

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

Pruritus als Symptom von schmerzhaften Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

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

Vorgelegt von

Panoraia Baka  
aus Lamia, Griechenland

Mainz, 2023

Tag der Promotion:

15. Mai 2023

# Inhalt

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	2
ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	4
TABELLENVERZEICHNIS .....	5
<b>1 EINLEITUNG / ZIEL DER DISSERTATION</b> .....	7
1.1 Allgemeines Problem der Arbeit .....	7
1.2 Studienkonzept .....	7
1.3 Fragestellungen .....	8
<b>2 THEORETISCHER HINTERGRUND – LITERATUR-DISKUSSION</b> .....	9
2.1 Polyneuropathien.....	9
2.1.1 Diagnostik.....	10
2.2 Small-Fiber-Neuropathien .....	11
2.2.1 Diagnostik.....	12
2.3 Neuropathische Schmerzen.....	14
2.3.1 Pathomechanismen neuropathischer Schmerzen .....	15
2.4 Neuropathischer Pruritus .....	16
2.4.1 Pathomechanismen des neuropathischen Pruritus .....	16
2.5 Zusammenhang zwischen neuropathischen Schmerzen und Pruritus .....	17
<b>3 MATERIAL UND METHODEN</b> .....	19
3.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	19
3.2 Ablauf des Studienvorgehens .....	19
3.3 Klassifizierung der Studienteilnehmer-Einteilung nach Symptomen .....	20
3.4 Klinische Skalen .....	20
3.5 Fragebögen.....	21
3.5.1 NeuroDerm .....	21
3.5.2 Brief Pain Inventory (BPI) .....	21
3.5.3 Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) .....	22
3.5.4 Hospital Anxiety and Depression Skala (HADS).....	22
3.5.5 State and Trait Anxiety Scores (STAI) .....	22
3.5.6 Gesundheitsrelevante Lebensqualität (Short Form) SF-12.....	23
3.5.7 Pain Catastrophizing Scale (PCS) .....	23
3.6 Elektrophysiologische Diagnostik.....	23
3.7 Quantitative sensorische Testung (QST).....	24
3.7.1 Detektion thermischer Schwellen und Schmerzschwellen.....	24

3.7.2	Detektion mechanischer Schwellen und Schmerzschwellen.....	26
3.8	Hautstanzbiopsien.....	28
3.9	Iontophorese mit Histamin und Messung des neurogenen Flares.....	29
3.9.1	Neurogene Flare Reaktion.....	29
3.9.2	Iontophorese.....	29
3.9.3	Histamin.....	30
3.9.4	Auswertung des Flare Areal.....	31
3.9.5	Erfassung der Alloknesen.....	33
3.10	Datenanalyse.....	34
4	ERGEBNISSE.....	36
4.1	Klinische und demographische Daten der Gruppen.....	36
4.2	Ergebnisse der Fragebögen.....	37
4.2.1	NeuroDerm.....	37
4.2.2	BPI.....	39
4.2.3	Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI).....	40
4.2.4	HADS.....	41
4.2.5	STAI (state and trait anxiety).....	41
4.2.6	Lebensqualität-Fragebögen SF-12.....	42
4.2.7	PCS.....	43
4.2.8	Korrelation der Intensität von Pruritus / Schmerzen mit Angst, Depression, Katastrophisierung und Lebensqualität.....	44
4.2.9	Ergebnisse der Elektroneurographie, der Hautbiopsien und der QST.....	45
4.2.10	Ergebnisse des Axonreflex Flares und der Alloknesen nach Histamin Iontophorese.....	49
5	DISKUSSION.....	53
5.1	Merkmale von Juckreiz und Schmerzen, wenn sie bei den peripheren Neuropathien gleichzeitig auftreten.....	53
5.2	Unterschiede der somatosensorischen Funktion bei Patienten mit und ohne Pruritus.....	54
5.3	Kann Pruritus die Lebensqualität zusätzlich beeinträchtigen? Gibt es eine Interaktion zwischen Pruritus und psychischer Belastung?.....	56
5.4	Klinischer Phänotyp Patienten mit Pruritus bei schmerzhaften Polyneuropathien.....	57
5.5	Limitationen.....	58
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	59
7	ANHANG.....	60
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	63

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

## Abkürzungsverzeichnis

**ANOVA** = analysis of variance

**CDT** = cold detection threshold

**CGRP** = calcitonin gen-related peptide

**CMAP** = compound muscle action potential

**CPT** = cold pain threshold

**DFG** = deutsche Forschungsgemeinschaft

**DFNS** = deutscher Forschungsverbund neuropathischer Schmerz

**EFNS** = european federation of neurological societies

**GRPR** = gastrin-releasing peptide receptor

**HADS** = hospital anxiety and depression score

**HPT** = heat pain threshold

**IASP** = international association for the study of pain

**IENFD** = intraepidermal nerve fiber density

**IFSI** = international forum for the study of itch

**IQR** = interquartile range (interquartiler Bereich)

**LDI** = laser doppler imager

**MDT** = mechanical detection threshold

**MPT** = mechanical pain threshold

**MW** = Mittelwert

**Nav1,7** = spannungsgesteuerter Natriumkanal 1,7

**NCV** = nerve conduction velocity

**NGF** = nerve growth factor

**NKA** = neurokinin A

**NLG** = Nervenleitgeschwindigkeit

**NLD** = non-length dependent (nicht längenabhängig)

**NPSI** = neuropathic pain symptom inventory

**NRS** = numeric rating scale

**NT-4** = neurotrophin-4

**ODSS** = overall disability sum score

**PCS** = pain catastrophizing scale

**PNP** = Polyneuropathie

**PPT** = pressure pain threshold

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

**QST** = quantitative sensory testing

**SD**= standard deviation (englisch für Standardabweichung)

**SFN** = small fibre neuropathy

**SF-12** = short form 12

**SNAP** = sensory nerve action potential

**STAI** = state-trait anxiety inventory

**TCNS** = Toronto clinical neuropathy scale

**TNF-a** = tumor necrosis factor- $\alpha$

**VDT** = vibration detection threshold

**WDT** = warm detection threshold

**WUR** = wind-up ratio

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b> , Hautbiopsienentnahme .....	28
<b>Abbildung 2</b> , Schematische Darstellung der Vasodilation als Folge der Iontophorese.....	31
<b>Abbildung 3</b> , Laser doppler imager MoorLDI-MS2.....	32
<b>Abbildung 4</b> , Axon Reflex Flare Reaktion, Software Analyse.....	32
<b>Abbildung 5</b> , Hypothetische Bezeichnung des Flare-Bereichs.....	34
<b>Abbildung 6</b> , Darstellung der eingenommenen Medikamente der Patientenkohorte.....	37
<b>Abbildung 7</b> , Mittlere Sub-Scores der Pruritus-Merkmale .....	38
<b>Abbildung 8</b> , Lokalisation der Schmerzen und des Pruritus.....	38
<b>Abbildung 9</b> , Schmerzqualität nach Auswertung des BPI Fragebogens .....	40
<b>Abbildung 10</b> , Ergebnisse der zwei Subskalen des HADS.....	41
<b>Abbildung 11</b> , Ergebnisse der SF-12 Fragebögen.....	43
<b>Abbildung 12</b> , Ergebnisse der Schmerzkatastrophisierungsskala.....	43
<b>Abbildung 13</b> , Darstellung der Ergebnisse der Hautbiopsien.....	46
<b>Abbildung 14a&amp;b</b> Quantitative sensorische Testprofile vom Testareal aller eingeschlossenen Patienten.....	48
<b>Abbildung 15</b> Darstellung der angegebenen PHS der drei Patientengruppen.....	49
<b>Abbildung 16</b> Angezeigt sind die Areale des Axonreflexes in cm <sup>2</sup> (links) 2 Minuten nach Iontophorese und (rechts) 18 Minuten nach Iontophorese.....	50
<b>Abbildung 17</b> Juckreizintensität in NRS(0-10) .....	51
<b>Abbildung 18</b> Darstellung der Areal der Alloknese in cm <sup>2</sup> .....	52

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1</b> Hauptursachen von Polyneuropathien.....	10
<b>Tabelle 2</b> Hauptursachen der Small Fiber Neuropathien.....	12
<b>Tabelle 3</b> Ursache der peripheren Neuropathie der eingeschlossenen Patienten.....	36
<b>Tabelle 4</b> Demographische Daten der eingeschlossenen Studienpopulation.....	36
<b>Tabelle 5</b> Prozentuelle Lokalisation der Schmerzen und des Pruritus.....	39
<b>Tabelle 6</b> Zusammenfassung der Schmerzstärke und Schmerzinterferenz.....	39
<b>Tabelle 7</b> Charakteristika der neuropathischen Schmerzen (NPSI).....	40
<b>Tabelle 8</b> Ergebnisse der HADS Fragebögen.....	41
<b>Tabelle 9a &amp; b</b> , (a) Ergebnisse der STAI-Fragebögen, (b) Korrelation der Angst mit der Intensität der Hauptsymptome .....	42
<b>Tabelle 10</b> Ergebnisse der Daten der SF-12 Subskalen aller Gruppen.....	42
<b>Tabelle 11</b> Ergebnisse der PCS.....	44
<b>Tabelle 12</b> Daten der zwei Patientengruppen, geteilt anhand der klinisch relevanten Katastrophisierung.....	44
<b>Tabelle 13</b> Zusammenfassung der Korrelationen zwischen der Intensität von Pruritus und Schmerzen mit den abgefragten psychologischen Faktoren.....	45
<b>Tabelle 14</b> Ergebnisse der elektrophysiologischen Untersuchungen der gesamten Patientenkohorte und der gesunden Probanden.....	45
<b>Tabelle 15(a&amp;b)</b> Ergebnisse der IENFD proximal(a) und distal(b).....	46
<b>Tabelle 16</b> Logarithmisch transformierte QST Werte aller Patientengruppen.....	47
<b>Tabelle 17</b> Ergebnisse der Abmessung des Flare Areal in cm <sup>2</sup> .....	49
<b>Tabelle 18</b> Ergebnisse der angegebenen Juckreizempfindung nach der Histaminiontophorese auf der NRS (0-10).....	50
<b>Tabelle 19</b> Daten der Alloknese jeder Gruppe.....	51

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

Anmerkung:

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

## **1 Einleitung / Ziel der Dissertation**

### **1.1 Allgemeines Problem der Arbeit**

Schmerz und Pruritus sind eng miteinander verbunden. Das gemeinschaftliche Vorkommen der beiden Symptome wird in der Literatur mit dem neuen Begriff "Pruralgie" bezeichnet [1 2]. Nach der Definition der „International Association for the Study of Pain“ (IASP) kann eine Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Nervensystems neuropathische Schmerzen verursachen [3]. Laut dem „International Forum for the Study of Itching“ (IFSI) kann dadurch aber auch ein neuropathischer Pruritus hervorgerufen werden [4]. Sowohl Schmerzen als auch Juckreiz können also bei einer Schädigung oder Funktionsstörung des somatosensorischen Nervensystems vorkommen.

Die genaue Prävalenz neuropathischer Schmerzen kann schwer geschätzt werden. Ältere Schätzungen der Prävalenz neuropathischer Schmerzen sind tendenziell niedriger und liegen bei 1-2% der Bevölkerung [5 6]. Neuere Schätzungen, die auf Fragebögen zur Untersuchung neuropathischer Symptome beruhen, liegen bei 6-8% [7 8]. Jede fünfte Person in der Allgemeinbevölkerung leidet mindestens einmal im Leben unter chronischem Juckreiz, und etwa 8% aller Fälle mit chronischem Juckreiz haben einen neuropathischen Ursprung [9]. Hinsichtlich der zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen weist der neuropathische Pruritus Ähnlichkeiten mit den neuropathischen Schmerzen auf [10]. Jedoch wurde Pruritus, als einziges Symptom oder in Kombination mit Schmerzen bei Polyneuropathien noch nie systematisch untersucht [11-13].

Im Fokus dieser Arbeit stehen Patienten mit Pruritus bei schmerzhaften somatosensorischen Polyneuropathien und bei isolierter Small Fiber Neuropathie.

### **1.2 Studienkonzept**

Ziel dieser Studie ist es, Patienten mit schmerzhaften Neuropathien und neuropathischem Pruritus klinisch und apparativ zu phänotypisieren und die Auswirkungen von Pruritus auf die Lebensqualität und die Komorbiditäten Angst und Depression herauszuarbeiten.

Alle hier dargestellten Daten wurden im Rahmen einer Querschnittsstudie der Klinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz erhoben. Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt und spätere Überarbeitungen wurden von der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt (Mainz 837.437.17).

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

Diese Studie war Teil eines multizentrischen und multidisziplinären translationalen Projekts der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zur Erforschung von Pruritus (FOR/2690 PruSearch) [14].

### **1.3 Fragestellungen**

Die Arbeit befasst sich mit folgenden Fragen:

- Was sind die Merkmale von Pruritus und Schmerzen, wenn sie bei peripheren Neuropathien gleichzeitig auftreten? Ändern sich die Schmerzcharakteristika, wenn Pruritus vorhanden ist?
- Können phänotypische Unterschiede bei Patienten mit schmerzhaften Neuropathien mit und ohne Pruritus identifiziert werden, die spezifisch für Pruritus sind?
- Kann Pruritus die Lebensqualität von Patienten mit schmerzhaften Neuropathien zusätzlich beeinträchtigen? Gibt es eine Interaktion zwischen Pruritus und psychischer Belastung?
- Kann ein spezieller klinischer Phänotyp bei Patienten mit Pruritus identifiziert werden?

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

## **2 Theoretischer Hintergrund – Literatur-Diskussion**

### **2.1 Polyneuropathien**

Die Prävalenz von Polyneuropathien in der jüngeren Allgemeinbevölkerung beträgt ca. 2,4 % [15] und steigt mit zunehmendem Alter auf ca. 8 % bei über 55-jährigen [16]. Die Ätiologien von Polyneuropathien sind genauso vielfältig wie ihr klinisches Spektrum [17].

Das klinische Bild der peripheren Neuropathien ist in Abhängigkeit von dem zugrundeliegenden Krankheitsprozess unterschiedlich und die Symptome umfassen meistens Gefühlsstörungen, Schmerzen, Paresen, Muskelatrophien und autonome Störungen [18]. Bei der klinischen neurologischen Untersuchung zeigen sich bei motorischen/sensomotorischen Polyneuropathien Muskelatrophien, schlaffe Lähmungen, Abschwächung oder Verlust der Muskeleigenereflexe. Frühzeitig ist bei Polyneuropathien das Vibrationsempfinden herabgesetzt. Der Befall autonomer Fasern führt zu vegetativen Störungen wie zu Hyper- oder Hypohydrosis, Zyanose, Ödemen und Ulzerationen. Auch viszerale Organe können mitbetroffen sein und als Folge können Herzrhythmusstörungen, Kreislaufdysregulationen und gastrointestinale Beschwerden sowie Blasen-, Mastdarm- und Potenzstörungen auftreten [19].

Bezüglich ihrer Ätiologie werden die Polyneuropathien eingeteilt in primäre erbliche [20] und sekundär erworbene Polyneuropathien, welche durch Systemerkrankungen oder schädigende Noxen verursacht sind.

Polyneuropathien können außerdem anhand des zeitlichen Verlaufs (akut/subakut/chronisch), des Schädigungsmusters (axonal/demyelinisierend), der betroffenen Systeme (motorisch/sensibel/autonom/sensomotorisch) und der Verteilung der Symptome (symmetrisch/asymmetrisch/distal/proximal) unterschieden werden [21]. Am häufigsten ist der distal-symmetrische sensomotorische Verteilungstyp mit vorwiegend sensibler Symptomatik und axonaler Schädigung [22]. Die häufigsten Ursachen von distal-symmetrischen axonalen Polyneuropathien sind in der Tabelle 1 dargestellt.

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

Tabelle 1 Hauptursachen von Polyneuropathien

Erworben	Hereditär
metabolisch z.B. Diabetes mellitus, Hypothyreose	HSAN I-IV
paraneoplastisch	familiäre Transthyretin Amyloidose
paraproteinämisch	spinozerebelläre Degeneration
Kollagenosen	Charcot- Marie-Tooth II
Vaskulitiden	Porphyrie
Malnutrition	spinale Muskelatrophie Typ Kennedy
(ethyl-)toxisch	M. Fabry
medikamentös	
infektiös	
autoimmun	

### 2.1.1 Diagnostik

Die Diagnostik bei Polyneuropathien basiert auf der Anamnese und der klinisch neurologischen Untersuchung, und wird durch elektrophysiologische Untersuchungen ergänzt. Eines der Hauptziele der elektrophysiologischen Untersuchungen ist die Unterscheidung zwischen axonaler Degeneration und Demyelinisierung, da diese Unterscheidung bedeutsam für die Ursachenklärung und Therapie sein kann.

Auch wenn die Ätiologie in der initialen Untersuchung nicht identifiziert werden kann, ist es nach intensiver und kontinuierlicher Weiterverfolgung [23] möglich, die Ursachen von chronischen Polyneuropathien bei etwa >80% der Patienten zu beschreiben [24].

#### 2.1.1.1 Elektroneurographie (ENG)

Die Elektroneurographie dient dazu, eine periphere Nervenschädigung zu objektivieren, den Verteilungstyp zu bestimmen und die subklinische Beteiligung weiteren Nerven z.B. an der oberen Extremität zu erkennen. Sämtliche elektroneurografischen Techniken basieren darauf, dass mit definierten Rechteckstromimpulsen periphere Nerven über Oberflächenelektroden gereizt werden. Auf diesen Rechteckimpuls getriggert, kann dann ein evoziertes Summenpotenzial von einem Muskel oder ein sensibles Nervenaktionspotenzial mittels Oberflächenelektroden registriert und bei definierten Reizpunkten und den zugehörigen Abstandsmessungen eine Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) errechnet werden [25].

Neben der motorischen und sensiblen NLG wird auch die Amplitude der motorischen und sensiblen Summenaktionspotenziale, die distal motorische Latenz (dmL) und die Latenz der F-Welle erfasst. Letztere entsteht, da nach Stimulation eines peripheren motorischen Nerven die Erregung in beide Richtungen also auch antidrom in Richtung Rückenmark fortgeleitet

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

wird, wo durch die „Spiegelung“ an den motorischen Vorderhornzellen im Axonhügel des Rückenmarks die Erregung wieder orthodrom zum Zielmuskel geleitet wird. Über die F-Wellen-Ableitung können somit durch distale Nervenreizung Rückschlüsse auf rückenmarknahe Nervenabschnitte gezogen werden [25 26].

Anhand der Ergebnisse der ENG wird eine Unterscheidung zwischen Polyneuropathien mit überwiegender Axonschädigung („axonale“ Polyneuropathie) und Polyneuropathien mit einer überwiegender Myelinschädigung („demyelinisierende“ Polyneuropathie) versucht, dies ist jedoch unter Umständen nicht immer möglich [27 28].

### *2.1.1.2 Elektromyographie*

Mit einer konzentrischen Nadelelektrode kann die quergestreifte Muskulatur untersucht werden. Durch die Registrierung der elektrischen Signale aus der Muskulatur können, die durch einen Differenzverstärker vergrößerten und auf einem Bildschirm dargestellten Potenziale ausgewertet werden. Die Analyse der Potenziale motorischer Einheiten und das Registrieren von eventuell vorhandener Spontanaktivität sind Ziele der Untersuchung [29]. Eine motorische Einheit umfasst alle von einem Motoneuron innervierten Muskelfasern und das Motoneuron selbst. Sie ist die kleinste funktionelle Einheit der Motorik. Die Potenzialamplitude der motorischen Einheit, die Potenzialdauer sowie die Phasenzahl werden dabei beurteilt [30]. Das EMG kann helfen die Chronizität des neuropathischen Prozesses zu bestimmen [31].

## **2.2 Small-Fiber-Neuropathien**

Small-Fiber-Neuropathien (SFN) sind sensible Polyneuropathien, bei denen ausschließlich oder überwiegend die kleinkalibrigen Nervenfasern (unmyelinisierte C-Fasern und dünn myelinisierte A $\delta$ -Fasern) betroffen sind. Die typischen Beschwerden sind akrale, meist brennende Schmerzen, die mit Dys- oder Parästhesien einhergehen können. Das Verteilungsmuster ist vorwiegend längenabhängig, tritt deshalb in den distalen Extremitäten zuerst auf, und seltener nicht längenabhängig mit asymmetrisch, vorwiegend in den oberen Gliedmaßen oder diffus verteilten Sensibilitätsstörungen und Schmerzen [32 33]. Manchmal berichten Patienten zusätzlich von einem Taubheitsgefühl in den betroffenen Arealen [34].

Die häufigsten Ursachen von SFN sind in der Tabelle 2 aufgelistet und ähneln den Ursachen der axonalen sensiblen Polyneuropathie (Tabelle 1) [35-49]. Wenn trotz ausführlicher Abklärung keine Ursache nachgewiesen wird, muss man zunächst von einer idiopathischen SFN ausgehen.

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

Da viele Patienten mit einer Small-Fiber-Neuropathie eine leichte, oft subklinische Beteiligung der großen Nervenfasern aufweisen, erlaubt eine praktikable Arbeitsdefinition für SFN auch das Vorhandensein einer leichten Störung der myelinisierten Nervenfasern [50].

*Tabelle 2 Hauptursachen der Small-Fiber-Neuropathien.*

Erworben	Heredität
metabolisch, (u.a. auch die prädiabetische Stoffwechsellage)	Ionenkanalmutationen SCN9A, SCN10A SCN11A
medikamenteninduziert	familiäre Transthyretin Amyloidose
toxisch	Morbus Fabry
paraneoplastisch	hereditäre sensible und autonome Neuropathie Typ I (HSAN I)
autoimmun	

## 2.2.1 Diagnostik

Für die Diagnosestellung der SFN gibt es bisher keine allgemein akzeptierten Kriterien, was zum Teil auf die uneinheitliche Verwendung von Diagnoseinstrumenten und die Verfügbarkeit Untersuchungsmethoden zurückzuführen ist [51]. In der Klinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz bzw. in der vorliegenden Studie werden die Ein- und Ausschlusskriterien von Stewart [52] und Lacomis [50] verwendet, die an einer großen Patientenkohorte überprüft wurden [53]. Demnach wird zur Diagnosestellung neben der typischen Anamnese der Nachweis einer funktionellen Störung der dünnen Nervenfasern oder der morphologische Nachweis einer reduzierten Innervation gefordert. Zwei der folgenden drei Tests müssen auffällig sein:

- klinisch-neurologische Untersuchung;
- quantitative sensorische Testung (QST) oder spezielle neurophysiologische Diagnostik;
- Hautstanzbiopsie zur Quantifizierung der intraepidermalen Nervenfaserdichte (IENFD).

### 2.2.1.1 Quantitative sensorische Testung

Die quantitative sensorische Testung (QST) ist eine Testmethode, die den Funktionszustand des somatosensorischen Systems mittels kalibrierter Reize und subjektiver Wahrnehmungsschwellen untersucht [54]. Die unter „Methoden“ in Kapitel 3 im Detail vorgestellte Testbatterie liefert einen validierten Bericht zur Erfassung des gesamten somatosensorischen Phänotyps.

Mit der QST können sowohl sensible Wahrnehmungs- als auch Schmerzschwellen bestimmt werden, sodass sowohl negative als auch positive sensorische Zeichen erfasst werden

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

können. QST erfordert eine standardisierte Untersuchung, Instruktion und Datenauswertung, um gültige und zuverlässige Ergebnisse zu erhalten. Da geschlechts-, alters- und körperregionsangepasste Normdaten zur Verfügung stehen, dient die QST zur Diagnose von Polyneuropathien und SFN [55 56]. Die QST ist allerdings abhängig von der Mitarbeit der Patienten [55].

Nach einer Z-Transformation können die QST-Werte direkt zwischen Patienten in verschiedenen Arealen verglichen werden. Dieser Algorithmus ist bereits 2010 von Rolke et al. [57] beschrieben worden. Z-Werte über 1,96 (95 % Konfidenzintervall der Werte einer gesunden Kontrollgruppe, bezogen auf Alter, Geschlecht und Körperareal) zeigen einen „Funktionsgewinn“ an, das heißt, der Patient empfindet im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen die getesteten Reize deutlich stärker (Hyperästhesie, Hyperalgesie). Z-Werte unter -1,96 weisen einen „Funktionsverlust“ und damit auf eine signifikant geringere Empfindlichkeit des Patienten hin (Hypästhesie, Hypalgesie). Ein Z-Wert von 0 entspricht dem Mittelwert der gesunden Kontrollgruppe.

#### *2.2.1.2 Hautbiopsie*

Die Untersuchung der kutanen Innervation mittels einer Stanzbiopsie hat einen wichtigen Stellenwert in der Diagnostik von SFN [58]. Die Hautbiopsie ist eine minimal invasive Technik, welche mit einer Hautstanze von 3-6 mm Durchmesser und 3 mm Tiefe unter örtlicher Betäubung durchgeführt wird. Oft wird diese an der distalen lateralen Wade 10 cm oberhalb des Malleolus lateralis durchgeführt, zusätzlich auch noch am proximalen lateralen Oberschenkel 20 cm unterhalb der Spina iliaca.

Erstmals von Paul Langerhans [59] und später von Arthur [60] und Cauna [61] wurden epidermale Nervenfasern mit Hilfe des pan-neuronalen Markerproteins Genprodukt 9.5 (PGP 9.5) nachgewiesen und quantifiziert [62]. Darüber hinaus erfolgt die Klassifizierung der intraepidermalen Nervenfasern auch immunhistochemisch. Für die Bestimmung der intraepidermalen Faserdichte (IENFD) werden nur die Nervenfasern gezählt, die die Dermis-Epidermis Grenze queren [58].

Die IENFD variiert zwischen den verschiedenen Körperarealen. Sie verringert sich vom Rumpf zu den distalen Teilen der Gliedmaßen [63]. In drei großen Studien [53 64 65] wurde die physiologische IENFD am distalen Bein bei gesunden Probanden definiert. Die Werte reichten von  $9,8 \pm 3,6/\text{mm}$  bis  $13,8 \pm 6,7/\text{mm}$  (MW  $\pm$  SD). Die Autoren der größten Normwertstudie [64] berichteten, dass die IENFD am distalen Bein bei Männern geringer sei als bei Frauen.

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

Gewicht und Größe hätten keinen signifikanten Einfluss, die IEFND nimmt aber mit dem Alter ab [66-68].

Morphologische Veränderungen der intrapidermalen Nervenfasern wie intraaxonale Ödeme und/oder häufige Verzweigungen als Maß für einen „Prädegenerationszustand“ werden noch auf ihre Sensitivität und Spezifität hin untersucht. Dies könnte besonders nützlich sein, wenn die IENFD noch innerhalb des Normbereichs liegt [69].

## 2.3 Neuropathische Schmerzen

Neuropathische Schmerzen sind Schmerzen, die als direkte Folge einer Läsion oder einer Erkrankung des somatosensorischen Systems auftreten [3]. Die Mechanismen, die diesen verschiedenen Erkrankungen zugrunde liegen, sind vielfältig [70] und umfassen mechanische, metabolische und entzündliche Schädigungen des peripheren und zentralen Nervensystems [71].

Obwohl alle Schmerzbeschreibungen zutreffen können, werden neuropathische Schmerzen häufig als brennende, stechende, drückende oder elektrisierende Schmerzen beschrieben [72-73]. Bei den neuropathischen Schmerzen handelt es sich meistens um spontan auftretende Schmerzen [74]. Evozierte Schmerzen können zusätzlich zu den spontanen Schmerzen auftreten, sind jedoch sehr selten die einzige Schmerzmanifestation [75]. Silas Weir Mitchell, einer der berühmtesten Neurologen der Vereinigten Staaten, beschrieb bereits 1872 ausführlich seine Erfahrungen bei der Untersuchung und Behandlung von Opfern des amerikanischen Bürgerkriegs. In seinem historischen Buch „Injuries of Nerves and Their Consequences“ (Verletzungen der Nerven und deren Folgen) schrieb Mitchell im Kapitel über sensorische Funktionen bei Nervenverletzungen (S. 327, eigene Übersetzung): "Erhöhte Sensibilität oder der Zustand, in dem Dinge, die normalerweise nur als Berührung empfunden werden, schmerzhaft werden, ist nach vielen Formen von Verletzungen hinreichend häufig". Diese Beschreibung ist wahrscheinlich die erste wissenschaftliche Beschreibung für Allodynie, also evozierte Schmerzen aufgrund eines Reizes, der im Gesunden keine Schmerzen verursacht. Als Folge der Läsion des Nervensystems kann es auch zu nicht-schmerzhaften Missempfindungen kommen. Das sind dann Parästhesien, wenn diese als unangenehm/schmerzhaft empfunden werden nennt man sie Dysästhesien. Sowohl Parästhesien als auch Dysästhesien können spontan auftreten oder evoziert werden [76]. Ein weiteres Charakteristikum neuropathischer Schmerzen ist die gleichzeitige Verminderung oder der Verlust der normalen Sensibilität im schmerzhaften Bereich, die als Hypo/Anästhesie bezeichnet wird [77].

