstiche oder Brennschmerzen in den Extremitäten kommen vor.

Wir wissen nicht, wie viele Patienten mit Schilddrüsenbeschwerden derzeit unter solchen Symptomen zusätzlich leiden.

Mit diesem Informationsbogen möchten wir Sie auf unsere Studie aufmerksam machen. Wir hoffen, dadurch neue Erkenntnisse zu gewinnen, die in der Zukunft auch für die Entwicklung von neuen Therapieoptionen dienen können. Dafür bitten wir Sie um Ihre Teilnahme!

Wir freuen uns auf Sie!

### QST

Die Schmerzempfindung wird unter physiologischen Bedingungen und nach experimenteller Schmerzinduktion untersucht. Dazu benutzen wir die standardisierte quantitative sensorische Testung (QST) nach dem Protokoll des Deutschen Forschungswissenschaftlichen Neurologischer Schmerz (DFNS). Wir ermitteln die Temperaturempfindung mit einer Temperaturstimulationseinheit (Thermode), untersuchen das Schmerzempfinden auf mechanische Reize, sowie die Schwelle für Druckschmerz über einem Muskel mit Hilfe eines Druckalgometers.

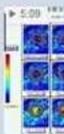
### Neurographie:

Durch Ableitung von motorischen und sensiblen Antwortpotentialen nach elektrischer Stimulation von peripheren Nerven lassen sich über die Amplitude und Nervenleitgeschwindigkeit Rückschlüsse auf die Schädigung von Nervenfasern ziehen. Die Methode stellt den Goldstandard zur Diagnostik bei Polyneuropathien dar.



### Neurogene Flare Reaktion:

Die Reaktion nach Benetzen der Haut mit 1% Histamin-Lösung und Iontophorese, eine Behandlung mit geringem Gleichstrom zum tieferen Einbringen in die Hautschicht, ohne diese zu verletzen, wird mit einem Laser Doppler Imager (LDI) gemessen und in Bildern dokumentiert. Histamin ist ein körpereigenes Hormon. Oberflächlich auf der Haut kam dies Juckreiz auslösen, jedoch keine allergischen Reaktionen.

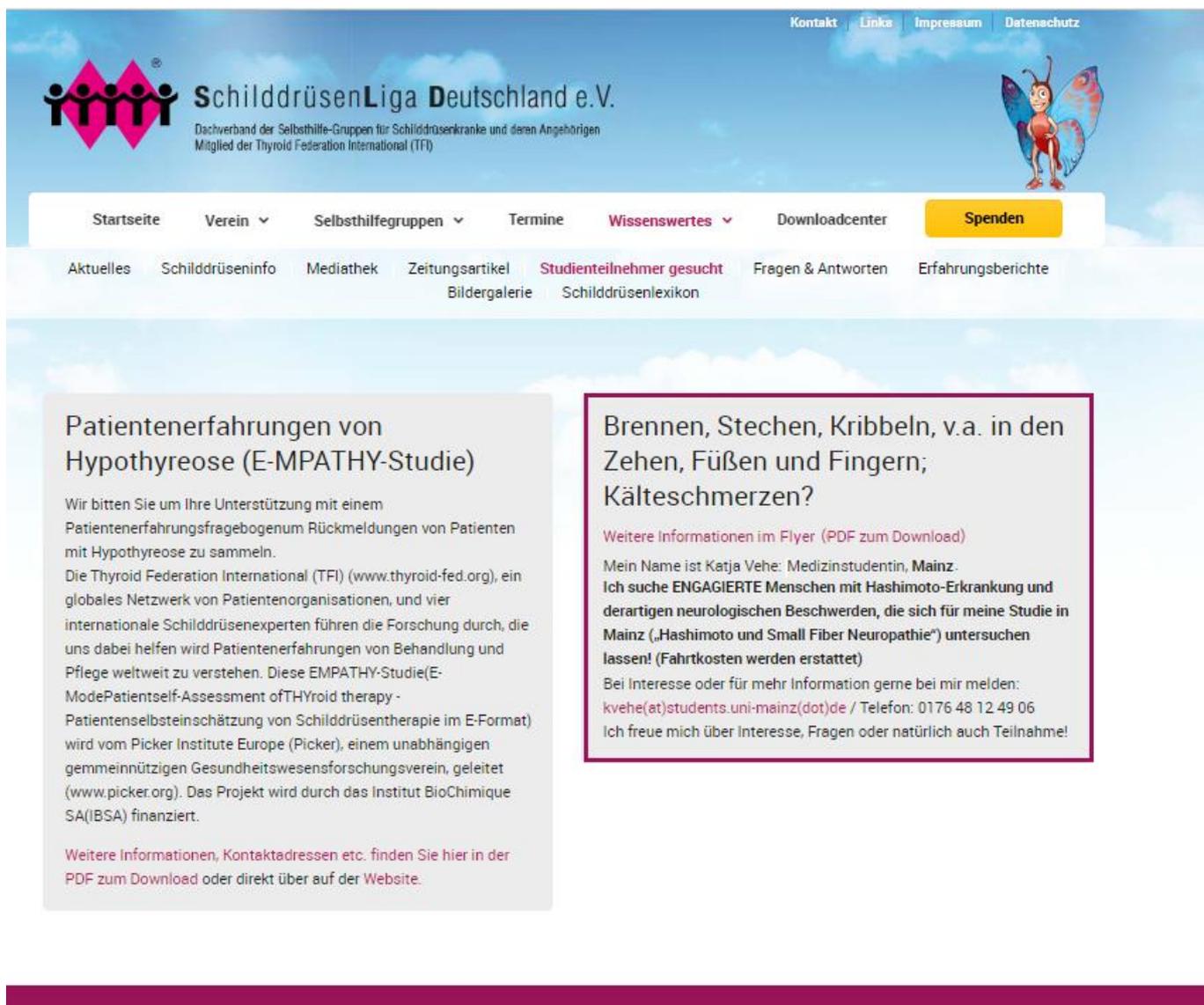


### Hautbiopsie:

Die Hautproben mit einer Größe von 3mm werden unter lokaler Betäubung am seitlichen Unterschenkel entnommen, um die Dichte der intraepidermalen Nervenfasern (IENFD), zu ermitteln, da diese bei einer SFN häufig verringert sind.



