

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

Auftreten von Small-Fiber-Neuropathie bei Zöliakiepatienten im  
Erwachsenenalter

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

Vorgelegt von

Nikola Elena Hauke  
aus Wiesbaden

Mainz, 2026

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 13. Mai 2026

Nachnutzungslizenz: InC-1.0

MEINER FAMILIE, INSBESONDERE MEINEN ELTERN, IN DANKBARKEIT GEWIDMET.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	3
1. Einleitung	5
2. Literaturdiskussion	6
2.1 Zöliakie	6
2.1.1 Klinisches Bild	6
2.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie	8
2.1.3 Diagnostik	9
2.1.4 Therapie	10
2.2 Small-Fiber-Neuropathie (SFN)	11
2.2.1 Klinisches Bild	11
2.2.2 Ätiologie und Pathophysiologie	12
2.2.3 Diagnostik	13
2.2.4 Therapie	14
2.3 Koexistenz von SFN und Zöliakie	15
2.4 Ziele und Fragestellungen der Dissertation	17
3. Patienten, Materialien und Methoden	18
3.1 Patientenkollektiv und -rekrutierung	18
3.2 Versuchsablauf	20
3.3 Messvariablen	21
3.3.1 Psychologische Fragebögen	21
3.3.2 Schmerzanamnese	22
3.3.3 Klinisch-neurologische Untersuchung	23
3.3.4 Quantitative sensorische Testung	24
3.3.5 Elektroneurographie	26
3.3.6 Autonome Testung	27
3.3.7 Hautbiopsie	29
3.4 Statistische Analyse	30
4. Ergebnisse	32
4.1 Demographische und klinische Charakteristika	32
4.2 Gruppenunterschiede zwischen Zöliakiepatienten mit SFN versus Zöliakiepatienten ohne SFN	34

4.3 Gruppenunterschiede zwischen Zöliakiepatienten mit symptomatischer SFN versus Zöliakiepatienten mit subklinischer SFN	36
4.4 Gruppenunterschiede zwischen Zöliakiepatienten mit der Diagnose SFN versus SFN-Patienten ohne Zöliakie	37
4.4.1 Gruppenunterschiede zwischen Zöliakiepatienten mit der Diagnose SFN versus SFN-Patienten ohne Zöliakie	37
4.4.2 Gruppenunterschiede zwischen Zöliakiepatienten mit symptomatischer SFN versus SFN-Patienten ohne Zöliakie	42
5. Diskussion	45
5.1 Gruppenunterschiede zwischen Zöliakiepatienten mit SFN versus Zöliakiepatienten ohne SFN	47
5.2 Gruppenunterschiede zwischen Zöliakiepatienten mit symptomatischer SFN versus Zöliakiepatienten mit subklinischer SFN	48
5.3 Gruppenunterschiede zwischen Zöliakiepatienten mit der Diagnose SFN versus SFN-Patienten ohne Zöliakie	48
5.3.1 Gruppenunterschiede zwischen Zöliakiepatienten mit der Diagnose SFN versus SFN-Patienten ohne Zöliakie	49
5.3.2 Gruppenunterschiede zwischen Zöliakiepatienten mit symptomatischer SFN versus SFN-Patienten ohne Zöliakie	51
5.4 Limitationen der Studie	52
5.5 Implikationen	52
5.6 Ausblick	53
6. Zusammenfassung	54
7. Literaturverzeichnis	56
8. Danksagung	66
9. Lebenslauf	67

## Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Medizinischen Fachgesellschaften
BDI - II	Beck-Depressions-Inventar
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CDT	cold detection threshold
CPT	cold pain threshold
cm	Zentimeter
DFNS	Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz
DZG	Deutsche Zöliakie-Gesellschaft e.V.
EKG	Elektrokardiogramm
ENG	Elektroneurographie
EFNS	european federation of neurological societies
et al.	et alii/ et aliae
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HLA	human leukocyte antigen
HDT	heat detection threshold
HPT	heat pain threshold
HRV	Herzfrequenzvariabilität
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IENFD	intraepidermale Nervenfaserdichte
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
kg	Kilogramm
kPa	Kilopascal
LED	Leuchtdiode
mm	Millimeter

mm/sec	Millimeter pro Sekunde
MW	Mittelwert
N.	Nervus
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
NSS	Neuropathie Symptome Score
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
PHS	paradoxical heat sensation
PNP	Polyneuropathie
PPT	pressure pain threshold
QST	Quantitative sensorische Testung
SD	Standardabweichung
SFN	Small-Fiber-Neuropathie
STAI	State-Trait-Anxiety Inventory
Symp	Symptome
TSA II	Thermal Sensory Analyzer II
TSL	thermal sensory limen
VDT	vibration detection threshold
z.B.	zum Beispiel
Zö	Zöliakie

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Flowchart der Patientenrekrutierung	19
<b>Abbildung 2:</b> Übersicht Messvariablen	21
<b>Abbildung 3:</b> Thermische Testung mittels QST-Batterie	25
<b>Abbildung 4:</b> Stimmgabel zur Messung der Vibrationsdetektionsschwelle	25
<b>Abbildung 5:</b> Druckalgometer von Wagner Instruments	26
<b>Abbildung 6:</b> Medtronic Keypoint	27
<b>Abbildung 7:</b> Stanzwerkzeug zur Untersuchung der IENFD	30
<b>Abbildung 8:</b> Häufigkeitsverteilung der Zöliakieformen	32
<b>Abbildung 9:</b> Häufigkeit der Symptome der Patientengruppe 1 und 3	33
<b>Abbildung 10:</b> Verteilungsmuster der Beschwerdesymptomatik Gruppe 1	34
<b>Abbildung 11:</b> Häufigkeit der Diagnose SFN	46

### Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Ursachen der Small-Fiber-Neuropathie	12
<b>Tabelle 2:</b> Charakteristika der gesamten Patientenpopulation	32
<b>Tabelle 3:</b> Anzahl der Teilnehmer aller 3 Gruppen	33
<b>Tabelle 4:</b> Gruppenunterschiede Anamnese Zöliakiepatienten mit SFN versus SFN-Patienten ohne Zöliakie mittels Chi-Quadrat-Test	38
<b>Tabelle 5:</b> Gruppenunterschiede klinisch-neurologische Untersuchung Zöliakiepatienten mit SFN versus SFN-Patienten ohne Zöliakie	39
<b>Tabelle 6:</b> Gruppenunterschiede QST Zöliakiepatienten mit SFN versus SFN-Patienten ohne Zöliakie	41
<b>Tabelle 7:</b> Gruppenunterschiede QST Zöliakiepatienten mit symptomatischer SFN versus SFN-Patienten ohne Zöliakie	43

---

Anmerkung: Wenn in dieser Dissertation Bezug auf Personen genommen wird, wird aufgrund der besseren Lesbarkeit ausschließlich die männliche Form verwendet obwohl männliche als auch weibliche sowie nonbinäre Personen gemeint sind.

## 1 Einleitung

Die Zöliakie ist eine autoimmunologische Systemerkrankung, die durch eine anhaltende Unverträglichkeit von Gluten ausgelöst wird und zu einer Schädigung der Dünndarmschleimhaut führt. Zöliakie ist häufig, ihre klinische Ausprägung kann sehr vielfältig verlaufen. Mögliche Symptome sind neben gastrointestinalen Beschwerden z.B. Müdigkeit, Eisenmangel oder Wachstumsstörungen (1). Aufgrund der teils unspezifischen Symptome wird eine Zöliakie oft verkannt und erst mit Verzögerung diagnostiziert (2, 3). Eine unbehandelte Zöliakie ist jedoch mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert (4).

Der Einfluss von Gluten auf unser Nervensystem wird wissenschaftlich kontrovers diskutiert. Glutenexposition bei Zöliakiepatienten wird mit neurologisch-psychiatrischen Krankheitsbildern assoziiert wie z.B. Depression, Migräne und Epilepsie (5). Studien zeigen, dass Schäden der peripheren Nerven auftreten können (6) und auch als SFN (Small-Fiber-Neuropathie) beschrieben werden (7).

Bei der SFN handelt es sich um eine Erkrankung des peripheren Nervensystems, bei der die dünnbemarkten A-delta-Fasern und die unbemarkten C-Fasern geschädigt sind. Leitsymptome einer SFN sind brennende Schmerzen, daneben kommt es häufig zu Taubheit und Dysästhesien, meist mit Lokalisation an den Extremitäten (8). Für die Patienten kann die Belastung erheblich sein, da die Symptome einer SFN die Lebensqualität stark beeinträchtigen und zu einer erhöhten psychischen Belastung führen können (9, 10).

Das Hauptziel der Studie war, festzustellen, ob ein gehäuftes Auftreten von SFN bei Zöliakiepatienten im Erwachsenenalter vorkommt. Zusätzlich soll untersucht werden, ob es klinisch relevante Unterschiede zwischen Zöliakiepatienten mit einer SFN und Zöliakiepatienten ohne SFN gibt. Ebenfalls von Interesse war, ob es klinisch relevante Unterschiede zwischen Zöliakiepatienten mit SFN und bereits im Vorfeld beschriebenen neurologischen Symptomen versus Zöliakiepatienten mit SFN ohne vorbestehende neurologische Symptome gibt.

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Zöliakie

Bei Zöliakie (glutensensitive Enteropathie) handelt es sich um eine immunvermittelte Systemerkrankung, die primär den Darm betrifft. Sie wird bei genetischer Disposition (Humanes-Leukozyten-Antigen-DQ2/8) durch den Konsum von Gluten hervorgerufen (11). Es handelt sich dabei um eine lebenslange Diagnose, die durch eine Enteropathie und den Nachweis von zöliakiespezifischen Autoantikörpern charakterisiert wird (12).

Zöliakie kann in jedem Lebensalter auftreten, weltweit wird eine Prävalenz von ca. 1% angenommen (13). Die Prävalenz schwankt länderabhängig und ist in Deutschland im Vergleich zu anderen europäischen Ländern eher niedrig. In Deutschland wird in Studien eine Prävalenz von etwa 0,3% gezeigt, wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer (14-16). Insgesamt wird jedoch von einer höheren Erkrankungsanzahl ausgegangen und man vermutet viele nicht diagnostizierte Fälle aufgrund mangelnder typischer Symptome. So zeigt die KiGGS Studie (Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland) des Robert-Koch-Instituts eine Prävalenz von 0,9% bei Kindern und Jugendlichen und damit eine eher vergleichbare Prävalenz mit anderen europäischen Ländern (17). Eine finnische Studie zeigt ebenfalls, dass Zöliakie häufig undiagnostiziert bleibt und 1/130 Erwachsenen unerkannt an Zöliakie leidet (18).

#### 2.1.1 Klinisches Bild

Laut der aktuellen AWMF-Leitlinie (19) wird entsprechend der Nomenklatur der Oslo-Klassifikation zwischen klassischer, symptomatischer, subklinischer, refraktärer und potenzieller Zöliakie unterschieden (20).

##### *Klassische Zöliakie*

Unter dem Begriff "klassische Zöliakie" werden Patienten zusammengefasst mit Symptomen wie Diarrhoe, Steatorrhoe, Gewichtsverlust und Malnutrition (20). Die zuvor genannten Symptome galten früher als „typische“ Zöliakie-Symptome, da diese am häufigsten zur Diagnosestellung führten. In den vergangenen Jahren hat sich das klinische Bild jedoch geändert, sodass heute Zöliakie vermehrt durch Anämie,

Abgeschlagenheit und abdominelle Schmerzen symptomatisch wird, gehäuft erst im fortgeschrittenen Kindesalter oder bei Erwachsenen (21-24).

### *Symptomatische Zöliakie*

In der Subgruppe der "symptomatischen Zöliakie" werden alle Patienten zusammengefasst, die Symptome aufweisen. Dabei ist es irrelevant, ob klassische gastrointestinale oder extraintestinale Symptome vorliegen (20). Wie im Abschnitt zuvor genannt können die Symptome stark variieren. Zu den intestinalen Symptomen gehören unter anderem Diarrhoe, Steatorrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Appetitverlust, vermehrter Meteorismus und Konstipation (25-27). Mögliche extraintestinale Symptome sind Müdigkeit/Abgeschlagenheit, Eisenmangelanämie, Dermatitis herpetiformis, verzögerter Pubertätsbeginn, Fehlgeburten, Infertilität bei Frauen, Ataxie, rezidivierende Kopfschmerzen, Depressionen und symptomatische Osteopenie bis hin zur Osteoporose mit gehäuften Frakturen (4, 27-29).

### *Subklinische Zöliakie*

In die Gruppe der "subklinischen Zöliakie" werden die Patienten zugeordnet, bei denen laborchemisch und histologisch eindeutig eine Zöliakie vorliegt, die jedoch keine Symptome aufweisen. Hierzu zählen auch Patienten, bei denen sich bei subjektivem Gesundheitsempfinden Transaminasenerhöhungen zeigen, eine asymptomatische verminderte Knochendichte nachgewiesen werden kann oder eine leichte, nicht symptomatische Anämie vorliegt (4, 19, 20).

### *Refraktäre Zöliakie*

Man spricht von einer "refraktären Zöliakie", wenn trotz Einhaltung der glutenfreien Diät über ein Jahr die Symptome persistieren bzw. erneut auftreten, sofern andere Ursachen einer Malabsorption und Malignität ausgeschlossen sind (20, 30). Eine refraktäre Zöliakie manifestiert sich nur bei ca. bei 1,5% der Zöliakiepatienten (31).

### *Potenzielle Zöliakie*

Zur Untergruppe "potenzielle Zöliakie" werden die Patienten zusammengefasst, bei denen sich laborchemische Erhöhungen der zöliakiespezifischen Antikörper zeigen, die Dünndarmschleimhaut histologisch jedoch keine oder nur unspezifische geringe

Veränderungen aufweist (20, 32). Nach aktueller Studienlagen geht man davon aus, dass bei etwa 20% der laborchemisch auffälligen Patienten keine Veränderung der Dünndarmschleimhaut vorliegt (33).

### **2.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie**

Das Vorliegen der Humanen-Leukozyten-Antigene (HLA) DQ2 oder DQ8 werden als genetische Prädisposition für das Auftreten von Zöliakie angenommen, müssen jedoch nicht zwingend eine Erkrankung auslösen (34, 35). Bei entsprechender HLA-Konstellation sind Infektionen des Gastrointestinaltraktes wie zum Beispiel Rotaviruserkrankungen als mögliche Auslöser einer Zöliakie anzunehmen (36). Des Weiteren wird auch die Verwendung von systemischen Antibiotika im jungen Kindesalter als potenzieller Auslöser einer Zöliakie bei prädisponierten Patienten vermutet (37).

Kommt es bei genetisch prädisponierten Patienten zur Erkrankung, wird diese durch den Kontakt mit Gluten manifestiert (34). Gluten ist ein Hauptteil des Weizenproteins, welches als Speicherprotein von Getreide dient. Gluten ist neben in Weizen in den Getreidesorten Roggen, Gerste, Dinkel, Einkorn und Emmer enthalten und besteht aus den zwei Fraktionen Gliadin und Glutenin (38). Gluten kann im oberen Magen-Darm-Trakt nicht vollständig abgebaut werden, ein Teil gelangt so in den Dünndarm, der die zwei Glutenfraktionen aufnehmen kann. In der Lamina propria des Dünndarms reagieren die Glutenproteine mit dem Autoantigen Gewebstransglutaminase. Die Glutenproteine binden hierbei über HLA an antigenpräsentierenden Zellen, wodurch glutenspezifische entzündliche T-Lymphozyten eine Zytokinausschüttung verursachen und es dadurch über Aktivierung von Fibroblasten und Makrophagen zur Produktion gewebsdestruktiver Enzyme kommt. Des Weiteren führen die Amylase-Trypsin-Inhibitoren, die in Weizen und Gluten enthalten sind, über eine angeborene Immunreaktion der Enterozyten zu einer Verstärkung der T-Zell-Aktivität. Dadurch können zytotoxische Lymphozyten in das Darmepithel eindringen. Die beiden zuvor genannten Mechanismen führen zu einem entzündlichen Mukosaumbau, der die zöliakietyptischen Pathologien (Kryptenhyperplasie und Zottenatrophie) zur Folge hat. Daraus resultiert eine verringerte Resorptionsleistung, es kann zu einer Malabsorption kommen (11, 34, 39).

### 2.1.3 Diagnostik

Bei anamnestischem Verdacht oder Vorliegen einer Zöliakie-assoziierten Erkrankung wie zum Beispiel Diabetes mellitus Typ 1, Trisomie 21, Autoimmunthyreoiditis oder Autoimmunhepatitis sowie Verwandten 1. Grades sollte eine serologische Untersuchung auf Antikörper erfolgen (11, 19, 40-44). Bei zunächst unauffällig getesteten Verwandten 1. Grades von Zöliakiepatienten, die noch im Kindesalter sind, ist sogar eine Wiederholung der serologischen Antikörpertests nach einigen Jahren sinnvoll (12, 19, 45).

#### *Antikörpertestung*

Bei den zuvor genannten Patienten ist zunächst eine serologische Basisdiagnostik indiziert, wozu die Bestimmung der Transglutaminase-IgA-Antikörper und Gesamt-IgA oder Endomysium-IgA-Antikörper und Gesamt-IgA zählen (11, 19, 46). Gesamt-IgA sollte bestimmt werden, da Zöliakiepatienten deutlich häufiger einen IgA-Mangel aufweisen und die Transglutaminase-IgA- oder Endomysium-IgA-Antikörper in diesem Falle falsch negativ sein könnten (47). Sollte tatsächlich ein IgA-Mangel festgestellt werden ist die Empfehlung, statt der zuvor genannten IgA-Antikörper Gewebs-Transglutaminase-IgG-Antikörper oder IgG-Antikörper gegen deamidierte Gliadinpeptide zu bestimmen (19, 48).

#### *Ösophagogastroduodenoskopie und Dünndarmbiopsie*

Gemäß der aktuellen Leitlinie Zöliakie (19) sollte bei serologisch auffälligen Patienten im nächsten Schritt zur Diagnosesicherung eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) mit Dünndarmbiopsie erfolgen. Die ÖGD mit Biopsien aus verschiedenen Dünndarmabschnitten gilt als Goldstandard in der Zöliakiediagnostik. Zöliakietypische Veränderungen, die hierbei festgestellt werden können und die Diagnose sichern, sind Zottenatrophie, Kryptenhypoplasie und vermehrte intraepitheliale Lymphozyten (11). Bei der histologischen Befundung durch die Pathologie erfolgt die Einteilung in verschiedene Schweregrade üblicherweise nach der Marsh-Oberhuber-Klassifikation von Typ 0 (durch glutenfreie Ernährung regenerierte Darmschleimhaut) bis zum schwerstbetroffenen Typ 3c (49-51).