### 2.3.1 Pathomechanismen neuropathischer Schmerzen

Eine Vielzahl von peripheren und zentralen pathophysiologischen Mechanismen wurde mit neuropathischen Schmerzen in Verbindung gebracht [78-79]. Diese schließen sich nicht gegenseitig aus und es ist durchaus möglich, dass einer dieser Mechanismen allein oder eine Kombination verschiedener Mechanismen zur Entstehung neuropathischer Schmerzen beiträgt.

Ein peripherer Mechanismus wäre, wenn intakte Nozizeptoren aufgrund der Schädigung anderer Axone im Nerven durch freigesetzten Zytokine oder andere Entzündungsmediatoren [80] sensibilisiert werden. Dies führt dann zu Veränderungen der Nozizeptorerregbarkeit [81-83]. Entlang des gesamten Axons können Verletzungen und damit verbundene Reparaturvorgänge eine Veränderung der Ionenkanalexpression induzieren [84], was zu ektopen Erregungen und fehlerhafter Signalübertragung führt [85]. Bereits 1989 wiesen Devor und Kollegen die Akkumulation von Na<sup>+</sup>-Kanälen in den Neuronen geschädigter sensorischer Axone nach und zeigten dann, dass die Na<sup>+</sup>-Kanäle die Ursache für ektoper Erregungsbildung sind [86-87].

Die Fehlansprossung von sensorischen Axonen im Rahmen der Reinnervation nach einer Nervenverletzung wurde zuerst 1979 von Devor et al. beschrieben [88]. In einer kürzlich veröffentlichten Studie konnten Gangadharan et al. die Fehl-Reinnervation von Meissnerschen Tastkörpern durch C-Faser Nozizeptoren für die Entstehung neuropathischer Schmerzen und insbesondere der Allodynie nach Verletzung eines peripheren Nervs belegen [89].

Nach einer Nervenverletzung ist also die Schwelle für die Auslösung von Aktionspotentialen herabgesetzt, was zu einem starken Anstieg der Aktionspotentialfrequenz in den nozizeptiven primären Afferenzen führt. Dadurch werden die spinalen und supraspinalen nozizeptiven Afferenzen im ZNS für nachfolgende Reize ebenfalls sensibilisiert [90-91]. Bei anhaltendem nozizeptivem Input wie bei der peripheren Polyneuropathie wird diese zentrale Sensibilisierung immer wichtiger [91]. Die IASP definiert die zentrale Sensibilisierung als „erhöhte Reaktionsfähigkeit von nozizeptiven Neuronen im zentralen Nervensystem auf ihren normalen oder unterschwelligen afferenten Input“ [92]. Die zentrale Sensibilisierung entsteht durch Veränderungen der Kalziumpermeabilität an den Terminalen der primären Afferenzen und Veränderung der postsynaptischen Rezeptorexpression [93]. Im Rückenmark wird darüber hinaus auch die Mikroglia aktiviert, was zur Freisetzung von proalgetischen Mediatoren führt [94]. Auf spinaler und supraspinaler Ebene versagt dann auch noch die lokale und die deszendierende Hemmung, was ein weiterer wichtiger Faktor für Chronifizierung von

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

neuropathischen Schmerzen ist [95 96]. Im Gehirn selbst führt chronischer nozizeptiver Input zu kortikaler Reorganisation, die die chronischen Schmerzen verstetigt [96 97].

## **2.4 Neuropathischer Pruritus**

Die häufigsten Erkrankungen, die einen neuropathischen Pruritus verursachen können, sind der Post-Zoster-Pruritus [98-100], der brachioradiale Pruritus [101-103] sowie die Notalgia paraesthetica [104 105]. Erst vor kurzem wurde ein generalisierter Pruritus einhergehend mit neuropathischen Schmerzen und Sensibilitätsstörungen als Symptom von Polyneuropathien und SFN beschrieben [13 106]. Es existiert bis heute allerdings keine genaue Charakterisierung von Neuropathien, die mit Juckreiz einhergehen.

### **2.4.1 Pathomechanismen des neuropathischen Pruritus**

Ähnlich wie bei den neuropathischen Schmerzen existiert beim neuropathischen Pruritus kein singulärer Mechanismus, der die Pathophysiologie vollständig erklärt. In der Literatur werden drei Konzepte diskutiert, die hier zusammengefasst dargestellt sind.

Das erste Konzept basiert auf der „labelled-line“ oder Spezifitätstheorie, die besagt, dass es spezifische periphere und zentrale Prurizeptoren gibt. Im Jahr 1997 konnten Schmelz und Mitarbeiter eine Subpopulation der C-Fasern in humaner Haut isolieren [107], die Histaminsensitiv waren, sehr große Innervationsgebiete hatten und die sich bis zu einem Durchmesser von 85 µm am Unterschenkel erstreckten. Des Weiteren wurden nicht-histaminerge Pruritus-spezifische Neurone in Tiermodellen beschrieben [108 109]. Dazu gehören primäre afferenten Neurone, die durch Mas-related G-Protein-coupled Rezeptoren charakterisiert sind [110], aber auch Neurone, die positiv für das natriuretische Polypeptid B oder Rezeptoren für Interleukin (IL)-31 sind. Spinale prurizeptive Neurone der Maus sind durch Gastrin-Releasing-Peptide Rezeptoren (GRPR) gekennzeichnet. All diese Neurone enthalten ein für Pruritus spezifisches Repertoire an Signalmolekülen, welche freigesetzt werden, um pruritogene Signale mit unterschiedlichen zugrundeliegenden Mechanismen zu übertragen [111].

Sehr fokale Aktivierung bzw. ein Muster aktivierter Nozizeptoren in der Haut stellt ein Modell dar, welches den Juckreiz ohne die "labelled-line Theorie" erklären kann [112]. Eine Stimulation, die nur auf wenige Zellen in kleinen Bereichen der Epidermis gerichtet ist, löst in der menschlichen Haut Juckreiz aus [113]. Durch eine stärkere Stimulation wird eine Aktivierung der Nozizeptoren in einem größeren Hautareal hervorgerufen. Basierend auf diesen Annahmen wurde die „Mustertheorie“ entwickelt [114]. Dabei wird vermutet, dass die lokale Aktivierung von nur wenigen epidermalen Nozizeptoren das Juckempfinden durch einen

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

sog. "räumlichen Kontrast" (spatial contrast) [115] induzieren kann, wenn zum Beispiel wenige aktivierte neben viele nicht aktivierte nozizeptiven Endigungen im gleichen Hautareal liegen. Bei einer partiellen Denervierung der Haut, wie bei einer Polyneuropathie, verbleiben einige isolierte, sensorische Endigungen innerhalb der Epidermis. Dies ist mit einer eingeschränkten sensiblen Funktion assoziiert. Kommt es jedoch zu einer lokalen Entzündung oder spontanen Aktivität dieser isolierten, verbleibenden Nervenfasern der Epidermis, würde das daraus resultierende Entladungsmuster dem als "räumlicher Kontrast" beschriebenen entsprechen. Somit könnte Aktivität von wenigen überlebenden oder sich neu regenerierenden Nervenästen durch den Mechanismus des "räumlichen Kontrasts" neuropathischen Juckreiz erzeugen. Die Idee stammt vor allem aus der Beobachtung des Pruritus im Narbengewebe nach Verbrennungen [116] oder auch bei Prurigo nodularis [117].

Die letzte Theorie des Juckens, die diskutiert wird, ist die Theorie, dass eine bestimmte niedrige neuronalen Entladungsfrequenz entscheidend sei. Eine der Beobachtungen, die dieser Theorie zugrunde liegen, ist, dass Aktionspotentialfolgen der primären Afferenzen, die durch Histamin ausgelöst werden durch niedrigere Frequenzen gekennzeichnet sind als bei dem Algogen Capsaicin [118]. Dieser Unterschied erlaubt jedoch keine klare Trennung und reicht ebenfalls nicht, um die Pathophysiologie des Pruritus allein zu erklären. Eine Kombination aller Mechanismen ist wahrscheinlich.

## **2.5 Zusammenhang zwischen neuropathischen Schmerzen und Pruritus**

Das Zusammenspiel von Pruritus und Schmerz wird allgemein als antagonistisch angesehen, wobei Schmerz Juckreiz dominiert [119 120]. So können Schmerzen Juckreiz unterdrücken und andersherum können Opiode Schmerzen hemmen, aber auch Juckreiz verursachen [112 121]. Der Mechanismus dieser Juckreizunterdrückung ist wahrscheinlich zentral bedingt, was durch mindestens zwei experimentelle Beobachtungen gestützt wird. Zum einen wirkt schmerzhaftes Counterirritation mehrere Zentimeter von der Pruritusquelle entfernt, was darauf schließen lässt, dass verschiedene afferente Fasern aktiviert und ihre Signale auf Rückenmarksebene integriert werden [122 123]. Zum anderen senkt eine vorliegende zentrale (spinale) Hyperalgesie den durch Histamin ausgelösten Juckreiz in diesem Hautareal indem die zentrale Sensibilisierung Schmerzempfinden verstärkt und Juckempfinden blockiert [120 124].

Eine direkte antagonistische Beziehung ist allerdings zu vereinfacht, um die komplexen Mechanismen in der Entstehung von Juckreiz und Schmerzen infolge von Nervenläsionen zu

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

erklären, außerdem können beide Symptomen auch gleichzeitig auftreten und eine sog. „Pruralgie“ verursachen. Diese Kombination von neuropathischen Schmerzen und Juckreiz tritt bei einigen Neuropathien auf, wurde bisher aber nur selten untersucht: Beispielsweise wurde die enge Verbindung zwischen neuropathischen Schmerzen und neuropathischem Juckreiz bei der postherpetischen Neuralgie beschrieben [99] aber nie weitergehend untersucht.

Zu den Gemeinsamkeiten, die in der Pathophysiologie beider Empfindungen wichtig sein könnten, gehören die afferenten Bahnen [125], die sich gegenseitig beeinflussen [124 126]. Signale aus Nozizeptoren und Prurizeptoren werden im Hinterhorn des Rückenmarks integriert und dann über den spinothalamischen Trakt an das Gehirn weitergeleitet [127 128]. Bei Neuropathien scheint es jedoch zu Interferenzen der Bahnen für Schmerz und Juckreiz zu kommen. Kratzen macht zwar Schmerzen kann unter bestimmten Bedingungen aber als Juckreiz wahrgenommen werden. Andersherum führen bei Patienten mit chronischem Pruritus normal schmerzhaft elektrische, chemische (Bradykinin oder Acetylcholin), mechanische und thermische Reize oft zu Juckreiz und nicht nur zu Schmerzen [129-132]. Weiterhin werden Nozizeptoren und Prurizeptoren im peripheren Nervensystem weitgehend durch die gleichen Mediatoren erregt bzw. sensibilisiert [133-136]. So entsteht eine periphere Sensibilisierung [134 137], die bei der Manifestation von Schmerzen und Juckreiz eine wichtige Rolle spielt [133 138].

Die ähnlichen Mechanismen von Pruritus und Schmerz haben auch dazu geführt, dass Medikamente zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen empirisch auch bei neuropathischem Juckreiz eingesetzt werden [139]. Der Erfolg liefert einen weiteren, wenn auch wenig spezifischen Hinweis für eine starke Interdependenz von neuropathischen Schmerzen und neuropathischem Pruritus.

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

### **3 Material und Methoden**

Untersucht wurden Patienten mit schmerzhaften Polyneuropathien bzw. SFN mit und ohne Pruritus. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird der Begriff periphere Neuropathien für somatosensorische Polyneuropathien und SFN verwendet.

#### **3.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden Patienten im Alter > 18 Jahre mit einer peripheren Neuropathie jeglicher Ätiologie mit oder ohne neuropathische Schmerzen/neuropathischen Pruritus, sowie gesunde Probanden, die durch Aushänge in den Gebäuden der Unimedizin rekrutiert wurden.

Ausschlusskriterien waren eine Schwangerschaft, eine akute psychiatrische Erkrankung (z.B. eine akute Depression), die Unfähigkeit, eine Zustimmung nach Aufklärung zu erteilen, die Einnahme von oralen Antikoagulanzen sowie eine akute Infektion. Bei allen Patienten, die Pruritus angegeben haben, wurde zunächst eine dermatologische oder systemische Genese des Juckens ausgeschlossen.

#### **3.2 Ablauf des Studienvorgehens**

Die Patienten wurden aus der neurologischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz rekrutiert. Sie wurden bei einem regulären Termin in der Poliklinik über die Studie informiert. Der Rekrutierungszeitraum war von März 2019 bis Dezember 2020. Alle Untersuchungen wurden an einem Tag (unabhängig vom Aufklärungstag) durchgeführt. Die Untersuchungen begannen immer vormittags um ca. 09:00 Uhr.

Es wurden demografische Daten, eine detaillierte medizinische und medikamentöse Anamnese sowie die Krankheitsdauer dokumentiert. Außerdem wurde eine ausführliche Anamnese über das Vorhandensein, die Lokalisation und die Intensität der sensorischen Symptome erhoben, wobei der Schwerpunkt auf neuropathischen Schmerzen und Pruritus lag.

Im Verlauf wurden Fragebögen verteilt, dann erfolgte eine klinisch-neurologische Untersuchung und anschließend wurden zwei Skalen (die Toronto Clinical Neuropathy Scale (TCNS) und der Overall Disability Sum Score (ODSS)) zur Bewertung des Schweregrads der

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

Polyneuropathie erfasst. Im Verlauf erfolgten die quantitative sensorische Testung, die Elektroneurographie, die Histamin-Iontophorese und am Ende die Hautbiopsien.

### **3.3 Klassifizierung der Studienteilnehmer-Einteilung nach Symptomen**

Für Patienten, die über Schmerzen und/oder Pruritus berichteten, galt ein Zeitkriterium von mindestens drei Monaten für das Vorhandensein dieser Symptome, so dass sie per Definition als chronisch eingestuft werden konnten.

Obwohl es schwierig ist, die Schmerzintensität bei chronischen Schmerzzuständen zu erfassen, war dies für die Analyse dieser Studie entscheidend. Auf der Grundlage früherer Studien und Erfahrungen aus der klinischen Praxis wurden die Patienten nach ihren beiden Hauptsymptomen, Schmerzen und Juckreiz, in Gruppen eingeteilt, die auf einer numerischen Bewertungsskala (NRS 0-10) [140-142] beruhen, wobei 0 keine Schmerzen, 1-3 als leichte, 4-6 als mäßige und 7-10 als starke Schmerzen bewertet wurden [143-145].

Die Patientenkohorte wurde für die weitere Analyse anhand der angegebenen mittleren Intensität der zwei Hauptsymptome (Schmerz/Pruritus) der letzten Woche vor dem Einschusstag in drei Gruppen eingeteilt:

- 1) In der Gruppe „Schmerzen“ waren Patienten mit einer Schmerzstärke  $>3$  (0-10, NRS) und einer Pruritusstärke  $\leq 3$  (0-10, NRS);
- 2) In der Gruppe „Schmerz und Pruritus“ waren Patienten, die sowohl Schmerzen als auch Juckreiz mit einer Intensität  $>3$  angegeben haben;
- 3) In der Gruppe „keine Schmerzen/kein Pruritus“ waren Patienten, bei denen sowohl die Schmerzen/ als auch die Pruritusstärke  $\leq 3$  betrug;

### **3.4 Klinische Skalen**

Die Schwere der Polyneuropathie wurde zunächst anhand zweier klinischer Skalen bewertet. Erstens mit der Toronto Clinical Neuropathy Scale-TCNS [146], die eine etablierte und zuverlässige Skala für die Diagnose und Einstufung für ein breites Spektrum von Polyneuropathien ist, zweitens mit der Overall Disability Sum Score-ODSS [147 148], die ein einfaches Instrument zur Bewertung des Schweregrads der Behinderung ist. Die letzte kombiniert Einschränkungen der oberen und unteren Extremitäten in einem Gesamtscore,

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

wobei Werte 0-5 für keine/leichte Neuropathie, 6-8 für milde Neuropathie, 9-11 für mäßige Neuropathie und  $\geq 12$  für schwere Neuropathie sprechen [146]. Tägliche Aktivitäten wie das Anziehen von Kleidung, das Öffnen und Schließen von Knöpfen und Reißverschlüssen, Probleme mit dem Gehen usw. werden nach "nicht beeinträchtigt", "beeinträchtigt, aber nicht unmöglich" oder "unmöglich" bewertet.

### **3.5 Fragebögen**

Alle Teilnehmer füllten die unten beschriebenen Fragebögen in deutscher Sprache auf einem Tablet aus. Die Daten wurden in Kooperation mit der Abteilung für Bio-Informatik des Universitätsklinikum Münster im Rahmen des Projekts „PruSearch“ aus der Datenbank exportiert, um sie weiter zu verarbeiten. Alle Daten wurden pseudonymisiert gespeichert.

#### **3.5.1 NeuroDerm**

Der Neuroderm-Fragebogen wurde von Ständer und Kollegen entwickelt und umfasst Fragen und Beschreibungen, die als klinisch relevant für den chronischen Pruritus gelten. Er besteht aus Fragen zum Beginn und Verlauf des Pruritus und Fragen zu spezifischen Pruritus-Charakteristika (Lokalisation, Intensität, Qualität) [102].

#### **3.5.2 Brief Pain Inventory (BPI)**

Das „Brief Pain Inventory“, das früher als „Brief Pain Questionnaire“ [149] bekannt war, wurde ursprünglich zur Beurteilung von Krebschmerzen entwickelt. Inzwischen wird er auch als allgemeiner Schmerzfragebogen für andere chronische Schmerzzustände verwendet [150]. Er ist in einer kurzen (neun Items) und einer langen (17 Items) Form erhältlich. Die BPI-Kurzform ist die am häufigsten verwendete und wurde auch in dieser Arbeit gewählt.

Das erste, fakultative Item ist eine Screening-Frage zu den Schmerzen des Befragten am Tag der Testung. Der Fragebogen besteht aus Schmerzzeichnungen, vier Skalen zur Schmerzintensität (schlimmster Schmerz, geringster Schmerz, durchschnittlicher Schmerz, Schmerz im Moment), zwei zur Schmerzbehandlung oder -medikation und einer zur Schmerzinterferenz mit sieben Unteritems (allgemeine Aktivität, Stimmung, Gehfähigkeit, normaler Gang, Beziehungen zu anderen Menschen, Schlaf und Lebensfreude).

Der BPI misst die Intensität von Schmerzen und dessen Interferenz mit Aktivitäten des täglichen Lebens und der Stimmung [151].

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

### 3.5.3 Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)

Zur Erfassung der Symptome und Charakteristika der neuropathischen Schmerzen wurde der Fragebogen NPSI verwendet [73]. Der NPSI umfasst 12 Items, die eine Unterscheidung und Quantifizierung von fünf verschiedenen, klinisch relevanten Eigenschaften neuropathischer Schmerzen ermöglichen. Hierbei werden Spontanschmerzen, Schmerzattacken, evozierte Schmerzen (Hyperalgesie) und Parästhesien/Dysästhesien erfasst. Die durchschnittliche Intensität jedes dieser Items soll während der letzten 24 Stunden auf einer numerischen Skala von 0 bis 10 angegeben werden, wobei 0 für "keine Schmerzen" und 10 für "die stärksten vorstellbaren Schmerzen" steht. Zwei zusätzliche Items bewerten den zeitlichen Umfang der Spontanschmerzen (die Anzahl der Stunden während der letzten 24 Stunden) und die Häufigkeit von paroxysmalen Schmerzen (die Anzahl der Paroxysmen während der letzten 24 Stunden).

### 3.5.4 Hospital Anxiety and Depression Skala (HADS)

Die HADS wurde 1983 von Zigmond und Snaith [152] entwickelt, um die Häufigkeit von Angststörungen und Depressionen bei Patienten zu screenen. Er wurde in eine Angst-Subskala (HADS-A) und eine Depressions-Subskala (HADS-D) unterteilt, die je sieben Items enthalten. Ursprünglich wurde die HADS entwickelt, um das emotionale Leiden von Patienten in nicht-psychiatrischen Einrichtungen zu erfassen, indem die beiden häufigsten Distress-Komponenten ermittelt wurden, Angst und Depression. Um die Sensitivität für medizinische Erkrankungen zu verbessern, werden schwerwiegende psychopathologische Symptome in der HADS nicht erfasst. Somit wird die HADS nicht zur Erkennung psychiatrischer Störungen empfohlen [153]. Als pathologisch gelten Werte >10 für Angst oder Depression [154].

### 3.5.5 State and Trait Anxiety Scores (STAI)

Mit Hilfe dieses Fragebogens wurden Informationen zum Angsterleben der Patienten (STAI-State, Momentanangst) und Angst als Persönlichkeitsmerkmal (STAI-trait, Dispositionsangst) erhoben. Beider Varianten des STAI sind Fragebögen zur Selbstbeschreibung und umfassen je 20 Fragen. Dabei sind zehn Fragen Richtung Angst formuliert (z.B. „Ich fühle mich angespannt“, „Ich bin nervös“, „Ich bin besorgt“), zehn Fragen sind Richtung Angstfreiheit formuliert (z.B. „Ich bin ruhig“, „Ich bin zufrieden“, „Ich fühle mich geborgen“). Der Patient bewertet die jeweilige Aussage anhand einer vierstufigen Skala, die von „überhaupt nicht“ über „ein wenig“ und „ziemlich“ bis zu „sehr“ reicht [159].

Bei beiden STAI-Versionen werden die Summenwerte mittels einer standardisierten Schablone gebildet. Die Werte variieren von 20 bis 80 Punkten pro Fragebogen. Auf die Auswertung eines Fragebogens wurde verzichtet, wenn mehr als zwei Fragestellungen

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

unbeantwortet blieben. Bei ein oder zwei unbeantworteten Fragestellungen wurde eine Schätzung des Summenwertes vorgenommen, wie es im Manual des STAI empfohlen wird. Die STAI-Werte werden üblicherweise als "keine oder geringe Angst" (20-37), "mäßige Angst" (38-44) und "hohe Angst" (45-80) bewertet [160].

### **3.5.6 Gesundheitsrelevante Lebensqualität (Short Form) SF-12**

Der SF-12 [157] ist ein zwölf Punkte umfassender Fragebogen zur gesundheitsrelevanten Lebensqualität der Patienten. Die kurze Version wird oft angewandt, da sie ähnlich valide Ergebnisse für die körperliche und geistliche Gesundheit liefert [158]. Der Fragebogen besteht aus einer allgemeinen Frage zur Gesundheitswahrnehmung, zwei zur physischen Gesundheit, zwei zur physisch-bedingten Rollenfunktion, zwei zu körperlichen Schmerzen, eine Frage zur Vitalität, eine zur mentalen Gesundheit sowie zwei Fragen zur eingeschränkten emotional-bedingten Rollenfunktion.

### **3.5.7 Pain Catastrophizing Scale (PCS)**

Die PCS reflektiert vergangene schmerzhaft Erfahrungen [155]. Insgesamt besteht sie aus 13 Fragen, die Gedanken und Gefühle zur Schmerzerfahrung erfassen. Die Intensität jedes Erlebnisses wird auf einer 5-Punkte-Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (ständig) bewertet. Insgesamt kann ein Wert von 52 erreicht werden. Werte über 30 weisen auf ein klinisch relevantes Ausmaß an Schmerzkatastrophisierung hin. Die PCS ist in drei Unterskalen unterteilt: Magnifikation, Grübeln und Hilflosigkeit.

Die Skala wurde als Selbstaufkunftsinstrument entwickelt [155]. Die Ergebnisse der ersten Entwicklungs- und Validierungsstudien zeigten, dass die PCS ein valides Messinstrument für Schmerzkatastrophisierung bei Patienten mit chronischen Schmerzen ist [156].

## **3.6 Elektrophysiologische Diagnostik**

Die motorische Neurographie wurde am Nervus Ulnaris und Nervus Tibialis und die sensorische Neurographie am Nervus Ulnaris und Nervus Suralis unilateral in einem warmen Raum mit Standardmethoden durchgeführt [30]. Die erhobenen Daten wurden mit den Referenzwerten des elektrophysiologischen Labors der Klinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz verglichen (ergänzende Tabelle 1 im Anhang). In Übereinstimmung mit den EFNS/PNS-Kriterien [161 162] wurden axonale Veränderungen als Verringerung der Amplitude (gemessen von der Grundlinie bis zum ersten negativen Peak) des Muskelsummenaktionspotenzials (CMAP) oder des sensorischen Nervenaktionspotenzials (SNAP) unter der unteren Grenze der Normwerte definiert.

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

Die quantitative sensorische Testung wurde einseitig gemäß dem zuvor veröffentlichten Protokoll des Deutschen Forschungsverbunds Neuropathischer Schmerz (DFNS) [54] am distalen lateralen Bein (Testbereich) und an der ipsilateralen Wange (Kontrollbereich) durchgeführt. Die Testbatterie für die QST kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

#### **Detektion der thermischen Schwellen und Schmerzschwellen:**

- Test der Kaltschwelle (CDT = cold detection threshold)
- Test der Warmschwelle (WDT = warm detection threshold)
- Test der thermischen Unterschiedsschwelle (TSL = thermal sensory limen)
- Paradoxe Hitzeempfindung (PHS = paradoxical heat sensations)
- Test der Kälteschmerzschwelle (CPT = cold pain threshold)
- Test der Hitzeschmerzschwelle (HPT = heat pain threshold)

#### **Detektion mechanischer Schwellen und Schmerzschwellen**

- Taktile Detektionsschwelle (MDT = mechanical detection threshold)
- Mechanische Schmerzschwelle (MPT = mechanical pain threshold)
- Mechanische Schmerzsensitivität (MPS= mechanical pain sensitivity)
- Dynamische mechanische Allodynie (DMA=dynamic mechanical allodynia)
- Wind-up (WUR = Wind-up-Ratio)
- Vibrationsschwelle (VDT = vibration detection threshold)
- Druckschmerzschwelle (PPT = pressure pain threshold)

#### **3.7.1 Detektion thermischer Schwellen und Schmerzschwellen**

Die Detektion der thermischen Schwellen wurden mit dem Thermotester Typ TSA-II (MEDOC Ltd., Israel) durchgeführt. Die Kontaktfläche der Thermode (Peltier-Element) betrug 3 x 3 cm und die Basistemperatur 32°C. Die Temperaturwahrnehmungsschwellen wurden mittels Grenzwertmethode ermittelt, indem der Proband eine Rampe kontinuierlicher auf- und absteigender Temperaturstimuli durch Drücken einer Stopp-Taste beendete. Aus Sicherheitsgründen schaltet das Gerät bei 4°C sowie 50°C automatisch ab. Die thermische Schwelle wurde aus den Werten von drei Messungen ermittelt. Vor der eigentlichen Durchführung des Tests wurde der Proband ausführlich instruiert sowie eine Probetestung unternommen.

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

### **Test der Kaltschwelle (cold detection threshold)**

Die Untersuchung begann mit der Messung der Detektionsschwellen für kalte Reize. Ausgehend von der Basistemperatur von 32°C kühlte sich die Thermode mit einer Geschwindigkeit von 1°C/s ab. Der Proband wurde aufgefordert, sofort auf die Stopp-Taste zu drücken, wenn er erstmals eine Veränderung der Temperatur in Richtung "kalt" fühlte. Die Thermode erwärmte sich daraufhin wieder auf die Basistemperatur von 32°C. Diese Prozedur wurde insgesamt drei Mal wiederholt.

