

Aus der Klinik für Neurologie
(Direktorin: Prof. Dr. Daniela Berg)
Sektion für Neurologische Schmerzforschung und -therapie
(Leiter: Prof. Dr. Ralf Baron)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

***Detektion pathophysiologischer Mechanismen bei schmerzhafter
Radikulopathie mit Laser-evozierten Potenzialen***

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Jasmin Sophie Warning (geb. Düsterhöft)
aus Crivitz

Kiel, 2019

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Philipp Hüllemann, Klinik für Neurologie

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Norbert Weiler, Klinik für Anästhesiologie und Operative
Intensivmedizin

Tag der mündlichen Prüfung: 28.11.2019

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 12.09.2019

Gez.: Prof. Dr. Johann Roider

(Vorsitzender des Ausschusses für Promotion)

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung.....	1
1.1 Somatosensorisches System	1
1.2 Schmerz	2
1.3 Schmerzformen	4
1.3.1 Nozizeptiver Schmerz	4
1.3.2 Neuropathischer Schmerz	4
1.4 Rückenschmerzen.....	5
1.4.1 Differenzierung und Klassifikation von Rückenschmerzen	5
1.4.2 Schmerzhaftige Radikulopathie	6
1.5 Periphere und zentrale Sensibilisierung.....	7
1.6 Laser-evozierte Potenziale	8
1.6.1 LEP-Komponenten im EEG.....	10
1.7 Fragestellung	10
2 Material und Methoden	12
2.1 Rekrutierung.....	12
2.2 Kontrollgruppe	12
2.3 Patienten	12
2.3.1 Einschlusskriterien.....	12
2.3.2 Ausschlusskriterien.....	13
2.4 Testareale	13
2.5 LEP-Aufnahme	14
2.6 EEG-Aufnahme	15
2.7 Quantitativ sensorische Testung.....	17
2.8 Hannover functional ability questionnaire for back pain (FFbH-R).....	18
2.9 Bewertungssystem des klinischen Schweregrades	18
2.10 Klassifikation der Bandscheibenvorfälle	18
2.11 Untersuchungsablauf	19
2.12 Auswertung und Statistik	19

3 Ergebnisse.....	22
3.1 Personendaten, anamnestische Daten und Untersuchungsergebnisse der Studienteilnehmer	22
3.2 Differenzierung der Nervenwurzelschädigung.....	24
3.3 Laser-evozierte Potenziale der Patienten und der Kontrollen	25
3.4 Veränderungen der N2-Latenz und der N2/P2-Amplitude	27
3.5 Analyse von Laser-evozierten Potentialen einzelner Subgruppen.....	28
3.5.1 Analyse der Patienten mit L5 links-Pathologie.....	28
3.5.2 LEP-Analyse jüngerer und älterer Patienten	29
3.5.3 Analyse von Patienten mit aufgehobener LEP-Amplitude	30
3.6 Auswertung der quantitativ-sensorischen Testung (QST).....	31
3.7 Korrelation der LEP-Messungen mit den klinischen Parametern und sensorischen Abweichungen der QST im betroffenen Dermatom	33
3.8 Differenzierung zwischen inflammatorischen und mechanischen Entstehungsmechanismen der Wurzelläsion.....	36
4 Diskussion.....	39
4.1 Veränderungen der N2/P2-Amplitude	39
4.2 Veränderungen der N2-Latenz	40
4.3 Zusammenhang zwischen der Quantitativ sensorischen Testung und LEP-Ergebnissen.....	41
4.4 Abhängigkeit der Ergebnisse von der klinischen Ausprägung der Beschwerden	43
4.5 Bedeutung MRT-negativer Patienten.....	43
4.6 Studienlimitationen	44
5 Schlussfolgerung.....	46
6 Zusammenfassung.....	47
Literaturverzeichnis.....	48
Anhang	54
Anhang 1 Patientenaufklärung.....	54
Anhang 2 Einwilligungserklärung	57
Anhang 3 Anamnesebogen	58
Anhang 4 Schmerzbewertungsbogen.....	63
Anhang 5 QST-Protokoll	64
Anhang 6 Ethikvotum	65
Anhang 7 Tabellenanhang.....	67
Danksagung	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Nervenfasern.....	2
Tabelle 2: Personendaten, anamnestische Daten und Untersuchungsergebnisse der Studienteilnehmer.....	23
Tabelle 3: Darstellung der normativen LEP-Daten von Kontrollen und Patienten mit Mittelwerten und Standardabweichung in den L5- und S1-Dermatomen	26
Tabelle 4: Originaldaten von MRT-negativen Patienten mit LEP-Veränderungen	37
Tabelle 5: Originaldaten von MRT-negativen Patienten ohne LEP-Veränderungen	38
Tabelle 6: Korrelationsanalyse von QST-Werten und LEP-Daten	67
Tabelle 7: Korrelationsanalyse der epidemiologischen Daten, klinischen Werte und Schmerzbewertungen mit LEP-Daten	68

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Nozizeptive Bahnen am Beispiel der Hautsensibilität	3
Abbildung 2: Schematische Darstellung der segmentalen Innervation für Mechanosensibilität und Nozizeption im Bereich der Lendenwirbelsäule	9
Abbildung 3: Schematische Darstellung der LEP-Komponenten	10
Abbildung 4: Radikuläre sensible Hautinnervation der unteren Extremität von ventral	14
Abbildung 5: Darstellung der Elektrodenplatzierung nach dem 10-20-System	16
Abbildung 6: Schmerzdauer der Radikulopathie- Patienten in Monaten.....	24
Abbildung 7: MRT- Daten: Klassifikation der Nervenwurzelschädigung der 32 MRT-positiven Radikulopathie-Patienten	25
Abbildung 8: MRT- Daten: Ausmaß des Bandscheibenvorfalls der 32 MRT-positiven Radikulopathie-Patienten	25
Abbildung 9: Darstellung seitenabhängiger Unterschiede von LEP-Komponenten der Kontrollgruppe	27
Abbildung 10: Beispiel für ein MRT und ein pathologisches LEP	29
Abbildung 11: Patient mit einer aufgehobenen LEP-Amplitude.....	30
Abbildung 12: Somatosensorisches Profil von MRT-positiven Patienten.....	31

Abbildung 13: Somatosensorisches Profil von MRT-negativen Patienten	32
Abbildung 14: Korrelation der N2/P2- Amplitude mit PinPrick-evozierten Empfindungen	33
Abbildung 15: Korrelationsanalyse zwischen N2-Latenz und wahrgenommener Schmerzintensität.....	34
Abbildung 16: Korrelationsanalyse zwischen N2-Latenz und dem Wert des klinischen Schweregrades	34
Abbildung 17: Korrelationsanalyse zwischen N2-Latenz und körperlichen Funktion	35
Abbildung 18: Korrelationsanalyse zwischen N2-Latenz und der Krankheitsdauer	35

Abkürzungsverzeichnis

AMH	A- Mechano-Heat-Fasern
BMI	Body-Mass-Index
°C	Celsius
C3	Elektrodenposition nach 10-20-System
C4	Elektrodenposition nach 10-20-System
CDT	Cold detection threshold
CPT	Cold pain threshold
Cz	Elektrodenposition nach 10-20-System
DFNS	Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerzen
DMA	Mechanisch dynamische Allodynie
EOG	Elektrookulographie
Fz	Elektrodenposition nach 10-20-System
FFbH-R	Hannover functional ability questionnaire for back pain
HPT	Heat pain threshold
IASP	International Association for the Study of Pain
J	Joule
KI	Konfidenzintervall
LEP	Laser-evozierte Potenziale
mN	Millinewton
ms	Millisekunden

MDT	Mechanical detection threshold
MPT	Mechanical pain threshold
MPS	Mechanical pain sensivity
MRT	Magnetresonanztomografie
N1	erstes negatives Potenzial
N2	zweites negatives Potenzial
NRS	Numerische Rating-Skala
NSAR	Nicht-Steroidale Antirheumatika
P2	zweites positives Potenzial
Pz	Elektrodenposition nach 10-20-System
QST	Quantitativ-sensorische Testung
SD	Standardabweichung (standard deviation)
STIR	Short Tau Inversion Recovery
T3	Elektrodenposition nach 10-20-System
T4	Elektrodenposition nach 10-20-System
vs	versus
VDT	Vibration detection threshold
WDT	Warm detection threshold
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
μV	Mikrovolt
μm	Mikrometer

1 Einleitung

Laser-evozierte Potenziale (LEP) können als nicht-invasives Verfahren zur selektiven Beurteilung der Nervenfasernfunktion dünn myelinisierter A δ - und unmyelinisierter C-Fasern genutzt werden (Cruccu et Truini, 2010; Valeriani et al., 2012; Treede et al., 2003). Hierzu wird das betroffene Hautareal durch Laser-Hitzeimpulse stimuliert und die im Elektroenzephalogramm (EEG) entstehenden Latenzen (N1, N2, P2) und Amplituden (N1, N2/P2) beurteilt.

Die vorliegende Arbeit untersucht Laser-evozierte Potenziale von Patienten mit schmerzhafter Radikulopathie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, mit dem Ziel pathophysiologische Mechanismen von Hinterwurzelchäden zu detektieren und aufzuzeigen, inwieweit die Anwendung Laser-evozierter Potenziale als standardisiertes und objektives Verfahren zur Quantifizierung von Hinterwurzelchäden genutzt werden kann.

1.1 Somatosensorisches System

Das somatosensorische System sorgt für die bewusste Wahrnehmung sensorischer Informationen aus Haut, Eingeweiden und muskuloskelettalem System und umfasst die fünf Submodalitäten Mechanozeption, Thermozeption, Nozizeption, Propriozeption und Viscerozeption (Cruccu et al., 2008). Die unterschiedlichen Modalitäten werden über verschiedene Faserklassen geleitet (vgl. Tabelle 1).

Das somatosensorische System kann in zwei große Systeme unterteilt werden: das lemniskale System (Hinterstrang) für Mechano- und Propriozeption und das spinothalamische System (Vorderseitenstrang) für Thermo-, Viscero- und Nozizeption (Cruccu et al., 2008). Alle Schmerzbahnen sind Teil des somatosensorischen Systems (Cruccu et al., 2008).

Faser- klassen nach Erlanger und Gasser	Faser- klassen nach Lloyd und Hunt	Myelini- sierung	Leitgeschwin- digkeit in m/s	Durch- messer in μm	Afferenzen	Efferenzen
A	I	++	60 – 120	10 – 20	Muskelspindel- fasern	α - Motoneuronen
A	II	+	30 – 70	7 – 15	Mechano- afferenzen der Haut	
A		+	15 – 50	4 – 8		Muskelspindel- efferenzen
A	III	+	10 – 40	2 – 7	Thermo- afferenzen, nozizeptive Afferenzen („heller Spontanschmerz“)	
B		+	3 – 20	1 – 3		präganglionäre vegetative Afferenzen
C	IV	-	0,5 – 2	0,5 – 1,5	nozizeptive Afferenzen („dumpfer Spätschmerz“)	postganglionäre vegetative Fasern

Tabelle 1: Klassifikation der Nervenfasern. Die zugrundeliegenden Messungen der Tabelle wurden an Katzen durchgeführt. Man geht davon aus, dass die entsprechenden Nervenleitgeschwindigkeiten beim Menschen um etwa 25 % reduziert sind (modifiziert nach Behrends et al., 2012)

1.2 Schmerz

Schmerz ist nicht nur ein Symptom, sondern eine komplexe Erfahrung und wird durch diverse emotionale, kognitive und pädagogische Einflüsse geprägt (Valeriani et al., 2012; Cruccu et Truini, 2010). Die International Association for the Study of Pain (IASP) definiert Schmerz als „eine unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung, die aus einertatsächlichen oder potenziellen Gewebeschädigung entstanden ist oder als Teil solchen Schadens beschrieben wurde“ (Merskey et Bogduk, 1994; Valeriani et al., 2012).

Schmerz entsteht durch die Aktivierung unmyelinisierter C-Fasern und dünn myelinisierter A δ -Fasern. Dies geschieht im Normalfall durch einen adäquaten Stimulus, welcher kutane und/oder viszerale Nozizeptoren erregt (Baron, 2006).

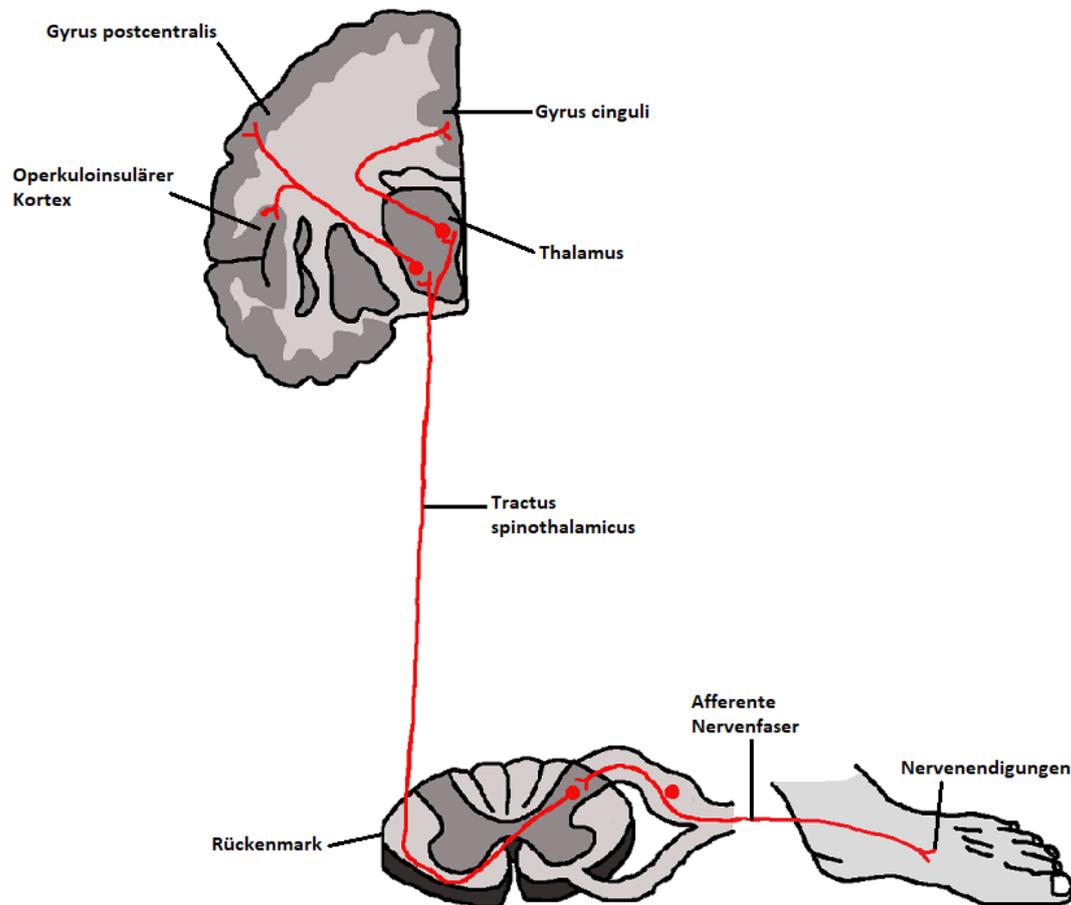


Abbildung 1: Nozizeptive Bahnen am Beispiel der Hautsensibilität (modifiziert nach Treede, 2010). Der nozizeptive Reiz wird durch die C- und A δ -Fasern innerhalb der peripheren Nerven über das Spinalganglion zum Hinterhorn des Rückenmarkes weitergeleitet. Dort erfolgt in den oberflächlichen Schichten des Hinterhorns die Umschaltung auf das zweite Neuron. Die nozizeptiven Neurone kreuzen das Rückenmark auf Höhe der primären Afferenzen und verlaufen im kontralateralen Tractus spinothalamicus (Vorderseitenstrang) zentralwärts. Die Umschaltung auf das dritte Neuron erfolgt im Nucleus ventralis posterior medialis bzw. lateralis des lateralen Thalamus. Anschließend wird die nozizeptive

Information an die primären und sekundären somatosensorischen Kortexareale weitergeleitet und dort verarbeitet (Baumgartner, 2010; Willis, 1985).