Abbildung 17: Flyer der Studie



**Abbildung 18: Website der Schilddrüsenliga mit Probandenaufruf dieser Studie**  
 (https://www.schilddruesenliga.de/wissenswertes/studien) Stand vom 31.10.2021

**FRAGEBOGEN NEUROPATHISCHE SCHMERZEN**

Datum: .....

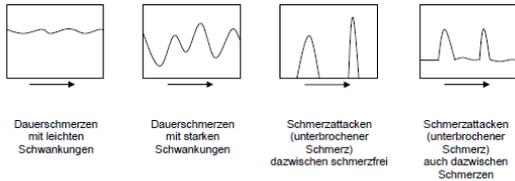
Vorname: ..... Name: .....

Geschlecht: .....

Alter: .....

Sie leiden an Schmerzen.

Möglicherweise haben Sie so genannte Spontanschmerzen, die ohne einen erkennbaren Auslöser auftreten. Diese sind entweder dauerhaft, d.h. ohne Unterbrechung ständig vorhanden, treten mit Unterbrechungen auf und/oder schwanken in ihrer Stärke. Zum besseren Verständnis haben wir versucht, dies anhand der folgenden Bilder deutlich zu machen:



Vielleicht haben Sie auch Schmerzen, die durch bestimmte äußere Auslöser (Berührung, Druck, Kälte) hervorgerufen werden können.

Bei einem Patienten können gleichzeitig mehrere Arten von Schmerzen bestehen.

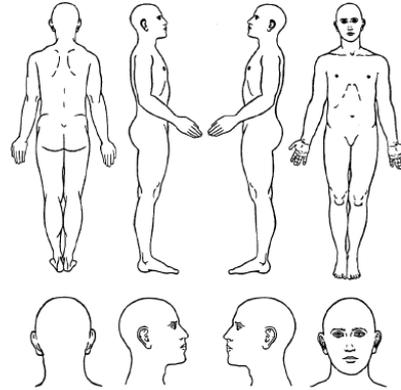
Schmerzen sind für Patienten oft schwer zu schildern und Ärzte haben häufig Schwierigkeiten diese richtig zu verstehen. Deswegen werden Fragebögen entwickelt, die den Ärzten helfen sollen, die Schmerzen ihrer Patienten auch im Einzelnen zu erfassen. Dieses ist ein neuartiger Fragebogen, dessen Nützlichkeit wir testen wollen. Dazu benötigen wir Ihre Hilfe.

**Wo haben Sie Schmerzen ?**

Vorab möchten wir Sie fragen, wo überall Sie unter Schmerzen leiden.

Malen Sie bitte in den nachfolgenden Körperschemata ein, wo Sie überall Schmerzen haben.

Bitte kennzeichnen Sie das ganze Schmerzgebiet (durch Schraffierung mit Bleistift oder Kugelschreiber), damit wir wirklich wissen, wo Sie überall Schmerzen haben.



**Nehmen Sie Medikamente?**

Haben Sie in den letzten 24 Stunden Medikamente gegen Ihre Schmerzen genommen?

ja  nein

Welche Medikamente haben Sie in den letzten 24 Stunden gegen Ihre Schmerzen genommen?

Name des Medikaments	Wie oft haben Sie das Medikament genommen?	Wie viele Tabletten/ Tropfen /Zapfchen haben Sie genommen?
z.B. Paracetamol 500 mg	2 mal	jeweils 2 Tabletten

Sie werden, wie Sie es vielleicht schon aus anderen Fragebogen kennen, nach der Stärke ihrer Beschwerden gefragt. Da man die Stärke von Beschwerden nicht einfach messen kann, verwenden wir hier eine Skala von 0 bis 10. 0 bedeutet dabei immer, dass Sie die entsprechenden Beschwerden nicht haben. 10 bedeutet, dass Sie die Beschwerden in der für Sie schlimmsten vorstellbaren Stärke haben.

**Spontanschmerzen**

Die ersten Fragen beziehen sich nur auf Spontanschmerzen, d.h. solche Schmerzen die ohne äußere Auslöser auftreten. Haben Sie Spontanschmerzen, d. h. Schmerzen, die ohne äußeren Auslöser auftreten?

Bitte kreuzen Sie für jede der folgenden Fragen die Ziffer an, die am besten der Stärke Ihrer Spontanschmerzen im Mittel über die letzten 24 Stunden entspricht. Kreuzen Sie „0“ an, wenn Sie diese Art Schmerz nicht verspürt haben. (kreuzen Sie bitte immer nur eine Ziffer an)

Q1. Ist Ihr Schmerz brennend?  
 kein Brennen  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 schlimmstes vorstellbares Brennen

Q2. Fühlt sich Ihr Schmerz an wie eingeschnürt oder wie in einem Schraubstock eingeklemmt zu sein?  
 kein Einschnüren  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 schlimmstes vorstellbares Einschnüren

Q3. Fühlt sich Ihr Schmerz wie ein Druck an?  
 kein Druck  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 schlimmster vorstellbarer Druck

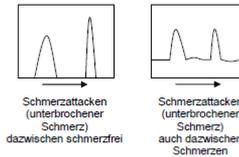
Q4. Wie lange dauerten Ihre Spontanschmerzen in den letzten 24 Stunden?

Kreuzen Sie die Antwort an, die der Dauer am besten entspricht:

- dauerhaft (mehr als 12 Stunden)
- zwischen 8 und 12 Stunden
- zwischen 4 und 7 Stunden
- zwischen 1 und 3 Stunden
- weniger als 1 Stunde

**Schmerzattacken / unterbrochener Schmerz**

Beschreibt eines der beiden Bilder die Schmerzen, wie Sie sie verspüren?



Für jede der folgenden Fragen kreuzen Sie bitte die Ziffer an, die am besten die mittlere Stärke Ihrer Schmerzattacken während der letzten 24 Stunden angibt. Kreuzen Sie „0“ an, wenn Sie einen solchen Schmerz nicht verspürt haben. (kreuzen Sie bitte immer nur eine Ziffer an)

Q5. Empfinden Sie Ihre Schmerzattacken wie elektrische Schläge?  
 überhaupt nicht  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 schlimmste vorstellbare elektrische Schläge

Q6. Fühlt sich Ihr Schmerz stechend an?  
 kein Stechen  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 schlimmstes vorstellbares Stechen

Q7. Wie viele dieser Schmerzattacken hatten Sie in den letzten 24 Stunden?

