

Neuropathische Schmerzen: Neuigkeiten in Diagnostik und Pathophysiologie

Laut Definition sind neuropathische Schmerzen die direkte Folge einer Schädigung oder einer Erkrankung somatosensorischer Nervenstrukturen im peripheren oder im zentralen Nervensystem. Die Diagnose wird klinisch und mithilfe technischer Untersuchungen gestellt. Die wichtigsten Mechanismen sind abnorme Erregbarkeit geschädigter Neurone, periphere und zentrale Sensibilisierung, Disinhibition der Nozizeption und kortikale Reorganisationsphänomene. In einen Zusammenhang mit neuropathischen Schmerzen werden neuerdings auch die Fibromyalgie und die Kaliumkanalantikörper als Ursache gebracht.



Christian Geber

von Christian Geber und Verena Speck

Definition neuropathischer Schmerz

Gemäss der revidierten Definition von 2008 sind neuropathische Schmerzen die direkte Folge einer Schädigung oder einer Erkrankung *somatosensorischer* Nervenstrukturen im peripheren oder im zentralen Nervensystem (1).

Durch die Präzisierung der Schädigung auf das somatosensorische System können neuropathische Schmerzen von den nozizeptiven Schmerzen abgegrenzt werden, die zum Beispiel sekundär infolge einer Schädigung des motorischen Systems (z.B. Schmerzen bei Spastiken), des extrapyramidalmotorischen Systems (z.B. muskuloskeletale Schmerzen bei Rigor) oder des autonomen Nervensystems entstehen. Bei Schädigung des autonomen Nervensystems können beispielsweise Schmerzen nach exzessiver Vasokonstriktion auftreten, die zu einer Gewebhypoxie und einer Aktivierung chemosensitiver Nozizeptoren führen können (2).

Typische Ursachen für neuropathische Schmerzsyndrome sind strumpf-/handschuhförmige Schmerzen bei Polyneuropathien, radikuläre Schmerzen, Schmerzen nach mechanischen Nervenläsionen, Post-Zoster-Neuralgie, Schmerzen nach Amputationen, Trigeminusneuralgie und zentrale Schmerzsyndrome (Central Post-Stroke Pain [CPSP], Rückenmarksverletzungen oder Encephalomyelitis dissiminata) (3). Prinzipiell kann die strukturelle Läsion bei neuropathischen Schmerzen entlang der gesamten neuroanatomischen Achse des somatosensorischen Systems – vom primär afferenten Neuron bis zum Kortex – lokalisiert sein.

Diagnostik

Neben der Anamnese, bei der sich möglicherweise bereits Hinweise für eine relevante Läsion oder eine Erkrankung des peripheren oder des zentralen somatosensorischen Systems ergeben, kommt der Schmerz-

lokalisation bei der Diagnostik von neuropathischen Schmerzen eine wichtige Rolle zu. Die Schmerzlokalisation sollte ein neuroanatomisch plausibles Verteilungsmuster aufweisen (1). Als Screeninginstrumente können validierte Fragebögen eingesetzt werden (4), die auch eine Schmerzzeichnung enthalten sollten. Die am häufigsten verwendeten Fragebögen sind: DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions), LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs), NPQ (Neuropathic Pain Questionnaire), NPSI (Neuropathic Pain Symptom Inventory) und painDETECT. Diese Screeningbögen können jedoch die klinische Untersuchung nicht ersetzen.

Ziel der klinisch-neurologischen Untersuchung ist es, somatosensorische Auffälligkeiten wie das Vorliegen einer Hypästhesie/Hypalgesie (Negativzeichen) und/oder einer Hyperalgesie/Allodynie (Positivzeichen) zu detektieren, deren Verteilungsmuster zumindest teilweise mit der Schmerzlokalisation übereinstimmen sollten.

Der klinische Befund kann durch apparative Untersuchungen unterstützt werden. Ist beides pathologisch, liegt ein «definitiver neuropathischer Schmerz» vor. Ist nur der diagnostische Test oder nur die Untersuchung pathologisch, spricht man von «wahrscheinlichen neuropathischen Schmerzen» (1).