1.3 Schmerzformen

Zur genaueren Differenzierung kann man eine Unterteilung in nozizeptiven, neuropathischen und gemischt nozizeptiv-neuropathischen Schmerz vornehmen (Baron et Treede, 2007).

1.3.1 Nozizeptiver Schmerz

Nozizeptiver Schmerz entsteht durch chemische, thermische und mechanische Stimulation von Nozizeptoren mit potenziell gewebeschädigenden Folgen (Baumgartner, 2010; Valeriani et al., 2012). In Abgrenzung zu den neuropathischen Schmerzen ist das Nervensystem bei nozizeptiven Schmerzen intakt. Beispiele dafür sind viszerale Schmerzen und chronische Entzündungsschmerzen bei Arthrose (Baron et Treede, 2007).

1.3.2 Neuropathischer Schmerz

Die IASP definiert den neuropathischen Schmerz als „hervorgerufen durch eine Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Nervensystems“ (Merskey et Bogduk, 1994; Treede et al., 2008; Baron, 2000; Jensen et al., 2011). Er steht im Zusammenhang mit Schäden des nozizeptiven Systems (Treede et al., 2008; Valeriani et al., 2012; Cruccu et Truini, 2010).

Neuropathische Schmerzen haben eine Prävalenz von circa 7% der Bevölkerung (Di Stefano et al., 2012; Bouhassira et al., 2008). Die zugrunde liegende Ätiologie und Pathogenese dieser Schäden, sowie die resultierenden Symptome, sind verschieden (Jensen et al., 2011; Baron, 2006). Typischerweise treten periphere neuropathische Schmerzen u.a. bei Polyneuropathie oder postzosterischer Neuralgie auf. Zentrale neuropathische Schmerzen finden sich bei Enzephalomyelitis disseminata und zum Teil bei Hirninfarkten (Baron et Treede, 2007). Neuropathische Schmerzen beinhalten einen Komplex aus Symptomen, welche präziser in positive und negative Symptome differenziert werden können (Baron, 2006).

Zu den positiven sensorischen Symptomen zählen u.a. Kribbelparästhesien und Dysästhesien (Baron, 2006), sowie spontane und evozierte Schmerzen. Spontane Dauerschmerzen, die ohne einen äußeren Reiz auftreten und häufig mit einer brennenden Komponente assoziiert sind, zeigen sich charakteristischerweise bei Patienten mit chronischen neuropathischen

Schmerzen. Zusätzlich kommt es oft zu stechenden einschließenden Schmerzattacken (Baron et Treede, 2007). Evozierte Schmerzen entstehen durch äußere Reize. Die Betroffenen reagieren aufgrund einer herabgesetzten Schmerzschwelle überempfindlich auf schmerzhafte Reize, was als Hyperalgesie bezeichnet wird. Empfinden Patienten leichte Berührungen, welche normalerweise keine peripheren Nozizeptoren erregen, als schmerzhaft, wird dies als Allodynie bezeichnet (Baron et Treede, 2007).

Negativsymptome definieren sich durch verminderte oder ausgefallene somatosensorische Qualitäten und sind für den Patienten normalerweise nicht schmerzhaft. Zu ihnen zählen Hypästhesien, Hypalgesien, Thermhypästhesien, Pallhypästhesien und Lagesinnstörungen (Baron et Treede, 2007). Häufig treten Positiv- und Negativ-Symptome zusammen auf (Backonja et al., 2009; Maier et al., 2010; Vollert et al., 2016).

Der Komplex aus unterschiedlichen Symptomen wird unter dem Begriff „somatosensorisches Profil“ zusammengefasst (Baron et Treede, 2007). Mit Hilfe des erhobenen somatosensorischen Profils können Hinweise für pathophysiologische Dysfunktionen in der Verarbeitung von Afferenzen erhalten werden (Baron et al., 2010).

1.4 Rückenschmerzen

Rückenschmerzen gehören zu den häufigsten chronischen Schmerzzuständen im klinischen Alltag. Unterschiedliche Fachärzte, wie Orthopäden, Neurochirurgen, Neurologen und Allgemeinmediziner beschäftigen sich mit der Behandlung von Rückenschmerzpatienten, welche unter verschiedenen Schmerzsyndromen leiden (Quante et al., 2010). Die geschätzte Wahrscheinlichkeit während des Lebens an Rückenschmerzen zu erkranken, beträgt in Industrieländern mehr als 70% und betrifft somit den Großteil der Bevölkerung (Baron et al., 2016; Kaplan et al., 2013).

1.4.1 Differenzierung und Klassifikation von Rückenschmerzen

Rückenschmerzen können nach ihrer Ätiologie und Symptomatik in nozizeptive und neuropathische Rückenschmerzen unterteilt werden (Freynhagen et al., 2006; Baron et Treede, 2007; Baron, 2016).

Nozizeptive Rückenschmerzen äußern sich meist durch dumpfe Schmerzen im Bereich des Rückens und entstehen durch die noxische Stimulation von Strukturen in der

Lendenwirbelsäule oder des anliegenden tiefen Weichteilgewebes (Baron et al., 2016; Mahn et al., 2011; Hoheisel et al., 2013). Dieser Pathomechanismus kann auch ausstrahlende somatische Schmerzen zur Folge haben, die durch zentrale Prozesse der afferenten Aktivität von intakten Nervenfasern hervorgerufen werden. So kommt es zu einer Projektion des Schmerzes in ein Gebiet, welches durch denselben Nerv versorgt wird. Somatische Schmerzen weisen charakteristisch einen stumpfen, schwer lokalisierbaren Schmerz auf (Bogduk, 2009). Diese beiden Formen von Rückenschmerz schließen keine Verletzung oder Erkrankung der Nervenwurzel mit ein (Baron et al., 2016).

Davon abzugrenzen ist der neuropathische Rückenschmerz, ausgelöst durch eine Pathologie der Nervenwurzel oder des korrespondierenden Ganglions. Die Schmerzempfindung wird entlang des Dermatomeverlaufes in den Extremitäten wahrgenommen und als Radikulopathie bezeichnet (Mahn et al., 2011; Baron et al., 2016). Bestehen die Beschwerden länger als zwölf Wochen, wird von chronischen Rückenschmerzen gesprochen (Baron et al., 2016).

1.4.2 Schmerzhaftes Radikulopathie

Eine Radikulopathie ist charakterisiert durch einen objektiven Verlust der sensorischen und/oder motorischen Funktionen als Folge einer Schädigung der Nervenwurzel (Bogduk, 2009; Baron et al., 2016). Sind Radikulopathien mit Schmerzen assoziiert, werden sie als schmerzhaftes Radikulopathien bezeichnet (Baron et al., 2016). Sie werden als neuropathisch klassifiziert, wenn eine zugrunde liegende Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Nervensystems vorliegt (Baron, 2006). Bei der klinisch-neurologischen Untersuchung fallen häufig sensorische Defizite entlang des betroffenen Dermatome auf. Eine Bildgebung wird zur Bestätigung einer Läsion herangezogen. Häufig weisen Patienten mit chronischen Radikulopathien jedoch sowohl eine neuropathische, als auch eine nozizeptive Komponente auf (Baron et Treede, 2007).

Pathologien der Nervenwurzel und ihres Ganglions sind für schmerzhaftes Radikulopathien verantwortlich. Nach aktuellem Kenntnisstand wird zwischen zwei Entstehungsmechanismen unterschieden: einerseits eine mechanische Kompression durch ein morphologisches Korrelat, wie z.B. einen Bandscheibenvorfall oder einer Spinalkanalstenose (Garfin et al., 1995; Rydevik et al., 1984) und andererseits durch lokale, biochemische Prozesse (Quante et al., 2003). Der Bandscheibenvorfall stellt eine der häufigsten Ursachen für lumbosakrale

radikuläre Schmerzen dar (Deyo et Weinstein, 2001). Der Druck auf die Nerven verursacht Änderungen der Reizleitungsgeschwindigkeiten (Cornefjord et al., 1997), bis hin zu einer kompletten Unterbrechung der Reizweiterleitung (Quante et al., 2003). Die betroffenen Nervenfasern werden fibrotisch umgebaut, was zu einem kompletten Funktionsverlust führen kann. Häufig resultiert eine Reduktion der Axonen aus einer Fibrose (Quante et al., 2007). Des Weiteren können Substanzen, die aus einer degenerierten Bandscheibe austreten, lokal begrenzte Entzündungsreaktionen und somit eine Radikulopathie verursachen (McCarron et al., 1987; Quante et al., 2003). Experimentelle Studien zeigten in diesem Zusammenhang die Entstehung eines intraneuralen Ödems und die Abnahme der neuronalen Durchblutung, sowie der Nervenleitgeschwindigkeit (Otani et al., 1999; Quante et al., 2003).

Radikuläre Schmerzsyndrome stellen ein bedeutendes Problem für das Gesundheitswesen dar. Bis zu 30 Prozent der Patienten entwickeln chronische Beschwerden als Resultat zentraler und/ oder peripherer Sensibilisierungsprozesse (Ito et al., 2001; Postacchini, 2001; Quante et al., 2010).

1.5 Periphere und zentrale Sensibilisierung

Physiologisch führen potenziell noxische Stimuli zu einer Aktivierung der Nozizeptoren von A δ - und C-Fasern, mit resultierender Schmerzempfindung. Nach einer peripheren Nervenläsion kommt es zur abnormen Empfindlichkeit und einer pathologischen Spontanaktivität der entsprechenden Neurone. Einer peripheren Sensibilisierung liegen molekulare und zelluläre Veränderungen zugrunde, die unter anderem zu einer erniedrigten Aktionspotenzialschwelle und Hyperaktivität führen (Baron, 2006; Lai et al., 2003).

Zusätzlich führen periphere Nervenläsionen, sowie die daraus resultierende Aktivität in pathologisch sensibilisierten C-Fasern, zur Initiierung und Aufrechterhaltung einer zentralen Sensibilisierung, die durch eine Hypererregbarkeit von Rückenmarksneuronen gekennzeichnet ist. Charakteristisch ist dabei eine erhöhte neuronale Aktivität durch noxische Stimuli, eine Erweiterung der neuronalen rezeptiven Felder und die Ausbreitung von spinaler Übererregbarkeit auf andere Segmente (Baron, 2006).

1.6 Laser-evozierte Potenziale

Laser-evozierte Potenziale stellen eine zuverlässige Methode zur selektiven Beurteilung des nozizeptiven Systems dar (Cruccu et al., 2008; Treede et al., 2003). Damit können neuropathische Schmerzen bewertet (Cruccu et Truini, 2010) und Entstehungsmechanismen verstanden werden (Garcia-Larrea, 2012).

Laser generierte kurze Hitzeimpulse erregen somit die freien Nervenendigungen von A δ - und C-Nozizeptoren selektiv in den oberflächlichen Hautschichten (Treede et al., 1995; Cruccu et al., 2008; Cruccu et Truini, 2010), ohne zusätzlich Mechano-Rezeptoren und A β -Fasern mit zu aktivieren (Garcia-Larrea, 2012).

Die durch den Laserreiz ausgelöste Empfindung umfasst zwei Komponenten: ein erster stechender Schmerz durch die Aktivierung der A δ -Fasern und eine zweite Empfindung mit diffus brennendem Charakter, die für die Aktivierung der C-Fasern steht (Bromm et al., 1984; Baumgartner, 2010; Valeriani et al., 2012).

Im Anwendungsbereich von monosegmentalen Schäden der Hinterwurzel weisen Laser-evozierte Potenziale im Vergleich zu somatosensorisch-evozierten Potenzialen eine größere diagnostische Sensitivität auf, da sich A δ - und C-Fasern, verglichen mit den dick myelinisierten Faser des taktilen Systems, nur in sehr geringem Ausmaß in benachbarten Dermatomen überlappen. Dies erlaubt eine objektive Abgrenzung zwischen betroffenen und intakten Dermatomen (Treede et al., 2003; Lorenz et al., 1996).

In der folgenden Abbildung 2 ist die segmentale Innervation für Nozizeption und Mechanosensibilität schematisch dargestellt.

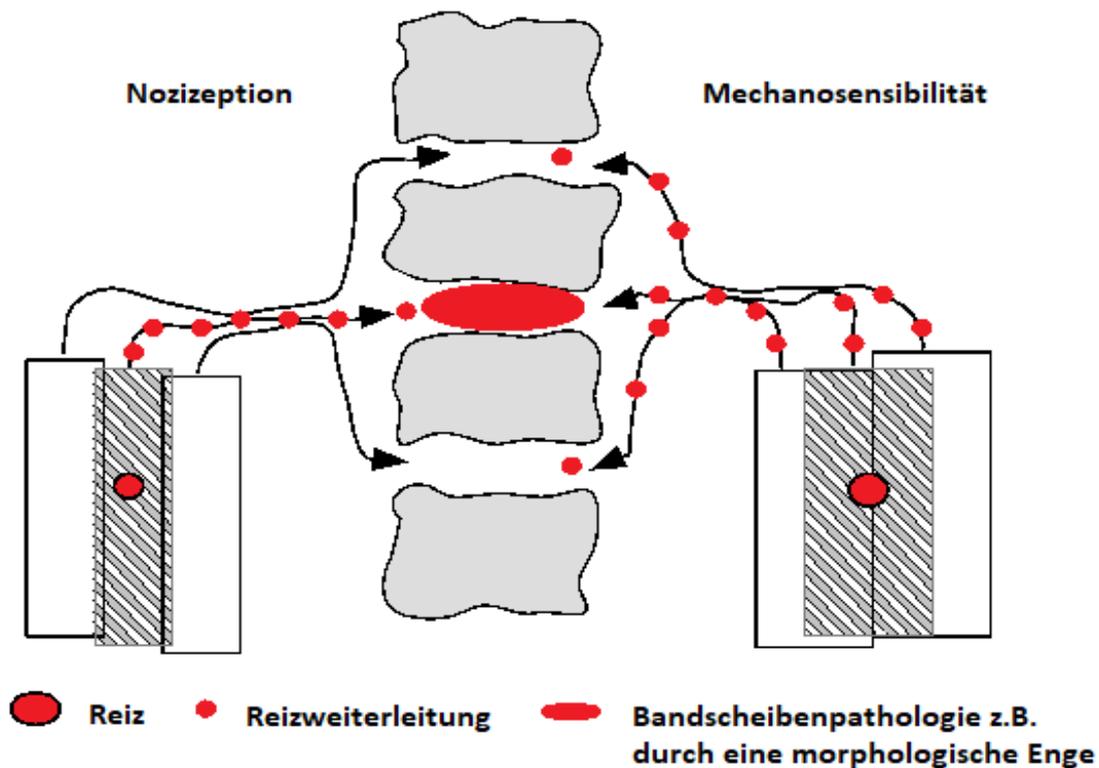


Abbildung 2: Schematische Darstellung der segmentalen Innervation für Nozizeption und Mechanosensibilität im Bereich der Lendenwirbelsäule (modifiziert nach Quante et al., 2003). Die grauen Rechtecke stellen jeweils ein Dermatome dar. Im Bereich der Mechanosensibilität fällt eine deutliche segmentale Überlappung auf. Der dargestellte Reiz trifft auf drei Dermatome und wird somit über drei Hinterwurzeln weitergeleitet. Bei der Nozizeption hingegen wird der applizierte Reiz lediglich in einem Dermatome wahrgenommen und dementsprechend auch nur über eine Hinterwurzel weitergeleitet. Zur Diagnostik von Hinterwurzel Schäden bietet das schmerzleitende System deutlich mehr Vorteile (Quante et al., 2003).