### **Test der Warmschwelle (warm detection threshold)**

Es folgte analog die Messung der Detektionsschwellen für warme Reize (WDT = warm detection threshold). Ausgehend von der Basistemperatur von 32°C erwärmte sich die Thermode mit der Geschwindigkeit von 1°C/s. Der Proband wurde angewiesen, sofort die Stopp-Taste zu drücken, wenn er erstmals eine Veränderung der Temperatur in Richtung "warm" fühlte. Die Thermode kühlte sich daraufhin wieder auf die Basistemperatur von 32°C ab. Diese Prozedur wurde insgesamt drei Mal wiederholt.

### **Test der thermischen Unterschiedsschwelle (thermal sensory limen)**

Im Anschluss erfolgte die Bestimmung der thermischen Unterschiedsschwelle (TSL). Hierbei wurden dem Probanden alternierende kalte und warme Stimuli dargeboten. Der Aufbau war wie bei CDT und WDT, nur, dass nach der ersten Detektion einer Wahrnehmung durch den Probanden (Stopp Taste) die Thermode nicht zur Basistemperatur 32°C zurückkehrte und dort verharrte sondern sich die Temperatur weiter in Richtung des alternativen Stimulus veränderte, bis dieser dann wahrgenommen wurde. Insgesamt wurden sechs verschiedene Temperaturdurchläufe untersucht.

### **Paradoxe Hitzeempfindung (paradoxical heat sensations)**

Im Rahmen der TSL wurde der Proband bei jedem Drücken der Stopp-Taste gebeten anzugeben, ob die vorausgegangene Temperaturveränderung als warm oder kalt empfunden wurde. Eine "warme", "heiße" oder "schmerzhaft heiße" Empfindung beim Abkühlen der Haut wurde als paradoxe Hitzeempfindung (PHS = paradoxical heat sensations) erfasst.

### **Test der Kälteschmerzschwelle (cold pain threshold)**

Bei diesem Test kühlte sich die Thermode mit einer Geschwindigkeit von 1°C/s ab. Der Proband wurde instruiert, dass zur Wahrnehmung von "Kälte" eine zweite Wahrnehmung von "Schmerz" hinzukäme und er sofort die Stopp-Taste drücken sollte, sobald er die erste schmerzhaft empfundene Wahrnehmung verspürte. Aus Sicherheitsgründen brach das Gerät bei 4°C ab

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

und kehrte zur Basistemperatur zurück. Die Thermode erwärmte sich daraufhin wieder auf die Basistemperatur von 32°C. Diese Prozedur wurde insgesamt drei Mal wiederholt.

### **Test der Hitzeschmerzschwelle (heat pain threshold)**

Die Hitzeschmerzschwellen (HPT) wurden am Ende der thermischen Testung ermittelt. Analog erwärmte sich die Thermode mit einer Geschwindigkeit von 1°C/s. Der Proband wurde angewiesen, bei der zur "Hitze" hinzukommenden Wahrnehmung von "Schmerz" sofort die Stopp-Taste zu drücken. Die Thermode kühlte sich daraufhin wieder auf die Basistemperatur von 32°C ab. Aus Sicherheitsgründen brach das Gerät bei 50°C ab und kehrte zur Basistemperatur zurück. Diese Prozedur wurde insgesamt drei Mal wiederholt.

## **3.7.2 Detektion mechanischer Schwellen und Schmerzschwellen**

### **Taktile Detektionsschwelle (mechanical detection threshold)**

Zur Messung der taktilen Detektionsschwelle (MDT) diente ein Satz standardisierter von Frey Filamente (Opti-Hair2, MARSTOCKnervtest, Marburg, Deutschland). Es handelte sich hierbei um Glasfaserfilamente, deren Kontaktfläche von einheitlicher Größe ( $< 1 \text{ mm}^2$ ) war. Die Kontaktfläche war abgerundet, um scharfe Kanten zu vermeiden, die eine Aktivierung von Nozizeptoren hervorrufen würden. Die Filamente wurden mit einer Kontaktzeit von 1-2 Sekunden auf die Haut aufgesetzt, bis sie sich durchbogen. Dadurch konnten Stimulationen mit 0,25mN, 0,5 mN, 1 mN, 2 mN, 4 mN, 8 mN, 16 mN, 32 mN, 64 mN, 128 mN und 256 mN erzeugt werden. Die taktile Detektionsschwelle wurde durch die Grenzwertmethode ermittelt. Der Proband wurde instruiert, bei jeder wahrgenommenen Berührung mit einem "Ja" zu antworten. Dem Probanden wurden die taktilen Reize in fünf Serien auf- und absteigender Stimulusintensitäten dargeboten. Die Untersuchung begann mit einer Intensität von 16 mN. Anschließend wurde das von Frey Filament mit der jeweils nächst-niedrigeren Intensität aufgebracht, bis der Proband nichts mehr spürte. Dieser Wert war der erste unterschwellige Wert. Es erfolgte daraufhin eine Umkehrung der Applikationsreihenfolge, bei der die jeweils nächst-höhere Intensität verwandt wurde, bis der Proband eine wahrgenommene Berührung angab. Dieser Wert war der erste überschwellige Wert. Es ergaben sich auf diese Weise jeweils fünf unterschwellige und fünf überschwellige Werte, deren geometrischer Mittelwert die taktile Detektionsschwelle darstellte.

### **Mechanische Schmerzschwelle (mechanical pain threshold)**

Für die Bestimmung der mechanischen Schmerzschwelle (MPT) diente ein Satz von sieben PinPrick Stimulatoren, die jeweils mit einem Gewicht versehen war. Als mechanische Schmerzschwelle wurde die erstmalige Empfindung einer stechenden/spitzen Qualität der

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

Stimulation definiert. Die Nadelreizstimulatoren hatten die Stärken 8 mN, 16 mN, 32 mN, 64 mN, 128 mN, 256mN und 512 mN, die Kontaktfläche war 0,2 mm Durchmesser. Die mechanische Schmerzschwelle wurde durch eine modifizierte Grenzwertmethode ermittelt. Der Proband wurde instruiert, jede empfundene Hautberührung mit stechender Qualität als "spitz" und jede empfundene Hautberührung ohne stechende Qualität als "stumpf" zu bezeichnen. Dem Probanden wurden die mechanischen Reize in fünf Serien auf- und absteigender Stimulusintensitäten dargeboten. Die Untersuchung begann mit einer Intensität von 8 mN. Diese Kraft wurde für gewöhnlich als "stumpf" empfunden. Anschließend wurde der Reizstimulator mit der jeweils nächst-höheren Intensität benutzt, bis der Proband eine Empfindung mit "spitzer" Qualität angab. Dieser Wert war der erste überschwellige Wert. Es erfolgte nun eine Umkehrung der Applikationsreihenfolge, bei der die jeweils nächst-niedrigere Intensität aufgebracht wurde, bis der Proband eine Empfindung mit "stumpfer" Qualität angab. Dieser Wert war der erste unterschwellige Wert. Es ergaben sich auf diese Weise jeweils fünf unterschwellige und fünf überschwellige Werte, deren geometrischer Mittelwert die individuelle mechanische Schmerzschwelle darstellte.

### **Mechanische Schmerzsensitivität (mechanical pain sensitivity) und dynamische mechanische Allodynie (dynamic mechanical allodynia)**

Die Untersuchung der mechanischen Schmerzsensitivität (MPS) und dynamisch-mechanischen Allodynie (DMA) erfolgte ebenfalls durch die Anwendung der PinPricks und dazwischen nicht nozizeptiven Reizen wie Q-Tip (Kraftausübung von 100 mN), Wattebausch (3 mN) und Pinsel (200-400 mN). Die Schmerzintensitäten wurden wiederum durch den Patienten in Form einer numerischen Ratingskala angegeben (NRS; numeric rating scale; 0 = kein Schmerz; 100 = maximal vorstellbarer Schmerz).

### **Wind-up Ratio (WUR)**

Zur Bestimmung des Wind-up Phänomens diente der PinPrick mit der Stimulusintensität 256 mN. Das Wind-up Phänomen ist die Empfindung nach einer Reizserie durch diesen PinPrick. Die Empfindung wurde anhand einer numerischen Skala (NRS 0-100) gemessen. Zuerst wurde ein Einzelreiz mit einem Nadelreizstimulator von 256 mN bzw. 128mN für das Gesicht appliziert und geratet. Im Abstand von mindestens zehn Sekunden erfolgte eine Reizserie mit zehn Einzelreizen innerhalb desselben Hautareals (1cm<sup>2</sup>). Im Anschluss erfolgte eine Beurteilung der Empfindungsstärke für den letzten Reiz mithilfe der NRS. Diese Prozedur wurde fünf Mal wiederholt. Die WUR war der Quotient aus den Mittelwerten für die Reizserien und den Mittelwerten für die Einzelreize.

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

### **Vibrationsschwelle (vibration detection threshold)**

Zur Untersuchung der Vibrationsschwelle (VDT) wurde eine Stimmgabel mit einer Frequenz von 64 Hz sowie einer Skala von 8/8 verwendet. Als Vibrationsschwelle galt die zuletzt wahrgenommene Vibration bei nachlassender Schwingung der Stimmgabel. Die Stimmgabel wurde schwingend auf einen knöchernen Vorsprung (Malleolus internus, Wangenknochen) aufgesetzt. Diese Untersuchung wurde drei Mal wiederholt und gemittelt.

### **Druckschmerzschwelle (pressure pain threshold)**

Die Messung der Druckschmerzschwelle (PPT) erfolgte mit einem Algometer Typ II von SOMEDIC, Sollentuna, Sweden, mit einer Kontaktfläche von 1 cm<sup>2</sup>. Es konnten Kräfte bis zu 20 kg, entsprechend 2000 kPa beziehungsweise 200N, appliziert werden. Dabei wurde der Stimulator auf der Test- und Kontrollseite über definierten Muskeln aufgesetzt. Die Druckschmerzschwelle ergab sich aus einer Rampe kontinuierlicher Intensitätssteigerung um 0,5 kg/s. Der Proband wurde instruiert, sofort "Jetzt" zu sagen, sobald zur Wahrnehmung von Druck das Gefühl eines "Stechens" oder eines "ziehenden Schmerzes" hinzutrat. Die Untersuchung wurde drei Mal wiederholt und gemittelt.

## **3.8 Hautstanzbiopsien**

Die Hautstanzbiopsien wurden gemäß dem Konsensuspapier der European Federation of Neurological Societies [58] 10 cm proximal des lateralen Malleolus (s. Abbildung 1) und 20 cm distal der Spina iliaca mit einer 6-mm-Einweg-Stanzbiopsie nach subkutaner Lokalanästhesie mit 1-2ml Lidocain-HCl 2% Injektionslösung (20mg/ml) entnommen. Alle Hautproben wurden zur Quantifizierung der intraepidermalen Nervenfaserdichte (IENFD) nach einem zuvor veröffentlichten Protokoll [163] untersucht. Die Hautbiopsien wurden im Rahmen der Kooperation für "PruSearch" in das neurohistologische Labor der Klinik für Neurologie in Würzburg geschickt und dort ausgewertet.



Abbildung 1 Entnahme der Hautbiopsie unter sterilen Bedingungen vom distalen lateralen Unterschenkel mittels einer Hautstanze.

## **3.9 Iontophorese mit Histamin und Messung des neurogenen Flares**

### **3.9.1 Neurogene Flare Reaktion**

Die neurogene Flare Reaktion ist ein physiologisches Phänomen, das nach der Erregung von C-Fasern durch äußere Reize auftritt. Nach Applikation eines noxischen oder chemischen Reizes auf der Haut erfolgt die Depolarisation des Axons, welche zunächst orthodrom zum Soma des nozizeptiven Neurons verläuft. Beim Erreichen von axonalen Verzweigungen kommt es zur Erregung von Axonkollateralen [164]. Somit erfolgt parallel dazu eine Fortleitung des Impulses in antidromer Richtung mit darauffolgender Erregungsausbreitung zurück in die Peripherie [165]. Bereits 1927 [166] beschrieb Sir Thomas Lewis eine nach Verletzung aufgetretene Rötung der Haut im Umkreis von mehreren Zentimetern um die Verletzungsstelle, welche als Bestandteil der Entzündungsreaktion gewertet wurde. Mittlerweile ist bekannt, dass die Stimulation durch noxische Reize zu einer Depolarisation der terminalen Endigungen führt und eine Freisetzung von Neuropeptiden wie Substanz P (SP), neurokinin A (NKA) und calcitonin gene-related peptide (CGRP) provoziert [167].

2004 untersuchten Krämer et al. [164] die Abhängigkeit elektrisch induzierter Axonreflexantworten bei der diabetischen Small-Fiber-Neuropathie und zeigten, dass der Flare in menschlicher Haut von verschiedenen Faktoren abhängt. Neben der Stimulationsart (mechanisch, chemisch [z.B. Histamin], elektrisch) scheint der Flare ebenso von der Integrität der primär afferenten Neurone abzuhängen. Daher ist die Analyse der neurogenen Flare Reaktion ein Test für die periphere C-Faser-Funktion [168]. Die Analyse der neurogenen Flare Reaktion wurde als nicht-invasive Methode zum Nachweis einer Beeinträchtigung der C-Fasern bei Patienten mit peripheren Neuropathien bisher vor allem im Rahmen von Forschungsprojekten eingesetzt [169 170].

In der menschlichen Haut wurden mehrere Subpopulationen von kutanen C-Fasern identifiziert [171]. Eine Unterpopulation der mechanisch unempfindlichen C-Nozizeptoren reagiert stark auf Applikation von Histamin und der Flare zeigt einen zeitlichen Verlauf, der mit den Juckreizempfindungen der Probanden übereinstimmt [107]. Histamin Iontophorese stimuliert die C-Fasern und führt zu signifikantem Flare. Die Dysfunktion der C-Fasern geht mit einer Reduktion der Größe des Flares einher [164].

### **3.9.2 Iontophorese**

Die Iontophorese eines geladenen Moleküls hängt von der Ladung (Stromstärke und Dauer) ab [172]. Zur Induktion des Flares wurde Histamindichlorid in destilliertem Wasser (1%ige

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

Lösung) mit Hilfe einer Stabelektrode anodal (1mA, 20 Sekunden) in die Haut iontophorisiert [170]. Die Stimulation erfolgte am Unterschenkel im Innervationsgebiet der kutanen Äste des N. peroneus communis.

Die Patienten/ Probanden lagen in einer Untersuchungsliege und wurden darauf hingewiesen, das untersuchte Bein während der Untersuchung nicht zu bewegen, um Artefakte bei der Messung zu vermeiden.

### 3.9.3 Histamin

Histamin ist eine stickstoffhaltige Substanz, die eine wichtige Rolle beim Juckreiz spielt. In der Haut wird es hauptsächlich von Mastzellen produziert. Histamin kann Histamin-Typ-1-Rezeptoren (H1) auf juckreizspezifischen Fasern direkt stimulieren. Daher kann die Injektion bzw. die iontophoretische Einlieferung von Histamin in die Haut ein juckendes Gefühl hervorrufen.

Der durch Histamin ausgelöste Juckreiz hat einige Merkmale. Der Juckreiz beginnt 30-45 Sekunden nach der Injektion und erreicht nach zwei Minuten seinen Höhepunkt; danach geht er langsam zurück [173]. Histamin-induzierter Juckreiz geht mit einer Quaddel und einem Flare einher, der sich etwa acht Minuten nach der Applikation entwickelt. Die Quaddel ist eine direkte Reaktion der H1-Rezeptoren auf Mastzellen auf das Histamin [174] und das Flare ist eine Folge der Neuropeptidfreisetzung aus den Histamin sensitiven Fasern (s. Abbildung 2). Histamin ist der Hauptauslöser für Juckreiz bei den meisten Formen der Urtikaria, Insektenstichreaktionen, kutaner Mastozytose und medikamenteninduzierten Hautausschlägen [175].

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

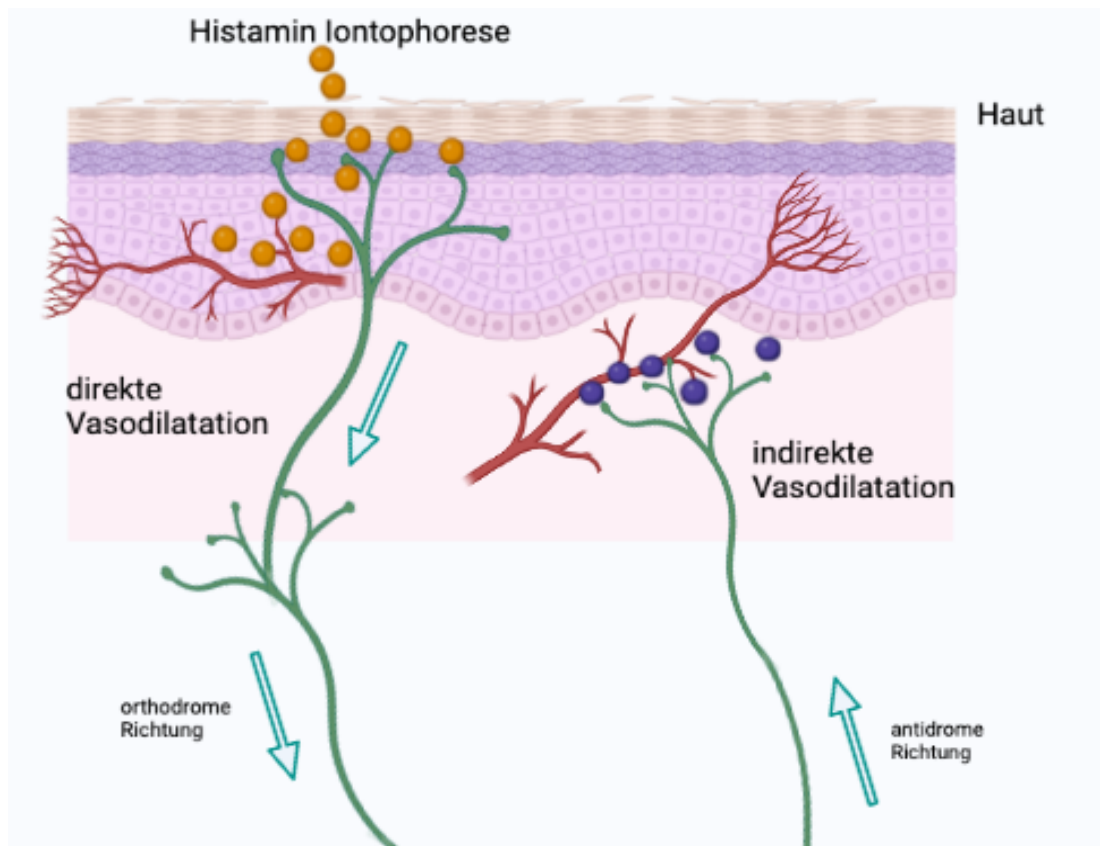


Abbildung 2 Schematische Darstellung des Konzepts der direkten und indirekten Vasodilatation als Folge der Iontophorese mit Histamin. Nach dem Transport des Histamins in die Haut mittels Iontophorese erfolgt zuerst eine direkte Vasodilatation und die Richtung der Erregungsausbreitung ist orthodrom, also von der Peripherie in das Soma des sensorischen Neurons im Hinterwurzelganglion und dann in das zentrale Nervensystem, wo die Empfindung wahrgenommen wird. Es kommt jedoch gleichzeitig zu einer antidromen Erregungsausbreitung zurück in die Peripherie. In den Axonterminalen kommt es dann zur Freisetzung von Neuropeptiden (CGRP und Substanz P) (violette kleine Kugel), welche die sogenannte neurogene Entzündung auslösen, die aus einer Dilatation der Arteriolen und zu einer Plasmaextravasation aus den Venolen besteht. Die neurogen ausgelöste Vasodilatation wird auch als Axonreflexerythem bezeichnet. Bild mit dem Software BioRender® gezeichnet

### 3.9.4 Auswertung des Flare Areals

Die Größe des Flare Areals wurde mit dem Laser Doppler Imager (LDI) (Moore, London, UK) Anwendung (s. Abbildung 2) erfasst. Mit dieser Methode ist es möglich, den Blutfluss in der obersten Hautschicht zu messen. Das Prinzip der LDI beruht auf dem Doppler Effekt, welcher in der Medizin auch bei der Dopplersonographie zur Messung von Strömungsgeschwindigkeiten in Gefäßen angewandt wird. Bei dem Doppler Effekt handelt es sich um ein physikalisches Prinzip. Man versteht darunter die Frequenzverschiebung einer Welle, die erzeugt wird, wenn eine Relativgeschwindigkeit zwischen Wellenquelle und Wellenempfänger besteht. Die Frequenzänderung ist dabei proportional zur Relativgeschwindigkeit. Die Wellenquelle ist das Lasergerät, das einen Laserstrahl aussendet. Die Grenzfläche, an der der Laserstrahl reflektiert wird, sind die Erythrozyten. Da diese eine Relativbewegung zur Laserquelle ausführen, kommt es zu einer Frequenzverschiebung des Laserlichts. Dabei ist die Änderung der Frequenz abhängig von der ausgesendeten Frequenz und der Geschwindigkeit der Erythrozyten. Das umgebende Gewebe - wie Gefäße oder die

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

Hautschicht - ist statisch und ändert so die Frequenz des reflektierten Laserlichts nicht. Das Laser Doppler Gerät sendet den Laserstrahl aus und misst Intensität und Frequenz des reflektierten Lichts. Dadurch lässt sich semiquantitativ auf die Durchblutung schließen. Die errechneten „Flux“-Daten stellen eine Variable dar, welche sich aus der Anzahl der Erythrozyten und ihrer mittleren Geschwindigkeit in einem bestimmten Areal der Haut ergibt. Durch ein bewegliches Spiegelsystem wird der Laser zeilenförmig über das zu messende Hautareal geführt und die Einzelmessungen dann zu einem zweidimensionalen Bild zusammengesetzt, das die Hautdurchblutung in Falschfarben anzeigt.

Aus einer Entfernung von 50 cm scannte der Laser eine rechteckige Hautfläche in Umgebung der Iontophorese. LDI-Scans (256\*256 Pixel; Scan-Auflösung, 4ms/Pixel; Abstand von der Haut 50cm) wurden zu Beginn vor der Stimulation und 2, 6, 10, 14 und 18 Minuten nach der Iontophorese aufgenommen (Abbildung 4). Fläche und Intensität des Flares wurden mit Hilfe einer speziellen Software (Moor LDI V5 Software) analysiert. Die Fläche des Areals wurde durch die Anzahl der Pixel (0,22 mm/Pixel) bestimmt, in denen der Blutfluss im Flare den Blutfluss außerhalb um zwei Standardabweichungen überstieg. Die Durchführung der Messung lief automatisiert ab.

Die Auswertung der Bilder erfolgte mit der Software moorLDI Image Processing Measurement V5. Die Größe der neurogenen Flare-Reaktion wurde im Anschluss an die Messungen ermittelt. Die Flare-Fläche wurde als Anzahl der Pixel definiert, deren Intensität (Flux) den mittleren Flux des Baseline-Bildes (vor der Stimulation) um zwei Standardabweichungen überstiegen [176]. Für die Bestimmung der Intensität des Flares wurden Größe und Flux multipliziert.



Abbildung 3 Laser Doppler Imager Moor LDI-MS2

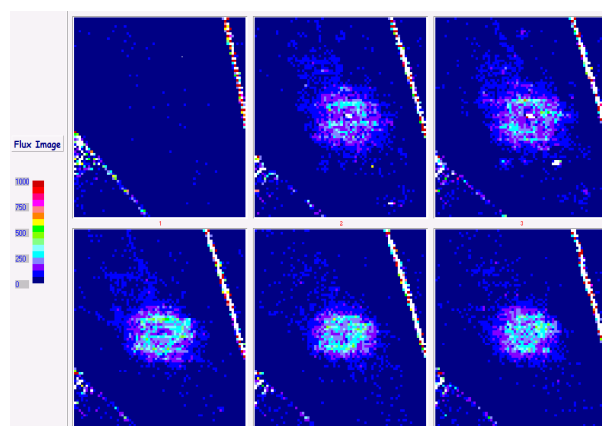


Abbildung 4 Axonreflexflare Reaktion, das erste Foto ist die Messung der naiven Haut, im Anschluss erfolgte die Histamin Iontophorese für 20 sek, und das zweite Foto wurde eine Minute und 40 Sek nach der Iontophorese aufgenommen. Der Rhythmus war danach 1 Foto/alle 3 Minuten

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

### 3.9.5 Erfassung der Alloknesis

Die Alloknesis (griechisch „Άλλο“ = anders, „κνησμός“ = *Juckreiz*) wurde bereits 1938 von Bickford beschrieben [177]. Er beobachtete, dass in der unmittelbaren Umgebung eines Juckreizreizes (z.B. einer Histamin-Hautpunktion) ein Bereich entsteht, in dem eine harmlose mechanische Stimulation Juckreiz hervorruft. Er bezeichnete dieses Phänomen als "juckende Haut". Der Bereich der Alloknesis wurde in diesem Experiment durch sanftes Streichen mit einem weichen Wattebausch über die umgebende Haut ermittelt.

Angesichts der Ähnlichkeiten zwischen Pruritus und Schmerz ist es naheliegend anzunehmen, dass Alloknesis und Allodynie ähnliche Mechanismen haben [112 138 178]. Eine Alloknesis tritt in der Regel an der Stelle des Juckreizes und in der unmittelbaren Umgebung der Juckstelle auf. Mechanistisch gesehen gibt es zwei sich potenziell überschneidende Sensibilisierungsprozesse: Sensibilisierung von Rückenmarksneuronen (zentrale Sensibilisierung) und Sensibilisierung peripherer Neurone (periphere Sensibilisierung).

In einem Zustand der zentralen Juckreiz-Sensibilisierung reagieren prurizeptive spinothalamische Neurone stärker auf normalen Input von primären Afferenzen inklusive niederschwelliger Mechanorezeptoren, die bei Berührung (Alloknesis) aktiviert werden und auf die spinothalamischen prurizeptiven Neurone konvergieren [179 180]. Die entsprechenden Schmerzphänomene, Allodynie und mechanische Hyperalgesie, beruhen ebenfalls auf einer Sensibilisierung spinothalamischer Neurone [181 182]. Für Allodynie und Hyperalgesie ist bekannt, dass im Gesunden nozizeptiver Input eine segmental begrenzte, heterosynaptische spinale Sensibilisierung induziert, die beides erklärt. Bei anhaltenden Schmerzen, wahrscheinlich gilt dies ebenso bei Pruritus, finden sich jedoch zusätzlich periphere und supraspinale Sensibilisierungsvorgänge [183 184].

Bei den Histaminexperimenten wurden die Probanden, am Ende der Messung des Flare-Areals gebeten, die Intensität ihrer histamininduzierten Juckreizempfindungen im zeitlichen Abstand von drei Minuten auf einer Ratingskala von 0-10 auszudrücken. Hier wurde 0 als "keine Juckreizempfindung" definiert und 10 als "maximale Juckreizempfindung". Am Ende der Bestimmung des Flare-Areals mit dem LDI (s.o.) dehnte sich der juckende Bereich in alle Richtungen aus. Ausgehend von einem Abstand von 20 cm von der Stelle der Histaminapplikation wurde ein Wattebausch leicht in zentripetaler Richtung über die Haut geführt. Auf diese Weise wurde die Grenze der juckenden Hautregion aus vier verschiedenen Richtungen bestimmt. Aus allen vier Messungen wurde ein Mittelwert gebildet und die Fläche

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

wurde dann mit der Kreisformel berechnet (Abbildung 5). Der Radius dieses "Kreises" war die Hälfte des Mittelwerts der vertikalen und horizontalen Distanz des Alloknesereals.