Ein geeignetes Routineverfahren zum Nachweis einer Läsion im peripheren somatosensorischen System ist die Neurografie der betroffenen Nerven (4). Die konventionelle Neurografie erfasst allerdings ausschliesslich die schnell leitenden, myelinisierten motorischen und afferenten Fasern ($A\alpha$ - und $A\beta$ -Spektrum), die aber nur 15 bis 25 Prozent der Axone im peripheren Nerv ausmachen. Eine Small-Fiber-Neuropathie (SFN), bei der isoliert die kleinkalibrigen, unmyelinisierten oder dünn myelinisierten Nervenfasern ($A\delta$ - und C-Fasern) geschädigt sind, kann damit nicht detektiert werden (5–7).

Für die Diagnose einer SFN werden üblicherweise zwei der folgenden Kriterien gefordert: klinische Hinweise wie Hypalgesie und Thermhypästhesie, Allodynie

und/oder Hyperalgesie, pathologische Befunde der Warm- und der Kalttempfindungsschwellen am Fuss in der quantitativ sensorischen Testung (QST) beziehungsweise eine am distalen Unterschenkel reduzierte intraepidermale Nervenfaserdichte (5, 8).

Bei klinischem Verdacht auf SFN sollte daher die Diagnose zunächst mithilfe einer QST (9, 10) und der Bestimmung der intraepidermalen Nervenfaserdichte mittels Hautbiopsie gesichert werden (11, 12). Typischerweise ist bei der SFN die intraepidermale Nervenfaserdichte in den betroffenen Hautpartien reduziert (8, 11). Die Sensitivität und die Spezifität der Hautbiopsie liegt bei über 80 Prozent (5, 13), bei der QST sind die Angaben kontrovers diskutiert und schwanken hinsichtlich der Sensitivität zwischen 36 und 85 Prozent (14). In einer Arbeit von Devigili et al. betrug beispielsweise die Sensitivität 56,7 Prozent und die Spezifität 36,5% (5). Mithilfe Laser-evozierter Potenziale (LEP) (15), hitzeevozierter Potenziale (Contact Heat Evoked Potentials [CHEPS] [16]); oder schmerzevozierter Potenziale (Pain-Related Evoked Potentials [PREP]) lassen sich A δ -Nozizeptoren untersuchen (17). Diese Methoden finden zunehmend klinische Verbreitung. Nur wenige neurophysiologische Labore können die direkte mikroneurografische Ableitung unbemerkter Nervenfasern durchführen.

Eine neue nicht invasive Methode zur Einschätzung des Schweregrades der SFN ist die konfokale korneale Mikroskopie (CCN), bei der die Nervenfasern in der Kornea dargestellt werden. Die morphologischen Veränderungen korrelieren mit dem Schweregrad der SFN (18–22). Mit der Methode wird der subbasale Nervenplexus zwischen der Basal- und der Bowman-Membran dargestellt. Die wesentlichen Untersuchungsparameter sind die Länge, die Anzahl von Hauptfasern und Ästen, die Tortuositas (vermehrte Schlängelung) sowie die Anzahl der End- und Kreuzungsstellen (18–21). Diese Parameter unterschieden sich signifikant zwischen Normalprobanden und Patienten mit diabetischer Neuropathie. Auch diese Methode wird bis anhin nur in wenigen Spezialkliniken angeboten. Die CCN könnte zukünftig jedoch einen wichtigen Stellenwert bei der Früherkennung und beim Monitoring der diabetischen Neuropathie erlangen. In einer aktuellen Studie wurden 86 Patienten mit kürzlich diagnostiziertem Typ-2-Diabetes zeitgleich mit CCN und Hautbiopsie untersucht (23). Eine abnorme korneale Nervenfaserdichte in Kombination mit einem normalen Befund der Hautbiopsie zeigte sich bei 20,5 Prozent der Patienten mit Typ-2-Diabetes (Range 13,1–29,9%), während eine normale korneale Nervenfaserdichte zusammen mit einem abnormen Befund der Hautbiopsie bei 11 Prozent der Patienten (Range 5,6–18,9%) beobachtet wurde. Diese Ergebnisse sprechen für ein uneinheitliches Manifestationsschema der Neuropathie der kleinen Fasern in verschiedenen Organen, geben jedoch auch Hinweise, dass ein früher Nervenfaserverlust bei Typ-2-Diabetikerin mit CCN etwas früher angezeigt werden könnte. Prospektive Verlaufsstudien über mehrere Jahre sind jedoch noch ausstehend, um den Stellenwert dieser Methode abschliessend beurteilen zu können.