Die Messung der Integrität der dünnen afferenten Nozizeptoren und des spinothalamischen Trakts erfolgte durch Bestimmung der Amplituden (N1, N2/P2) und Latenzen (N1, N2, P2) (Quante et al., 2010). Autoren beschreiben eine Reduktion oder einen Verlust der LEP-Amplitude, sowie eine Latenzverschiebung als wahrscheinlichstes Korrelat der mechanischen dorsalen Nervenwurzelkompression (Quante et al., 2007). Zusätzlich ist anzunehmen, dass entzündliche Veränderungen an der Nervenwurzel zu längeren LEP-Latenzen führen (Quante et al., 2010).

1.6.1 LEP-Komponenten im EEG

Laser-evozierte Potenziale bestehen im Wesentlichen aus drei Komponenten: der frühen, späten und ultraspäten LEP-Komponente (Garcia-Larrea, 2012). Die frühe kortikale LEP-Komponente ist die Negativität N1 (Treede et al., 2003; Treede et al., 1988).

Das späte LEP entspricht der A δ -Komponente, wird maximal von der Scheitelleitung Cz gemessen und zeigt einen Positiv-Negativ-Komplex (sogenannter N2/P2-Komplex). Die C-Komponente bezeichnet das ultraspäte LEP und erscheint im EEG als positive Zacke bei einer Latenz von ungefähr 1000 ms (Treede et al., 2003; Garcia-Larrea, 2012). Die LEP-Komponenten sind in der folgenden Abbildung 3 schematisch dargestellt.

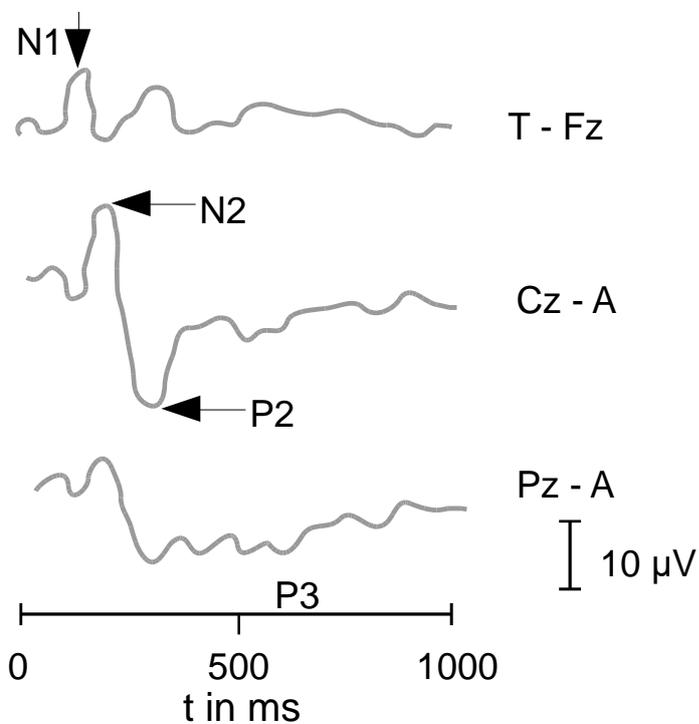


Abbildung 3: Schematische Darstellung der LEP-Komponenten (modifiziert nach Treede et al., 2003)

1.7 Fragestellung

Das Ausmaß neuronaler Schädigungen der Nervenwurzel bei Patienten mit chronischer Radikulopathie kann die Entscheidung zur konservativen oder chirurgischen Behandlung maßgeblich beeinflussen, besonders in Fällen, in denen Paresen fehlen und Schmerz das

dominierende Problem darstellt. Die Vorderwurzel kann zuverlässig mithilfe der Elektromyografie beurteilt werden (Fischer, 2002; Quante et al., 2007). Um die Integrität des nozizeptiven Systems beurteilen zu können, fehlt derzeit noch ein adäquates, objektives diagnostisches Verfahren (Quante et al., 2003). Vorangegangene Studien zum Thema Radikulopathie zeigten eine reduzierte LEP-Amplitude und eine Latenzverlängerung im abgeleiteten EEG der betroffenen Seite im Vergleich zur gesunden Seite (Quante et al., 2010). Ausgehend von dieser Datenlage, untersucht die vorliegende Arbeit Laser-evozierte Potenziale von 38 Patienten mit schmerzhafter Radikulopathie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, bestehend aus 20 gesunden, alters- und größenangepassten Probanden. Dafür werden u.a. Latenzen und Amplituden Laser-evozierter Potenziale der erkrankten Dermatome mit der kontralateralen gesunden Kontrollseite und den ipsilateralen benachbarten Dermatomen, sowie den dementsprechenden Dermatomen der gesunden Probanden verglichen.

Die Ergebnisse der Arbeit sollen aufzeigen, inwieweit die Anwendung Laser-evozierter Potenziale als standardisiertes und objektives Verfahren zur Quantifizierung von Hinterwurzelschäden genutzt werden kann. Des Weiteren sollen die LEP-Ergebnisse mit klinischen Parametern und sensorischen Veränderungen aus der Quantitativ sensorischen Testung (QST) der betroffenen Dermatome miteinander verglichen werden. Ein weiteres Ziel der Studie ist die Differenzierung zwischen entzündlichen und mechanischen Mechanismen in der Ätiologie der Nervenwurzelschädigung.

2 Material und Methoden

2.1 Rekrutierung

Die Studie schloss 38 Patienten mit schmerzhafter Radikulopathie, darunter 32 MRT-positive Patienten und sechs MRT-negative Patienten, sowie 20 gesunde, alters- und größenangepasste Probanden ein.

Im Rekrutierungszeitraum zwischen Januar 2014 und Oktober 2016 wurde zuerst die Kontrollgruppe untersucht und daraus die Normaldaten für Laserwahrnehmungs- und Laserschmerzschwelle ermittelt.

Die Genehmigung des Versuchsdesigns erfolgte durch die Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel. Alle Teilnehmer erhielten eine ausführliche Aufklärung und gaben anschließend ihre schriftliche Einwilligung.

2.2 Kontrollgruppe

Die Probanden mussten zum Einschluss in die Studie einen unauffälligen Befund in der klinisch-neurologischen Testung, sowie eine unauffällige Anamnese bezüglich neurologischer und psychiatrischer Vorerkrankungen vorweisen können. Die Einnahme von Medikamenten, die Einfluss auf das zentrale und periphere Nervensystem haben, war nicht gestattet.

2.3 Patienten

2.3.1 Einschlusskriterien

Die 38 Patienten mussten in der klinisch-neurologischen Untersuchung mindestens eine der folgenden Pathologien aufweisen:

- einen positiven Lasègue-Test
- eine Hypästhesie oder eine Thermhypästhesie im betroffenen Dermatom
- Fußheber- und/oder Fußsenkerschwäche

Zudem mussten die Patienten folgende Kriterien erfüllen:

- Schmerzen im unteren Rücken mit Ausstrahlung bis in den Fuß
- Diagnose einer schmerzhaften Radikulopathie, die von einem Facharzt für Neurologie gestellt wurde

-Nachweis einer Nervenwurzelkompression L5 und/ oder S1 im MRT, befundet durch einen Facharzt für Radiologie oder Neuroradiologie bei MRT-positiven Patienten bzw. kein Nachweis einer Kompression der Nervenwurzel L5 und/ oder S1 im MRT, befundet durch einen Radiologen oder Neuroradiologen bei MRT-negativen Patienten.

2.3.2 Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten:

- mit neurologischen und psychiatrischen Vorerkrankungen
- Alter unter 18 Jahren
- Schwangere
- mit Einschränkung der Kommunikationsfähigkeit
- unter Einnahme von World Health Organisation (WHO) Stufe 3 Opioiden am Tag der Testung.

2.4 Testareale

Bei den Probanden der Kontrollgruppe erfolgte mittels Laser eine Stimulation der Areale L5 und S1 beidseits zur Aufnahme von Laser-evozierten Potenzialen. Patienten mit Radikulopathie wurden für diesen Zweck im betroffenen Dermatome (L5 oder S1) stimuliert. Lag ein Bandscheibenvorfall in beiden Dermatomen vor, erfolgte die Stimulation im klinisch pathologisch ausgeprägteren Dermatome. Die Kontrollareale der Radikulopathie-Patienten entsprachen den Dermatomen L5 und S1 auf der kontralateralen gesunden Seite, sowie dem L5- oder S1-Dermatome ipsilateral, das nicht oder milder betroffen war.

Die Quantitativ sensorische Testung wurde bei den gesunden Probanden geteilt durchgeführt: die eine Hälfte wurde im Dermatome L5 rechtsseitig und Dermatome S1 linksseitig, die andere Hälfte im Dermatome L5 linksseitig und im Dermatome S1 rechtsseitig getestet.

Die Durchführung der Quantitativ sensorischen Testung erfolgte bei Radikulopathie-Patienten im betroffenen Dermatome (L5 oder S1) und im entsprechenden Dermatome der kontralateralen Seite.

In der nachfolgenden Abbildung 4 sind die Dermatome der unteren Extremität schematisch dargestellt.

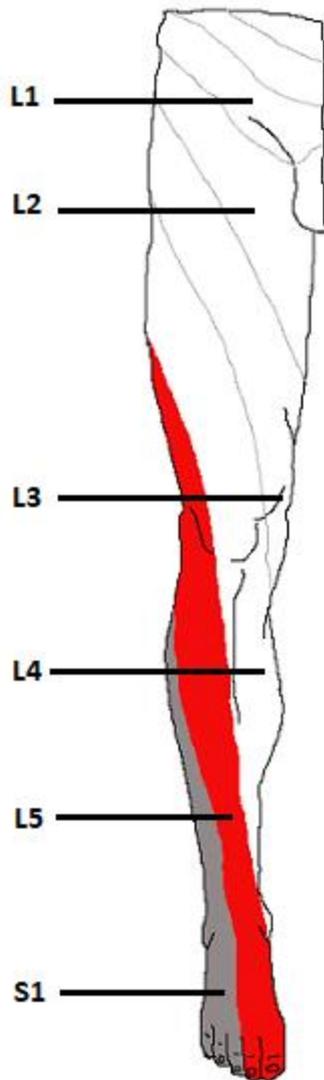


Abbildung 4: Radikuläre sensible Hautinnervation der unteren Extremität von ventral (modifiziert nach Schünke et al., 2018)

2.5 LEP-Aufnahme

Für die Messungen wurde ein ND:YAP 1340 Stimuli Laser (Neodymium:yttrium-aluminium-perovskite, DEKA Lasertechnologie GmbH, Mainburg) verwendet, der auf einen Laserdurchmesser von 5 mm und eine Stimulusdauer von 5 ms eingestellt wurde (Hüllemann et al., 2015).

Zur Bestimmung der Detektionsschwelle wurde die Energie, beginnend bei 0,5 Joule schrittweise um jeweils 0,5 Joule hochreguliert, bis die Versuchsperson mindestens 3 von 5 applizierten Reizen wahrnahm (Hüllemann et al., 2013; Hüllemann et al., 2016).

Bei der gesunden Kontrollgruppe wurde ausgehend von der Detektionsschwelle die Energie anschließend in 0,5 Joule Schritten weiter erhöht, bis es zu einer stechenden Schmerzempfindung kam, welche auf der Numerischen Rating-Skala (NRS) einen Wert zwischen 3 und 6 erreichte. Der Energiewert entsprach dabei ungefähr der zweifachen Detektionsschwelle. Die Applikation der Laserreize erfolgte unter Modulation der Position des Laserhandstückes zur Haut sowie des Stimulationsgebietes innerhalb des Testareals. Dies sollte sowohl der Ermüdung der Rezeptoren (Greffrath et al., 2007) durch permanente Stimulation derselben nozizeptiven Afferenzen, als auch einer etwaigen Sensibilisierung (Price et al., 1977) entgegenwirken (Treede et al., 2003; Cruccu et al., 2008; Valeriani et al., 2012). Die Verabreichung der Laserstimuli geschah in vier Blöcken von jeweils 25 Reizen (Dauer ca. fünf Minuten pro Block). Das Programm Signal Vision 4.1 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) gab die Reize computergesteuert in randomisierten Interstimulus-Intervallen zwischen acht und zwölf Sekunden (im Mittel zehn Sekunden) ab. Die Variation des Interstimulus-Intervalls diente zur Reduzierung eines möglichen Gewöhnungseffektes (Treede et al., 2003). Drei Sekunden nach der Abgabe jedes Laserreizes ertönte ein Signalton, bei dem die Versuchsperson den Reiz anhand seiner Intensität mithilfe der NRS von 0-10 bewertete. Hierbei stellte der Wert 0 keinen spürbaren Schmerz und, anschließend aufsteigend, der Maximalwert 10 den stärksten vorstellbaren Schmerz dar. Die Testung wurde bei Patienten und Kontrollen gleichermaßen und in identischen Dermatomen durchgeführt.

2.6 EEG-Aufnahme

Die EEG-Elektroden-Anlage erfolgte nach dem internationalen 10-20-System (vgl. Abb. 5). Hierfür wurde zunächst die Kopfoberfläche vermessen, um eine gleichmäßige und standardisierte Anordnung der Elektroden in regelmäßigen Abständen zu gewährleisten.

Als Bezugspunkte dienten hierbei die Protuberantia occipitalis externa (Inion) und der Ansatz der Nasenwurzel (Nasion) in sagittaler Ebene, sowie die präaurikulären Vertiefungen in transversaler Ebene (Wellach, 2011). Die Elektroden Fz, Cz, Pz, C3 und C4 wurden für die Aufzeichnung der N2/P2-Komponente zu den Ohren (A1+A2) referiert, T3 und T4 dagegen zu Fz referiert (Cruccu et Truini, 2010). Zusätzlich wurde ein Elektro-Okulogramm (EOG) mit je einer Elektrode über und unter dem rechten Auge abgeleitet, um Artefakte in Form von

Blinzeln und Augenbewegungen detektieren zu können (Treede et al, 2003). Außerdem ist eine Erdung, in Form einer Elektrode am Schlüsselbein, erzeugt worden.

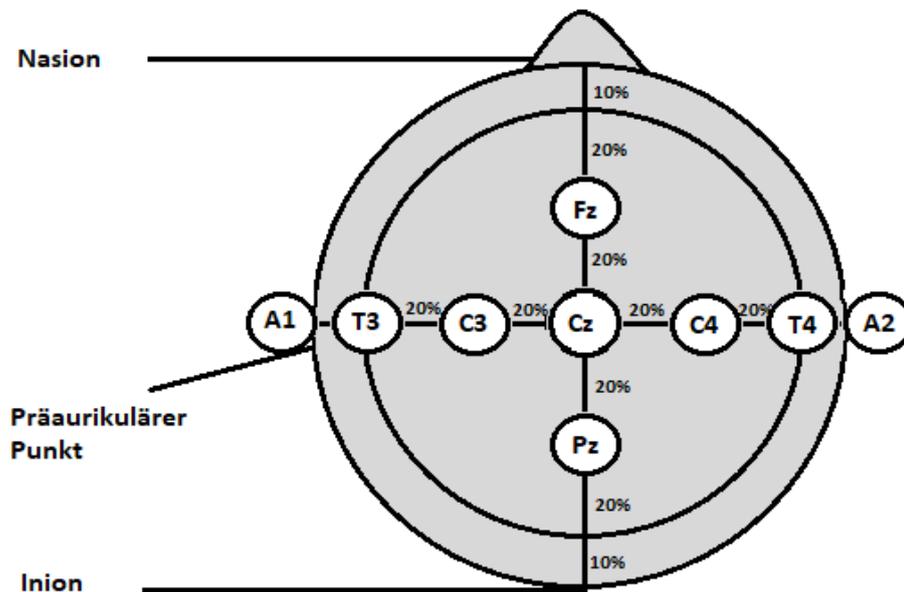


Abbildung 5: Darstellung der Elektrodenplatzierung nach dem 10-20-System (modifiziert nach Wellach, 2011)

Die EEG Aufnahme fand über das Programm Brain Vision Recorder 1.2, Brain Amp MR und einen EEG-Verstärker (Brain products GmbH; Gilching, Germany) statt. Die Analyse erfolgte mit dem Programm BrainVisionAnalyzer2.0 (Brain Products GmbH; Gilching, Germany, Version 2.0.3.6367). Alle EEG-Abschnitte, welche Blinzel- oder Bewegungsartefakte im Zeitraum von 0,5 Sekunden vor bis zwei Sekunden nach dem Stimulus zeigten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Ferner enthielt das EEG einen Bandbreitenfilter von 0.3 bis 35Hz; die Samplingrate lag bei 1000Hz.