Sollten bei asymptomatischen oder gering symptomatischen Patienten die serologisch gemessenen Antikörper weniger als dreifach (ausgehend vom oberen Normwert)

erhöht sein, kann zunächst auf eine ÖGD verzichtet werden und eine Antikörperkontrolle nach 3-6 Monaten erfolgen (19).

Eine weitere Ausnahme stellen Kinder und Jugendliche dar. Bei Kindern und Jugendlichen kann die Diagnose Zöliakie auch ohne ÖGD und Biopsieentnahme gestellt werden, vorausgesetzt die Transglutaminase-IgA-Antikörper sind um mehr als das zehnfache des oberen Grenzwertes erhöht, in einer zweiten unabhängigen Blutprobe kann ebenfalls eine Erhöhung der Endomysium-IgA-Antikörper festgestellt werden, ein Nachweis von HLA DQ2/DQ8 liegt vor und es kommt zu einer Besserung der Symptome durch eine glutenfreie Diät (12, 52, 53).

Zusammenfassend kann man sagen, dass (bis auf die zuvor genannte Ausnahme) die Diagnose Zöliakie in Zusammenschau von positivem serologischen Antikörpernachweis, positiver Histologie (Marsh 2 oder Marsh 3) und Besserung der Antikörper unter glutenfreier Diät gestellt werden kann. Insgesamt sollte die Diagnostik unbedingt unter glutenhaltiger Ernährung erfolgen, da andernfalls die serologischen Antikörper negativ und auch die typischen Veränderungen des Duodenums nicht mehr nachweisbar sein könnten (19).

### *Gentestung*

Die HLA-Typisierung bezüglich der zöliakietyptischen Konstellation HLA-DQ-2/HLA-DQ-8 gehört nicht zur Standarddiagnostik. Die Gentestung zum Zöliakieausschluss kann bei folgenden Patienten erwogen werden: 1. bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Zöliakie und negativer Antikörperdiagnostik, 2. bei Patienten mit widersprüchlichen Befunden sowie 3. bei Patienten mit einer nicht sicheren Zöliakiediagnose, die bereits seit mehr als zwei Monaten eine glutenfreie Diät einhalten und bei denen eine Wiedereinführung von Gluten in Frage kommt (19).

### **2.1.4 Therapie**

Die Therapie einer gesicherten Zöliakie bei Kindern und Jugendlichen ist, unabhängig ob es sich um einen symptomatischen oder subklinischen Verlauf handelt, eine lebenslange glutenfreie Diät (54, 55).

Bei symptomatischen Erwachsenen ist ebenfalls eine lebenslange glutenfreie Diät einzuhalten. Subklinische Zöliakiepatienten im Erwachsenenalter sollten über die Therapieoption und vermutlich daraus resultierende Vorteile (höhere Fertilität (56),

Reduktion der Gefahr einer Osteoporose (57)) der glutenfreien Diät aufgeklärt werden (19).

Es gibt bislang keine medikamentöse Therapie der Zöliakie. Es gibt jedoch inzwischen verschiedene Therapieansätze, an denen umfangreich geforscht wird. Beispiele hierfür sind ein Zonulin-Rezeptorantagonist (Larazotid), der die Durchlässigkeit der Darmmembranen erhöhen und eine überschießende Immunantwort abschwächen soll oder das Erreichen einer Glutentoleranz mittels Impfung (Nexvax2) (58).

## **2.2 Small-Fiber-Neuropathie (SFN)**

Polyneuropathien sind generalisierte Erkrankungen des peripheren Nervensystems, bei denen es zu Schädigungen sensibler, motorischer oder autonomer Nervenfasern kommt.

Small-Fiber-Neuropathien, die in dieser Dissertation genauer betrachtet werden, sind eine Unterform der sensorischen Neuropathien, bei der es zu einem ganz überwiegenden Befall der unbemerkten C-Fasern und dünnbemerkten A $\delta$ - Fasern kommt. Erstmals in der Literatur beschrieben wurden diese sogenannten "small fibers" (kleine Nervenfasern) 1868 von Paul Langerhans als intraepidermale Nervenfasern (59). In Publikationen von 1922 bis 1939 wurden von Erlanger und Gasser die differenzierten Funktionen von Nervenfasern, darunter auch die der "small fibers", erarbeitet. Diese Fasern übertragen im somatosensorischen Nervensystem Informationen über Temperatur, Schmerz und Juckreiz. Im autonomen Nervensystem übernehmen sie unter anderem die Regelung von thermoregulatorischen, sudomotorischen, kardiovaskulären, gastrointestinalen und urogenitalen Funktionen (60).

Die einzige veröffentlichte epidemiologische Studie zeigt eine Inzidenz von 11,73/100.000/Jahr und eine Prävalenz von 52,95/100.000. Hierbei ist die Inzidenz- und Prävalenzrate bei Männern höher als bei Frauen, ebenso wie bei älteren im Vergleich zu jüngeren Patienten (61).

### **2.2.1 Klinisches Bild**

Die SFN ist heterogen.

Zu den häufigen Positiv-Symptomen zählen stechende Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Juckreiz und Muskelkrämpfe.

Bei den Negativ-Symptomen handelt es sich um Taubheit, Engegefühl und Verlust von thermischen Empfindungen (8, 62). Die Positiv-Symptome treten häufig verstärkt nachts auf, wodurch es zu schmerzbedingten Schlafstörungen kommen kann (63, 64). Meist beginnen die Beschwerden symmetrisch an den distalen Extremitäten, es kann jedoch auch in selteneren Fällen zu einer fokalen Verteilung der Beschwerden kommen (60). Zusätzlich können Funktionsstörungen des autonomen Nervensystems wie Hyperhidrose oder Hypohidrose, Herzratenveränderungen, Verdauungsprobleme (Diarrhoe oder Obstipation), orthostatischer Schwindel, Miktionsstörungen oder erektile Dysfunktion auftreten (65, 66) .

### 2.2.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Mögliche Ursachen von SFN sind sehr vielfältig. Grundsätzlich kann man ätiologisch zwischen erworbenen (sekundären) und hereditären Erkrankungen/auslösenden Faktoren differenzieren. Nach Analyse zahlreicher Studien sind die häufigsten/wichtigsten Ursachen in folgender Tabelle zusammengefasst:

hereditär		Natriumkanalopathien (SCN9A, SCN10A, SCN11A) (67-69)
		familiäre Amyloidose (70)
		Morbus Fabry (71)
erworben	metabolisch/ ernährungsbedingt	Diabetes mellitus bzw. pathologische Glucosetoleranz (72-74)
		Folsäuremangel (74)
		Vitamin B12-Mangel (74)
		Metabolisches Syndrom (75)
	toxisch	Alkohol (72, 76-78)
		Medikamenteninduziert (z.B. Metronidazol (79, 80), Statine (81), Nitrofurantoin (82))
		Schwermetalle (Thallium (83))
	syndromal	Fibromyalgie (84-86)
		Morbus Parkinson (87)
	infektiös/immunologisch	HIV (88)
		Systemischer Lupus erythematodes (89)
		Sarkoidose (90)

**Tabelle 1:** Ursachen der Small-Fiber-Neuropathie

In vielen Fällen handelt es sich jedoch auch um eine idiopathische SFN (72, 91, 92). Von einer idiopathischen SFN spricht man, wenn keine Ursache gefunden werden kann.

Die genaue Pathophysiologie aller SFN ist noch nicht vollständig verstanden. Je nach Ätiologie sind jedoch verschiedene Mechanismen denkbar, die zu einer selektiven

Schädigung der kleinen Nervenfasern, den unbemerkten C-Fasern und den dünn bemerkten A $\delta$ -Fasern, führen können.

Bei Diabetes mellitus bzw. pathologischer Glucosetoleranz entsteht die Nervenschädigung vermutlich durch eine multifaktorielle Pathogenese wie Hyperglykämie, oxidativem Stress und verringerter Durchblutung (93, 94).

Toxische Substanzen wie Alkohol oder bestimmte Medikamente können die Nerven direkt schädigen (94).

Außerdem spielen entzündliche Prozesse vermutlich eine Rolle bei der Degeneration von Nerven. Dies lässt eine erhöhte Konzentration von Zytokinen bei Patienten mit SFN vermuten (95).

Bei Natriumkanalopathien wird angenommen, dass es zu einer axonalen Degeneration durch eine kontinuierliche Überaktivität, mitochondriale Schädigung und gestörten Natrium/Kalzium-Austausch kommen kann (96).

### 2.2.3 Diagnostik

Um die Diagnose SFN stellen zu können, muss neben der typischen Anamnese eine Schädigung der A $\delta$ - und C-Fasern in mindestens 2 der folgenden 3 Testungen nachgewiesen werden:

- Hautstanzbiopsie
- Klinisch-neurologische Untersuchung
- Funktionstestungen der A $\delta$ - und C-Fasern z.B. mittels quantitativer sensorischer Testung.

Die Diagnostik stellt eine gewisse Herausforderung, vor allem für niedergelassene Ärzte dar, da Spezialuntersuchungen notwendig und die neurophysiologischen Routineuntersuchungen meist unauffällig sind (92).

#### *Bestimmung der intraepidermalen Nervenfaserdichte (IENFD) mittels Hautstanzbiopsie*

Die Bestimmung der IENFD ist eine wichtige objektive diagnostische Komponente mit der höchsten Sensitivität und Spezifität. In der Studie von Devigili et al. zeigte sie eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 88,8% (92).

Nachfolgende Studien konnten eine hohe Sensitivität und Spezifität der Hautbiopsie zur Diagnosestellung der SFN bestätigen (97, 98).

### *Klinisch-neurologische Untersuchung*

Der klinischen Untersuchung wird eine Sensitivität von 62,6% und Spezifität von 46% zugeschrieben. Das wichtigste Merkmal in der klinischen Untersuchung ist das Vorhandensein von Schmerz (92).

### *Funktionstestungen der A $\delta$ - und C-Fasern*

Die bei der SFN betroffenen A $\delta$ - und C-Fasern können in ihrer Funktion mit speziellen Tests überprüft werden. Hierzu zählen die quantitative sensorische Testung (QST) sowie die autonome Testung.

Bei der QST können thermische und mechanische Schmerz- und Wahrnehmungsschwellen ermittelt werden. Als Zeichen eines Funktionsverlustes der dünnen Fasern präsentieren Patienten mit einer SFN typischerweise erhöhte Kalt- und Warmempfindungsschwellen. Die QST hat von den zuvor genannten Untersuchungen die geringste Sensitivität (56,7%) und Spezifität (36,5%) (92), diese Angaben schwanken jedoch sehr stark in der Literatur. Es gibt andere Studien, die der QST eine Sensitivität von 36 bis 85% beimessen (99).

Eine Möglichkeit, das autonome Nervensystem zu überprüfen, ist die Analyse der Herzfrequenzvariabilität. Bei Patienten mit einer SFN kann es zu einer autonomen Dysfunktion kommen, die sich durch verminderte Schwankungen während der Tests zeigt (65, 100).

### *Neurophysiologische Untersuchungen*

Bei neurophysiologischen Untersuchungen der peripheren Nerven zeigen Patienten mit SFN unauffällige bis gering pathologische Testergebnisse, da hierbei die dicken Nervenfasern überprüft werden. Pathologische Befunde in neurophysiologischen Tests sprechen demnach eher für eine senso-motorische Large-Fiber-Neuropathie oder eine Mischform. Eine genaue Festlegung, wie stark die Schädigung der dicken Nervenfasern ausgeprägt sein darf, um dennoch die Diagnose SFN zu stellen, gibt es leider nicht (63). Als neurophysiologische Untersuchungen bei der Diagnostik von Polyneuropathien kommen Elektroneurographie und Elektromyographie zum Einsatz.

## **2.2.4 Therapie**

Es gibt grundsätzlich zwei Therapieansätze, einen kausalen/kurativen sowie einen symptomatischen Ansatz. Sofern man die Ursache der SFN kennt, z.B. Diabetes

mellitus, besteht der kausale Ansatz darin, die Grunderkrankung bestmöglich zu therapieren. Der symptomatische Ansatz behandelt ausschließlich die bei dem jeweiligen Patienten vorherrschenden Symptome. Zum Einsatz kommen hierbei Analgetika (in der Regel Opioide, da Nicht-Opioide-Analgetika nur wenig wirksam sind und somit nicht empfohlen werden), Antidepressiva (vor allem Amitriptylin oder Duloxetin), Antikonvulsiva (Pregabalin, Gabapentin oder Carbamazepin) oder eine topische Therapie (Lidocain-Pflaster, Capsaicin-Pflaster oder Capsaicin-Salbe). Nach einem Jahr medikamentöser Behandlung bzw. nach erfolgreicher Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung kann man einen Auslassversuch der Medikation evaluieren (101-103).

### **2.3 Koexistenz von SFN und Zöliakie**

Im Jahr 1966 beschrieben Cooke und Smith in einer deskriptiven Studie neurologische Defizite, überwiegend Ataxien, bei erwachsenen Zöliakiepatienten (104). Inzwischen gibt es einige Studien, die ein gehäuftes Auftreten von neurologischen Störungen bei Patienten mit Zöliakie zeigen. Zu den am häufigsten beschriebenen neurologischen Auffälligkeiten zählen neben Ataxien die Gluten-Enzephalopathie, multiple Sklerose, Depression, Kopfschmerzen, kognitive Störungen und periphere Neuropathien (5, 105, 106). Gluten-Neuropathie ist inzwischen ein verbreiteter Begriff und beschreibt Neuropathien bei Patienten mit positiver Serologie hinsichtlich Glutenunverträglichkeit bei ansonsten unbekannter Ursache (107).

Bezüglich der Koexistenz von SFN und Zöliakie ist die Datenlage bisher allerdings sehr überschaubar, die Ergebnisse dieser Studien sind kontrovers. Man findet immer wieder Zöliakie als Ursache einer SFN aufgelistet (60, 66, 74), obwohl ein kausaler Zusammenhang bisher nicht beschrieben werden konnte.

#### *Zöliakie bei SFN-Patienten*

In einer niederländischen Studie wurden 1275 Patienten, bei denen eine SFN diagnostiziert wurde, unter anderem auf Zöliakie getestet. Bei 0,5% der Studienteilnehmer konnte eine Zöliakie festgestellt werden, die Prävalenz ist somit ähnlich hoch, wie sie in der Allgemeinbevölkerung angenommen wird (13, 18, 108). Eine amerikanische Studie mit 284 SFN-Patienten zeigte eine leicht höhere

Zöliakieprävalenz von 1,4%. Bei diesen Patienten kam es unter einer glutenfreien Diät zu einer raschen Besserung der Symptome der SFN (109).

Eine etwas ältere Studie aus den USA zeigte bei 20 von etwa 400 Neuropathie-Patienten eine Zöliakie. Die Prävalenz liegt bei rund 5% und ist somit erhöht im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Die Form der Neuropathie dieser Patienten wurde jedoch nicht genauer erläutert (110).

Deutlich höhere Prävalenzen zeigte eine britische Studie von Hadjivassiliou et al., 1996. Dort wurden Patienten mit neurologischen Beschwerden unklarer Ätiologie (u.a. SFN) hinsichtlich IgA- und IgG-Antigliadin-Antikörper im Serum getestet. Dabei zeigten sich bei 57% der Patienten positive Antikörper. Bei 16% konnte mittels Duodenalbiopsie im Anschluss die Diagnose Zöliakie bestätigt werden und liegt damit deutlich höher als in der Normalbevölkerung (105, 111).

#### *SFN bei Zöliakiepatienten*

Man geht davon aus, dass ca. 10% der Zöliakiepatienten eine assoziierte neurologische Erkrankung haben (110).

Eine schwedische Studie mit großer Kohorte (n=28.232) konnte ein signifikant erhöhtes Vorkommen von Neuropathien bei Zöliakiepatienten aufzeigen. Im Vergleich zu den 139.473 Personen der Kontrollgruppe war das Risiko 2,5-fach erhöht. In der Studie wurde die ICD-Diagnose retrospektiv erfasst, die Ursachen einer Neuropathie blieben unklar und es wurde auch nicht im Speziellen auf SFN eingegangen (6).

#### *Hypothetische pathophysiologische Mechanismen*

Der Pathomechanismus des kausalen Zusammenhangs von SFN und Zöliakie ist bislang unklar.

Als mögliche Ursache kommt ein Vitamindefizit bedingt durch die Malabsorption der Zöliakiepatienten in Frage. Ein solches Defizit kann zu neurologischen Beschwerden führen, weshalb ein Screening diesbezüglich ratsam ist (107, 112).

Des Weiteren wird ein immunvermittelter Prozess diskutiert. Es wird zum Beispiel vermutet, dass Gliadin an Ganglioside binden und dadurch die Produktion von Anti-Gangliosid-Autoantikörpern ausgelöst werden kann, wodurch es zu neurologischen Defiziten kommen könnte (113).

Cervio et al. (112) zeigten, dass das Serum von Zöliakiepatienten antineuronale Antikörper enthält. Diese können laut der Studie in vitro zu einer erhöhten Apoptose

von neuronalen Zellen führen. Auch bei Zöliakiepatienten, bei denen lediglich die zöliakiespezifischen Antikörper Antigliadin und Anti-Gewebstransglutaminase im Serum vorhanden waren ohne den Nachweis von antineuronalen Antikörpern, kam es bei dieser Studie in vitro zu einer erhöhten Apoptose von neuronalen Zellen (112).

Entsprechend Hadjivassiliou et al., 2008 sowie 2010, sind bei Zöliakiepatienten neben den Antikörpern gegen Gewebstransglutaminase (TG2) deutlich gehäuft zusätzlich Antikörper gegen humane neuronale Transglutaminase 6 (TG6) nachweisbar, welche mit einem erhöhten Risiko für neurologische Erkrankungen assoziiert werden (107, 114).

## **2.4 Ziele und Fragestellungen der Dissertation**

Die Hypothese dieser Arbeit lautet „gehäuftes Auftreten von Small-Fiber-Neuropathie bei Patienten mit Zöliakie im Erwachsenenalter“.

Diese Dissertation zielt auch darauf ab, Zöliakiepatienten mit einer SFN mit einer Referenzgruppe von Patienten mit einer SFN ohne Zöliakie zu vergleichen, um zu prüfen, ob die Komorbidität Zöliakie bei SFN-Patienten spezifische Effekte hat.

Daraus ergeben sich folgende konkrete Fragestellungen:

Hauptfragestellung:

1. Lässt sich anhand der erhobenen Messvariablen (Klinik, QST, Hautbiopsie) ein signifikant erhöhtes Auftreten von SFN bei Zöliakiepatienten feststellen?

