

Aus der Klinik für Neurologie

(Direktorin: Prof. Dr. med. Daniela Berg)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrecht-Universität zu Kiel

**LEP-Habituation zur Detektion pathologischer zentraler Schmerzverarbeitung bei
Patienten mit schmerzhafter Radikulopathie**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Gesche Manthey

aus Kiel

Kiel 2016

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Baron
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Axel Fudickar
Tag der mündlichen Prüfung: 20. November 2017
Zum Druck genehmigt, Kiel, den 20. November 2017

gez.: Prof. Dr. Johann Roider

Inhaltsverzeichnis

I. Tabellenverzeichnis	5
II. Abbildungsverzeichnis	5
III. Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	7
1.1 Schmerz	7
1.2 Schmerzformen	8
1.2.1 Nozizeptiver Schmerz	8
1.2.2 Neuropathischer Schmerz	9
1.3 Neuropathische (radikuläre) Rückenschmerzen	10
1.4 Laser-evozierte Potenziale	11
1.5 Habituation und Sensibilisierung	13
1.6 Fragestellung	14
2 Material und Methoden	15
2.1 Rekrutierung	15
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	15
2.2.1 Gesunde Kontrollgruppe	15
2.2.2 Patienten mit Radikulopathie	15
2.3 Testareale	16
2.4 Laser-evozierte Potenziale	17
2.5 Elektroenzephalogramm	18
2.6 Quantitativ sensorische Testung	19
2.6.1 Thermische Detektionsschwelle und Schmerzschwelle	20
2.6.2 Taktile Detektionsschwelle	20
2.6.3 Mechanische Schmerzschwelle	20
2.6.4 Stimulus-Antwort-Funktion: Mechanische Schmerzsensitivität und mechanisch dynamische Allodynie	21
2.6.5 Vibrations-Detektionsschwelle	21
2.7 Untersuchungsablauf	21
2.8 Statistische Auswertung	23

3	Ergebnisse	24
3.1	Epidemiologische Daten	24
3.2	Auswertung LEP	25
3.2.1	Auswertung LEP – gesunde Kontrollgruppe	25
3.2.2	Auswertung LEP – Radikulopathie-Patienten	25
3.2.3	Auswertung LEP – Radikulopathie-Patienten versus gesunde Kontrollgruppe	26
3.3	Schmerzbewertung der Laserreize	27
3.4	Auswertung QST	28
3.5	Auswertung LEP und Schmerzbewertung im Zusammenhang mit Sensibilisierungsparametern im QST	29
4	Diskussion	31
4.1	Ist die LEP-Habituation ein zentrales Phänomen?	31
4.2	Periphere und zentrale Sensibilisierung als mitwirkender Faktor bei neuropathischen Schmerzen	32
4.3	Klinische Bedeutung der LEP-Veränderung infolge peripherer und zentraler Sensibilisierung	33
4.4	Warum zeigt sich kein Unterschied in der Bewertung der Laserschmerzreize im Verlauf der Habituation zwischen Patienten und der Kontrolle?	34
4.5	Schlussfolgerung	35
5	Zusammenfassung	36
6	Literaturverzeichnis	37
7	Anhang	41
7.1	Patientenaufklärung	41
7.2	Einwilligungserklärung	44
7.3	Anamnesebogen	45
7.4	Schmerzbewertungsbogen	49
7.5	QST-Protokoll	50
7.6	Positives Ethikvotum	51
8	Danksagung	53
9	Lebenslauf	54

I. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Klassifikation der Nervenfasern nach Erlanger/Gasser	7
Tabelle 2	Epidemiologische Daten der Patienten und der Kontrolle	24
Tabelle 3	Mittelwerte und Standardabweichungen der Latenzen N2 und P2 sowie die N2/P2 Amplitude der gemessenen LEP	26
Tabelle 4	Auswertung der subjektiven Schmerzreizbewertung	28
Tabelle 5	Mittelwerte und die dazugehörigen Standardabweichungen der N2/P2 Amplitude der Radikulopathie-Patienten mit Zeichen zentraler Sensibilisierung und ohne Zeichen zentraler Sensibilisierung	30

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Auszug des somatosensorischen Systems	8
Abbildung 2	MRT-Aufnahme eines Bandscheibenvorfalls zwischen 4. und 5. Lendenwirbelkörper	10
Abbildung 3	Schematische Darstellung eines Laser-evozierten Potentials	12
Abbildung 4	Dermatome der unteren Extremität	16
Abbildung 5	Lokalisationen der EEG-Elektroden nach dem 10-20-System	18
Abbildung 6	graphische Darstellung des Untersuchungsablaufes	22
Abbildung 7	Gemittelte Laser-evozierte Potenziale der Radikulopathie-Patienten und der Kontrolle - Block I bis Block IV	25
Abbildung 8	Diagramm der N2/P2 Amplituden zwischen Patienten und Kontrolle über die vier Blöcke	27
Abbildung 9	Diagramm der N2/P2 Amplituden zwischen Patienten mit Zeichen zentraler Sensibilisierung und ohne Zeichen zentraler Sensibilisierung über die vier Blöcke	29

III. **Abkürzungsverzeichnis**

C3	Elektrodenposition nach 10-20-System
C4	Elektrodenposition nach 10-20-System
CDT	Wahrnehmungsschwelle für Kälte, cold detection threshold
CPT	Schmerzschwelle für Kälte, cold pain threshold
Cz	Elektrodenposition nach 10-20-System
DMA	Mechanisch dynamische Allodynie, dynamic mechanic allodynia
DNFS	Deutsches Forschungsnetz Neuropathischer Schmerz
EEG	Elektroenzephalogramm
EOG	Elektrookulographie
Fz	Elektrodenposition nach 10-20-System
HPT	Schmerzschwelle für Wärme, heat pain threshold
LEP	Laser-evozierte Potenziale
MDT	Mechanische Wahrnehmungsschwelle, mechanical detection threshold
MPT	Mechanische Schmerzschwelle, mechanical pain threshold
MPS	Mechanischen Schmerzsensitivität, mechanical pain sensivity
N1	Erstes negatives Potenzial
N2	Zweites negatives Potenzial
QST	Quantitativ sensorische Testung
P2	Zweites positives Potenzial
Pz	Elektrodenposition nach 10-20-System
SD	Standardabweichung, standard deviation
SEP	Sensorisch evozierte Potenziale
T3	Elektrodenposition nach 10-20-System
T4	Elektrodenposition nach 10-20-System
vs	Versus
VDT	Wahrnehmungsschwelle für Vibration, vibration detection threshold
WDT	Wahrnehmungsschwelle für Wärme, warm detection threshold
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z.B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Schmerz

Schmerz wird durch die *International Association for the Study of Pain* als ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis definiert, welches mit einer tatsächlichen oder potentiellen Gewebeschädigung verknüpft ist (Jung et al., 2012). Die Nozizeption zählt neben der Mechano-, Thermo-, Proprio- und Viszerozeption zu den fünf Subqualitäten des somato-sensorischen Systems (Cruccu et al., 2008). Die Informationen aus der Peripherie werden über verschiedene Faserqualitäten nach zentral geleitet (Tab. 1).

	A-α-Fasern (Gruppe I)	A-β-Fasern (Gruppe II)	A-δ-Fasern (Gruppe III)	C-Fasern (Gruppe IV)
Funktion	Propriozeption	Mechanozeption	Thermo-/ Nozi-/ Viszerozeption	Thermo-/ Nozi-/ Viszerozeption
Herkunft	Muskulatur	Haut	Haut, Muskula- tur, Organe	Haut, Muskula- tur, Organe
Leitgeschwin- digkeit [m/s]	50-80	30-70	2-33	0,4-1,8
Myelinisierung	+++	+++	++	-

Tabelle 1: Klassifikation der Nervenfasern nach Erlanger/Gasser; Einteilung nach Lloyd und Hunt in Klammern; Leitgeschwindigkeiten entstammen der Mikroneurographie beim Menschen (modifiziert nach Treede, 2007).

Die Signalweiterleitung der Nozizeptoren verläuft über dünn-myelinisierte (A- δ -Fasern) und nicht myelinisierte Afferenzen (C-Fasern). Dabei haben die A- δ -Fasern eine Leitgeschwindigkeit von 2 bis 33 m/s. Sie übermitteln den ersten kurz andauernden, stechenden und dabei gut zu lokalisierenden Schmerz. Hingegen leiten die C-Fasern nur mit einer Geschwindigkeit von circa 0,5 m/s und lösen den späten lang-anhaltenden und dumpfen Schmerz aus (Ochoa und Torebjörk, 1989; Tran et al., 2002). Nach dem Eintritt ins Rückenmark werden die Afferenzen der A- δ - und C-Fasern auf das zweite Neuron umgeschaltet. Seine Axone kreuzen über die vordere Kommissur des Ursprungssegmentes in den kontralateralen Tractus spinothalamicus und enden im Nucleus ventralis posterolateralis bzw. posteromedialis im

Thalamus (Baumgärtner, 2010; Jung et al., 2012; Smith und Lewin, 2009). Dessen Afferenzen projizieren in den primären somatosensorischen Kortex (S I), welcher für die sensorisch-diskriminative Beurteilung des Schmerzes verantwortlich ist. Weitere Afferenzen ziehen in den sekundären sensorischen Kortex (S II). Seine Aktivierung ist für den Schmerzprozess, wie das Erkennen, Lernen und Erinnern von Schmerzereignissen bedeutend. Ebenfalls besteht eine Verbindung vom Thalamus zur Inselrinde und dem Gyrus cinguli anterior. Die Inselrinde und der Gyrus cinguli anterior ermöglichen die emotionale Schmerzbewertung. Die Inselrinde ist zudem an der autonomen Schmerzreaktion beteiligt (Schnitzler und Ploner, 2000) (Abb.1). Im Verlauf der Signalweiterleitung bleibt die somatotopische Anordnung der Spinalnerven bis in den somatosensorischen Kortex und der Inselrinde erhalten (Bingel et al., 2004; Brooks et al., 2005).

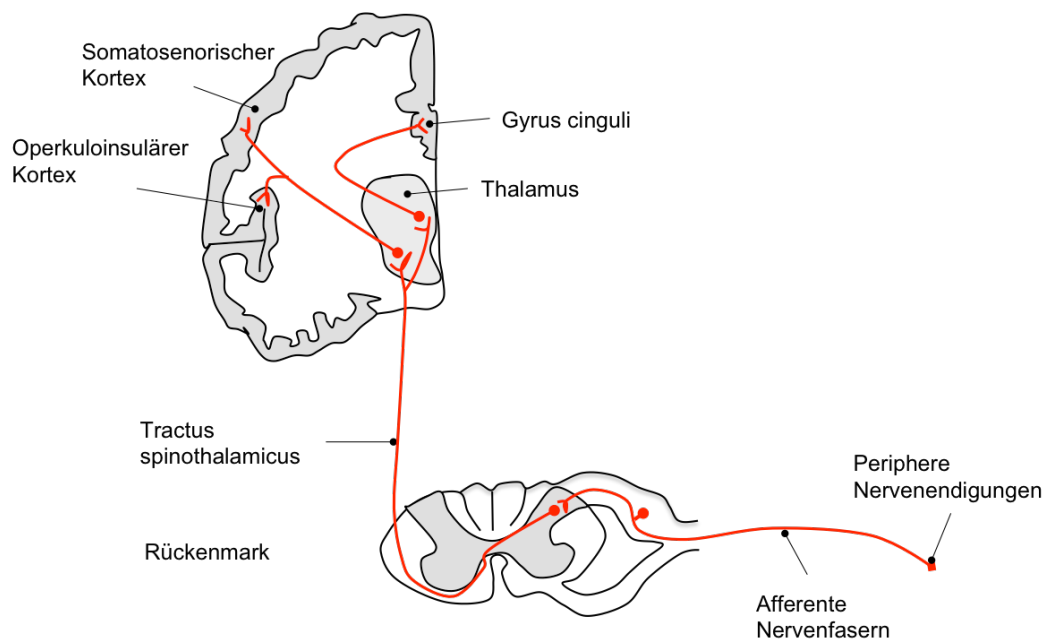


Abbildung 1: Auszug des somatosensorischen Systems; Bahnen und Kerne des spinothalamischen Systems - Wahrnehmung und Verarbeitung von Nozizeption, Thermozeption und Viszerozeption (modifiziert nach Treede, 2007).

1.2 Schmerzformen

1.2.1 Nozizeptiver Schmerz

Nozizeptiver Schmerz entsteht durch eine mechanische, thermische oder chemische Gewebeverletzung (Trauma). Die peripheren und zentralen Strukturen der Schmerz-

verarbeitung bleiben dabei intakt. Zu den nozizeptiven Schmerzen zählen alle akuten und chronischen Entzündungsschmerzen, viszerale Schmerzen, ein großer Anteil der chronischen Rückenschmerzen sowie der Schmerz bei Tumorerkrankungen (Baron et al., 2011).

1.2.2 Neuropathischer Schmerz

Neuropathischer Schmerz entsteht durch die Schädigung des peripheren oder zentralen Nervensystems (Baron, 2006; Treede et al., 2008). Die *International Association for the Study of Pain* etablierte 2011 eine neue Definition: „der neuropathische Schmerz entsteht ursächlich durch die Schädigung oder Erkrankung des somatosensorischen Systems“ (Jensen et al., 2011). Der neuropathische Schmerz unterliegt dabei unterschiedlicher Genese. Eine fokale oder multifokale Schädigung des peripheren Nervensystems tritt nach Trauma, Virusinfektion (z.B. Herpes zoster), Nervendurchtrennung bei Amputation oder nach einem ischämischen Ereignis auf. Generalisierte periphere neuropathische Schmerzerkrankungen entstehen unter anderem durch Diabetes mellitus, Alkoholabusus, Amyloidose, Toxine oder Vitamin-B-Mangel. Ursache einer zentralnervösen Schädigung können ischämische Hirninfarkte, Rückenmarksverletzungen oder Multiple Sklerose sein (Baron, 2006).

Beim neuropathischen Schmerz handelt es sich um einen Symptomkomplex. Die Symptome werden in positiv- und negativ-sensorische Phänomene gegliedert. Positivsymptome entstehen durch die Übererregbarkeit von Neuronen. Es kommt zu spontanen Symptomen wie brennendem Dauerschmerz, einschließenden Schmerzattacken, Missempfindungen (Parästhesien und Dysästhesien) und zu evozierten Schmerzen wie Hyperalgesie (übermäßiges Schmerzempfinden auf einen schmerzhaften Reiz) und Allodynie (schmerzhafte Wahrnehmung von leichten Berührungen). Die Negativsymptome zeichnen sich durch den Verlust der neuronalen Funktionen aus. Ausfallsymptome sind Hypästhesie (herabgesetzte Berührungsempfindung), Pallhypästhesie (vermindertes Vibrationsempfinden), Hypalgesie (herabgesetztes Schmerzempfinden), Thermhypästhesie (verminderte Temperaturempfindung) und Lagesinnstörungen (Baron and Treede, 2007; Maier et al., 2010). Charakteristisch für den neuropathischen Schmerz ist das kombinierte Auftreten von Positiv- und Negativ-Phänomenen (Backonja und Galer, 1998; Sommer, 2003). Die Ausprägung des neuropathischen Krankheitsbildes unterscheidet sich in der Grunderkrankung und sollte deshalb individuell betrachtet werden (Baron et al., 2000).