Eine Anweisung zum Entspannen der Gesichtsmuskulatur und zum konzentrierten Blicken auf einen Fixpunkt sollte bewegungsbedingte Artefakte in der EEG-Ableitung vermeiden. Drei Sekunden nach dem Laserreiz eröffnete ein akustisches Signal ein Zeitfenster mit der Möglichkeit des Blinzeln und für die Schmerzbewertung nach NRS. Zusätzlich wurde so die Aufmerksamkeit des Patienten überprüft, die einen beschriebenen Einfluss auf die LEP-Amplitude sowie auf die Schmerzbewertung aufweist (Cruccu et al., 2008; Treede et al., 2003). Parallel zur permanenten EEG-Aufzeichnung während der gesamten Prozedur erfolgte eine

sequenzielle Aufzeichnung im Zeitrahmen von 0,1 Sekunden vor bis 2,5 Sekunden nach jedem Einzelstimulus. Diese Sequenzen wurden über den gesamten Stimulusblock gemittelt (Quante et al., 2007).

2.7 Quantitativ sensorische Testung

Die Quantitativ sensorische Testung ist eine psychophysische Testung der Wahrnehmung von mechanischen, thermischen und schmerzhaften Reizen, die kontrollierten Intensitäten unterliegen (Di Stefano et al., 2012; Haanpaa et al., 2011). Mithilfe der QST konnte der Funktionszustand aller primär-afferenten Fasersysteme (A β -, A δ -, C-Fasern und komplexe Fasersysteme) erfasst werden (Baron et Tolle, 2009). Dies ist von besonderer Bedeutung, da bestimmte Symptome und Symptomkomplexe hinweisend für unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen in der Schmerzentstehung sind und somit einen Einfluss auf die Art der Therapie haben (Jensen et Baron, 2003). Der Deutsche Forschungsverbund Neuropathischer Schmerzen (DFNS) entwickelte ein standardisiertes QST-Versuchsprotokoll, in dem 13 verschiedene Parameter in sieben Testungen gemessen werden (Rolke et al., 2006; Maier et al., 2010; Vollert et al., 2016). Das Ziel ist die Erstellung eines somatosensorischen Profils (Rolke et al., 2006). Voraussetzungen für eine erfolgreiche QST sind standardisierte Anweisungen und standardisierte Stimuli wie z.B. Applikationsform, Intensität und Dauer. Dies dient der Vermeidung von Variabilität in den Reizantworten. Außerdem werden ein aufmerksamer Proband, der den Anweisungen folgen kann sowie ein prüfungskompetenter Untersucher benötigt (Backonja et al, 2009).

Die folgenden Parameter wurden in das Studiendesign eingeschlossen: 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), vibration detection threshold (VDT) und dynamic mechanic allodynia (DMA). Die Festlegung der Testareale geschah bei gesunden Probanden wie folgt: Die eine Hälfte wurde im Dermatome L5 rechtsseitig und Dermatome S1 linksseitig, die andere Hälfte im Dermatome L5 linksseitig und im Dermatome S1 rechtsseitig, getestet. Die Testung der Radikulopathie-Patienten fand im erkrankten Dermatome (L5 oder S1) und nachfolgend im entsprechenden Dermatome der kontralateralen Seite statt.

2.8 Hannover functional ability questionnaire for back pain (FFbH-R)

Der FFbH-R bewertet die körperliche Funktion von Patienten mit Rückenschmerzen. Er bezieht sich dabei auf den aktuellen Zustand des Patienten und berücksichtigt die letzten sieben Tage. Der Fragebogen beinhaltet zwölf Fragen, welche auf die Ausführbarkeit von Alltagsaktivitäten abzielen. Die Spannbreite des Tests reicht von 0-100% der körperlichen Funktion. Ein Ergebnis von 80-100% spricht für eine normale Funktion, wohingegen 60-80% für eine milde und <60% für eine klinisch relevante Einschränkung der Funktion sprechen (Kohlmann et Raspe, 1996; Magnussen et al., 2004). Dieser Test wurde den erkrankten Probanden in Form eines Fragebogens ausgehändigt, den sie eigenständig beantworten und zurücksenden sollten. Auf Wunsch konnte auch eine gemeinsame Bearbeitung mit dem Untersucher erfolgen.

2.9 Bewertungssystem des klinischen Schweregrades

Der Ausprägungsgrad der klinischen Schwere neurologischer Untersuchungsbefunde wurde mittels Punktescore quantifiziert. Die Spanne des Scores reichte von 0 bis 4 und der Gesamtwert setzte sich aus den folgenden Parametern zusammen:

- Das Vorhandensein von Paresen (2 Punkte).
- Das Vorhandensein von sensiblen Ausfällen (1 Punkt).
- Ein positiver Lasègue-Test von 0-45° (1 Punkt). Der Lasègue-Test wurde als positiv bewertet, wenn der Patient beim passiven Anheben des Beines von 0-45° über Schmerzen im Rücken berichtete (Scaia et al., 2012; Tambekar et al., 2016).

2.10 Klassifikation der Bandscheibenvorfälle

Die Bandscheibenvorfälle von MRT-positiven Patienten wurden gemäß Fardon et al. (2014) klassifiziert. Dabei wurde differenziert zwischen einer:

- Protrusion,
- Extrusion,
- Sequestration

von Bandscheibenmaterial. Bandscheibenvorfälle wurden außerdem kernspintomographisch hinsichtlich einer positiven Short Tau Inversion Recovery-Sequenz (STIR-Sequenz) untersucht, um entzündliche Veränderungen zu detektieren.

2.11 Untersuchungsablauf

Vor Beginn der Testung wurden die personenbezogenen Daten des Patienten in einem entsprechenden Untersuchungsbogen eingetragen und ein Facharzt für Neurologie führte eine klinisch-neurologische Untersuchung durch. Konnte ein Einschluss der Patienten bzw. der Kontrollen erfolgen, folgte die eigentliche Testung, beginnend mit der Anlage des EEG nach dem 10-20-System. Alle Tests wurden in einer für den Patienten angenehmen Liegeposition und bei einer durchschnittlichen Raumtemperatur von 22°C durchgeführt.

Zu Beginn der Testung wurden bei allen Patienten und Kontrollen die Wahrnehmungsschwellen für Laserreize in allen studienrelevanten Dermatomen ermittelt. Bei der Kontrollgruppe fand zusätzlich eine Bestimmung der Schmerzschwellen für Laserreize statt. Die getesteten Hautareale entsprachen den Dermatomen L5 und S1 beidseits.

Die Patienten und Kontrollen wurden vor Beginn der EEG-Aufnahme und Abgabe der Laserreize dazu aufgefordert sich mit entspannter Mimik und geöffneten Augen auf einen angebrachten Fixpunkt zu konzentrieren. In jedes der vier Testareale erfolgte die Abgabe von 25 Laserreizen. Drei Sekunden nach Abgabe jedes Laserreizes ertönte ein Signalton, bei dem die Versuchsperson den Reiz nach seiner Intensität mithilfe der Numerischen Rating-Skala von 0 bis 10 bewertete. Zwischen den Blöcken entstand eine kurze Pause, um das Testareal zu wechseln, die Aufzeichnung des EEG neu zu starten und die Lage der Elektroden zu überprüfen.

Nach Abschluss der Testung Laser-evozierter Potenziale folgte die Quantitativ sensorische Testung nach dem DFNS-Protokoll (Rolke et al., 2006; Maier et al., 2010; Vollert et al., 2016). Im Anschluss an die Quantitativ sensorische Testung konnte das EEG entfernt und die Fragebögen zur Erfassung der Qualität der Schmerzen und möglicher resultierende Funktionseinschränkungen auf Wunsch des Probanden gemeinsam erarbeitet werden.

2.12 Auswertung und Statistik

Die Analyse der Ergebnisse erfolgte mit PASW Statistics 23.0 (SPSS Inc., 233 South Wacker Drive, 11.Stock, Chicago, IL 60606-6412). Die Daten wurden deskriptiv mit Mittel- und Standardabweichung ausgewertet und zur Analyse der QST-Daten die normativen Werte der DFNS-Datenbank herangezogen (Rolke et al., 2006; Maier et al., 2010; Vollert et al., 2016). Ein

P-Wert von <0,05 wurde als statistisch signifikant bestimmt. Der Mann-Whitney-U-Test fand im Vergleich der LEP-Werte von erkrankten und gesunden Probanden Verwendung.

Die LEP-Werte der betroffenen Seite wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests mit den LEP-Werten der gesunden kontralateralen Seite verglichen.

LEP-Werte bei Radikulopathiepatienten wurden als pathologisch definiert, wenn diese außerhalb eines 95% Konfidenzintervalls (KI) der Normalprobanden-LEPs lagen. Als Grundlage dienten hier die mittleren Seitenunterschiede (rechter Fuß/ linker Fuß) der Normalprobanden. Somit konnten pathologische Differenzen zwischen betroffener und nicht betroffener Seite der Radikulopathie-Erkrankten erkannt werden. Werte, die die obere Grenze des 95% KI überschritten, galten als pathologisch in Bezug auf die Differenz der N2- und P2-Latenz. Werte, die die untere Grenze des 95% KI unterschritten, wurden als pathologisch bezüglich der Änderung der N2/P2-Amplitude definiert.

Zur Berechnung der mittleren Differenz bei gesunden Kontrollen wurde die folgende Formel angewandt (cLEP_{diff}= mittlere Differenz der LEP-Komponente zwischen kontralateralen und ipsilateralen Dermatomen der Gesunden):

$$\text{cLEP}_{\text{diff}} = \frac{\text{LEP}_{\text{kontralateral}} - \text{LEP}_{\text{ipsilateral}}}{\text{LEP}_{\text{ipsilateral}}} \times 100$$

Die mittlere Differenz bei Patienten berechnete sich wie folgt (pLEP_{diff}= mittlere Differenz der LEP-Komponente zwischen betroffenen und gesunden Dermatomen der Patienten):

$$\text{pLEP}_{\text{diff}} = \frac{\text{LEP}_{\text{betroffen}} - \text{LEP}_{\text{gesund}}}{\text{LEP}_{\text{gesund}}} \times 100$$

Korrelationsanalysen für normal verteilte Werte konnten mit dem Korrelationskoeffizienten des Pearson-Tests, nichtparametrische Werte dagegen mit dem Spearman-Test berechnet werden. Für die Korrelationsanalyse wurden mittlere LEP-Werte verwendet.

Die Messung der N2/P2-Amplitude erfolgte vom tiefsten zum höchsten Punkt des Ausschlags. Die Messung der N1-Amplitude geschah von der Nulllinie, welche im Intervall - 500ms bis 0ms vor dem Stimulus korrigiert wurde, bis zur N1 Spitze. Die Messung der Latenzzeit jeder Aδ-Komponente begann mit Einsatz des Stimulus (0ms) und reichte bis zum Maximum des gemittelten Potentials (N2-Latenzzeit).

Die N2/P2-Amplitude wurde als Null definiert, wenn kein LEP vorhanden war. Patienten mit fehlenden LEP wurden in den Korrelationsanalysen der LEP-Latenzen weggelassen.

3 Ergebnisse

Es wurden insgesamt 38 Patienten und 20 Kontrollen in die Studie eingeschlossen und bei allen Patienten konnten LEPs erzeugt und analysiert werden. Die N1-Komponente war jedoch inkonsistent, was zum Ausschluss der N1-Komponente aus der Analyse führte.

Von den 38 Patienten wiesen 32 eine schmerzhafte MRT-positive Radikulopathie und sechs eine MRT-negative, entzündliche Radikulopathie auf.

Aufgrund der geringen Anzahl MRT-negativer Patienten, wurden zur Analyse der Unterschiede zwischen betroffenem und kontralateralem gesundem Dermatom sowie zwischen Patienten und Kontrollen nur die Daten der 32 MRT-positiven Patienten herangezogen. Die Ausführung der Korrelationsanalysen erfolgte mit allen 38 Radikulopathie-Patienten.

3.1 Personendaten, anamnestische Daten und Untersuchungsergebnisse der Studienteilnehmer

Die epidemiologischen Daten der Patienten und Kontrollen sind in Tabelle 2 dargestellt. Bei den Erkrankten betrug der anhand der Numerischen Rating-Skala ermittelte, durchschnittliche aktuelle Schmerz $4,6 \pm 2,2$, der minimale Schmerz $2,6 \pm 2,3$ und der maximale Schmerz $8,9 \pm 1,7$. Im Gegensatz zu den festgestellten hohen Schmerzwerten waren die neurologischen Defizite mit einem Mittel von 1,6 auf der von 0-4 reichenden Schweregrad-Skala relativ gering. Paresen konnten bei acht der 38 Patienten nachgewiesen werden. Der durchschnittliche aktuelle Schmerzwert und der klinische Schweregradwert von MRT-positiven Patienten unterschied sich nicht signifikant von denen der MRT-negativen Patienten. Jedoch wiesen MRT-negative Patienten im Vergleich zu MRT-positiven Patienten einen signifikant längeren Krankheitsverlauf auf.

	MRT-positive Patienten			MRT- negative Patienten			Gesunde Kontrollen			MRT-pos vs MRT-neg	MRT-pos vs Kontrollen	MRT-neg vs Kontrollen
	n	Mittelwert + SD	min / max	n	Mittelwert + SD	min / max	n	Mittelwert + SD	min / max	n.s.	n.s.	n.s.
Alter (Jahren)	32	49.6 ± 15.5	19 / 80	6	54.2 ± 10.4	40 / 72	20	45.3 ± 12.8	23 / 70	n.s.	n.s.	n.s.
Größe (cm)	32	174.7 ± 11.7	152 / 207	6	171.2 ± 9.9	161 / 185	20	174.4 ± 8.5	163 / 193	n.s.	n.s.	n.s.
Gewicht (kg)	32	86.8 ± 20.2	64 / 132	6	81.3 ± 23.7	58 / 120	20	72.3 ± 15.4	53 / 110	n.s.	0.005	n.s.
BMI (Body-Mass-Index)	32	28.2 ± 4.6	20.2 / 38.6	6	27.6 ± 7.2	21.6 / 40.6	20	23.5 ± 3	19.7 / 29.8	n.s.	<0.001	n.s.
Krankheitsdauer (Monaten)	32	16.1 ± 30	0.1 / 120	6	39 ± 21.6	2 / 56				0.016		
NRS	32	4.8 ± 2.3	1 / 9	6	3.4 ± 1.3	2 / 5				n.s.		
Minimaler Schmerz	32	2.6 ± 2.3	0 / 9	5	1.9 ± 2.1	0 / 5.5				n.s.		
Maximaler Schmerz	32	8.9 ± 1.7	2.5 / 10	5	8.6 ± 1	7.5 / 10				n.s.		
Klinischer Schweregrad	32	1.6 ± 1.1	0 / 4	6	1.8 ± 0.8	1 / 3				n.s.		