Klinik und Ursachen der SFN

Die SFN manifestiert sich mit neuropathischen Schmerzen und autonomen Störungen (11). Als Symptome

geben die Patienten häufig schmerzhafte und unangenehme Missempfindungen («Ameisenlaufen, Stechen oder Brennen») an (7, 11). Im Gegensatz zu nozizeptiven Schmerzen ist die Symptomatik typischerweise nicht von physischer Belastung oder Bewegung abhängig; im Gegenteil, treten die Schmerzen häufig in Ruhe oder nachts verstärkt auf, ist der Schlaf oft beeinträchtigt (6, 11). Die Schmerzen sind häufig symmetrisch und zeigen typischerweise eine «längenabhängige» Verteilung, das heisst, die Beschwerden beginnen an den Füssen und breiten sich nach proximal aus (24). Es zeigen sich oft auch autonome Funktionsstörungen, die sich in Form einer verminderten Schweißbildung, trockener Schleimhäute, Miktionsstörungen oder einer gestörten Blutdruckregulation äussern können. Häufigste Ursachen der SFN sind Diabetes mellitus sowie Alkoholkonsum (11). Zu den seltenen Ursachen gehören M. Fabry, die amyloidassozierte SFN oder Autoimmunerkrankungen wie das Sjögren-Syndrom und die Sarkoidose (11, 25, 26).

Bis anhin wurde geschätzt, dass sich bei 20 bis 40 Prozent der Patienten mit SFN keine Ursache finden lässt, sodass von einer idiopathischen SFN gesprochen wird (27). Kürzlich konnte jedoch in einer Studie bei 8 von 28 Patienten, die in die Kategorie «idiopathische SFN» eingeordnet waren, herausgefunden werden, dass ihre SFN durch eine Veränderung des Natriumkanals Nav 1.7 aufgrund verschiedener molekulargenetisch nachweisbarer Punktmutationen im SCN9A-Gen bedingt gewesen ist (28). Nav-1.7-Mutationen sind auch ursächlich für die primäre Erythromelalgie und die paroxysmale extreme Schmerzstörung – zwei seltene neuropathische Schmerzkrankungen (29–32). In einer Folgestudie der gleichen Arbeitsgruppe konnten in einer weiteren Kohorte an Patienten mit idiopathischer SFN bei mindestens 3 Prozent der Patienten Mutationen im SCN10A-Gen, welches für den Nav-1.8-Kanal kodiert, festgestellt werden (33). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass neuropathische Schmerzen häufiger genetisch bedingt sind als bisher angenommen (34).

Pathomechanismen neuropathischer Schmerzen

Ein ausführlicher Artikel zur Pathophysiologie neuropathischer Schmerzen wurde kürzlich von Prof. C. Sommer in dieser Zeitschrift veröffentlicht (35). Die wichtigsten pathophysiologischen Mechanismen sind die zentrale und die periphere Sensibilisierung, die Disinhibition der Nozizeption und die kortikalen Reorganisationsphänomene. Diese Mechanismen können bei Patienten isoliert oder kombiniert vorliegen und sind unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie der neuropathischen Schmerzen (9).

Im Folgenden möchten wir die Pathomechanismen, die bei den Punktmutationen im Nav 1.7 und 1.8 auftreten, erläutern. Durch die Öffnung von spannungsabhängigen Natriumkanälen und den resultierenden Einwärtsstrom von positiv geladenen Natriumionen erfolgt physiologischerweise die Depolarisierung der Axonmembran (36, 37). Nach Inaktivierung der Natriumkanäle beziehungsweise der Aktivierung spannungsabhängiger Kaliumkanäle wird das negative Ruhepotenzial wieder erreicht (36, 37). Aufgrund seiner physiologischen Eigenschaften verstärkt Nav 1.7 unterschwellige Reize

und erhöht so die Wahrscheinlichkeit, dass ein Neuron die Schwelle zur Auslösung eines Aktionspotenzials erreicht (36). Je nach Mutation kann eine verminderte Funktion (Loss-of-Function-Mutation) oder eine pathologische Übererregbarkeit (Gain-of-Function-Mutation) die Folge sein. Eine mangelnde Inaktivierung von Natriumkanälen hat somit eine pathologische Erregbarkeit der Membran zur Folge (36, 37), die zu den für neuropathische Schmerzen typischen Spontanschmerzen führt (36). Eine selektive Blockade von Nav-1.7-Kanälen stellt somit ein wichtiges pharmakologisches Target dar. Bis solche Medikamente zur Verfügung stehen, sollte die Therapie gemäss aktueller Leitlinien zur Behandlung neuropathischer Schmerzen erfolgen (13, 38, 39).