1.3 Neuropathische (radikuläre) Rückenschmerzen

Nach der neuen Definition der *International Association for the Study of Pain* für neuropathische Schmerzen von 2011 (Jensen et al., 2011) zählt die Radikulopathie zu den typischen neuropathischen Schmerzsyndromen. Radikuläre Schmerzen entstehen nach derzeitigem Kenntnisstand über zwei verschiedene Mechanismen (Olmaker, 2001). Durch Bandscheibenvorwölbungen, -vorfälle (Abb.2) oder Spinalkanalstenosen kann es zur mechanischen Kompression einer Nervenwurzel und somit zur ihrer Schädigung kommen (Garfin et al., 1995; Rydevik et al., 1984). Andererseits rufen biologische und biochemische Prozesse an der Bandscheibe und dem angrenzenden Nervengewebe ebenfalls eine radikuläre Symptomatik hervor (Byröd et al., 1998; Olmarker et al., 1995, 1993; Olmarker, 2001).



Abbildung 2: MRT-Aufnahme eines Bandscheibenvorfalles (Markierung) zwischen dem 4. und 5. Lendenwirbelkörper.

In vielen Fällen ist der Schmerz bei einer Nervenwurzelkompression durch einen Bandscheibenvorfall oder eine Spinalkanalstenose das erste warnende Symptom (Deyo und Weinstein, 2001). Typisch ist, neben den lokalen Rückenbeschwerden, ein elektrisierender Schmerz, der von der Lendenwirbelsäule auf einem 5-7 cm breiten Streifen nach distal ausstrahlt. Neben den Dermatombezogenen Schmerzen und den neuropathischen Sensibilitätsstörungen in der Extremität kann es zum Reflexausfall sowie zu Myotom-abhängigen Lähmungen kommen. Die Radikulopathie ist deshalb nicht allein über den Schmerz definiert,

sondern über den objektivierbaren Verlust neurologischer Funktionen (Bogduk, 2009). Ein wichtiges Ziel ist die suffiziente Behandlung der Schmerzen. Bei einem signifikanten Prozentanteil der Patienten geht die Erkrankung durch periphere und zentrale Sensibilisierung in einen chronischen Zustand über (Ito et al., 2001; Postacchini, 2001).

1.4 Laser-evozierte Potenziale

Laser-evozierte Potenziale (LEPs) dienen als nicht invasives Verfahren zur selektiven Beurteilung der Funktion von Schmerzfasern in der Peripherie sowie im Bereich des Tractus spinothalamicus (Cruccu et al., 2010; Treede et al., 2003). Nach Cruccu et al. stellen die LEPs eine selektive Methode zur Bewertung von peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzerkrankungen dar (Cruccu et al., 2010). Bei Erkrankungen der dünn-myelinisierten und nicht myelinisierten Nervenfasern tritt als typisches Zeichen eine reduzierte LEP-Amplitude auf. Dies belegen Studien bei Patienten mit diabetischer Neuropathie (Agostino et al., 2000), postherpetischer Neuralgie (Truini et al., 2008), zentralem Schmerzsyndrom (Garcia-Larrea et al., 2002) und schmerzhafter Radikulopathie (Quante et al., 2010).

Laserreize stimulieren mit kurzen Impulsen im Infrarotbereich Nozizeptoren in der oberflächlichen Hautschicht. Dabei aktiviert der Laser mit hoher Spezifität die A- δ - und C-Fasern, ohne dabei durch taktile Reize mechanosensitive Afferenzen zu aktivieren (Bromm et al., 1984). Die erste Empfindung hat einen stechenden Schmerzcharakter und wird über die myelinisierten A- δ Fasern vermittelt. Darauf folgt ein diffuses und brennendes Gefühl, welches auf die Aktivierung von C-Fasern zurückzuführen ist (Valeriani et al., 2012). Über ein Elektroenzephalogramm (EEG) können die Spannungsverschiebungen im Kortex als Reaktion auf den Laserreiz aufgezeichnet werden. Die Hirnströme werden abgeleitet, verstärkt und als Kurvenverlauf registriert. Durch die unterschiedliche Leitgeschwindigkeit der A- δ - (erster Schmerz) und der C-Fasern (verzögerter Schmerz) ergeben sich zwei Potenziale. Die frühe Schmerzwahrnehmung entspricht im EEG dem späten LEP und der verzögerte Schmerz dem ultraspätem LEP (Bromm and Treede, 1984).

Die A- δ -evozierten Potenziale bestehen aus drei Komponenten (Abb.3), die sich in den Latenzen unterscheiden. Die frühe Komponente ist eine negative Auslenkung N1, welche beidseitig im operkulo-insulären Kortex (S II, Inselrinde) entsteht (Garcia-Larrea et al., 2003; Valeriani et al., 2012). Das Amplitudenmaximum für N1 liegt über den Temporallappen. Es

folgt die späte Komponente als biphasisches Potenzial mit einer negativen Auslenkung N2 und einer positiven Auslenkung P2. Es ist anzunehmen, dass die N2-LEP-Komponente durch die neuronale Aktivität in der Inselrinde und dem anterior-cingulären Kortex entsteht, während die P2-Komponente allein aus dem anterior-cingulären Kortex entstammt (Garcia-Larrea et al., 2003). Die maximale Amplitude für N2 und P2 wird über dem Vertex (Cz referenziert zu den Ohrläppchen) erreicht (Treede et al., 2003).

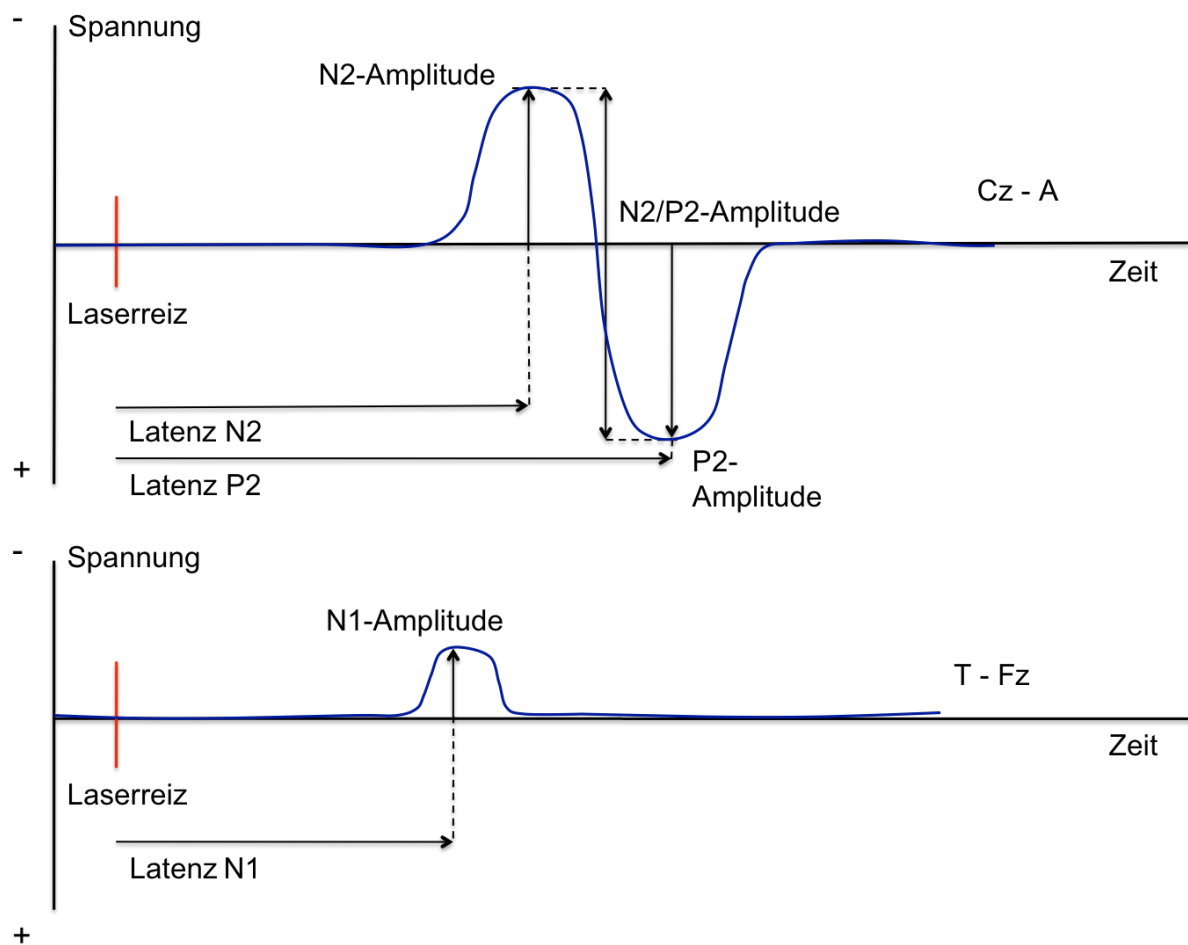


Abbildung 3: Schematische Darstellung eines Laser-evozierten Potentials (modifiziert nach Treede et al., 2003); negative N1-Auslenkung als frühe Komponente abgeleitet zwischen den temporalen Elektroden und Fz (T-Fz), negatives N2- und positives P2-Potenzial als späte Komponente abgeleitet zwischen Cz und den Ohren (Cz-A).

1.5 Habituation und Sensibilisierung

Die Habituation ist bei gesunden Menschen ein physiologischer Gewöhnungsprozess auf zentralnervöser Ebene. Im zeitlichen Verlauf nimmt die Antwortreaktion auf die repetitiven Reize ab (Birbaumer und Schmidt, 2007). Dieses Phänomen lässt sich durch die Stimulation mit Laserreizen bei gesunden Probanden auslösen (de Tommaso et al., 2005; Hüllemann et al., 2016, 2013; M. Valeriani et al., 2003). Durch die repetitive Laserschmerzstimulation von A- δ -Nervenfasern des rechten Handrückens wurden bi-hemisphärische Habituationseffekte nachgewiesen (Hüllemann et al., 2013). In einer Folgestudie konnte gezeigt werden, dass durch A- δ -Faser-Stimulation eine reduzierte Habituation bei C-Faser-vermittelten LEPs auftritt (Hüllemann et al., 2016). Gesunde Probanden reagieren auf eine repetitive Laserstimulation mit einer signifikanten Abnahme der N2/P2-Amplitude (Hüllemann et al., 2016, 2013). Frühere Studien beschreiben bei Patienten mit einem Schmerzsyndrom eine veränderte LEP-Habituation. Eine Studie von de Tommaso aus dem Jahr 2005 untersuchte Habituationseffekte bei Migränepatienten. Es zeigte sich eine erhöhte Ausgangsamplitude N2/P2 und eine reduzierte Amplitudenabnahme im Vergleich zur Kontrollgruppe (de Tommaso et al., 2005). Ebenfalls wurde bei Fibromyalgiepatienten eine reduzierte Habituation auf Laserreize beobachtet (de Tommaso et al., 2011).

Bei den neuropathischen Schmerzsyndromen, wie z.B. Radikulopathie, ist die zentrale und periphere Sensibilisierung ein bedeutender Prozess für die Entstehung und Erhaltung (Baron et al., 2013). Um eine periphere und zentrale Sensibilisierung im Modell zu induzieren eignet sich die topische Anwendung von Capsaicin. Es zeigt sich in der quantitativ sensorischen Testung eine Hitzehyperalgesie als Zeichen peripherer Sensibilisierung im Gebiet der Capsaicin-Applikation (primäres Areal). Im umliegenden Gebiet (sekundäres Areal) tritt eine Pinprick-Hyperalgesie und eine mechanisch dynamische Allodynie als Zeichen zentraler Sensibilisierung auf. Die N2/P2-Amplitude der LEPs zeigt eine signifikante Reduktion der Habituation im primären Areal im Vergleich zur Kontrollbedingung; dies weist im Capsaicin-Modell auf eine reduzierte LEP-Habituation aufgrund peripherer Sensibilisierungsprozesse hin (Hüllemann et al., 2015).

1.6 Fragestellung

Laser-evozierte Potenziale werden in einigen Zentren in der klinischen Forschung und Diagnostik zur Untersuchung neuropathischer Schmerzen eingesetzt. Vorangegangene Studien lassen durch eine veränderte Habituation auf eine dysfunktionale zentrale Schmerzverarbeitung schließen. Im Capsaicin-Modell zur Imitation peripherer neuropathischer Schmerzen zeigte sich ebenfalls eine veränderte LEP-Habituation. Basierend auf vorangegangene Studien zur LEP-Habituation untersucht die vorliegende Arbeit den zeitlichen Verlauf der Habituation bei Patienten mit schmerzhafter Radikulopathie im Vergleich zu einer gesunden altersangepassten Kontrollgruppe. Die aufgestellte Hypothese besagt, dass bei schmerzhafter Radikulopathie eine veränderte Habituation vorliegt. Zudem sollen die Einflüsse der peripheren und zentralen Sensibilisierung auf den Habituationsprozess untersucht werden. Ein veränderter Habituationsverlauf wäre ein entscheidender Hinweis für eine veränderte zentrale Schmerzverarbeitung bei Patienten mit schmerzhafter Radikulopathie.

2 Material und Methoden

2.1 Rekrutierung

Die Studie schloss 27 Patienten mit schmerzhafter Radikulopathie und 20 gesunde, altersangepasste Probanden ein. Die gesunde Kontrollgruppe wurde als erstes untersucht, um die notwendigen Normaldaten für die Laserwahrnehmungsschwelle und Laserschmerzschwelle zu erhalten. Diese Daten waren wichtig, um bei den Patienten mit einer möglichen veränderten Wahrnehmungsschwelle Hautschädigungen zu vermeiden. Das Versuchsdesign ist durch die Deklaration von Helsinki und die Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel genehmigt. Alle Teilnehmer gaben nach ausführlicher Aufklärung ihre schriftliche Einwilligung.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

2.2.1 Gesunde Kontrollgruppe

Die Wahl der Altersverteilung in der gesunden Kontrollgruppe basiert auf wissenschaftlichen Daten (Deyo und Weinstein, 2001). Probanden mit auffälliger neurologischer oder psychiatrischer Anamnese wurden aus der Studie ausgeschlossen. Eine weitere Voraussetzung war die unauffällige klinisch-neurologische Untersuchung. Ebenso führte die Einnahme von Schmerzmedikamenten oder Medikamenten, die das zentrale oder periphere Nervensystem beeinflussen, zum Ausschluss.

2.2.2 Patienten mit Radikulopathie

Eingeschlossen wurden Patienten, die mindestens einen der folgenden auffälligen Untersuchungsbefunde in der klinisch-neurologischen Untersuchung zeigten: Positiver Lasègue-Test, Hypästhesie im betroffenen Dermatom, thermische Hypästhesie im betroffenen Dermatom oder Fußheber- und/oder Fußsenker-Paresen

Zudem musste bei den Patienten eine einseitige Kompression der Nervenwurzel L5 und/oder S1 im MRT durch einen Radiologen nachgewiesen sein. Weitere Kriterien waren ein Symptomkomplex aus Rückenschmerzen mit Ausstrahlung in den Fuß und die Bestätigung der schmerzhaften Radikulopathie durch einen Neurologen.

Ausgeschlossen wurden Patienten unter 18 Jahren und Patienten mit auffälliger Anamnese bezüglich anderer neurologischer oder psychiatrischer Erkrankungen. Auch eine Schwangerschaft, eine Einschränkung im Bereich der barrierefreien Kommunikation oder eine Einnahme von Schmerzmedikamenten der WHO-Stufe III am Tag der Testung führten zum Ausschluss.