Tabelle 2: Personendaten, anamnestische Daten und Untersuchungsergebnisse der Studienteilnehmer. Die Werte sind mit Mittelwert und Standardabweichung (SD) angegeben. n = Anzahl

Die Dauer der radikulären Beschwerden reichte ≤ 1 Monat bis >120 Monate, die genaue Verteilung war wie in Abbildung 6 dargestellt.

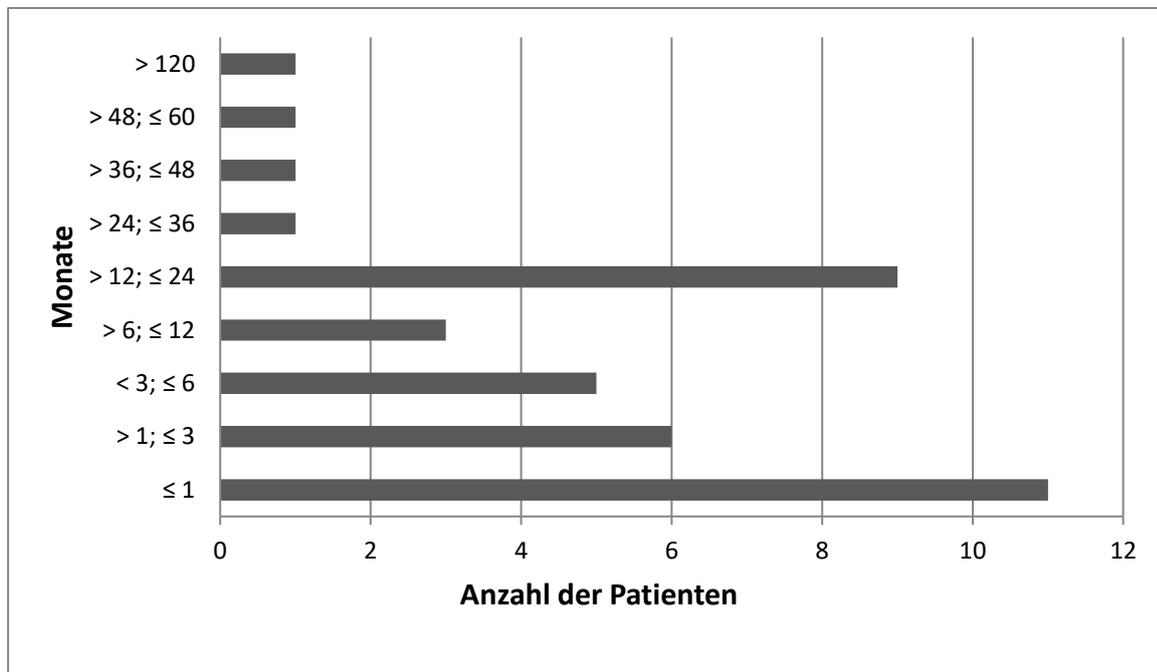


Abbildung 6: Schmerzdauer der Radikulopathie- Patienten in Monaten

3.2 Differenzierung der Nervenwurzelschädigung

Die Bandscheibenvorfälle MRT-positiver Patienten wurden in der folgenden Abbildung 7 dargestellt. Zwei Patienten wiesen im MRT eine Bandscheibenprotrusion auf. Weitere 30 Patienten zeigten eine Extrusion des Nucleus pulposus, wobei bei neun Patienten zusätzlich eine Sequestration auftrat. Des Weiteren wurde das Ausmaß der Nervenwurzelkompression genauer differenziert: *Nervenwurzelkontakt*, *mäßige Kompression* bei noch sichtbarem Nervenwurzelgewebe im MRT, *schwere Kompression* bei vollständiger Überlappung durch den Bandscheibenvorfall. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in der folgenden Abbildung 8 dargestellt. Bei 25% der Patienten war die STIR Sequenz positiv, was für eine Entzündung der Nervenwurzel sprach.

Bei den Gruppenanalysen *Nervenwurzelkontakt*, *mäßige Kompression* und *schwere Kompression* zeigten sich keine signifikanten LEP-Veränderungen.

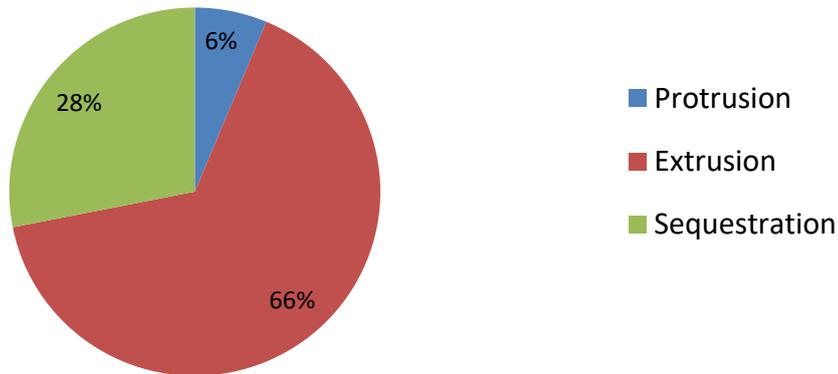


Abbildung 7: MRT-Daten: Klassifikation der Nervenwurzelschädigung der 32 MRT-positiven Radikulopathie-Patienten (Darstellung der prozentualen Anteile)

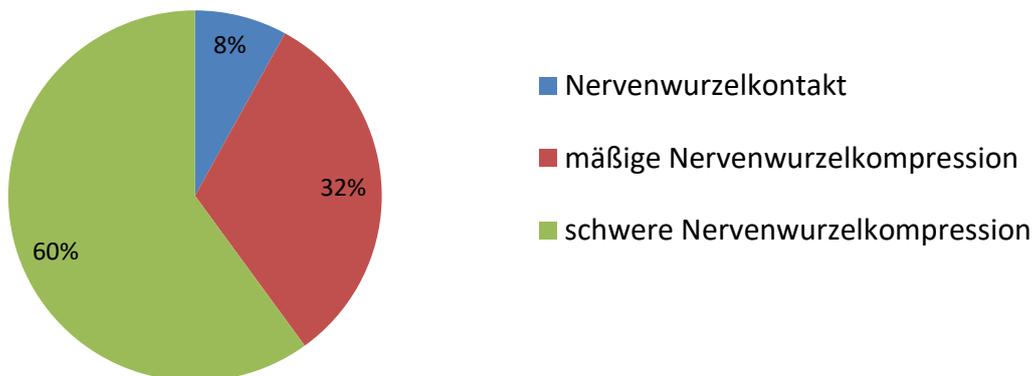


Abbildung 8: MRT-Daten: Ausmaß des Bandscheibenvorfalls der 32 MRT-positiven Radikulopathie-Patienten (Darstellung der prozentualen Anteile)

3.3 Laser-evozierte Potenziale der Patienten und der Kontrollen

Bei Patienten mit L5 links-Radikulopathie unterschied sich das betroffene Dermatom signifikant von dem kontralateralen nicht betroffenen Dermatom in Bezug auf die N2-Latenz. Zudem konnten in dieser Kohorte, bestehend aus 13 Patienten, signifikante N2/P2-Amplituden-Unterschiede vom betroffenen Dermatom zur kontralateralen Seite und zu den Kontrollen beobachtet werden. Bei Patienten mit S1-Pathologie sowie bei Patienten mit

betroffenem L5 rechts-Dermatom zeigten sich hingegen keine signifikanten Unterschiede von Latenzen und Amplituden der abgeleiteten LEPs.

Die LEP-Daten der Kontrollgruppe und der Patienten mit S1 und L5 links-Pathologie sind in der folgenden Tabelle 3 dargestellt. Die Daten der fünf Patienten mit rechtsseitiger L5-Pathologie wurden zu Vereinfachungszwecken im Hinblick auf die Übersichtlichkeit aus der Tabelle ausgelassen.

Dermatome	LEP	Kontrollen	Patienten		Signifikanzlevel	
			Betroffenes Dermatom	Nicht betroffenes kontralaterales Dermatom	Betroffen vs. nicht betroffen	Betroffen vs. Kontrollen
L5	N2 Latenz (ms)	275.6 ± 24.3	287.4 ± 43	269.8 ± 35.7	0.045	n.s.
	P2 Latenz (ms)	393.3 ± 35.5	397.5 ± 41.1	382.2 ± 51.9	n.s.	n.s.
	N2/P2 Amplitude (µV)	18.9 ± 8.5	11.6 ± 5.8	14.9 ± 6.7	0.016	0.033
S1	N2 Latenz (ms)	281.1 ± 28.4	276.2 ± 23	284.7 ± 26.7	n.s.	n.s.
	P2 Latenz (ms)	400.2 ± 38.1	392.5 ± 29.2	406.4 ± 37.9	n.s.	n.s.
	N2/P2 Amplitude (µV)	19.1 ± 10	20.1 ± 15.2	16.7 ± 11.3	n.s.	n.s.

Tabelle 3: Darstellung der normativen LEP-Daten von Kontrollen und Patienten mit Mittelwerten und Standardabweichung in den L5- und S1-Dermatomen.

Zudem wurden in der Studie die Seitendifferenzen der LEP-Komponenten der Kontrollgruppe analysiert, die in Abbildung 9 dargestellt sind.

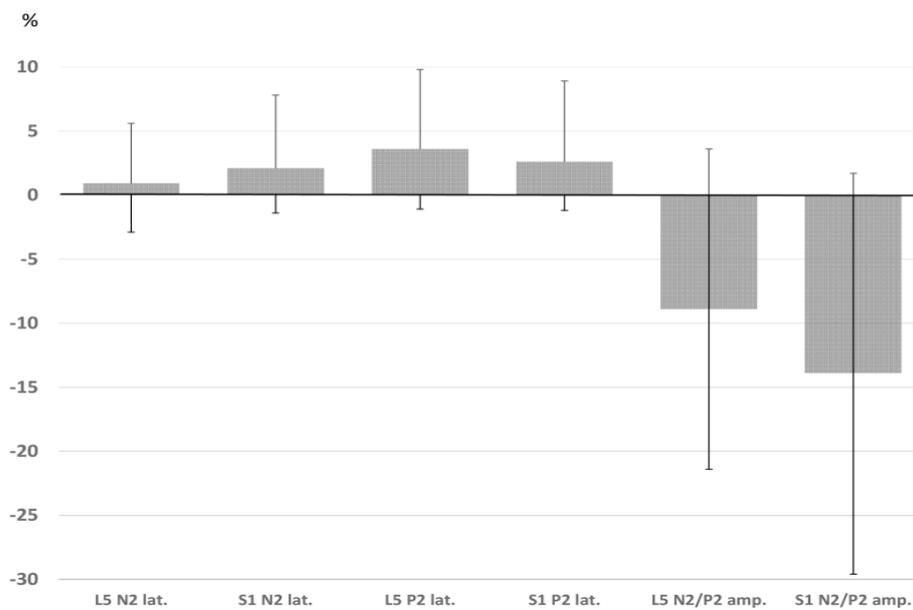


Abbildung 9: Darstellung seitenabhängiger Unterschiede von LEP-Komponenten der Kontrollgruppe. Die Latenz- und Amplitudenabweichung auf der kontralateralen Seite im Vergleich zur ipsilateralen Seite sind in Prozent angegeben. Für die Kontrollgruppe wurden die mittleren Differenzen (links/rechts) mit einem Konfidenzintervall von 95% berechnet. Fehlerbalken zeigen die untere und obere Grenze eines Konfidenzintervalls an (lat. = Latenzzeit; amp = Amplitude).

3.4 Veränderungen der N2-Latenz und der N2/P2-Amplitude

Eine Verlängerung der N2-Latenz konnte bei zwölf Patienten beobachtet werden.

Bei 22 Patienten konnten statistisch signifikante Amplitudenveränderungen beobachtet werden. 16 Patienten wiesen keine wesentlichen Veränderungen der N2/P2-Amplitude auf.

Eine Abnahme der N2/P2-Amplitude wurde bei 13 Patienten festgestellt. Neun Patienten zeigten eine signifikante Amplitudenzunahme. Diese neun Patienten waren im Durchschnitt $40,9 \pm 15,9$ Jahre alt und litten seit $3,8 \pm 4,3$ Monaten an einer Radikulopathie. Im Vergleich dazu waren Patienten ohne Amplitudenzunahme durchschnittlich $52,8 \pm 13,7$ Jahre alt und wiesen eine Erkrankungsdauer von $23,9 \pm 32,3$ Monaten auf. Damit waren Patienten mit Amplitudenzunahme im Durchschnitt sowohl jünger ($p=0,026$) als auch deutlich kürzer erkrankt ($p=0,047$) als Patienten ohne Amplitudenzunahme. Des Weiteren litten Patienten

mit LEP-Amplitudenzunahme an einem höheren klinischen Schweregrad als Patienten ohne Amplitudenveränderungen ($1,9 \pm 0,6$ vs. $1,5 \pm 1,2$, $p=0,018$).

3.5 Analyse von Laser-evozierten Potentialen einzelner Subgruppen

Die Subgruppen-Analysen wurden aufgrund der geringen Anzahl MRT-negativer Patienten nur mit den 32 MRT-positiven Patienten durchgeführt.

3.5.1 Analyse der Patienten mit L5 links-Pathologie

Bei einer Subgruppen-Analyse von Patienten mit L5 links-Radikulopathie, bei der das betroffene L5 links-Dermatom mit dem kontralateralen gesunden L5 rechts-Dermatom verglichen wurde, zeigte sich eine reduzierte N2/P2-Amplitude und eine signifikant verlängerte N2-Latenz. In dieser Untergruppe wiesen 38% der 13 Patienten Paresen auf und hatten im Bewertungssystem für den klinischen Schweregrad den höchsten Punktescore von $1,7 \pm 1,4$. Im Vergleich dazu litten Patienten mit L5 rechts- und S1-Pathologie nur zu 13% unter Paresen und erhielten einen Punktescore von $1,5 \pm 0,9$ für den klinischen Schweregrad. Somit wies die Subgruppe der Patienten mit L5 links-Radikulopathie im Vergleich sowohl den höchsten Anteil an Paresen, als auch den höchsten klinischen Schweregrad auf.

In Abbildung 10 ist ein Beispiel für ein MRT und ein pathologisches LEP eines Patienten mit L5 links-Radikulopathie dargestellt.