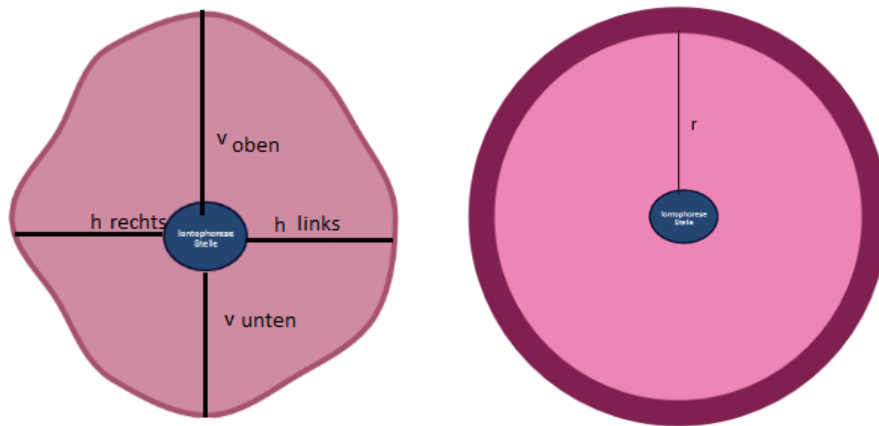


Abbildung 5 Auf der linken Seite der Abbildung ist eine hypothetische Bezeichnung des Flare-Bereichs mit der Iontophorese-Stelle in der Mitte zu sehen. Zu Vergleichszwecken wurde die Annahme getroffen, dass sie einem Kreis ähnelt. Der Radius des Kreises wurde als Mittelwert aus dem vertikalen und horizontalen Abstand berechnet:  $r = [(vertikal\ oben + vertikale\ unten) / 2 + (horizontal\ links + horizontal\ rechts)] / 4$

### 3.10 Datenanalyse

Die statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS statistics, Version 23.0 und GraphPad Prism 9 für Windows durchgeführt. Das Niveau der statistischen Signifikanz wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt. Die Daten wurden mit dem Shapiro-Wilks Test und durch visuelle Inspektion ihrer Verteilung auf Normalität geprüft. Normalverteilte Daten wurden als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) angegeben. Daten, die nicht normalverteilt waren, wurden als Median und Minimum-Maximum oder Spannweite angegeben. Daten, die normalverteilt waren, wurden zwischen den vier Gruppen (Kontrollen und drei Patientengruppen) mit einer univariaten bzw. multivariaten Varianzanalyse und Zwischengruppenvergleiche mit Tukey post-hoc Test verglichen. Nicht normal-verteilte Daten wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test und dem Dunn-post-hoc Test analysiert. Zum Vergleich von zwei Gruppen wurden t-Tests für normalverteilte Daten oder der Mann-Whitney-U-Test für nicht normalverteilte Daten angewendet. Spearman-Rho und Pearson-Korrelationsanalysen wurden durchgeführt, um Zusammenhänge zwischen klinischen und histologischen Parametern und neurophysiologischen Daten zu untersuchen. Kategoriale Daten wurden mit dem  $\chi^2$ -Test auf Assoziation analysiert.

Um der Fragestellung der Studie nachzugehen, ob es Unterschiede in der Sensorik von Patienten mit „Schmerzen“ und Patienten mit „Pruritus und Schmerzen“ gibt, wurden die QST Rohwerte beziehungsweise log-transformierten Werte mit einem T-test verglichen. Die QST-Parameter (mit Ausnahme der paradoxen Hitzeempfindungen) als sekundär normal

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

verteilt angesehen, nachdem eine logarithmische Transformation durchgeführt wurde [54]. Insbesondere bei der Testung der dynamischen mechanischen Allodynie (DMA) kommt häufiger der Wert „0“ vor, was sich nicht logarithmisch transformieren lässt. Daher wurde zu allen DMA-Werten vor der logarithmischen Transformation noch eine kleine Konstante addiert (+0,1). Dieses statistische Manöver wird auch als Bartlett-Prozedur bezeichnet. Es dient dem Ziel, keine Nullwerte für die Auswertung logarithmierter Werte zu verlieren [185 186]. Die paradoxen Hitzeempfindungen wurden als Rohdaten analysiert, da die möglichen Werte nur 0,1,2 oder 3 waren. Um die QST-Daten der Patienten mit den Kontrollen vergleichen zu können, wurden die Patienten-Daten mithilfe folgender Formel bezogen auf eine alters/ und geschlechts-gematchte Kontrollgruppe Z-transformiert [187].

$$\mathbf{Z\text{-score} = \mathit{Mittelwert\ einzelner\ Patient} - \mathit{Mittelwert\ gesamte\ Kontrollgruppe} / \mathit{Standardabweichung\ der\ gesamten\ Kontrollgruppe}}$$

Die Darstellung der einzelnen QST-Parameter in einem Z-Wert QST-Profil wurde so angeordnet, dass Werte über Null eine Sensitivitätszunahme bedeuten. Z-Werte unter null zeigen einen Sensitivitätsverlust an. Negative Z-Werte entsprechen somit sensiblen Minuszeichen. Die gesunden Kontrollpersonen haben bei dieser Darstellung den Wert 0.

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Klinische und demographische Daten der Gruppen

Insgesamt wurden 64 Patienten (29 Frauen/ 35 Männer) mit Polyneuropathie und 20 gesunde Probanden (10 Männer/ 10 Frauen) rekrutiert. Die Ursachen für periphere Neuropathien waren unterschiedlich, jedoch am häufigsten waren sie idiopathisch und diabetisch bedingt. (s. Tabelle 3).

*Tabelle 3 Ursache der peripheren Neuropathie der eingeschlossenen Patienten*

Ursache	n (Zahl)
idiopathisch	42
diabetisch	10
hereditär	4
autoimmun	2
paraneoplastisch	4
toxisch	2

Die Gruppen waren homogen in Bezug auf Geschlecht (Chi-Quadrat-Test  $p=0,624$ ) und Alter ( $p=0,11$ , univariate ANOVA). Die Patientengruppen waren in Bezug auf die Krankheitsdauer ( $p=0,801$  Kruskal-Wallis Test) ebenfalls homogen. Der ODSS-Score, welcher hauptsächlich motorische Einschränkungen erfasst, war bei allen Patienten niedrig (s. Tabelle 4). Der Gesamtscore der TCNS lag bei Patienten mit Schmerzen und Patienten mit Schmerzen und Pruritus über 8 (s. Tabelle 4).

*Tabelle 4 Demographische Daten der eingeschlossenen Patienten und gesunden Probanden. Alle normalverteilten Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Daten, die nicht normalverteilt sind, (hier die Krankheitsdauer in Monaten und der ODSS-Score) werden in Median (minimum-maximum) angegeben.*

	Schmerzen (n=28)	Schmerzen und Juckreiz (n=26)	Keine Schmerzen/kein Juckreiz (n=10)	Gesunde Probanden (n=20)
<b>Alter</b>	55,86 $\pm$ 14,61	56,35 $\pm$ 14,45	55,2 $\pm$ 13,04	47,95 $\pm$ 8,67
<b>Geschlecht (w/m)</b>	15/13	11/15	3/7	10/10
<b>Krankheitsdauer in Monaten</b>	41(5-180)	24(6-216)	78(4-240)	-
<b>ODSS</b>	0(0-4)	0	0(0-1)	0
<b>TCNS</b>	10,18 $\pm$ 5,94	8,96 $\pm$ 3,95	5,33 $\pm$ 3,64	0

Mehr als die Hälfte (54,69%) der Patienten waren bereits mit einem Medikament zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen eingestellt. Diese Medikamente wurden in der Screening Phase dokumentiert und wurden bis zur Studienteilnahme nicht geändert. Die Mehrheit der Patienten, die Medikamente eingenommen hatten (s. Abbildung 6), wurden mit

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

Gabapentinoiden behandelt, gefolgt von trizyklischen Antidepressiva (meist Amitriptylin) und Serotonin - Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer (SNRI; Duloxetin) (Abbildung 6). Medikamenten-Kombinationen wurden auch gegeben.

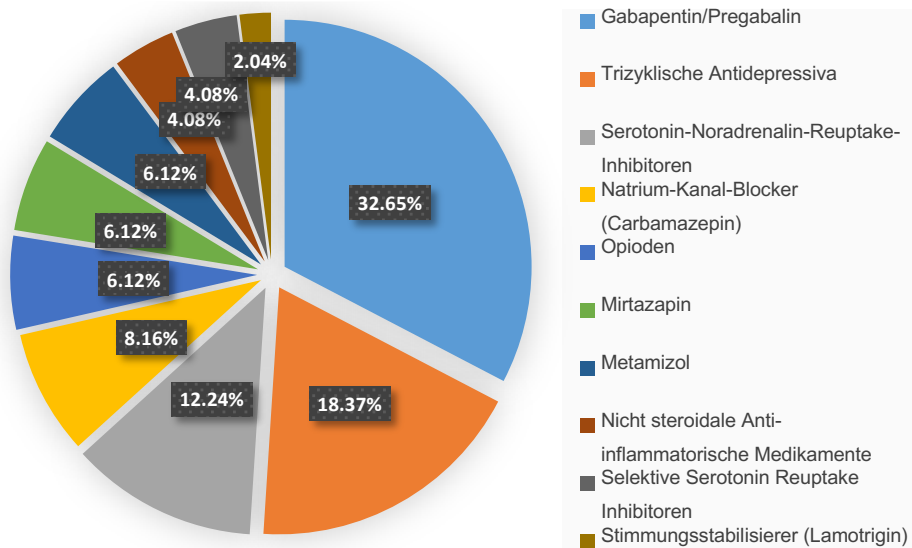


Abbildung 6 Prozentuelle Darstellung der eingenommenen Medikamente zur Behandlung der neuropathischen Schmerzen und des neuropathischen Juckreizes der Patientenkohorte. Die Medikamente wurden in den letzten vier Wochen vor dem Einschluss in die Studie nicht ein/umgestellt.

## 4.2 Ergebnisse der Fragebögen

### 4.2.1 NeuroDerm

Die Patienten wurden instruiert, die Fragen in Bezug auf den neuropathischen Pruritus zu beantworten. In der Auswertung ergab sich, dass der Pruritus bei Patienten mit schmerzhaften Polyneuropathien zu ca. 61% sowohl tagsüber als auch nachts auftrat. Mehr als die Hälfte (ca. 60%) der Patienten dieser Gruppe verspürten täglich Pruritus. Etwa mehr als die Hälfte der Patienten (ca. 55%) beschrieb einen Dauerpruritus und der Rest (ca. 45%) einen attackenartigen Pruritus. Bezüglich des Kratzverhaltens gaben 51,61% der Patienten einen Drang zu kratzen an, das Kratzen linderte allerdings nur bei 17,74% der Patienten den Pruritus und 6,45% der Patienten erklärten, die Haut aufzukratzen. Lediglich 14,54% der Patienten gaben an, dass das Kratzen den Pruritus sogar verstärkte. Die Qualität des neuropathischen Pruritus wurde meistens als „oberflächlich lokalisiert“, als „Kribbeln“ und „nadelstichartig“ sowie „brennend“ beschrieben (s. Abbildung 7).

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
 Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

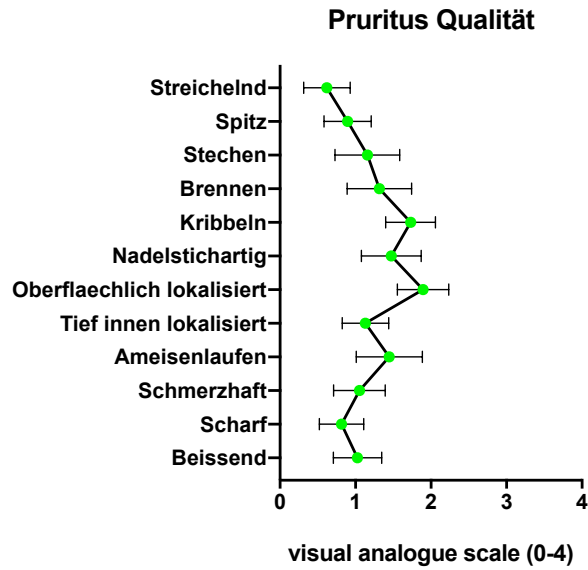


Abbildung 7 Mittlere Sub-Scores der Pruritus-Merkmale, wie sie in Neuroderm-Fragebögen von Patienten mit Pruritus angegeben wurden. Der Kreis steht für den Mittelwert und die Fehlerbalken stehen für das 95% Konfidenzintervall.

Patienten mit neuropathischem Pruritus gaben eine diffuse Verteilung der Symptome in Bereichen an, die bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen seltener beschrieben wurden. So, waren der Rumpf und die proximalen Extremitäten häufiger betroffen (Abbildung 8 und Tabelle 5), im Gegensatz zum klassischen "Socken- und Handschuh"-Verteilungsmuster der neuropathischen Schmerzen.

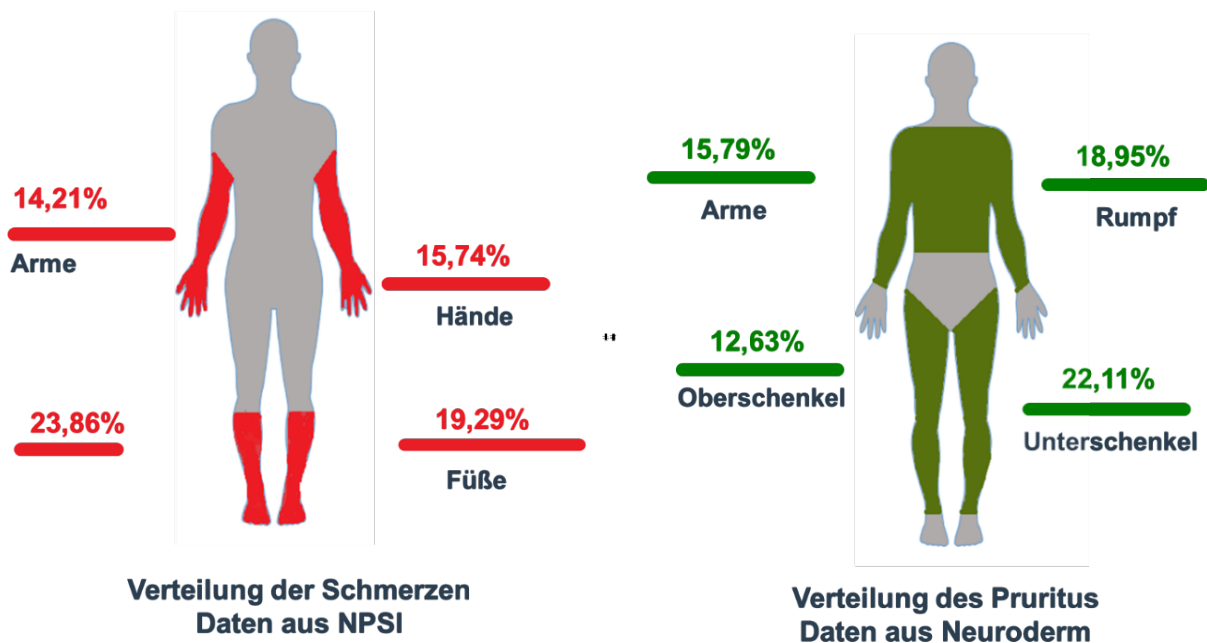


Abbildung 8 Die Lokalisation der Schmerzen und des Juckreizes wurde aus den Fragebögen NPSI und Neuroderm. Entnommen. In den Abbildungen sind nur Areale abgebildet, die mit einer >12% Häufigkeit angegeben wurden. Die detaillierten Ergebnisse der Lokalisation der Fragebögen finden sich in der Tabelle 8

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

*Tabelle 5 Prozentuelle Lokalisation der Schmerzen und des Pruritus so, wie sie im NPSI und NeuroDerm angegeben wurde.*

	<b>Kopf</b>	<b>Rumpf</b>	<b>Arme</b>	<b>Hände</b>	<b>Oberschenkel</b>	<b>Unterschenkel</b>	<b>Füße</b>
<b>Pruritus</b>	6,32%	<b>18,95%</b>	<b>15,79%</b>	<b>13,68%</b>	<b>12,63%</b>	<b>22,11%</b>	10,53%
<b>Schmerz</b>	6,58%	9,64%	<b>14,21%</b>	<b>15,74%</b>	10,68%	<b>23,86%</b>	<b>19,29%</b>

Die Dauer der Erkrankung korrelierte nicht mit der Intensität von Schmerzen oder Pruritus (Spearman-Rho Korrelationen,  $p=0,564$  Krankheitsdauer-NPSI Totalscore,  $p=0,130$  Krankheitsdauer-mittlerer Pruritus Intensität).

#### 4.2.2 BPI

Die durchschnittliche Schmerzintensität, die stärksten und geringsten Schmerzen in der letzten Woche vor dem Einschusstag, die Schmerzstärke am Untersuchungstag sowie die Schmerzinterferenz der Gruppen „Schmerzen“ und "Schmerzen und Pruritus" waren ähnlich (s. Tabelle 6).

*Tabelle 6 Zusammenfassung der Schmerzstärke und Schmerzinterferenz nach der Auswertung der BPI-Fragebögen und die zweiseitige Signifikanz nach einer t-Test Berechnung. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Schmerzstärke und Interferenz zwischen den zwei Patientengruppen mit schmerzhaften Neuropathien.*

		<b>Schmerzen (n=28)</b>	<b>Schmerzen und Pruritus (n=25)</b>	<b>p-zweiseitige Signifikanz, T-test</b>
<b>In der letzten Woche</b>	<b>Stärkste Schmerzen</b>	6,89±1,87	6,58±1,6	0,540
	<b>Geringste Schmerzen</b>	3,44±2,43	3,12±1,94	0,319
	<b>Durchschnittliche Schmerzen</b>	5,33±1,96	4,58±1,91	0,75
	<b>Schmerzinterferenz-Score</b>	4,82±2,17	4,57±2,21	0,25
	<b>Schmerzstärke am Untersuchungstag</b>	4,00±2,61	3,08±2,06	0,92

Der Charakter der Schmerzen wurde hauptsächlich als „brennend“, „stechend“ und „elektrisierend“ angegeben (s. Abbildung 9). Zusätzlich wurden häufig Angaben wie „unerträglich“ und „erschöpfend“ zur Beschreibung der Schmerzen dokumentiert.

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen "Schmerzen" und "Schmerzen und Juckreiz" hinsichtlich der Angaben zur Schmerzqualität.

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

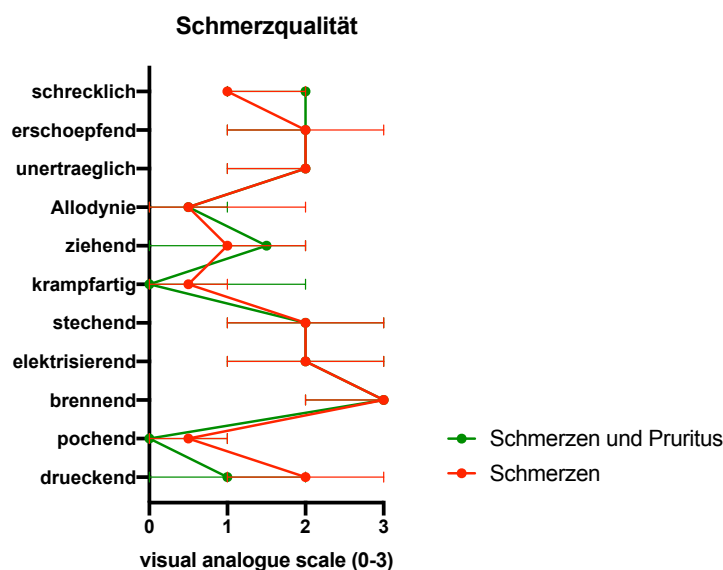


Abbildung 9 Schmerzqualität nach Auswertung der BPI Fragebögen. Der Kreis steht für Median und die horizontale Linie für die 95%Koinfidenzintervall der Angaben für Schmerzqualität für die zwei Gruppen mit schmerzhaften Neuropathien. Die Qualität der Schmerzen wurde anhand einer verbalen Bewertungsskala angegeben, wobei Null für "überhaupt nicht" und drei für "extrem" stand. Die Analyse erfolgte mit dem Mann-Whitney-U Test (bei ordinalen Variablen und nicht normal verteilten Daten). Das Signifikanzniveau wurde auf  $p=0,05/11$  (Zahl der Variablen) = 0,0045 aufgrund von wiederholten Angaben gesetzt. Die untersuchten Parameter unterschieden sich nicht signifikant innerhalb der Gruppen.

#### 4.2.3 Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)

Alle Patienten füllten den NPSI-Fragebogen aus. Besonderheiten der Schmerzen konnten hierbei dokumentiert werden. Insbesondere hatte die Mehrheit der Patienten mit schmerzhaften Neuropathien aus beiden Gruppen (46,4% der Gruppen mit Schmerzen und 40% der Gruppe mit Schmerzen und Pruritus) zwischen 1-5 Schmerzattacken in den letzten 24 Stunden vor dem Untersuchungszeitpunkt angegeben. Diese Schmerzattacken wurden von der Schmerzgruppe als „stechend“ (mit einem Mittelwert von  $4,19 \pm 3,5$  auf der NRS) und als „elektrisierend“ ( $3,77 \pm 3,14$ ) angegeben. Ähnlich werteten die Patienten mit „Schmerzen und Pruritus“ die Schmerzen als „elektrisierend“ ( $2,96 \pm 3,29$ ) und „stechend“ ( $4,44 \pm 3,14$ ). Auch die anderen Schmerzcharakteristika und die gesamte Punktzahl zeigten sich in den zwei Gruppen ähnlich (s. Tabelle 7).

Tabelle 7 Charakteristika der neuropathischen Schmerzen aus dem NPSI Fragebogen in Mittelwert und Standardabweichung ( $MW \pm SD$ ) für die zwei Gruppen mit schmerzhaften Neuropathien. Am Ende (rechts) steht die  $p$ -zweiseitige Signifikanz nach einem T-test für den Vergleich zwischen diesen zwei Gruppen.

NPSI	Schmerzen n=28	Schmerzen und Pruritus n=26	T-test, Zweiseitige Signifikanz p
Tiefgelegene Spontanschmerzen	2,58±2,7	2,15±1,88	0,514
Paroxysmale Schmerzen	3,77±2,92	3,56±2,94	0,793
Evozierte Schmerzen	1,39±1,96	1,89±2,58	0,431
Parästhesien	5,04±3,61	5,32±3,64	0,769
NPSI Gesamte Punktzahl	34,89±20,39	33,30±22,01	0,784

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

#### 4.2.4 HADS

In der Depressionsskala unterschieden sich Patienten mit „Schmerzen“ (post-hoc Tukey,  $p=0.000615$ ) und Patienten mit „Schmerzen und Pruritus“ (post-hoc Tukey  $p=0.000006$ ) signifikant von den gesunden Probanden (s. Abbildung 10).

In der „Angst“ Subskala wurden in der post-hoc Analyse zwischen den Gruppen keine Unterschiede beobachtet. Alle Ergebnisse der HADS-Fragebögen sind der Tabelle 8 zu entnehmen.

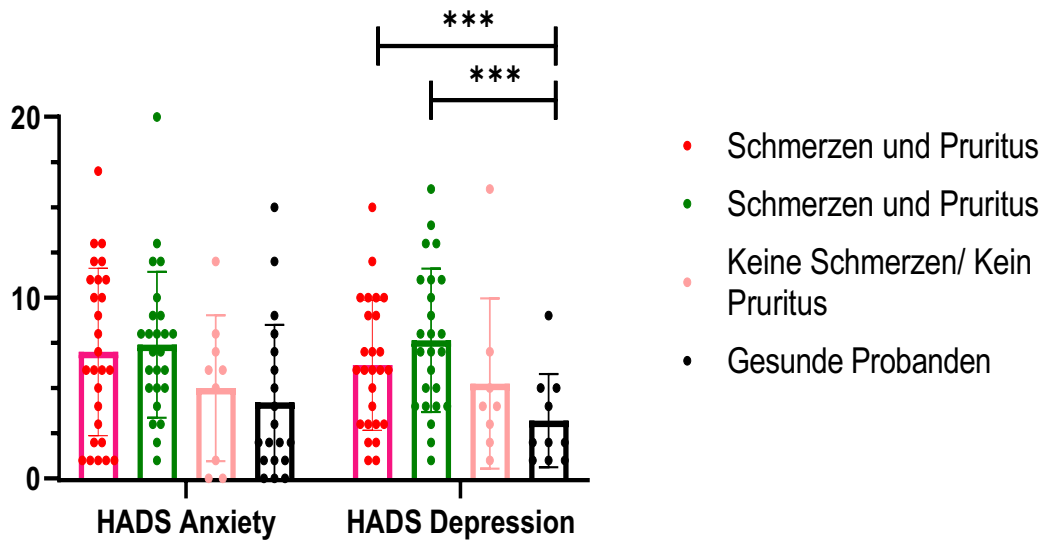


Abbildung 10 Ergebnisse der Gruppenvergleiche der zwei Subskalen von HADS (Angst und Depression). Die obere horizontale Linie der Balken entspricht dem Mittelwert und die vertikale Linie der Standardabweichung. Unterschiede zwischen den geschätzten Mittelwerten, basierend auf einer post hoc Analyse innerhalb der Gruppen mit „Schmerzen“ und „gesunden Probanden“ und der Gruppe „Schmerzen und Pruritus“ und „gesunde Probanden“,  $***p<0,001$ .

Tabelle 8 Ergebnisse der HADS-Fragebögen. Angezeigt werden die Mittelwerte und Standardabweichung ( $MW\pm SD$ ) der Ergebnisse der HADS-Fragebögen aller Gruppen. Auf der letzten Säule (rechts) ist das Signifikanzniveau der Unterschiede zwischen den Gruppen nach der multivariaten Varianzanalyse angezeigt.

HADS	Schmerzen (n=28)	Schmerzen und Pruritus (n=26)	Keine Schmerzen/ kein Pruritus (n=10)	Gesunde Kontrolle (n=20)	Test der Zwischensubjekteffekte p Signifikanz, MANOVA
Angst	6,89±4,57	7,23±4,043	4,7±3,91	4±4,28	0,04
Depression	6±3,66	7,42±4,04	4,3±4,62	1,6±2,41	0.000012

#### 4.2.5 STAI (state and trait anxiety)

In den STAI (state and trait) Fragebögen fanden sich ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Gruppen (s. Tabelle 9a). Die Korrelation der Angst mit der Intensität der Hauptbeschwerden war nicht signifikant (Tabelle 9b).

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

Tabelle 9a Ergebnisse der STAI-Fragebögen, angezeigt in Mittelwert und Standardabweichung (MW±SD), sowie die Zwischengruppensignifikanz mit ANOVA für jede Subskala.

STAI	Schmerzen n=28	Schmerzen und Pruritus n=26	Keine Schmerzen/kein Pruritus n=10	Gesunde Probanden n=20	ANOVA p- Signifikanz zwischen den Gruppen
State	41,57±13,01	43,35±11,97	37,4±7,14	37,55±10,92	0,297
Trait	42,89±13,83	42,88±12,17	41,2±10,63	35,8±8,94	0,170

Tabelle 9b Korrelation der Angst mit der Intensität der Hauptsymptome. r steht für die Korrelationskoeffizient und p für die zweiseitige Signifikanz nach Pearson.

STAI	Mittlere Pruritus Intensität (0-10 NRS)	Mittlere Schmerzintensität (0-10 NRS)
State	r=-0,190, p=0,305	r=0,022, p=0,873
Trait	r=-0,199, p=0,283	r=-0,064, p=0,645

#### 4.2.6 Lebensqualität-Fragebögen SF-12

Die beiden Subskalen des SF-12 wurden getrennt analysiert. Der Tabelle 10 ist zu entnehmen, dass es innerhalb der Gruppen nur in Bezug auf das psychische Wohlbefinden signifikante Unterschiede gab (ANOVA p=0,001). Abbildung 11 zeigt die Gruppen, in denen diese signifikanten Unterschiede beobachtet wurden. Patienten mit "Schmerzen" (p=0,0001) und Patienten mit "Schmerzen und Juckreiz" (p=0,0001) wiesen im Vergleich zu den gesunden Probanden signifikant niedrige Werte auf. Patienten mit "Schmerzen" gaben niedrigere Werte im Vergleich zu Patienten mit peripherer Neuropathie ohne Schmerzen/Pruritus (p=0,008) an. Die nicht vollständig ausgefüllten Fragebögen wurden nicht ausgewertet, sodass 24 von insgesamt 28 Fragebögen von Patienten mit Schmerzen, 25 von 26 Fragebögen von Patienten mit Schmerzen und Pruritus und 8 von 10 Fragebögen von Patienten mit einer peripheren Neuropathie ohne Schmerzen/Pruritus analysiert werden konnten.

Tabelle 10 Ergebnisse der Daten der SF-12 Subskalen aller Gruppen. Die Daten sind in Mittelwerten und Standardabweichungen (MW±SD) angegeben. In der letzten Säule (rechts) wird die p- Signifikanz gezeigt, die sich auf die Zwischengruppensignifikanz mit der univariaten Varianzanalyse (ANOVA) bezieht.