Nebenfragestellungen:

2. Gibt es Gruppenunterschiede zwischen Zöliakiepatienten mit SFN verglichen mit Zöliakiepatienten ohne SFN?
3. Zeigen sich Gruppenunterschiede zwischen Zöliakiepatienten mit symptomatischer SFN verglichen mit Zöliakiepatienten mit subklinischer SFN?
4. Können Gruppenunterschiede zwischen der Gruppe der Zöliakiepatienten mit SFN verglichen mit der Referenzgruppe SFN ohne Zöliakie ermittelt werden? Und sind diese Unterschiede abhängig vom Vorliegen aktiver Symptome bei den Zöliakiepatienten mit SFN?

### **3 Patienten, Materialien und Methoden**

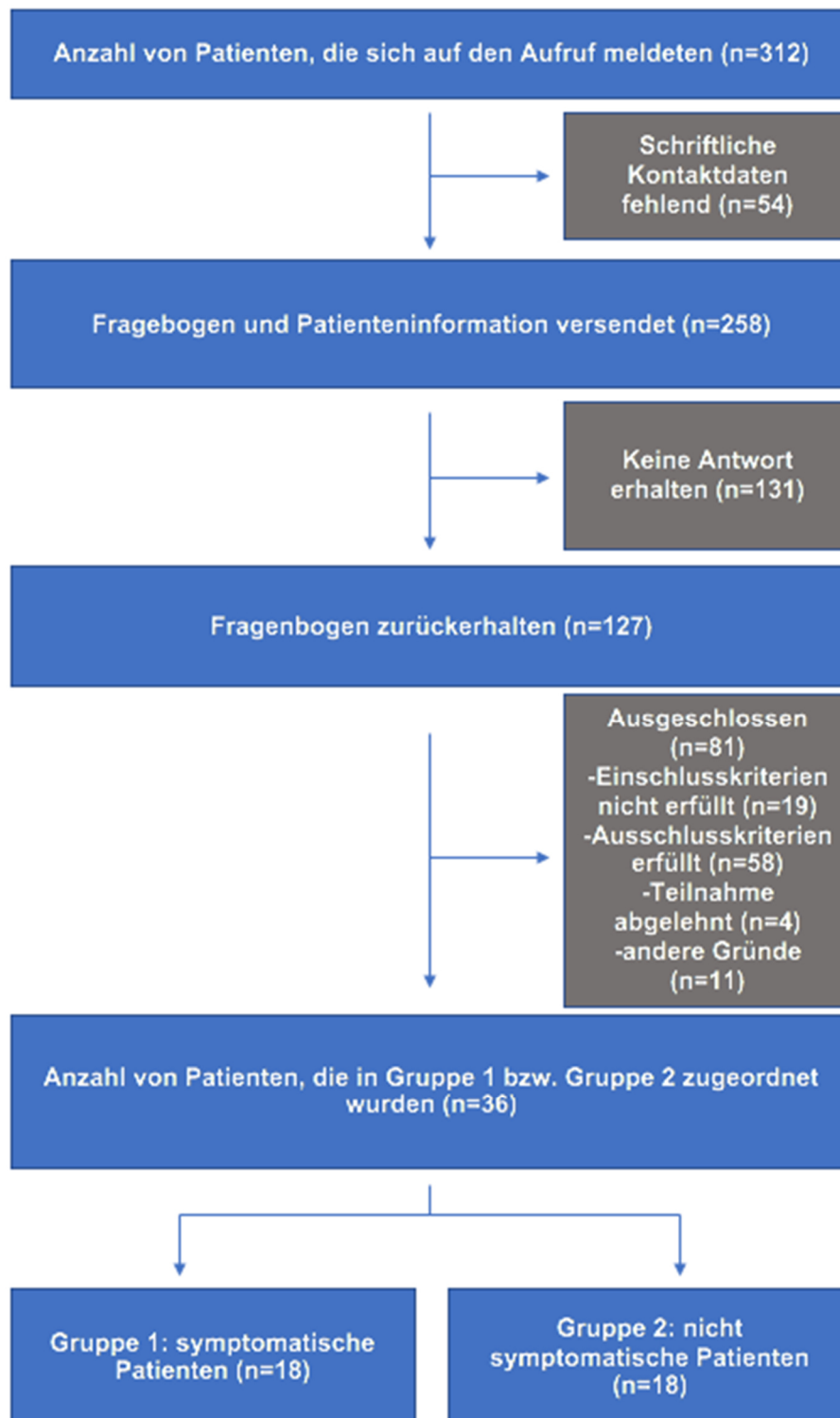
Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz positiv bewertet. Alle Studienteilnehmer wurden vor der Teilnahme über die Studienziele und die Untersuchungen informiert und erklärten schriftlich ihr Einverständnis. Die Studie wurde an der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt.

#### **3.1 Patientenkollektiv und -rekrutierung**

##### *Patienten mit Zöliakie*

Mit Hilfe der Deutschen Zöliakie Gesellschaft e.V. (DZG) wurden deutschlandweit Patienten rekrutiert, die an einer Zöliakie erkrankt sind. Dazu erfolgte ein Aufruf zur Studienteilnahme in der Mitgliederzeitschrift der DZG (Ausgabe 01/2016) sowie auf einem Social-Media-Kanal der DZG.

Der Rekrutierungsprozess ist in der Abbildung 1 dargestellt. Es wurden 36 Patienten (MW 47,92 Jahre, SD 11,54) ausgewählt und zu den Untersuchungen eingeladen. Die Patienten wurden vorab in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1: Zöliakiepatienten mit SFN-typischen Symptomen (N=18) und Gruppe 2: Patienten ohne SFN-Symptome (N=18). Die Patientengruppen wurden hinsichtlich Alter und Geschlecht angeglichen.



**Abbildung 1:** Flowchart der Patientenrekrutierung.

### *Einschlusskriterien*

- Vorliegen einer nach der AWMF-Leitlinie gesicherten Zöliakie. Dies wurde durch Einsicht der von Patienten übermittelten Arztbriefe sowie Pathologiebefunde überprüft
- Mindestalter von 18 Jahren
- bei Gruppe 1 zusätzlich das Vorliegen eines SFN-typischen klinischen Bildes

### *Ausschlusskriterien*

- Tumorerkrankungen
- akute und chronische Infektionen
- Autoimmunerkrankungen
- Diabetes mellitus
- Vitamin B12-Mangel
- Schwangerschaft und Stillzeit
- bei Gruppe 2 zusätzlich das Vorliegen von SFN-typischen Symptomen

### *Patienten mit Small-Fiber-Neuropathie (SFN)*

Es wurden 18 altersgematchte Patienten aus der spezialisierten SFN-Sprechstunde der neurologischen Poliklinik mit bereits diagnostizierter SFN ohne das Vorliegen einer Zöliakie (MW Alter 49,78 Jahre, SD 8,055) als Kontrollgruppe (Gruppe 3) untersucht.

## **3.2 Versuchsablauf**

Alle Untersuchungen fanden in einer Sitzung statt. Diese dauerte ca. 3-4 Stunden und bestand aus den folgenden Untersuchungen in der hier angegebenen Reihenfolge:

- Aufzeichnung demographischer Daten
- Psychologische Fragebögen
- Krankheitsanamnese und klinisch-neurologische Untersuchung
- Quantitative sensorische Testung
- Elektroneurographie
- Autonome Testung
- Hautbiopsie (sofern indiziert)

Die domänspezifischen Messvariablen sind in Abbildung 2 dargestellt.

### 3.3 Messvariablen

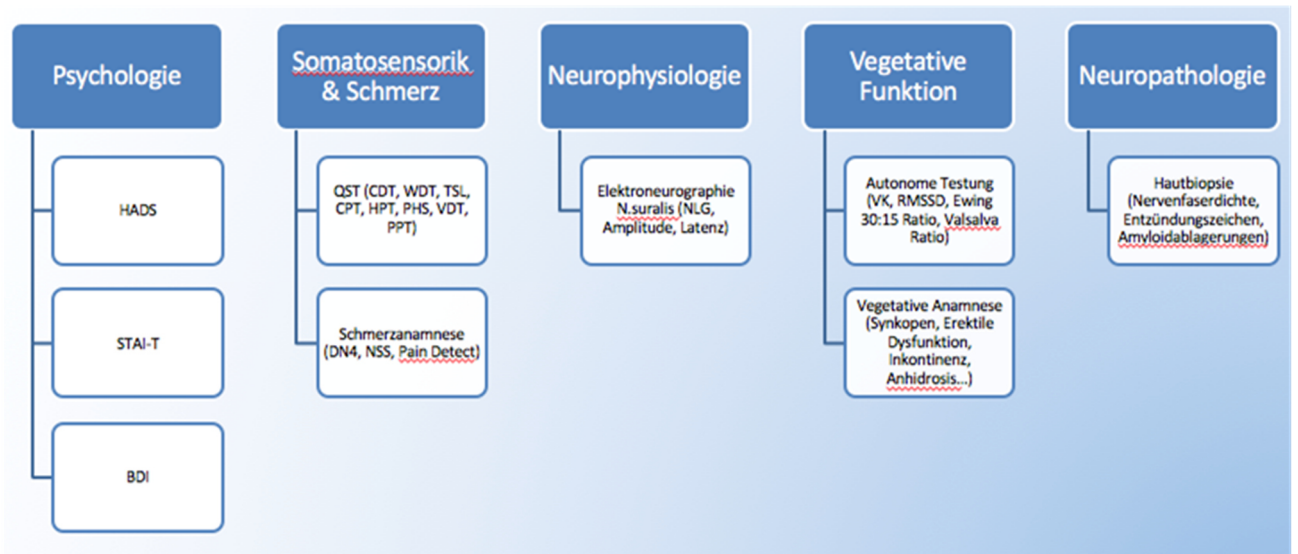


Abbildung 2: Übersicht Messvariablen

#### 3.3.1 Psychologische Fragebögen

Es erfolgte die Erhebung von psychologischen Fragebögen, da eine SFN Auswirkungen auf die psychische Gesundheit haben kann (9, 10). Alle psychologischen Fragebögen wurden von den Patienten selbstständig und in ruhiger Umgebung ausgefüllt.

##### *BDI – II (Beck-Depressions-Inventar II)*

Das Beck-Depressions-Inventar erfasst mithilfe von 21 Items den Schweregrad einer Depression (keine, milde, mittlere und schwere Depression). Verfasst wurde das BDI 1961 von Beck et al. (115). Eine deutschsprachige Version wurde 2006 durch Hautzinger et al. veröffentlicht und wird seither verwendet. Im BDI gibt es zu jeder Frage vier Antwortmöglichkeiten. Diese sind nach Intensität geordnet und der Patient soll sich in der Beantwortung der Fragen darauf beziehen, wie er sich innerhalb der letzten Woche gefühlt hat. Inhaltlich bezieht sich der BDI-II auf folgende Items: traurige Stimmung, Pessimismus, Versagen, Unzufriedenheit, Schuldgefühle, Strafbedürfnis, Selbsthass, Selbstanklage, Selbstmordimpuls, Weinen, Reizbarkeit, Isolierung und sozialer Rückzug, Entschlussfähigkeit, negatives Körperbild, Arbeitsunfähigkeit, Schlafstörungen, Ermüdbarkeit, Appetitverlust, Gewichtsverlust, vermehrte Sorge um Gesundheit und Libidoverlust. Es kann eine Punktzahl zwischen 0 und 63 Punkten erreicht werden. Je höher die Punktzahl, desto höher der Grad der Depression (0-12

keine Depression, 13-19 milde Depression, 20-28 mittlere Depression, 30-63 schwere Depression) (116).

#### *HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale*

Die Hospital Anxiety and Depressions Scale (117) dient als Screeningmethode zur Erfassung von Angst und Depression. Der Fragebogen umfasst 14 Items und lässt sich in zwei Subskalen untergliedern, eine Depressionsskala und eine Angstskaala. Gemäß der Auswertung der HADS kann das Testergebnis unauffällig, grenzwertig oder auffällig ausfallen. Bei einem auffälligen Testergebnis wird zusätzlich noch zwischen einer schweren (Cut-off  $\geq 11$ ) und einer sehr schweren Symptomatik (Cut-off  $\geq 15$ ) unterschieden.

#### *STAI (State-Trait-Anxiety Inventory)*

Das State-Trait-Anxiety Inventory (118, 119) erfasst in zwei Subskalen Ängstlichkeit (Skala „Trait“) und Zustandsangst (Skala „State“) als Eigenschaften. Für die beiden genannten Angstformen gibt es jeweils eine Skala, die 20 Items mit je vier Antwortmöglichkeiten umfasst. Im Rahmen der Untersuchung zum „Auftreten von SFN bei diagnostizierter Zöliakie im Erwachsenenalter“ wurde ausschließlich Angst als Eigenschaft (STAI-T) untersucht und ermittelt. Entsprechend der 20 Items mit jeweils 4 Antwortmöglichkeiten kann der Gesamtscore des STAI-T zwischen 20 und 80 liegen. Höhere Werte weisen auf eine stärkere Angstneigung hin.

### **3.3.2 Schmerzanamnese**

#### *DN4 (Douleur Neuropathique 4)*

Der Fragebogen DN4 wurde von Bouhassira et al. entwickelt und 2005 veröffentlicht (120). Er dient als Screening neuropathischer Schmerzen. Der Gesamtscore wird berechnet aus der Summe der bejahten Fragen von 10 Items. Ab einem Score 4/10 Items ist das Vorliegen neuropathischer Schmerzen wahrscheinlich.

#### *painDETECT®*

Der Schmerz-Fragebogen painDETECT® wurde vom Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS) gemeinsam mit der Firma Pfizer entwickelt und wird zum Schmerzscreening sowie zur Schmerzdokumentation und Verlaufsbeobachtung

eingesetzt (121). Dieser Fragebogen dient ebenfalls als Screeningmethode, um das Vorliegen neuropathischer Schmerzkomponenten zu überprüfen.

#### *NSS (Neuropathie Symptome Score)*

Beim NSS werden subjektive Symptome neuropathischer Schmerzen erfasst. Dabei wird aus den Items Symptomatik, Lokalisation, Exazerbation und Besserung der Symptomatik ein Gesamtscore erstellt (122). Dieser lässt eine Einteilung in keine (Score 0-1), leichte (Score 2-5), mäßige (Score 6-8) oder schwere (Score  $\geq 9$ ) neuropathische Symptome zu.

#### *Klinisch-neurologische Anamnese*

Die klinisch-neurologische Anamneseerhebung erfolgte mittels eines standardisierten Fragebogens. Hierbei wurde das Vorhandensein neurologischer Symptome sowie deren Ausprägung, Verteilungsmuster und Lokalisation erfragt. Zusätzlich wurden autonome Veränderungen wie Hyp-/Anhidrose, Inkontinenz, Obstipation, Synkopen und erektile Dysfunktion erfragt und im Untersuchungsprotokoll erfasst.

#### *Zöliakie-Anamnese*

Bezüglich der Zöliakie wurde die Form der Zöliakie, Dauer seit Diagnosestellung, Erkrankungsalter und (sofern vorliegend) die Höhe der IgA-Gewebstransglutaminase bei Erstdiagnose erfasst.

### **3.3.3 Klinisch-neurologische Untersuchung**

Es wurden die untersuchbaren autonomen Veränderungen wie Hautfarbe, Trophik und Ödembildung erhoben. Zur Erfassung des Reflexstatus wurde der Babinskireflex überprüft sowie folgende Muskeleigenreflexe untersucht: Trizepssehnen-, Bizepssehnen-, Radiusperiost-, Patellarsehnen- und Achillessehnenreflex. Es erfolgte dabei eine Einteilung in Areflexie, Hyporeflexie, Normoreflexie und Hyperreflexie. Die motorische Untersuchung umfasste an den oberen Extremitäten Armbeuger, Armstrecker, Handextensoren, Handreflexoren, Fingerspreizer, Fingerbeuger, Fingerstrecker, Daumenabduktion, Daumenadduktion und Daumenopposition sowie an den unteren Extremitäten Kniebeuger, Kniestrecker, Fußheber, Fußsenker, Zehenheber und Zehensenker. Eine Einteilung erfolgte gemäß der Kraftgrade 0/5

(Plegie) bis 5/5 (normale Kraft). Bei der Untersuchung der Sensibilität wurden das Berührungsempfinden mittels Monofilamenten und das mechanische Schmerzempfinden mittels Pinprickset sowie das thermische Schmerzempfinden, Druckschmerzschwelle und Vibrationsempfinden untersucht.

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

Bei der QST des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS) (123) handelt es sich um ein psychophysisches Testverfahren, das eine Funktionsüberprüfung des somatosensorischen Systems der Patienten sowie eine Bewertung der Funktion von C-Fasern, A $\delta$ -Fasern und A $\beta$ -Fasern ermöglicht. Es werden bei der QST verschiedene sensorische Empfindungs- sowie Schmerzschwellen hinsichtlich mechanischer und thermischer Reize ermittelt.

Im Rahmen der Studie erfolgte wurde die QST gemäß den publizierten Handlungsanweisungen (Version 2.1) des DFNS durchgeführt (124).

Bei allen Patienten wurde die rechte Hand als Kontrollareal und der rechte Fuß als Testareal (schmerz-relevantes Körperareal) verwendet.

Die QST umfasste die thermische Testung, Vibrationsdetektionsschwelle (VDT) sowie Druckschmerzschwelle (PPT).

#### *Thermische Testung*

Bei der thermischen Testung werden die dünn myelinisierten A $\delta$ -Fasern und die unmyelinisierten C-Fasern auf ihre Funktionalität überprüft. Diese Untersuchung erfolgte mittels Thermal Sensory Analyzer (TSA II) der Firma Medoc Ltd.

Dabei wurden in der hier angegebenen Reihenfolge folgende thermische Detektions- und Schmerzschwellen bestimmt: Wahrnehmungsschwelle für kalte Reize (CDT = cold detection threshold), Wahrnehmungsschwelle für warme Reize (WDT = warm detection threshold), thermische Unterschiedsschwelle (TSL = thermal sensory limen) zwischen den abwechselnden kalten und warmen Reizen und damit auch paradoxe Hitzeempfindungen (PHS = paradoxical heat sensation), Schwelle für Kälteschmerz (CPT = cold pain threshold) und Schwelle für Hitzeschmerz (HPT = heat pain threshold). Es erfolgten jeweils drei Messungen, deren Mittelwert bestimmt und anhand der publizierten alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte z-transformiert wurden (123).



**Abbildung 3:** Thermische Testung mittels QST-Batterie am rechten Handrücken als Kontrollareal.

#### *Vibrationsdetektionsschwelle (VDT)*

Zur Untersuchung der Vibrationsdetektionsschwelle wurde eine 64-Hertz-Stimmgabel in Bewegung gebracht und auf dem Processus styloideus ulnae als Kontrollareal sowie anschließend auf dem Malleolus medialis als Testareal platziert. Der Patient wurde gebeten sofort „Jetzt“ zu sagen, sobald er die Vibration nicht mehr wahrnehmen konnte. Die Vibrationsempfindung zu diesem Zeitpunkt wurde unmittelbar vom Untersucher abgelesen. Die Untersuchung wurde in beiden Körperarealen jeweils dreimal durchgeführt, der arithmetische Mittelwert aus den drei Messungen bestimmt und anhand der publizierten alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte z-transformiert.

