

Small-Fiber-Neuropathie

Epidemiologie, Symptome, Diagnostik und Therapie

Die Small-Fiber-Neuropathie ist eine seit knapp 20 Jahren bekannte Erkrankung mit breitem Symptom- und Ursachenspektrum. Häufig klagen die betroffenen Patienten über sensible Missempfindungen (Kribbelparästhesien, Brennen, Taubheitsgefühl) an den distalen Extremitäten. Auch das autonome Nervensystem kann betroffen sein und zu kardiovaskulären, gastrointestinalen oder kutan vasomotorischen Symptomen führen. Die Erkrankung ist oft mit einem hohen Leidensdruck verbunden. Es ist wichtig, das Bewusstsein für diese Erkrankung zu erhöhen, um den betroffenen Patienten eine zielgerichtete Diagnostik und Therapie zu ermöglichen.

Foto: zVg



Lorena Bitzi

Foto: zVg



Einar Wilder-Smith

von Lorena Bitzi und Einar Wilder-Smith

Einleitung

Die Small-Fiber-Neuropathie (SFN) ist eine Erkrankung, die die dünn myelinisierten A-delta- und die nicht myelinisierten C-Fasern, die sogenannten Small Nerve Fibers, befällt. Die dünnen Nervenfasern sind sowohl für das Kälte- und Wärmeempfinden als auch für die Schmerz Wahrnehmung von zentraler Bedeutung. Durch den Befall der nicht myelinisierten C-Fasern ist auch das autonome Nervensystem beeinträchtigt (1). Einen Überblick über die verschiedenen Nervenfasertypen und ihre Funktion ist in der *Tabelle* gegeben. Die Erkrankung wurde 1992 erstmalig beschrieben (2). Der klinische Begriff wurde seither besser definiert, und die Rolle der Untersuchungen, die zur Diagnose einer SFN nötig sind, wird immer klarer. Trotzdem sind noch viele Fragen zur Epidemiologie und zur Ursache der Erkrankung ungeklärt (3).

Die Ursache für die Schädigung der kleinen Nervenfasern ist sehr vielfältig. Neben metabolischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus werden entzündliche und autoimmune Erkrankungen, Natriumkanalerkrankungen, Vitaminmangelzustände sowie Medikamentennebenwirkungen als häufige Ursachen beschrieben (4, 5). In beinahe 50 Prozent der Fälle bleibt die Ursache trotz ausgiebiger Tests unklar, in diesem Fall wird von einer idiopathischen SFN gesprochen (5). Eine gezielte Therapie kann nur erfolgen, wenn eine zugrunde liegende, behandelbare Ursache der Erkrankung gefunden wurde. Bei einer idiopathischen SFN bleibt als einziger Ansatz die symptomatische Therapie der neuropathischen Schmerzen. Leider ist der Erfolg der pharmakologischen Therapie oft limitiert. Es ist wichtig, das Bewusstsein für diese noch in vielen Fällen unbekannte

Erkrankung zu erhöhen, da sie relativ häufig ist und oft übersehen wird. Es braucht noch viel Forschung hinsichtlich der Ursachen und Therapiemöglichkeiten. Das Ziel dieses Artikels ist es, die Ärzteschaft für die SFN zu sensibilisieren und so den oft sehr hohen Leidensdruck der betroffenen Patienten durch entsprechende Betreuung zu lindern (6).