2.3 Testareale

Das Testareal der gesunden Probanden entsprach dem Dermatome der Nervenwurzel L3 ventral auf dem Oberschenkel der rechten Körperhälfte (Abb. 4). Das Stimulationsareal bei den Radikulopathie-Patienten lag ebenfalls im Dermatome der Nervenwurzel L3, jedoch jeweils auf der betroffenen Körperhälfte. Stimuliert wurde in vier Blöcken mit je 25 Reizen (je ca. 5 Minuten). Die Pause zwischen den einzelnen Blöcken betrug maximal eine Minute. Die quantitativ sensorische Testung (QST) wurde bei den Radikulopathie-Patienten im erkrankten Dermatome und auf der kontralateralen Seite erhoben. Bei den gesunden Probanden wurde nach dem folgenden Schema vorgegangen: im Wechsel rechtes Dermatome für L5 und linkes Dermatome für S1 mit dem linken Dermatome für L5 und dem rechten Dermatome für S1.

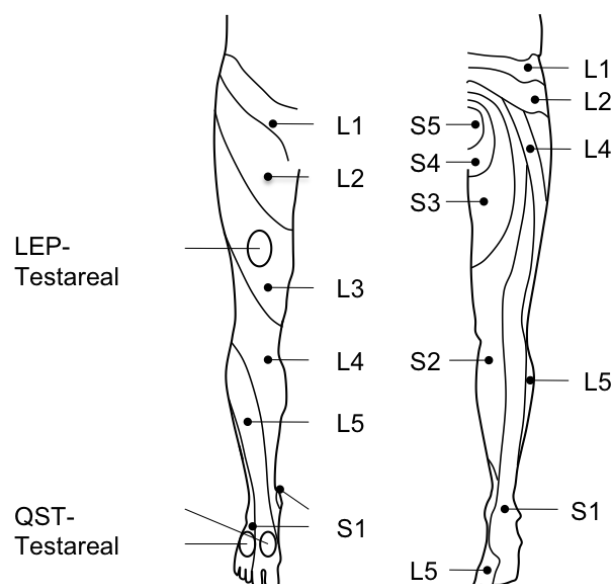


Abbildung 4: Dermatome der unteren Extremität (modifiziert nach Boos und Aebi, 2008) mit Markierungen der Testareale. LEP-Testareal im Dermatome der Nervenwurzel L3, QST-Testareal in den Dermatomen der Nervenwurzeln L5 und S1.

2.4 Laser-evozierte Potenziale

Für die Stimulation der LEPs wurde der Nd:YAP-Laser (Neodymium:yttrium-aluminium-perovskite, DEKA Lasertechnologie GmbH, Mainburg, Deutschland) verwendet. Durch seine kurze Wellenlänge (1-2 μm) dringt dieser Infrarotlaserstrahl tiefer in die Hautschichten ein als ein CO_2 -Laser und benötigt eine geringere Applikationszeit. Somit wird das Auftreten von oberflächlichen Verbrennungen reduziert.

Die Laserreize wurden mit einem Durchmesser von 5mm und einer Stimulationszeit von 5ms auf einem Hautareal appliziert. Nach jeder Stimulation wurde die Position zur Haut verändert, um eine Sensibilisierung (Price et al., 1977) oder Ermüdung der Nozizeptoren (Greffrath et al., 2007) zu verhindern.

Bei jedem Probanden wurde die Detektionsschwelle bestimmt. Die Schwelle ergab sich durch die schrittweise Energieerhöhung um 0,5 J bis aus fünf Stimuli einer Energiestufe drei Reize wahrgenommen wurden. Die Empfindung konnte sich als warmer, berührender, brennender oder stechender Reiz darstellen. Die brennende Komponente sprach für die Aktivierung von C-Fasern, wohingegen der stechende Reiz durch die Stimulation der A- δ Fasern ausgelöst wurde (Valeriani et al., 2012). Bei den gesunden Probanden wurde zudem die individuelle Schmerzschwelle durch die stufenweise Energieerhöhung bestimmt. Die Schmerzschwelle betrug mindestens das 1,5 bis 2-fache der Detektionsschwelle und entsprach einem stechenden Reiz mit einer Bewertung zwischen 3-6 auf der numerischen Analogskala (0 = kein Schmerz, 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz). Die Radikulopathie-Patienten wurden mit einer Energiedichte von $12,73 \text{ J/mm}^2$ stimuliert. Die Stimulationsstärke errechnete sich aus dem arithmetischer Mittelwert der gesunden Probanden.

Die Ausgabe der Laserreize wurde über das Programm Signal Vision 4.1 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) computergesteuert. Das Stimulationsintervall betrug ca. 8-12 Sekunden (entspricht einer Varianz von ca. 30% bei 10 Sek.). In einem 3-sekündigen Abstand zu dem Reiz wurde ein Ton ausgegeben. Dieser forderte die Probanden auf die Intensität der Laser-Reize auf einer numerischen Analogskala von 0-10 (0 = kein Schmerz, 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz) einzuschätzen.

2.5 Elektroenzephalogramm

Die Elektrodenanlage des Elektroenzephalogramms (EEG) richtete sich nach dem internationalen 10-20-System (Milnik, 2009). Als Bezugspunkte für die Vermessung der Kopfoberfläche dienten das Nasion, Inion und beidseits der präaurikuläre Punkt. Die Punkte Fz, Cz, Pz, C3 und C4 wurden zu den Ohren referenziert. T3 und T4 wurden zu Fz verschaltet (Abb. 5). Zur Dokumentation von Augenbewegungsartefakten kamen zusätzlich zwei Elektroden über und unter dem rechten Auge zum Einsatz. Ein Armband in Kombination mit einer zusätzlichen Elektrode wurde für die Erdung verwendet.

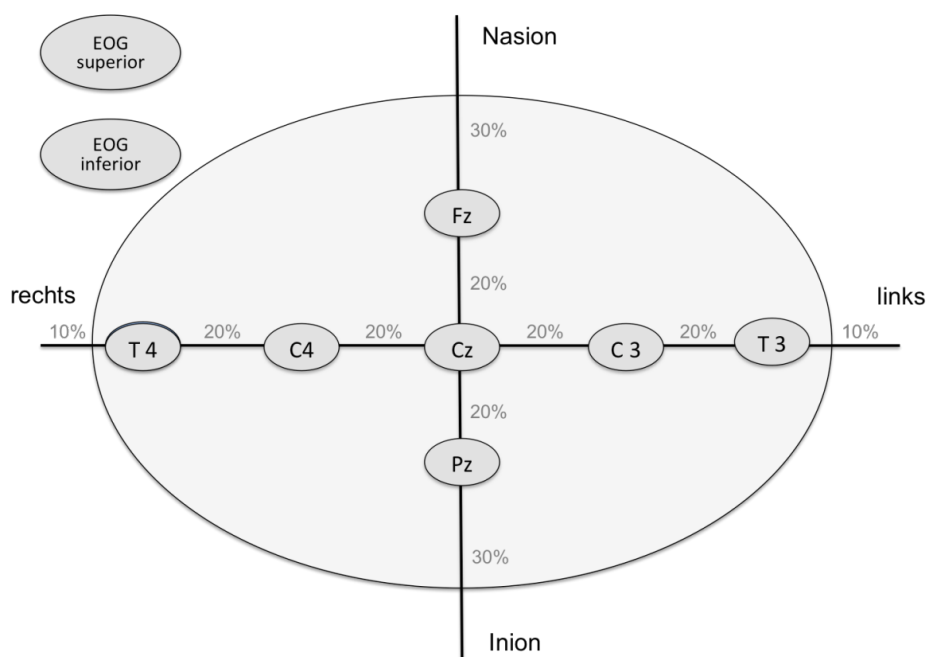


Abbildung 5: Lokalisationen der EEG-Elektroden nach dem 10-20-System (modifiziert nach Milnik, 2009).

Die Aufzeichnung des EEG lief über den Brainvision Recorder 1.2 unter Verwendung des BrainAmp MR plus EEG amplifier (Brain products GmbH; Gilching Germany). In der kontinuierlichen EEG-Aufzeichnung wurden die Laser-Stimuli als Trigger-Markierungen ohne Zeitverlust gesetzt, somit war eine abschnittsweise Bearbeitung von -0,5 bis 2 Sekunden nach dem Stimulus möglich.

Die Probanden nahmen zur Untersuchung eine angenehme Liegeposition ein und erhielten die Anweisung die Augen offen zu halten und einen 15 cm langen und 1 cm breiten schwarzen Strich zu fixieren. Um Augenbewegungs- und Muskelartefakte zu reduzieren, erhielten

die Probanden die Anweisung nach dem Piepton, der drei Sekunden nach dem Reiz erklang, bis kurz vor dem nächsten Reiz zu blinzeln um dann erneut den Strich zu fixieren.

Zur Analyse der EEG-Daten wurde der Brain Vision Analyser 2.0 (Brain Products; Gilching, Germany, Version 2.0.3.6367) verwendet. Alle Potenziale, die 0,5 Sekunden vor und 2 Sekunden nach den Laserreiz frei von Artefakten wie Blinzeln oder Muskelbewegung waren, wurden in die Analyse eingeschlossen. Der EEG-Filter war auf 0,3-35 Hz mit einer sampling-Rate von 1000 Hz festgelegt.

Die Latenzen für N1, N2 und P2 wurden zwischen dem Stimulationszeitpunkt (0 ms) und der höchsten Auslenkung des gemittelten Potentials gemessen. Die N1 Amplitude ermittelte sich von der Grundlinie ausgehend bis zum maximalen Punkt N1. Die N2/P2 Amplitude wurde zwischen der negativsten (N2) und positivsten (P2) Auslenkung gemessen.

2.6 Quantitativ sensorische Testung

Die quantitativ sensorische Testung (QST) ist ein psychophysiologisches Verfahren zur Prüfung der primären afferenten Nervenfasern (A- β , A- δ - und C-Fasern) in ihrer somatosensorischen Funktion. Der Deutsche Forschungsverbund neuropathischer Schmerz (DFNS) entwickelte ein standardisiertes Prüfungsprotokoll, in dem in sieben Untersuchungsschritten 13 verschiedene Parameter erfasst werden (Geber et al., 2009, Maier et al., 2010; Rolke et al., 2006; Vollert et al., 2016).

In das Studiendesign eingeschlossen wurden die folgenden Parameter: warm detection threshold (WDT), cold detection threshold (CDT), cold pain threshold (CPT), heat pain threshold (HPT), mechanical detection threshold (MDT), mechanical pain sensitivity (MPS), mechanical pain threshold (MPT) und vibration detection threshold (VDT) sowie dynamic mechanic allodynia (DMA). Die Testlokalisationen waren folgende:

- Gesunde Probanden: im Wechsel rechtes Dermatom für L5 und linkes Dermatom für S1 mit dem linken Dermatom für L5 und dem rechten Dermatom für S1
- Radikulopathie-Patienten: erkranktes Dermatom gefolgt von dem gleichen Dermatom der kontralateralen Seite

2.6.1 Thermische Detektionsschwelle und Schmerzschwelle

Für die Prüfung der Temperaturempfindung wurde der ThermoTester (TSA; Medoc, Israel) verwendet. Die 9 cm² große Temperaturelektrode mit einer Basistemperatur von 32 °C wurde jeweils auf den Testarealen platziert. Begonnen wurde mit der Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle für kalte (CDT= cold detection threshold) und warme (WDT= warme warm detection threshold) Reize. Im Anschluss erfolgte die Messung der Schmerzschwelle für Kälte (CPT= cold pain threshold) und Wärme (HPT= heat pain threshold). Die Temperaturabnahme bzw. -zunahme (1°C/Sekunde) stoppte der Proband beim Wahrnehmen von Wärme bzw. Kälte durch Mausclick. Die Schwellen wurden in drei Durchgängen ermittelt. Die arithmetischen Mittelwerte für CDT und WDT errechneten sich aus den jeweils drei Differenzen der gemessenen Schwellentemperaturen zur Ausgangstemperatur von 32°. Als Schwelle für CPT und HPT wurde der arithmetische Mittelwert aus den jeweils drei gemessenen Schwellentemperaturen in °C gebildet.

2.6.2 Taktile Detektionsschwelle

Die taktile Detektionsschwelle (MDT) wurde durch eine modifizierte Grenzwertmethode mit einem Standardset aus von Frey-Haaren ermittelt. Die Kontaktstärke der von Frey-Haare umfasste 0,25 mN bis 512 mN mit einer einheitlichen Kontaktfläche von ca. 1 mm. In absteigender und ansteigender Rangfolge wurden fünf Schwellenbestimmungen durchgeführt. Die MDT ermittelte sich durch den geometrischen Mittelwert aus jeweils fünf Reizstärken, die „nicht gespürt“ und „gespürt“ wurden.

2.6.3 Mechanische Schmerzschwelle

Für die Messung der mechanischen Schmerzschwelle (MPT) wurden Nadelreizstimulatoren (Pinpricks) eingesetzt. Ein Pinpricksset besteht aus 7 Stiften mit einer 0,25 mm im Durchmesser großen Kontaktfläche. Die einzelnen Pinpricks unterscheiden sich in ihrer Intensität mit 8, 16, 32, 64, 128, 256 und 512 mN.

In fünf Serien auf- und absteigender Intensitäten wurden die Pinpricks zur Schwellenwertbestimmung dargeboten. Der geometrische Mittelwert der MPT errechnete sich aus jeweils fünf Reizintensitäten, die „schmerzhafte“ und „berührende“ Bewertungen erhielten.

2.6.4 Stimulus-Antwort-Funktion: Mechanische Schmerzsensitivität und mechanisch dynamische Allodynie

Die Bestimmung der mechanischen Schmerzsensitivität (MPS) erfolgte mittels Nadelreizstimulation (Pinpricks) unterschiedlicher Schmerzintensität. Dabei wurden sieben Reizstärken in einer randomisierten Reihenfolge (jeder Pinprick fünf Mal pro Testareal) dargeboten. Die Untersuchung der mechanisch dynamischen Allodynie wurde im gleichen Testverfahren untersucht. Hierzu wurden zwischen den Pinprickreizen drei unterschiedliche Berührungsreize je fünf Mal pro Testareal appliziert. Diese Reize (Wattebausch, Q-Tip, Pinsel) sollten bei physiologischer Wahrnehmung keinen Schmerz verursachen. Die Probanden beurteilten den jeweiligen Stimulus nach seiner Schmerzhaftigkeit mittels der numerischen Analogskala (0 = schmerzlose Berührung, 100 = stärkster vorstellbarer Schmerz). Insgesamt bestand eine Testsequenz aus 50 Stimulationen mit je 15 taktilen und 35 Pinprick-Reizen. Die Schmerzempfindlichkeit wurde durch den geometrischen Mittelwert der mechanischen Schmerzsensitivität durch Pinprickreize (MPS) und der mechanisch dynamischen Allodynie durch Berührungsreize (DMA) angegeben.

2.6.5 Vibrations-Detektionsschwelle

Die Bestimmung der Vibrations-Detektionsschwelle (VDT) erfolgte mit einer standardisierten Stimmgabel (64 Hz; 128 Hz mit aufsetzbaren Dämpfern um eine Frequenz von 64 Hz zu erreichen), die auf einem Knochenvorsprung in den Dermatomen L5 und S1 aufgesetzt wurde. Das gerade nicht mehr wahrgenommene Vibrationsempfinden wurde anhand einer X/8-Skala an einem durch die Vibration bewegten Dreieck an der Stimmgabel abgelesen. Die Vibrations-Detektionsschwelle ermittelte sich aus dem arithmetischen Mittel aus drei Wiederholungsmessungen.