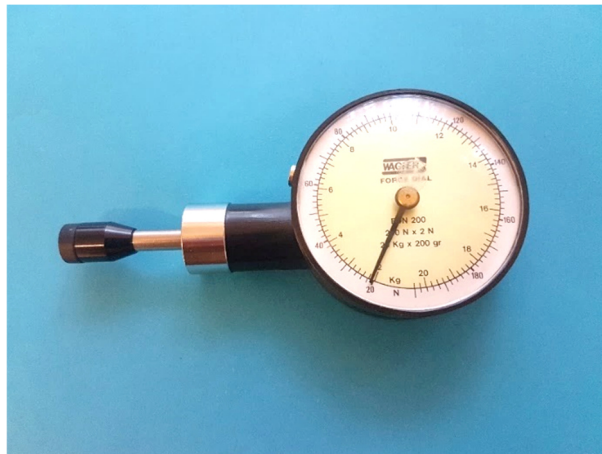


**Abbildung 4:** Stimmgabel zur Messung der Vibrationsdetektionsschwelle

#### *Druckschmerzschwelle (PPT)*

Zur Messung der Druckschmerzschwelle wurde ein Druckalgometer mit einer Kontaktfläche von 1cm<sup>2</sup> der Firma Wagner Instruments verwendet. Als Kontaktfläche

wurde in steigender Intensität Druck auf die Thenarmuskulatur als Kontrollareal sowie anschließend auf den Musculus abductor hallucis als Testareal ausgeübt. Sobald der Patient den Druck als schmerzhaft empfand, wurde vom Untersucher der Wert vom Druckalgotometer abgelesen. Auch diese Untersuchung wurde jeweils dreimal durchgeführt und ebenfalls der arithmetische Mittelwert gebildet. Anschließend erfolgte die Z-Transformation anhand der alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte der DFNS (124).



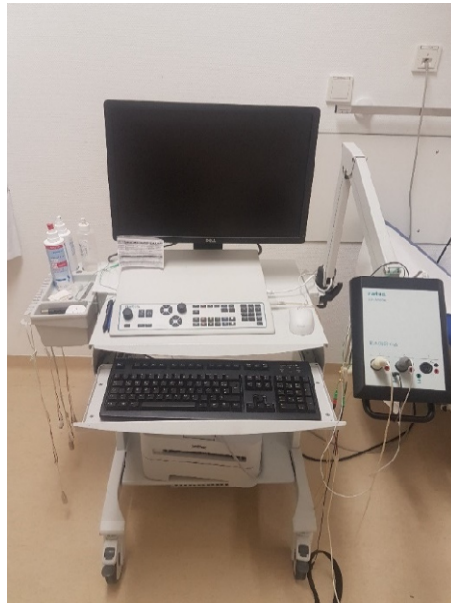
**Abbildung 5:** Druckalgotometer von Wagner Instruments zur Messung der Druckschmerzschwelle

### 3.3.5 Elektroneurographie

Zum Ausschluss einer Beteiligung der großen Nervenfasern wurde bei allen Patienten mit Hilfe eines Medtronic Keypoint© eine sensible Neurographie des Nervus suralis durchgeführt.

Die Ableitung erfolgte mit flexiblen Oberflächenelektroden in antidromer Technik. Dabei wurden Latenz, Nervenleitgeschwindigkeit sowie Amplitude gemessen.

Die kliniksintern verwendeten elektroneurographischen Normwerte des N. suralis der Nervenleitgeschwindigkeit liegen bei  $\geq 40$  m/s und der Reizantwortamplitude bei  $\geq 5$   $\mu$ V.



**Abbildung 6:** Medtronic Keypoint der Poliklinik Neurologie der Universitätsmedizin Mainz

### 3.3.6 Autonome Testung

Da bei SFN Funktionsstörungen des autonomen Nervensystems möglich sind, ist eine diesbezügliche Untersuchung indiziert (125). Dies wurde mithilfe eines Geräts zur Funktionsüberprüfung des autonomen Nervensystems der Firma Schwarzer (Fan 4.1.0) getestet. Hierbei wurden Valsalva-Ratio, Ewing-Quotient, Variationskoeffizient und RMSSD (Root mean square of successive differences) gemessen.

Nach Erläuterung des Versuchsablaufes wurden die Patienten mit einem 3-Kanal-EKG, einer Blutdruckmanschette und einem Brustgurt zur Messung der Atemexkursion versorgt. Die Patienten wurden gebeten, sich für einige Minuten ruhig hinzulegen. Danach erfolgten das Valsalva-Manöver, anschließend der Orthostase-Test, Ewing-Test und Bestimmung der Kurzzeit-Herzfrequenzvariabilität in Ruhe (HRV). Dabei konnten die drei letztgenannten zusammen in einer Messung erfasst werden.

#### *Valsalva-Manöver*

Bei dem Valsalva-Manöver wurden die Patienten gebeten, über ein Mundstück 15 Sekunden lang gegen Widerstand zu pusten mit dem Ziel, einen Druck von ca. 40 mmHg aufrecht zu erhalten. Zur Kontrolle konnten die Patienten den erforderlichen Druck durch eine Feedback-Box mit LED-Lampen sehen, ebenso war der durch den Patienten tatsächlich erzeugte Druck ablesbar, sodass sie die Intensität ihrer

Expiration jederzeit korrigieren konnten. Dieser Test wurde zweimal, unterbrochen von einer Ruhephase, durchgeführt.

Anhand dieses Manövers können die kardiovaskulären Effekte einer kurzen Erhöhung des intraabdominalen sowie intrathorakalen Drucks untersucht werden (126). Es kommt dabei zu einer charakteristischen Abfolge von vier Phasen.

Während der ersten Phase, der Pressphase, kommt es zu einer Zunahme der Herzfrequenz und einer peripheren Vasokonstriktion, zu einem Blutdruckanstieg und einer daraus resultierenden Reflexbradykardie. In der zweiten Phase werden durch die Druckerhöhung die Körpervenien komprimiert und der venöse Rückstrom sinkt. Als Reaktion darauf steigt die Herzfrequenz, um das Herzzeitvolumen aufrecht zu erhalten. Die dritte Phase bei Beendigung der Expiration ist geprägt durch das Füllen der Körpervenien, wodurch der Rückstrom zum Herzen kurzzeitig weiter absinkt. In der vierten und letzten Phase sind die Körpervenien wieder gefüllt, der venöse Rückstrom normal und die Herzfrequenz verlangsamt sich wieder. Zur Quantifizierung dieses Tests wurde die Valsalva-Ratio verwendet. Diese berechnet sich aus dem längsten RR-Intervall (unter RR-Intervall versteht man den Abstand zwischen zwei R-Zacken) nach Ende des Pressmanövers geteilt durch das kürzeste RR-Intervall während des Pressmanövers (127). Die Messungen wurden von Fan 4.1.0 automatisch aufgezeichnet, die Valsalva-Ratio alterskorreliert ausgewertet und durch den Untersucher zusätzlich auf ihre Richtigkeit überprüft.

### *Orthostase-Test*

Während des Orthostase-Tests wurden regelmäßige Blutdruckmessungen im Abstand von 60 Sekunden durchgeführt. Die ersten fünf Messungen erfolgten im Liegen. Danach wurden die Patienten aufgefordert schnell aufzustehen und weitere fünf Messungen erhoben. Durch das Aufstehen kommt es regelhaft zu einem Blutdruckabfall, sodass die gemessenen Parameter des Orthostase-Tests der systolische und der diastolische Blutdruckabfall waren. Dabei wurde jeweils die Differenz des zuletzt gemessenen Blutdrucks im Liegen mit dem niedrigsten Wert während des Stehens gebildet.

### *Ewing-Test*

Im Rahmen des Orthostase-Tests konnte zusätzlich der Ewing-Quotient (30:15 Ratio) bestimmt werden. Durch die Lageänderung kommt es zu einer

Blutvolumenverschiebung in die unteren Extremitäten und dadurch zu einer Änderung der Herzfrequenz. Der Ewing-Quotient als Zielparameter wurde berechnet aus dem Verhältnis des längsten R-Zacken-Abstandes um den 30. Herzschlag nach dem Aufstehen und dem kürzesten R-Zacken-Abstand um den 15. Herzschlag nach Lageänderung.

#### *Kurzzeit-Herzfrequenzvariabilität*

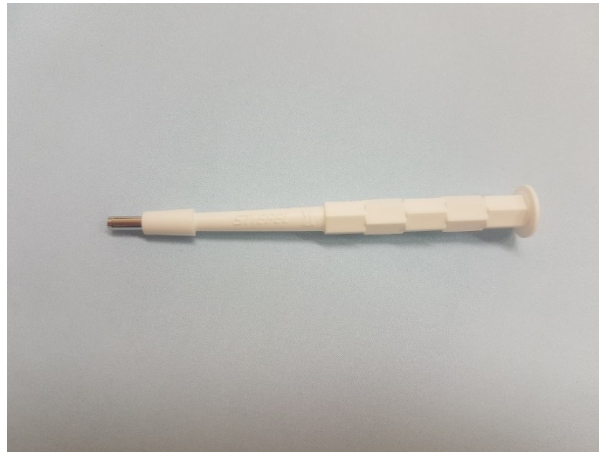
Physiologischerweise kommt es auch im Liegen und unter Ruhebedingungen zu Herzfrequenzschwankungen. Diese Schwankungen, "Herzfrequenzvariabilität", wurden durch kontinuierliche EKG-Aufzeichnung im Liegen während des Orthostase-Tests bestimmt. Dabei wurde der Variationskoeffizient (VK) zur Langzeitvariationsbeurteilung berechnet, indem die Standardabweichung geteilt wird durch die durchschnittliche Länge der RR-Intervalle. Ein weiterer Parameter ist der RMSSD (Root mean square of successive differences), der als Maß für die Streuung von aufeinander folgenden RR-Intervallen dient.

#### **3.3.7 Bestimmung der intraepidermalen Nervenfaserdichte (IENFD) mittels Hautbiopsie**

Nach ausführlicher Aufklärung und Ausschluss von Kontraindikationen wie z.B. Entzündungen oder Wundheilungsstörungen im Biopsiebereich erfolgte die Hautbiopsie des rechten Unterschenkels etwa 10cm oberhalb des Malleolus lateralis gemäß den EFNS-Leitlinien (128). Hierzu wurde nach Sprühdesinfektion und lokaler Betäubung mit Lidocain die 3mm Biopsy Punch der Firma Stiefel verwendet. Dabei wurde eine Hautstanze von jeweils 3 mm Durchmesser und Tiefe entnommen und direkt nach Entnahme in gepufferter Paraformaldehydlösung fixiert. Anschließend erfolgte die Untersuchung der Biopsie durch das Institut für Neuropathologie der Universitätsmedizin Mainz hinsichtlich intraepidermaler Nervenfaserdichte pro mm<sup>2</sup>, Anzeichen auf entzündliche Prozesse und Anzeichen auf Amyloidose.

Bei Patienten, bei denen bereits durch die zuvor genannten Untersuchungen die Diagnose SFN gestellt werden konnte, wurde auf die Hautbiopsie verzichtet.

Die Neuropathologie Mainz gibt als Grenzwert der Nervenfaserdichte am Unterschenkel  $>8/\text{mm}^2$  an. Dies entspricht gerundet den als Grenzwert von Devigili et al. ermittelten Normwerten am Unterschenkel von  $>7,6/\text{mm}^2$  (92).



**Abbildung 7:** Stanzwerkzeug zur Untersuchung der IENFD

### 3.4 Statistische Analyse

Die statistischen Auswertungen und graphischen Darstellungen wurden unter Zuhilfenahme des Programmes SPSS (Version 27, für Windows; IBM SPSS Inc., Chicago, USA) erstellt. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% wurde eine Signifikanz angenommen, womit das Signifikanzniveau bei  $p \leq 0,05$  liegt.

Demographische Daten und klinische Charakteristika wurden deskriptiv mittels Mittelwerts, Standardabweichung, Minimum und Maximum dargestellt.

Basierend auf den publizierten Referenzwerten für Alter, Geschlecht und Körperareal wurden die Parameter der QST standardgemäß (entsprechend der Empfehlung der DFNS) z-transformiert (123, 129). Gain- (> Z-Wert von 1), Loss of function (< Z-Wert von -1) und pathologische Veränderungen (> Z-Wert von 2 und < Z-Wert von -2) wurden mittels Häufigkeitsstatistik berechnet.

Zunächst wurden demographische und klinische Charakteristika der Patientenpopulation ausgewertet. Im Anschluss wurden Gruppenunterschiede untersucht. Im ersten Schritt fand entsprechend der Nebenfragestellungen die Einteilung in Gruppe Zöliakiepatienten mit diagnostizierter SFN versus Zöliakiepatienten ohne SFN mit anschließender Kontrastierung statt (Nebenfragestellung 2.). Im zweiten Schritt wurden die Patienten in die Gruppen Zöliakiepatienten mit symptomatischer SFN versus Zöliakiepatienten mit subklinischer SFN eingeteilt und verglichen (Nebenfragestellung 3.). Im letzten Schritt wurden die

Gruppen Zöliakiepatienten mit SFN versus der Referenzgruppe SFN ohne Zöliakie kontrastiert (Nebenfragestellung 4.).

Aufgrund nicht gegebener Normalverteilung einiger metrischer Variablen wurde für die Analyse der Gruppenunterschiede jeweils ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Nicht-metrische Parameter wurden mittels einer Kreuzstatistik auf Gruppenunterschiede getestet.

## 4 Ergebnisse

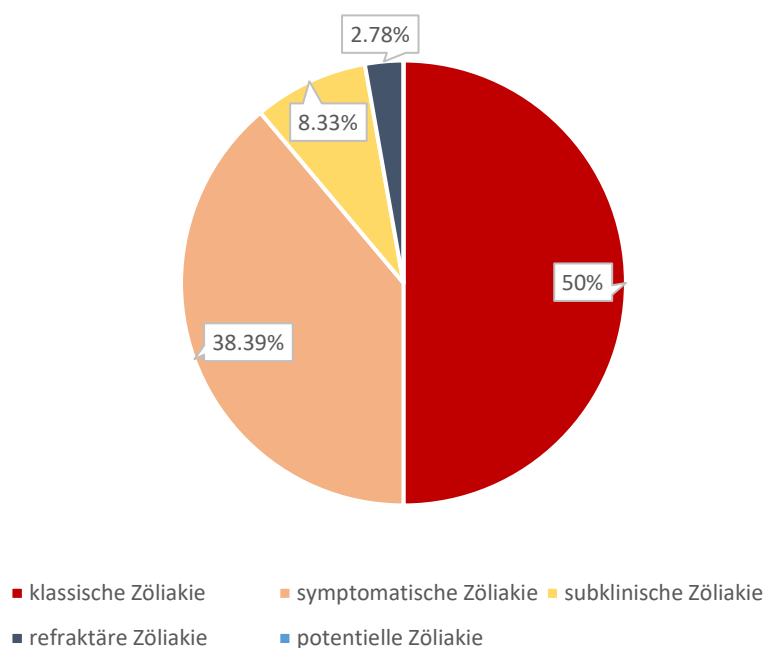
### 4.1 Demographische und klinische Charakteristika der Patientenpopulationen

#### *Charakteristika Gesamtpopulation der Zöliakiepatienten*

Tabelle 2 stellt die deskriptive Statistik der Stichprobe bezüglich Alter, Alter bei Diagnosestellung und Erkrankungsdauer dar. N = 22 Patienten waren weiblichen Geschlechts (61,11%). Bei 3 (8,33%) der untersuchten Patienten trat die Erkrankung im Kindesalter auf. Bei 18 (50%) der 36 Patienten, und damit am häufigsten, lag eine klassische Zöliakie vor, gefolgt von einer symptomatischen Zöliakie, die bei 14 (38,39%) Patienten angegeben wurde (Abbildung 8).

Charakteristika	Mittelwert, Standardabweichung	Minimum, Maximum
Alter in Jahren	47,9; 11,5	19; 68
Alter bei Diagnosestellung der Zöliakie in Jahren	36,4; 12,4	1; 61
Erkrankungsdauer Zöliakie in Monaten	134; 109,9	13; 499

**Tabelle 2:** Charakteristika der gesamten Patientenpopulation



**Abbildung 8:** Häufigkeitsverteilung der Zöliakieformen

### Klinische Charakteristika der Gruppen 1-3: Zöliakie mit SFN-Symptomen, Zöliakie ohne SFN-Symptome, SFN ohne Zöliakie

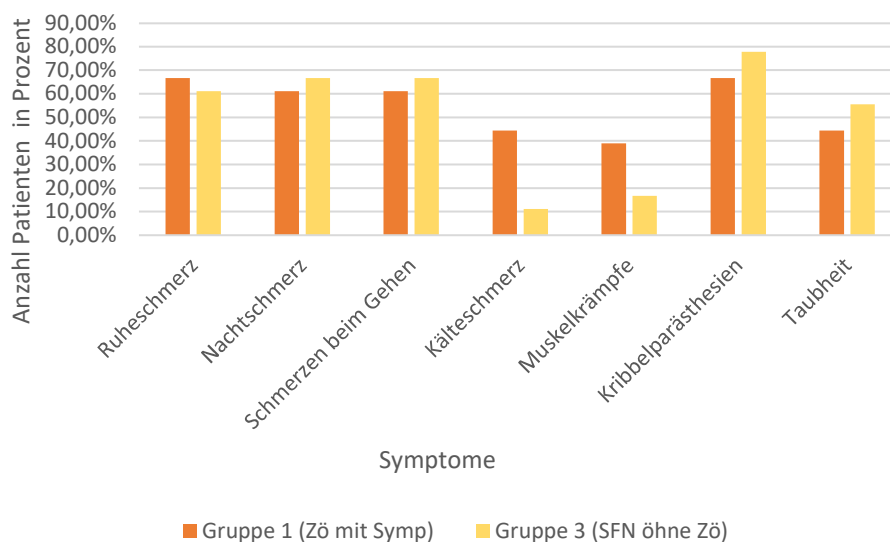
Der Tabelle 3 sind die Patientenzahl, deren Durchschnittsalter und die Geschlechterverteilung zu entnehmen.