Wählen Sie die Antwort, die am ehesten zutrifft:

- mehr als 20
- zwischen 11 und 20
- zwischen 6 und 10
- zwischen 1 und 5
- keine Schmerzattacken

**Schmerzen, die durch bestimmte Auslöser hervorgerufen oder verschlimmert werden**

Haben Sie Schmerzen, die durch bestimmte Auslöser hervorgerufen oder verschlimmert werden, z. B. durch Reiben, Druck, oder Kontakt mit kalten Gegenständen im schmerzhaften Bereich?

Für jede der folgenden Fragen kreuzen Sie bitte die Ziffer an, die am besten der Stärke der Schmerzen, die durch Auslöser hervorgerufen oder verschlimmert entspricht, die Sie im Mittel in den letzten 24 Stunden hatten. Kreuzen Sie „0“ an, wenn Sie diesen Typ Schmerz nicht verspürt haben. (kreuzen Sie bitte immer nur eine Ziffer an)

Q8. Haben Sie im schmerzhaften Bereich Schmerzen, die durch Reiben hervorgerufen oder verschlimmert werden?

kein Schmerz 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 maximal vorstellbarer Schmerz

Q9. Haben Sie Schmerzen, die durch Druck auf den schmerzhaften Bereich hervorgerufen werden?

kein Schmerz 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 maximal vorstellbarer Schmerz

Q10. Haben Sie Schmerzen, die durch Kontakt mit einem kalten Gegenstand im schmerzhaften Bereich hervorgerufen oder verschlimmert werden?

kein Schmerz 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 maximal vorstellbarer Schmerz

**Gefühlsstörungen**

Haben Sie im schmerzhaften Bereich ungewöhnliche Gefühlsstörungen?

Für jede der folgenden Fragen kreuzen Sie bitte die Ziffer an, die am besten der Stärke Ihrer ungewöhnlichen Gefühlsstörungen entspricht, die Sie durchschnittlich in den letzten 24 Stunden hatten. Kreuzen Sie „0“ an, wenn Sie dieses Gefühl nicht hatten (kreuzen Sie immer nur eine Ziffer an).

Q11. Empfinden Sie ein Kribbeln?

kein Kribbeln 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 maximal vorstellbares Kribbeln

Q12. Empfinden Sie etwas, das sich anfühlt wie Ameisenlaufen?

kein Ameisenlaufen 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 maximal vorstellbares Ameisenlaufen

**Abbildung 19: Komplette Fassung des NPSI in der deutschen Version [49]**

**Appendix: German version of the Pain Catastrophizing Scale**

Hier finden Sie verschiedene Fragen vor. Bitte lesen Sie jeweils die Einleitung und füllen Sie alle nachfolgenden Fragen aus.

Irgendwann im Leben erleidet jeder Mensch einmal Schmerzen. Dies können z.B. Kopf-, Zahn-, Gelenk- oder Muskelschmerzen sein. Menschen sind oft Situationen ausgesetzt, die Schmerzen verursachen, wie Krankheiten, Verletzungen, Zahnbehandlungen oder Operationen. Wir sind an den Gedanken und Gefühlen interessiert, die Sie haben, wenn Sie Schmerzen erleiden.

Die folgenden dreizehn Sätze beschreiben verschiedene Gedanken und Gefühle, die bei Schmerzen auftreten können. Bitte markieren Sie auf der folgenden Skala, wie stark diese Gedanken und Gefühle auf Sie zutreffen, wenn Sie Schmerzen haben.

Wenn ich Schmerzen habe, beschäftige mich folgende Gedanken...

	trifft über- haupt nicht zu	trifft eher nicht zu	Teils- teils	trifft eher zu	trifft immer zu
1. Ich mache mir ständig Sorgen, ob die Schmerzen wohl niemals wieder aufhören werden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ich denke, ich kann nicht mehr.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Der Zustand ist schrecklich und ich denke, dass es nie mehr besser wird.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Der Zustand ist furchtbar und droht mich zu überwältigen.	<input type="checkbox"/>				
5. Ich habe das Gefühl, ich halte es nicht mehr aus.	<input type="checkbox"/>				
6. Ich bekomme Angst, dass die Schmerzen noch stärker werden.	<input type="checkbox"/>				
7. Ich denke ständig an andere Situationen, in denen ich Schmerzen hatte.	<input type="checkbox"/>				
8. Ich wünsche mir verzweifelt, dass die Schmerzen weggehen.	<input type="checkbox"/>				
9. Ich kann nicht aufhören, an die Schmerzen zu denken.	<input type="checkbox"/>				
10. Ich denke ständig daran, wie sehr es schmerzt.	<input type="checkbox"/>				
11. Ich denke ständig daran, wie sehr ich mir ein Ende der Schmerzen herbeiwünsche.	<input type="checkbox"/>				
12. Es gibt nichts, was ich tun kann, um die Schmerzen zu lindern.	<input type="checkbox"/>				
13. Ich mache mir Sorgen, dass die Schmerzen auf etwas Schlimmes hindeuten.	<input type="checkbox"/>				