2.7 Untersuchungsablauf

Die Untersuchung erfolgte in einem konstant auf 22-24°C temperierten Raum. Die Untersucherin vervollständigte den epidemiologischen Fragebogen mit jedem Patienten (siehe Anhang 7.3). Durch einen Facharzt für Neurologie erfolgte die klinisch-neurologische Untersuchung. Anschließend wurde die quantitativ sensorische Testung nach dem Protokoll des

DFNS zur Prüfung einer Sensibilisierung durchgeführt. Eingeschlossen waren folgende Parameter: CDT, WDT, CPT, HPT, MDT, MPT, VDT, MPS und DMA. Für die QST teilte sich die Gruppe der gesunden Probanden anhand der Identifikationsnummer in zwei Untergruppen auf. In der ersten Gruppe waren die Probanden zusammengefasst, die in den Dermatomen der Nervenwurzel L5 rechts und S1 links untersucht wurden. Die Testareale der zweiten Gruppe waren die Dermatome der Nervenwurzel L5 links und S1 rechts. Die Radikulopathie-Patienten wurden in dem betroffenen sowie dem kontralateralen Dermatom getestet (siehe Abschnitt 2.3). Für die QST- sowie die LEP-Untersuchung nahmen die Probanden eine angenehme Liegeposition ein.



Abbildung 6: graphische Darstellung des Untersuchungsablaufes; QST: quantitativ sensorische Testung, LEP: Laser-evozierte Potenziale, EEG: Elektroenzephalogramm.

Im Anschluss der QST folgte die Anlage des EEGs nach dem 10-20-System (Abschnitt 2.5) für die Aufzeichnung der LEPs. Das Testareal für die LEPs war das Dermatom der Nervenwurzel L3. Die Stimulation erfolgte nicht in dem betroffenen Gebiet, da die Nervenkompression zu einer reduzierten LEP-Amplitude führen kann (Quante et al., 2010). Dies führt beim Vergleich der LEP zwischen den Radikulopathie-Patienten und der gesunden Kontrolle zu fehlerhaften Schlussfolgerungen. Durch die räumliche Distanz zu den geschädigten Nervenwurzeln L5 und S1 war ein direkter Einfluss auf die Nervenwurzel L3 als unwahrscheinlich anzunehmen. Stimuliert wurde bei den gesunden Probanden auf dem rechten Oberschenkel, bei den Radikulopathie-Patienten auf der betroffenen Körperhälfte. Bei jedem Probanden wurde zuerst die Wahrnehmungsschwelle für die Laserreize durch schrittweise Erhöhung der Energiedosis bestimmt. Bei den gesunden Probanden wurde zusätzlich die Schmerzschwelle ermittelt (siehe Abschnitt 2.4). Es folgte die LEP-Habituationstestung bestehend aus vier Blöcken à 25 Laserreizen (insgesamt 100 Laserreize). Nach je 25 Reizen gab es eine einminütige Pause, um die EEG-Lage zu prüfen und die Aufzeichnung neu zu starten. Die Probanden bewerteten jeden Reiz auf einer numerischen Schmerzskala zwischen 0-10 (0 = kein Schmerz 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz). Am Ende der Untersuchung wurde das EEG entfernt.

2.8 Statistische Auswertung

Die Messergebnisse wurden mit PASW Statistics 22.0 (SPSS Inc., 233 South Wacker Drive, 11th Floor, Chicago, IL 60606-6412) ausgewertet. Die 100 Einzelreize wurden in vier Blöcke mit jeweils 25 Reizen zusammengefasst und die Potenziale gemittelt. Die subjektive Schmerzbewertung der Laserreize und die gemittelten N2/P2-Amplituden wurden mittels ANOVA ($p < 0,05$) und Bonferroni-Post-hoc-Test analysiert. Der Vergleich innerhalb der Patienten- und Kontrollgruppe in Bezug auf die Änderungen im zeitlichen Verlauf der LEP-Habituation und der subjektiven Schmerzbewertung wurden mit einer Varianzanalyse mit Messwiederholungen berechnet. Um die Unterschiede in der Schmerzbewertung und den Amplitudenmaxima zwischen den Blöcken der Patienten und Kontrollgruppe (Patienten-Block I vs. Kontrolle-Block I, Patienten-Block II vs. Kontrolle-Block II, usw.) darzustellen, wurde der Post-hoc-Test als unpaariger zweiseitiger t-Test verwendet.

Zudem wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet, um Unterschiede zwischen den Patienten und Kontrollgruppe bezüglich Alter, Größe und BMI aufzuzeigen. Die Analyse der QST-Ergebnisse lief über den Abgleich mit den Normalwerten aus der DNFS-Datenbank (Maier et al., 2010; Rolke et al., 2006; Vollert et al., 2016).

Eine Zusatzanalyse der LEPs sowie der subjektiven Laser-Schmerzbewertung wurde zwischen Patienten mit peripherer und zentraler Sensibilisierung im QST und Patienten ohne Zeichen peripherer und zentraler Sensibilisierung durchgeführt. Zeichen zentraler Sensibilisierung im QST sind mechanisch dynamische Allodynie (DMA) und eine erniedrigte mechanische Schmerzschwelle ($MPT > 2 SD$ von den Normwerten der DFNS-Datenbank) (Baron et al., 2013; Kilo et al., 1994). Als QST-Zeichen für periphere Sensibilisierung wird eine erniedrigte Hitze-Schmerzschwelle (Hitzehyperalgesie; $HPT\text{-Zunahme} > 2SD$) erachtet (LaMotte et al., 1991; Schmelz et al., 2000; Torebjörk et al., 1984).

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologische Daten

Insgesamt wurden in die Studie 27 Patienten mit schmerzhafter Radikulopathie und 20 gesunde Probanden eingeschlossen. Das Alter und die Körpergröße wiesen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen auf (Alter: $50,7 \pm 15,3$ vs. $45,3 \pm 12,8$; $p = 0,263$; Körpergröße [cm]: $174,6 \pm 11,3$ vs. $174,4 \pm 8,5$; $p = 0,821$). Der Body-Mass-Index [kg/cm^2] war bei den Patienten signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($27,3 \pm 4,2$ vs. $23,5 \pm 3,0$; $p = 0,001$). Die gesunden Probanden waren schmerzfrei. Die Patienten gaben ihren aktuellen Schmerz mit $4,6 \pm 2,2$, den minimalen Schmerz mit $2,6 \pm 2,3$ und den maximalen Schmerz mit $8,9 \pm 1,7$ auf der numerischen Analogskala (0 = kein Schmerz, 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz) an. Die rekrutierten Patienten wiesen im MRT einen einseitigen Bandscheibenvorfall mit einer Kompression der Nervenwurzel L5 und/oder S1 auf.

		Radikulopathie-Patienten	Gesunde Kontrolle
Anzahl		27	20
Altersmedian in Jahren (Spannweite)		50,7 (19-80)	45,3 (23-70)
Geschlecht	männlich	7	8
	weiblich	20	12
Größenmedian [cm]		174,6	174,4
Gewichtsmedian [kg]		83,8	72
Betroffene Nervenwurzel	L5 rechts	4	
	L5 links	12	
	S1 rechts	8	
	S1 links	4	

Tabelle 2: Epidemiologische Daten der Patienten und der gesunden Kontrolle.

3.2 Auswertung LEP

Bei diskontinuierlicher Aufzeichnung der N1-Komponente bei den Patienten und gesunden Kontrolle wurde diese aus der LEP-Analyse ausgeschlossen. Die N2- und P2-Latenzen sowie die N2/P2-Amplitude konnte bei allen Patienten und gesunden Probanden aufgezeichnet werden.

3.2.1 Auswertung LEP – gesunde Kontrollgruppe

Die Latenzen N2 und P2 zeigten keine signifikante Veränderung über die Zeit. Die N2/P2-Amplitude reduzierte sich signifikant über den zeitlichen Verlauf ($F_{(3; 57)} = 13,686$, $p < 0.001$). In der Post-hoc-Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Block I und Block III ($16,4 \pm 9,6$ vs. $11,3 \pm 5,1$; $n = 20$; $p = 0,013$), Block I und Block IV ($16,4 \pm 9,6$ vs. $9,1 \pm 5$); $n = 20$; $p = 0,002$), Block II und Block IV ($13,6 \pm 6,7$ vs. $11,3 \pm 5,1$ $n = 20$; $p < 0.001$) sowie Block III und Block IV ($11,3 \pm 5,1$ vs. $9,1 \pm 5$; $n = 20$; $p = 0,044$) (Tab. 4). Die rechte Grafik in Abbildung 7 zeigt die gemittelten LEPs über alle Probanden der Kontrollgruppe. Die vier Einzelblöcke sind dabei farblich unterschieden.

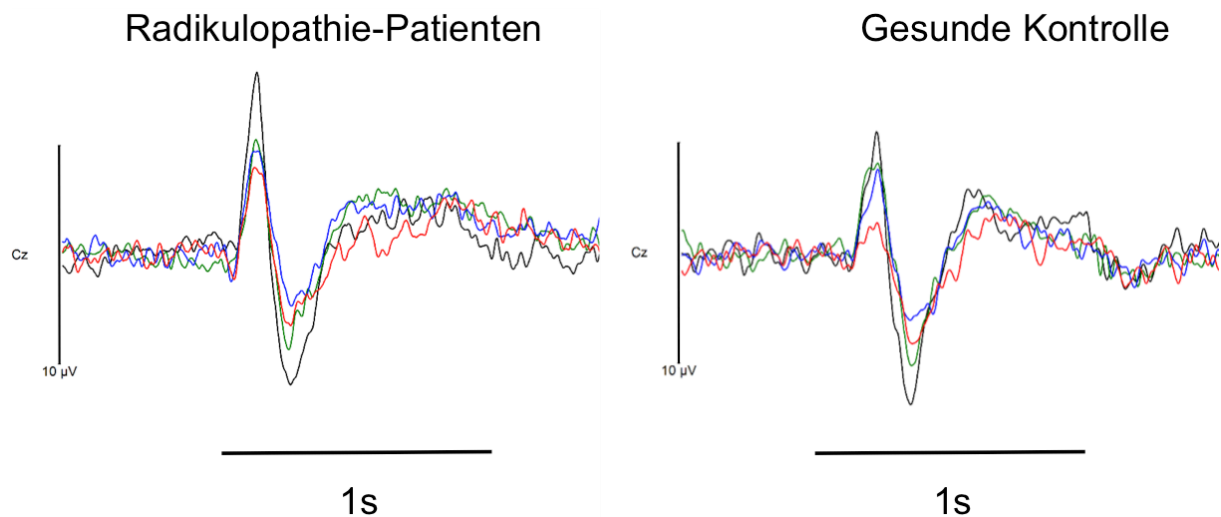


Abbildung 7: graphische Darstellung der gemittelten N2/P2-Amplitude der Radikulopathie-Patienten (links) und der Kontrollgruppe (rechts) mit farblicher Kodierung der vier Einzelblöcke; schwarz = Block I (erste 25 Laserreize), grün = Block II (zweite 25 Laserreize), blau = Block III (dritte 25 Laserreize), rot = Block IV (vierte 25 Laserreize).

3.2.2 Auswertung LEP – Radikulopathie-Patienten

Die Latenzen N2 und P2 zeigten keine signifikanten Veränderungen über die Zeit. Die N2/P2-Amplitude reduzierte sich signifikant zwischen Block I und Block II ($F_{(1,953; 50,779)} = 6.126$, $p = 0,004$). Zwischen den weiteren Blöcken konnte keine Habituation gemessen werden. In der Post-hoc-Analyse zeigten sich signifikante Unterschiede von Block I zu Block II ($16 \pm 9,2$

vs. $13 \pm 8,1$; $n = 27$; $p = 0,019$), zu Block III ($16 \pm 9,2$ vs. $13,1 \pm 6,8$; $n = 27$; $p = 0,032$) sowie zu Block IV ($16 \pm 9,2$ vs. $13,3 \pm 6,7$; $n = 27$; $p = 0,044$; Tab. 4). Die linke Grafik in Abbildung 7 zeigt die gemittelten LEPs über alle Radikulopathie-Patienten. Die vier Einzelblöcke sind dabei farblich unterschieden.

	Radikulopathie-Patienten				Gesunde Kontrolle			
	Block	N	Mittelwert	SD	Block	N	Mittelwert	SD
N2 Latenz [ms]	I	27	237,2	25,8	I	20	245,1	40,6
	II	27	243,3	36,0	II	20	251,8	40,7
	III	27	251,4	42,0	III	20	257,8	44,8
	IV	27	252,9	42,4	IV	20	262,9	44,9
P2 Latenz [ms]	I	27	360,6	40,4	I	20	367,3	45,8
	II	27	358,0	48,7	II	20	379,7	57,6
	III	27	367,9	42,2	III	20	385,3	58,1
	IV	27	374,3	54,7	IV	20	382,2	51,4
N2P2 Amplitude [μ V]	I	27	16,0	9,2	I	20	16,4	9,6
	II	27	13,0	8,1	II	20	13,6	6,7
	III	27	13,1	6,8	III	20	11,3	5,1
	IV	27	13,3	6,7	IV	20	9,1	5,0

Tabelle 3: Mittelwerte und die dazugehörigen Standardabweichungen der Latenzen N2 und P2 sowie die N2/P2-Amplitude der gemessenen LEP der Radikulopathie-Patienten und der gesunden Kontrolle aller vier Blöcke (N = Anzahl, SD = Standardabweichung).

3.2.3 Auswertung LEP – Radikulopathie-Patienten vs. gesunde Kontrollgruppe

Die Analyse der N2- und P2-Latenzen über den zeitlichen Verlauf der vier Laserstimulationsblöcke ergibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten und der gesunden Kontrolle. Hingegen zeigt sich in der Auswertung der Habituation im zeitlichen Verlauf ein signifikanter Unterschied der N2/P2-Amplitude zwischen der Patientengruppe und der Kontrollgruppe ($F_{(1,913; 86,088)} = 4,638$, $p = 0,013$). In der Post-hoc-Analyse als unpaariger t-Test zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im blockweisen Vergleich zwischen Block I der Patienten und Block I der Kontrolle ($16 \pm 9,3$, $n = 27$ vs. $16,4 \pm 9,6$, $n = 20$; $p = 0,858$), Block II

der Patienten und Block II der Kontrolle ($13 \pm 8,1$, $n = 27$ vs. $13,6 \pm 6,7$, $n = 20$; $p = 0,787$) sowie Block III der Patienten und Block III der Kontrolle ($13,1 \pm 6,8$, $n=27$ vs. $11,3 \pm 5,1$, $n = 20$; $p = 0,297$). Ein signifikanter Unterschied war im Vergleich zwischen dem Block IV der Patienten und Block IV der Kontrolle ($13,3 \pm 6,7$, $n = 27$ vs. $9,1 \pm 5$, $n = 20$; $p = 0,029$) festzustellen (Abb. 8 ,Tab. 3).