	Zö mit Symp (Gruppe 1, n=18)	Zö ohne Symp (Gruppe 2, n=18)	SFN ohne Zö (Gruppe 3, n=18)
Häufigkeit Frauen n (%)	12 (66,7%)	10 (55,6%)	12 (66,7%)
Durchschnittsalter in Jahren (MW; SD)	49,3 Jahre; 12,4	46,6 Jahre; 10,8	49,8 Jahre; 8,1

**Tabelle 3:** Anzahl der Teilnehmer aller Gruppen sowie deren Untergliederung hinsichtlich Geschlechts und Durchschnittsalters

Die Patienten der Gruppe 1 (Zö mit Symp) hatten im Durchschnitt 61.06 ( $\pm$  43.38 SD) Monate Neuropathie-assoziierte neurologische Beschwerden.

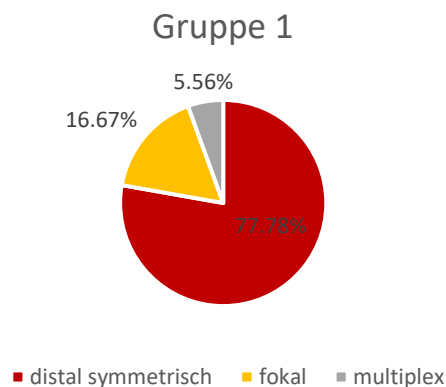
Bezüglich der Symptome wurden Ruheschmerz, Nachtschmerz, Schmerzen beim Gehen, Kälteschmerz, Muskelkrämpfe, Kribbelparästhesien und Taubheit in der Anamnese erfasst. Am häufigsten wurden in der Gruppe 1 (Zö mit Symp) Ruheschmerz und Kribbelparästhesien beklagt. In Gruppe 3 (SFN ohne Zö) war das meistgenannte Symptom Kribbelparästhesie (Abbildung 9).



**Abbildung 9:** Häufigkeit der Beschwerden der Patientengruppe 1 und 3

Hinsichtlich eines Verteilungsmusters der neuropathischen Beschwerden (distal symmetrisch, fokal oder multiplex) wurde in Gruppe 1 (Zö mit Symp) anamnestisch mit 14 Fällen (77.78%) am häufigsten eine distal symmetrische Verteilung angegeben

(Abbildung 10). In der Gruppe 3 (SFN ohne Zö) gaben alle 18 Patienten eine distal symmetrische Verteilung an.



**Abbildung 10:** Verteilungsmuster der Beschwerdesymptomatik Gruppe 1 (Zö mit Symp)

Bei der Lokalisation der Beschwerden wurde zwischen sockenförmig, handschuhförmig und handschuh- und sockenförmig unterschieden. In Gruppe 1 (Zö mit Symp) gaben 7 Patienten (37.89%) eine sockenförmige, ebenfalls 7 Patienten (37.89%) eine handschuh- und sockenförmige sowie 4 Patienten (22.22%) eine handschuhförmige Lokalisation an. In Gruppe 3 (SFN ohne Zö) gaben 9 Patienten (50%) eine sockenförmige, 8 Patienten (44.44%) eine handschuh- und sockenförmige und 1 Patient (5.56%) eine handschuhförmige Lokalisation an.

#### 4.2 Gruppenunterschiede zwischen Zöliakiepatienten mit SFN versus Zöliakiepatienten ohne SFN

Von den insgesamt n=36 Zöliakiepatienten konnte basierend auf den erfolgten Untersuchungen bei 26 (72.22%) Patienten die Diagnose einer SFN gestellt werden. Von diesen Patienten berichteten 9 (34.62%) im Vorfeld keine Symptome.

Im Folgenden wird die Gruppe der Patienten mit Diagnose SFN (n = 26) mit der Gruppe der Patienten ohne Diagnose SFN (n = 10) in allen studienbezogenen Variablen verglichen.

##### *Gruppenunterschiede in demographischen und klinischen Charakteristika*

Hinsichtlich Geschlechts ( $\chi = 0.01$ ,  $p = 0.93$ ) und Alter ( $U = 105.00$ ,  $Z = -.84$ ,  $p = 0.38$ ) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden.

Die Parameter SFN-typische Symptome, Verteilungsmuster, DN4, NSS und painDETECT wurden hierbei nicht berücksichtigt, da aufgrund der Diagnose ohnehin ein signifikanter Unterschied vorliegt (sogar voraussetzend ist) und somit kein Erkenntnisgewinn zu erwarten war. In den anamnestischen Parametern Hypo-/Anhidrosis, Inkontinenz, Obstipation, Synkopen, erektile Dysfunktion sowie Muskelkrämpfen zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $\chi = [0.05 - 3.35]$ ,  $p > 0.13$  bzw.  $U = [111.00 - 124.50]$ ,  $z = [-.67 - -.25]$ ,  $p > 0,51$ ). Auch bei den Parametern Trophik, Ödeme, Atrophien, Hypästhesie Hand, Hypästhesie Fuß, Pinprick Fuß, Pinprick Hand, Lagesinn, Trizepssehnenreflex rechts, Trizepssehnenreflex links, Bizepssehnenreflex rechts, Bizepssehnenreflex links, Radiusperiotreflex rechts, Radiusperiotreflex links, Patellarsehnenreflex rechts, Patellarsehnenreflex links, Achillessehnenreflex rechts sowie Achillessehnenreflex links der klinisch neurologischen Untersuchung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Zöliakiepatienten mit SFN und Zöliakiepatienten ohne SFN ermittelt werden ( $\chi = [0.4 - 2.77]$ ,  $p > 0.13$ , bzw.  $U = [120.00 - 130.00]$ ,  $z = [-.89 - 0.00]$ ,  $p > 0,59$ ).

In den psychologischen Fragebögen HADS, BDI und STAI-T zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Zöliakiepatienten mit SFN und ohne SFN ( $U = [96.00 - 123.50]$ ,  $z = [-1.06 - (-.07)]$ ,  $p > 0.3$ ).

#### *Gruppenunterschiede der apparativen Untersuchungen*

In den QST-Parametern zCDT Kontrolle, zCDT Test, zWDT Kontrolle, zWDT Test, zTSL Kontrolle, zTSL Test, zCPT Kontrolle, zCPT Test, zHPT Kontrolle, zHPT Test, zVDT Kontrolle, zVDT Test, zPPT Kontrolle sowie zPPT Test konnte zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $U = [91.000-130.000]$ ,  $z = [-1.38 - 0.00]$ ,  $p > 0,17$ ). In der Elektroneurographie (Latenz, Amplitude sowie Nervenleitgeschwindigkeit des N. suralis rechts und links) konnte zwischen den beiden Gruppen ebenfalls kein signifikanter Unterschied gemessen werden ( $U = [84.50 - 128.00]$ ,  $z = [-1.61 - (-0.07)]$ ,  $p > 0.11$ ).

Auch bei den Parametern Valsalva-Ratio, Ewing-Quotient (30:15 Ratio), Variationskoeffizient und RMSSD in der autonomen Testung konnte kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen ermittelt werden ( $U = [90.00 - 110.00]$ ,  $z = [-1.41 - (-0.71)]$ ,  $p > 0.17$ ).

### 4.3 Gruppenunterschied zwischen Zöliakiepatienten mit symptomatischer SFN versus Zöliakiepatienten mit subklinischer SFN

Im Folgenden werden Unterschiede zwischen den Zöliakiepatienten mit gesicherter SFN und dem Vorhandensein von SFN-typischen Symptomen (n = 17) mit den Zöliakiepatienten mit einer asymptomatischen SFN (n = 9) untersucht.

#### *Gruppenunterschiede in demographischen und klinischen Charakteristika*

Hinsichtlich Geschlechts ( $\chi = 0.21$ ,  $p = 0.69$ ) und Alter ( $U = 72.00$ ,  $Z = -.22$ ,  $p = 0.84$ ) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden. Die Schmerzfragebögen, SFN-typische Symptome und Verteilungsmuster wurden hierbei nicht berücksichtigt, da ein signifikanter Unterschied in diesen Kategorien auf Grund der Gruppenunterteilung in symptomatisch versus nicht symptomatisch logisch (und sogar voraussetzend) ist. In den Kategorien Hyp-/Anhidrose, Inkontinenz, Obstipation, Synkopen und erektile Dysfunktion konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $U = [52.00 - 58.00]$ ,  $z = [-1.32 - -1.11]$ ,  $p > 0.20$ , bzw.  $\chi = [1.16 - 3.97]$ ,  $p > 0.08$ ).

Bei der klinisch-neurologischen Untersuchung konnten in den Parametern Trophik, Ödeme, Atrophien, Hypästhesie Hand, Hypästhesie Fuß, Pinprick Fuß, Pinprick Hand, Lagesinn, Trizepssehnenreflex rechts, Trizepssehnenreflex links, Bizepssehnenreflex rechts, Bizepssehnenreflex links, Radiusperiostreflex rechts, Radiusperiostreflex links, Patellarsehnenreflex rechts, Patellarsehnenreflex links, Achillessehnenreflex rechts sowie Achillessehnenreflex links ebenfalls keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ( $U = [67.50 - 76.50]$ ,  $z = [-1.05 - 0.00]$ ,  $p > 0.53$  bzw.  $\chi = [0.01 - 4.91]$ ,  $p > 0.06$ ).

Gleiches gilt für die psychologischen Fragebögen HADS, BDI und STAI-T ( $U = [43.00 - 66.00]$ ,  $z = [-1.81 - -0.34]$ ,  $p > 0.07$ ).

#### *Gruppenunterschiede in den apparativen Untersuchungen*

In den QST-Parametern zCDT Kontrolle, zCDT Test, zWDT Kontrolle, zWDT Test, zTSL Kontrolle, zTSL Test, zCPT Kontrolle, zCPT Test, zHPT Kontrolle, zHPT Test, zVDT Kontrolle, zVDT Test, zPPT Kontrolle sowie zPPT Test konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede ermittelt werden ( $U = [41.00 - 73.50]$ ,  $z = [-1.91 - (-0.17)]$ ,  $p > 0.06$ ).

Für CDT und TSL waren die Ergebnisse grenzwertig ( $p = 0.06$ ).

In der Elektroneurographie (Latenz, Amplitude sowie Nervenleitgeschwindigkeit des N. suralis rechts und links) wurden ebenfalls keine relevanten Unterschiede festgestellt ( $U = [59.00 - 75.00]$ ,  $z = [-0.94 - (-0.08)]$ ,  $p > 0.36$ ).

Auch in den Parametern der Valsalva-Ratio, Ewing-Quotient (30:15 Ratio), Variationskoeffizient und RMSSD in der autonomen Testung konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ( $U = [43.00 - 73.50]$ ,  $z = [-1.81 - -0.16]$ ,  $p > 0.08$ ).

#### *Gruppenunterschiede in der Nervenfaserdichte*

Hinsichtlich der Nervenfaserdichte unterschieden sich beiden Gruppen statistisch ebenfalls nicht ( $U = 40.00$ ,  $z = -.41$ ,  $p = 0.70$ ).

### **4.4 Gruppenunterschiede zwischen Zöliakiepatienten mit der Diagnose SFN und SFN-Patienten ohne Zöliakie**

Zunächst werden unter Punkt 4.4.1 die Zöliakiepatienten mit der Diagnose einer SFN ( $N=26$ ) mit den SFN-Patienten ohne Zöliakie ( $N=18$ ) verglichen. Danach werden unter Punkt 4.4.2 im Besonderen nur die Zöliakiepatienten mit der Diagnose einer SFN und aktiven Symptomen ( $N=17$ ) verglichen mit den SFN-Patienten ohne Zöliakie ( $N=18$ ).

#### **4.4.1 Gruppenunterschiede zwischen Zöliakiepatienten mit der Diagnose SFN versus SFN-Patienten ohne Zöliakie**

##### *Gruppenunterschiede in demographischen und klinischen Charakteristika*

Hinsichtlich Geschlechts ( $\chi = 0.02$ ,  $p = 1.00$ ) und Alter ( $U = 226.00$ ,  $z = -0.19$ ,  $p = 0.85$ ) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden. Es fand sich jedoch ein signifikanter Unterschied in der Unterskala Angst des HADS-Fragebogens ( $U = 145.00$ ,  $z = -1.98$ ,  $p = 0.05$ ). Patienten mit Zöliakie wiesen einen signifikant höheren Score hinsichtlich Angst auf als die SFN-Patienten ohne Zöliakie. BDI, HADS-D und STAI-T zeigten dagegen keinen signifikanten Unterschied im Ausprägungsniveau ( $U = [96.50 - 119.50]$ ,  $z = [-1.87 - (-0.86)]$ ,  $p > 0.06$ ).

Bei der Anamnese gaben die Patienten mit Zöliakie signifikant häufiger an, an Obstipation zu leiden ( $p = 0.01$ ). Signifikante Unterschiede gab es ansonsten noch bei der Lokalisation und dem Verteilungsmuster der SFN-typischen Beschwerden. Die Parameter mit ihren Effekten sind der Tabelle 4 zu entnehmen, die signifikanten

Unterschiede sind hierbei durch eine kursive Schrift gekennzeichnet. Bei den übrigen Parametern fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Parameter	N		Haupteffekt	
	Zö mit SFN	SFN ohne Zö	$\chi$	p
<b>Hypo-/Anhidrosis</b>	26	18	1.48	0.41
<b>Inkontinenz</b>	26	18	2.23	0.26
<b><i>Obstipation</i></b>	26	18	6.77	<i>0.01</i>
<b>Synkopen</b>	26	18	1.45	0.51
<b>Erektile Dysfunktion</b>	26	18	Konstante	
<b><i>Lokalisation</i></b>	26	18	<i>10.20</i>	<i>0.02</i>
<b><i>Verteilungsmuster</i></b>	26	18	<i>12.77</i>	<i>&lt;0.001</i>
<b>Kälteschmerz</b>	26	18	3.13	0.16
<b>Muskelkrämpfe</b>	26	18	1.73	0.30
<b>Parästhesien</b>	26	18	4.40	0.06

**Tabelle 4:** Gruppenunterschiede Anamnese Zöliakiepatienten mit SFN versus SFN-Patienten ohne Zöliakie mittels Chi-Quadrat-Test

In der klinisch-neurologischen Untersuchung zeigten sich bei den Zöliakiepatienten signifikant gehäuft Ödeme ( $p = 0.03$ ). Ein weiterer Unterschied zeigte sich bei der Pinprick-Untersuchung am Fuß. In der Gruppe SFN ohne Zöliakie kam es signifikant gehäuft zu einer Hypalgesie ( $p = 0.02$ ), der Lagesinn war häufiger ( $p = 0.03$ ) und es zeigte sich statistisch signifikant eine Abschwächung bzw. Ausfall des Achillessehnenreflexes rechts ( $p = 0.01$ ) und links ( $p = 0.01$ ), beim Patellarsehnenreflex rechts war die Statistik grenzwertig ( $p = 0.06$ ). Eine Übersicht der

Parameter mit ihren Effekten zeigt Tabelle 5, die signifikanten Unterschiede sind hierbei durch eine kursive Schrift gekennzeichnet.

Parameter	N		Haupteffekt	
	Zö mit SFN	SFN ohne Zö	$\chi$	p
<b>Trophik</b>	26	18	3.91	0.14
<b>Ödeme</b>	26	18	5.12	0.03
<b>Atrophien</b>	26	18	Konstante	
<b>Hypästhesie Hand</b>	26	18	0.06	1.00
<b>Hypästhesie Fuß</b>	26	18	3.43	0.11
<b>Pinprick Hand</b>	26	18	2.14	0.34
<b>Pinprick Fuß</b>	26	18	8.23	0.02
<b>Lagesinn</b>	26	18	5.17	0.03
<b>Trizepssehnenreflex rechts</b>	26	18	Konstante	
<b>Trizepssehnenreflex links</b>	26	18	Konstante	
<b>Bizepssehnenreflex rechts</b>	26	18	Konstante	
<b>Bizepssehnenreflex links</b>	26	18	0.71	1.00
<b>Radiusperiostreflex</b>	26	18	Konstante	

<b>rechts</b>				
<b>Radiusperiostreflex</b>	26	18	Konstante	
<b>links</b>				
<b>Patellarsehnenreflex</b>	26	18	5.00	0.06
<b>rechts</b>				
<b>Patellarsehnenreflex</b>	26	18	3.60	0.12
<b>links</b>				
<b>Achillessehnenreflex</b>	26	18	9.20	0.01
<b>rechts</b>				
<b>Achillessehnenreflex</b>	26	18	9.48	0.01
<b>links</b>				

**Tabelle 5:** Gruppenunterschiede klinisch-neurologische Untersuchung Zöliakiepatienten mit SFN versus SFN-Patienten ohne Zöliakie mittels Chi-Quadrat-Test

### *Gruppenunterschiede in den apparativen Untersuchungen*

Bei der QST zeigten sich diverse Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Bei den Zöliakiepatienten mit SFN zeigten sich signifikant höhere Werte der Wahrnehmungsschwelle für kalte Reize (CDT) an der Hand (Kontrollareal) ( $p = 0.04$ ) sowie der thermischen Unterschiedsschwelle (TSL) an der Hand ( $p = 0.01$ ). In der Gruppe der SFN-Patienten ohne Zöliakie zeigten sich hingegen ein signifikant höherer Wert der Wahrnehmungsschwelle für warme Reize (WDT) am Fuß (Testareals) ( $p < 0.001$ ), der thermischen Unterschiedsschwelle (TSL) am Fuß ( $p < 0.001$ ), der Schwelle für Kälteschmerz (CPT) am Fuß ( $p = 0.04$ ) sowie der Druckschmerzschwelle (PPT) an Hand ( $p < 0.001$ ) und Fuß ( $p < 0.001$ ). Die genauen Zahlen sind der nachfolgenden Tabelle 6 zu entnehmen. Die signifikanten Unterschiede sind mittels kursiver Schrift gekennzeichnet.

Parameter	N		Haupteffekt		
	Zö mit SFN	SFN ohne Zö	U	z	p
<b>zCDT Hand</b>	26	17	138.00	-2.06	0.04
<b>zCDT Fuß</b>	26	17	218.00	-0.08	0.94
<b>zWDT Hand</b>	26	17	181.00	-0.99	0.32
<b>zWDT Fuß</b>	26	17	81.00	-3.48	<0.001
<b>zTSL Hand</b>	26	17	117.00	-2.58	0.01
<b>zTSL Fuß</b>	26	17	85.00	-3.38	<0.001
<b>zCPT Hand</b>	26	17	170.00	-1.27	0.21
<b>zCPT Fuß</b>	26	17	139.00	-2.04	0.04
<b>zHPT Hand</b>	26	17	199.00	-0.55	0.59
<b>zHPT Fuß</b>	26	17	174.00	-1.17	0.24
<b>zVDT Hand</b>	26	16	172.50	-0.92	0.36
<b>zVDT Fuß</b>	26	16	185.00	-0.60	0.55
<b>zPPT Hand</b>	26	17	0.00	-5.49	<0.001
<b>zPPT Fuß</b>	26	16	0.00	-5.39	<0.001

**Tabelle 6:** Gruppenunterschiede QST Zöliakiepatienten mit SFN versus SFN-Patienten ohne Zöliakie mittels Mann-Whitney-U-Test

In den elektroneurographischen Untersuchungen (Latenz, Amplitude sowie Nervenleitgeschwindigkeit des N. suralis rechts und links) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (U = [156.00 – 233.00], z = [-1.62 – (-0.02)], p > 0.11).