**Abbildung 19: Deutsche Version der Pain Catastrophizing Scale, [52]**

<b>Wie ist Ihr gegenwärtiges Lebensgefühl?</b>							
In diesem Fragebogen geht es um Ihr gegenwärtiges Lebensgefühl. Bitte geben Sie zu jeder Frage an, wie häufig Sie die genannte Stimmung oder Sichtweise erleben.							
		nie					fast immer
1	Ich bin traurig.	0	1	2	3	4	5
2	Ich sehe mutlos in die Zukunft.	0	1	2	3	4	5
3	Ich fühle mich als Versager(in).	0	1	2	3	4	5
4	Es fällt mir schwer, etwas zu genießen.	0	1	2	3	4	5
5	Ich habe Schuldgefühle.	0	1	2	3	4	5
6	Ich fühle mich bestraft.	0	1	2	3	4	5
7	Ich bin von mir enttäuscht.	0	1	2	3	4	5
8	Ich werfe mir Fehler und Schwächen vor.	0	1	2	3	4	5
9	Ich denke daran, mir etwas anzutun.	0	1	2	3	4	5
10	Ich weine.	0	1	2	3	4	5
11	Ich fühle mich gereizt und verärgert.	0	1	2	3	4	5
12	Mir fehlt das Interesse an Menschen.	0	1	2	3	4	5
13	Ich schiebe Entscheidungen vor mir her.	0	1	2	3	4	5
14	Ich bin besorgt um mein Aussehen.	0	1	2	3	4	5
15	Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen.	0	1	2	3	4	5
16	Ich habe Schlafstörungen.	0	1	2	3	4	5
17	Ich bin müde und lustlos.	0	1	2	3	4	5
18	Ich habe keinen Appetit.	0	1	2	3	4	5
19	Ich mache mir Sorgen um meine Gesundheit.	0	1	2	3	4	5
20	Sex ist mir gleichgültig.	0	1	2	3	4	5

**Abbildung 20: Instruktion, Itemwortlaut, Antwortformat und Layout des BDI-V, in der von Schmitt und Maes 2000 überarbeiteten Version BDI-V, im Original von Beck, A. T. & Steer, R. A. (1987) [50]**



Normwerte:

Bestimmung	Einheit	Referenz
TSH	mU/l	0.4 - 4.9
Fr. Trijodthyronin (fT3)	pg/ml	1.6 - 3.9
Freies Thyroxin (fT4)	ng/dl	0.7 - 1.5
Thyreoglobulin-AK (TAK)	IU/ml	< 4.1
Thyreo-Peroxidase-AK(TPO)	IU/ml	< 6

**Tabelle 15: Normwerte des Zentrallabor, Uniklinikum Mainz**

Motorische Nerven		Pathologisch
N. Ulnaris	Distal motor latency (ms)	3.5
	Amplitude (mV)	5
	Nervenleitgeschwindigkeit (m/s)	48
N. Tibialis	Distal motor latency (ms)	6.5
	Amplitude (mV)	5
	Nervenleitgeschwindigkeit (m/s)	40
N. Peroneus	Distal motor latency (ms)	6.5
	Amplitude (mV)	5
	Nervenleitgeschwindigkeit (m/s)	40
Sensorische Nerven		
N. Ulnaris	Amplitude (mV)	10
	Nervenleitgeschwindigkeit (m/s)	45
N. suralis	Amplitude (mV)	6
	Nervenleitgeschwindigkeit (m/s)	40

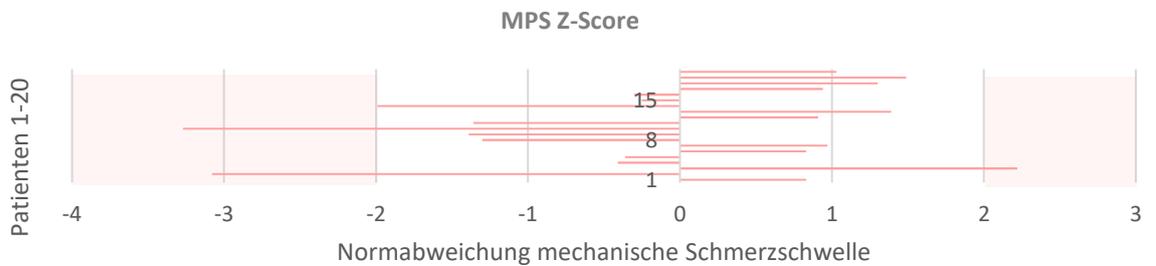
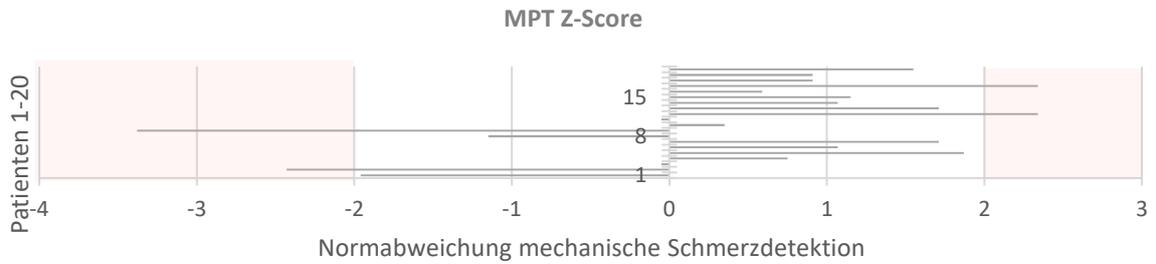
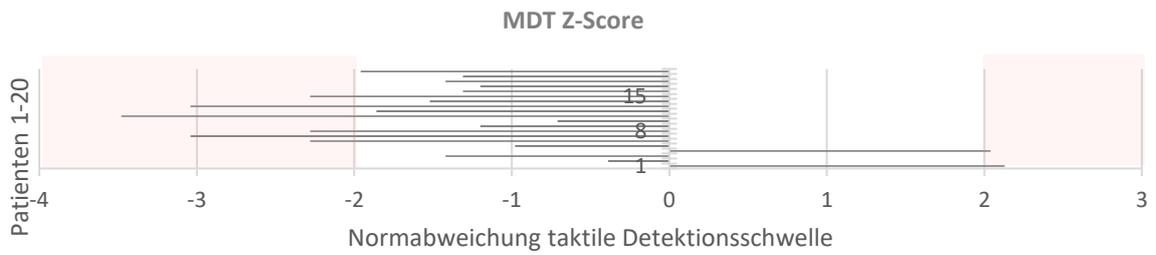
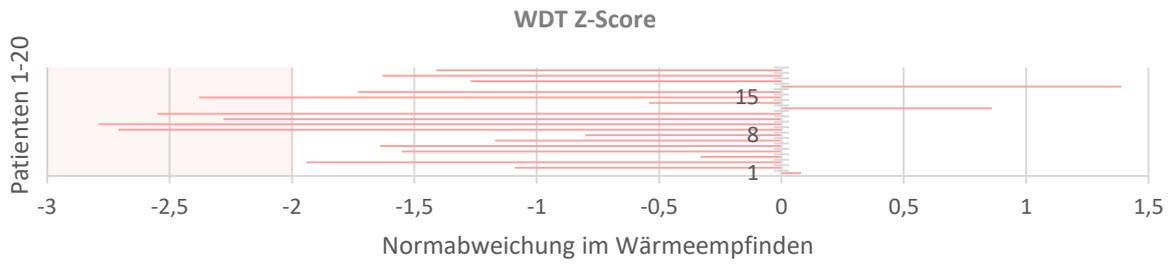
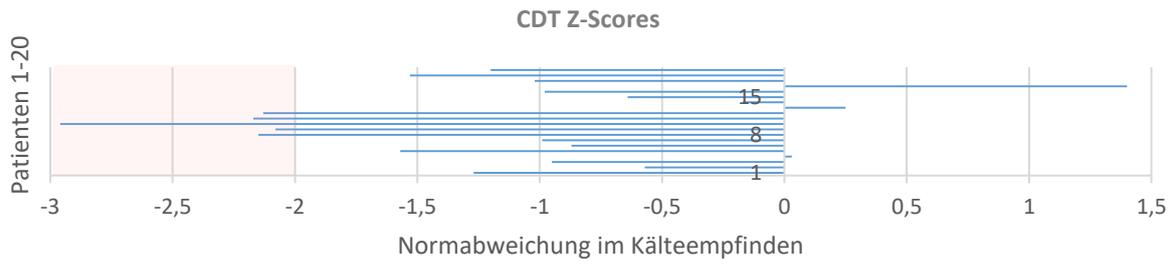
**Tabelle 16: Laborinterne Normwerte NLG, elektrophysiologisches Labor Klinik für Neurologie, Unimedizin Mainz, Version 1.0, 18.01.2019, C.Dresel & EMG Ärzte**