SF-12	Schmerzen n=24	Schmerzen und Pruritus n=25	Keine Schmerzen/kein Pruritus n=8	Gesunde Probanden n=20	ANOVA Signifikanz zwischen den Gruppen
Mental health	32,4±10,76	36,95±10,99	46,7±12,45	52,15±8,92	0,0001
Physical health	43,67±11,4	46,52±11,36	46,38±11,81	51,93±7,35	0,085

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

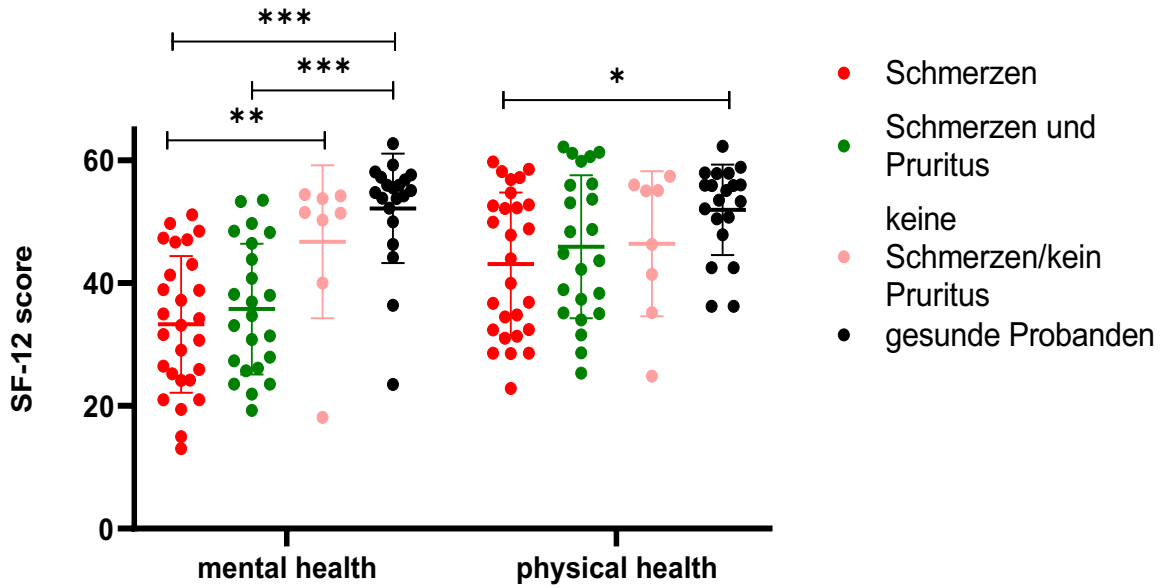


Abbildung 11 Ergebnisse der SF-12 Fragebögen. Die horizontale Linie entspricht dem Mittelwert und die vertikale Linie der Standardabweichung jeder Gruppe. Angezeigt sind hier die statistisch signifikanten Unterschiede der Subskalen der Lebensqualität in Bezug auf das psychische Wohlbefinden (links) und in Bezug auf das körperliche Wohlbefinden (rechts) nach einer post-hoc Analyse mit dem Tukey Test ( \*\*\* $p < 0,001$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*  $p < 0,05$ ).

#### 4.2.7 PCS

Die Schmerzkatastrophisierungsskala beider Schmerzgruppen („Schmerzen“ und „Schmerzen und Pruritus“) ergab einen signifikant höheren Wert verglichen zu den gesunden Probanden sowie zu Patienten mit peripheren Neuropathien ohne Schmerzen/Pruritus (Abbildung 12 und Tabelle 11). Der Mittelwert dieser zwei Gruppen liegt unter 30 (klinisch relevanter Grenzwert), einige Patienten hatten besonders hohe Werte. Die Katastrophisierung war unabhängig von der Dauer der Erkrankung ( $r = -0,184$ ,  $p = 0,152$ , Korrelation nach Spearman Rho).

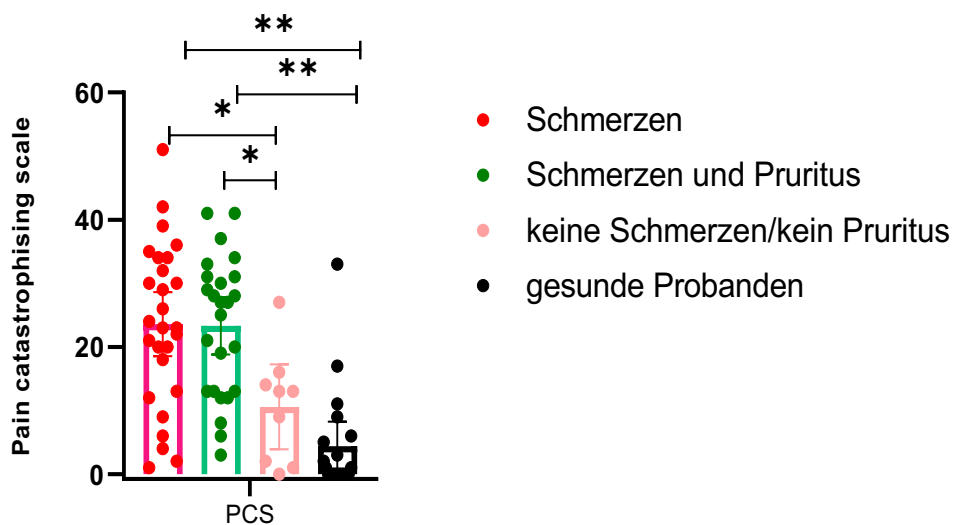


Abbildung 12 Ergebnisse des Vergleichs der Schmerzkatastrophisierungsskala. Die obere horizontale Linie jedes Balkens entspricht dem Mittelwert und die vertikale Linie der Standardabweichung jeder Gruppe. Paarweise Vergleiche mit Tukey post hoc test. Signifikant unterscheiden sich beide Gruppen mit schmerzhaften Neuropathien von den gesunden Probanden, aber auch von Patienten der Gruppe „keine Schmerzen/kein Pruritus“. \*\*  $p < 0,001$ , \*  $p < 0,05$  ermittelt

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

Tabelle 11 Ergebnisse der PCS in Mittelwert und Standardabweichung (MW±SD)

	Schmerzen n=28	Schmerzen und Pruritus n=26	Keine Schmerzen/kein Pruritus n=10	Gesunde Probanden n=20	p-Wert, ANOVA
PCS	22,96±12,87	22,38±11,61	10,50±8,19	4,4±8,17	0,0001

Eine sekundäre Analyse erfolgte im Anschluss, um Merkmale der Patienten mit einer klinisch relevanten Katastrophisierung (PCS > 30) zu untersuchen. Die Patientengruppe mit hohem Maß an Katastrophisierung (n=18) zeigte im Vergleich zu den anderen Patienten (n=44) signifikant höhere Werte für „Angst“ (STAI Trait und HADS-Anxiety) und „Depression“ (HADS-Depression) und signifikant niedrigere Werte in der SF-12 physical health Subskala obwohl sie sich in den klinischen und apparativen Untersuchungen nicht unterschieden (s. Tabelle 12).

Tabelle 12 Daten der klinischen apparativen Testungen und den selbstausgefüllten Fragebögen der zwei Patientengruppen, die anhand klinisch relevanter Schmerzkatastrophisierung eingeteilt wurden. Für normalverteilte Daten erfolgte ein T-test, für nominale Daten ein Chi<sup>2</sup> Test. Die Patienten dieser zwei Gruppen unterschieden sich nicht in allen untersuchten klinischen und apparativen Testungen, sie unterschieden sich jedoch signifikant in den Ergebnissen der Fragebögen HADS, SF-12 und STAI.

	Patienten mit PCS≥30 N=18	Patienten mit PCS<30 N=44	Signifikanz p-Wert
Alter	56,33±12,059	55,42±14,89	0,816
Geschlecht (w/m)	9/9	20/24	0,745
Gruppe (Schmerzen/Schmerzen und Pruritus/keine Schmerzen/kein Pruritus)	10/8/0	17/18/9	0,102
IENFD proximal	7,22±4,13	5,98±2,72	0,269
IENFD distal	3,04±2,14	3,63±2,36	0,366
mTCNS	11±5,23	8,3±4,79	0,056
N. suralis Amplitude (mV)	8,23±5,43	8,18±5,63	0,976
N. suralis NLG	41,09±21,71	42,12±19,96	0,858
CDT test area	-9,086±8,14	-8,62±7,36	0,828
WDT test area	10,93±4,25	13,16±4,08	0,059
VDT test area	5,47±1,59	4,68±2,53	0,157
Angst (HADS)	9,94±4,21	5,52±3,69	0,0001*
Depression (HADS)	8,55±3,72	5,54±3,91	0,007*
SF-12 (physical health)	38,88±11,58	47,58±10,33	0,008*
STAI Trait	46,5±6,47	41,77±4,42	0,009*

#### 4.2.8 Korrelation der Intensität von Pruritus / Schmerzen mit Angst,

##### Depression, Katastrophisierung und Lebensqualität.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass es eine mäßige Korrelation zwischen Pruritusintensität und Angst, Depression, sowie Schmerzkatastrophisierung gibt. Die Schmerzintensität korrelierte mäßig mit dem psychischen Wohlbefinden (SF-12 mental health), und eine schwache Korrelation ergab sich zwischen Schmerzintensität und Angst sowie Schmerzkatastrophisierung (s. Tabelle 13).

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

*Tabelle 13 Zusammenfassung der Korrelationen nach Spearman-Rho zwischen der Intensität von Pruritus und Schmerzen mit dem HADS, PCS, STAI und SF-12. Angezeigt ist die Korrelationskoeffizienz r. Die negative Korrelation hat ein „-“ (Minus) Symbol. Die Sternchen zeigen die signifikanten Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen an \* p < 0,05, \*\*p<0,01.*

	PCS	Angst	Depression	SF-12 mental health	SF-12 physical health
<b>Mittlere Pruritus Intensität</b>	0,515**	0,434**	0,539**	-0,078	0,349
<b>Mittlere Schmerzintensität</b>	0,344**	0,327*	0,254	-0,487**	-0,254

## 4.2.9 Ergebnisse der Elektroneurographie, der Hautbiopsien und der QST

### 4.2.9.1 Elektroneurographie

Insgesamt konnte bei zehn Patienten elektrophysiologisch eine axonale sensomotorische Polyneuropathie diagnostiziert werden (davon sieben aus der Gruppe mit „Schmerzen“, zwei aus der Gruppe mit „Schmerzen und Pruritus“ und ein Patient mit einer schmerzlosen Polyneuropathie). Bei sechs Patienten konnte eine rein sensible axonale Neuropathie diagnostiziert werden (aus der Gruppe mit „Schmerzen“ und der Gruppe mit „Schmerzen und Pruritus“ wurden jeweils zwei Patienten diagnostiziert und ein Patient aus der Gruppe der schmerzlosen Polyneuropathien). Bei den restlichen 48 Patienten wurde eine Small-Fiber-Neuropathie diagnostiziert.

Es zeigten sich innerhalb der drei Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede in den elektrophysiologischen Parametern (s. Tabelle 2 im Anhang). Signifikante Unterschiede fanden sich zwischen den Patienten und den gesunden Probanden (s. Tabelle 14).

*Tabelle 14 Ergebnisse der elektrophysiologischen Untersuchungen der gesamten Patientenkohorte und der gesunden Probanden*

	Patientenkohorte (n=61)	Gesunde Probanden (n=20)	t-test, p Signifikanz
<b>N. Suralis Amplitude</b>	8,24±5,57	9,5±3,43	0,235
<b>N. Suralis NLG</b>	41,80±20,48	55,38±7,75	<0,001*
<b>N. Tibialis dmL</b>	4,64±2,98	4,52±1,34	0,857
<b>N. Tibialis distale Amplitude</b>	13,04±8,47	19,48±9,19	0,005*
<b>N. Tibialis NLG</b>	42,77±14,13	57,88±10,64	<0,001*
<b>N. Ulnaris mot. dmL</b>	2,79±0,71	2,49±0,56	0,098
<b>N. Ulnaris mot. distale Amplitude</b>	14,03±3,76	13,44±3,40	0,544
<b>N. Ulnaris mot. NLG</b>	58,33±9,56	70,28±13,44	0,001*
<b>N. Ulnaris sens. Amplitude</b>	20,8±14,07	19,05±10,74	0,614
<b>N. Ulnaris sens. NLG</b>	53,44±12,9	63,72±9,81	0,002*

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

#### 4.2.9.2 Hautbiopsien

Die intraepidermale Nervenfaserdichte am Unterschenkel zeigte sich sowohl bei den Patienten mit Schmerzen (post hoc Tukey test,  $p=0,001$ ) als auch bei den Patienten mit Schmerzen und Pruritus (post hoc Tukey test,  $p=0,007$ ) im Vergleich zu den gesunden Kontrollen als reduziert. Die proximale intraepidermale Nervenfaserdichte von Patienten mit Schmerzen und Juckreiz war im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant reduziert ( $p=0,043$ ) (s. Tabelle 15a&b). Eine solche IENFD Reduktion wurde nur in dieser Gruppe beobachtet (s. Abbildung 13).

Tabelle 15a Mittelwerte und Standardabweichung (MW±SD) der intraepidermalen Nervenfaserdichte des proximalen Oberschenkels

IENFD (Fasern/mm <sup>2</sup> )	Schmerzen (n=24)	Schmerzen und Pruritus (n=22)	Keine Schmerzen/kein Pruritus (n=9)	Gesunde Kontrolle (n=12)	ANOVA Signifikanz zwischen den Gruppen
Proximal	6,34±3,77	6,2±2,99	6,85±2,41	9,22±2,49	0,0049

Tabelle 15b Mittelwerte und Standardabweichung (MW±SD) der intraepidermalen Nervenfaserdichte des distalen Unterschenkels

IENFD (Fasern/mm <sup>2</sup> )	Schmerzen (n=27)	Schmerzen und Pruritus (n=26)	Keine Schmerzen/kein Pruritus (n=9)	Gesunde Kontrolle (n=20)	ANOVA Signifikanz zwischen den Gruppen
Distal	3,07±2,15	3,55±2,16	4,37±3,05	6,25±3,73	0,001

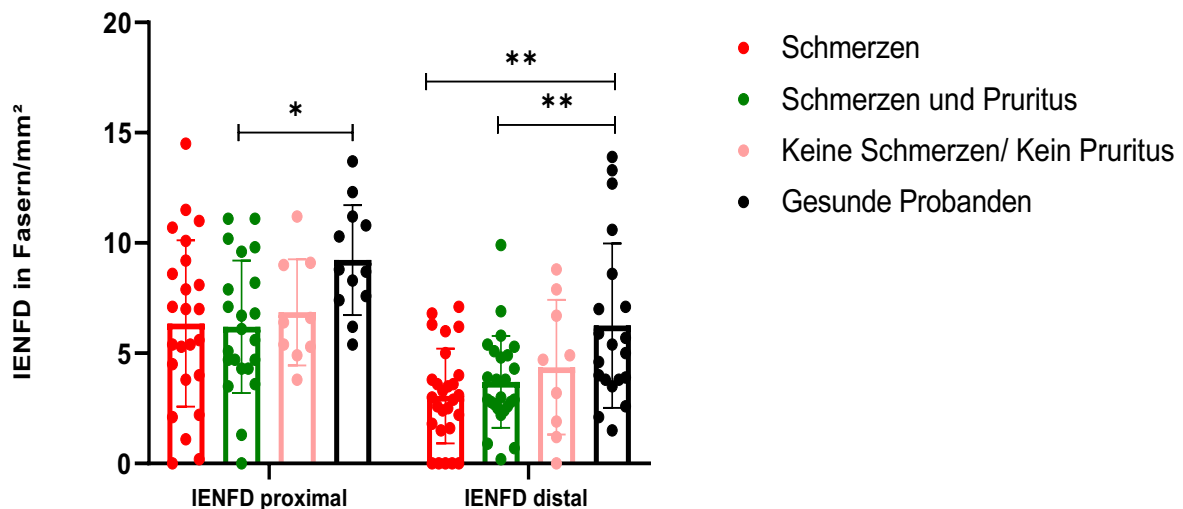


Abbildung 13 Darstellung der Ergebnisse der Hautbiopsien. Die obere horizontale Linie der Balken entspricht dem Mittelwert und die vertikale Linie der Standardabweichung der intraepidermalen Nervenfaserdichte (IENFD) jeder Gruppe. Links ist die proximale Biopsie am Oberschenkel und rechts die distale Biopsie am Unterschenkel dargestellt. Die \* Symbole stehen für die signifikanten Unterschieden der Zwischengruppenvergleiche. (\*\*  $p<0,01$ , \*  $p<0,05$ )

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

### 4.2.9.3 Quantitative sensorische Testung (QST)

#### 4.2.9.3.1 Zwischengruppenunterschiede

Die logarithmisch transformierten QST-Daten der Patientengruppen sowie die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen sind der Tabelle 16 zu entnehmen. In der Kältschmerzschwelle unterscheidet sich die Gruppe „Schmerzen“ von der Gruppe „keine Schmerzen/kein Pruritus“ ( $p=0,03$ ); in der mechanischen Schmerzempfindlichkeit (MPS) unterscheiden sich die Gruppe „Schmerzen und Pruritus“ von der Gruppe „Schmerzen“ ( $p=0,04$ ) signifikant (s. Abbildung 14a&b). Die Rohdaten finden sich im Anhang (Ergänzende Tabelle 3 im Anhang).

Tabelle 16 Logarithmisch transformierte QST Werte der Untersuchung am Unterschenkel aller Patientengruppen und Varianzanalyse mit ANOVA. Die Basistemperatur beträgt 32 °C. NRS=numerische Rating Skala. Die Patientengruppen unterscheiden sich signifikant in zwei Variablen: CPT: Kälteschmerzschwelle und MPS: mechanische Schmerzempfindlichkeit.

	Schmerzen n=28	Schmerzen und Pruritus n=25	Keine Schmerzen/kein Pruritus n=10	ANOVA Signifikanz zwischen den Gruppen
<b>CDT in °C von der Basistemperatur</b>	0,78±0,38	0,83±0,36	0,78±0,26	0,876
<b>WDT in °C von der Basistemperatur</b>	1,06±0,18	1,07±0,15	1,08±0,21	0,905
<b>TSL in °C von der Basistemperatur</b>	1,33±0,21	1,32±0,16	1,38±0,14	0,749
<b>CPT in °C von der Basistemperatur</b>	0,95±0,29	0,85±0,25	0,69±0	0,031*
<b>HPT in °C von der Basistemperatur</b>	1,67±0,04	1,67±0,02	1,68±0,03	0,592
<b>MDT in mN</b>	0,98±0,81	0,67±0,76	0,53±0,92	0,238
<b>MPT in mN</b>	1,78±0,69	1,39±0,59	1,67±0,66	0,126
<b>MPS (NRS 0-100)</b>	-0,15±0,58	0,34±0,78	-0,21±0,57	0,022*
<b>DMA (NRS 0-100)</b>	-0,99±0,043	-0,98±0,037	-0,99±0,057	0,962
<b>WUR</b>	0,27±0,28	0,32±0,07	0,28±0,07	0,781
<b>VDT x/8</b>	0,733±0,18	0,63±0,27	0,71±0,12	0,289
<b>PPT in kPa</b>	2,74±0,18	2,73±0,19	2,83±0,11	0,380

#### 4.2.9.3.2 Sensorische Profile

Die Abbildungen 14a und b zeigen zwölf der 13 QST-Parameter. In beiden Grafiken bezeichnet der Bereich über Null einen Funktionszugewinn im Sinne einer „gain of function“, also eher einer Überempfindlichkeit, und damit einer verminderten Schwelle für die jeweilige Empfindung. Je weiter die Werte unter null liegen, desto mehr gehen sie in den Bereich eines Funktionsverlusts im Sinne einer „loss of function“, also einer verminderten Wahrnehmungsfähigkeit. Die Nulllinie bezeichnet den Mittelwert der Kontrollgruppe, die gestrichelten Linien jeweils das 1,96-fache der Standardabweichung vom Mittelwert der Kontrollgruppe, also den Bereich, in dem mit 95%iger Wahrscheinlichkeit die Werte der Kontrollgruppe liegen (95% Konfidenzintervall). Die mittleren Z-Scores für alle thermischen

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
 Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

Parameter (s. Abbildung 14a) lagen innerhalb des Normbereichs, also innerhalb von zwei Standardabweichungen um den Mittelwert. Ein Funktionsverlust und die Verschiebung in Richtung thermische Hypästhesie wurde bei allen Patientengruppen beobachtet (s. Tabelle 16). Die mechanische Schmerzschwelle (s. Abbildung 14b) war bei Patienten mit „Schmerzen und Pruritus“ auf dem Niveau der Kontrollgruppe, was auf eine relative Hyperalgesie für mechanische Schmerzreize in dieser Gruppe hindeutet. Die Vibrationsschwellen (VDT) zeigten ein klares Defizit vor allem in den Gruppen mit „Schmerzen und Pruritus“ und „keine Schmerzen/kein Pruritus“. Bei allen Gruppen fand sich eine Überempfindlichkeit für Druckschmerzreize (PPT).

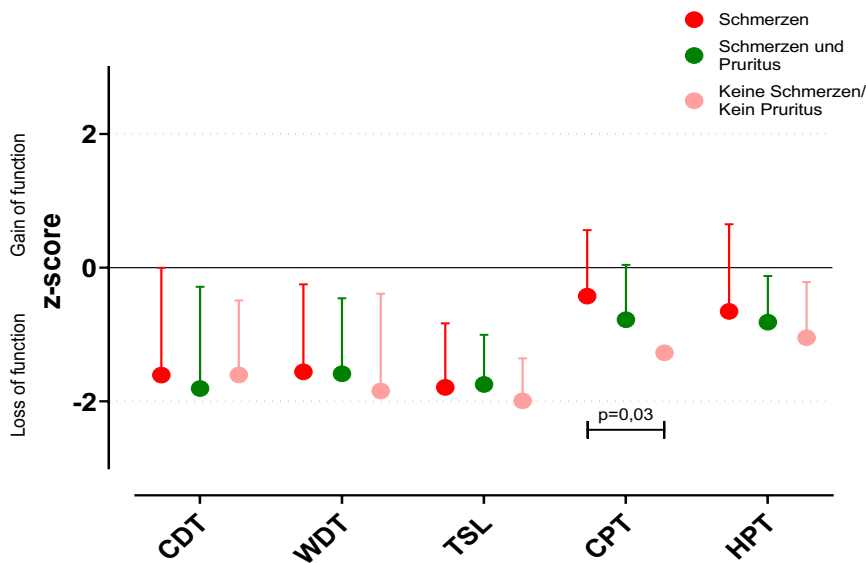


Abbildung 14a Thermische QST Parameter. Der Kreis entspricht dem Mittelwert und die vertikale Linie die Standardabweichung. Quantitative sensorische Testprofile vom Testareal (Unterschenkel) aller eingeschlossenen Patienten. Die Gruppe „Schmerzen“ unterschied sich signifikant von der Gruppe „keine Schmerzen/kein Pruritus“ ( $p=0,03$ ) in der Kaltschmerzschwelle (CPT).

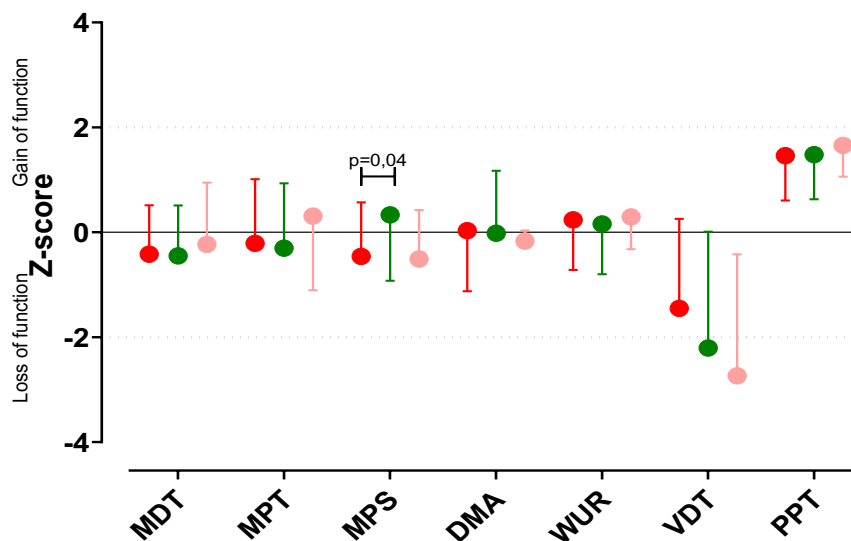


Abbildung 14b Mechanische QST-Parameter. Quantitative sensorische Testprofile vom Testareal (Unterschenkel) aller eingeschlossenen Patienten. Die Gruppe „Schmerzen und Pruritus“ unterschied sich signifikant von der Gruppe „Schmerzen“ ( $p=0,04$ ) bei der mechanischen Schmerzempfindlichkeit (MPS).

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

Die paradoxen Hitzeempfindungen (PHS) sind in der Abbildung 15 angezeigt. Bei PHS unterschieden sich Patienten mit Schmerzen ( $p=0,01$ ), Schmerzen und Pruritus ( $p=0,05$ ) und Patienten ohne Schmerzen/Pruritus ( $p=0,007$ ) jeweils signifikant von den gesunden Probandengruppen. Die Rohdata finden sich in der ergänzenden Tabelle 4 im Anhang. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb der drei Patientengruppen.

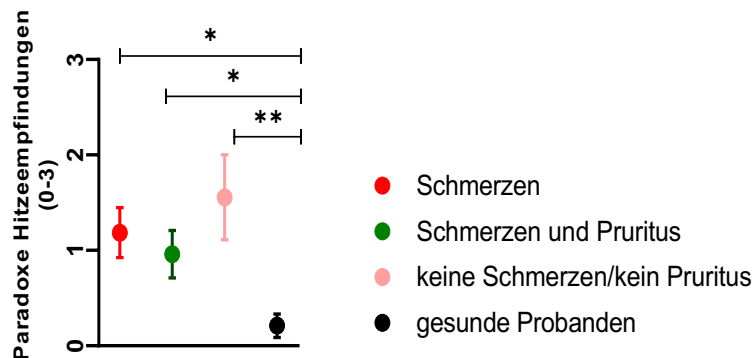


Abbildung 15 Darstellung der angegebenen PHS der drei Patientengruppen im Vergleich zu den gesunden Probanden. Die Zwischengruppenvergleiche erfolgten mit Dunn's Test. Patienten mit Schmerzen ( $p=0,011$ ), Schmerzen und Pruritus ( $p=0,045$ ) und Patienten ohne Schmerzen/Pruritus ( $p=0,0072$ ) unterschieden sich signifikant von den gesunden Probanden.

#### 4.2.10 Ergebnisse des Axonreflex Flares und der Alloknese nach Histamin

##### Iontophorese

Alle Patienten mit peripheren Neuropathien hatten ab dem ersten Bild (2 Minuten nach der Iontophorese) ein signifikant kleineres Flare Areal (s. Tabelle 17 und Abbildung 16) als die gesunden Kontrollen.