In der autonomen Testung (Valsalva-Ratio, Ewing-Quotient (30:15 Ratio), Variationskoeffizient und RMSSD) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $U = [138.00 - 179.00]$ ,  $z = [-1.54 - -0.54]$ ,  $p > 0.12$ ).

#### *Gruppenunterschiede in der Nervenfaserdichte*

Bei der Hautbiopsie konnte hinsichtlich der Nervenfaserdichte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ( $U = 100.50$ ,  $z = -1.71$ ,  $p = 0.09$ ).

#### **4.4.2 Gruppenunterschiede zwischen Zöliakiepatienten mit symptomatischer SFN versus SFN-Patienten ohne Zöliakie**

##### *Gruppenunterschiede in demographischen und klinischen Charakteristika*

Hinsichtlich Geschlechts ( $\chi = 0.02$ ,  $p = 1.00$ ) und Alter ( $U = 144.50$ ,  $z = -0.28$ ,  $p = 0.78$ ) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden. Hinsichtlich BDI, HADS-A, HADS-D und STAI-T konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ( $U = [96.50 - 119.50]$ ,  $z = [-1.87 - -0.86]$ ,  $p > 0.06$ ).

Bei der Anamnese zeigte sich bei dem Schmerzfragebogen NSS bei der Gruppe Zöliakiepatienten mit SFN und aktiven Symptomen ein signifikant höherer Wert der Gesamtsumme ( $U = 88.00$ ,  $z = -2.17$ ,  $p = 0.03$ ). Bei den Parametern DN4, painDETECT, Ruheschmerz, Nachtschmerz, Schmerz beim Gehen, Hypo-/Anhidrose, Inkontinenz, Obstipation, Synkopen, erektile Dysfunktion, Lokalisation, Verteilungsmuster, Kälteschmerz, Muskelkrämpfe sowie Parästhesien konnte kein signifikanter Gruppenunterschied festgestellt werden ( $U = [105.00 - 109.00]$ ,  $z = [-1.57 - -1.46]$ ,  $p > 0.12$  bzw.  $\chi = [0.24 - 4.78]$ ,  $p > 0.06$ ).

In der klinisch-neurologischen Untersuchung zeigten sich bei den Zöliakiepatienten mit SFN und aktiven Symptomen signifikant vermehrt Ödeme ( $\chi = 4.83$ ,  $p = 0.04$ ). Ansonsten konnten in den Parametern Trophik, Atrophien, Hypästhesie Hand, Hypästhesie Fuß, Pinprick Fuß, Pinprick Hand, Lagesinn, Trizepssehnenreflex rechts, Trizepssehnenreflex links, Bizepssehnenreflex rechts, Bizepssehnenreflex links, Radiusperiostreflex rechts, Radiusperiostreflex links, Patellarsehnenreflex rechts, Patellarsehnenreflex links, Achillessehnenreflex rechts sowie Achillessehnenreflex links keine relevanten Gruppenunterschiede ermittelt werden ( $\chi = [0.01 - 5.56]$ ,  $p > 0.09$ ).

*Gruppenunterschiede in apparativen Untersuchungen*

Die QST ergab diverse signifikante Unterschiede der beiden Gruppen. Bei der Gruppe Zöliakie mit SFN und aktiven Symptomen waren die Werte Wahrnehmungsschwelle für kalte Reize (CDT) ( $p = 0.02$ ) sowie thermische Unterschiedsschwelle (TSL) an der Hand (Kontrollareal) ( $p = 0.01$ ) signifikant höher. In der Referenzgruppe SFN ohne Zöliakie waren die Werte Wahrnehmungsschwelle für warme Reize (WDT) am Fuß (Testareal) ( $p < 0.001$ ), thermische Unterschiedsschwelle (TSL) am Fuß ( $p = 0.00$ ) sowie Druckschmerzschwelle (PPT) an Hand ( $p < 0.001$ ) und Fuß ( $p < 0.001$ ) signifikant höher. Einzelergebnisse sind der folgenden Tabelle 7 zu entnehmen.

Parameter	N		Haupteffekt		
	Zö mit SFN und Symp	SFN ohne Zö	U	z	p
<b>zCDT Hand</b>	17	17	74.00	-2.43	0.02
<b>zCDT Fuß</b>	17	17	124.00	-0.71	0.48
<b>zWDT Hand</b>	17	17	103.00	-1.43	0.15
<b>zWDT Fuß</b>	17	17	42.00	-3.53	<0.001
<b>zTSL Hand</b>	17	17	63.00	-2.81	0.01
<b>zTSL Fuß</b>	17	17	51.00	-3.22	0.00
<b>zCPT Hand</b>	17	17	121.50	-0.79	0.43
<b>zCPT Fuß</b>	17	17	91.00	-1.84	0.07
<b>zHPT Hand</b>	17	17	135.00	-0.33	0.74
<b>zHPT Fuß</b>	17	17	105.00	-1.36	0.17
<b>zVDT Hand</b>	17	16	106.50	-1.06	0.29

<b>zVDT Fuß</b>	17	16	122.00	-0.51	0.61
<b>zPPT Hand</b>	17	17	0.00	-4.98	<0.001
<b>zPPT Fuß</b>	17	16	0.00	-4.90	<0.001

**Tabelle 7:** Gruppenunterschiede QST Zöliakiepatienten mit symptomatischer SFN versus SFN-Patienten ohne Zöliakie mittels Mann-Whitney-U-Test

In den elektroneurographischen Untersuchungen (Latenz, Amplitude sowie Nervenleitgeschwindigkeit des N. suralis rechts und links) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ( $U = [96.00 - 152.50]$ ,  $z = [-1.67 - -0.02]$ ,  $p > 0.10$ ).

In der autonomen Testung (Valsalva-Ratio, Ewing-Quotient (30:15 Ratio), Variationskoeffizient und RMSSD) zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $U = [83.00 - 112.50]$ ,  $z = [-1.43 - -0.85]$ ,  $p > 0.15$ ).

#### *Gruppenunterschiede in der Nervenfaserdichte*

Bei der Hautbiopsie konnte hinsichtlich der Nervenfaserdichte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ( $U = 47.00$ ,  $z = -1.75$ ,  $p = 0.08$ ).

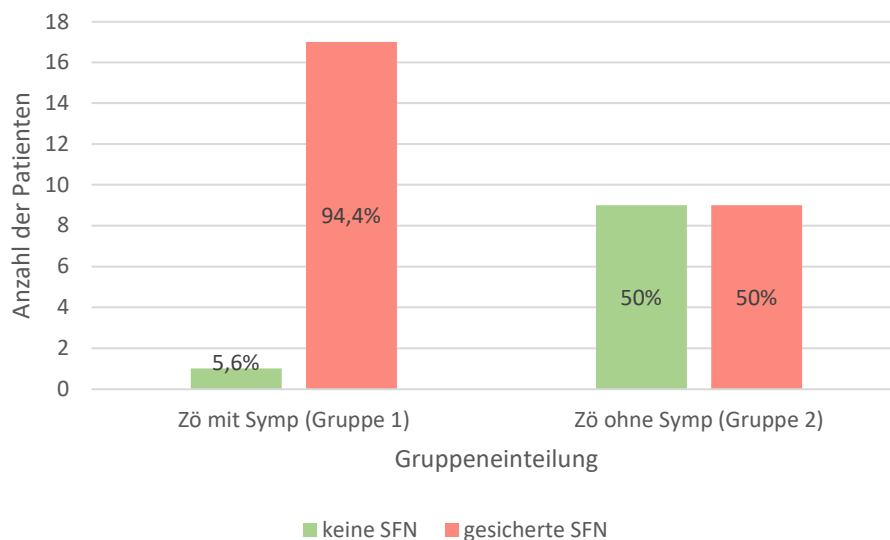
## 5 Diskussion

In der vorliegenden klinischen Studie wurden 36 Patienten mit einer vordiagnostizierten Zöliakie auf SFN untersucht. 18 Patienten berichteten von SFN-typischen Symptomen. Die übrigen 18 Patienten zeigten sich diesbezüglich symptomfrei. Im Rahmen der Diagnostik erfolgten eine Krankheitsanamnese, klinisch-neurologische Untersuchung, QST, Elektroneurographie, autonome Testung sowie eine Hautbiopsie. Darüber hinaus wurden psychologische Fragebögen erfasst.

Fragestellung 1 war, ob sich anhand der Messvariablen (Klinik, QST, Hautbiopsie) ein signifikant erhöhtes Auftreten von Small-Fiber-Neuropathie bei Zöliakiepatienten feststellen lässt.

Laut aktueller Studienlage geht man davon aus, dass etwa 10% der Zöliakiepatienten eine assoziierte neurologische Erkrankung haben (110) und das Risiko an einer Neuropathie zu erkranken für Zöliakiepatienten 2,5-fach erhöht ist (6). Es wurden jedoch bislang keine Studien explizit im Hinblick auf SFN bei Zöliakie publiziert. Voruntersuchungen zeigten jedoch, dass ca. 50% der Patienten mit Gluten-Neuropathie Schmerzen haben, was die Schlussfolgerung zulässt, dass bei einer hohen Anzahl der Zöliakiepatienten mit Neuropathien die dünnen Nervenfasern mitbetroffen sein könnten (130).

In der hier vorliegenden Studie konnte bei 26 von 36 Patienten (72,22%) die Diagnose SFN gestellt werden. In der Subgruppe der Zöliakiepatienten mit typischen SFN-Symptomen waren sogar 17 von 18 Patienten (94,44%) betroffen, während in der Gruppe ohne typische Symptome immernoch 50% der Patienten eine (subklinische) SFN aufwiesen.



**Abbildung 11:** Häufigkeit der Diagnose SFN in Abhängigkeit von vorhandenen Symptomen

Diese Daten deuten somit darauf hin, dass eine SFN bei Zöliakiepatienten deutlich häufiger vorkommt als in der Gesamtpopulation, in der eine Prävalenz von lediglich 52,95 pro 100.000 Einwohner beschrieben wurde (61).

Ein möglicher kausaler Zusammenhang bleibt jedoch weiterhin unklar.

Im Hinblick auf die in Kapitel 4.3 genannten hypothetischen pathophysiologischen Mechanismen erscheinen nach Auswertung der hier vorliegenden klinischen Studie einige Hypothesen jedoch wahrscheinlicher als andere.

Ein Vitamindefizit als Ursache, bedingt durch Malabsorption bei Zöliakiepatienten, kann zu neurologischen Beschwerden führen (107, 112). Ein Vitaminmangel als alleiniger Auslöser erscheint nach der hier durchgeführten Studie jedoch eher unwahrscheinlich, da auch Personen ausgeschlossen wurden, die einen Vitaminmangel hatten und dazu eine strikte glutenfreie Diät zur Vermeidung einer Malabsorption eingehalten wurde, teilweise seit dem Säuglingsalter. Dennoch zeigten sich häufig SFN Beschwerden.

Während in früheren Studien eine Besserung der neurologischen Symptome unter glutenfreier Ernährung beschrieben wurde (130), traten die SFN-Symptome bei den hier untersuchten Patienten häufig erst nach längerer Dauer einer glutenfreien Diät auf oder zeigten keine Besserung durch diese. Dies spricht eher gegen eine einfache Kausalität durch Gluten- oder Gliadin-Exposition bzw. alleinige direkt toxische Wirkung von Gliadin auf die Nervenfasern.

Studien konnten bei Zöliakiepatienten neben den zöliakiespezifischen Antikörpern weitere Antikörper nachweisen, die zu neurologischen Symptomen führen könnten (107, 112). Ein solcher immunvermittelter Prozess bzw. eine multifaktorielle Genese erscheinen aufgrund dieser Studie als wahrscheinlichster Erklärungsansatz.

Laut Studienlage liegt bei 16,4% der Zöliakiepatienten außerdem eine Komorbidität mit weiteren Autoimmunerkrankungen vor (16). Bei SFN-Patienten konnte eine erhöhte Konzentration von Serumzytokinen (95) und diversen Autoantikörpern, wie z.B. Antikörper gegen Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 3 (FGFR3) und Antikörper gegen Trisulfatiertes Heparin-Disaccharid (TS-HDS) (131, 132) nachgewiesen werden, sodass man auch überlegen könnte, ob es sich bei einer SFN um eine Autoimmunerkrankung handelt, die nicht unmittelbar mit der Zöliakie zusammenhängt.

Weitere Forschung ist notwendig, um diese Hypothesen zu überprüfen und die genauen Mechanismen zu klären.

### **5.1 Gruppenunterschiede zwischen Zöliakiepatienten mit SFN versus Zöliakiepatienten ohne SFN**

Fragestellung 2 ging der Frage nach, ob es Unterschiede zwischen Zöliakiepatienten mit SFN verglichen zu Zöliakiepatienten ohne SFN gibt.

Bei 26 Zöliakiepatienten (72,22%) wurde die Diagnose SFN gestellt, bei den verbleibenden 12 Patienten (27,78%) konnte eine SFN zum Untersuchungszeitpunkt ausgeschlossen werden. Zwischen diesen beiden Gruppen konnten in den miteinander verglichenen Untersuchungsergebnissen keine signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt werden.

Auch die psychologischen Fragebögen waren gleich.

Studien haben gezeigt, dass SFN einen Einfluss auf die Lebensqualität hat und zu einer erhöhten psychischen Belastung führt (9, 10). Auch bei Zöliakiepatienten hat man festgestellt, dass die Erkrankung zu einer psychischen Belastung führen kann und bei diesen u. a. gehäuft Depressionen auftreten (5). Anhand der Untersuchungsergebnisse aus dieser Studie kann man annehmen, dass die SFN somit zu keiner signifikant ausgeprägteren psychischen Belastung führt als die alleinige Diagnose Zöliakie.

Die Parameter SFN-typische Symptome, Verteilungsmuster, DN4, NSS und Pain detect wurden bei diesem Gruppenvergleich nicht kontrastiert, da signifikante Unterschiede aufgrund der Diagnose vorliegen und teils sogar voraussetzend sind.

An dieser Stelle erscheint es jedoch sinnvoll, eine einfache Screening-Möglichkeit von SFN bei Zöliakiepatienten herauszuarbeiten. Beim Gruppenvergleich Zöliakiepatienten mit SFN versus Zöliakiepatienten ohne SFN der Fragebögen DN4, NSS und painDETECT zeigte sich die ausgeprägteste Signifikanz beim NSS ( $p < 0.002$ ). Aufgrund des deutlich gehäuften Auftretens von SFN bei Zöliakiepatienten erscheint ein Screening von Zöliakiepatienten auf SFN sinnvoll. Der Fragebogen NSS könnte hierfür als Screening-Methode dienen.

## **5.2 Gruppenunterschiede zwischen Zöliakiepatienten mit symptomatischer SFN versus Zöliakiepatienten mit subklinischer SFN**

Fragestellung 3 beantwortete die Frage, ob sich Gruppenunterschiede zwischen Zöliakiepatienten mit symptomatischer SFN verglichen zu Zöliakiepatienten mit subklinischer Zöliakie zeigen.

Bei den 26 Zöliakiepatienten mit einer SFN berichteten 17 (65,38%) über SFN-typische Symptome, während 9 (34,62%) keine SFN-typischen Symptome angaben.

Auch bei diesem Gruppenvergleich konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Daraus kann man schließen, dass die subjektiv empfundenen Symptome einer SFN nicht mit dem objektiv messbaren Schweregrad (Werte der apparativen Untersuchungen und der Nervenfaserdichte) der SFN korrelieren. Schaut man sich dahingehend den aktuellen Stand der Wissenschaft an, bestätigen Studien diese Schlussfolgerung. Es wurde mehrfach nachgewiesen, dass die Schmerzintensität nicht direkt mit der Nervenfaserdichte zusammenhängt. Für die Entstehung von Schmerzen sind wahrscheinlich vielmehr die verbliebenen erkrankten Nervenfasern und die zugehörigen Spinalganglienneurone entscheidend (95, 133).

## **5.3 Gruppenunterschiede zwischen Zöliakiepatienten mit der Diagnose SFN und SFN-Patienten ohne Zöliakie**

Fragestellung 4 beantwortete, ob Gruppenunterschiede zwischen der Gruppe der Zöliakiepatienten mit SFN verglichen mit der Referenzgruppe SFN ohne Zöliakie

ermittelt werden können und ob diese Unterschiede abhängig vom Vorliegen aktiver Symptome bei den Zöliakiepatienten mit SFN sind.

Analog zum Ergebnisteil werden zunächst unter Punkt 5.3.1 die Gruppenunterschiede der Zöliakiepatienten mit der Diagnose einer SFN (N=26) verglichen mit den SFN-Patienten ohne Zöliakie (N=18) diskutiert. Danach werden unter Punkt 5.3.2 im Besonderen nur die Gruppenunterschiede der Zöliakiepatienten mit der Diagnose einer SFN und aktiven Symptomen (N=17) versus SFN-Patienten ohne Zöliakie (N=18) diskutiert.

### **5.3.1 Gruppenunterschiede zwischen Zöliakiepatienten mit der Diagnose SFN versus SFN-Patienten ohne Zöliakie**

#### *Gruppenunterschiede in demographischen und klinischen Charakteristika*

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Unterskala Angst des HADS-Fragebogens, wobei die SFN-Patienten mit Zöliakie einen signifikant höheren Score hinsichtlich Angst hatten als die SFN-Patienten ohne Zöliakie. Beide Erkrankungen werden mit einem erhöhten Auftreten von Angststörungen assoziiert (10, 134). Es fehlen bislang Vergleichsstudien, die den Einfluss der Koexistenz von Zöliakie und SFN auf die mentale Gesundheit untersuchen. Es erscheint jedoch nachvollziehbar, dass zwei chronische Krankheitsbilder zu einer erhöhten Krankheitslast führen und damit verbunden mehr Ängste bestehen.

Anamnestisch wurde bei den Zöliakiepatienten signifikant gehäuft Obstipation angegeben. Dieser signifikante Gruppenunterschied ist jedoch vermutlich nicht durch die Koexistenz der beiden Erkrankungen verursacht, sondern kann vielmehr als mögliches Symptom einer Zöliakie (25, 27) gewertet werden.

Bei den Zöliakiepatienten mit SFN zeigten sich in der klinischen Untersuchung signifikant gehäuft Ödeme. In Studien konnte festgestellt werden, dass es bei Patienten mit einer Zöliakie trotz Einhaltung einer glutenfreien Ernährung und Erholung der Dünndarmschleimhaut zu fortbestehenden Mangel an Mikronährstoffen kommen kann (135, 136). Als Ursache wird eine unausgewogene Ernährung mit Konsum von verarbeiteten glutenfreien Produkten, die häufig nährstoffarm sind, angenommen. Ein Vitamin B-12 Mangel wurde bei den Patienten der hier vorliegenden Studie ausgeschlossen. Alle Mikronährstoffe wurden jedoch nicht untersucht.