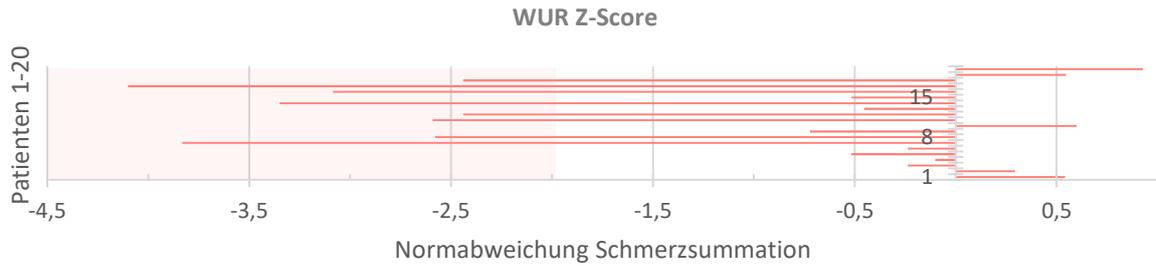
Ergebnisübersicht NPSI Subscores:

Erhebungsinstrument	MW (Min/ Max) / $\pm$ SD	Max. Score/Cut-Off
NPSI	27,3 (3/43) / 12,6	100 / -
brennender Schmerz (Subskala 1)	3,2 (0/10) / 2,0	10 / -
drückender Schmerz (Subskala 2)	2,2 (0/8) / 2,7	10 / -
paroxysmaler Schmerz (Subskala 3)	2,3 (0/7) / 2,0	10 / -
provozierter Schmerz (Subskala 4)	1,8 (0/6) / 1,8	10 / -
Parästhesien (Subskala 5)	4,1 (0/9) / 2,9	10 / -
Schmerzattacken innerhalb 24h	9 (45%)	
Dauer in h	5 (0/>12)	
Anzahl	2,35 (0/11-20)	
Schmerz >12h/Tag	8 (40 %)	

**Tabelle 17: Ausprägung der Schmerzcharakteristika anhand des NPSI in der Hashimoto-Stichprobe (n=20). Angaben als MW (Spannweite) / SD, bzw. Häufigkeiten n (%).**

Sensorische Profile der Patientenparameter der QST:





**Abbildung 23-28: Z-Score Profile der Hashimoto-Patienten (n=20) für einzelne QST-Parameter.** Angabe in Anzahl der Standardabweichungen von der jeweiligen Norm Rosa unterlegt sind die SD über  $0 \pm 1.96$ , entsprechend außerhalb der 95%-KI der Referenz.

Ergebnisübersicht der diagnostischen Auswertung nach Besta:

Nr.	Biopsie	QST-Abweichungen in Z-Scores >2 SD für CDT, WDT	Klinik in Allodynie, Hyperalgesie, Hypästhesie
01	6,7 / 6,6		2/3
02	7,1		2/3
03	4,8		2/3
04	11,6		2/3
05	3,9		2/3
06	5		2/3
07	3		2/3
08	3	1	2/3
09	3	2	2/3
10	8	1	2/3
11	3	2	2/3
12	-	1	2/3
13	5		2/3
14	16		2/3
15	6		2/3
16	5		2/3
17	5		2/3
18	9		2/3
19	2		2/3
20	1,5		2/3

**Tabelle 18: Gesamtergebnisse der diagnostischen Wertung der Hashimoto-Stichprobe** für die nach Besta gewerteten Kriterien Klinik, zQST und die IENF-Dichte (n=20), hier Grenzwerte nach Lauria et al., 2010 [45]. Hervorgehoben sind die Ergebnisse, die außerhalb der Referenzen liegen und als Kriterium für SFN gewertet werden.