Epidemiologie

Bis jetzt gibt es erst eine retrospektive Studie, durchgeführt in den Niederlanden, die Untersuchungen zur Inzidenz und Prävalenz veröffentlicht hat (7). Sie zeigt eine Mindestinzidenzrate von 11,73 Fällen pro 100 000 Einwohner pro Jahr sowie eine Mindestprävalenz von 52,95 pro 100 000 Einwohner. Eigene Untersuchungen in der Zentralschweiz zeigen eine Mindestinzidenzrate von 4,4 Fällen pro 100 000 Einwohner pro Jahr. Da die Erkrankung in der Regel nicht heilbar ist und durchschnittlich um das 50. Lebensjahr auftritt, gehen wir von einer Mindestprävalenz von 131,4 Fällen pro 100 000 Einwohner aus (8). Im Vergleich dazu liegt die Inzidenz des Karpaltunnelsyndroms, der häufigsten kompressiven peripheren Nervenerkrankung, bei 276 pro 100 000 Personenjahre (9). Die uns heute zur Verfügung stehenden epidemiologischen Zahlen zur SFN liegen mit hoher Wahrscheinlichkeit unter der wirklichen Inzidenz und Prävalenz – die Dunkelziffer dürfte hoch sein, da die SFN noch relativ unbekannt ist. Wir gehen davon aus, dass die Zahlen weltweit mit wachsendem Bewusstsein für die SFN in den kommenden Jahren steigen werden.

Ätiologie

Es gibt eine Vielzahl von Erkrankungen, die eine SFN auslösen können (4, 10). Häufige Ursachen sind metabolische/nutritive Erkrankungen wie beispielsweise

Tabelle:

Darstellung der verschiedenen Nervenfasertypen und ihrer physiologischen Funktion

Nervenfasertyp	Myelinscheide	Durchmesser (µm)	Nervenleitgeschwindigkeit (m/s)	Vorkommen/Information
A-α	ja	ca. 15	ca. 60–120	Afferenzen: Muskelspindeln (Propriozeption) Efferenzen: α-Motoneurone
A-β	ja	ca. 8	ca. 30–60	Afferenzen: Mechanorezeptoren der Haut (Berührung, Vibration)
A-δ	ja	ca. 3	ca. 2–30	Afferenzen: Thermo- und Nozizeptoren der Haut (schneller Schmerz, nadelstichtartig)
C	nein	ca. 1	ca. 0,25–1,5	Afferenzen: Thermo- und Nozizeption (später Schmerz, brennendes Empfinden) Efferenzen: sympathische, postganglionäre Fasern

Quelle: mod. nach AMBOSS GmbH, Berlin und Köln, Germany; Klassifikation der Nervenfasern, Kapitel Nervengewebe, Synapsen und Transmitter (<https://next.amboss.com/de/article/tK0XRS7q=nervengewebe%2C%20synapsen%20und%20transmitter#Z0ac59780db6a9bb649fe02d79f41cc>)

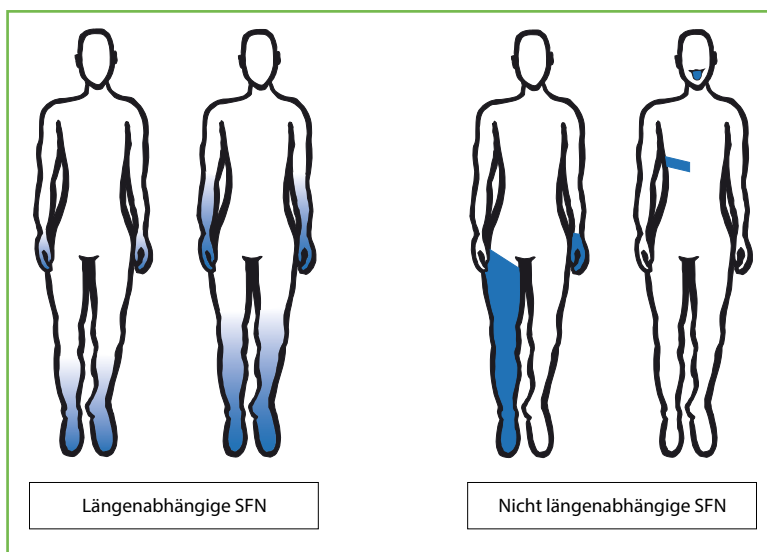


Abbildung 1: Präsentation von einigen häufigen Befallsmustern der Erkrankung. Die ersten zwei Patienten zeigen ein längenabhängiges Befallsmuster. Die nicht längenabhängige Form kann an jedem Körperteil auftreten, und die Symptome können unregelmässig verteilt sein. (Quelle: Lorena Bitzi, Universität Bern)

Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Schilddrüsenfunktionsstörungen oder ein Vitamin-B₁₂-Mangel (11–14). Auch entzündliche/autoimmune Erkrankungen können ursächlich sein. Die autoimmune SFN kann in die Kategorie systemspezifisch (z. B. eine systemische rheumatoide Erkrankung), organspezifisch (z. B. Hashimoto-Thyreoiditis oder Morbus Crohn) oder nervenspezifisch (bei anderweitig nicht erklärbaren Labormarkern, die für ein Ungleichgewicht des Immunsystems oder für eine Entzündung sprechen) eingeteilt werden (15). Insbesondere eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit, eine Erhöhung von antinukleären Antikörpern (ANA), tiefe Komplementfaktor-3-Werte oder Autoantikörper für eine Sjögren-Erkrankung oder eine Zöliakie kommen bei Patienten mit einer idiopathischen SFN häufiger vor als in der normalen Bevölkerung (16). Genetische Erkrankungen wie der Morbus Fabry oder Natriumkanalerkrankungen sind ebenfalls in der Literatur beschrieben worden (17, 18). Auch Medikamente oder Toxine (z. B.

Chemotherapeutika) oder infektiöse Erkrankungen (HIV, Hepatitis C) gelten als mögliche Auslöser (19–21). Eine intensive glykämische Korrektur bei Patienten mit Diabetes mellitus kann kurz nach Beginn der Therapie ebenfalls zu einer akuten behandlungsinduzierten Neuropathie führen (22).

In einer grossen Studie von De Greef et al. blieb trotz ausgedehnter Ursachensuche die zugrunde liegende Ätiologie bei 53 Prozent der Patienten unklar. Auch in Fällen, wo ein möglicher Auslöser für die Erkrankung bekannt war, konnte durch Screening bei 26,6 Prozent ein weiterer auslösender Faktor entdeckt werden (5).

In unserer Zentralschweizer Kohorte mit 84 Patienten blieb die Ursache bei 35 Prozent der Patienten unklar, 35 Prozent hatten eine entzündliche/autoimmune SFN, 15 Prozent eine metabolische Ursache und 15 Prozent eine andere Ursache, die nicht zu den erwähnten Kategorien gehört (8).

Symptome

Es gibt 2 Befallsmuster der Nervenfasern, die zu den Symptomen der Patienten führen. Die Mehrheit der Patienten zeigt ein längenabhängiges Muster und beschreibt die Symptome in einem socken- oder handschuhförmigen Bereich (10, 23). Im Verlauf kommt es zu einer Ausdehnung der Beschwerden nach proximal. Bei zirka einem Viertel der Patienten ist das Befallsmuster jedoch nicht längenabhängig. Dieses Befallsmuster ist sehr variabel, und es können ein oder mehrere Körperteile betroffen sein (11). *Abbildung 1* zeigt einige mögliche Befallsmuster. Die nicht längenabhängige Form kann an jedem Körperteil auftreten und zeigt in der Regel kein symmetrisches Muster. Die nicht längenabhängige Form kommt bei Frauen häufiger vor, beginnt typischerweise in einem jüngeren Alter und ist assoziiert mit entzündlichen/autoimmunen Erkrankungen (11).

Die Symptome können von Person zu Person sehr stark variieren. Typische sensorische Symptome für eine SFN sind Kribbelparästhesien, ein Taubheitsgefühl, Allodynie (gesteigerte Schmerzempfindlichkeit gegenüber mechanischen oder thermischen Reizen, die normalerweise nicht schmerzhaft sind), Hyperalgesie (Schmerzüberempfindlichkeit auf schmerzhaft Reize) sowie ein

brennendes Gefühl. Nicht selten kommt es auch zu autonomen Symptomen durch eine Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems und deshalb zu kardiovaskulären, gastrointestinalen oder kutanen vasomotorischen Symptomen (24). Typische autonome Symptome sind beispielsweise fehlender Schweiß an Händen und Füßen, oft assoziiert mit einer kompensatorischen Hyperhidrose in proximalen Arealen. Auch ein trockener Mund, Hautverfärbungen sowie eine reduzierte Motilität im Gastrointestinaltrakt sind häufig berichtete autonome Symptome. *Abbildung 2* zeigt typische Hautveränderungen an den Händen.