Bei den SFN-Patienten ohne Zöliakie zeigten sich signifikant häufiger eine Hypalgesie in der Pinprick-Untersuchung, ein signifikant gehäuft reduzierter Lagesinn sowie eine beidseitige Abschwächung des Achillessehnenreflexes.

Bei den SFN-Patienten ohne Zöliakie war der Leidensdruck so groß, dass sie sich aufgrund ihrer Beschwerden explizit in einer Spezialambulanz vorgestellt haben. Die Zöliakiepatienten berichteten zwar von SFN-typischen Symptomen, die jedoch bislang zu keiner neurologischen Abklärung geführt haben. Bei der SFN kommt es zu einer progredienten Reduktion der IENFD (137). Daraus könnte man schließen, dass bei den SFN-Patienten ohne Zöliakie die Erkrankung bei Diagnosestellung weiter vorangeschritten war und dementsprechend auch die klinische Ausprägung im Hinblick auf Hypalgesie, Lagesinn und Muskeleigenreflexe deutlicher sein könnte.

#### *Gruppenunterschiede in den apparativen Untersuchungen*

Zöliakiepatienten mit SFN zeigten signifikant höhere Werte der Wahrnehmungsschwelle für kalte Reize an der Hand (Kontrollareal) sowie der thermischen Unterschiedsschwelle an der Hand.

SFN-Patienten ohne Zöliakie zeigten dagegen höhere Werte der Wahrnehmungsschwelle für warme Reize am Fuß (Testareal) und der Unterschiedsschwelle am Fuß, der Schwelle für Kälteschmerz am Fuß sowie der Druckschmerzschwelle an Hand und Fuß.

Die Kaltrezeptoren bestehen überwiegend aus dünnbemarkten A $\delta$ -Fasern und Warmrezeptoren aus unmyelinisierten C-Fasern (138). Die signifikanten Unterschiede in der thermischen Wahrnehmungsschwelle könnten ein Hinweis darauf sein, dass bei Zöliakiepatienten mit SFN verstärkt die A $\delta$ -Fasern und bei SFN ohne Zöliakie im Vergleich verstärkt die C-Fasern betroffen sein könnten.

Die signifikanten Unterschiede bezüglich des Körperareals könnten ein Hinweis darauf sein, dass bei SFN-Patienten mit Zöliakie verstärkt die oberen Extremitäten (rechte Hand als Kontrollareal) (mit-)betroffen sein könnten, wohingegen bei SFN ohne Zöliakie längenabhängig vor allem die unteren Extremitäten betroffen sein könnten (rechter Fuß als Testareal).

### 5.3.2 Gruppenunterschiede zwischen Zöliakiepatienten mit symptomatischer SFN versus SFN-Patienten ohne Zöliakie

#### *Gruppenunterschiede in demographischen und klinischen Charakteristika*

Der Schmerzfragebogen NSS zeigte bei den Zöliakiepatienten mit SFN und aktiven Symptomen einen signifikant höheren Gesamtscore im Vergleich zu den SFN-Patienten ohne Zöliakie. Es gibt bislang keine Studien, ob Zöliakiepatienten signifikant mehr neuropathische Symptome wahrnehmen als Patienten ohne Zöliakie. Man könnte sich dies jedoch mit einer erhöhten Aufmerksamkeit auf körperliche Symptome erklären. Betroffene lernen genau auf ihren Körper zu achten, um eine versehentliche Glutenaufnahme zu vermeiden. Das ständige Überwachen von Beschwerden könnte somit die Wahrnehmung von körperlichen Symptomen schulen und dadurch zu einer Hypervigilanz führen. Alternativ sind die neuropathischen Symptome bei Zöliakie SFN stärker ausgeprägt.

Bei Zöliakiepatienten mit SFN und aktiven Symptomen zeigten sich in der klinischen Untersuchung signifikant gehäuft Ödeme verglichen zu SFN-Patienten ohne Zöliakie. Analog zum vorausgegangenen Kapitel könnte man diesen Gruppenunterschied durch einen Nährstoffmangel unter glutenfreier Diät erklären.

#### *Gruppenunterschiede in den apparativen Untersuchungen*

Zöliakiepatienten mit SFN und aktiven Symptomen zeigten signifikant höhere Werte der Wahrnehmungsschwelle für kalte Reize an der Hand sowie der thermischen Unterschiedsschwelle an der Hand.

SFN-Patienten ohne Zöliakie zeigten höhere Werte der Wahrnehmungsschwelle für warme Reize und der Unterschiedsschwelle des Testareals sowie der Druckschmerzschwelle an Hand und Fuß.

Gleichermaßen zur Diskussion in Kapitel 5.3.1 könnte man die Hypothese aufstellen, dass die signifikanten Unterschiede in der thermischen Wahrnehmungsschwelle Hinweise liefern, bei Zöliakiepatienten mit SFN seien verstärkt die A $\delta$ -Fasern und bei SFN ohne Zöliakie vorwiegend die C-Fasern betroffen. Ebenso könnte man auch hier die Hypothese aufstellen, dass die signifikanten Unterschiede bezüglich des Körperareals ein Hinweis darauf sein könnten, dass bei SFN-Patienten mit Zöliakie verstärkt die oberen Extremitäten (rechte Hand), bei SFN ohne Zöliakie dagegen vor

allein die unteren Extremitäten (mit-)betroffen sein könnten (rechter Fuß). Dies würde einer nicht längenabhängigen Pathophysiologie der SFN entsprechen.

#### **5.4 Limitationen der Studie**

Aufgrund der Gruppengröße ist eine Generalisierbarkeit der Ergebnisse begrenzt. Zusätzlich sind bei der überwiegenden Anzahl der Zöliakiepatienten die aktuell im Blut zu messenden zöliakiespezifischen Antikörper (Gewebs-Transglutaminase-IgA, Endomysium-IgA, Gewebs-Transglutaminase-IgG oder IgG-Antikörper gegen deamidierte Gliadinpeptide) nicht bekannt. Hierbei wäre es von Interesse gewesen zu untersuchen, ob die Höhe der Antikörper mit der Diagnose SFN und der Nervenfaserdichte korreliert.

#### **5.5 Implikationen**

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie sowie die aktuelle Literaturrecherche legen nahe, dass SFN bei Zöliakiepatienten sehr häufig auftritt. Auch wenn ein kausaler Zusammenhang weiterhin unklar bleibt, erscheint es sinnvoll, Zöliakiepatienten routinemäßig auf das Vorliegen einer SFN zu screenen. Standardisierte Screeninguntersuchungen könnten eine schnellere Diagnose und damit einhergehend eine frühzeitigere Behandlung ermöglichen. Als praktische Screening-Tools bieten sich hierbei die Fragebögen DN4, NSS sowie painDETECT an, die in der vorliegenden Untersuchung signifikant zwischen Patienten mit und ohne diagnostizierte SFN differenzieren konnten, wobei der Fragebogen NSS mit einer Signifikanz von 0.002 am zuverlässigsten war.

Die Datenlage bezüglich eines gehäufteten Auftretens von Zöliakie bei SFN-Patienten ist kontrovers. Eine Blutuntersuchung der IgA-Gewebstransglutaminase sowie des IgA-Gesamtwertes ist eine einfach durchführbare und relativ kostengünstige Untersuchung. Da Studien zeigen konnten, dass bei Zöliakiepatienten durch eine strikte glutenfreie Ernährung neuropathische Beschwerden sowohl subjektiv als auch objektiv rückläufig sind (130), erscheint ein solches Screening mittels Blutuntersuchung ebenfalls sinnvoll.

In der hier vorliegenden Studie waren Gruppenunterschiede zwischen SFN-Patienten mit Zöliakie gegenüber SFN-Patienten ohne Zöliakie das Vorliegen von Ödemen, pathologische Werte der Wahrnehmungsschwelle für kalte Reize sowie der

---

thermischen Unterschiedsschwelle an der Hand in der QST. Zumindest bei SFN-Patienten mit diesen Auffälligkeiten sollte ein Screening auf Zöliakie mittels Blutuntersuchung erfolgen.

## **5.6 Ausblick**

Ein kausaler Zusammenhang zwischen Zöliakie und SFN bleibt weiterhin unklar. Es bleibt somit die Frage offen, ob SFN eine direkte Folge von Zöliakie ist oder ob es sich um eine Begleiterscheinung handelt. Studien, die die immunologischen Prozesse (wie z.B. Autoantikörper, Zytokine) von SFN bei Zöliakiepatienten untersuchen, könnten dahingehend von Interesse sein.

Zusätzlich wäre es interessant zu beobachten, wie der Langzeitverlauf von SFN bei Zöliakiepatienten ist und ob es Unterschiede z.B. in der Progression, verglichen zu Patienten ohne Zöliakie gibt.

## 6 Zusammenfassung

Ziel der hier vorliegenden Dissertation war es, Zöliakiepatienten auf das Vorliegen einer SFN zu untersuchen. Dazu erfolgte eine ausführliche Anamnese, klinisch-neurologische Untersuchung, QST, Elektroneurographie, autonome Testung sowie eine Hautbiopsie. Zusätzlich wurden psychologische Fragebögen ausgefüllt.

Ferner wird in dieser Arbeit überprüft, ob es Gruppenunterschiede zwischen Zöliakiepatienten mit SFN verglichen mit Zöliakiepatienten ohne SFN, zwischen Zöliakiepatienten mit symptomatischer SFN verglichen mit Zöliakiepatienten mit subklinischer SFN sowie Zöliakiepatienten mit SFN verglichen mit der Referenzgruppe SFN ohne Zöliakie gibt.

Daraus wurden folgende Fragestellungen definiert: Lässt sich anhand der erhobenen Messvariablen (Klinik, QST, Hautbiopsie) ein signifikant erhöhtes Auftreten von SFN bei Zöliakiepatienten feststellen? Gibt es Gruppenunterschiede zwischen Zöliakiepatienten mit SFN verglichen mit Zöliakiepatienten ohne SFN? Zeigen sich Gruppenunterschiede zwischen Zöliakiepatienten mit symptomatischer SFN verglichen mit Zöliakiepatienten mit subklinischer SFN? Können Gruppenunterschiede zwischen der Gruppe der Zöliakiepatienten mit SFN verglichen mit der Referenzgruppe SFN ohne Zöliakie ermittelt werden? Und sind diese Unterschiede abhängig vom Vorliegen aktiver Symptome bei den Zöliakiepatienten mit SFN?

Insgesamt wurden 36 Zöliakiepatienten untersucht. 18 Patienten berichteten im Vorfeld über SFN-typische Symptome, die übrigen 18 Patienten äußerten keine entsprechenden Beschwerden. Bei 26 von 36 Zöliakiepatienten (72,22%) konnte eine SFN diagnostiziert werden. In der Subgruppe der Zöliakiepatienten mit typischen SFN-Symptomen waren sogar 17 von 18 Patienten (94,44%) betroffen, während in der Gruppe ohne typische Symptome noch 50% der Patienten eine (subklinische) SFN aufwiesen. Aufgrund der aktuellen Studienlage sowie der hier durchgeführten Studie kann man aber annehmen, dass es bei Zöliakiepatienten gehäuft zum Auftreten von Small-Fiber-Neuropathien kommt.

Es konnten keine Gruppenunterschiede zwischen Zöliakiepatienten mit SFN verglichen mit Zöliakiepatienten ohne SFN herausgearbeitet werden. Auch im Gruppenvergleich von Zöliakiepatienten mit symptomatischer SFN verglichen zu

Zöliakiepatienten mit subklinischer Zöliakie konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

In der Kontrastierung zwischen Zöliakiepatienten mit SFN und der Referenzgruppe SFN ohne Zöliakie zeigten Zöliakiepatienten einen signifikant höheren Score in der Unterskala Angst des HADS-Fragebogens, gehäuft Obstipation und Ödeme. Zudem zeigten sich bei den Zöliakiepatienten signifikant höhere Werte der Wahrnehmungsschwelle für kalte Reize sowie der thermischen Unterschiedsschwelle an der Hand. SFN-Patienten ohne Zöliakie zeigten dagegen signifikant häufiger eine Hypalgesie in der Pinprick-Untersuchung, abgeschwächten Lagesinn, beidseitige Abschwächung der Achillessehnenreflexe sowie höhere Werte der Wahrnehmungsschwelle für warme Reize, der Unterschiedsschwelle und der Schwelle für Kälteschmerz am Fuß sowie der Druckschmerzschwelle an Hand und Fuß. Vergleicht man die SFN-Patienten ohne Zöliakie nur mit den Zöliakiepatienten mit SFN und aktiven Symptomen können keine Unterschiede festgestellt werden. Dafür zeigte sich logischerweise bei den Zöliakiepatienten mit SFN und aktiven Symptomen ein signifikant höherer Gesamtscore des Schmerzfragebogens NSS im Vergleich zu SFN-Patienten ohne Zöliakie. Die übrigen zuvor genannten Gruppenunterschiede waren unabhängig vom Vorliegen aktiver SFN-Symptome.

Ein kausaler Zusammenhang bleibt weiterhin unklar und bedarf weiterer Forschung. Ein Screening von Zöliakiepatienten auf SFN erscheint bei den hier vorliegenden Ergebnissen jedoch sinnvoll. Ein einfacher Fragebogen wie der NSS ist dafür ausreichend.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Reilly NR, Fasano A, Green PH. Presentation of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012;22(4):613-21.
2. Cichewicz AB, Mearns ES, Taylor A, Boulanger T, Gerber M, Leffler DA, et al. Diagnosis and Treatment Patterns in Celiac Disease. *Dig Dis Sci*. 2019;64(8):2095-106.
3. Fuchs V, Kurppa K, Huhtala H, Mäki M, Kekkonen L, Kaukinen K. Delayed celiac disease diagnosis predisposes to reduced quality of life and incremental use of health care services and medicines: A prospective nationwide study. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(4):567-75.
4. Kamycheva E, Goto T, Camargo CA. Celiac disease is associated with reduced bone mineral density and increased FRAX scores in the US National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporos Int*. 2017;28(3):781-90.
5. Casella G, Bordo BM, Schalling R, Villanacci V, Salemme M, Di Bella C, et al. Neurological disorders and celiac disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2016;62(2):197-206.
6. Thawani SP, Brannagan TH, 3rd, Lebwohl B, Green PH, Ludvigsson JF. Risk of Neuropathy Among 28,232 Patients With Biopsy-Verified Celiac Disease. *JAMA Neurol*. 2015;72(7):806-11.
7. Chin RL, Latov N. Peripheral Neuropathy and Celiac Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2005;7(1):43-8.
8. Chan AC, Wilder-Smith EP. Small fiber neuropathy: Getting bigger! *Muscle Nerve*. 2016;53(5):671-82.
9. Bakkers M, Faber CG, Hoeijmakers JG, Lauria G, Merkies IS. Small fibers, large impact: quality of life in small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve*. 2014;49(3):329-36.
10. Damci A, Schruers KRJ, Leue C, Faber CG, Hoeijmakers JGJ. Anxiety and depression in small fiber neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2022;27(4):291-301.
11. Schuppan D, Zimmer KP. The diagnosis and treatment of celiac disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(49):835-46.
12. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136-60.
13. Reilly NR, Green PH. Epidemiology and clinical presentations of celiac disease. *Semin Immunopathol*. 2012;34(4):473-8.
14. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a

- centralized, international mass screening project. *Ann Med.* 2010;42(8):587-95.
15. Kratzer W, Kibele M, Akinli A, Porzner M, Boehm BO, Koenig W, et al. Prevalence of celiac disease in Germany: a prospective follow-up study. *World J Gastroenterol.* 2013;19(17):2612-20.
  16. Grode L, Bech BH, Jensen TM, Humaidan P, Agerholm IE, Plana-Ripoll O, et al. Prevalence, incidence, and autoimmune comorbidities of celiac disease: a nation-wide, population-based study in Denmark from 1977 to 2016. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(1):83-91.
  17. Laass MW, Schmitz R, Uhlig HH, Zimmer KP, Thamm M, Koletzko S. The prevalence of celiac disease in children and adolescents in Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(33-34):553-60.
  18. Kolho KL, Farkkila MA, Savilahti E. Undiagnosed coeliac disease is common in Finnish adults. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33(12):1280-3.
  19. Felber J, Bläker H, Fischbach W, Koletzko S, Laaß M, Lachmann N, et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie Zöliakie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol.* 2022;60(5):790-856.
  20. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013;62(1):43-52.
  21. Maki M, Kallonen K, Lahdeaho ML, Visakorpi JK. Changing pattern of childhood coeliac disease in Finland. *Acta Paediatr Scand.* 1988;77(3):408-12.
  22. Ludvigsson JF, Ansved P, Falth-Magnusson K, Hammersjö JA, Johansson C, Edvardsson S, et al. Symptoms and signs have changed in Swedish children with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38(2):181-6.
  23. Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PH. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med.* 2006;119(4):355 e9-14.
  24. Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:194.
  25. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019;17(1):142.
  26. Rashid M, Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, Switzer C, Case S, et al. Celiac disease: evaluation of the diagnosis and dietary compliance in Canadian children. *Pediatrics.* 2005;116(6):e754-9.
  27. Guandalini S, Assiri A. Celiac disease: a review. *JAMA Pediatr.* 2014;168(3):272-8.

28. Baydoun A, Maakaron JE, Halawi H, Abou Rahal J, Taher AT. Hematological manifestations of celiac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(12):1401-11.
29. Lo W, Sano K, Lebwohl B, Diamond B, Green PH. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci.* 2003;48(2):395-8.
30. Fine KD, Meyer RL, Lee EL. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology.* 1997;112(6):1830-8.
31. Roshan B, Leffler DA, Jamma S, Dennis M, Sheth S, Falchuk K, et al. The incidence and clinical spectrum of refractory celiac disease in a north american referral center. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(5):923-8.
32. Biagi F, Luinetti O, Campanella J, Klersy C, Zambelli C, Villanacci V, et al. Intraepithelial lymphocytes in the villous tip: do they indicate potential coeliac disease? *J Clin Pathol.* 2004;57(8):835-9.
33. Biagi F, Trotta L, Alfano C, Balduzzi D, Staffieri V, Bianchi PI, et al. Prevalence and natural history of potential celiac disease in adult patients. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(5):537-42.
34. Schuppan D. [Celiac disease : Pathogenesis, clinics, epidemiology, diagnostics, therapy]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2016;59(7):827-35.
35. Liu E, Lee HS, Aronsson CA, Hagopian WA, Koletzko S, Rewers MJ, et al. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med.* 2014;371(1):42-9.
36. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(10):2333-40.
37. Dydensborg Sander S, Nybo Andersen AM, Murray JA, Karlstad O, Husby S, Stordal K. Association Between Antibiotics in the First Year of Life and Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2019;156(8):2217-29.
38. Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol.* 2007;24(2):115-9.
39. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology.* 2009;137(6):1912-33.
40. Larsson K, Carlsson A, Cederwall E, Jonsson B, Neiderud J, Jonsson B, et al. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2008;9(4 Pt 2):354-9.
41. Koletzko S, Burgin-Wolff A, Koletzko B, Knapp M, Burger W, Gruneklee D, et al. Prevalence of coeliac disease in diabetic children and adolescents. A multicentre study. *Eur J Pediatr.* 1988;148(2):113-7.
42. Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res.* 2007;5(3):184-92.