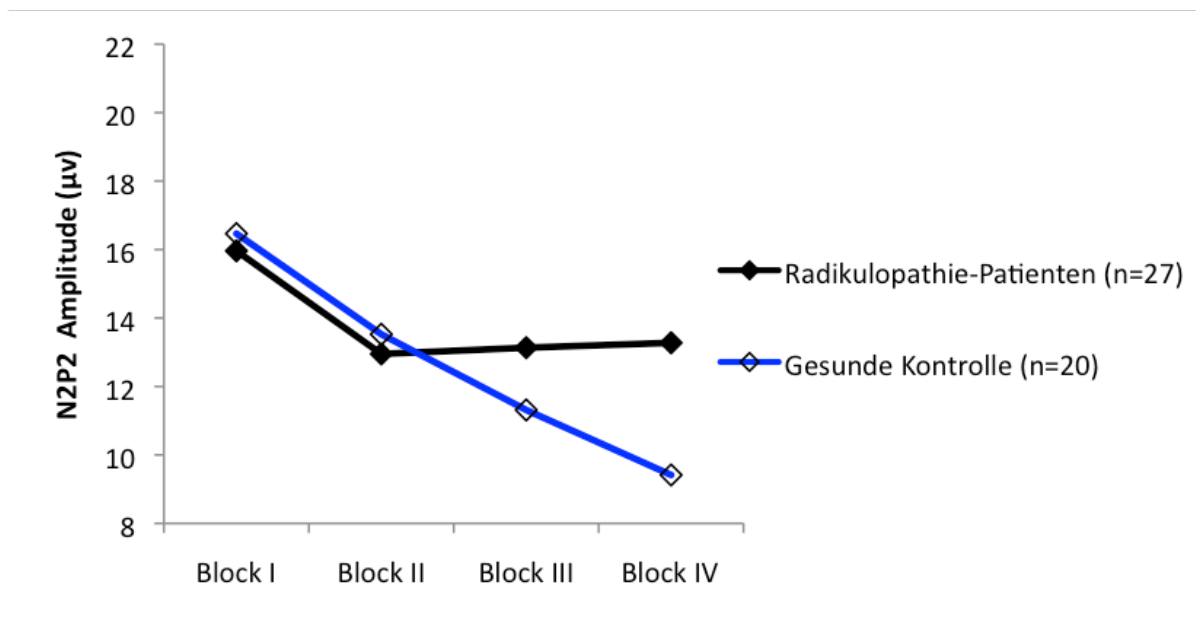


Abbildung 8: graphische Gegenüberstellung der N2/P2-Amplituden über die vier Blöcke zwischen den Patienten (schwarz) und der Kontrolle (blau). Die Habituation der Radikulopathie-Patienten war gegenüber der Kontrollgruppe signifikant reduziert. In der Post-hoc-Analyse zeigte sich im vierten Block ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

3.3 Schmerzbewertung der Laserreize

Die Bewertung der Laserschmerzreize in der gesunden Kontrollgruppe reduzierte sich über den zeitlichen Verlauf signifikant ($F_{(1,995; 39,899)} = 10,097$, $p < 0,001$). Die Post-hoc-Analyse ergab signifikante Ergebnisse zwischen dem Block I und Block II ($3,9 \pm 1,3$ vs. $3,4 \pm 1,2$; $n = 20$; $p = 0,039$), Block I und Block III ($3,9 \pm 1,3$ vs. $3,2 \pm 1,2$; $n = 20$; $p = 0,010$) sowie Block I gegen Block IV ($3,9 \pm 1,3$ vs. $3,5 \pm 1,1$; $n = 20$; $p = 0,004$).

Die Bewertung der Laserschmerzreize durch die Patienten ergab ebenfalls über den zeitlichen Verlauf eine signifikante Reduktion ($F_{(1,830; 47,582)} = 7,384$, $p > 0,001$). Signifikante Werte

ergaben die Vergleiche Block I gegen Block III ($4,8 \pm 2,2$ vs. $3,9 \pm 2,3$; $n = 27$; $p = 0,002$), Block I gegen Block IV ($4,8 \pm 2,2$ vs. $3,8 \pm 2,3$; $n = 27$; $p = 0,001$) und Block II gegen Block IV ($4,2 \pm 2,3$ vs. $3,8 \pm 2,3$; $n = 27$; $p = 0,015$).

Der Vergleich zwischen der Schmerzbewertung der Patienten und der gesunden Kontrolle zeigte äquivalente Ergebnisse ($p = 0,727$, Post-hoc $p > 0.1$ für alle Vergleiche; Tab.4).

		Radikulopathie-Patienten		Gesunde Kontrolle	
		Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
NRS	Block I	4,8	2,2	3,9	1,2
	Block II	4,2	2,3	3,4	1,2
	Block III	3,9	2,3	3,2	1,1
	Block IV	3,8	2,3	3,5	1,1

Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichung (SD) der subjektiven Schmerzreizbewertung aller vier Blöcke der Radikulopathie-Patienten und gesunde Kontrolle; NRS: Numerische Rating Skala (0 = kein Schmerz, 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz).

3.4 Auswertung QST

Die QST-Parameter der gesunden Kontrolle ergaben Normalwerte. In der Gruppe der Radikulopathie-Patienten wiesen zehn Patienten ein reduziertes Vibrationsempfinden im betroffenen Dermatom auf (VDT-Verlust $> 2SD$). Fünf Patienten zeigten eine reduzierte Wahrnehmung für Kälte (CDT-Verlust $> 2SD$), drei Patienten eine reduzierte Wahrnehmung von Wärme (WDT-Verlust $> 2SD$) und vier Patienten eine reduzierte Wahrnehmung für mechanische Reize (MDT-Verlust $> 2SD$). Vier Patienten wiesen Zeichen einer Hitzehyperalgesie (HPT-Anstieg $> 2SD$), vier Patienten Zeichen für eine Pinprickhyperalgesie (MPT-Anstieg $> 2SD$) sowie zwei Patienten Zeichen einer mechanischen Hyperalgesie auf (MPS-Anstieg $> 2SD$). Eine mechanisch dynamische Allodynie (DMA) war bei vier Patienten zu finden.

3.5 Auswertung LEP und Schmerzbewertung im Zusammenhang mit Sensibilisierungsparametern im QST

Die Patienten mit zentralen Sensibilisierungszeichen im QST (DMA und/oder MPS mit einer Abweichung von > 2 SD von den Normdaten aus der DNFS-Datenbank; $n = 4$) zeigten eine signifikant reduzierte Habituation gegenüber den Patienten ($n = 23$) ohne Zeichen einer zentralen Sensibilisierung ($F_{(1,745; 43,633)} = 4,753$; $p = 0,017$; Abb. 11, Tab.5). Im blockweisen post-hoc Vergleich zwischen Patienten mit zentraler und ohne zentraler Sensibilisierung zeigten sich signifikante Unterschiede in Block III ($17,6 \pm 1,5$, $n = 4$ vs. $12,4 \pm 7$, $n=23$; $p = 0,004$) und Block IV ($17,6 \pm 1,5$, $n = 4$ vs. $12,5 \pm 7$, $n = 23$; $p = 0,006$).

Die subjektive Laserschmerzreiz-Bewertung zeigte keine signifikanten Veränderungen zwischen den beiden Gruppen.

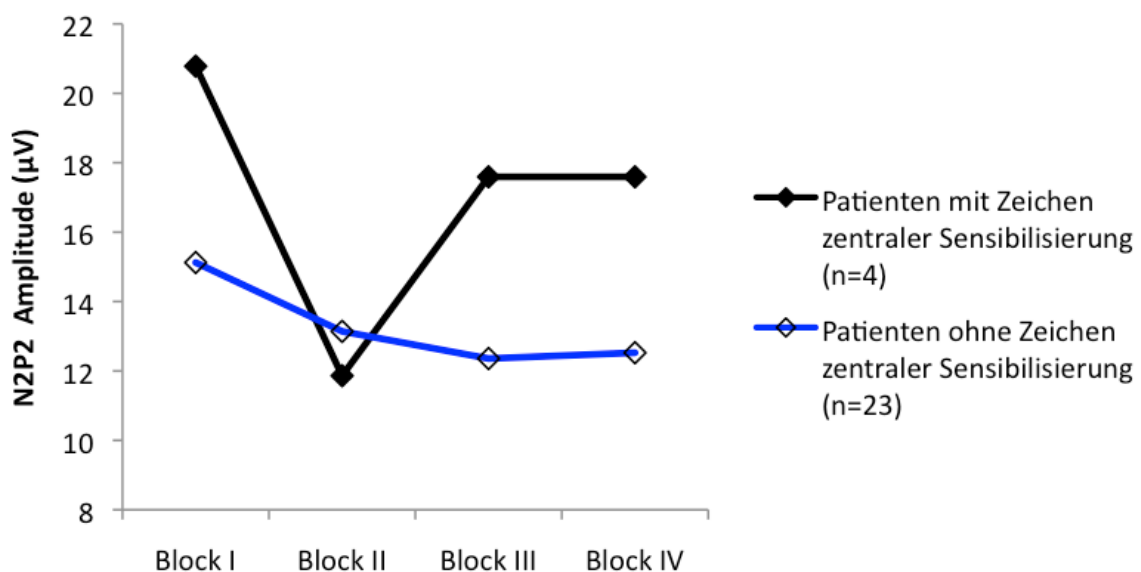


Abbildung 9: graphische Gegenüberstellung der N2/P2-Amplituden über die vier Blöcke zwischen den Patienten mit Zeichen zentraler Sensibilisierung (schwarz) und Patienten ohne Zeichen zentraler Sensibilisierung (blau). Die Patienten mit zentraler Sensibilisierung wie mechanisch dynamische Allodynie und mechanische Hyperalgesie unterscheiden sich signifikant von den Patienten ohne Zeichen zentraler Sensibilisierung. In der Post-hoc-Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Block III und IV.

	Radikulopathie-Patienten mit zentraler Sensibilisierung				Radikulopathie-Patienten ohne zentrale Sensibilisierung			
	Block	N	Mittelwert	SD	Block	N	Mittelwert	SD
N2P2 Amplitude [μV]	I	4	20,8	7,4	I	23	15,1	9,3
	II	4	11,9	2,6	II	23	13,1	8,8
	III	4	17,6	1,5	III	23	12,4	7
	IV	4	17,6	1,5	IV	23	12,5	7

Tabelle 5: Mittelwerte und die dazugehörigen Standardabweichungen der N2/P2-Amplitude der Radikulopathie-Patienten mit Zeichen zentraler Sensibilisierung und ohne Zeichen zentraler Sensibilisierung aller vier Blöcke (N = Anzahl, SD = Standardabweichung).

4 Diskussion

Das wesentliche Ergebnis der aktuellen Studie ist eine reduzierte Habituation auf Laserschmerzreize bei Patienten mit schmerzhafter Radikulopathie gegenüber der gesunden Kontrollgruppe. Die LEP-Habituation ist ein physiologisches Phänomen und bei gesunden Probanden zu finden (de Tommaso et al., 2005; Hüllemann et al., 2016, 2015, 2013; M. Valeriani et al., 2003). Schlussfolgernd wird eine reduzierte LEP-Habituation als ein Hinweis für eine dysfunktionale zentrale Schmerzverarbeitung angesehen (de Tommaso et al., 2011; Hüllemann et al., 2015; M. Valeriani et al., 2003). Zudem geben die aktuellen Ergebnisse der Subgruppenanalyse erste Hinweise darauf, dass die Habituation durch zentrale Sensibilisierungsprozesse beeinflusst ist. Bei den Radikulopathie-Patienten mit Zeichen zentraler Sensibilisierung im betroffenen Dermatom trat eine reduzierte Habituation im Vergleich zu Patienten ohne Zeichen zentraler Sensibilisierung auf. Eine reduzierte Habituation kann als pathologische zentrale Schmerzverarbeitung interpretiert werden. Die Habituationsprüfung eignet sich somit zur Diagnostik pathologischer Schmerzverarbeitung.

4.1 Ist die LEP-Habituation ein zentrales Phänomen?

Die LEPs beurteilen zuverlässig die Integrität von A- δ -Fasern und dem Tractus spinothalamicus (Cruccu et al., 2010; Haanpää et al., 2011). Eine reduzierte LEP-Amplitude tritt als typische Veränderung bei einem „Small-fiber“-Funktionverlust (dünn-myelinisierte und nicht myelinisierte Nervenfasern) auf. Dies zeigen frühere Studien bei Patienten mit diabetischer Neuropathie (Agostino et al., 2000), postherpetischer Neuralgie (Truini et al., 2008), zentralen Schmerzsyndromen (Garcia-Larrea et al., 2002) und schmerzhafter Radikulopathie (Quante et al., 2010). Die LEP-Habituationsanalyse ist vielversprechend in der Diagnostik von veränderten zentralen Schmerzverarbeitungsprozessen. Bei Patienten mit Migräne (de Tommaso et al., 2005; M Valeriani et al., 2003) und Fibromyalgie (de Tommaso et al., 2011) wurde eine reduzierte LEP-Habituation gefunden. Eine mögliche Erklärung für diese Veränderung ist eine Dysfunktion im endogenen antinozizeptiven System (Coppola et al., 2009). Hingegen fanden Rennefeld et al. keinen direkten Einfluss des endogenen System (insbesondere der opioiden Anteile) auf den Habituationsprozess. Stattdessen erklärten sie, dass die Habituation durch zentrale Mechanismen im supraspinalen ZNS beeinflusst wird (Rennefeld et al., 2010). Hüllemann et al. zeigten, dass die LEP-Habituationsphänomene bi-hemispheral

auftreten (Hüllemann et al., 2013). Durch repetitive A- δ -Faser-Stimulation kommt es sowohl zur A- δ - als auch C-Faser-vermittelten LEP-Habituation (Hüllemann et al., 2016). Im Capsaicin-Modell führt eine künstlich induzierte Sensibilisierung zu einer reduzierten LEP-Habituation (Hüllemann et al., 2015). Die Ergebnisse dieser Studien unterstützen die Hypothese zentraler Habituationsphänomene, die sich in einem veränderten zeitlichen Verlauf der LEP-Habituation widerspiegeln. Im Bezug darauf kann bei Schmerzerkrankungen, die das ZNS betreffen, eine reduzierte Habituation auftreten.

Die Ergebnisse der aktuellen Studie weisen auf eine zentrale Genese der LEP-Habituation hin. Die Auswertung zeigt eine reduzierte LEP-Habituation im Dermatom der gesunden Nervenwurzel L3 bei Radikulopathie-Patienten. In der Gruppe der Radikulopathie-Patienten sistierte die Habituation zwischen dem Block II und III. In Block IV zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Habituation zwischen Patienten und Kontrolle. Die Messung erfolgte oberhalb der geschädigten Nervenwurzel L5 und/oder S1 um eine direkte Beeinflussung auf die LEP-Habituation durch die Schädigung auszuschließen. Vorangegangene Studien ergaben, dass bei der Ableitung im Dermatom der Nervenwurzelschädigung eine reduzierte LEP-Amplitude auftritt (Quante et al., 2010). Eine Testung im betroffenen Dermatom könnte somit die Habituationsergebnisse verfälschen. Die Messung wurde jedoch auf der betroffenen Körperhälfte durchgeführt, um eine repräsentative Nähe des Testareals zum betroffenen Dermatom im Kortex zu erhalten. Es ist davon auszugehen, dass obgleich der Messung im Dermatom L3 die veränderte Habituation auf die Schädigung der Nervenwurzel L5 oder S1 zurückzuführen ist, da sich im somatosensorischen Kortex das gesamte Bein in einem Areal repräsentiert.

4.2 Periphere und zentrale Sensibilisierung als mitwirkender Faktor bei neuropathischen Schmerzen

Bedeutender Faktor in der Entstehung und Aufrechterhaltung des neuropathischen Schmerzes ist die periphere und zentrale Sensibilisierung (Baron et al., 2013; Campbell et al., 1988; de la Llave-Rincón et al., 2009; Koltzenburg et al., 1994; Zanette et al., 2010). Eine Verletzung im peripheren Nervensystem führt am geschädigten Nerven zur Hochregulation von Natriumkanälen. Zudem kommt es durch Ausschüttung von Wachstumsfaktoren an den umliegenden Nerven zur vermehrten Expression von Natriumkanälen, TRPV-1-Rezeptoren

und α -Adrenorezeptoren. Bedingt durch diese Prozesse erniedrigt sich die Aktivierungsschwelle und die Erregbarkeit der peripheren Nerven erhöht sich (periphere Sensibilisierung). Es kommt zur spontanen C-Nervenfasernaktivität (Baron et al., 2010). Ein typisches Korrelat für eine periphere Sensibilisierung in der QST ist das Auftreten von Hitzehyperalgesie (LaMotte et al., 1991; Schmelz et al., 2000; Torebjörk et al., 1984).