Ergebnisübersicht der diagnostischen Auswertung nach der Klinik für Neurologie, Mainz:

Nr.	Biopsie	CDT Test Area	WDT Test Area	PHS Test Area	Flare-Reaktion (cm <sup>2</sup> )	Klinik in Allodynie, Hyperalgesie, Hypästhesie
01	6,7	-9,00	6,07	1	5,1	2/3
02	7,1	-3,53	7,57	3	6,0	2/3
03	4,8	-4,57	11,67	0	1,7	2/3
04	11,6	-2,33	5,13	0	4,2	2/3
05	3,9	-7,00	9,57	1	10,0	2/3
06	5	-4,33	10,00	1	7,9	2/3
07	3	-4,70	7,87	1	12,9	2/3
08	3	-10,40	6,53	0	10,0	2/3
09	3	-9,90	17,30	1	12,8	2/3
10	8	-18,20	18,00	0	12	2/3
11	3	-10,57	13,90	1	13,1	2/3
12	-	-10,30	16,00	1	18,2	2/3
13	5	-2,00	2,80	0	2,9	2/3
14	16	-2,67	5,70	0	18,1	2/3
15	6	-3,70	14,63	0	6,5	2/3
16	5	-4,67	10,50	0	18,5	2/3
17	5	-0,91	2,13	0	35,1	2/3
18	9	-4,80	8,30	1	28,4	2/3
19	2	-6,82	9,97	3	6,5	2/3
20	1,5	-5,43	8,93	3	10	2/3

**Tabelle 19: Gesamtergebnisse der diagnostischen Wertung der Hashimoto-Stichprobe (n=20) nach der Praxis der Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Mainz. Hervorgehoben sind die Ergebnisse, die außerhalb der Referenzen liegen und als Kriterium für SFN gewertet werden.**

---

## 7 Tabellarischer Lebenslauf

Katja Vehe (\*16.01.1991, Bad Mergentheim)

### Schulbildung

06/2010

Allgemeine Hochschulreife,  
Gymnasium Weikersheim,  
Baden-Württemberg

### Aus- und Weiterbildung

09/2011-09/2014

Ausbildung zur Gesundheits- und Krankenpflegerin  
Evangelisches Bildungszentrum Stuttgart, Karl-Olga-  
Krankenhaus Stuttgart

10/2014 – 03/2016

Beschäftigung im Karl-Olga-Krankenhaus als  
Gesundheits- und Krankenpflegerin auf  
anästhesiologischer Intensivstation, Stuttgart

### Universität

04/2016

Studienbeginn, Humanmedizin  
Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz

10/2017

Aufnahme als Stipendiat des Deutschland-Stipendiums

03/2018

1. Staatsexamen

03/2018-09/2022

Werkstudentische Anstellung an der Uniklinik Mainz,  
Fachbereiche Herz-Thorax-Chirurgie,  
Anästhesiologische Intensivstation

04/2021

2. Staatsexamen

### Praktisches Jahr

05/2021 - 05/2022

Innere Medizin, Helios HSK Wiesbaden  
Anästhesie, UKM Würzburg  
Chirurgie, Spital Langnau i.E., Schweiz/ Helios HSK  
Wiesbaden

06/2022

3. Staatsexamen, Note „sehr gut“

### Med. Weiterbildung

Seit 10/2022

Assistenzärztin an der Klinik für Neurochirurgie, Helios  
Dr. Horst-Schmidt Kliniken Wiesbaden

---

## 8 Literaturverzeichnis

1. Treede, R.D., et al., *Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes*. Neurology, 2008. **70**(18): p. 1630-5.
2. Colloca, L., et al., *Neuropathic pain*. Nat Rev Dis Primers, 2017. **3**: p. 17002.
3. Basantsova, N.Y., et al., *Small-fiber neuropathy definition, diagnosis, and treatment*. Neurol Sci, 2019. **40**(7): p. 1343-1350.
4. Devigili, G., et al., *The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology*. Brain, 2008. **131**(Pt 7): p. 1912-25.
5. Goransson, L.G., et al., *Intraepidermal nerve fiber densities in chronic inflammatory autoimmune diseases*. Arch Neurol, 2006. **63**(10): p. 1410-3.
6. Tavee, J.O., *Office approach to small fiber neuropathy*. Cleve Clin J Med, 2018. **85**(10): p. 801-812.
7. Aloisi, A.M., S. Vodo, and M. Buonocore, *Pain and thyroid hormones*. Neurol Sci, 2013. **34**(9): p. 1501-8.
8. Olenovych, O.A., et al., *Peripheral nervous system damage in hypothyroidism: current view on the problem (literature review)*. INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, 2017. **13**: p. 257-261.
9. Magri, F., et al., *Intraepidermal nerve fiber density reduction as a marker of preclinical asymptomatic small-fiber sensory neuropathy in hypothyroid patients*. Eur J Endocrinol, 2010. **163**(2): p. 279-84.
10. 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.
11. Sommer, C.a.N.U., *Small-Fiber-Neuropathien*. Fortschr Neurol Psychiatr, 2018. **86**(8): p. p. 509-518.
12. Brouwer, B.A., et al., *Improving assessment in small fiber neuropathy*. J Peripher Nerv Syst, 2015. **20**(3): p. 333-40.
13. Lacomis, D., *Small-fiber neuropathy*. Muscle Nerve, 2002. **26**(2): p. 173-88.
14. Oaklander, A.L. and M. Nolano, *Scientific Advances in and Clinical Approaches to Small-Fiber Polyneuropathy: A Review*. JAMA Neurol, 2019. **76**(10): p. 1240-1251.
15. Gorlach, J., et al., *Diagnostic utility of small fiber analysis in skin biopsies from children with chronic pain*. Muscle Nerve, 2020. **61**(2): p. 173-181.
16. 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.
17. Low, P.A., K.K. Nickander, and H.J. Tritschler, *The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy*. Diabetes, 1997. **46** Suppl 2: p. S38-42.
18. Zeng, L., D. Alongkronrusmee, and R.M. van Rijn, *An integrated perspective on diabetic, alcoholic, and drug-induced neuropathy, etiology, and treatment in the US*. J Pain Res, 2017. **10**: p. 219-228.
19. Parry, G.J. and M.J. Brown, *Selective fiber vulnerability in acute ischemic neuropathy*. Ann Neurol, 1982. **11**(2): p. 147-54.
20. Fink, E. and A.L. Oaklander, *Small-fiber neuropathy: answering the burning questions*. Sci Aging Knowledge Environ, 2006. **2006**(6): p. pe7.
21. Raasing, L.R.M., et al., *Current View of Diagnosing Small Fiber Neuropathy*. J Neuromuscul Dis, 2021. **8**(2): p. 185-207.
22. Bednarik, J., et al., *Etiology of small-fiber neuropathy*. J Peripher Nerv Syst, 2009. **14**(3): p. 177-83.
23. Franques, J. and A. Verschueren, *[Metabolic neuropathies: overview in 2011]*. Rev Neurol (Paris), 2012. **168**(12): p. 979-82.
24. Treister, R., et al., *Non-invasive Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) of the Motor Cortex for Neuropathic Pain-At the Tipping Point?* Rambam Maimonides Med J, 2013. **4**(4): p. e0023.