Ein wichtiger Pathomechanismus, der bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie zur peripheren Sensibilisierung beiträgt, konnte kürzlich entschlüsselt werden. Das Stoffwechselprodukt Methylglyoxal (40) wird bei erhöhten Blutzuckerspiegeln vermehrt gebildet und durch die Enzyme Glyoxylase GLO-1 und GLO-2 zu Laktat abgebaut. Da periphere Nerven eine niedrige GLO-1-Aktivität aufweisen, kann Methylglyoxal hier kumulieren. Methylglyoxal führt wahrscheinlich aufgrund einer Sensibilisierung von Nav-1.8-Kanälen und einer Aktivierung von TRPA1-Rezeptoren zu einer vermehrten Schmerzempfindlichkeit (40, 48).

Fibromyalgie und Small-Fiber-Pathologie

Die Weiterentwicklung der Diagnosemethoden neuropathischer Schmerzen, wie zum Beispiel die Hautbiopsie, führte dazu, dass auch bei Patienten mit Fibromyalgie – eine Schmerzerkrankung, die bisher nicht als neuropathisch klassifiziert wurde – strukturelle Schädigungen des Nervensystems, nämlich eine verminderte intraepidermale Nervenfaserdichte, detektiert werden konnten. Die Fibromyalgie ist bis anhin eine rein klinische Ausschlussdiagnose: Es werden chronische Schmerzen in mehreren Körperregionen (widespread pain) angegeben, die bei Druck auf die sogenannten Tender-Points provoziert werden können. Die Fibromyalgie könnte jedoch neuen Studien zufolge durch eine Small-Fiber-Pathologie ausgelöst werden (41, 42). In Abgrenzung zur SFN wird der Begriff Small-Fiber-Pathologie verwendet, da die Symptomatik bei der Fibromyalgie nicht längenabhängig verteilt ist. Diese neuen Ergebnisse würden bedeuten, dass die Schmerzen bei Fibromyalgie auch neuropathischer Natur sein könnten, da somit eine Schädigung des peripheren Nervensystems vorläge. In einer Studie mit 25 Fibromyalgiepatienten wiesen diese in der QST erhöhte Warm- und Kaltschwellen im Vergleich zu 10 Patienten mit Depressionen ohne Schmerzen auf (41). Zudem war die Weiterleitung der Schmerzimpulse zum Gehirn in der Ableitung schmerzassoziierter evozierter Potenziale (PREP) verzögert (41). Die Hautbiopsie ergab zudem pathologische Befunde mit deutlicher Verminderung der Small Fibers (41). In einer weiteren Studie einer anderen Arbeitsgruppe wurden 27 Patienten mit Fibromyalgie untersucht (42). Auch hier waren die Hautbiopsien bei 11 Patienten im Sinne einer SFN deutlich pathologisch. In einer ganz aktuellen Studie wurden 41 Fibromyalgiepatienten mit 47 Kontrollpersonen verglichen (43, 46). Es zeigte sich eine vergleichsweise geringere intraepidermale Nervenfaserdichte in der Hautbiopsie bei den

Fibromyalgiepatienten (43). Unklar bleibt jedoch, ob es sich um eine zufällige Koexistenz der Fibromyalgie und der Small-Fiber-Pathologie handelt oder ob diese die bis anhin nicht eindeutig zuordnungsbaaren Schmerzen bei Fibromyalgie ursächlich erklären könnte.