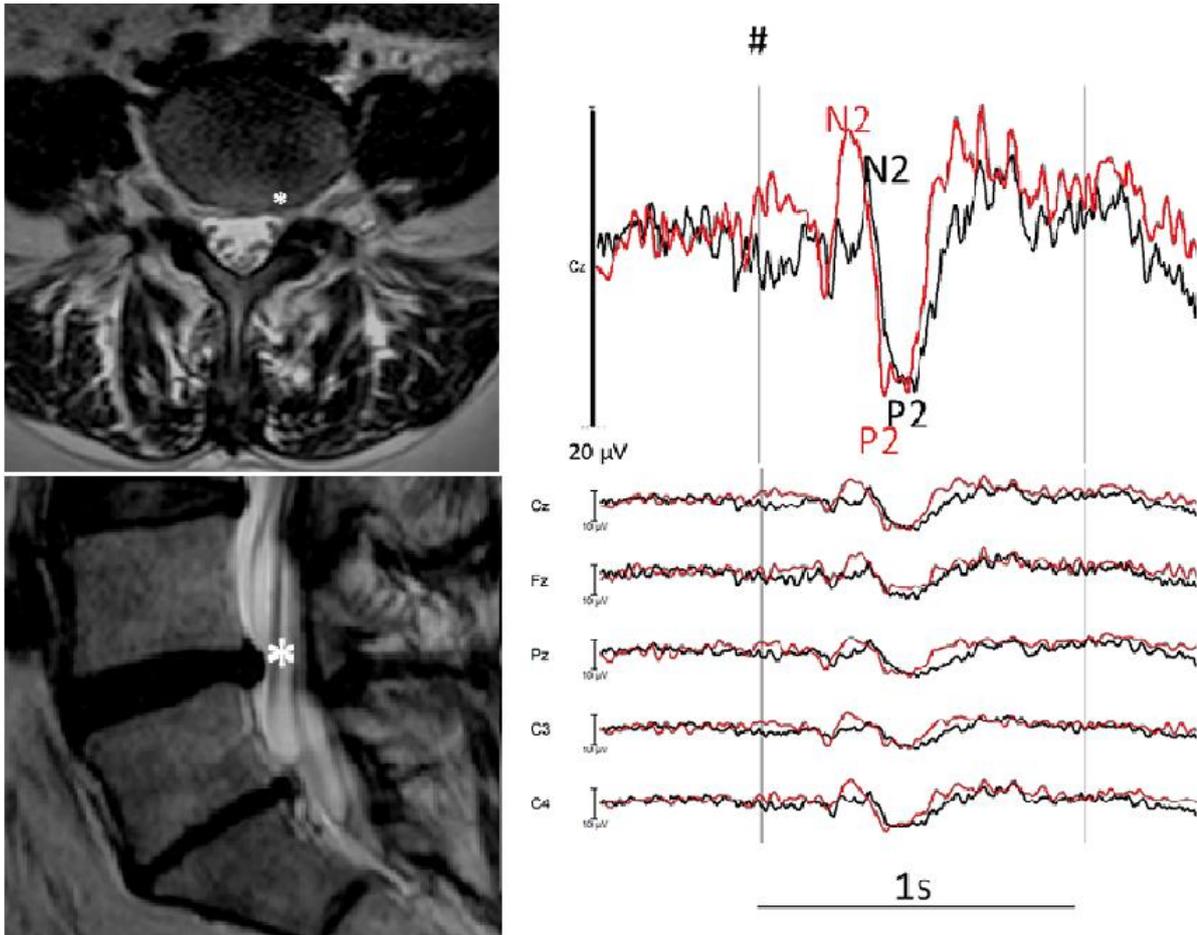


Abbildung 10: Beispiel für ein MRT und ein pathologisches LEP. Die Raute (#) markiert den Beginn des Stimulus. Der Patient litt seit einem Bandscheibenvorfall vor zwei Jahren an radikulären Schmerzen, die bisher konservativ therapiert wurden. Der Bandscheibenvorfall ist im MRT mit einem Stern (*) gekennzeichnet. Klinisch auffällig war eine Hypästhesie im betroffenen Dermatom und positiver Lasègue-Test am betroffenen Bein. Es zeigte sich eine pathologische N2/P2-Amplitudenabnahme und eine N2-Latenzzeitverschiebung am betroffenen linken L5-Dermatom (schwarze Linie) im Vergleich zum gesunden rechten L5-Dermatom (rote Linie).

3.5.2 LEP-Analyse jüngerer und älterer Patienten

Des Weiteren erfolgte die Analyse von Untergruppen jüngerer und älterer Patienten. Unterteilt wurde nach Durchschnittsalter der Patienten mit einem festgelegten Grenzalter zwischen beiden Gruppen von 47,9 Jahren. Die jüngere Untergruppe umfasste 14 Personen mit einem mittleren Alter von $35,9 \pm 8,4$ Jahren. Die ältere Untergruppe umfasste 18 Personen

mit einem mittleren Alter von $60,2 \pm 10,0$ Jahren. Beide Gruppen wiesen keine signifikanten Unterschiede in LEP-Amplituden und LEP-Latenzen auf.

3.5.3 Analyse von Patienten mit aufgehobener LEP-Amplitude

Bei drei Patienten, die unter motorischen Paresen litten und einen erhöhten Schweregradwert von $2,7 \pm 0,6$ aufwiesen, fehlte das LEP des betroffenen Dermatoms. Das MRT und LEP von einem dieser drei Patienten ist in Abbildung 11 dargestellt.

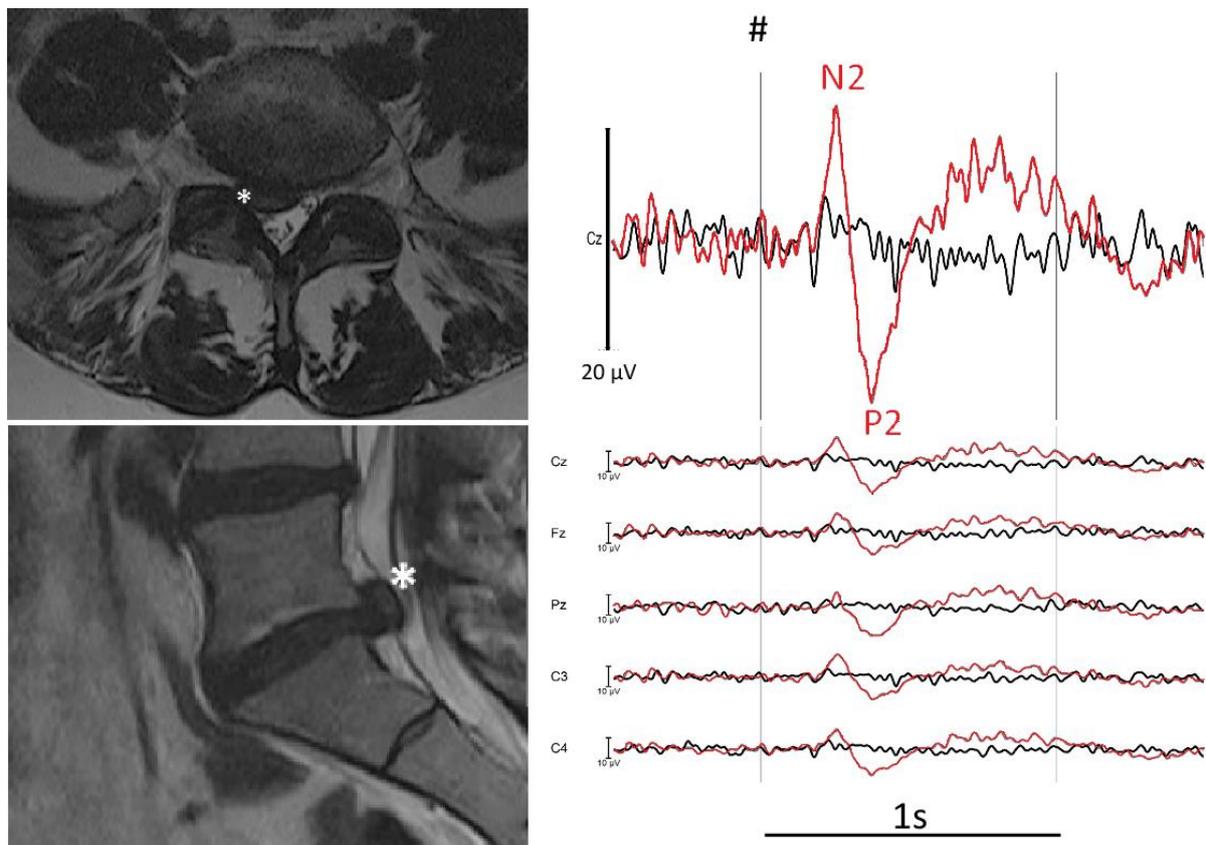


Abbildung 11: Patient mit einer aufgehobenen LEP-Amplitude. Die Raute (#) markiert den Beginn des Stimulus. Der Bandscheibenvorfall ist im MRT mit einem Stern (*) gekennzeichnet. Der Patient wies ein fehlendes LEP (schwarze Linie) am rechten S1-Dermatom und ein gesundes kontralaterales LEP (rote Linie) auf. Dieser Patient berichtete über einen Bandscheibenvorfall vor fünf Jahren mit einer Verschlimmerung der Schmerzen drei Wochen vor der Testung. Der Patient hatte eine Hypästhesie am S1-Dermatom und einen positiven Lasègue-Test.

Die übrigen 35 Patienten, bei denen die LEP-Amplitude nicht vollständig verschwand, hatten nur in 14% der Fälle Paresen und zeigten mit Werten von $1,5 \pm 1,1$ auf der Schweregrad-Skala eine eher milde klinische Betroffenheit.

3.6 Auswertung der Quantitativ-sensorischen Testung (QST)

Bei den gesunden Probanden befanden sich die QST-Parameter innerhalb der normalen Grenzen im Vergleich zur DFNS-Datenbank. Die 38 Radikulopathie-Patienten zeigten folgende in Abbildung 12 und Abbildung 13 dargestellten Veränderungen:

- 20 Patienten mit reduzierter Vibrationsdetektionsschwelle (VDT)
- 26 Patienten mit reduzierter Kälte-detektionsschwelle (CDT)
- 16 Patienten mit Hypästhesie bei Frey-Stimulation (MDT).

Zwischen MRT-positiven und MRT-negativen Patienten gab es keine signifikanten Unterschiede.

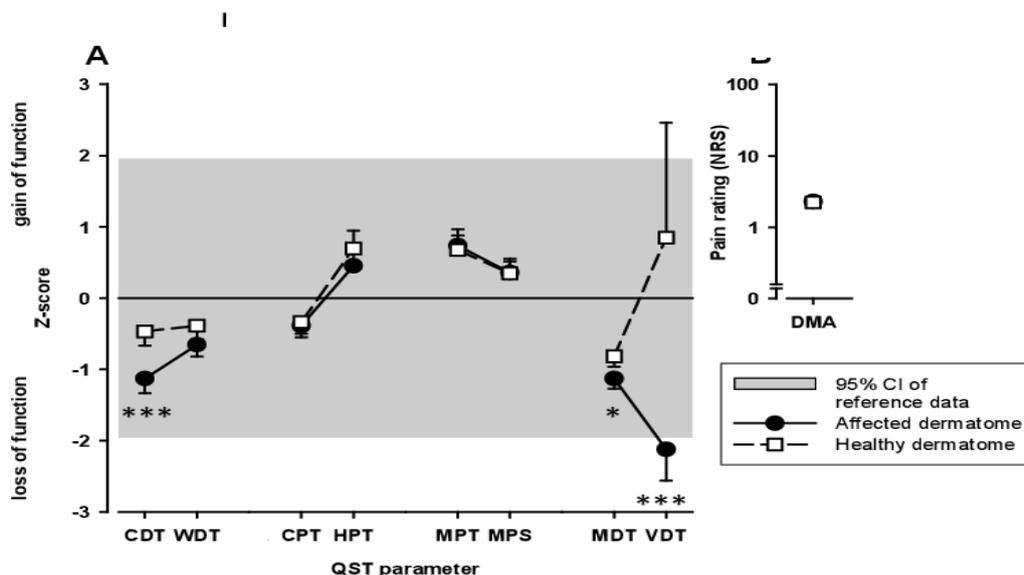


Abbildung 12: Somatosensorisches Profil von MRT-positiven Patienten (n=32); * = p <0,05; * = p <0,001. Folgende QST-Parameter sind inbegriffen: cold detection threshold (CDT), warm detection threshold (WDT), cold pain threshold (CPT), heat pain threshold (HPT), mechanical pain threshold (MPT), mechanical pain sensitivity (MPS), mechanical detection threshold (MDT), vibration detection threshold (VDT) und dynamic mechanic allodynia (DMA).**

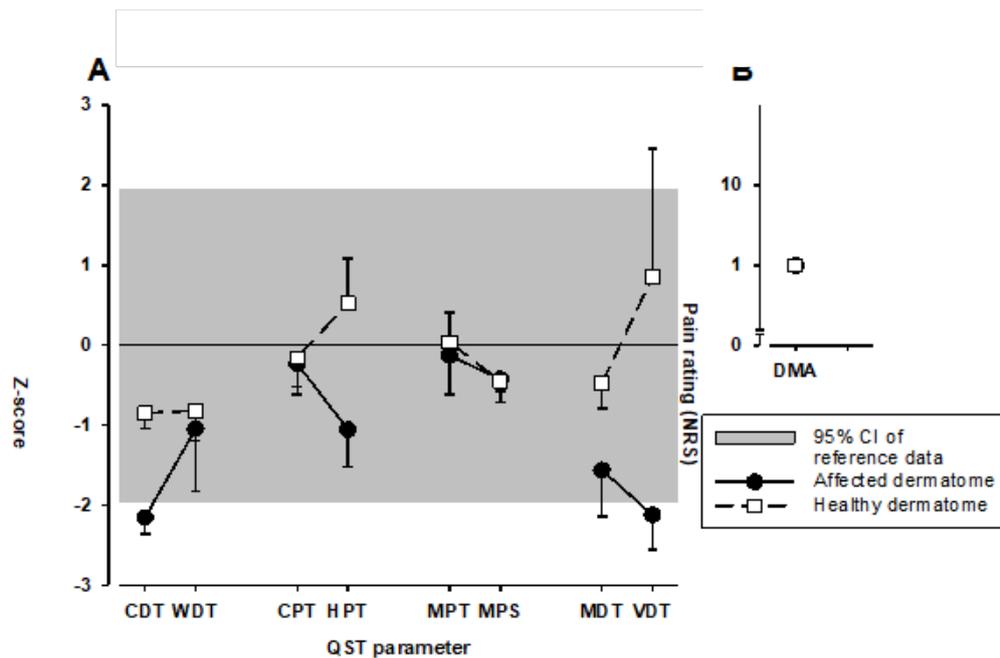


Abbildung 13: Somatosensorisches Profil von MRT-negativen Patienten (n=6). Folgende QST-Parameter sind inbegriffen: cold detection threshold (CDT), warm detection threshold (WDT), cold pain threshold (CPT), heat pain threshold (HPT), mechanical pain threshold (MPT), mechanical pain sensitivity (MPS), mechanical detection threshold (MDT), vibration detection threshold (VDT) und dynamic mechanic allodynia (DMA).

In dieser Studie wurden die Patienten mit abnorm reduzierter Vibrationsdetektionsschwelle, abnorm reduzierter Kälteerkennungsschwelle und weiteren QST-Parametern in Untergruppen in Bezug auf Korrelationen zu LEP-Veränderungen untersucht.

Die Untergruppenanalyse von Patienten mit abnormaler VDT im Vergleich zu Patienten mit normaler VDT zeigte im Hinblick auf die N2- und P2-Latenzen, sowie die N2/P2-Amplituden keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,5$). Dasselbe galt ebenfalls für den Vergleich zwischen Patienten mit abnormaler CDT im Vergleich zu Patienten mit normaler CDT ($p > 0,5$).

Die N2/P2-Amplitude des LEPs des betroffenen Dermatoms, korrelierte mit den PinPrick-evozierten Empfindungen, welche im QST mithilfe von MPT und MPS detektiert wurden. Die nachfolgende Abbildung 14 visualisiert diesen Zusammenhang.