Tabelle 17 Ergebnisse der Abmessung des Flare Areals in  $\text{cm}^2$  in Mittelwert und Standardabweichung ( $MW \pm SD$ ). Das Flare Areal wurde mit Hilfe der LDI Software berechnet. Beim Flux zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

	Schmerzen n=27	Schmerzen und Pruritus n=25	Keine Schmerzen/kein Pruritus n=10	Gesunde Probanden n=19	ANOVA
<b>Flare Areal in <math>\text{cm}^2</math> 2 Minuten</b>	5,30 $\pm$ 5,01	4,97 $\pm$ 5,03	5,17 $\pm$ 3,13	9,47 $\pm$ 5,59	0,00029*
<b>Flare Areal in <math>\text{cm}^2</math> 18 Minuten</b>	8,96 $\pm$ 4,96	8,42 $\pm$ 6,13	9,52 $\pm$ 4,47	13,53 $\pm$ 7,31	0,004*
<b>Flux 2 Minuten</b>	172,05 $\pm$ 170,46	134,11 $\pm$ 59,92	132,28 $\pm$ 57,89	132,19 $\pm$ 57,9	0,528
<b>Flux 18 Minuten</b>	401,39 $\pm$ 113,49	330,55 $\pm$ 125,26	355,6 $\pm$ 104,23	354,41 $\pm$ 136,35	0,095

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

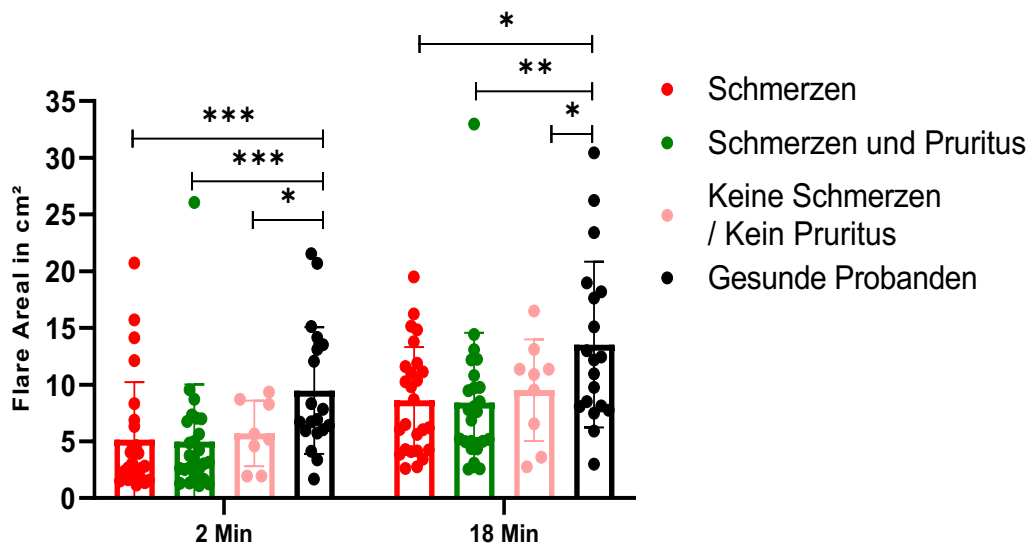


Abbildung 16 Flare Areale 2 Minuten (links) und 18 Minuten nach Iontophorese (rechts). Die horizontale Linie entspricht dem Mittelwert und die Vertikale Linie der Standardabweichung jeder Gruppe. Im post-hoc Test unterschieden sich alle Patientengruppen von den gesunden Probanden (mit Schmerzen  $p=0,002$ , mit „Schmerzen und Pruritus“  $p=0,0003$ , ohne Schmerzen/Pruritus“  $p=0,028$ ). Nach 18 Minuten fand sich ein fast ähnliches Bild.

#### 4.2.10.1 Juckreizempfindung nach Histamin Iontophorese

Parallel zur Messung des Flares wurden alle teilnehmenden Personen nach der Juckreiz- und Schmerzempfindung nach der Iontophorese befragt. Nur zwei Patienten gaben einen leicht stechenden Schmerz nach der Iontophorese mit Histamin an.

In den ersten 8 Minuten nach Histaminiontophorese wurde ein signifikanter Unterschied der Juckreizempfindungen zwischen Patienten mit „Schmerzen“ und Patienten mit „Schmerzen und Pruritus“ dokumentiert (s. Tabelle 18 und Abbildung 17). Ansonsten wurden keine weiteren Unterschiede innerhalb der Gruppen beobachtet. Die Juckreizempfindung war bei den Patienten mit Pruritus und Schmerzen signifikant höher als bei den Patienten ohne Pruritus.

Tabelle 18 Ergebnisse der angegebenen Juckreizempfindung nach der Histaminiontophorese. Daten in Median und Spannweite. Auf der letzten Säule (rechts) findet sich die  $p$  asymptotische Signifikanz zwischen den Gruppen, berechnet mit dem Kruskal-wallis Test.

Zeit in Minuten nach Ende der Iontophorese	Schmerzen n= 28	Schmerzen und Pruritus n=25	keine Schmerzen/kein Pruritus n=10	gesunde Probanden n=19	asymptotische Signifikanz mit Kruskal-Wallis-Test
1' in NRS (0-10) Median (Spannweite)	0(7)	4(9)	0(6)	1(8)	0,024*
4' in NRS (0-10) Median (Spannweite)	1(8)	4(8)	3(5)	3(7)	0,024*
8' in NRS (0-10) Median (Spannweite)	2(7)	4(8)	3(7)	2(7)	0,019*
12' in NRS (0-10) Median (Spannweite)	2(7)	3(8)	3(6)	1(7)	0,127
18' in NRS (0-10) Median (Spannweite)	0(8)	3(8)	3(6)	0(7)	0,065

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

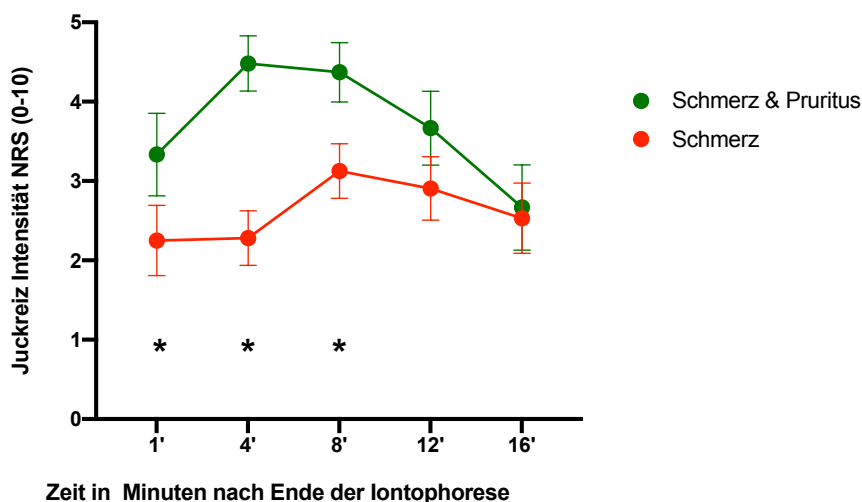


Abbildung 17 Juckreizintensität in NRS (0-10) (der Kreis steht für Median und die vertikalen Linien für das 95% Konfidenzintervall) 1 Minute nach der Iontophorese und alle 4 Minuten danach. Die post-hoc Analyse erbrachte signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen: „Schmerzen und Pruritus“ und „Schmerzen“,  $p < 0,05$

#### 4.2.10.2 Alloknese

Bei der Mehrzahl der Patienten mit "Schmerzen und Pruritus" (76,92 %) konnte eine Alloknese ausgelöst werden, während dies nur bei 50% der Patienten mit „Schmerzen“ und bei 40% der Patienten „ohne Schmerzen/Pruritus“ der Fall war. Bei 65 % der gesunden Probanden konnte eine Alloknese ausgelöst werden (s. Tabelle 19). Ein Chi-Quadrat-Test gab einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Pruritus und dem Auftreten der Alloknese ( $\chi^2(1) = 4.19$ ,  $p = 0,041$ ,  $\phi = 0,279$ ). Paarweise Vergleiche zeigten, dass Patienten mit „Schmerzen“ ( $p=0,043$ ) und „Pruritus und Schmerzen“ ( $p=0,014$ ) ein größeres Alloknese Areal als gesunde Probanden hatten. (s. Abbildung 18).

Tabelle 19 Daten der Alloknese jeder Gruppe. Die Fläche der Alloknese (in  $\text{cm}^2$ ) wird in Median und Spannweite angegeben.

	Schmerzen n= 28	Schmerzen und Pruritus n=26	Keine Schmerzen/kein Pruritus n=10	Gesunde Probanden n=19
<b>Patienten mit Alloknese in %</b>	50%	76,92%	40%	65%
<b>Alloknese Areal in <math>\text{cm}^2</math> in Median (Spannweite)</b>	58,4(70,18)	23,75(37,98)	9,41(94,9)	12,88(14,57)

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

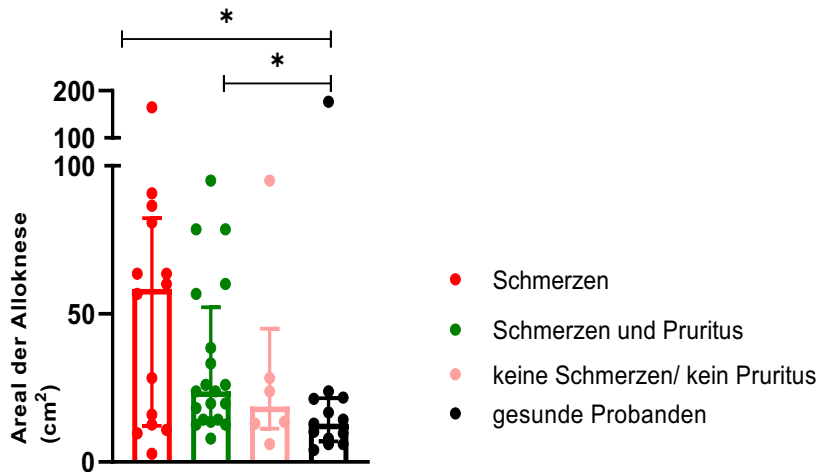


Abbildung 18 Darstellung der Areal der Alloknese in  $\text{cm}^2$ . Angezeigt werden die geschätzten Mediane (horizontale obere Linie des Balkens) und die Spannweite (vertikale Linie) der Alloknese sowie die Unterschiede zwischen den Gruppen, berechnet mit dem Mann-Whitney-U Test. Patienten mit „Pruritus und Schmerzen“ ( $p=0,014$ ) und Patienten mit Schmerzen ( $p=0,043$ ) wiesen ein signifikant größeres Areal als die gesunden Probanden auf.

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

## 5 Diskussion

Die Arbeit konzentriert sich auf Pruritus als "Plus"-Symptom bei Patienten mit schmerzhaften Polyneuropathien sowie auf die Koexistenz der beiden normalerweise konträren Symptome. Die Rekrutierung einer homogenen Population in Bezug auf das Alter, das Geschlecht und die Krankheitsdauer erlaubten uns einen verlässlichen Einblick in die Charakteristika von Patienten mit neuropathischem Pruritus.

Die Patienten wurden detailliert klinisch und apparativ phänotypisiert. Dies gelang auf der Grundlage klinischer Merkmale, standardisierter Fragebögen und neurophysiologischer Untersuchungen.

Wie bereits eingangs berichtet, befasste sich die Arbeit mit folgenden Fragen, die beantwortet werden sollten:

- Was sind die Merkmale von Pruritus und Schmerzen, wenn sie bei peripheren Neuropathien gleichzeitig auftreten?
- Können sensorische Unterschiede bei Patienten mit schmerzhaften Neuropathien mit und ohne Pruritus identifiziert werden, die spezifisch für Pruritus sind?
- Kann Pruritus die Lebensqualität von Patienten mit schmerzhaften Neuropathien zusätzlich beeinträchtigen? Gibt es eine Interaktion zwischen Pruritus und psychischer Belastung?
- Kann ein spezieller klinischer Phänotyp bei Patienten mit Pruritus identifiziert werden?

### 5.1 Merkmale von Juckreiz und Schmerzen, wenn sie bei den peripheren Neuropathien gleichzeitig auftreten

Alle Patienten hatten eine sensomotorische Polyneuropathie oder SFN. Der niedrige ODSS Score spiegelte die geringen motorischen Defizite und Funktionseinschränkungen der Kohorte wider, da die Mehrheit der Patienten eine sensible Polyneuropathie oder eine isolierte Small-Fiber-Neuropathie hatte. Der TCNS Score erfasst neben Schmerzen auch Hypästhesie,

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

Kribbeln, Muskelschwäche, Ataxie, Taubheitsgefühle an den Füßen sowie Symptome an den Armen. Beide Scores waren zwischen Patienten mit und ohne Pruritus nicht unterschiedlich. Allerdings wird Pruritus und seine funktionellen Auswirkungen in keinem Score explizit erfasst.

Die Intensität und der Charakter neuropathischer Schmerzen ändern sich nicht, wenn der Pruritus als zusätzliches Symptom vorhanden ist. Die Verteilung von Schmerz und Pruritus zeigt jedoch ein anderes Muster.

Die neuropathischen Schmerzen treten meist längenabhängig auf, das heißt distal an den Extremitäten [58]. Die betroffenen Körperregionen beim neuropathischem Pruritus unterscheiden sich von diesem Muster [33]. Die Lokalisation der Pruritus Symptome in den Fragebögen – aber auch die Ergebnisse der Hautbiopsien bei unseren Patienten mit Pruritus - deuten darauf hin, dass neuropathischer Pruritus nicht einem längenabhängigen (dying-back) Muster folgt. Schon im Vorfeld wurde bei einigen Patienten mit nicht-längenabhängigen Small-Fiber-Neuropathien Pruritus als Symptom beschrieben und dabei eine Neuronopathie mit Läsion vor allem der kleinen Dorsalwurzelganglienzellen diskutiert [188]. In einer prospektiven Studie untersuchten Gemignani et al. [189] elf Patienten mit nicht längenabhängiger SFN und stellten ebenfalls fest, dass gerade diese Patienten - im Vergleich zu Patienten mit einer längenabhängigen SFN - über eine "juckende" Qualität der Parästhesien berichteten. Oft wird aber eine „nicht längenabhängigen (small fiber) Neuropathie übersehen, da es keine anerkannten Kriterien gibt und nicht alle Zentren zwei Hautbiopsien – proximal und distal - standardmäßig durchführen. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass wenn Pruritus als Symptom einer Neuropathie, insbesondere einer SFN vermutet wird, distale und proximale Hautbiopsien entnommen werden sollten.

## **5.2 Unterschiede der somatosensorischen Funktion bei Patienten mit und ohne Pruritus**

Schmerzen werden mit einer Dysfunktion der A-Delta und C-Fasern in Verbindung gebracht; bei der Prurituswahrnehmung sind mindestens auch C-Fasern involviert [190]. Wir stellten daher die Hypothese auf, dass Patienten mit einer peripheren Neuropathie, die Pruritus und Schmerzen haben, in ihren QST-Profilen andere Defizite haben könnten als Patienten, die nur Schmerzen angeben. Beim Vergleich der QST Z-Profile konnte dies aber nicht bestätigt werden. Es fand sich als einziger Unterschied eine erhöhte Nadelstich-Hyperalgesie (MPS) ( $p=0,03$ ) bei Patienten mit Pruritus und Schmerzen im Vergleich zu Patienten mit Schmerzen alleine (Abb. 14b). Dies würde auf eine zentrale Sensibilisierung hinweisen. Da dies jedoch der einzige Unterschied zwischen den Gruppen ist, muss der Befund mit Vorsicht interpretiert

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

werden. Hier ist vor allem zu beachten, dass es sich um multiple Tests bei relativ wenigen Patienten handelt, was die Wahrscheinlichkeit von Fehlern zweiter Ordnung erhöht. Größere Studien wären notwendig.

Außer den oben genannten Unterschieden zeigte die QST bei allen Patientengruppen eine Hyposensibilität gegenüber thermischen und mechanischen Reizen, ohne dass die Patienten mit Pruritus spezifische Merkmale aufwiesen. QST spiegelte somit nicht das Vorhandensein oder Fehlen von neuropathischen Symptomen wider. Die Literatur diesbezüglich ist uneinheitlich. Die meisten Studien haben ebenfalls gezeigt, dass es keinen Unterschied der sensorischen Detektionsschwellen zwischen schmerzhaften und schmerzlosen Neuropathien gibt [191-195]. Andere Arbeiten fanden allerdings bei Patienten mit schmerzhaften Neuropathien entweder eine reduzierte [196-198] oder eine erhöhte [199-201] Wahrnehmung mechanischer und thermischer Empfindungen im Vergleich zu Patienten mit schmerzlosen Neuropathien. Zusammenfassend gibt es also keinen überzeugenden Beweis dafür, dass Neuropathien mit unterschiedlichen „Plus“ Symptomen durch die QST unterschieden werden können [202]. Die Mechanismen, die für Schmerzen und Juckreiz im Rahmen von Neuropathien verantwortlich sind, sind komplizierter als dass sie einfach durch Minder- bzw. Dysfunktion verschiedener Nervenfasern erklärt werden könnten [203].

Die Größe des Flare Areals, die die Integrität der histaminergen mechanoinsensitiven C-Fasern repräsentiert [135], war bei allen Patienten mit Neuropathie reduziert. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Patienten mit „Pruritus und Schmerzen“ empfanden aber einen stärkeren Juckreiz nach Histaminiontophorese im Vergleich zu der Gruppe nur mit Schmerzen. Dieses Ergebnis zeigt, dass die Juckempfindung nicht nur an der Integrität der C-Fasern festzumachen ist. Dazu passend fand sich auch bei Patienten mit dermatologischen Juckerkrankungen, ähnlich wie in der vorliegenden Studie, ein kleineres Flare Areal [204]. Einen Unterschied gab es allerdings. In der vorliegenden Studie berichteten Patienten mit Pruritus bei peripheren Neuropathien über einen stärkeren Juckreiz nach Histaminiontophorese, während von den dermatologischen Patienten ein schwächerer Juckreiz angegeben wurde. Die Ursache dafür muss in der unterschiedlichen Ursache des Juckens in beiden Gruppen zu suchen sein. Denkbar wäre eine Deaktivierung von peripheren Histamin Rezeptoren, eine unterschiedliche zentrale Verarbeitung von Juckreiz bei unterschiedlichen Erkrankungen oder die Rekrutierung sonst nicht erregbarer chemosensitiver Nozizeptoren [171 205]. Interessant wäre in künftigen Studien zu untersuchen, ob Mediatoren, die einen histaminunabhängigen Juckreiz auslösen (z.B. Cowhage spicules [206] oder BAM(8-22) [207]), einen ähnlichen Effekt bei Patienten mit neuropathischem und dermatologischem Pruritus haben.

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

Die Alloknesefläche nach Histaminiontophorese war bei Patienten mit schmerzhaften Neuropathien mit oder ohne Juckreiz größer. Dass hinter der Alloknese und dem Axonreflexflare zwei unterschiedliche Mechanismen stecken, wurde bereits 1998 von Heyer beschrieben [204]. Die Alloknese lässt sich nach derzeitigem Kenntnisstand durch die Stimulation spinaler juckvermittelter Neuronen erklären, die Input von niedrigschwelligen Mechanorezeptoren erhalten, wenn sie zuvor durch Input von juckvermittelten C-Fasern [178] aktiviert worden sind. Dies ähnelt auch bestimmten Formen der spinalen nozizeptiven Sensibilisierung bei Neuropathien [195 196], so dass hier Ähnlichkeiten vorliegen, die unabhängig vom Vorhandensein des klinischen Symptoms „Pruritus“ zu sein scheinen. Weitere mechanistische humanphysiologische Untersuchungen sind hierzu allerdings erforderlich.

### **5.3 Kann Pruritus die Lebensqualität zusätzlich beeinträchtigen? Gibt es eine Interaktion zwischen Pruritus und psychischer Belastung?**

In der vorliegenden Studie wird die Lebensqualität der Patienten mit „Schmerzen“ und „Pruritus und Schmerzen“ vor allem in Hinblick auf die körperliche Funktion stark beeinträchtigt. Chronische Schmerzen haben erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen [208]. Eine hohe Schmerzintensität ist mit einer geringen Lebensqualität assoziiert [209]. Obwohl die meisten der Patienten „nur“ eine sensorische Polyneuropathie oder eine SFN haben und die Defizite die Motorik gar nicht einschränken, fühlen sich die Patienten trotzdem in ihrer körperlichen Lebensqualität eingeschränkt. Schmerzen und Juckreiz und nicht die sensorischen Defizite bestimmen die Beeinträchtigung der Lebensqualität, was auch schon in früheren Studien gezeigt werden konnte [210]. Aufgrund des Studiendesigns wurden jetzt keine zusätzlich zu den durch Schmerzen verursachte Belastungen durch den Pruritus festgestellt.

Es wäre interessant, die Lebensqualität von Patienten mit ausschließlich neuropathischem Pruritus zu untersuchen, denn Einschränkungen von Lebensqualität müssen in der täglichen Praxis besser berücksichtigt werden. Die Verbesserung der Lebensqualität als Therapieziel, gewinnt im Vergleich zu Zielen wie Lebensverlängerung oder reine Symptomkontrolle immer mehr an Relevanz. Zu diesem Zweck ist es wichtig, alle Faktoren zu ermitteln, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen. Wie auch in früheren Studien gezeigt [211 212], waren Depressionssymptome bei unseren Patienten mit chronischen Schmerzen sehr stark ausgeprägt. Die Tatsache, dass Depression ein Risikofaktor für chronische Schmerzen ist [213], und umgekehrt [214], ist bereits mehrfach nachgewiesen worden. Unterschiede der

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

Depressivität wurden für Patienten, die Pruritus hatten, zwar im Gruppenvergleich nicht beobachtet, die Intensität des Pruritus stand aber im Zusammenhang mit der Ausprägung von Depression und Angst. Die Angst selbst wurde in der vorliegenden Studie zusätzlich auch noch mit dem STAI-Fragebogen erfasst. Es wurden keine Unterschiede in der Dispositionsangst und Momentangst zwischen Patienten und gesunden Probanden beobachtet. Eine Rolle der Angst bei der Entstehung des neuropathischen Pruritus ist daher unwahrscheinlich. Allerdings fanden wir eine positive signifikante Assoziation von Angst und Depression mit der Intensität des Pruritus [215]. Nur eine mögliche Erklärung für den Zusammenhang zwischen neuropathischem Pruritus und psychischen Befunden könnte sein, dass der Pruritus von den behandelnden Ärzten häufig nicht als Symptom der peripheren Neuropathie erkannt wird und deshalb keine adäquate Beachtung findet. Dies führt zu Unsicherheiten seitens des Patienten damit möglicherweise zu einer verstärkten Wahrnehmung des aversiven Symptoms Pruritus.

Eine weitere untersuchte Dimension war das Katastrophisieren und dessen Zusammenhang mit Schmerzen und Pruritus. Als Katastrophisieren in Bezug auf Schmerzen bezeichnet man eine kognitive und emotional übertriebene negative Orientierung gegenüber aktuellen oder erwarteten Schmerzen [216]. Dies ist einer der stärksten bekannten psychologischen Einflussfaktoren mit Wirkung auf akute und chronische klinische [217 218] und experimentelle Schmerzen [219-221]. In der vorliegenden Studie gab es eine signifikante Korrelation der Werte der PCS mit Schmerz- sowie Pruritusintensität. Das Ergebnis deckt sich mit bereits veröffentlichten Studien [218 220 222-225]. Möglicherweise zeigen die Ergebnisse also, dass das Katastrophisieren von Symptomen ein integraler Mechanismus der neuropathischen Symptomausprägung ist [226 227]. Die untersuchten Patientengruppen hatten Schmerzen oder Schmerzen und Pruritus zusammen, so dass es unmöglich ist zu belegen, dass es einen direkten Zusammenhang zwischen Katastrophisieren und Pruritus alleine gibt, aber die Korrelation mit der Pruritusintensität ist ein möglicher Hinweis darauf. Eine hohe Katastrophisierungswert prädizierte auch die Angst und Depression, und wirkte sich auf das körperliche Wohlbefinden der Patienten aus. Eine relevante Katastrophisierung sollte deshalb bei der Therapiewahl berücksichtigt werden [228 229].

#### **5.4 Klinischer Phänotyp Patienten mit Pruritus bei schmerzhaften Polyneuropathien**

Die Prurituscharakteristika der Patienten mit schmerzhaften Neuropathien konnten detailliert beschrieben werden, ein spezifischer Phänotyp dieser Patienten konnte mit den klinischen, apparativen und psychophysischen Untersuchungsergebnissen jedoch nicht identifiziert werden. Die proximal signifikant erniedrigte intraepidermale Nervenfaserdichte der Patienten

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

mit Pruritus sowie der Verteilungstyp des Pruritus kann aber als ein Hinweis interpretiert werden, dass eine nicht längenabhängige Neuropathie sich häufiger mit Pruritus als Symptom präsentiert. Dies ist allerdings zunächst nur eine Hypothese, hier bedarf es weiterer Untersuchungen mit einer größeren Patientenzahl und mit Patienten, die nur Pruritus als Symptom der peripheren Neuropathie angeben. Unsere Ergebnisse sind dafür leider nicht ausreichend. Möglicherweise wäre es auch relevant die zentrale Verarbeitung von Schmerz und Pruritus bei Patienten mit Neuropathien genauer zu untersuchen. Solche Untersuchungen sollten spinale Mechanismen wie die Aktivierung von Gliazellen aber auch supraspinale Signalverarbeitung im Kortex miteinschließen.

## 5.5 Limitationen

Die vorliegende Arbeit liefert die erste umfassende Phänotypisierung von Patienten mit neuropathischem Pruritus, der im Rahmen einer peripheren Neuropathie entsteht. Eine wichtige Limitation der Studie ist die mäßige Anzahl an teilnehmenden Patienten. Es handelt sich bei dieser Arbeit also um eine explorative Datenanalyse zur Hypothesengenerierung. Weitere Untersuchungen sind daher notwendig, welche unbedingt Patienten mit isoliertem neuropathischem Pruritus ohne Schmerzen einschließen sollten.

Chronische Pruritus- und Schmerzsyndrome haben in der Regel einen variablen Zeitverlauf und sind durch verschiedenste emotionale, kognitive, biologische und Verhaltens-Faktoren bedingt. Auf diese Weise kann allein das Studiendesign einer Querschnittserhebung limitierend sein, da hier nur eine Momentaufnahme von Untersuchungsbefunden stattfinden kann.

Die Patienten in dieser Studie sind möglicherweise nicht repräsentativ für die allgemeine Bevölkerung mit peripheren Neuropathien, da es sich um Patienten einer spezialisierten universitären Klinik handelt. Die Patienten werden hier in der Regel erst nach einem Therapieversagen als Sekundär- oder Tertiärpatienten vorgestellt, was eine Verzerrung der Auswahl (Selektionsbias) darstellt. Mehr als die Hälfte der Patienten nahm schmerzmodifizierende Medikamente ein [230]. Diese Medikamente wurden während der Untersuchung unverändert eingenommen. Daher sind Auswirkungen der Medikamente vor allem auf die Symptombewertung und die psychologischen Variablen möglich. Ein Absetzen der Medikation für die explorativen Zwecke dieser Studie wäre allerdings nicht vertretbar gewesen. Einige Studien haben die Auswirkungen von Medikamenten auf die QST untersucht und kamen zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass hier kein starker Einfluss zu erwarten war [231-233].

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

Um den neuropathischen Pruritus besser zu charakterisieren, sollten in zukünftigen Studien auch Patienten mit chronischem Pruritus bei dermatologischen Erkrankungen eingeschlossen werden. Unterschiede und Ähnlichkeiten könnten helfen, neue Konzepte für gezielte Therapien zu entwickeln.

## **6 Zusammenfassung**

Neuropathischer Pruritus ist ein wichtiges und belastendes Symptom, das jedoch im Vergleich zu neuropathischen Schmerzen in vielen Studien und auch im klinischen Alltag wenig Beachtung findet. Ziel der vorliegenden Studie war es deshalb, Patienten mit schmerzhaften Polyneuropathien und Juckreiz genau klinisch und neurophysiologisch zu charakterisieren und mit Patienten ohne Juckreiz und gesunden Probanden zu vergleichen. Neben der genauen Phänotypisierung dieses Patientenkollektivs, was in dieser Arbeit erstmals gelang, erhofften wir uns auch spezifische Muster und Zusammenhänge der Symptome und Befunde zu erkennen, die die Diagnosestellung im klinischen Alltag erleichtern, Aus sagen über die Pathophysiologie des neuropathischen Juckens erlauben und Hinweise auf mögliche Therapien hätten geben können. Dies gelang aber nur teilweise. Letztlich waren sich die Patienten mit Pruritus und Schmerzen sehr ähnlich mit der Ausnahme, dass Pruritus hauptsächlich bei nicht-längenabhängigen Neuropathien vorzukommen scheint.

Die vorliegende Arbeit konnte somit wichtige erste Erkenntnisse für das Verständnis von peripheren Neuropathien mit Pruritus liefern. Sie liefert außerdem Ideen für weiterführender Studien.