Neuropathische Schmerzen und Kaliumkanalantikörper

Auch Antikörper gegen spannungsabhängige Kaliumkanäle (anti-VGKC für anti Voltage Gated K⁺-Channels) beziehungsweise ihre assoziierten Proteine (Leucine-rich, Glioma inactivated-1-Protein [LGI1] und Contactin-associated Protein 2 [CASPR2]) beeinträchtigen die Signaltransduktion an der Synapse und damit die neuronale Erregbarkeit. Das könnte sich klinisch mit neuropathischen Schmerzen manifestieren. In einer aktuellen Studie wurden 316 VGKC-Komplex-IgG-positive Patienten genauer untersucht (44). 159 Patienten hatten Schmerzen, dabei trat bei 28 Prozent der Schmerz isoliert und bei 72 Prozent in Zusammenhang mit anderen neurologischen Manifestationen auf (44). Die Patienten berichteten über Schmerzen in den Extremitäten (49%), über Ganzkörperschmerz (27%) oder über Kopf- oder Gesichtsschmerz (12%) (44). Neben dem als «tief» empfundenen nozizeptiven Schmerz berichteten die Patienten von neuropathischem Schmerz, der als brennend (33%), kribbelnd (21%) oder stechend (19%) empfunden wurde (44). Eine signifikante Assoziation mit Schmerz zeigte sich für die CASPR2-IgG-Positivität (44). Interessanterweise erzielte eine Immuntherapie bei 81 Prozent eine Schmerzlinderung und eine Reduzierung der VGKC-Komplex-IgG-Serumspiegel um 50 Prozent im Rahmen einer 18-wöchigen Nachbeobachtungszeit von 16 Patienten (44). Diese Studie zeigte, dass die Entstehung neuropathischer Schmerzen nicht zwangsläufig mit einer (irreversiblen) strukturellen Läsion des Nervensystems zusammenhängen muss. Denn die Bindung von Autoantikörpern an neuronale Oberflächenrezeptoren bewirkt sehr wahrscheinlich eine funktionelle Veränderung neuronaler Zellfunktionen, die Schmerzen hervorrufen, ohne dass die Neurone zwangsläufig beschädigt wurden. Vorteilhafterweise scheinen die oben beschriebenen, durch eine Funktionsstörung der Neurone hervorgerufenen neuropathischen Schmerzen mit Immuntherapien gut behandelbar zu sein.

Ein weiteres Beispiel neuer Therapiemöglichkeiten bei immunvermittelten neuropathischen Schmerzen zeigt sich bei der durch Sarkoidose hervorgerufenen SFN. Hier konnte kürzlich die Wirksamkeit des Erythropoetin-analogons ARA 290 gezeigt werden (45, 46). Dieses Analogon besitzt wie das Hormon Erythropoetin zusätzlich zu seinen lange bekannten hämatopoetischen Effekten auch organprotektive und antiinflammatorische Eigenschaften (47).

Korrespondenzadresse:

Dr. Christian Geber

Klinik und Poliklinik für Neurologie

Universitätsmedizin Mainz

Langenbeckstr. 1

D-55131 Mainz

E-Mail: christian.geber@unimedizin-mainz.de

Merksätze:

- Bei neuropathischen Schmerzen kann die strukturelle Läsion entlang der gesamten neuroanatomischen Achse des somatosensorischen Systems – vom primär afferenten Neuron bis zum Kortex – lokalisiert sein.
- Die Standarddiagnostik beinhaltet Anamnese, klinische Untersuchung und je nach vermuteter Lokalisation und Ätiologie weitere apparative Diagnostik (z.B. Neurografie, bildgebende Verfahren, Labordiagnostik). Zum Nachweis einer Small-Fiber-Neuropathie sind die quantitative sensorische Testung und gegebenenfalls eine Hautbiopsie sinnvoll.
- Die konfokale korneale Mikroskopie könnte zukünftig die Standarddiagnostik ergänzen.
- Häufigste Ursachen der Small-Fiber-Neuropathie sind Diabetes mellitus sowie Alkoholkonsum.
- Bei der Fibromyalgie lassen sich in Subgruppen Schädigungen des peripheren Nervensystems und der Small-Fiber-Funktion nachweisen. Die pathophysiologische Bedeutung ist noch nicht abschliessend geklärt.
- Die wichtigsten pathophysiologischen Mechanismen neuropathischer Schmerzen sind zentrale und periphere Sensibilisierung, Disinhibition der Nozizeption und kortikale Reorganisationsphänomene.
- Ein wichtiger Pathomechanismus, der bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie zur peripheren Sensibilisierung beiträgt, konnte kürzlich entschlüsselt werden. Das Stoffwechselprodukt Methylglyoxal führt wahrscheinlich aufgrund einer Aktivierung von TRPA1-Rezeptoren und einer Sensibilisierung von Nav-1.8-Kanälen zu einer vermehrten Schmerzempfindlichkeit.
- Kaliumkanalantikörper können ursächlich für neuropathische Schmerzen sein, die gut auf Immuntherapien ansprechen.