Die periphere Spontanaktivität induziert sekundäre Prozesse im ZNS, wie die Hochregulation von wide-dynamic-range-Neuronen (Multirezeptorneurone mit Efferenzen aus dem nozizeptiven und nicht nozizeptiven System) im Hinterhorn des Rückenmarks und eine dysfunktionale Veränderung im absteigenden Kontrollsystem (Baron et al., 2010). Zudem führt die periphere Nervenverletzung durch die Wirkung von inflammatorischen Zytokinen zu einer Aktivierung von Mikroglia im Rückenmark. Dessen Zytokine und Neurotransmitter bewirken wiederum eine erhöhte Erregbarkeit der wide-dynamic-range-Neurone (Baron, 2006; Baron et al., 2010). Durch zentrale Sensibilisierungsprozesse verändert sich das Antwortverhalten im Hirnstamm, Mesencephalon und den kortikalen Arealen (Baron et al., 2013). In der QST ist eine mechanische Hyperalgesie und eine mechanisch dynamische Allodynie als typisches Zeichen für eine zentrale Sensibilisierung zu finden (Baron et al., 2013; Maier et al., 2010).

4.3 Klinische Bedeutung der LEP-Veränderung infolge peripherer und zentraler Sensibilisierung

LEP-Habituation ist ein physiologisches Phänomen bei gesunden Probanden (Hüllemann et al., 2016, 2015, 2013). Die aktuelle Studie zeigt, dass bei Radikulopathie-Patienten die LEP-Habituation reduziert ist. In einer Subgruppenanalyse wurde der Einfluss der peripheren und zentralen Sensibilisierung untersucht. Bei Patienten mit peripherer Sensibilisierung (d.h. Hitzehyperalgesie (LaMotte et al., 1991; Schmelz et al., 2000; Torebjörk et al., 1984)) wurde im Vergleich zu Patienten ohne Zeichen peripherer Sensibilisierung keine reduzierte LEP-Habituation dokumentiert. Hingegen zeigt sich in der Subgruppenanalyse zwischen Patienten mit zentraler Sensibilisierung (DMA, mechanische Hyperalgesie) und Patienten ohne Zeichen zentraler Sensibilisierung eine reduzierte N2/P2-Habituation. Trotz der kleinen Patientenfallzahl (n = 4 mit zentraler Sensibilisierung vs. n = 23 ohne zentrale Sensibilisierung) deuten die Ergebnisse erstmals daraufhin, dass die zentrale Sensibilisierung einen entgegengesetzten Einfluss auf die zentrale Habituation hat. Jedoch sind die Daten durch die

kleine Kohorte in ihrer Aussagekraft limitiert. Die Erkenntnisse aus der Subgruppenanalyse unterstreichen die Bedeutung der QST-Parameter, die im Zusammenhang mit einer zentralen Sensibilisierung stehen. Besonderes in Verbindung mit der reduzierten LEP-Habituation zeigen die QST-Parameter DMA und MPS wahrscheinlich Veränderungen in der physiologischen zentralen Schmerzverarbeitung auf. Umgekehrt könnte eine reduzierte N2/P2-Habituation ein spezifischer Marker für zentrale Sensibilisierungsprozesse bei neuropathischen Schmerzsyndromen sein.

Um die Daten dieser Pilotstudie und das „Agonist-Antagonist“-Konzept zwischen der zentralen Sensibilisierung und der zentralen Habituation zu bestätigen, bedarf es einer Folgeuntersuchung mit einer größeren Patientenkohorte.

4.4 Warum zeigt sich kein Unterschied in der Bewertung der Laserschmerzreize im Verlauf der Habituation zwischen Patienten und der Kontrolle?

Weder der Vergleich zwischen den Patienten und der Kontrollgruppe, noch der Vergleich zwischen den Subgruppen der Patienten zeigen in der Analyse Unterschiede in der subjektiven Laser-Schmerzreizbewertung. Dieses Ergebnis stimmt mit der Beobachtung in der Capsaicin-Studie zum künstlich induzierten neuropathischen Schmerz überein (Hüllemann et al., 2015b). Jedoch sind in anderen Studien, wie bei Patienten mit Fibromyalgie (de Tommaso et al., 2011) und Migräne (de Tommaso et al., 2005), gegensätzliche Ergebnisse beschrieben worden. Eine Erklärung für diesen Widerspruch wäre eine veränderte emotionale Bewertung der Laserschmerzreize bei Patienten mit schmerzhafter Radikulopathie. In der Patientengruppe ist zu vermuten, dass unbewusste und bewusste Schmerzverarbeitung unabhängig voneinander wirken. Insbesondere da Fibromyalgie und Migräne nicht zu den neuropathischen Schmerzsyndromen zählen, ist der zeitliche Verlauf der LEP-Habituation bei Radikulopathie-Patienten nicht direkt mit einer nicht-neuropathischen Schmerzbedingung zu vergleichen.

Eine weitere Erklärung für die Diskrepanz ist, dass das Habituationsschema im Bereich einer gesunden Nervenwurzel oberhalb der geschädigten Nervenwurzel (L5/S1) bei schmerzhafter Radikulopathie angewandt wurde und die dadurch bedingten Effekte des Sensibilisierungsprozesses zu schwach sind, um die subjektive Laserschmerzbewertung zu beeinflussen. Das Dermatom der Nervenwurzel L3 wurde gewählt, um vergleichbare Bedingungen zwischen

den Patienten und der Kontrollgruppe zu erreichen. Bei Radikulopathie-Patienten ist eine reduzierte N2/P2-Amplitude im Dermatome der geschädigten Nervenwurzel zu erwarten (Quante et al., 2010).

Der Widerspruch zwischen signifikanter Abnahme der LEP-Habituation und gleichbleibender Laserreiz-Schmerzbewertung kann als limitierender Faktor für das Habitationsverfahren diskutiert werden. Andererseits kann die Detektion von subklinischen Veränderungen in der Schmerzverarbeitung als Vorteil dieses Verfahrens angesehen werden. Dieser Sachverhalt bietet möglicherweise eine relevante Methode zur Früherkennung von subklinischen neuropathischen Schmerzzuständen.

Jedoch unterscheidet die aktuelle Studie nicht zwischen akuter und chronischer Radikulopathie. Fraglich ist, ob eine Differenzierung in „akut“ und „chronisch“ das Ergebnis der Laserschmerzreizbewertung im Zusammenhang mit der LEP-Habituation beeinflusst hätte. In einer Folgestudie ist zu klären, inwieweit akute und chronische Schmerzverläufe Einfluss auf die Laserschmerzreizbewertung und LEP-Habituation nehmen.

4.5 Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie zeigt, dass bei Patienten mit schmerzhafter Radikulopathie im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine reduzierte LEP-Habituation vorliegt. Solche Veränderungen deuten auf eine pathologische zentrale Schmerzverarbeitung bei diesem neuropathischen Schmerzsyndrom hin. Insbesondere die zentrale Sensibilisierung bei schmerzhaften Radikulopathie-Patienten scheint ein bedeutender Faktor für die veränderte LEP-Habituation zu sein. Diese Erkenntnis bestärkt die Bedeutung der QST-Parameter, die im Zusammenhang mit einer zentralen Sensibilisierung gebracht werden. Umgekehrt kann eine LEP-Untersuchung, die eine reduzierte Habituation aufzeigt, zentrale Sensibilisierungsprozesse aufdecken. Auf Grund der kleinen Probandenfallzahl in der Subgruppenanalyse zur zentralen Sensibilisierung ist in zukünftigen Studien zu überprüfen, inwieweit die veränderte LEP-Habituation auf Sensibilisierungsprozesse zurückzuführen ist.

Die LEP-Habitationsprüfung ist ein leicht anwendbares Verfahren, welches sich als wertvoll für die Diagnostik und Bewertung zentraler Schmerzverarbeitungen bei neuropathischen Schmerzpatienten darstellt.

5 Zusammenfassung

Laser-evozierte Potenziale werden in der neuropathischen Schmerzforschung als noninvasive Methode zur Beurteilung der Schmerzbahnen eingesetzt. Der Laserreiz stimuliert direkt Nozizeptoren, wodurch selektiv die A- δ - und C-Fasern aktiviert werden. Frühere Studien beschreiben Habituationsphänomene nach repetitiver Stimulation mit Laserreizen. Im Capsaicinmodell zur Induktion neuropathischer Schmerzen zeigte sich ebenso eine veränderte LEP-Habituation. Darauf aufbauend untersuchte die vorliegende Studie den zeitlichen Verlauf der LEP-Habituation bei schmerzhafter Radikulopathie im Vergleich zu gesunden Kontrollen. In einer Subgruppen-Analyse wurde der Einfluss von peripherer und zentraler Sensibilisierung auf die LEP-Habituation bei Radikulopathie-Patienten untersucht.

In dieser Querschnittstudie wurden 27 Patienten mit einseitiger Radikulopathie der Nervenwurzel L5 oder S1 sowie 20 gesunde Probanden untersucht. Das Testareal für die Laser-evozierten Potenziale war das Dermatome der Nervenwurzel L3. Stimuliert wurden die Radikulopathie-Patienten auf der jeweils betroffenen Körperseite und die gesunden Probanden auf der rechten Körperseite. Die LEP-Habituationstestung bestand aus vier Blöcken mit je 25 Reizen. Das subjektive Schmerzempfinden wurde anhand der numerischen Analogskala (0 - 10) festgehalten. Neben den Laser-evozierten Potenzialen wurde zur Detektion von Sensibilisierungsprozessen die Mechanosensibilität und Thermosensibilität mittels der quantitativ sensorischen Testung dokumentiert.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich bei den Patienten mit schmerzhafter Radikulopathie eine reduzierte LEP-Habituation. Die Auswertung der N2/P2-Amplitude ergab eine signifikante Veränderung über den zeitlichen Verlauf der LEP-Habituation. Zudem erfasste die quantitativ sensorische Testung bei vier Radikulopathie-Patienten Zeichen zentraler Sensibilisierung. In der Subgruppenanalyse zwischen Patienten mit Zeichen zentraler Sensibilisierung versus Patienten ohne Zeichen zentraler Sensibilisierung trat eine signifikant verminderte LEP-Habituation über den zeitlichen Verlauf auf. Das Ergebnis lässt auf eine dysfunktionale Schmerzverarbeitung im Sinne einer zentralen Sensibilisierung schließen.

6 Literaturverzeichnis

- Agostino, R., Cruccu, G., Romaniello, A., Innocenti, P., Inghilleri, M., Manfredi, M., (2000): Dysfunction of small myelinated afferents in diabetic polyneuropathy, as assessed by laser evoked potentials. *Clin. Neurophysiol* 111 (2), 270–276
- Backonja, M.M., Galer, B.S., (1998): Pain assessment and evaluation of patients who have neuropathic pain. *Neurol. Clin.* 16 (4), 775–790
- Baron, R., (2006): Mechanisms of Disease: neuropathic pain—a clinical perspective. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2 (2), 95–106
- Baron, R., Baron, Y., Disbrow, E., Roberts, T.P.L., (2000): Activation of the somatosensory cortex during A β -fiber mediated hyperalgesia: a MSI study. *Brain Res.* 871 (1), 75–82
- Baron, R., Binder, A., Wasner, G., (2010): Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol.* 9 (8), 807–819
- Baron, R., Hans, G., Dickenson, A.H., (2013): Peripheral input and its importance for central sensitization. *Ann. Neurol.* 74 (5), 630–636
- Baron, R., Hüllemann, P., Mahn, F., (2011): Kompendium Rückenschmerz - Ein praxisorientierter Leitfaden. Aesopus, Linkenheim-Hochstetten
- Baron, R., Treede, R.D., (2007): Diagnostik neuropathischer Schmerzen. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 132 (41), 2139–2144
- Baumgärtner, U., (2010): [Nociceptive system: Nociceptors, fiber types, spinal pathways, and projection areas]. *Schmerz Berl. Ger.* 24 (2), 105–113
- Bingel, U., Lorenz, J., Glauche, V., Knab, R., Gläscher, J., Weiller, C., Büchel, C., (2004): Somatotopic organization of human somatosensory cortices for pain: a single trial fMRI study. *NeuroImage* 23 (1), 224–232
- Birnbaumer, N., Schmidt, R. F., (2007): Lernen und Gedächtnis. In: Schmidt RF, Lang F (Hrsg) *Physiologie des Menschen*, 30. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg
- Bogduk, N., (2009): On the definitions and physiology of back pain, referred pain, and radicular pain. *Pain* 147 (1-3), 17–19
- Boos, N., Aebi, M. (Eds.), (2008): *Spinal Disorders: Fundamentals of Diagnosis and Treatment*. Springer, Berlin Heidelberg
- Bromm, B., Jahnke, M.T., Treede, R. D., (1984): Responses of human cutaneous afferents to CO₂ laser stimuli causing pain. *Exp. Brain Res.* 55 (1), 158–166
- Bromm, B., Treede, R. D., (1984): Nerve fibre discharges, cerebral potentials and sensations induced by CO₂ laser stimulation. *Hum. Neurobiol.* 3 (1), 33–40
- Brooks, J.C.W., Zambreanu, L., Godinez, A., Craig, A.D. (Bud), Tracey, I., (2005): Somatotopic organisation of the human insula to painful heat studied with high resolution functional imaging. *NeuroImage* 27 (1), 201–209
- Byröd, G., Rydevik, B., Nordborg, C., Olmarker, K., (1998): Early effects of nucleus pulposus application on spinal nerve root morphology and function. *Eur. Spine J.* 7 (6), 445–449
- Campbell, J.N., Raja, S.N., Meyer, R.A., Mackinnon, S.E., (1988): Myelinated afferents signal the hyperalgesia associated with nerve injury. *Pain* 32 (1), 89–94
- Coppola, G., Pierelli, F., Schoenen, J., (2009): Habituation and migraine. *Neurobiol. Learn. Mem.* 92 (2), 249–259
- Cruccu, G., Aminoff, M.J., Curio, G., Guerit, J.M., Kakigi, R., Mauguiere, F., Rossini, P.M., Treede, R.D., Garcia-Larrea, L., (2008): Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clin. Neurophysiol.* 119 (8), 1705–1719