- 
25. Terkelsen, A.J., et al., *The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes*. *Lancet Neurol*, 2017. **16**(11): p. 934-944.
  26. Lauria, G., I.S. Merkies, and C.G. Faber, *Small fibre neuropathy*. *Curr Opin Neurol*, 2012. **25**(5): p. 542-9.
  27. Kuntzer, T., J.C. Antoine, and A.J. Steck, *Clinical features and pathophysiological basis of sensory neuronopathies (ganglionopathies)*. *Muscle Nerve*, 2004. **30**(3): p. 255-68.
  28. Breville, G., et al., *[Small fiber neuropathy in systemic autoimmune diseases]*. *Rev Med Suisse*, 2021. **17**(733): p. 697-701.
  29. Gøransson, L., *Small-Diameter Nerve Fiber Neuropathy in Patients with Systemic Autoimmune Diseases*. 2022.
  30. Khan, S. and L. Zhou, *Characterization of non-length-dependent small-fiber sensory neuropathy*. *Muscle Nerve*, 2012. **45**(1): p. 86-91.
  31. Gemignani, F., et al., *Non-length-dependent small fiber neuropathy: Not a matter of stockings and gloves*. *Muscle Nerve*, 2022. **65**(1): p. 10-28.
  32. Haroutounian, S., et al., *Diagnostic criteria for idiopathic small fiber neuropathy: A systematic review*. *Muscle Nerve*, 2021. **63**(2): p. 170-177.
  33. Tesfaye, S., et al., *Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments*. *Diabetes Care*, 2010. **33**(10): p. 2285-93.
  34. Devigili, G., et al., *Diagnostic criteria for small fibre neuropathy in clinical practice and research*. *Brain*, 2019. **142**(12): p. 3728-3736.
  35. Devigili, G., D. Cazzato, and G. Lauria, *Clinical diagnosis and management of small fiber neuropathy: an update on best practice*. *Expert Rev Neurother*, 2020. **20**(9): p. 967-980.
  36. Caturegli, P., A. De Remigis, and N.R. Rose, *Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria*. *Autoimmun Rev*, 2014. **13**(4-5): p. 391-7.
  37. Stathatos, N. and G.H. Daniels, *Autoimmune thyroid disease*. *Curr Opin Rheumatol*, 2012. **24**(1): p. 70-5.
  38. Becker, K.L., R.H. Ferguson, and C.W. Mc, *The connective-tissue diseases and symptoms associated with Hashimoto's thyroiditis*. *N Engl J Med*, 1963. **268**: p. 277-80.
  39. Figueroa-Vega, N., et al., *Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. **95**(2): p. 953-62.
  40. McLachlan SM, R.B., *Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies?*. *Thyroid.*, 2004. **2004**;14: p. 510–520.
  41. Barakat-Walter, I., *Role of thyroid hormones and their receptors in peripheral nerve regeneration*. *J Neurobiol*, 1999. **40**(4): p. 541-59.
  42. Nunez, J., et al., *Multigenic control of thyroid hormone functions in the nervous system*. *Mol Cell Endocrinol*, 2008. **287**(1-2): p. 1-12.
  43. Ahmad, J. and C.E. Tagoe, *Fibromyalgia and chronic widespread pain in autoimmune thyroid disease*. *Clin Rheumatol*, 2014. **33**(7): p. 885-91.
  44. Aarflot, T. and D. Bruusgaard, *Association between chronic widespread musculoskeletal complaints and thyroid autoimmunity. Results from a community survey*. *Scand J Prim Health Care*, 1996. **14**(2): p. 111-5.
  45. 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.
  46. Orstavik, K., I. Norheim, and E. Jorum, *Pain and small-fiber neuropathy in patients with hypothyroidism*. *Neurology*, 2006. **67**(5): p. 786-91.
  47. Nebuchennykh, M., S. Loseth, and S.I. Mellgren, *Aspects of peripheral nerve involvement in patients with treated hypothyroidism*. *Eur J Neurol*, 2010. **17**(1): p. 67-72.
  48. Zilliox, L.A., et al., *Clinical neuropathy scales in neuropathy associated with impaired glucose tolerance*. *J Diabetes Complications*, 2015. **29**(3): p. 372-7.