Einige Patienten haben isolierte neuropathische Schmerzen, manche stellen sich mit isolierten autonomen Symptomen vor, und wieder andere klagten über gemischte Symptome. Auch die Intensität der Beschwerden variiert von Schmerzfreiheit bis zu einem starken Schmerzsyndrom. Wenn nicht spezifisch nach den klinischen Manifestationen einer SFN gesucht wird (gestörte Temperaturwahrnehmung, Schweißproduktionsstörungen usw.), wird nicht selten fälschlicherweise eine primär psychosomatische Ursache der Beschwerden postuliert.

Diagnostik

Die Einteilung einer SFN erfolgt in möglich, wahrscheinlich und definitiv. Bei typisch längenabhängigen Symptomen oder typischen Zeichen einer Schädigung der dünnen Nervenfasern ist eine SFN möglich. Bei zusätzlich unauffälliger Nervenleitgeschwindigkeit spricht man von einer wahrscheinlichen SFN. Gesichert wird die Diagnose, indem mithilfe einer Biopsie eine reduzierte epidermale Nervenfaserdichte (epidermal nerve fiber density, ENFD) gemessen wird (25). Um die intraepidermalen Nervenfasern darzustellen, werden sie mit einem spezifischen Antikörper markiert (polyklonaler Anti-Proteingenprodukt-9,5-Antikörper) (26). In *Abbildung 3* ist der Unterschied zwischen einer leicht reduzierten ENFD und einer vollständig fehlenden ENFD dargestellt. Die Biopsie erfolgt sowohl am proximalen Oberschenkel als auch am Unterschenkel oberhalb des lateralen Malleolus. Damit lässt sich objektiv eine längenabhängige SFN von einer nicht längenabhängigen SFN unterscheiden (27).

Neben der Messung der ENFD gibt es noch weitere Tests, die die Funktionsfähigkeit der dünnen Nervenfasern prüfen. Zwei Tests, die in der neurologischen Abteilung des Luzerner Kantonsspitals routinemässig neben der Hautbiopsie und der Messung der Nervenleitgeschwindigkeit durchgeführt werden, sind die quantitative Prüfung des sudomotorischen Axonreflexes (quantitative sudomotor axon reflex testing, QSART) und die stimulierte Hautfaltenbildung (stimulated skin wrinkling, SSW). Der QSART misst das Schwitzen standardisiert am Unterarm, am proximalen und am distalen Bein am Fuss. Dadurch wird die durch die C-Fasern vermittelte postganglionäre sympathische Funktion gemessen. Die Haut wird durch eine Acetylcholin-Iontophorese stimuliert, und die Schweißantwort wird mit einem Sudometer gemessen (28). Die SSW misst die Hautfaltenbildung an den Fingern, nachdem diese mit vasokonstriktischen Substanzen (Lidocain und Prilocain) in Kontakt gekommen sind (29). Mit diesem Test wird die durch sympathische Nervenfasern



Abbildung 2: Typische Hautrötungen an den Fingern aufgrund einer vasomotorischen Fehlfunktion bei Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems. (Quelle: Prof. Dr. med. Einar Wilder-Smith, Luzerner Kantonsspital)