Literatur:

1. Tredde RD, Jensen TS, Campbell JN, et al.: Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630–5.
2. Geber C, Baumgartner U, Schwab R, et al.: Revised definition of neuropathic pain and its grading system: an open case series illustrating its use in clinical practice. *The American journal of medicine* 2009; 122: 53–12.
3. Baron R, Binder A, Wasner G: Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet neurology* 2010; 9: 807–819.
4. Haanpaa M, Attal N, Backonja M, et al.: NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011; 152: 14–27.
5. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, et al.: The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain: a journal of neurology* 2008; 131: 1912–25.
6. Lacomis D.: Small-fiber neuropathy. *Muscle & nerve* 2002; 26: 173–88.
7. Stewart JD, Low PA, Fealey RD: Distal small fiber neuropathy: results of tests of sweating and autonomic cardiovascular reflexes. *Muscle & nerve* 1992; 15: 661–5.
8. Holland NR, Crawford TO, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW, McArthur JC.: Small-fiber sensory neuropathies: clinical course and neuropathology of idiopathic cases. *Annals of neurology* 1998; 44: 47–59.
9. Maier C, Baron R, Tolle TR, et al.: Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 2010; 150: 439–50.
10. 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: 231–43.
11. Lauria G, Merkies IS, Faber CG.: Small fibre neuropathy. *Current opinion in neurology* 2012; 25: 542–9.
12. 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. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2010; 17: 903–12, e44–9.
13. Hovaguimian A, Gibbons CH.: Diagnosis and treatment of pain in small-fiber neuropathy. *Current pain and headache reports* 2011; 15: 193–200.
14. Nebuchennykh M, Loseth S, Lindal S, Mellgren SI.: The value of skin biopsy with recording of intraepidermal nerve fiber density and quantitative sensory testing in the assessment of small fiber involvement in patients with different causes of polyneuropathy. *Journal of neurology* 2009; 256: 1067–75.
15. Agostino R, Cruccu G, Romaniello A, Innocenti P, Inghilleri M, Manfredi M.: Dysfunction of small myelinated afferents in diabetic polyneuropathy, as assessed by laser evoked potentials. *Clinical neurophysiology:*

official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology 2000; 111: 270–6.