- 
49. Bouhassira, D., et al., *Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory*. Pain, 2004. **108**(3): p. 248-257.
  50. Kuhner, C., et al., *[Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]*. Nervenarzt, 2007. **78**(6): p. 651-6.
  51. Buysse, D.J., et al., *The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research*. Psychiatry Res, 1989. **28**(2): p. 193-213.
  52. Sullivan, M., S. Bishop, and J. Pivik, *The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation*. Psychological Assessment, 1995. **7**: p. 524-532.
  53. Rolke, R., et al., *Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials*. Eur J Pain, 2006. **10**(1): p. 77-88.
  54. 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. 231-243.
  55. Magerl, W., et al., *Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data*. Pain, 2010. **151**(3): p. 598-605.
  56. Treede, R.D. and R. Baron, *How to detect a sensory abnormality*. Eur J Pain, 2008. **12**(4): p. 395-6.
  57. Lewis, T., *Observations relating to referred pain. Visceromotor reflexes and other associated phenomena*. Clinical Science, 1939. **4**: p. 47-71.
  58. Herbert, M. and P. Holzer, *Die neurogene Entzündung*. AINS-Anästhesiologie-Intensivmedizin- Notfallmedizin- Schmerztherapie, 2002. **37**(06): p. 314-325.
  59. Siepmann, T., et al., *[Sensory and autonomic small fiber neuropathy]*. MMW Fortschr Med, 2015. **157 Spec No 2**: p. 60-4; quiz 65.
  60. Schmelz, M., et al., *Which nerve fibers mediate the axon reflex flare in human skin?* Neuroreport, 2000. **11**(3): p. 645-8.
  61. Bickel, A., et al., *Assessment of the neurogenic flare reaction in small-fiber neuropathies*. Neurology, 2002. **59**(6): p. 917-9.
  62. Koltzenburg, M., H.O. Handwerker, and H.E. Torebjork, *The ability of humans to localise noxious stimuli*. Neurosci Lett, 1993. **150**(2): p. 219-22.
  63. Kubasch, M.L., et al., *Laser Doppler Assessment of Vasomotor Axon Reflex Responsiveness to Evaluate Neurovascular Function*. Frontiers in Neurology, 2017. **8**.
  64. Lehmann, S., et al., *Flare Size but Not Intensity Reflects Histamine-Induced Itch*. Skin Pharmacol Physiol, 2020. **33**(5): p. 244-252.
  65. Cruccu, G., et al., *EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009*. Eur J Neurol, 2010. **17**(8): p. 1010-8.
  66. Lauria, G. and R. Lombardi, *Small fiber neuropathy: is skin biopsy the holy grail?* Curr Diab Rep, 2012. **12**(4): p. 384-92.
  67. Al., O.e., *Encyclopedia of the Neurological Sciences*, ed. R.D. M. Aminoff, Eds. 2003, San Diego: Academic Press.
  68. Sommer, C. and G. Lauria, *Skin biopsy in the management of peripheral neuropathy*. The Lancet Neurology, 2007. **6**(7): p. 632-642.
  69. Kennedy, W.R., et al. *Pathology and Quantitation of Cutaneous Innervation*. 2005.
  70. Chai, J., et al., *Painful small-fiber neuropathy in Sjogren syndrome*. Neurology, 2005. **65**(6): p. 925-7.
  71. Sommer, C., et al., *A modified score to identify and discriminate neuropathic pain: a study on the German version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)*. BMC Neurol, 2011. **11**: p. 104.
  72. Bouhassira, D., et al., *Stratification of patients based on the Neuropathic Pain Symptom Inventory: development and validation of a new algorithm*. Pain, 2021. **162**(4): p. 1038-1046.
  73. Bakkens, M., et al., *Small fibers, large impact: quality of life in small-fiber neuropathy*. Muscle Nerve, 2014. **49**(3): p. 329-36.
  74. Martin L. Verra, B.W., *Katastrophisiert Ihr Klient? – Pain Catastrophizing Scale*. . ergopraxis © Georg Thieme Verlag Stuttgart – New York. , 2015. **2015**; **8**(06)(2015; 8(06)): p. 20-22.

- 
75. Heldestad Lillieskold, V. and E. Nordh, *Method-of-limits; Cold and warm perception thresholds at proximal and distal body regions*. Clin Neurophysiol Pract, 2018. **3**: p. 134-140.
  76. Baron, R., et al., *Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles*. Pain, 2017. **158**(2): p. 261-272.
  77. 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. 256-259.
  78. Shy, M.E., et al., *Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology, 2003. **60**(6): p. 898-904.
  79. 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.
  80. Hoitsma, E., et al., *Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder*. J Neurol Sci, 2004. **227**(1): p. 119-30.
  81. Susser, E., E. Sprecher, and D. Yarnitsky, *Paradoxical heat sensation in healthy subjects: peripherally conducted by A $\delta$  or C fibres?* Brain, 1999. **122**(2): p. 239-246.
  82. Khalili, N., et al., *Influence of thermode size for detecting heat pain dysfunction in a capsaicin model of epidermal nerve fiber loss*. Pain, 2001. **91**(3): p. 241-250.
  83. Lauria, G., et al., *Epidermal innervation: changes with aging, topographic location, and in sensory neuropathy*. J Neurol Sci, 1999. **164**(2): p. 172-8.
  84. Magerl, W., et al., *Properties of transdermal histamine iontophoresis: differential effects of season, gender, and body region*. The Journal of investigative dermatology, 1990. **94** **3**: p. 347-52.
  85. Gemignani, F., et al., *Non-length dependent small fiber neuropathy. a prospective case series*. J Peripher Nerv Syst, 2010. **15**(1): p. 57-62.
  86. Lauria, G., et al., *Skin biopsy for the diagnosis of peripheral neuropathy*. Histopathology, 2009. **54**(3): p. 273-85.
  87. England, J.D., et al., *Practice parameter: the evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review)*. Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. PM R, 2009. **1**(1): p. 14-22.
  88. Lauria, G. and R. Lombardi, *Skin biopsy: a new tool for diagnosing peripheral neuropathy*. BMJ, 2007. **334**(7604): p. 1159-62.
  89. Lauria, G., Bakkers, M., Schmitz, C., Lombardi, R., Penza, P., Devigili, G., Smith, AG., Hsieh, ST., Mellgren, SI., Umaphathi, T., Ziegler, D., Faber, CG., & Merkies, ISJ, *Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study*. Journal of the Peripheral Nervous System, 2010. **15**(3): p. 202-207.
  90. Sommer, C. and G. Lauria, *Chapter 41 Painful small-fiber neuropathies*. Handb Clin Neurol, 2006. **81**: p. 621-33.
  91. Sommer, C. and G. Lauria, *Skin biopsy in the management of peripheral neuropathy*. Lancet Neurol, 2007. **6**(7): p. 632-42.
  92. Chan, A.C. and E.P. Wilder-Smith, *Small fiber neuropathy: Getting bigger!* Muscle Nerve, 2016. **53**(5): p. 671-82.
  93. Watkins, L.R. and S.F. Maier, *Immune regulation of central nervous system functions: from sickness responses to pathological pain*. J Intern Med, 2005. **257**(2): p. 139-55.
  94. Goebel, A., *Immunoglobulin responsive chronic pain*. J Clin Immunol, 2010. **30** **Suppl 1**: p. S103-8.
  95. de Greef, B.T., et al., *Intravenous immunoglobulin therapy for small fiber neuropathy: study protocol for a randomized controlled trial*. Trials, 2016. **17**(1): p. 330.
  96. Zaletel, K. and S. Gaberscek, *Hashimoto's Thyroiditis: From Genes to the Disease*. Curr Genomics, 2011. **12**(8): p. 576-88.