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

## 7 Anhang

*Ergänzende Tabelle 1 Laborinterne Normwerte, elektrophysiologisches Labor Klinik für Neurologie, Unimedizin Mainz, Version 1.0, 18.01.2019, C.Dresel & EMG Ärzte*

<b>Motorische Nerven</b>		<b>Pathologisch ab</b>
<b>Nervus Ulnaris</b>	Distale motorische Latenz (ms)	3.5
	Amplitude (mV)	5
	Nervleitgeschwindigkeit (m/s)	48
<b>Nervus tibialis</b>	Distale motorische Latenz (ms)	6.5
	Amplitude (mV)	5
	Nervleitgeschwindigkeit (m/s)	40
<b>Nervus peroneus</b>	Distale motorische Latenz (ms)	6.5
	Amplitude (mV)	5
	Nervleitgeschwindigkeit (m/s)	40
<b>Sensorische Nerven</b>		
<b>Nervus Ulnaris</b>	Amplitude (mV)	10
	Nervleitgeschwindigkeit (m/s)	45
<b>Nervus Suralis</b>	Amplitude (mV)	6
	Nervleitgeschwindigkeit (m/s)	40

*Ergänzende Tabelle 2 Die elektrophysiologischen Daten aller Gruppen wurden mit MANOVA und post-hoc mit Tukey Test analysiert. Innerhalb der Patienten Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den gemessenen Parametern.*

	<b>Schmerzen (n=29)</b>	<b>Pruritus und Schmerzen (n=26)</b>	<b>Kein Pruritus/keine Schmerzen (n=10)</b>	<b>Gesunde Probanden (n=20)</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>N. Suralis Amplitude</b>	8,19±6,59	7,88±4,38	6,01±3,36	9,98±3,60	n.s.
<b>N. Suralis NLG</b>	39,45±23,97	46,17±16,70	36,28±18,6	55,70±7,8	0,005
<b>N. Tibialis dmL</b>	4,98±3,80	4,57±1,31	4,89±2,11	4,30±1,25	ns
<b>N. Tibialis distale Amplitude</b>	12,27±9,62	14,61±6,93	9,16±7,25	20,49±8,58	0,009
<b>N. Tibialis NLG</b>	42,14±14,94	46,07±11,88	42,03±16,36	57±11,03	0,001
<b>N. Ulnaris mot. dmL</b>	2,8±0,57	2,81±0,85	2,81±0,37	2,60±0,61	n.s.
<b>N. Ulnaris mot. distale Amplitude</b>	13,58±3,47	14,42±4,47	13,75±2,77	13,35±3,52	n.s.
<b>N. Ulnaris mot. NLG</b>	59,38±8,83	56,54±15,9	55,25±9,33	70,85±12,7	0,001
<b>N. Ulnaris sens. Amplitude</b>	22,60±16,67	18,77±10,42	17,09±8,07	20,30±11,30	n.s.
<b>N. Ulnaris sens. NLG</b>	54,68±13,5	52,84±13,65	52,14±8,7	63,49±9,3	0,001

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

*Ergänzende Tabelle 3 Rohdaten der quantitativen sensorischen Testung der Gruppen mit "Schmerzen" und "Pruritus und Schmerzen". Rohwerte als Median und Spannweite aller QST Parameter und Vergleich zwischen den zwei Gruppen mit Mann-Whitney U-Test. Die Basistemperatur beträgt 32°C. NRS= numeric rating scale.*

	<b>Schmerzen n=28</b>	<b>Schmerzen und Pruritus n=25</b>	<b>Asymptotische Signifikanz p</b>
<b>CDT in °C von Basistemperatur (Median, Spannweite)</b>	-6,57 (25,93)	-6,8(25,47)	0,782
<b>WDT in °C von Basistemperatur (Median, Spannweite)</b>	13,17(13,63)	13,10(12,70)	0,838
<b>TSL in °C (Median, Spannweite)</b>	23,20(37,77)	22,2(36,47)	0,669
<b>PHS (x/3) (Median, Spannweite)</b>	0(3)	0(3)	0,526
<b>CPT in °C von Basistemperatur (Median, Spannweite)</b>	7,7(27,57)	4,9(23,55)	0,319
<b>HPT in °C von Basistemperatur (Median, Spannweite)</b>	48,8(12,63)	48,1(5)	0,477
<b>MDT in mN (Median, Spannweite)</b>	7,46(723,9)	8,57(111,08)	0,389
<b>MPT in mN(Median, Spannweite)</b>	64(718,42)	13,93(718,42)	0,083
<b>MPS NRS 0-100 (Median, Spannweite)</b>	0,74(23,44)	3,06(30,63)	0,045*
<b>DMA NRS 0-100 (Median, Spannweite)</b>	0(0,05)	0(0,13)	0,740
<b>WUR NRS 0-10 (Median, Spannweite)</b>	1,77(11,33)	1,92(14,64)	0,371
<b>VDT in x/8(Median, Spannweite)</b>	6(8)	5,5(8)	0,542
<b>PPT (Median, Spannweite)</b>	584(927)	500(883)	0,701

*Ergänzende Tabelle 4 Ergebnisse der paradoxen Hitzeempfindungen. Die vier möglichen Antworten waren hier von 0-3, sodass eine logarithmische Transformation nicht sinnvoll wäre.*

<b>PHS (0-3)</b>	<b>Schmerzen</b>	<b>Schmerzen und Pruritus</b>	<b>Keine Schmerzen/ kein Pruritus</b>	<b>Gesunde Probanden</b>
<b>0</b>	14	14	4	17
<b>1</b>	2	3	1	2
<b>2</b>	3	3	2	1
<b>3</b>	9	4	3	0

Pruritus als Symptom schmerzhafter Polyneuropathien:  
Eine Erfassung klinischer, neurophysiologischer und psychophysischer Merkmale.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Stumpf A, Ständer S. Neuropathic itch: diagnosis and management. *Dermatol Ther* 2013;**26**(2):104-9 doi: 10.1111/dth.12028 [published Online First: 2013/04/05].
2. Zyllicz Z. 1An introduction to pruritus. In: Zyllicz Z, Twycross R, Jones EA, eds. *Pruritus in Advanced Disease*: Oxford University Press, 2004:0.
3. IASP. International Association for the Study of Pain. IASP Taxonomy, Pain terms, Neuropathic pain 2017.
4. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol* 2007;**87**(4):291-4 doi: 10.2340/00015555-0305 [published Online First: 2007/06/29].
5. Bennett G. Neuropathic pain: an overview. *Molecular Neurobiology of Pain, Pain Research and Management* 1997;**9**:110.
6. Bowsher D. Neurogenic pain syndromes and their management. *Br Med Bull* 1991;**47**(3):644-66 doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a072498 [published Online First: 1991/07/01].
7. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;**136**(3):380-87 doi: 10.1016/j.pain.2007.08.013 [published Online First: 2007/09/25].
8. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain* 2006;**7**(4):281-9 doi: 10.1016/j.jpain.2005.11.008 [published Online First: 2006/04/19].
9. Stumpf A, Ständer S. Neuropathic itch: diagnosis and management. *Dermatologic Therapy* 2013;**26**(2):104-09 doi: <https://doi.org/10.1111/dth.12028>.
10. Ständer S, Schmelz M. Chronic itch and pain--similarities and differences. *Eur J Pain* 2006;**10**(5):473-8 doi: 10.1016/j.ejpain.2006.03.005 [published Online First: 2006/05/09].
11. Brenaut E, Marcorelles P, Genestet S, Ménard D, Misery L. Pruritus: an underrecognized symptom of small-fiber neuropathies. *J Am Acad Dermatol* 2015;**72**(2):328-32 doi: 10.1016/j.jaad.2014.10.034 [published Online First: 2014/12/09].
12. Oaklander AL. Common neuropathic itch syndromes. *Acta Derm Venereol* 2012;**92**(2):118-25 doi: 10.2340/00015555-1318 [published Online First: 2012/02/07].
13. Pereira MP, Derichs L, Meyer Zu Hörste G, Agelopoulos K, Ständer S. Generalized chronic itch induced by small-fibre neuropathy: clinical profile and proposed diagnostic criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;**34**(8):1795-802 doi: 10.1111/jdv.16151 [published Online First: 2019/12/16].
14. Prof. Dr. med. Martin Schmelz PDmDhcSS. Translational Pruritus Research „PruSearch“ DFG-funded Research Group FOR 2690. FOR 2690 – Translational Pruritus Research „PruSearch“ doi: <https://www.umm.uni-heidelberg.de/prusearch/for-2690/>.
15. Martyn CN, Hughes RA. Epidemiology of peripheral neuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1997;**62**(4):310-18 doi: 10.1136/jnnp.62.4.310.
16. Beghi E, Monticelli M, Amoruso L, et al. Chronic symmetric symptomatic polyneuropathy in the elderly: A field screening investigation in two Italian regions. I. Prevalence and general characteristics of the sample. *Neurology* 1995;**45**(10):1832-36.
17. Barrell K, Smith AG. Peripheral Neuropathy. *Medical Clinics of North America* 2019;**103**(2):383-97 doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.006>.
18. Hammi C, Yeung B. Neuropathy. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC., 2022.
19. Berlit P. *Klinische Neurologie* 1999:409.
20. Eggermann K, Gess B, Häusler M, Weis J, Hahn A, Kurth I. Hereditäre Neuropathien. *Dtsch Arztebl International* 2018;**115**(6):91-97.

21. Aminoff MJ. Diagnosis and Management of Peripheral Nerve Disorders, edited by J.R. Mendell, J.T. Kissel, and D.R. Cornblath, 695 pp., ill., Oxford, Oxford University Press, 2001, \$165. *Muscle & Nerve* 2002;25(2):303-03 doi: <https://doi.org/10.1002/mus.10004>.
22. Haupt W, Heuß D, Kuntzer T, Diener H. Diagnostik bei Polyneuropathien. :: Thieme, 2012:578-90.
23. England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. Practice Parameter: Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: Role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation 2009;72(2):185-92 doi: 10.1212/01.wnl.0000336370.51010.a1.
24. McLeod J, Tuck R, Pollard J, Cameron J, Walsh J. Chronic polyneuropathy of undetermined cause. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1984;47(5):530-35.
25. Peter B. *Klinische Neurologie*. 2006;2. Auflage:S. 80-108.
26. Delank HW GW. *Neurologie*. 2006;11. Auflage:S. 6-78.
27. Tankisi H, Pugdahl K, Johnsen B, Fuglsang-Frederiksen A. Correlations of nerve conduction measures in axonal and demyelinating polyneuropathies. *Clin Neurophysiol* 2007;118(11):2383-92 doi: 10.1016/j.clinph.2007.07.027 [published Online First: 2007/09/29].
28. Caliandro P, Stålberg E, La Torre G, Padua L. Sensitivity of conventional motor nerve conduction examination in detecting patchy demyelination: A simulated model. *Clinical Neurophysiology* 2007;118(7):1577-85 doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.011>.
29. C B. Automatisierte quantitative EMG-Untersuchung: Analyseverfahren, Probleme der Referenzwertbestimmung und klinischer Stellenwert. . 1997;**EEG-EMG**:S. 64-73.
30. Kimura J. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle, Principles and Practice*, . 4th Edition 2013:75-92.
31. Chung T, Prasad K, Lloyd TE. Peripheral neuropathy: clinical and electrophysiological considerations. *Neuroimaging Clin N Am* 2014;**24**(1):49-65 doi: 10.1016/j.nic.2013.03.023 [published Online First: 2013/11/12].
32. Gemignani F, Bellanova MF, Sacconi E, Pavesi G. Non-length-dependent small fiber neuropathy: Not a matter of stockings and gloves. *Muscle Nerve* 2022;**65**(1):10-28 doi: 10.1002/mus.27379 [published Online First: 2021/08/11].
33. Gemignani F. Epidemiology and features of non-length-dependent small fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2022;**65**(1):E1 doi: 10.1002/mus.27433 [published Online First: 2021/10/08].
34. Sommer C, Üçeyler N. Small-Fiber-Neuropathien. *Klinische Neurophysiologie* 2017;**48**:63-72 doi: 10.1055/s-0043-103477.
35. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003;**60**(1):108-11 doi: 10.1212/wnl.60.1.108 [published Online First: 2003/01/15].
36. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care* 2001;**24**(8):1448-53 doi: 10.2337/diacare.24.8.1448 [published Online First: 2001/07/27].
37. Bekircan-Kurt CE, Yilmaz E, Arslan D, et al. The functional and structural evaluation of small fibers in asymptomatic carriers of TTR p.Val50Met (Val30Met) mutation. *Neuromuscul Disord* 2022;**32**(1):50-56 doi: 10.1016/j.nmd.2021.11.013 [published Online First: 2022/01/05].
38. Davion JB, Bocquillon P, Cassim F, et al. Electro-clinical presentation of hereditary transthyretin related amyloidosis when presenting as a polyneuropathy of unknown origin in northern France. *Rev Neurol (Paris)* 2021;**177**(9):1160-67 doi: 10.1016/j.neurol.2021.02.392 [published Online First: 2021/07/14].

39. Leonardi L, Adam C, Beaudonnet G, et al. Skin amyloid deposits and nerve fiber loss as markers of neuropathy onset and progression in hereditary transthyretin amyloidosis. *Eur J Neurol* 2022;**29**(5):1477-87 doi: 10.1111/ene.15268 [published Online First: 2022/02/01].
40. Huang J, Han C, Estacion M, et al. Gain-of-function mutations in sodium channel Na(v)1.9 in painful neuropathy. *Brain* 2014;**137**(Pt 6):1627-42 doi: 10.1093/brain/awu079 [published Online First: 2014/04/30].
41. Fasolino A, Di Stefano G, Leone C, et al. Small-fibre pathology has no impact on somatosensory system function in patients with fibromyalgia. *Pain* 2020;**161**(10):2385-93 doi: 10.1097/j.pain.0000000000001920 [published Online First: 2020/09/09].
42. Alsaloum M, Labau JIR, Sosniak D, et al. A novel gain-of-function sodium channel  $\beta$ 2 subunit mutation in idiopathic small fiber neuropathy. *J Neurophysiol* 2021;**126**(3):827-39 doi: 10.1152/jn.00184.2021 [published Online First: 2021/07/30].
43. Toyooka K. Fabry disease. *Handb Clin Neurol* 2013;**115**:629-42 doi: 10.1016/b978-0-444-52902-2.00037-0 [published Online First: 2013/08/13].
44. Miaskowski C, Levine JD, Paul SM, et al. Similarities in the Neuropathy Phenotype of Cancer Survivors Who Received Different Classes of Chemotherapy Drugs. *J Pain* 2022 doi: 10.1016/j.jpain.2022.04.007 [published Online First: 2022/05/10].
45. Sharma S, Venkitaraman R, Vas PR, Rayman G. Assessment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy using the LDIFLARE technique: a novel technique to detect neural small fiber dysfunction. *Brain Behav* 2015;**5**(7):e00354 doi: 10.1002/brb3.354 [published Online First: 2015/07/30].
46. 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 doi: 10.1002/mus.24969 [published Online First: 2015/11/13].
47. Tavee J. Peripheral neuropathy in sarcoidosis. *J Neuroimmunol* 2022;**368**:577864 doi: 10.1016/j.jneuroim.2022.577864 [published Online First: 2022/05/19].
48. Gebreegziabher EA, Bunya VY, Baer AN, et al. Neuropathic Pain in the Eyes, Body, and Mouth: Insights from the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance. *Pain Pract* 2021;**21**(6):630-37 doi: 10.1111/papr.13000 [published Online First: 2021/02/03].
49. Yoshida T, Nodera H, Kumon Y, Osanai S, Izumi Y, Mizukami H. Detection of nerve enlargement with ultrasound and correlation with skin biopsy findings in painful sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol* 2021;**31**(4):849-55 doi: 10.1080/14397595.2020.1830484 [published Online First: 2020/10/01].
50. Lacomis D. Small-fiber neuropathy. *Muscle & Nerve* 2002;**26**(2):173-88 doi: <https://doi.org/10.1002/mus.10181>.
51. Haroutounian S, Todorovic MS, Leinders M, et al. Diagnostic criteria for idiopathic small fiber neuropathy: A systematic review. *Muscle Nerve* 2021;**63**(2):170-77 doi: 10.1002/mus.27070 [published Online First: 2020/09/30].
52. 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 doi: 10.1002/mus.880150605 [published Online First: 1992/06/01].
53. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008;**131**(Pt 7):1912-25 doi: 10.1093/brain/awn093 [published Online First: 2008/06/04].
54. Rolke R, Baron R, Maier C, 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 doi: 10.1016/j.pain.2006.01.041 [published Online First: 2006/05/16].
55. Krumova EK, Geber C, Westermann A, Maier C. Neuropathic pain: is quantitative sensory testing helpful? *Curr Diab Rep* 2012;**12**(4):393-402 doi: 10.1007/s11892-012-0282-7 [published Online First: 2012/05/25].

56. Dyck PJ, Dyck PJ, Larson TS, O'Brien PC, Velosa JA. Patterns of quantitative sensation testing of hypoesthesia and hyperalgesia are predictive of diabetic polyneuropathy: a study of three cohorts. Nerve growth factor study group. *Diabetes Care* 2000;**23**(4):510-7 doi: 10.2337/diacare.23.4.510.
57. Rolke R, Magerl W, Campbell KA, et al. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain* 2006;**10**(1):77-88 doi: 10.1016/j.ejpain.2005.02.003.
58. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2010;**17**(7):903-12, e44-9 doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03023.x [published Online First: 2010/07/21].
59. Langerhans P. Über die Nerven der menschlichen Haut. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin* 1868;**44**(2):325-37.
60. Arthur RP, Shelley WB. The innervation of human epidermis. *J Invest Dermatol* 1959;**32**(3):397-411 doi: 10.1038/jid.1959.69 [published Online First: 1959/03/01].
61. Cauna N. The free penicillate nerve endings of the human hairy skin. *Journal of Anatomy* 1973;**115**(Pt 2):277.
62. Wang L, Hilliges M, Jernberg T, Wiegleb-Edström D, Johansson O. Protein gene product 9.5-immunoreactive nerve fibres and cells in human skin. *Cell Tissue Res* 1990;**261**(1):25-33 doi: 10.1007/bf00329435 [published Online First: 1990/07/01].
63. Johansson O, Wang L, Hilliges M, Liang Y. Intraepidermal nerves in human skin: PGP 9.5 immunohistochemistry with special reference to the nerve density in skin from different body regions. *J Peripher Nerv Syst* 1999;**4**(1):43-52.
64. Bakkers M, Merkies IS, Lauria G, et al. Intraepidermal nerve fiber density and its application in sarcoidosis. *Neurology* 2009;**73**(14):1142-8 doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bacf05 [published Online First: 2009/10/07].
65. Umaphathi T, Tan WL, Tan NC, Chan YH. Determinants of epidermal nerve fiber density in normal individuals. *Muscle Nerve* 2006;**33**(6):742-6 doi: 10.1002/mus.20528.
66. Chien HF, Tseng TJ, Lin WM, et al. Quantitative pathology of cutaneous nerve terminal degeneration in the human skin. *Acta Neuropathol* 2001;**102**(5):455-61 doi: 10.1007/s004010100397.
67. Pan CL, Lin YH, Lin WM, Tai TY, Hsieh ST. Degeneration of nociceptive nerve terminals in human peripheral neuropathy. *Neuroreport* 2001;**12**(4):787-92 doi: 10.1097/00001756-200103260-00034.
68. Gøransson LG, Mellgren SI, Lindal S, Omdal R. The effect of age and gender on epidermal nerve fiber density. *Neurology* 2004;**62**(5):774-7 doi: 10.1212/01.wnl.0000113732.41127.8f [published Online First: 2004/03/10].
69. Lauria G, Morbin M, Lombardi R, et al. Axonal swellings predict the degeneration of epidermal nerve fibers in painful neuropathies. *Neurology* 2003;**61**(5):631-6 doi: 10.1212/01.wnl.0000070781.92512.a4 [published Online First: 2003/09/10].
70. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, et al. A new definition of neuropathic pain. *PAIN* 2011;**152**(10).
71. Handwerker HO. *Einführung in die Pathophysiologie des Schmerzes*. Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1999, 1998.
72. Baron R, Tölle TR, Gockel U, Brosz M, Freynhagen R. A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: Differences in demographic data and sensory symptoms. *Pain* 2009;**146**(1-2):34-40 doi: 10.1016/j.pain.2009.06.001 [published Online First: 2009/07/09].
73. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain* 2004;**108**(3):248-57 doi: 10.1016/j.pain.2003.12.024 [published Online First: 2004/03/20].
74. Pain IAftSo. IASP Taxonomy. Pain terms. Neuropathic pain. , 2017, Dec 14.

75. Katz J, Melzack R. Referred sensations in chronic pain patients. *Pain* 1987;**28**(1):51-59 doi: 10.1016/0304-3959(87)91059-1.
76. Helme RD, Finnerup NB, Jensen TS. Hyperpathia: "to be or not to be: that is the question". *Pain* 2018;**159**(6):1005-09 doi: 10.1097/j.pain.0000000000001149.
77. Haanpää M, Laippala P, Nurmikko T. Allodynia and pinprick hypesthesia in acute herpes zoster, and the development of postherpetic neuralgia. *J Pain Symptom Manage* 2000;**20**(1):50-8 doi: 10.1016/s0885-3924(00)00149-4.
78. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *The Lancet* 1999;**353**(9168):1959-64 doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01307-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01307-0).
79. Bridges D, Thompson SWN, Rice ASC. Mechanisms of neuropathic pain. *British Journal of Anaesthesia* 2001;**87**(1):12-26 doi: <https://doi.org/10.1093/bja/87.1.12>.
80. White FA, Jung H, Miller RJ. Chemokines and the pathophysiology of neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;**104**(51):20151-8 doi: 10.1073/pnas.0709250104 [published Online First: 2007/12/18].
81. Reichling DB, Levine JD. Critical role of nociceptor plasticity in chronic pain. *Trends Neurosci* 2009;**32**(12):611-8 doi: 10.1016/j.tins.2009.07.007 [published Online First: 2009/09/29].
82. Ochoa JL, Campero M, Serra J, Bostock H. Hyperexcitable polymodal and insensitive nociceptors in painful human neuropathy. *Muscle Nerve* 2005;**32**(4):459-72 doi: 10.1002/mus.20367 [published Online First: 2005/06/24].
83. Ratté S, Prescott SA. Afferent hyperexcitability in neuropathic pain and the inconvenient truth about its degeneracy. *Curr Opin Neurobiol* 2016;**36**:31-7 doi: 10.1016/j.conb.2015.08.007 [published Online First: 2015/09/14].
84. Novakovic SD, Tzoumaka E, McGivern JG, et al. Distribution of the tetrodotoxin-resistant sodium channel PN3 in rat sensory neurons in normal and neuropathic conditions. *J Neurosci* 1998;**18**(6):2174-87 doi: 10.1523/jneurosci.18-06-02174.1998 [published Online First: 1998/04/18].
85. Wall PD, Gutnick M. Ongoing activity in peripheral nerves: The physiology and pharmacology of impulses originating from a neuroma. *Experimental Neurology* 1974;**43**(3):580-93 doi: [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(74\)90197-6](https://doi.org/10.1016/0014-4886(74)90197-6).
86. Devor M, Keller CH, Deerinck TJ, Levinson SR, Ellisman MH. Na<sup>+</sup> channel accumulation on axolemma of afferent endings in nerve end neuromas in *Apterionotus*. *Neuroscience Letters* 1989;**102**(2):149-54 doi: [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(89\)90070-0](https://doi.org/10.1016/0304-3940(89)90070-0).
87. Matzner O, Devor M. Hyperexcitability at sites of nerve injury depends on voltage-sensitive Na<sup>+</sup> channels. *Journal of Neurophysiology* 1994;**72**(1):349-59 doi: 10.1152/jn.1994.72.1.349.
88. Devor M, Schonfeld D, Seltzer Z, Wall PD. Two modes of cutaneous reinnervation following peripheral nerve injury. *Journal of Comparative Neurology* 1979;**185**(1):211-20 doi: <https://doi.org/10.1002/cne.901850113>.
89. Gangadharan V, Zheng H, Taberner FJ, et al. Neuropathic pain caused by miswiring and abnormal end organ targeting. *Nature* 2022;**606**(7912):137-45 doi: 10.1038/s41586-022-04777-z [published Online First: 20220525].
90. Gracely RH, Lynch SA, Bennett GJ. Painful neuropathy: altered central processing maintained dynamically by peripheral input. *Pain* 1992;**51**(2):175-94 doi: 10.1016/0304-3959(92)90259-e [published Online First: 1992/11/01].
91. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983;**306**(5944):686-8 doi: 10.1038/306686a0 [published Online First: 1983/12/15].
92. IASP. IASP Terminology. 2011(Pain terms and definitions) doi: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>.
93. Fields HL, Rowbotham M, Baron R. Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiol Dis* 1998;**5**(4):209-27 doi: 10.1006/nbdi.1998.0204 [published Online First: 1998/12/16].

94. Ji RR, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain* 2013;**154** **Suppl 1**(0 1):S10-s28 doi: 10.1016/j.pain.2013.06.022 [published Online First: 2013/06/25].
95. Sugimoto T, Bennett GJ, Kajander KC. Transsynaptic degeneration in the superficial dorsal horn after sciatic nerve injury: effects of a chronic constriction injury, transection, and strychnine. *Pain* 1990;**42**(2):205-13 doi: 10.1016/0304-3959(90)91164-e [published Online First: 1990/08/01].
96. Flor H, Elbert T, Knecht S, et al. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 1995;**375**(6531):482-4 doi: 10.1038/375482a0.
97. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 2004;**24**(46):10410-5 doi: 10.1523/jneurosci.2541-04.2004 [published Online First: 2004/11/19].
98. Oaklander AL. The pathology of postherpetic neuralgia and postherpetic itch. *Herpes Zoster: Postherpetic Neuralgia and Other Complications*: Springer, 2017:141-56.
99. Oaklander AL, Bowsher D, Galer B, Haanpää M, Jensen MP. Herpes zoster itch: preliminary epidemiologic data. *J Pain* 2003;**4**(6):338-43 doi: 10.1016/s1526-5900(03)00637-0 [published Online First: 2003/11/19].
100. Liddell K. Post-herpetic pruritus. *British Medical Journal* 1974;**4**(5937):165.
101. Robbins BA, Schmieder GJ. Brachioradial pruritus. 2017.
102. Marziniak M, Phan NQ, Raap U, et al. Brachioradial pruritus as a result of cervical spine pathology: the results of a magnetic resonance tomography study. *J Am Acad Dermatol* 2011;**65**(4):756-62 doi: 10.1016/j.jaad.2010.07.036 [published Online First: 2011/06/07].
103. Goodkin R, Wingard E, Bernhard JD. Brachioradial pruritus: cervical spine disease and neurogenic/neuropathic [corrected] pruritus. *J Am Acad Dermatol* 2003;**48**(4):521-4 doi: 10.1067/mjd.2003.203 [published Online First: 2003/03/29].
104. Savk E, Savk O, Bolukbasi O, et al. Notalgia paresthetica: a study on pathogenesis. *Int J Dermatol* 2000;**39**(10):754-9 doi: 10.1046/j.1365-4362.2000.00080.x [published Online First: 2000/11/30].
105. Savk O, Savk E. Investigation of spinal pathology in notalgia paresthetica. *J Am Acad Dermatol* 2005;**52**(6):1085-7 doi: 10.1016/j.jaad.2005.01.138 [published Online First: 2005/06/02].
106. Steinhoff M, Schmelz M, Szabó IL, Oaklander AL. Clinical presentation, management, and pathophysiology of neuropathic itch. *Lancet Neurol* 2018;**17**(8):709-20 doi: 10.1016/s1474-4422(18)30217-5 [published Online First: 2018/07/24].
107. Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, Handwerker HO, Torebjörk HE. Specific C-Receptors for Itch in Human Skin. *The Journal of Neuroscience* 1997;**17**(20):8003-08 doi: 10.1523/jneurosci.17-20-08003.1997.
108. Mishra SK, Hoon MA. The cells and circuitry for itch responses in mice. *Science* 2013;**340**(6135):968-71 doi: 10.1126/science.1233765 [published Online First: 2013/05/25].
109. Aresh B, Freitag FB, Perry S, et al. Spinal cord interneurons expressing the gastrin-releasing peptide receptor convey itch through VGLUT2-mediated signaling. *Pain* 2017;**158**(5):945-61 doi: 10.1097/j.pain.0000000000000861 [published Online First: 2017/02/06].
110. Bader M, Alenina N, Andrade-Navarro MA, Santos RA. MAS and its related G protein-coupled receptors, Mrgprs. *Pharmacol Rev* 2014;**66**(4):1080-105 doi: 10.1124/pr.113.008136 [published Online First: 2014/09/24].
111. Sun YG, Zhao ZQ, Meng XL, Yin J, Liu XY, Chen ZF. Cellular basis of itch sensation. *Science* 2009;**325**(5947):1531-4 doi: 10.1126/science.1174868 [published Online First: 2009/08/08].
112. Schmelz M. Itch and pain. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;**34**(2):171-6 doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.12.004 [published Online First: 2009/01/17].