- Cruccu, G., Sommer, C., Anand, P., Attal, N., Baron, R., Garcia-Larrea, L., Haanpää, M., Jensen, T.S., Serra, J., Treede, R.D., (2010). EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur. J. Neurol.* 17 (8), 1010–1018.
- de la Llave-Rincón, A.I., Fernández-de-las-Peñas, C., Fernández-Carnero, J., Padua, L., Arendt-Nielsen, L., Pareja, J.A., (2009): Bilateral hand/wrist heat and cold hyperalgesia, but not hypoesthesia, in unilateral carpal tunnel syndrome. *Exp. Brain Res.* 198 (4), 455–463
- de Tommaso, M., Federici, A., Santostasi, R., Calabrese, R., Vecchio, E., Lapadula, G., Iannone, F., Lamberti, P., Livrea, P., (2011): Laser-evoked potentials habituation in fibromyalgia. *J. Pain* 12 (1), 116–124
- de Tommaso, M., Libro, G., Guido, M., Losito, L., Lamberti, P., Livrea, P., (2005): Habituation of single CO₂ laser-evoked responses during interictal phase of migraine. *J. Headache Pain* 6 (4), 195–198
- Deyo, R.A., Weinstein, J.N., (2001): Low back pain. *N. Engl. J. Med.* 344 (5), 363–370
- Garcia-Larrea, L., Convers, P., Magnin, M., André-Obadia, N., Peyron, R., Laurent, B., Mauguière, F., (2002) Laser-evoked potential abnormalities in central pain patients: the influence of spontaneous and provoked pain. *Brain* 125 (12), 2766–2781
- Garcia-Larrea, L., Frot, M., Valeriani, M., (2003): Brain generators of laser-evoked potentials: from dipoles to functional significance. *Neurophysiol. Clin.* 33 (6), 279–292
- Garfin, S.R., Rydevik, B., Lind, B., Massie, J., (1995): Spinal nerve root compression. *Spine* 20 (16), 1810–1820
- Geber, C., Scherens, A., Pfau, D., Nestler, N., Zenz, M., Tölle, T., Baron, R., Treede, R.D., Maier, C., (2009): [Procedure for certification of QST laboratories]. *Schmerz Berl. Ger.* 23 (1), 65–69
- Greffrath, W., Baumgärtner, U., Treede, R.D., (2007): Peripheral and central components of habituation of heat pain perception and evoked potentials in humans. *Pain* 132 (3), 301–311
- Haanpää, M., Attal, N., Backonja, M., Baron, R., Bennett, M., Bouhassira, D., Cruccu, G., Hansson, P., Haythornthwaite, J.A., Iannetti, G.D., Jensen, T.S., Kauppila, T., Nurmikko, T.J., Rice, A.S.C., Rowbotham, M., Serra, J., Sommer, C., Smith, B.H., Treede, R.D., (2011) NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 152 (1), 14–27
- Hüllemann, P., Mahn, F., Shao, Y.-Q., Watfeh, R., Wasner, G., Binder, A., Baron, R., (2013): Repetitive ipsilateral painful A-delta fibre stimuli induce bilateral LEP amplitude habituation. *Eur. J. Pain* 17 (10), 1483–1490
- Hüllemann, P., Shao, Y.Q., Manthey, G., Binder, A., Baron, R., (2016): Central habituation and distraction alter C-fibre-mediated laser-evoked potential amplitudes. *Eur. J. Pain* 20 (3), 377–385
- Hüllemann, P., Watfeh, R., Shao, Y.-Q., Nerdal, A., Binder, A., Baron, R., (2015) Peripheral sensitization reduces laser-evoked potential habituation. *Neurophysiol. Clin.* 45 (6), 457–467
- Ito, T., Takano, Y., Yuasa, N., (2001): Types of lumbar herniated disc and clinical course. *Spine* 26 (6), 648–651.
- Jensen, T.S., Baron, R., Haanpää, M., Kalso, E., Loeser, J.D., Rice, A.S.C., Treede, R.D., (2011): A new definition of neuropathic pain. *Pain* 152 (10), 2204–2205
- Jung, D.C., Baumgärtner, U., Treede, R.D., (2012): Schmerzmessung beim Menschen. *Neurophysiol.-Labor* 34, 149–173

- Kilo, S., Schmelz, M., Koltzenburg, M., Handwerker, H.O., (1994): Different patterns of hyperalgesia induced by experimental inflammation in human skin. *Brain J. Neurol.* 117 (Pt 2), 385–396
- Koltzenburg, M., Torebjörk, H.E., Wahren, L.K., (1994): Nociceptor modulated central sensitization causes mechanical hyperalgesia in acute chemogenic and chronic neuropathic pain. *Brain* 117 (3), 579–591
- LaMotte, R.H., Shain, C.N., Simone, D.A., Tsai, E.F., (1991): Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. *J. Neurophysiol.* 66 (1), 190–211.
- Maier, C., Baron, R., Tölle, T.R., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Giethmühlen, J., Flor, H., Geber, C., Hüge, V., Krumova, E.K., Landwehrmeyer, G.B., Magerl, W., Maihöfner, C., Richter, H., Rolke, R., Scherens, A., Schwarz, A., Sommer, C., Tronnier, V., Uçeyler, N., Valet, M., Wasner, G., Treede, R.D., (2010): Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 150 (3), 439–450
- Milnik, V., (2009): Anleitung zur Elektrodenplatzierung des internationalen 10-20-System. *Neurophysiol. Lab.* 31, 1–35
- Ochoa, J., Torebjörk, E., (1989): Sensations evoked by intraneural microstimulation of C nociceptor fibres in human skin nerves. *J. Physiol.* 415, 583–599
- Olmarker, K., (2001): Radicular pain - recent pathophysiologic concepts and therapeutic implications. *Schmerz Berl. Ger.* 15 (6), 425–429
- Olmarker, K., Blomquist, J., Strömberg, J., Nannmark, U., Thomsen, P., Rydevik, B., (1995): Inflammation properties of nucleus pulposus. *Spine* 20 (6), 665–669
- Olmarker, K., Rydevik, B., Nordborg, C., (1993): Autologous nucleus pulposus induces neurophysiologic and histologic changes in porcine cauda equina nerve roots. *Spine* 18 (11), 1425–1432
- Postacchini, F., (2001): Lumbar disc herniation: a new equilibrium is needed between nonoperative and operative treatment. *Spine* 26 (6), 601
- Price, D.D., Hu, J.W., Dubner, R., Gracely, R.H., (1977): Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain* 3 (1), 57–68
- Quante, M., Lorenz, J., Hauck, M., (2010): Laser-evoked potentials: prognostic relevance of pain pathway defects in patients with acute radiculopathy. *Eur. Spine J.* 19 (2), 270–278
- Rennefeld, C., Wiech, K., Schoell, E.D., Lorenz, J., Bingel, U., (2010): Habituation to pain: further support for a central component. *Pain* 148 (3), 503–508
- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tölle, T.R., Treede, R.-D., Beyer, A., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Bötefür, I.C., Braune, S., Flor, H., Hüge, V., Klug, R., Landwehrmeyer, G.B., Magerl, W., Maihöfner, C., Rolko, C., Schaub, C., Scherens, A., Sprenger, T., Valet, M., Wasserka, B., (2006): Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 123 (3), 231–243
- Rydevik, B., Brown, M.D., Lundborg, G., (1984): Pathoanatomy and pathophysiology of nerve root compression. *Spine* 9 (1), 7–15
- Schmelz, M., Schmid, R., Handwerker, H.O., Torebjörk, H.E., (2000): Encoding of burning pain from capsaicin-treated human skin in two categories of unmyelinated nerve fibres. *Brain J. Neurol.* 123 (Pt 3), 560–571
- Schnitzler, A., Ploner, M., (2000): Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. *J. Clin. Neurophysiol.* 17(6), 592–603

- Smith, E.S.J., Lewin, G.R., (2009): Nociceptors: a phylogenetic view. *J. Comp. Physiol. A Neuroethol. Sens. Neural. Behav. Physiol.* 195 (12), 1089–1106
- Sommer, C., (2003) Painful neuropathies. *Curr. Opin. Neurol.* 16 (5), 623–628
- Torebjörk, H.E., LaMotte, R.H., Robinson, C.J., (1984): Peripheral neural correlates of magnitude of cutaneous pain and hyperalgesia: simultaneous recordings in humans of sensory judgments of pain and evoked responses in nociceptors with C-fibers. *J. Neurophysiol.* 51 (2), 325–339
- Tran, T.D., Inui, K., Hoshiyama, M., Lam, K., Qiu, Y., Kakigi, R., (2002): Cerebral activation by the signals ascending through unmyelinated C-fibers in humans: a magnetoencephalographic study. *Neuroscience* 113 (2), 375–386
- Treede, R. D., (2007): Das somatosensorische System. In: Schmidt RF, Lang F(Hrsg) *Physiologie des Menschen*, 30. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg
- Treede, R.D., Jensen, T.S., Campbell, J.N., Cruccu, G., Dostrovsky, J.O., Griffin, J.W., Hansson, P., Hughes, R., Nurmikko, T., Serra, J., (2008): Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 70 (18), 1630–1635
- Treede, R.D., Lorenz, J., Baumgärtner, U., (2003): Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Neurophysiol. Clin.* 33 (6), 303–314
- Truini, A., Galeotti, F., Haanpää, M., Zucchi, R., Albanesi, A., Biasiotta, A., Gatti, A., Cruccu, G., (2008): Pathophysiology of pain in postherpetic neuralgia: a clinical and neurophysiological study. *Pain* 140 (3), 405–410
- Valeriani, M., de Tommaso, M., Restuccia, D., Le Pera, D., Guido, M., Iannetti, D.G., Libro, G., Truini, A., Di Trapani, G., Puca, F., Tonali, P., Cruccu, G., (2003): Reduced habituation to experimental pain in migraine patients: a CO2 laser evoked potential study: *Pain* 105 (1), 57-64
- Valeriani, M., Pazzaglia, C., Cruccu, G., Truini, A., (2012): Clinical usefulness of laser evoked potentials. *Neurophysiol. Clin.* 42 (5), 345–353
- Vollert, J., Attal, N., Baron, R., Freynhagen, R., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T.S., Rice, A.S.C., Segerdahl, M., Serra, J., Sindrup, S.H., Tölle, T.R., Treede, R.D., Maier, C., (2016): Quantitative sensory testing using DFNS protocol in Europe: an evaluation of heterogeneity across multiple centers in patients with peripheral neuropathic pain and healthy subjects. *Pain* 157 (3), 750–758
- Zanette, G., Cacciatori, C., Tamburin, S., (2010): Central sensitization in carpal tunnel syndrome with extraterritorial spread of sensory symptoms. *Pain* 148 (2), 227–236

7 Anhang

7.1 Patientenaufklärung

Klinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. G. Deuschl
Sektion Neurologische Schmerzforschung und -therapie
Leiter: Prof. Dr. R. Baron
Arnold-Heller-Str. 10, Haus 41
24105 Kiel

Patientenaufklärung

Detektion pathophysiologischer Mechanismen bei schmerzhafter Radikulopathie mit Laser-evozierten Potentialen

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Wir möchten Sie bitten, an einer wissenschaftlichen Untersuchung teilzunehmen, mit dem Ziel Diagnostik und Therapie von Nervenwurzel-Schmerzen (= Radikulopathien, z.B. nach Bandscheibenvorfall) zu verbessern.

1. Ziele der Untersuchung

Wir werden bei Ihnen die Schmerz- und Temperaturleitenden Nervenfasern auf Intaktheit testen und diese Befunde mit MRT-Befunden vergleichen. Darüber hinaus werden einzelne Symptome (Einzelbeschwerden) der Schmerzen hinsichtlich Auswirkungen auf Ihre körperliche Funktion und Ihre Lebensqualität bewertet.

2. Ablauf der Untersuchungen

Die Untersuchungsdauer beträgt ca. 120 Minuten.

(A) Nervenfasermessung mittels Laser-evozierter Potenziale

Laser-evozierte Potenziale sind ein in klinischer Forschung und Routine-Diagnostik gängiges Verfahren zur Erfassung der Nervenfaserfunktion von Schmerz- und Temperaturleitenden Nervenfasern, den sogenannten small fibers (dünne Nervenfasern = A-delta- und C-Fasern). Bei Laser-evozierten Potentialen werden kurze Hitzereize mittels eines Nd:YAP-Laser (neodymium:yttrium-aluminium-perovskite, DEKA Lasertechnologie GmbH, Mainburg) PC-gestützt appliziert und mittels EEG-Elektroden aufgezeichnet. Der Nd:YAP Laser emittiert eine infrarotnahe Strahlung (Wellenlänge 1340 nm, Applikationsdauer 1-10 ms, maximale

Energie 7J) mit einer kutanen Penetrationstiefe (= Eindringtiefe in die Haut) von weniger als 100 Mikrometer. Der Laser-Stimulus erlaubt eine präzise Fokussierung der abgegebenen Hitzeenergie in die Hauttiefe, in der primäre nozizeptive Afferenzen (= Schmerzfasern) enden (20 – 570 nm), ohne dabei die Epidermis (= oberflächliche Hautschicht) zu schädigen und das subkutane Bindegewebe zu beeinträchtigen. Die Energieabgabe ist dabei stufenlos regulierbar. In einigen Fällen kann es zu vorübergehenden und harmlosen punktförmigen Rötungen der Hautoberfläche kommen, welche durch eine Histamin-Ausschüttung in das Gewebe zu erklären sind. In seltenen Fällen können oberflächliche Bläschen entstehen, welche innerhalb einiger Stunden bis wenige Tage wieder verschwinden.

(B) Untersuchung der Symptome neuropathischer Schmerzen

Es wird eine Untersuchung der einzelnen Symptome Ihres Schmerzes mittels im folgenden beschriebener Methoden durchgeführt. Diese Untersuchung ist nicht invasiv, d.h. es werden Reize ausschließlich auf der Hautoberfläche gesetzt und verletzen diese nicht. Die Untersuchungen werden in dem schmerzhaften Körperbereich als auch im spiegelbildlich (nicht-)betroffenen Körperbereich angewendet. Zunächst wird Ihre Warm- und Kaltempfindung sowie Ihre Wahrnehmung von Kälte- und Hitzeschmerzreizen geprüft. Hierfür wird Ihnen eine ca. 9cm² große Metallfläche auf die Haut gelegt. Diese hat eine Ausgangstemperatur von 32°C, die in einer festgelegten Reihenfolge ansteigt oder abfällt. Sobald Sie Temperaturveränderung oder Schmerzempfindungen an der Auflagefläche wahrnehmen, bitten wir Sie einen Stop-Knopf zu drücken, woraufhin die Metallfläche ihre Ausgangstemperatur wieder erreicht. Dieser Vorgang wiederholt sich insgesamt 3x für jede Temperaturänderung. Es folgt die Prüfung Ihrer Wahrnehmungsschwellen für Berührungsreize und Nadelreize, die mittels eines Haars und einer stumpfen Nadel unterschiedlichen Aufgedruckes auf der Haut geprüft wird. Darauffolgend wird untersucht, ob bei Ihnen Schmerzen durch Berührung, eine sogenannte Allodynie, bestehen. Hierzu wird mit einem Wattebausch, einem Q-tip sowie einem weichen Make-up Pinsel die Haut bestrichen bzw. leichter Druck auf die Haut ausgeübt. In einer weiteren Untersuchung wird ein Einzelreiz mit einer stumpfen Nadel appliziert. Im Abstand von zehn Sekunden folgt eine Serie von zehn identischen Nadelreizen innerhalb desselben Hautareals. Unmittelbar nach dem Einzelreiz sowie erneut im Anschluss an die nachfolgende Reizserie erfolgt eine zusammenfassende Beurteilung der Empfindungsstärke mit Hilfe einer numerischen Skala. Zur Untersuchung der Vibrationsschwelle wird eine Stimmgabel zum Beispiel an den Füßen über dem Innenknöchel oder an den Händen über dem Handgelenk platziert. Zur Prüfung der Wahrnehmung der Druckempfindlichkeit der Muskulatur wird über definierten Muskeln ein Druckstimulator aufgesetzt. Mittels einer aufsteigenden Druckintensität kann die Druckschmerzschwelle über den entsprechenden Muskeln bestimmt werden.

4. Datenverwaltung

Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten werden auf einer mit Ihren persönlichen Daten versehenen Krankenakte in der Klinik für Neurologie Kiel gespeichert. Alle im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden strikt vertraulich gemäß dem Datenschutz behandelt.

Ihre Daten sollten für die Durchführung des Projektes langfristig gespeichert werden. Sie können aber jederzeit ohne Angabe von Gründen Ihr Einverständnis widerrufen und die Löschung Ihrer Daten verlangen. Ihr Ansprechpartner ist in diesem Fall Ihr behandelnder

Arzt, den Sie über die Telefonnummer 0431-597-8505 oder unter folgender Adresse erreichen: Klinik für Neurologie, Sektion Neurologische Schmerzforschung und –therapie, Arnold-Heller-Str. 10, Haus 41, 24105 Kiel.