43. George EK, Mearin ML, Bouquet J, von Blomberg BM, Stapel SO, van Elburg RM, et al. High frequency of celiac disease in Down syndrome. *J Pediatr*. 1996;128(4):555-7.
44. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med*. 2003;163(3):286-92.
45. Goldberg D, Kryszak D, Fasano A, Green PH. Screening for celiac disease in family members: is follow-up testing necessary? *Dig Dis Sci*. 2007;52(4):1082-6.
46. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2520-4.
47. McGowan KE, Lyon ME, Butzner JD. Celiac disease and IgA deficiency: complications of serological testing approaches encountered in the clinic. *Clin Chem*. 2008;54(7):1203-9.
48. Villalta D, Tonutti E, Prause C, Koletzko S, Uhlig HH, Vermeersch P, et al. IgG antibodies against deamidated gliadin peptides for diagnosis of celiac disease in patients with IgA deficiency. *Clin Chem*. 2010;56(3):464-8.
49. Oberhuber G, Caspary WF, Kirchner T, Borchard F, Stolte M, German Society for Pathology Task Force on Gastroenterologic P. [Diagnosis of celiac disease and sprue. Recommendations of the German Society for Pathology Task Force on Gastroenterologic Pathology]. *Pathologe*. 2001;22(1):72-81.
50. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. 1992;102(1):330-54.
51. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(10):1185-94.
52. Holmes GKT, Forsyth JM, Knowles S, Seddon H, Hill PG, Austin AS. Coeliac disease: further evidence that biopsy is not always necessary for diagnosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(6):640-5.
53. Werkstetter KJ, Korponay-Szabo IR, Popp A, Villanacci V, Salemme M, Heilig G, et al. Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice. *Gastroenterology*. 2017;153(4):924-35.
54. Aydogdu S, Midyat L, Cakir M, Tumgor G, Yuksekkaya HA, Baran M, et al. Long-term effect of gluten-free diet on growth velocity in Turkish children with celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2009;54(10):2183-7.
55. Yachha SK, Srivastava A, Mohindra S, Krishnani N, Aggarwal R, Saxena A. Effect of a gluten-free diet on growth and small-bowel histology in children with celiac disease in India. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(8):1300-5.

56. Ozgor B, Selimoglu MA. Coeliac disease and reproductive disorders. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45(4):395-402.
57. Matysiak-Budnik T, Malamut G, de Serre NP, Grosdidier E, Segulier S, Brousse N, et al. Long-term follow-up of 61 coeliac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet. *Gut.* 2007;56(10):1379-86.
58. Stein J, Schulzke JD, Schuppan D. [Drug therapy in coeliac disease - "from bench to bedside"]. *Z Gastroenterol.* 2018;56(2):151-64.
59. Langerhans P. Ueber die Nerven der menschlichen Haut. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin.* 1868;44(2):325-37.
60. Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, Freeman R, Finnerup NB, Jensen TS. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *The Lancet Neurology.* 2017;16(11):934-44.
61. Peters MJ, Bakkers M, Merkies IS, Hoeijmakers JG, van Raak EP, Faber CG. Incidence and prevalence of small-fiber neuropathy: a survey in the Netherlands. *Neurology.* 2013;81(15):1356-60.
62. Brenaut E, Marcorelles P, Genestet S, Menard D, Misery L. Pruritus: an underrecognized symptom of small-fiber neuropathies. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(2):328-32.
63. Lacomis D. Small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve.* 2002;26(2):173-88.
64. Lauria G. Small fibre neuropathies. *Curr Opin Neurol.* 2005;18(5):591-7.
65. Stewart JD, Low PA, Fealey RD. Distal small fiber neuropathy: results of tests of sweating and autonomic cardiovascular reflexes. *Muscle Nerve.* 1992;15(6):661-5.
66. Voortman M, Fritz D, Vogels OJM, Eftimov F, van de Beek D, Brouwer MC, et al. Small fiber neuropathy: a disabling and underrecognized syndrome. *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23(5):447-57.
67. Bennett DL, Woods CG. Painful and painless channelopathies. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):587-99.
68. Kapetis D, Sassone J, Yang Y, Galbardi B, Xenakis MN, Westra RL, et al. Network topology of Nav1.7 mutations in sodium channel-related painful disorders. *BMC Syst Biol.* 2017;11(1):28.
69. Faber CG, Hoeijmakers JG, Ahn HS, Cheng X, Han C, Choi JS, et al. Gain of function Nav1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy. *Ann Neurol.* 2012;71(1):26-39.
70. Plante-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol.* 2011;10(12):1086-97.

71. Sima AAF, Robertson DM. Involvement of Peripheral Nerve and Muscle in Fabry's Disease: Histologic, Ultrastructural, and Morphometric Studies. *Archives of Neurology*. 1978;35(5):291-301.
72. Bednarik J, Vlckova-Moravcova E, Bursova S, Belobradkova J, Dusek L, Sommer C. Etiology of small-fiber neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2009;14(3):177-83.
73. Malik RA, Veves A, Tesfaye S, Smith G, Cameron N, Zochodne D, et al. Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):678-84.
74. Lang M, Treister R, Oaklander AL. Diagnostic value of blood tests for occult causes of initially idiopathic small-fiber polyneuropathy. *J Neurol*. 2016;263(12):2515-27.
75. Zhou L, Li J, Ontaneda D, Sperling J. Metabolic syndrome in small fiber sensory neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2011;12(4):235-43.
76. Koike H, Mori K, Misu K, Hattori N, Ito H, Hirayama M, et al. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status. *Neurology*. 2001;56(12):1727-32.
77. Mellion ML, Silbermann E, Gilchrist JM, Machan JT, Leggio L, de la Monte S. Small-fiber degeneration in alcohol-related peripheral neuropathy. *Alcohol Clin Exp Res*. 2014;38(7):1965-72.
78. Zambelis T, Karandreas N, Tzavellas E, Kokotis P, Liappas J. Large and small fiber neuropathy in chronic alcohol-dependent subjects. *J Peripher Nerv Syst*. 2005;10(4):375-81.
79. Tan CH, Chen YF, Chen CC, Chao CC, Liou HH, Hsieh ST. Painful neuropathy due to skin denervation after metronidazole-induced neurotoxicity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(4):462-5.
80. Hobson-Webb LD, Roach ES, Donofrio PD. Metronidazole: newly recognized cause of autonomic neuropathy. *J Child Neurol*. 2006;21(5):429-31.
81. Lo YL, Leoh TH, Loh LM, Tan CE. Statin therapy and small fibre neuropathy: a serial electrophysiological study. *J Neurol Sci*. 2003;208(1-2):105-8.
82. Tan IL, Polydefkis MJ, Ebenezer GJ, Hauer P, McArthur JC. Peripheral nerve toxic effects of nitrofurantoin. *Arch Neurol*. 2012;69(2):265-8.
83. Kuo HC, Huang CC, Tsai YT, Chu CC, Hsieh ST, Chu NS. Acute painful neuropathy in thallium poisoning. *Neurology*. 2005;65(2):302-4.
84. Doppler K, Rittner HL, Deckart M, Sommer C. Reduced dermal nerve fiber diameter in skin biopsies of patients with fibromyalgia. *Pain*. 2015;156(11):2319-25.
85. Uceyler N, Zeller D, Kahn AK, Kewenig S, Kittel-Schneider S, Schmid A, et al. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain*. 2013;136(Pt 6):1857-67.

86. Giannoccaro MP, Donadio V, Incensi A, Avoni P, Liguori R. Small nerve fiber involvement in patients referred for fibromyalgia. *Muscle Nerve*. 2014;49(5):757-9.
87. Podgorny PJ, Suchowersky O, Romanchuk KG, Feasby TE. Evidence for small fiber neuropathy in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;28:94-9.
88. Shikuma CM, Bennett K, Ananworanich J, Gerschenson M, Teeratakulpisarn N, Jadwattanakul T, et al. Distal leg epidermal nerve fiber density as a surrogate marker of HIV-associated sensory neuropathy risk: risk factors and change following initial antiretroviral therapy. *J Neurovirol*. 2015;21(5):525-34.
89. Goransson LG, Tjensvoll AB, Herigstad A, Mellgren SI, Omdal R. Small-diameter nerve fiber neuropathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 2006;63(3):401-4.
90. Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG, Reulen JP, Sommer C, De Baets M, et al. Small fibre neuropathy in sarcoidosis. *Lancet*. 2002;359(9323):2085-6.
91. Periquet MI, Novak V, Collins MP, Nagaraja HN, Erdem S, Nash SM, et al. Painful sensory neuropathy: prospective evaluation using skin biopsy. *Neurology*. 1999;53(8):1641-7.
92. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*. 2008;131(Pt 7):1912-25.
93. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther*. 2008;120(1):1-34.
94. Zeng L, Alongkronrusmee D, van Rijn RM. An integrated perspective on diabetic, alcoholic, and drug-induced neuropathy, etiology, and treatment in the US. *J Pain Res*. 2017;10:219-28.
95. Uçeyler N, Kafke W, Riediger N, He L, Necula G, Toyka KV, et al. Elevated proinflammatory cytokine expression in affected skin in small fiber neuropathy. *Neurology*. 2010;74(22):1806-13.
96. Persson AK, Hoeijmakers JGJ, Estacion M, Black JA, Waxman SG. Sodium Channels, Mitochondria, and Axonal Degeneration in Peripheral Neuropathy. *Trends Mol Med*. 2016;22(5):377-90.
97. Lauria G, Lombardi R. Small fiber neuropathy: is skin biopsy the holy grail? *Curr Diab Rep*. 2012;12(4):384-92.
98. Vlckova-Moravcova E, Bednarik J, Dusek L, Toyka KV, Sommer C. Diagnostic validity of epidermal nerve fiber densities in painful sensory neuropathies. *Muscle Nerve*. 2008;37(1):50-60.
99. Nebuchennykh M, Loseth S, Lindal S, Mellgren SI. The value of skin biopsy with recording of intraepidermal nerve fiber density and quantitative

- sensory testing in the assessment of small fiber involvement in patients with different causes of polyneuropathy. *J Neurol*. 2009;256(7):1067-75.
100. Novak V, Freimer ML, Kissel JT, Sahenk Z, Periquet IM, Nash SM, et al. Autonomic impairment in painful neuropathy. *Neurology*. 2001;56(7):861-8.
101. Berlit P. *Klinische Neurologie*. 2. Auflage ed: Springer; 2006.
102. Hacke. *Neurologie* 2010.
103. Masuhr KF, Neumann M. *Duale Reihe Neurologie*. 6. Auflage ed: Thieme; 2007.
104. Cooke WT, Smith WT. Neurological disorders associated with adult coeliac disease. *Brain*. 1966;89(4):683-722.
105. Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Davies-Jones GA. Gluten sensitivity as a neurological illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(5):560-3.
106. Zis P, Hadjivassiliou M. Treatment of Neurological Manifestations of Gluten Sensitivity and Coeliac Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21(3):10.
107. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grunewald RA, Woodroffe N, Boscolo S, Aeschlimann D. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol*. 2010;9(3):318-30.
108. de Greef BTA, Hoeijmakers JGJ, Gorissen-Brouwers CML, Geerts M, Faber CG, Merkies ISJ. Associated conditions in small fiber neuropathy - a large cohort study and review of the literature. *Eur J Neurol*. 2018;25(2):348-55.
109. Farhad K, Traub R, Ruzhansky KM, Brannagan TH, 3rd. Causes of neuropathy in patients referred as "idiopathic neuropathy". *Muscle Nerve*. 2016;53(6):856-61.
110. Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, Green PH, Hays AP, Alaedini A, et al. Celiac neuropathy. *Neurology*. 2003;60(10):1581-5.
111. Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GA, Lobo AJ, Stephenson TJ, Milford-Ward A. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet*. 1996;347(8998):369-71.
112. Cervio E, Volta U, Verri M, Boschi F, Pastoris O, Granito A, et al. Sera of patients with celiac disease and neurologic disorders evoke a mitochondrial-dependent apoptosis in vitro. *Gastroenterology*. 2007;133(1):195-206.
113. Alaedini A, Latov N. Transglutaminase-independent binding of gliadin to intestinal brush border membrane and GM1 ganglioside. *J Neuroimmunol*. 2006;177(1-2):167-72.
114. Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Strigun A, Sanders DS, Woodroffe N, Aeschlimann D. Autoantibodies in gluten ataxia recognize a novel neuronal transglutaminase. *Ann Neurol*. 2008;64(3):332-43.

115. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
116. Martin Hautzinger FK, Christine Kühner. Beck depressions-inventar (BDI-II). Harcourt Test Services. 2006.
117. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70.
118. L. Laux PG, P. Schaffner, CD. Spielberger. Das State-Trait-Angstinventar. Weinheim: Beltz. 1981.
119. Spielberger CD GR, Lushene RE. STAI Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Consulting Psychologists Press. 1970.
120. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1-2):29-36.
121. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(10):1911-20.
122. Dyck PJ. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle Nerve*. 1988;11(1):21-32.
123. Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede DR, Beyer A, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*. 2006;123(3):231-43.
124. R. Rolke KA, W. Magerl, R.-D. Treede Version 2.1 überarbeitet von: D. Pfau, T. Klein, J. A. Blunk, C. Geber, E. Krumova, C. Limbeck, W. Magerl, C. Maier, A. Westermann, S. Schuh - Hofer, W. Tiede, R.-D. Treede. Handlungsanweisung für den Untersucher Eine standardisierte Testbatterie für die Quantitative Sensorische Testung nach den Regeln des Deutschen Forschungsverbundes Neuropathischer Schmerz (DFNS). Lehrstuhl für Neurophysiologie, Universitätsmedizin Mannheim. 2010.
125. Low PA, Tomalia VA, Park KJ. Autonomic function tests: some clinical applications. *J Clin Neurol*. 2013;9(1):1-8.
126. Nishimura RA, Tajik AJ. The Valsalva maneuver and response revisited. *Mayo Clin Proc*. 1986;61(3):211-7.
127. Seggewiss H, Faber L, Ziemssen P, Gleichmann U. [One-year follow-up after echocardiographically-guided percutaneous septal ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2001;126(15):424-30.
128. Lauria G, Cornblath DR, Johansson O, McArthur JC, Mellgren SI, Nolano M, et al. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol*. 2005;12(10):747-58.
129. Magerl W, Krumova EK, Baron R, Tolle T, Treede RD, Maier C. Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification

- for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain*. 2010;151(3):598-605.
130. Zis P, Sarrigiannis PG, Rao DG, Hadjivassiliou M. Gluten neuropathy: prevalence of neuropathic pain and the role of gluten-free diet. *J Neurol*. 2018;265(10):2231-6.
131. Antoine JC, Boutahar N, Lassablière F, Reynaud E, Ferraud K, Rogemond V, et al. Antifibroblast growth factor receptor 3 antibodies identify a subgroup of patients with sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(12):1347-55.
132. Zeidman LA. Intravenous immunoglobulin for immune-mediated small fiber neuropathy with TS-HDS and FGFR-3 antibodies: The jury is still out. *Muscle Nerve*. 2023;68(1):E29-E30.
133. Orstavik K, Jørum E. Microneurographic findings of relevance to pain in patients with erythromelalgia and patients with diabetic neuropathy. *Neurosci Lett*. 2010;470(3):180-4.
134. Sharma N, Singh K, Senapati S. Celiac disease poses significant risk in developing depression, anxiety, headache, epilepsy, panic disorder, dysthymia: A meta-analysis. *Indian J Gastroenterol*. 2021;40(5):453-62.
135. Cardo A, Churrua I, Lasa A, Navarro V, Vázquez-Polo M, Perez-Junkera G, et al. Nutritional Imbalances in Adult Celiac Patients Following a Gluten-Free Diet. *Nutrients*. 2021;13(8).
136. Kreutz JM, Heynen L, Vreugdenhil ACE. Nutrient deficiencies in children with celiac disease during long term follow-up. *Clin Nutr*. 2023;42(7):1175-80.
137. Khoshnoodi MA, Truelove S, Burakgazi A, Hoke A, Mammen AL, Polydefkis M. Longitudinal Assessment of Small Fiber Neuropathy: Evidence of a Non-Length-Dependent Distal Axonopathy. *JAMA Neurol*. 2016;73(6):684-90.
138. Schmelz M. Neuronal sensitivity of the skin. *Eur J Dermatol*. 2011;21 Suppl 2:43-7.

## 8 Danksagung

Mit großer Dankbarkeit möchte ich an dieser Stelle all jene Menschen würdigen, die mich auf meinem Weg zur Fertigstellung dieser Dissertation begleitet und unterstützt haben.

An erster Stelle möchte ich meinen Doktorvater für die stetige Unterstützung und insbesondere für seine Geduld danken.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Betreuerin für ihre Hilfsbereitschaft, stets konstruktives Feedback und ein immer offenes Ohr auch außerhalb der fachlichen Belange. Ihre Motivation hat maßgeblich zur Vervollständigung dieser Arbeit beigetragen.

Mein herzlichster Dank gilt zudem dem gesamten Team der Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz für die Einarbeitung in alle erforderlichen Untersuchungen sowie für die Verfügungsstellung der Räumlichkeiten und Gerätschaften.

Mein Dank richtet sich auch an die Patienten, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Außerdem möchte ich mich bei den Mitarbeitern der Neuropathologie der Universitätsmedizin Mainz für die Auswertung der Hautbiopsien bedanken.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden meinen tiefsten Dank aussprechen. Besonders meinen Eltern danke ich von ganzem Herzen für ihre Liebe und ihren Glauben an mich. Eure Unterstützung bedeutet mir mehr, als Worte ausdrücken können.

Die größte Dankbarkeit gilt meiner wundervollen Tochter - du versprühst jeden Tag so unendlich viel Liebe, Energie und Freude. Es ist so schön, die Welt durch deine neugierigen und positiven Kinderaugen erleben zu dürfen. Dein Lachen und deine Liebe sind das größte Geschenk. ♡

## 9 Lebenslauf

Lebenslauf für Online-Version entfernt