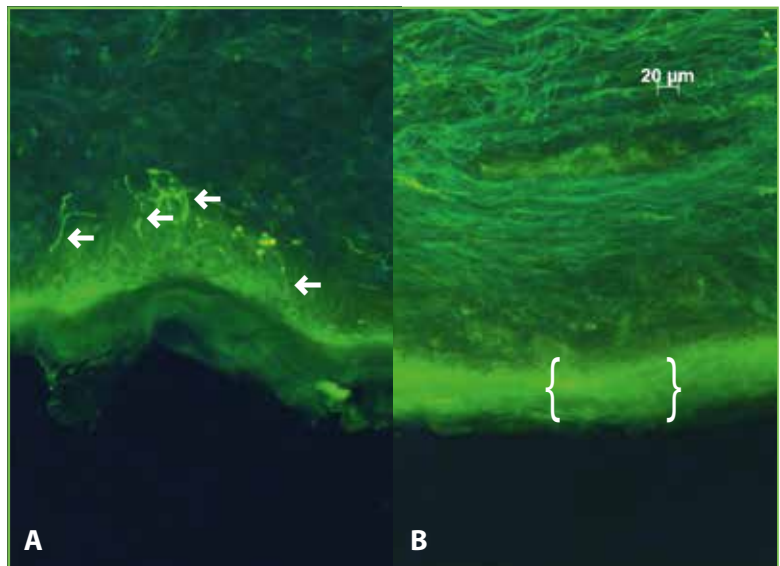


Abbildung 3: Moderat reduzierte versus pathologische ENFD. Abbildung A zeigt leicht reduzierte Nervenfasern der durch einen polyklonalen Anti-Proteingenprodukt-9,5-Antikörper markierten Nervenfasern. Die weissen Pfeile zeigen epidermale Nervenfasern. In Abbildung B sind keine epidermalen Nervenfasern zu erkennen. Die Klammer zeigt die Epidermis an. Diese Biopsie stammt von einem Patienten mit einer längenabhängigen SFN. (Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Dr. L. Puschi und Prof. J. Diebold, Pathologie, Luzerner Kantonsspital)

vermittelte Vasokonstriktion gemessen. Bei einer Schädigung dieser Nervenfasern kommt es zu einer verminderten oder sogar ganz fehlenden Bildung von Hautfalten an den Fingern. Beide Tests sind relativ schnell und einfach durchführbar und geben einen Hinweis darauf, ob die dünnen Nervenfasern geschädigt sind respektive ob die epidermale Nervenfaserdichte vermindert ist (30, 31).

Eine eher neuere Methode zur funktionellen SFN-Testung sind die Kontaktwärme evozierten Potenziale (contact heat evoked potentials, CHEP). Diese haben sich neben der Messung der ENFD als zusätzliche objektive

und sensitive Methode zur Diagnose einer SFN herausgestellt (32). Dabei werden mit einem CHEP-Stimulator Wärmeimpulse an der distalen volaren Seite des Unterarms und oberhalb des lateralen Malleolus appliziert und die dadurch evozierten zerebralen Potenziale gemessen. Mehrere Studien haben gezeigt, dass die CHEP-Latenzen bei Patienten mit einer SFN erhöht und die Amplituden reduziert sind. Das Ergebnis dieses funktionellen Tests soll gut mit der ENFD korrelieren (33, 34).

Therapie

Therapiert wird in erster Linie die zugrunde liegende Erkrankung. Das erklärt, wieso die Ursachensuche bei Patienten mit einer diagnostizierten SFN von Bedeutung ist. Diverse Ursachen einer SFN wie das metabolische Syndrom oder Diabetes mellitus können medikamentös behandelt werden. Bei einer idiopathischen SFN limitiert sich das auf die symptomatische Therapie der neuropathischen Schmerzen. Als Erstlinientherapie bei neuropathischen Schmerzen gelten Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (z. B. Duloxetin), trizyklische Antidepressiva wie beispielsweise Amitriptylin (z. B. Saroten®) oder Gabapentin und Pregabalin (z. B. Neurontin®, Lyrica®) (35). Gegebenenfalls kann bei fokalen, brennenden Schmerzen eine lokale Therapie mit Capsaicin versucht werden (36). Auch eine Phenytoincreme hat in einer Fallserie von Patienten mit SFN die neuropathischen Schmerzen reduziert, mit einer schnell einsetzenden analgetischen Wirkung (37).