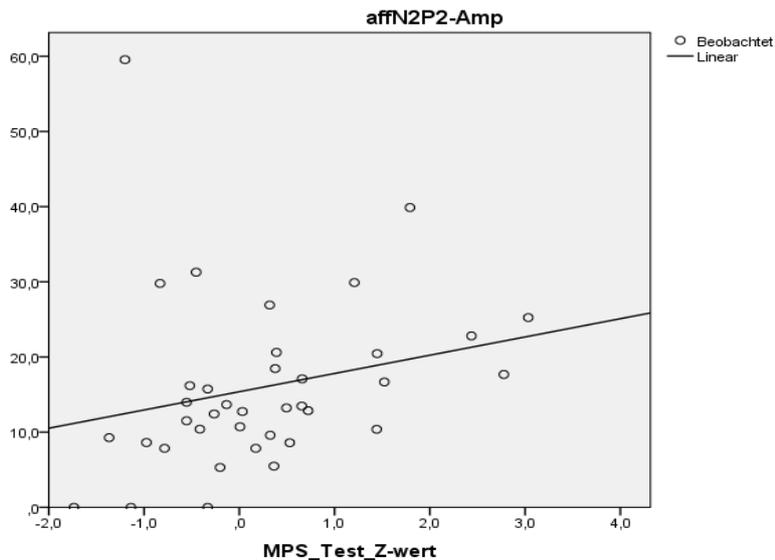


Abbildung 14: Korrelation der N2/P2-Amplitude mit PinPrick-evozierten Empfindungen (QST-MPS)

3.7 Korrelation der LEP-Messungen mit den klinischen Parametern und sensorischen Abweichungen der QST im betroffenen Dermatom

Die Studie wurde als Pilot-Projekt zur Etablierung Laser-evozierter Potentiale bei der Diagnostik schmerzhafter Radikulopathien entworfen. Eine Korrektur des Signifikanzniveaus hinsichtlich multiplen Testens wurde daher nicht durchgeführt. In die Analyse wurden alle 38 Radikulopathie-Patienten eingeschlossen.

Die LEP-Amplitude zeigte keinen signifikanten Zusammenhang in Bezug auf die klinischen Parameter. Jedoch konnten mehrere signifikante Zusammenhänge für die N2-Latenz des betroffenen Dermatoms gezeigt werden.

Es bestand eine signifikante Korrelation der N2-Latenz mit:

- der wahrgenommenen Schmerzintensität, welche anhand der Numerischen Rating-Skala ermittelt wurde (vgl. Abbildung 15)
- dem Wert des klinischen Schweregrades (vgl. Abbildung 16)
- einer Abnahme der körperlichen Funktion (vgl. Abbildung 17)
- der Dauer der Schmerzerkrankung und somit ihrer Chronizität (vgl. Abbildung 18).

Alle Korrelationen sind in den Tabellen 6 und 7 im Anhang beschrieben.

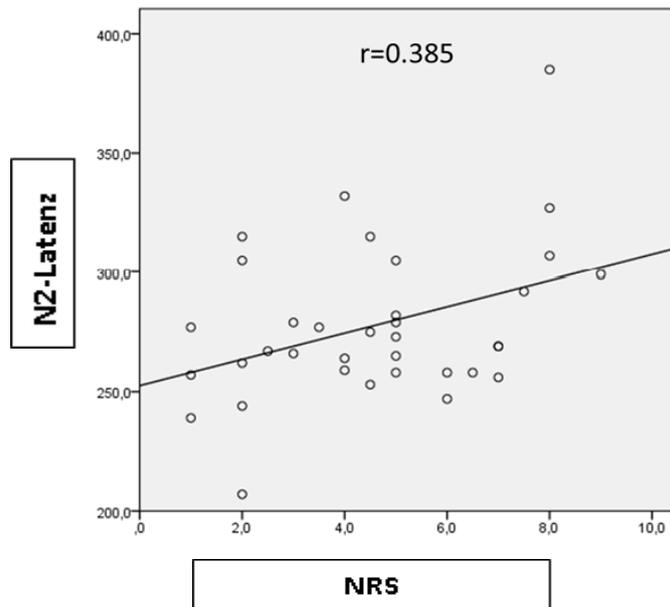


Abbildung 15: Korrelationsanalyse zwischen N2-Latenz und wahrgenommener Schmerzintensität (anhand der NRS ermittelt). Es zeigte sich eine signifikante Korrelation beider Parameter.

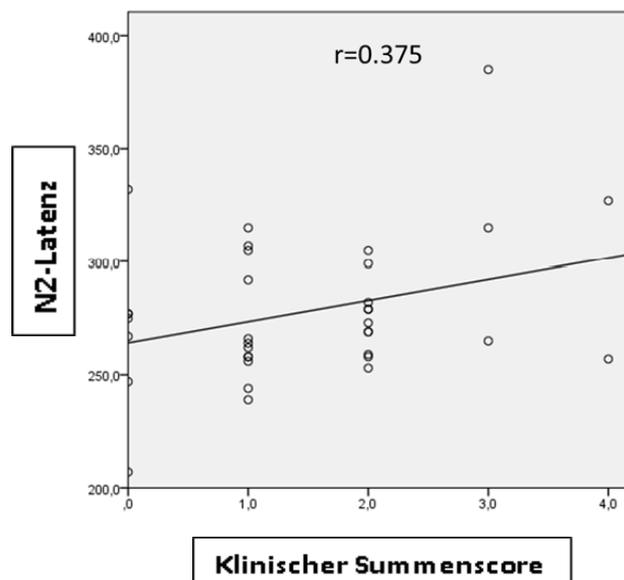


Abbildung 16: Korrelationsanalyse zwischen N2-Latenz und dem Wert des klinischen Schweregrades. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation beider Parameter.

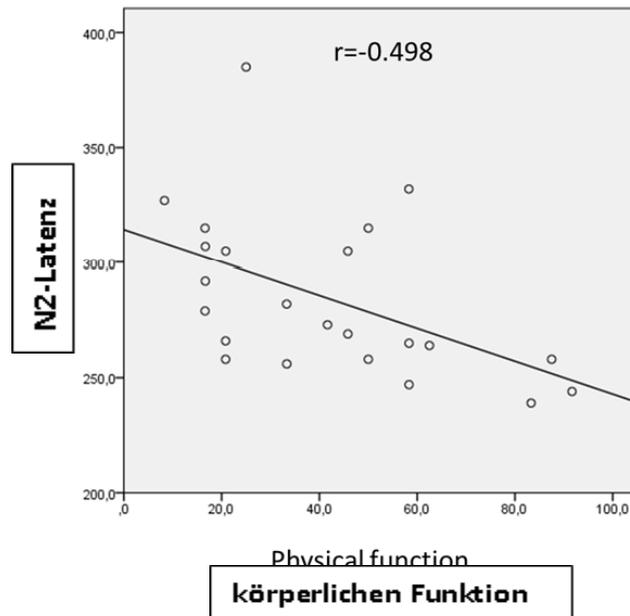


Abbildung 17: Korrelationsanalyse zwischen N2-Latenz und körperlichen Funktion. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation beider Parameter.

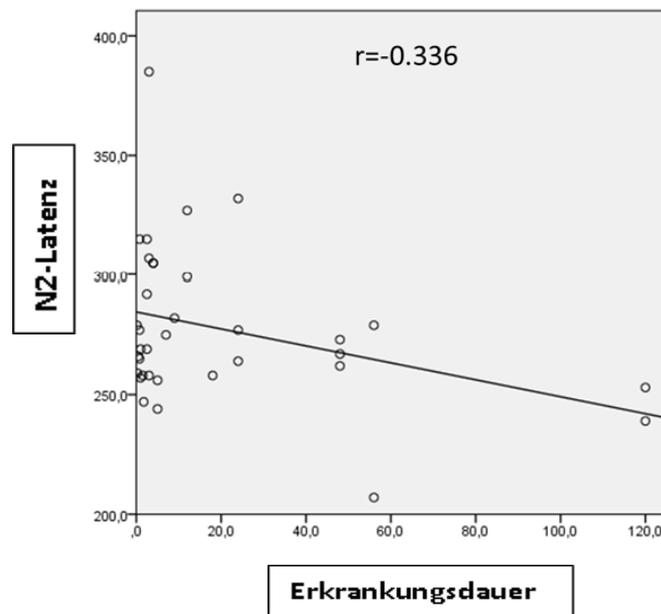


Abbildung 18: Korrelationsanalyse zwischen N2-Latenz und der Krankheitsdauer. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation beider Parameter.

3.8 Differenzierung zwischen inflammatorischen und mechanischen Entstehungsmechanismen der Wurzelläsion

MRT-negative Patienten, bei denen eine entzündliche Genese angenommen wurde, konnten nur eingeschränkt rekrutiert werden. Von den insgesamt 38 Radikulopathie-Patienten wiesen sechs Patienten keine sichtbare Kompression durch einen Bandscheibenvorfall im MRT auf und konnten somit in die MRT-negative Patientenkohorte eingeschlossen werden. Aufgrund der geringen Größe dieser Patientenkohorte konnte eine Differenzierung von entzündlichen und mechanischen Mechanismen in Bezug auf die Ätiologie der Nervenwurzelschädigung nicht erfolgen.

In der MRT-positiven Gruppe konnte bei 25% der 32 Patienten eine entzündliche Begleitreaktion der Nervenwurzel nachgewiesen werden (STIR-Sequenz). Diese Subgruppe unterschied sich jedoch nicht signifikant von der übrigen Gruppe (Ergebnisse nicht präsentiert).

Im Vergleich zeigten sich keine Unterschiede in LEP-Amplituden und Latenzen zwischen MRT-negativen und MRT-positiven Patienten. Bei drei von sechs MRT-negativen Patienten zeigten sich signifikante LEP-Veränderungen. Diese drei Patienten berichteten alle über Jahre zurückliegende Bandscheibenvorfälle. In Tabelle 4 sind die LEP-Daten und klinischen Parameter dieser drei MRT-negativen Patienten dargestellt.

Patient	1	3	5
Betroffene N2	278	299	
Betroffene P2	441	373	
Betroffene N2/P2	15,72	11,208	0
Gesunde N2	247	253	256
Gesunde P2	448	373	375
Gesunde N2/P2	12,4	11,6	27,1
N2-Latenz-Differenz (%)	12,6	18,2	
N2/P2-Amplituden-Differenz (%)	26,6	-3,6	-100
Betroffenes Dermatome	S1 rechts	S1 links	S1 rechts
NRS	3	5	4,5
Laserschmerzbewertung	4,9	2,4	0,9
Schweregradwert	2	2	3
Hypästhesien	S1-Dermatom	Dermatom S1 für Berührungen und Kältereize	Dermatom S1
Paresen	-	-	moderate Fußheberparese
Lasègue-Test	+	+	-

Tabelle 4: Originaldaten von MRT-negativen Patienten mit LEP-Veränderungen: Grau unterlegte Werte zeigen statistisch relevante Latenz- und Amplitudendifferenzen zwischen betroffenen und kontralateralen Dermatome an. Hierbei entspricht:

- eine positive Latenzdifferenz einer Latenzverlängerung,
- eine negative Latenzdifferenz einer Latenzverkürzung,
- eine positive Amplitudendifferenz einer Amplitudenerhöhung,
- eine negative Amplitudendifferenz einer Amplitudenreduktion.

Patient 1 zeigte eine Zunahme der N2-Latenz. Dieser Patient hatte in seiner Vergangenheit einen Bandscheibenvorfall auf Höhe L4/5 im Jahre 1978 und einen Bandscheibenvorfall auf Höhe L5/S1, der operativ versorgt wurde.

Eine Zunahme der N2-Latenz wurde auch bei Patient 3 nachgewiesen. Der Patient berichtete über einen zurückliegenden Bandscheibenvorfall auf Höhe L5/S1, der vor vier Jahren operativ behandelt wurde.

Bei Patient 5 ließ sich keine LEP-Amplitude mehr nachweisen. Anamnestisch litt der Patient im Jahr 1996 an einem Bandscheibenvorfall in Höhe L4/5, welcher operativ therapiert

wurde, und vier Jahre später an einem weiteren Bandscheibenvorfall, der konservativ behandelt wurde.

Die Daten der Patienten ohne signifikante LEP-Veränderungen sind in der folgenden Tabelle 5 dargestellt.

Patient	2	4	6
Betroffene N2	253	263	260
Betroffene P2	439	412	446
Betroffene N2/P2	10,65	31,25	12,79
Gesunde N2	267	267	246
Gesunde P2	434	396	437
Gesunde N2/P2	7,2	24,4	9,2
N2-Latenz-Differenz (%)	-5,2	-1,5	5,7
N2P2-Amplituden-Differenz (%)	48,3	27,9	39,2
Betroffenes Dermatom	S1 links	S1 rechts	L5 links
NRS	2	4	2
Laserschmerzbewertung	8,4	2,2	5,2
Schweregradwert	1	1	2
Hypästhesien	lateralen Fußrand	S1-Dermatom	L5 links-Dermatom
Paresen	-	-	-
Lasègue-Test	-	-	+

Tabelle 5: Originaldaten von MRT-negativen Patienten ohne LEP-Veränderungen:

Patient 2 hatte keine Vorgeschichte zu Bandscheibenvorfällen. Ihr MRT zeigte eine aktive Osteochondrose auf Höhe L5/S1, passend dazu klagte sie über Schmerzen bei Belastung der Wirbelsäule und berichtete über Schmerzen, welche vom Rücken in den Fuß ausstrahlten.

Patient 4 hatte ebenfalls keine Vorgeschichte zu Bandscheibenvorfällen. Sie wies eine Hypästhesie im S1-Dermatom auf.

Patient 6 zeigte ein normales LEP. In der klinisch-neurologischen Untersuchung der Patientin präsentierte sie eine Hypästhesie im Dermatom L5 links und einen positive Lasègue-Test. In ihrer Vorgeschichte war ein Bandscheibenvorfall vor 15 Jahren bekannt.

4 Diskussion

Die Ableitungen der Laser-evozierten Potenziale der Radikulopathiepatienten ähnelten bezüglich Amplituden und Latenzen betroffener Dermatome im Mittel denen, der gesunden kontralateralen Dermatome. Das Gleiche galt für den Vergleich zwischen den LEP-Aufnahmen der betroffenen Dermatome von Radikulopathiepatienten zu den Aufnahmen der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse der Gruppenanalyse lassen darauf schließen, dass LEPs nicht zur Identifizierung von Läsionen schmerzleitender Nervenfasern bei schmerzhafter Radikulopathie geeignet sind. Obwohl 84% der Patienten einen Bandscheibenvorfall im MRT aufwiesen, zeigten sich lediglich bei 58% der Patienten LEP-Amplitudenveränderungen und bei 32% der Patienten Veränderungen der LEP-Latenzen. Daher korrelierten sichtbare Bandscheibenherniationen nicht mit LEP-Veränderungen.

Des Weiteren korrelierten die neurologischen Symptome nicht mit der Schmerzintensität. Somit scheinen sich Paresen und Sensibilitätsstörungen unabhängig von der Schmerzintensität zu entwickeln.

Der oben geschilderte direkte Vergleich zwischen Patienten und Kontrollen auf Gruppenebene wies zwar keine Unterschiede auf, jedoch konnten intraindividuelle Korrelationen von LEP-Aufzeichnungen, klinischen Parametern und sensorischen Phänomenen gefunden werden. Dadurch konnten Erkenntnisse zu möglichen pathophysiologischen Mechanismen gewonnen werden.

4.1 Veränderungen der N2/P2-Amplitude

Bereits 2007 beschrieben Quante et al. LEP-Amplituden-Reduktionen als Korrelat für mechanische Nervenwurzelkompression, die durch Reduktion neuronaler Impulssynchronisation einen Leitungsblock induzieren und so zu einem postsynaptischen Amplitudenverlust führen (Quante et al., 2007). Quante et al. konnten bei 54 Radikulopathiepatienten eine Assoziation zwischen einem vollständigen Verlust der N2/P2-Amplitude und einem schlechten klinischen Outcome zeigen (Quante et al., 2010). Passend dazu wiesen drei Patienten dieser Arbeit, deren LEP-Amplitude im EEG vollständig aufgehoben war, einen hohen klinischen Schweregrad mit Paresen auf. Die restlichen 35 Patienten, bei denen die LEP-Amplitude nicht vollständig aufgehoben war, präsentierten sich mit einem niedrigeren klinischen Schweregrad und nur wenige dieser Patienten wiesen Paresen auf.