16. Jamal GA, Hansen S, Weir AJ, Ballantyne JP.: Cerebral cortical potentials to pure non-painful temperature stimulation: an objective technique for the assessment of small fibre pathway in man. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1989; 52: 99–105.
17. Kaube H, Katsarava Z, Kaufer T, Diener H, Ellrich J.: A new method to increase nociception specificity of the human blink reflex. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2000; 111: 413–6.
18. Sivaskandarajah GA, Halpern EM, Lovblom LE, et al.: Structure-function relationship between corneal nerves and conventional small-fiber tests in type 1 diabetes. *Diabetes care* 2013; 36: 2748–55.
19. Zhivov A, Winter K, Peschel S, et al.: Quantitative analysis of corneal subbasal nerve plexus with in vivo confocal laser scanning microscopy. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 2011; 228: 1067–72.
20. Messmer EM, Schmid-Tannwald C, Zapp D, Kampik A.: In vivo confocal microscopy of corneal small fiber damage in diabetes mellitus. Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie 2010; 248: 1307–12.
21. Zhivov A, Winter K, Hovakimyan M, et al.: Imaging and quantification of subbasal nerve plexus in healthy volunteers and diabetic patients with or without retinopathy. *PLoS one* 2013; 8: e52157.
22. Papanas N, Ziegler D.: Corneal confocal microscopy: a new technique for early detection of diabetic neuropathy. *Current diabetes reports* 2013; 13: 488–99.
23. Ziegler D, Papanas N, Zhivov A, et al.: Early Detection of Nerve Fiber Loss by Corneal Confocal Microscopy and Skin Biopsy in Recently Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2014.
24. Lauria G.: Small fibre neuropathies. *Current opinion in neurology* 2005; 18: 591–7.
25. Uceyler N, Sommer C.: Fabry disease: diagnosis and treatment. *Schmerz* 2012; 26: 609–19.
26. Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG, et al.: Small fibre neuropathy in sarcoidosis. *Lancet* 2002; 359: 2085–6.
27. Bednarik J, Vlckova-Moravcova E, Bursova S, Belobradkova J, Dusek L, Sommer C.: Etiology of small-fiber neuropathy. *Journal of the peripheral nervous system: JPNS* 2009; 14: 177–83.
28. Faber CG, Hoesjmakers JG, Ahn HS, et al.: Gain of function Nav1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy. *Annals of neurology* 2012; 71: 26–39.
29. Dib-Hajj SD, Rush AM, Cummins TR, et al.: Gain-of-function mutation in Nav1.7 in familial erythromelalgia induces bursting of sensory neurons. *Brain: a journal of neurology* 2005; 128: 1847–54.
30. Yang Y, Wang Y, Li S, et al.: Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythromelalgia. *Journal of medical genetics* 2004; 41: 171–4.
31. Fertleman CR, Baker MD, Parker KA, et al.: SCN9A mutations in paroxysmal extreme pain disorder: allelic variants underlie distinct channel defects and phenotypes. *Neuron* 2006; 52: 767–74.
32. Waxman SG.: Painful Na-channelopathies: an expanding universe. *Trends in molecular medicine* 2013; 19: 406–9.
33. Faber CG, Lauria G, Merkies IS, et al.: Gain-of-function Nav1.8 mutations in painful neuropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2012; 109: 19444–9.
34. Hoesjmakers JG, Merkies IS, Gerrits MM, Waxman SG, Faber CG.: Genetic aspects of sodium channelopathy in small fiber neuropathy. *Clinical genetics* 2012; 82: 351–8.
35. Sommer C.: Neuropathischer Schmerz: Neues zur Pathophysiologie. *Psychiatrie & Neurologie* 2/2013.
36. Dib-Hajj SD, Yang Y, Black JA, Waxman SG.: The Na(V)1.7 sodium channel: from molecule to man. *Nature reviews Neuroscience* 2013; 14: 49–62.
37. Sommer C.: Neuropathic pain: pathophysiology, assessment, and therapy. *Schmerz* 2013; 27: 619–32; quiz 33–4.
38. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al.: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2010; 17: 1113–e88.
39. Diener HC, Weimar C.: Pharmakologische nicht interventionelle Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Thieme Verlag, Stuttgart, September 2012.
40. Bierhaus A, Fleming T, Stoyanov S, et al.: Methylglyoxal modification of Nav1.8 facilitates nociceptive neuron firing and causes hyperalgesia in diabetic neuropathy. *Nature medicine* 2012; 18: 926–33.
41. Uceyler N, Zeller D, Kahn AK, et al.: Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain: a journal of neurology* 2013; 136: 1857–67.
42. Oaklander AL, Herzog ZD, Downs HM, Klein MM.: Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. *Pain* 2013; 154: 2310–6.
43. Caro XJ, Winter EF.: Evidence of abnormal epidermal nerve fiber density in fibromyalgia: Clinical and immunologic implications. *Arthritis Rheumatol* 2014.
44. Klein CJ, Lennon VA, Aston PA, McKeon A, Pittcock SJ.: Chronic pain as a manifestation of potassium channel-complex autoimmunity. *Neurology* 2012; 79: 1136–44.
45. Heijl L, Niesters M, Swartjes M, et al.: Safety and efficacy of ARA 290 in sarcoidosis patients with symptoms of small fiber neuropathy: a randomized, double-blind pilot study. *Mol Med* 2012; 18: 1430–6.
46. van Velzen M, Heijl L, Niesters M, et al.: ARA 290 for treatment of small fiber neuropathy in sarcoidosis. Expert opinion on investigational drugs 2014; 23: 541–50.
47. Brines M, Cerami A.: Erythropoietin-mediated tissue protection: reducing collateral damage from the primary injury response. *Journal of internal medicine* 2008; 264: 405–32.
48. Andersson DA, Gentry C, Light E, et al.: Methylglyoxal evokes pain by stimulating TRPA1. *PLoS One* 2013 Oct 22; 8(10): e77986. doi:10.1371/journal.pone.0077986.