5. Fahrtkosten/Aufwandsentschädigung

Anfallende Fahrtkosten werden Ihnen bei Vorlage der entsprechenden Belege erstattet. Weiterhin wird Ihnen eine Aufwandsentschädigung von 30€ gezahlt.

6. Versicherungsschutz

Es wurde eine Probanden/Patienten-, Wege- und Aufenthaltunfallversicherung abgeschlossen. Im Falle eines Wegeunfalls sind Sie verpflichtet, dies der Versicherung und dem Studienarzt unverzüglich anzuzeigen. Es besteht anderenfalls die Gefahr, dass der Versicherungsschutz verlorenght. Sie müssen den Versicherer entweder selbst benachrichtigen oder können sich zur Vereinfachung an den Studienarzt wenden, der dann in Ihrem Auftrag die Versicherung informiert. Der Studienarzt wird Ihnen eine Kopie dieser Anzeige aushändigen. Die Versicherung mit der Versicherungs-Nr.: 53.902.543736 wurde bei der Gothaer Allgemeine Versicherung AG abgeschlossen.

Falls Sie jetzt noch Fragen zu der Untersuchung haben, wenden Sie sich bitte an den Studienarzt: Dr. Hüllemann (Tel. 0431/597- 8505 vormittags)

7.2 Einwilligungserklärung

Klinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. G. Deuschl
Sektion Neurologische Schmerzforschung und –therapie
Leiter: Prof. Dr. R. Baron
Arnold-Heller-Str. 10, Haus 41
24105 Kiel

Einverständniserklärung

Ich, _____, wurde vollständig über das Wesen, die Bedeutung und Tragweite der Studie:

Detektion pathophysiologischer Mechanismen bei schmerzhafter Radikulopathie mit Laser-evozierten Potentialen

aufgeklärt.

Ich hatte die Möglichkeit, den aufklärenden Arzt ausführlich zu befragen.

Ich bestätige durch meine Unterschrift, dass ich mich mit der vorgenannten Prüfung und ihrer Durchführung einschließlich der dafür notwendigen ärztlichen Untersuchungen einverstanden erkläre.

Ich bin mit der im Rahmen der Studie erfolgenden Aufzeichnung von personenbezogenen Krankheitsdaten, auch in elektronischer Form, einverstanden. Alle im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und werden vertraulich gemäß dem Datenschutz behandelt.

Ich weiß, dass meine Teilnahme freiwillig ist und ich jederzeit meine Einwilligung ohne Angaben von Gründen widerrufen kann, ohne dass in irgendeiner Weise ein Nachteil für mich entsteht.

Ort, Datum

Unterschrift des Patienten

Ort, Datum

Unterschrift des Arztes

7.3 Anamnesebogen

Patienten-ID: _____ Untersuchungsdatum: _____

Name: _____ Geburtsdatum: _____

Ein-/Ausschlusskriterien

Aufklärung	ja <input type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/>
Einverständniserklärung	ja <input type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/>
Schmerzhafte Radikulopathie im Bereich L1-S1	ja <input type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/>
MRT liegt vor	ja <input type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> nein: Normalproband <input type="checkbox"/>
Alter > 18Jahre	ja <input type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/>
Unzureichende Deutschkenntnisse	nein <input type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/>
Früherer Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelmisbrauch oder dahingehender Verdacht	nein <input type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/>
Bekannte neurologische Erkrankungen, die mit einer Veränderung der sensorischen Wahrnehmung einherge- hen	nein <input type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/>
Schwangere oder stillende Frauen	nein <input type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/>
Mitarbeiter sowie Familienmitglieder der Prüfer oder Personal des Studienzentrums	nein <input type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/>
Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie oder Teilnahme innerhalb der letzten vier Wochen vor der Rekrutierungsvisite	nein <input type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/>
Therapie mit starken Analgetika (WHO III)	nein <input type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/>

Geschlecht	männlich <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/>
------------	---

Anamnese: Begleiterkrankungen/ Vorerkrankungen:	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>		
Darunter Schmerzerkrankungen:	Diagnose:		Bekannt seit:
Bisherige relevante operative/ invasive Eingriffe:	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>		
	Diagnose:	Bekannt seit:	Bisherige Therapie:
	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>		
	Grund/Diagnose:		Wann:

Medikation:

Aktuell (**ohne** Schmerzmedikation): ja nein

Medikament/Dosis:	Einnahme seit:

Vergangene 4 Wochen (andere): ja nein

Medikament/Dosis/Grund:	Einnahmedauer:

Aktuelle **Schmerz**medikation: ja nein

Medikament/Dosis	Einnahme seit:	Symptomverbesserung?
		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>

Abgesetzte Schmerzmedikation: ja nein

Medikament/Dosis/ Einnahme bis:	Grund:

<p>KNU:</p>	<p>Untersucher: _____</p> <p>Ohne pathologischen Befund: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/></p> <p>Größe: _____ cm Gewicht: _____ kg</p>		
<p>Schmerzintensität</p>	<p>NRS-3¹:</p>	<p>Min.:</p>	<p>Max.:</p>
<p>¹ Schmerzintensität in den letzten 72h, 0-10 (0 = kein Schmerz, 10 = maximaler Schmerz)</p>			
<p>QST</p>	<p>Untersucher: _____</p> <p>Ausgefüllter QST-Bogen beiliegend <input type="checkbox"/></p> <p>Krankes Areal + Gegenseite <input type="checkbox"/></p> <p>L5 re <input type="checkbox"/> UND S1 li <input type="checkbox"/> Normalproband 1 L5 li <input type="checkbox"/> UND S1 re <input type="checkbox"/> Normalproband 2, immer im Wechsel (WDT, CDT, CPT, HPT, MDT, MPT, MPS, VDT)</p>		
<p>LEP</p>	<p>L3 kranke Seite 4x <input type="checkbox"/></p> <p>L3 rechts 4x (Normalproband) <input type="checkbox"/></p>		

7.4 Schmerzbewertungsbogen

Laserreizschmerz-Bewertung

Namen: _____

Patienten-ID: _____

Diagnose: _____

	L3-1	L3-2	L3-3	L3-4
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				
25				
Mittelwert				

Temperatur				
Wahrnehmungsschwelle				
Schmerzschwelle				

7.5 QST-Protokoll

Name: _____ Kontrollareal: _____
 Geburtsdatum: _____ Datum: _____ Testareal: _____
 Schmerzlokalisierung: _____ Schmerzstärke vor QST: _____ (0-100)
 Anzahl der Schmerzzustände in den letzten 24 Stunden 0 1-5 6-10 more than 10
 Intensität der Missempfindungen vor QST: keine Missempfindungen leicht stark nicht erfasst
 Intensität des Juckreizes vor QST kein Juckreiz leicht stark nicht erfasst
 Raumtemperatur: _____ °C Hauttemperatur Kontrollareal: _____ °C Testareal: _____ °C

Kontrollareal

CDT	WDT	TSL	CPT	HPT
°C	°C	°C	°C	°C
°C	°C	°C	°C	°C
°C	°C	°C	°C	°C
PHS Anzahl paradoxer Hitzeempfindungen _____ / 3				

Testareal

CDT	WDT	TSL	CPT	HPT
°C	°C	°C	°C	°C
°C	°C	°C	°C	°C
°C	°C	°C	°C	°C
PHS Anzahl paradoxer Hitzeempfindungen _____ / 3				

MDT; Mechanische Detektionsschwelle (von Frey Haare)

Kontrollareal		Testareal	
gespürt	nicht gespürt	gespürt	nicht gespürt
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mN
<input type="checkbox"/> mN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mN	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mN
<input type="checkbox"/> mN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mN	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mN
<input type="checkbox"/> mN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mN	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mN
<input type="checkbox"/> mN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mN	<input type="checkbox"/>

MPT; Mechanische Schmerzschwelle (Pinprick)

Kontrollareal		Testareal	
stumpf	pieksend	stumpf	pieksend
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mN
<input type="checkbox"/> mN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mN	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mN
<input type="checkbox"/> mN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mN	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mN
<input type="checkbox"/> mN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mN	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mN
<input type="checkbox"/> mN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mN	<input type="checkbox"/>

QST - Dokumentationsbogen

SR-Funktion; MPS: Pinprick; DMA: Pinsel (BR), Q-Tip (QT), Wattebausch (CW)^a

Kontrollareal		Testareal	
128	CW	32	256
CW	256	128	8
32	128	BR	CW
256	8	CW	QT
BR	32	16	128
8	QT	256	64
16	BR	512	32
QT	64	8	512
512	16	64	BR
64	512	QT	16
8	16	QT	512
QT	BR	64	16
256	512	8	64
64	32	512	BR
CW	64	256	QT
512	128	16	32
128	QT	CW	8
16	CW	BR	128
32	8	128	256
BR	256	32	CW

VDT; Vibrationsdetektionsschwelle

Kontrollareal	Testareal
Knochenvorsprung: _____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Der (die) Patient(-in) hat die Instruktionen verstanden und befolgt.
 ja nein unsicher

a. Sollte ein Reiz mit "100" gerated werden, soll dieser Reiz im Laufe der weiteren Testung nicht wieder im betroffenen Areal angewandt und für jeden Reiz der betroffenen und höheren Stärke ein Rating von "100" eingetragen werden.

7.6 Positives Ethikvotum

**MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL**

ETHIK-KOMMISSION



Universitäts-Kinderklinik · Schwannenweg 20 · 24105 Kiel

Prof. Dr. Ralf Baron
Sektion Neurologische Schmerzforschung
und -therapie
UKSH, Campus Kiel
Arnold-Heller-Straße 3, Haus 41
24105 Kiel

Postadresse:
Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 9
D-24105 Kiel

Telefon 04 31 / 597-18 09
Telefax 04 31 / 597-53 33
ethikkomm@email.uni-kiel.de

Datum:

12. Juni 2013

AZ.: D 468/13 (bitte stets angeben)
Studienplan: **Detektion pathophysiologischer Mechanismen bei schmerzhafter Radikulopathie mit Laser evozierten Potentialen**
Projektplan, Patienteninformation und Einwilligungserklärung, Fragebögen

In Bezug auf
AZ.: A 153/12 Charakterisierung von Patienten-Subgruppen mit Rückenschmerzen und Arthrose
und AZ.: A 164/12, AZ.: A 101/05, AZ.: A 135/04

**Antragsteller
und Studienleiter:** Prof. Dr. Baron, Sektion Neurologische Schmerzforschung
und -therapie, UKSH, Campus Kiel, Arnold-Heller-Straße 3,
Haus 41, 24105 Kiel

**Datum des
Antrages:** 4. Juni (Eingang 06.06.2013)

Sehr geehrter Herr Kollege Baron,

vielen Dank für Ihren obengenannten Antrag zur Beratung gemäß § 15 Berufsordnung (BO) der Ärztekammer Schleswig-Holstein. Nach Durchsicht der Unterlagen durch die Geschäftsstelle und durch mich als Vorsitzenden der Ethik-Kommission bestehen gegen die Durchführung des Projekts keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken.

Wir bitten um Beachtung der im Folgenden aufgeführten Hinweise:

1. Die Kopie der Probanden-Versicherungsbestätigung zur Wege -und Aufenthaltsversicherung muss in einfacher Ausfertigung bei der Ethik-Kommission nachgereicht werden.

2. Es wird darauf hingewiesen, dass künftige Änderungen des Antrages der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.

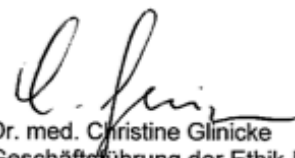
3. Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser Studie verbleibt bei dem Studienleiter und den an der Studie teilnehmenden Ärzten.

4. Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass für eventuell in Zukunft weitere teilnehmende Zentren eine berufsrechtliche Beratung bei der jeweils für sie zuständigen Ethik-Kommission erforderlich ist.

5. Nach Abschluss der Studie erbittet die Kommission einen kurzen Bericht mit einem Hinweis, ob im Laufe der Studie ethische oder juristische Probleme aufgetreten sind.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen


Prof. Dr. med. H. M. Mehdorn
Vorsitzender der Ethik-Kommission


Dr. med. Christine Glinicke
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

8 Danksagung

Mein herzlicher Dank gebührt zu allererst Herrn Prof. Dr. med. Baron, Leiter der Sektion Schmerzforschung und -therapie in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins, für die Möglichkeit diese Arbeit unter seiner Leitung durchführen zu können.

Im Besonderen bedanke ich mich bei Herrn Dr. Hüllemann für seine fachliche und unermüdlige Unterstützung sowie seine motivierenden Worte in allen Phasen meiner wissenschaftlichen Arbeit. Unter seiner außergewöhnlich optimistischen Betreuung lernte ich mein Ziel stets im Blick zu behalten.

Einen großen Dank richte ich an die Arbeitsgruppe der Sektion Schmerzforschung und -therapie für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre. Insbesondere bedanke ich mich bei Martina Frey für die aufbauenden Gespräche, die fachliche Unterstützung und ihre wertvolle Hilfsbereitschaft, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Ich bedanke mich auch bei allen Probanden für ihre Geduld, Tapferkeit und die Teilnahme an dieser Studie.

Für die unterstützten Worte und konstruktive Kritik in der Entstehungsphase dieser Arbeit bedanke ich mich bei Julia Otto, Lisanne Mattuschka und Christoph Meinzer.

Meinen Eltern danke ich für Ihr Vertrauen in mich und die liebevolle und vielseitige Unterstützung zu jeder Zeit.

Bei meinen Schwestern und meinen Freunden bedanke ich mich für die durchgehende Unterstützung und das große Verständnis, welches sie mir während des Studiums und dieser Arbeit geschenkt haben.

Ein besonderer Dank gebührt meinem Lebenspartner Christopher Nicolaus, der stets zu mir gehalten hat.

9 Lebenslauf

Name: Gesche Manthey
Geburtsdatum: 06. Juli 1989
Geburtsort: Kiel
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Akademische Ausbildung

April 2016 Ärztin in Weiterbildung für Kinder- und Jugendmedizin
Friedrich-Ebert-Krankenhaus in Neumünster

Okt 2009 – Nov 2015 Studium der Humanmedizin
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Abschluss der ärztlichen Prüfung am 26. November 2015

Nov 2012 Annahme als Doktorandin zum Promotionsverfahren
Thema: „LEP-Habituation zur Detektion pathologischer zentraler Schmerzverarbeitung bei Patienten mit schmerzhafter Radikulopathie“
Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig Holstein, Sektion Schmerzforschung und -therapie, betreut von Herrn Prof. Dr. med. Baron

Publikationen

Nov 2016 P. Hüllemann, C. von der Brelie, G. Manthey, J. Düsterhöft, A.K. Helmers, M. Synowitz, R. Baron; Reduced laser-evoked potential habituation detects abnormal central pain processing in painful radiculopathy patients.
Accepted for publication in European Journal of Pain

März 2016 P. Hüllemann, Y.Q. Shao, G. Manthey, A. Binder, R. Baron; Central habituation and distraction alter C-fibre-mediated laser-evoked potential amplitudes. European Journal of Pain 20 (3), 377–385

Schulische Ausbildung

Aug 2006 – Juni 2009	Allgemeine Fachhochschulreife Berufliche Schule am Königsweg in Kiel – Sozialwirtschaft und Sozialpädagogik; Fachgymnasium mit Schwerpunkt: Ernährung mit Chemie
Aug 2000 – Juni 2006	Realschulabschluss Freiherr-vom-Stein-Schule; Realschule der Landeshauptstadt Kiel
Aug 1996 – Juni 2000	Theodor-Möller-Schule; Grund- und Hauptschule der Landeshauptstadt Kiel