Für Patienten, bei denen eine autoimmune Genese der Erkrankung nachgewiesen worden ist, hat sich die Therapie mit intravenösen Immunglobulinen (Privigen®) als

vielversprechender Ansatz gezeigt (15). Eine Untergruppe von Patienten, bei denen die Ursache der Schmerzen an einer Gain-of-Function-Mutation des spannungsabhängigen Natriumkanals Nav1,7 liegt, hat gut auf die medikamentöse Therapie mit Lacosamid (Vimpat®) angesprochen, einem Antikonvulsivum, das als Natriumkanalinhibitor wirkt (38).

Trotz des breiten Spektrums von Behandlungsmöglichkeiten fehlen robuste Studien, die als Leitfaden für die Therapie verwendet werden können. Auch bei derselben Ätiologie werden in der Literatur immer wieder unterschiedliche Therapieansätze beschrieben. Weitere Forschung ist nötig, um die beste Therapie zu ermitteln und so ein Therapieprotokoll erstellen zu können (39).

Zusammenfassung

Die SFN ist eine noch relativ unbekannte Erkrankung, die in ihrer Erscheinungsform und ihren Symptomen sehr unterschiedlich ausgeprägt sein kann. Nach Diagnosestellung mit einer Unterschenkelbiopsie zur Messung der ENFD und zum Ausschluss einer Beteiligung der dicken Nervenfasern ist die Suche nach der zugrunde liegenden Erkrankung von zentraler Bedeutung. Nur wenn eine Ätiologie gefunden werden kann, ist eine zielgerichtete Therapie anwendbar. Bei bis zu 50 Prozent der Patienten bleibt die SFN idiopathisch. Die Therapie erfolgt dann symptomatisch. Zum jetzigen Zeitpunkt sind noch viele Fragen offen, insbesondere in Bezug auf die Epidemiologie und die Ursachen. Wir erwarten zukünftig ein gesteigertes Bewusstsein für dieses sich entwickelnde Gebiet der SFN. ●

Merkmale:

- Bei unklaren neuropathischen Schmerzen ohne Beteiligung von dicken Nervenfasern ist die Small-Fiber-Neuropathie eine wichtige Differenzialdiagnose.
- Die Diagnosestellung erfolgt bei typischen Symptomen, einer normalen Nervenleitgeschwindigkeit und einer reduzierten ENFD.
- Die Suche nach der Ätiologie ist von zentraler Bedeutung, insbesondere da nur bei bekannter Ursache eine zielgerichtete Therapie erfolgen kann.

Korrespondenzadresse:
 Prof. Einar Wilder-Smith
 Kantonsspital Luzern, Klinik für Neurologie und
 Neurorehabilitation
 Leiter ambulante Neurologie
 Spitalstrasse
 6000 Luzern 16
 E-Mail: einar.wilder-smith@luks.ch

Interessenkonflikte: Keiner der Autoren hat einen Interessenkonflikt zu deklarieren.

Referenzen:

1. Hoitsma E et al.: Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder. *J Neurol Sci.* 2004;227(1):119-130.
2. Stewart JD et al.: Distal small fiber neuropathy: results of tests of sweating and autonomic cardiovascular reflexes. *Muscle Nerve.* 1992;15(6):661-665.
3. Chan AC et al.: Small fiber neuropathy: Getting bigger! *Muscle Nerve.* 2016;53(5):671-682.
4. Haroutounian S et al.: Diagnostic criteria for idiopathic small fiber neuropathy: A systematic review. *Muscle Nerve.* 2021;63(2):170-177.
5. de Greef BTA et al.: Associated conditions in small fiber neuropathy – a large cohort study and review of the literature. *Eur J Neurol.* 2018;25(2):348-355.
6. Bakkens M et al.: Small fibers, large impact: quality of life in small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve.* 2014;49(3):329-336.
7. Peters MJ et al.: Incidence and prevalence of small-fiber neuropathy: a survey in the Netherlands. *Neurology.* 2013;81(15):1356-1360.
8. Bitzi L et al.: Small fibre neuropathy: Swiss cohort characterization. *Muscle Nerve.* 2021; eingereicht zur Publikation.
9. Mondelli M et al.: Carpal tunnel syndrome incidence in a general population. *Neurology.* 2002;58(2):289-294.
10. Lauria G et al.: Small fibre neuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2012;25(5):542-549.
11. Khan S et al.: Characterization of non-length-dependent small-fiber sensory neuropathy. *Muscle Nerve.* 2012;45(1):86-91.
12. Umapathi T et al.: Intraepidermal nerve fiber density as a marker of early diabetic neuropathy. *Muscle Nerve.* 2007;35(5):591-598.
13. Chao CC et al.: Skin denervation and its clinical significance in late-stage chronic kidney disease. *Arch Neurol.* 2011;68(2):200-206.
14. Orstavik K et al.: Pain and small-fiber neuropathy in patients with hypothyroidism. *Neurology.* 2006;67(5):786-791.
15. Liu X et al.: IVIg for apparently autoimmune small-fiber polyneuropathy: first analysis of efficacy and safety. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018;11:1756285617744484.
16. Lang M et al.: Diagnostic value of blood tests for occult causes of initially idiopathic small-fiber polyneuropathy. *J Neurol.* 2016;263(12):2515-27.
17. Dütsch M et al.: Small fiber dysfunction predominates in Fabry neuropathy. *J Clin Neurophysiol.* 2002;19(6):575-586.
18. Faber CG et al.: Gain-of-function Nav1.8 mutations in painful neuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(47):19444-19449.
19. Brewer JR et al.: Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress. *Gynecol Oncol.* 2016;140(1):176-183.
20. Tembl JI et al.: Neurologic complications associated with hepatitis C virus infection. *Neurology.* 1999;53(4):861-864.
21. Boger MS et al.: Measures of small-fiber neuropathy in HIV infection. *Auton Neurosci.* 2012;169(1):56-61.
22. Gibbons CH et al.: Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy. *Ann Neurol.* 2010;67(4):534-541.
23. Terkelsen AJ et al.: The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol.* 2017;16(11):934-944.
24. Devigili G et al.: The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain.* 2008;131(Pt 7):1912-1925.
25. Tesfaye S et al.: Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2285-2293.
26. Lauria G et al.: EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol.* 2005;12(10):747-758.
27. Khoshnoodi MA et al.: Longitudinal assessment of small fiber neuropathy: evidence of a Non-Length-Dependent Distal Axonopathy. *JAMA Neurol.* 2016;73(6):684-690.
28. Thaisethawatkul P et al.: Contribution of QSART to the diagnosis of small fiber neuropathy. *Muscle Nerve.* 2013;48(6):883-888.
29. Wilder-Smith EP: Water immersion wrinkling—physiology and use as an indicator of sympathetic function. *Clin Auton Res.* 2004;14(2):125-131.
30. Blackmore D et al.: Diagnostic criteria for small fiber neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2017;18(3):125-131.
31. Wilder-Smith EP et al.: Stimulated skin wrinkling for predicting intraepidermal nerve fibre density. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(5):953-958.
32. Lagerburg V et al.: Contact heat evoked potentials: normal values and use in small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve.* 2015;51(5):743-749.
33. Chao CC et al.: Patterns of contact heat evoked potentials (CHEP) in neuropathy with skin denervation: correlation of CHEP amplitude with intraepidermal nerve fiber density. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(3):653-661.
34. Atherton DD et al.: Use of the novel contact heat evoked potential stimulator (CHEPS) for the assessment of small fibre neuropathy: correlations with skin flare responses and intra-epidermal nerve fibre counts. *BMC Neurol.* 2007;7:21.
35. Finnerup NB et al.: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162-173.
36. Chiang MC et al.: Progress in the treatment of small fiber peripheral neuropathy. *Expert Rev Neurother.* 2015;15(3):305-313.
37. Kopsky DJ et al.: Phenytoin cream for the treatment of neuropathic pain: Case Series. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018;11(2):53.
38. Labau JIR et al.: Differential effect of lacosamide on Nav1.7 variants from responsive and non-responsive patients with small fibre neuropathy. *Brain.* 2020;143(3):771-782.
39. Vecchio M et al.: A systematic review of pharmacologic and rehabilitative treatment of small fiber neuropathies. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(12).