113. Sikand P, Shimada SG, Green BG, LaMotte RH. Similar itch and nociceptive sensations evoked by punctate cutaneous application of capsaicin, histamine and cowhage. *Pain* 2009;**144**(1-2):66-75 doi: 10.1016/j.pain.2009.03.001 [published Online First: 2009/05/09].
114. Handwerker HO. *Frontiers in Neuroscience*  
Itch Hypotheses: From Pattern to Specificity and to Population Coding. In: Carstens E, Akiyama T, eds. *Itch: Mechanisms and Treatment*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis  
© 2014 by Taylor & Francis Group, LLC., 2014.
115. Namer B, Reeh P. Scratching an itch. *Nature Neuroscience* 2013;**16**(2):117-18 doi: 10.1038/nn.3316.
116. Kwa KAA, Pijpe A, Rashaan ZM, Tuinebreijer WE, Breederveld RS, van Loey NE. Course and Predictors of Pruritus Following Burns: A Multilevel Analysis. *Acta Derm Venereol* 2018;**98**(7):636-40 doi: 10.2340/00015555-2935.
117. Schuhknecht B, Marziniak M, Wissel A, et al. Reduced intraepidermal nerve fibre density in lesional and nonlesional prurigo nodularis skin as a potential sign of subclinical cutaneous neuropathy. *Br J Dermatol* 2011;**165**(1):85-91 doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10306.x.
118. Sikand P, Shimada SG, Green BG, LaMotte RH. Sensory responses to injection and punctate application of capsaicin and histamine to the skin. *Pain* 2011;**152**(11):2485-94 doi: 10.1016/j.pain.2011.06.001 [published Online First: 2011/07/29].
119. Ständer S, Steinhoff M, Schmelz M, Weisshaar E, Metze D, Luger T. Neurophysiology of pruritus: cutaneous elicitation of itch. *Arch Dermatol* 2003;**139**(11):1463-70 doi: 10.1001/archderm.139.11.1463 [published Online First: 2003/11/19].
120. Binder A, Koroschetz J, Baron R. Disease mechanisms in neuropathic itch. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;**4**(6):329-37 doi: 10.1038/ncpneuro0806 [published Online First: 2008/05/08].
121. Handwerker HO. Microneurography of pruritus. *Neurosci Lett* 2010;**470**(3):193-6 doi: 10.1016/j.neulet.2009.06.092 [published Online First: 2009/07/07].
122. Seo WK, Kwon DY, Seo SH, Park MH, Park KW. Neuropathic pruritus following Wallenberg syndrome. *Neurology* 2009;**72**(7):676 doi: 10.1212/01.wnl.0000342484.99298.52 [published Online First: 2009/02/18].
123. Davidson S, Giesler GJ. The multiple pathways for itch and their interactions with pain. *Trends Neurosci* 2010;**33**(12):550-8 doi: 10.1016/j.tins.2010.09.002 [published Online First: 2010/11/09].
124. Brull SJ, Atanassoff PG, Silverman DG, Zhang J, Lamotte RH. Attenuation of experimental pruritus and mechanically evoked dysesthesiae in an area of cutaneous allodynia. *Somatosens Mot Res* 1999;**16**(4):299-303 doi: 10.1080/08990229970366 [published Online First: 2000/01/13].
125. Ikoma A, Cevikbas F, Kempkes C, Steinhoff M. Anatomy and neurophysiology of pruritus. *Semin Cutan Med Surg* 2011;**30**(2):64-70 doi: 10.1016/j.sder.2011.04.001 [published Online First: 2011/07/20].
126. Simone DA, Zhang X, Li J, et al. Comparison of responses of primate spinothalamic tract neurons to pruritic and algogenic stimuli. *J Neurophysiol* 2004;**91**(1):213-22 doi: 10.1152/jn.00527.2003 [published Online First: 2004/01/13].
127. Brodal P. [The neurobiology of pain]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005;**125**(17):2370-3 [published Online First: 2005/09/10].
128. Steinhoff M, Bienenstock J, Schmelz M, Maurer M, Wei E, Bíró T. Neurophysiological, neuroimmunological, and neuroendocrine basis of pruritus. *J Invest Dermatol* 2006;**126**(8):1705-18 doi: 10.1038/sj.jid.5700231 [published Online First: 2006/07/18].
129. Nilsson HJ, Schouenborg J. Differential inhibitory effect on human nociceptive skin senses induced by local stimulation of thin cutaneous fibers. *Pain* 1999;**80**(1-2):103-12 doi: 10.1016/s0304-3959(98)00205-x [published Online First: 1999/04/16].

130. Liang J, He Y, Ji W. Bradykinin-evoked scratching responses in complete Freund's adjuvant-inflamed skin through activation of B1 receptor. *Experimental biology and medicine* 2012;**237**(3):318-26.
131. Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, Miyachi Y, Handwerker H, Schmelz M. Painful stimuli evoke itch in patients with chronic pruritus: central sensitization for itch. *Neurology* 2004;**62**(2):212-7 doi: 10.1212/wnl.62.2.212 [published Online First: 2004/01/28].
132. Hosogi M, Schmelz M, Miyachi Y, Ikoma A. Bradykinin is a potent pruritogen in atopic dermatitis: a switch from pain to itch. *Pain* 2006;**126**(1-3):16-23 doi: 10.1016/j.pain.2006.06.003 [published Online First: 2006/07/18].
133. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009;**139**(2):267-84 doi: 10.1016/j.cell.2009.09.028 [published Online First: 2009/10/20].
134. Ji RR. Neuroimmune interactions in itch: Do chronic itch, chronic pain, and chronic cough share similar mechanisms? *Pulm Pharmacol Ther* 2015;**35**:81-6 doi: 10.1016/j.pupt.2015.09.001 [published Online First: 2015/09/10].
135. Schmelz M, Schmidt R, Weidner C, Hilliges M, Torebjork HE, Handwerker HO. Chemical response pattern of different classes of C-nociceptors to pruritogens and algogens. *J Neurophysiol* 2003;**89**(5):2441-8 doi: 10.1152/jn.01139.2002 [published Online First: 2003/03/04].
136. Kidd BL, Urban LA. Mechanisms of inflammatory pain. *Br J Anaesth* 2001;**87**(1):3-11 doi: 10.1093/bja/87.1.3 [published Online First: 2001/07/20].
137. Potenziari C, Udem BJ. Basic mechanisms of itch. *Clin Exp Allergy* 2012;**42**(1):8-19 doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03791.x [published Online First: 2011/06/08].
138. Ikoma A, Steinhoff M, Ständer S, Yosipovitch G, Schmelz M. The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci* 2006;**7**(7):535-47 doi: 10.1038/nrn1950 [published Online First: 2006/06/23].
139. Baka P, Birklein F. [Neuropathic pruritus-Evidence-based treatment recommendations]. *Nervenarzt* 2022 doi: 10.1007/s00115-022-01369-0 [published Online First: 20220811].
140. Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA. Studies with pain rating scales. *Ann Rheum Dis* 1978;**37**(4):378-81 doi: 10.1136/ard.37.4.378 [published Online First: 1978/08/01].
141. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974;**2**(7889):1127-31 doi: 10.1016/s0140-6736(74)90884-8 [published Online First: 1974/11/09].
142. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth* 2008;**101**(1):17-24 doi: 10.1093/bja/aen103 [published Online First: 2008/05/20].
143. Krebs EE, Carey TS, Weinberger M. Accuracy of the pain numeric rating scale as a screening test in primary care. *J Gen Intern Med* 2007;**22**(10):1453-8 doi: 10.1007/s11606-007-0321-2 [published Online First: 2007/08/02].
144. Jensen MP, Smith DG, Ehde DM, Robinsin LR. Pain site and the effects of amputation pain: further clarification of the meaning of mild, moderate, and severe pain. *PAIN* 2001;**91**(3):317-22 doi: 10.1016/s0304-3959(00)00459-0.
145. Zelman DC, Dukes E, Brandenburg N, Bostrom A, Gore M. Identification of cut-points for mild, moderate and severe pain due to diabetic peripheral neuropathy. *PAIN* 2005;**115**(1):29-36 doi: 10.1016/j.pain.2005.01.028.
146. Bril V, Tomioka S, Buchanan RA, Perkins BA. Reliability and validity of the modified Toronto Clinical Neuropathy Score in diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabet Med* 2009;**26**(3):240-6 doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02667.x [published Online First: 2009/03/26].
147. Padoan R, Marconato M, Felicetti M, et al. Overall Disability Sum Score for Clinical Assessment of Neurological Involvement in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 2018;**24**(4).
148. Merkies ISJ, Schmitz PIM, van der Meché FGA, Samijn JPA, van Doorn PA. Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies.

- Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2002;**72**(5):596-601 doi: 10.1136/jnnp.72.5.596.
149. Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain* 1983;**17**(2):197-210 doi: [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(83\)90143-4](https://doi.org/10.1016/0304-3959(83)90143-4).
150. Poquet N, Lin C. The Brief Pain Inventory (BPI). *Journal of Physiotherapy* 2016;**62**(1):52 doi: <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2015.07.001>.
151. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2005;**113**(1):9-19 doi: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.09.012>.
152. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica scandinavica* 1983;**67**(6):361-70.
153. Snaith RP, Zigmond AS. The hospital anxiety and depression scale. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;**292**(6516):344 doi: 10.1136/bmj.292.6516.344 [published Online First: 1986/02/01].
154. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale—a review of validation data and clinical results. *Journal of psychosomatic research* 1997;**42**(1):17-41.
155. Sullivan MJ, Bishop SR, Pivik J. The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychological assessment* 1995;**7**(4):524.
156. Hayashi K, Ikemoto T, Shiro Y, et al. A Systematic Review of the Variation in Pain Catastrophizing Scale Reference Scores Based on Language Version and Country in Patients with Chronic Primary (Non-specific) Pain. *Pain and Therapy* 2022;**11**(3):753-69 doi: 10.1007/s40122-022-00390-0.
157. Jenkinson C, Layte R, Jenkinson D, et al. A shorter form health survey: can the SF-12 replicate results from the SF-36 in longitudinal studies? *Journal of Public Health* 1997;**19**(2):179-86 doi: 10.1093/oxfordjournals.pubmed.a024606.
158. WARE JE, KOSINSKI M, KELLER SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of Scales and Preliminary Tests of Reliability and Validity. *Medical Care* 1996;**34**(3):220-33.
159. Lothar L. *Das State-Trait-Angstinventar (STAI) : theoretische Grundlagen und Handanweisung*. Weinheim: Beltz, 1981.
160. Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R, Vagg PR, Jacobs G. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y1 – Y2)*, 1983.
161. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force—Second revision. *European Journal of Neurology* 2021;**28**(11):3556-83 doi: <https://doi.org/10.1111/ene.14959>.
162. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;**15**(3):185-95 doi: 10.1111/j.1529-8027.2010.00278.x [published Online First: 2010/11/03].
163. Üçeyler N, Kahn AK, Kramer D, et al. Impaired small fiber conduction in patients with Fabry disease: a neurophysiological case-control study. *BMC Neurol* 2013;**13**:47 doi: 10.1186/1471-2377-13-47 [published Online First: 20130524].
164. Krämer HH, Schmelz M, Birklein F, Bickel A. Electrically stimulated axon reflexes are diminished in diabetic small fiber neuropathies. *Diabetes* 2004;**53**(3):769-74 doi: 10.2337/diabetes.53.3.769 [published Online First: 2004/02/28].
165. Morris JL, Gibbins IL. *Autonomic innervation of the skin / edited by Judy L. Morris and Ian L. Gibbins*. Amsterdam: Harwood Academic, 1997.
166. Lewis T, Marvin H. Observations relating to vasodilatation arising from antidromic impulses to herpes zoster and trophic effects. *Heart* 1927;**14**:27-47.

167. Maggi CA. Tachykinins and calcitonin gene-related peptide (CGRP) as co-transmitters released from peripheral endings of sensory nerves. *Prog Neurobiol* 1995;**45**(1):1-98 doi: 10.1016/0301-0082(94)e0017-b [published Online First: 1995/01/01].
168. Schmelz M, Michael K, Weidner C, Schmidt R, Torebjörk HE, Handwerker HO. Which nerve fibers mediate the axon reflex flare in human skin? *Neuroreport* 2000;**11**(3):645-8 doi: 10.1097/00001756-200002280-00041 [published Online First: 2000/03/16].
169. Bickel A, Heyer G, Senger C, et al. C-fiber axon reflex flare size correlates with epidermal nerve fiber density in human skin biopsies. *J Peripher Nerv Syst* 2009;**14**(4):294-9 doi: 10.1111/j.1529-8027.2009.00241.x [published Online First: 2009/12/22].
170. Bickel A, Krämer HH, Hilz MJ, Birklein F, Neundörfer B, Schmelz M. Assessment of the neurogenic flare reaction in small-fiber neuropathies. *Neurology* 2002;**59**(6):917-9 doi: 10.1212/wnl.59.6.917 [published Online First: 2002/09/26].
171. Schmidt R, Schmelz M, Forster C, Ringkamp M, Torebjörk E, Handwerker H. Novel classes of responsive and unresponsive C nociceptors in human skin. *The Journal of Neuroscience* 1995;**15**(1):333-41 doi: 10.1523/jneurosci.15-01-00333.1995.
172. Kalia YN, Naik A, Garrison J, Guy RH. Iontophoretic drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2004;**56**(5):619-58 doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2003.10.026>.
173. Misery L, Brenaut E, Le Garrec R, et al. Neuropathic pruritus. *Nature reviews Neurology* 2014;**10**(7):408-16.
174. Lieberman P. The basics of histamine biology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;**106**(2 Suppl):S2-5 doi: 10.1016/j.anai.2010.08.005 [published Online First: 2011/02/10].
175. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, et al. Itch: scratching more than the surface. *Qjm* 2003;**96**(1):7-26 doi: 10.1093/qjmed/hcg002 [published Online First: 2003/01/02].
176. Namer B, Bickel A, Krämer H, Birklein F, Schmelz M. Chemically and electrically induced sweating and flare reaction. *Auton Neurosci* 2004;**114**(1-2):72-82 doi: 10.1016/j.autneu.2004.06.007 [published Online First: 2004/08/28].
177. RGL. B. Experiments relating to the itch sensation, it's peripheral mechanism, and central pathways. 1938;**Clin Sci**; **3:377–86**.
178. LaMotte RH. Subpopulations of “nocifensor neurons” contributing to pain and allodynia, itch and allodynia. *APS Journal* 1992;**1**(2):115-26 doi: [https://doi.org/10.1016/1058-9139\(92\)90040-J](https://doi.org/10.1016/1058-9139(92)90040-J).
179. Sandkuhler J. Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiological reviews* 2009;**89**(2):707-58.
180. LaMotte RH, Dong X, Ringkamp M. Sensory neurons and circuits mediating itch. *Nat Rev Neurosci* 2014;**15**(1):19-31 doi: 10.1038/nrn3641 [published Online First: 2013/12/21].
181. Simone DA, Sorkin LS, Oh U, et al. Neurogenic hyperalgesia: central neural correlates in responses of spinothalamic tract neurons. *J Neurophysiol* 1991;**66**(1):228-46 doi: 10.1152/jn.1991.66.1.228 [published Online First: 1991/07/01].
182. Chambers AR, Song K (2020) Sural nerve biopsy. In: *StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*.
183. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009;**10**(9):895-926 doi: 10.1016/j.jpain.2009.06.012 [published Online First: 2009/08/29].
184. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010;**9**(8):807-19 doi: 10.1016/s1474-4422(10)70143-5 [published Online First: 2010/07/24].
185. Mücke M, Cuhls H, Radbruch L, Weigl T, Rolke R. Evidence of heterosynaptic LTD in the human nociceptive system: superficial skin neuromodulation using a matrix electrode reduces deep pain sensitivity. *PLoS One* 2014;**9**(9):e107718 doi: 10.1371/journal.pone.0107718 [published Online First: 2014/09/18].
186. Mücke M, Cuhls H, Radbruch L, et al. Quantitative sensorische Testung. *Der Schmerz* 2014;**28** doi: 10.1007/s00482-014-1485-4.

187. Magerl W, Krumova EK, Baron R, Tölle 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 doi: 10.1016/j.pain.2010.07.026 [published Online First: 2010/10/23].
188. Gorson KC, Herrmann DN, Thiagarajan R, et al. Non-length dependent small fibre neuropathy/ganglionopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;**79**(2):163-9 doi: 10.1136/jnnp.2007.128801 [published Online First: 2007/10/04].
189. Gemignani F, Giovanelli M, Vitetta F, et al. Non-length dependent small fiber neuropathy. a prospective case series. *J Peripher Nerv Syst* 2010;**15**(1):57-62 doi: 10.1111/j.1529-8027.2010.00252.x [published Online First: 2010/05/04].
190. Sutaria N, Adawi W, Goldberg R, Roh YS, Choi J, Kwatra SG. Itch: Pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2022;**86**(1):17-34 doi: 10.1016/j.jaad.2021.07.078 [published Online First: 2021/10/15].
191. Bouhassira D, Attal N, Willer JC, Brasseur L. Painful and painless peripheral sensory neuropathies due to HIV infection: a comparison using quantitative sensory evaluation. *Pain* 1999;**80**(1-2):265-72 doi: 10.1016/s0304-3959(98)00227-9 [published Online First: 1999/04/16].
192. Krämer HH, Rolke R, Bickel A, Bircklein F. Thermal thresholds predict painfulness of diabetic neuropathies. *Diabetes Care* 2004;**27**(10):2386-91 doi: 10.2337/diacare.27.10.2386.
193. Veves A, Young MJ, Manes C, Boulton AJM. Differences in Peripheral and Autonomic Nerve Function Measurements in Painful and Painless Neuropathy: A clinical study. *Diabetes Care* 1994;**17**(10):1200-02 doi: 10.2337/diacare.17.10.1200.
194. Sorensen L, Molyneaux L, Yue DK. The Relationship Among Pain, Sensory Loss, and Small Nerve Fibers in Diabetes. *Diabetes Care* 2006;**29**(4):883-87 doi: 10.2337/diacare.29.04.06.dc05-2180.
195. Üçeyler N, Vollert J, Broll B, et al. Sensory profiles and skin innervation of patients with painful and painless neuropathies. *Pain* 2018;**159**(9):1867-76 doi: 10.1097/j.pain.0000000000001287 [published Online First: 2018/06/05].
196. Martin C, Solders G, Sönnnerborg A, Hansson P. Painful and non-painful neuropathy in HIV-infected patients: an analysis of somatosensory nerve function. *European Journal of Pain* 2003;**7**(1):23-31.
197. Sorensen L, Molyneaux L, Yue DK. The level of small nerve fiber dysfunction does not predict pain in diabetic neuropathy: a study using quantitative sensory testing. *The Clinical journal of pain* 2006;**22**(3):261-65.
198. Vrethem M, Boivie J, Arnqvist H, Holmgren H, Lindström T. Painful polyneuropathy in patients with and without diabetes: clinical, neurophysiologic, and quantitative sensory characteristics. *The Clinical journal of pain* 2002;**18**(2):122-27.
199. Llewelyn J, Gilbey S, Thomas P, King R, Muddle J, Watkins P. Sural nerve morphometry in diabetic autonomic and painful sensory neuropathy: a clinicopathological study. *Brain* 1991;**114**(2):867-92.
200. Malik R, Veves A, Walker D, et al. Sural nerve fibre pathology in diabetic patients with mild neuropathy: relationship to pain, quantitative sensory testing and peripheral nerve electrophysiology. *Acta neuropathologica* 2001;**101**(4):367-74.
201. Tsigos C, White A, Young R. Discrimination between painful and painless diabetic neuropathy based on testing of large somatic nerve and sympathetic nerve function. *Diabetic medicine* 1992;**9**(4):359-65.
202. Vollert J, Kramer M, Barroso A, et al. Symptom profiles in the painDETECT Questionnaire in patients with peripheral neuropathic pain stratified according to sensory loss in quantitative sensory testing. *PAIN* 2016;**157**(8):1810-18 doi: 10.1097/j.pain.0000000000000588.
203. Ng Wing Tin S, Ciampi de Andrade D, Goujon C, Planté-Bordeneuve V, Créange A, Lefaucheur JP. Sensory correlates of pain in peripheral neuropathies. *Clin Neurophysiol* 2014;**125**(5):1048-58 doi: 10.1016/j.clinph.2013.09.038 [published Online First: 2013/11/02].

204. Heyer G, Koppert W, Martus P, Handwerker HO. Histamine and cutaneous nociception: histamine-induced responses in patients with atopic eczema, psoriasis and urticaria. *Acta Derm Venereol* 1998;**78**(2):123-6 doi: 10.1080/000155598433458.
205. Prato V, Taberner FJ, Hockley JRF, et al. Functional and Molecular Characterization of Mechanoinsensitive "Silent" Nociceptors. *Cell Rep* 2017;**21**(11):3102-15 doi: 10.1016/j.celrep.2017.11.066 [published Online First: 2017/12/16].
206. Papoiu AD, Tey HL, Coghill RC, Wang H, Yosipovitch G. Cowhage-induced itch as an experimental model for pruritus. A comparative study with histamine-induced itch. *PLoS One* 2011;**6**(3):e17786 doi: 10.1371/journal.pone.0017786 [published Online First: 2011/03/23].
207. Aliotta GE, Lo Vecchio S, Elberling J, Arendt-Nielsen L. Evaluation of itch and pain induced by bovine adrenal medulla (BAM)8-22, a new human model of non-histaminergic itch. *Exp Dermatol* 2022;**31**(9):1402-10 doi: 10.1111/exd.14611 [published Online First: 2022/05/20].
208. Netto EC, Brites C. Characteristics of Chronic Pain and Its Impact on Quality of Life of Patients With HTLV-1-associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP). *Clin J Pain* 2011;**27**(2):131-5 doi: 10.1097/AJP.0b013e3181f195d3.
209. Laursen BS, Bajaj P, Olesen AS, Delmar C, Arendt-Nielsen L. Health related quality of life and quantitative pain measurement in females with chronic non-malignant pain. *Eur J Pain* 2005;**9**(3):267-75 doi: 10.1016/j.ejpain.2004.07.003.
210. Benbow SJ, Wallymahmed ME, MacFarlane IA. Diabetic peripheral neuropathy and quality of life. *QJM: An International Journal of Medicine* 1998;**91**(11):733-37 doi: 10.1093/qjmed/91.11.733.
211. Turk DC, Dworkin RH, Trudeau JJ, et al. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale in Patients With Acute Low Back Pain. *J Pain* 2015;**16**(10):1012-21 doi: 10.1016/j.jpain.2015.07.001 [published Online First: 20150721].
212. Rusu AC, Santos R, Pincus T. Pain-related distress and clinical depression in chronic pain: A comparison between two measures. *Scand J Pain* 2016;**12**:62-67 doi: 10.1016/j.sjpain.2016.04.001 [published Online First: 20160508].
213. Carroll LJ, Cassidy JD, Côté P. Depression as a risk factor for onset of an episode of troublesome neck and low back pain. *Pain* 2004;**107**(1-2):134-9 doi: 10.1016/j.pain.2003.10.009.
214. von Knorring L, Perris C, Eisemann M, Eriksson U, Perris H. Pain as a symptom in depressive disorders. II. Relationship to personality traits as assessed by means of KSP. *Pain* 1983;**17**(4):377-84 doi: 10.1016/0304-3959(83)90169-0.
215. Cole EF, Ojeaga A, Chen S, Swerlick RA. Symptoms of depression and anxiety are associated with poorer functional outcomes in chronic pruritus. *J Am Acad Dermatol* 2021;**85**(3):730-31 doi: 10.1016/j.jaad.2019.06.031 [published Online First: 2019/06/25].
216. Sullivan MJ, Thorn B, Haythornthwaite JA, et al. Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *Clin J Pain* 2001;**17**(1):52-64 doi: 10.1097/00002508-200103000-00008 [published Online First: 2001/04/06].
217. Keefe FJ, Brown GK, Wallston KA, Caldwell DS. Coping with rheumatoid arthritis pain: catastrophizing as a maladaptive strategy. *Pain* 1989;**37**(1):51-56 doi: 10.1016/0304-3959(89)90152-8.
218. Picavet HS, Vlaeyen JW, Schouten JS. Pain catastrophizing and kinesiophobia: predictors of chronic low back pain. *Am J Epidemiol* 2002;**156**(11):1028-34 doi: 10.1093/aje/kwf136.
219. Severeijns R, van den Hout MA, Vlaeyen JW. The causal status of pain catastrophizing: an experimental test with healthy participants. *Eur J Pain* 2005;**9**(3):257-65 doi: 10.1016/j.ejpain.2004.07.005.
220. Edwards RR, Fillingim RB, Maixner W, Sigurdsson A, Haythornthwaite J. Catastrophizing predicts changes in thermal pain responses after resolution of acute dental pain. *J Pain* 2004;**5**(3):164-70 doi: 10.1016/j.jpain.2004.02.226.

221. Campbell CM, Kronfli T, Buenaver LF, et al. Situational versus dispositional measurement of catastrophizing: associations with pain responses in multiple samples. *J Pain* 2010;**11**(5):443-53.e2 doi: 10.1016/j.jpain.2009.08.009.
222. Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Rev Neurother* 2009;**9**(5):723-44 doi: 10.1586/ern.09.20.
223. Schnabel A, Pogatzki-Zahn E. [Predictors of chronic pain following surgery. What do we know?]. *Schmerz* 2010;**24**(5):517-31; quiz 32-3 doi: 10.1007/s00482-010-0932-0.
224. Hampton SN, Nakonezny PA, Richard HM, Wells JE. Pain catastrophizing, anxiety, and depression in hip pathology. *Bone Joint J* 2019;**101-b**(7):800-07 doi: 10.1302/0301-620x.101b7.Bjj-2018-1309.R1.
225. Mohd Din FH, Rampal S, Muslan MA, Hoe VC. Association between pain catastrophizing and musculoskeletal disorders is modified by past injuries in Malaysian military recruits. *Occup Environ Med* 2016;**73**(7):429-34 doi: 10.1136/oemed-2015-103140 [published Online First: 20160324].
226. Clark J, Nijs J, Yeowell G, Goodwin PC. What Are the Predictors of Altered Central Pain Modulation in Chronic Musculoskeletal Pain Populations? A Systematic Review. *Pain Physician* 2017;**20**(6):487-500.
227. Meeus M, Nijs J. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol* 2007;**26**(4):465-73 doi: 10.1007/s10067-006-0433-9 [published Online First: 20061118].
228. Parker JC, Frank RG, Beck NC, et al. Pain management in rheumatoid arthritis patients. A cognitive-behavioral approach. *Arthritis Rheum* 1988;**31**(5):593-601 doi: 10.1002/art.1780310503.
229. Spinhoven P, Ter Kuile M, Kole-Snijders AM, Hutten Mansfeld M, Den Ouden DJ, Vlaeyen JW. Catastrophizing and internal pain control as mediators of outcome in the multidisciplinary treatment of chronic low back pain. *Eur J Pain* 2004;**8**(3):211-9 doi: 10.1016/j.ejpain.2003.08.003.
230. Tanja Schlereth. Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie* 2019;**030/114**.
231. Wang AK, Gillen DA, Dyck PJ. Effect of simple analgesics on quantitative sensation test threshold. *Neurology* 1999;**53**(8):1865-7 doi: 10.1212/wnl.53.8.1865.
232. Wang H, Akbar M, Weinsheimer N, Gantz S, Schiltenswolf M. Longitudinal observation of changes in pain sensitivity during opioid tapering in patients with chronic low-back pain. *Pain Med* 2011;**12**(12):1720-6 doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01276.x [published Online First: 20111114].
233. Enggaard TP, Klitgaard NA, Gram LF, Arendt-Nielsen L, Sindrup SH. Specific effect of venlafaxine on single and repetitive experimental painful stimuli in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2001;**69**(4):245-51 doi: 10.1067/mcp.2001.114873 [published Online First: 2001/04/20].