Dementsprechend waren LEPs in dieser überwiegend mild betroffenen Patientenkohorte nicht geeignet, um den Schweregrad der Schädigung abzuschätzen. Möglicherweise sinkt die LEP-Amplitude mit dem Fortschreiten der Nervenwurzelschädigung und der Chronizität der Erkrankung bis hin zu ihrem kompletten Verlust.

Eine Zunahme der Amplitude konnte bei neun Patienten beobachtet werden, die sich insgesamt in einem frühen Erkrankungsstadium befanden und unter einem signifikant höheren klinischen Schweregrad litten. Eine Zunahme der N2/P2-Amplitude korrelierte zudem mit einer in der QST detektierten PinPrick Hyperalgesie, was auf eine gesteigerte Übertragung und Verarbeitung von Schmerzsignalen hinwies. In vorangegangenen Studien zu Laser-evozierten Potenzialen bei Patienten mit Migräne und Fibromyalgie wurde ein Amplituden-Inkrement als Zeichen einer zentralen Sensibilisierung bei erhaltener Integrität der somatosensorischen Bahnen gewertet (Garcia-Larrea, 2012).

4.2 Veränderungen der N2-Latenz

Eine Zunahme der N2-Latenz spricht für einen demyelinisierenden Prozess der nozizeptiven A δ -Fasern (Bromm et Treede, 1991; Quante et al., 2010).

Bereits Vorgängerstudien zu Laser-evozierten Potenzialen bei Radikulopathiepatienten beschrieben eine größere Relevanz der Latenzveränderungen gegenüber Amplitudenveränderungen u.a. in Bezug auf das Patienten-Outcome. So berichteten Quante et al., dass eine N2-Latenz-Veränderung mit einem schlechten klinischen Outcome verbunden sei (Quante et al., 2010).

In dieser Studie korrelierte die Zunahme der N2-Latenz signifikant mit der empfundenen Schmerzintensität, der Erkrankungsdauer, des klinischen Schweregrades und dem daraus resultierenden funktionellen Status des Patienten. Dementsprechend könnte eine lang andauernde Kompression der Nervenwurzel zu einer irreversiblen Schädigung des Nervengewebes, insbesondere einer Demyelinisierung führen.

Interpretationen zu früher beschriebenen Radikulopathien stehen damit im Einklang (Lorenz et al, 1996; Quante et al., 2007).

4.3 Zusammenhang zwischen der Quantitativ sensorischen Testung und LEP-Ergebnissen

Die Quantitativ sensorische Testung zeigte bei den Radikulopathiepatienten eine reduzierte Wahrnehmungsschwelle für Kälte-, Berührungs- und Vibrationsreize. Alle genannten Parameter werden mithilfe myelinisierter A-Fasern übertragen (Baron et Treede, 2007), sodass eine Schädigung dieser Fasern vermutet werden kann. Dagegen war die Funktion der unmyelinisierten C-Faser-Qualitäten nicht beeinträchtigt (Maier et al., 2010). Eine Demyelinisierung der dicken Nervenfasern ist folglich der vorherrschende Schädigungsmechanismus bei Radikulopathien, was durch die QST-Ergebnisse bestätigt wurde.

Es wurde zusätzlich eine Untergruppenanalyse von LEPs der Patienten mit normalen und abnormalen Vibrations- und Kälteerkennungsschwellen durchgeführt.

Da bei mehr als der Hälfte der Patienten eine abnorme Vibrationsdetektion in der QST eruiert wurde, ist anzunehmen, dass die dick myelinisierten A β -Fasern bei diesen Patienten durch die Nervenwurzelkompression geschädigt wurden. Ebenfalls ließ die reduzierte Kälteerkennungsschwelle auf eine Läsion der kältevermittelnden A δ -Fasern schließen.

Da Korrelationsanalysen zu Latenz- und Amplitudenveränderungen von Patienten mit abnormer VDT im Vergleich zu Patienten mit normaler VDT keine signifikanten Unterschiede zeigten, war kein Zusammenhang zwischen dem Funktionsverlust von A β -Fasern und dem Verlust der Nervenfasernfunktion von hitzevermittelnden A δ -Fasern nachweisbar. Gleiches galt für die Schädigung kältevermittelnder A δ -Fasern.

Dementsprechend verlief die Schädigung der A δ -Fasern, die für die Vermittlung von Hitzeschmerz verantwortlich sind, unabhängig von dem Funktionsverlust von A β -Fasern und kältevermittelnden A δ -Fasern. Die Schädigung Hitzeschmerz-vermittelnder A δ -Fasern konnte mittels LEPs detektiert werden, da der Laserreiz selektiv die A-Mechano-Heat (AMH) Typ II A δ -Faserunterklasse (Treede et al., 1995) aktivierte. Jedoch vermögen LEPs keine Aussagen zu dem Funktionszustand kältevermittelnder A δ -Fasern und vibrationsvermittelter A β -Fasern zu treffen. Somit können die im QST gemessenen Pathologien mittels LEP nicht bestätigt werden. Für die Messung von A δ -Faserunterklassen bei schmerzhaften Radikulopathien fehlt derzeit noch ein standardisiertes und validiertes elektrophysiologisches Untersuchungsverfahren.

Die Diskrepanz der Schädigung unterschiedlicher Nervenfaserklassen blieb somit ungeklärt. Gleiches gilt für die fehlende Korrelation zwischen dem Verlust der Funktion der A δ -Fasern

und kältevermittelnden A β -Fasern sowie den wärmevermittelnden A δ -Fasern. Vermutlich werden dick-myelinisierte Fasern wie A β -Fasern früh durch Nervenwurzelkompressionen beeinflusst, wohingegen dünn-myelinisierte hitzevermittelnde A δ -Fasern eher im weiteren Verlauf einer Radikulopathie geschädigt werden.

Amplitudenveränderungen korrelierten am besten mit dem Ausmaß der PinPrick-evozierten Empfindungen, die über mechanosensitive A δ -Fasern geleitet werden. Die im QST-Protokoll relevanten Parameter zur Detektion einer PinPrick-*Hypalgesie* oder PinPrick-*Hyperalgesie* sind MPT und MPS. Dies beweist die Korrelation der N2/P2-Amplitude mit den sensorischen Eigenschaften im betroffenen Dermatom, die in der QST detektiert wurden (Rolke et al., 2006):

- 13 Patienten wiesen eine Abnahme der N2/P2-Amplitude auf. Die Abnahme der N2/P2-Amplitude war mit einer PinPrick-*Hypalgesie* assoziiert und sprach für eine Schädigung der A δ -Fasern (Quante et al., 2010). Dieser Zusammenhang steht mit vorangegangenen Studien im Einklang, die bei Läsionen mit sensorischen Defiziten wie PinPrick-*Hypalgesie* eine LEP-Amplitudenabnahme beobachteten (Treede et al., 2003).
- Neun Patienten wiesen eine Zunahme der N2/P2-Amplitude auf und befanden sich in einem frühen Stadium der Erkrankung (im Mittel 3,8 Monate vs. 23,9 Monate im restlichen Patientenkollektiv). Die Zunahme der N2/P2-Amplitude war mit einer PinPrick-*Hyperalgesie* verbunden. Zudem wiesen Patienten mit einer LEP-Amplitudenzunahme einen signifikant höheren klinischen Schweregrad verglichen mit Patienten ohne Amplitudenänderungen auf. Dieser Zusammenhang ist von besonderer Bedeutung, denn die klinische Beeinträchtigung von Radikulopathie-Patienten in frühen Krankheitsstadien muss somit nicht notwendigerweise mit einem Funktionsverlust schmerzleitender Nervenfasern assoziiert sein. Eine Zunahme der LEP-Amplitude des betroffenen Dermatoms weist vielmehr auf eine gesteigerte Übertragung und Verarbeitung von Schmerzsignalen hin. Die Integrität der schmerzleitenden Nervenfasern und des spinothalamischen Traktes ist dabei intakt. Zunahmen von LEP-Amplituden deuteten auf Prozesse zentraler Verstärkung hin.

Somit könnten LEP-Aufnahmen dafür genutzt werden, den funktionellen Status des nozizeptiven Systems einzuschätzen und zwischen der Degeneration neuronaler Systeme und Prozessen zentraler Sensibilisierung zu unterscheiden.

4.4 Abhängigkeit der Ergebnisse von der klinischen Ausprägung der Beschwerden

Obwohl alle an der Studie teilnehmenden Patienten an Rückenschmerzen litten, konnte eine Beeinträchtigung der A δ -Fasern mittels LEP nicht zuverlässig nachgewiesen werden. Der wahrscheinlichste Grund hierfür war die milde klinische Betroffenheit der gesamten Patientenkohorte. Somit scheint der Schmerz selbst ein unzureichender Indikator für die Schwere der Nervenwurzelkompression zu sein. Garcia-Larrea und Treede et al. wiesen bereits darauf hin, dass LEPs eine Läsion des nozizeptiven Signalweges und nicht den Schmerz selbst reflektieren (Garcia-Larrea, 2012; Treede et al., 2003).

In den dermatombezogenen Subgruppenanalysen zeigte sich lediglich in der Kohorte „betroffenes Dermatome L5 links“ eine signifikante N2/P2-Amplitudenabnahme und eine N2-Latenz-Verlängerung im Vergleich zur gesunden kontralateralen Seite.

Diese Patientengruppe hatte den höchsten Anteil an Paresen und dementsprechend auch den höchsten klinischen Schweregrad. Aufgrund dieser Erkenntnis scheinen LEPs besonders für Patienten mit klinisch relevanten Defiziten, für welche eine Indikation zur operativen Behandlung des Bandscheibenvorfalles besteht, anwendbar zu sein. Sie könnten bei diesem Patientenkollektiv zur objektiven Dokumentation der Beeinträchtigung der A δ -Faser-Funktion genutzt werden.

Insbesondere bei Patienten mit unklarer Indikation zur Bandscheibenoperation, könnte die Anwendung von Laser-evozierten Potenzialen die Behandlungsoptionen von Radikulopathien beeinflussen und leiten.

4.5 Bedeutung MRT-negativer Patienten

Die Rekrutierung von MRT-negativen Patienten erwies sich als besonders schwierig. Aufgrund der geringen Anzahl MRT-negativer Patienten und der damit einhergehenden Einschränkung der Analysen, konnten keine Unterschiede in den LEP-Aufnahmen zwischen MRT-positiven und MRT-negativen Patienten ermittelt werden. Dementsprechend konnte keine Differenzierung von entzündlichen und mechanischen Mechanismen in Bezug auf die Ätiologie der Nervenwurzelbeschädigung erfolgen.

Die höhere Auflösung moderner MRTs und die verbesserten bildgebenden Techniken lassen bereits sehr kleine Veränderungen im Bereich der Bandscheibe erkennen und können einen wahrscheinlichen Grund für die erschwerte Rekrutierung MRT-negativer Patienten darstellen. Bei der Hälfte der MRT-negativen Patienten zeigten sich jedoch signifikante LEP-Veränderungen. Auffällig war dabei, dass diese Patienten von einer früheren mechanischen Nervenwurzelkompression durch Bandscheibenvorfälle berichteten. Zwei der Patienten wiesen eine Verlängerung der LEP-Latenz und ein Patient einen kompletten Verlust der LEP-Amplitude auf. Sowohl der komplette Amplitudenverlust als auch eine Latenzverlängerung im abgeleiteten LEP sind mit einer schlechten Prognose und einem höheren klinischen Schweregrad assoziiert (Quante et al., 2010). LEP-Veränderungen in der MRT-negativen Gruppe scheinen somit durch chronische irreversible Nervenwurzelschäden infolge früherer mechanischer Kompressionen verursacht worden zu sein. Möglicherweise wurde im MRT aufgrund von vorhandenen Bandscheibendegenerationen keine Nervenwurzelkompression mehr festgestellt.

Folglich könnten entzündliche Mechanismen bei der Verursachung von LEP-Veränderungen in dieser speziellen Untergruppe eine untergeordnete Rolle gespielt haben.

4.6 Studienlimitationen

Es konnten im Mittel keine signifikanten LEP-Latenz- und Amplitudendifferenzen zwischen betroffenen und nicht betroffenen Nervenwurzeln dargestellt werden. Der niedrige klinische Schweregrad der gesamten Patientenkohorte könnte hierfür ursächlich sein. Insgesamt litten nur acht von 38 Patienten unter einer Parese, die durch die neurologische Untersuchung aufgedeckt wurde.

In dieser Arbeit waren die Patienten mit L5-Radikulopathie im Vergleich zu Patienten mit S1-Radikulopathie klinisch stärker betroffen. Sie präsentierten häufiger Paresen. Es wurde lediglich bei diesen Patienten mit L5 links-Radikulopathie eine statistisch signifikante N2/P2-Amplitudenabnahme und eine N2-Latenzverlängerung ermittelt. Hierzu passend ist eine positive Korrelation zwischen zunehmender N2-Latenz und klinischem Schweregrad. Bei mittel bis schwer betroffenen Radikulopathiepatienten scheinen LEPs ein vielversprechendes, zusätzliches Diagnostikum darzustellen.

Die Heterogenität der klinischen Betroffenheit der Patienten ist anzunehmender Weise der wichtigste Faktor für die fehlenden LEP-Veränderungen in der gesamten Patientenkohorte. Entsprechend besteht die Möglichkeit eines Selektionsbias.

In dieser Arbeit wurden bei den Radikulopathiepatienten keine Nervenleituntersuchungen und Elektromyografien durchgeführt. Laut der aktuellen Leitlinien werden diese zusätzlichen Untersuchungen zur Diagnostik radikulärer Läsionen nicht empfohlen (Kreiner et al., 2014).

Um ausgeprägte Beeinflussung der LEP-Ergebnisse zu vermeiden, wurden Patienten, die am Tag der Testung starke Opioide der Stufe 3 nach WHO zu sich nahmen, aus der Studie ausgeschlossen. Eingeschlossene Patienten hatten in ihrer Hausmedikation u.a. Nicht-Steroidale Antirheumatika (NSAR), niederpotente Opioide wie Tramadol, sowie Antidepressiva und Antikonvulsiva wie Pregabalin und Gabapentin, die kein Ausschlusskriterium darstellten. Eine mögliche Beeinflussung dieser Medikamente auf die LEP-Ergebnisse ist möglich.

5 Schlussfolgerung

Bei milder klinischer Betroffenheit ist die Verwertbarkeit Laser-evozierter Potenziale als Diagnoseverfahren bei Radikulopathiepatienten eingeschränkt. Sobald eine schwere klinische Symptomatik, wie beispielsweise das Vorhandensein von Paresen, fehlt, sind LEP-Veränderungen nicht geeignet, den Schmerz als solches zu veranschaulichen. Dies steht im Einklang mit früheren Arbeiten, die LEPs nicht als direktes Maß für die subjektive Schmerzwahrnehmung, sondern vielmehr als Hinweis auf zugrunde liegende Mechanismen ansehen (Treede et al., 2003; Garcia-Larrea, 2012).

Während der ersten Monate der Nervenwurzelkompression könnte eine LEP-Amplitudenzunahme auf zentrale Sensibilisierungsprozesse hinweisen.

Die Deutung der N2/P2-Amplitudenabnahme kann nur für diagnostische Entscheidungen verwendet werden, wenn die Amplitude vollständig oder beinahe vollständig verschwunden ist.

Eine N2-Latenzverlängerung weist auf eine ausgeprägte Nervenwurzelschädigung hin, was mit der Abnahme der körperlichen Funktion, einem höheren klinischen Schweregrad-Wert und einer höheren subjektiven Schmerzintensität korreliert.

Bei Patienten mit ausgeprägten radikulären Symptomen, wie dem Vorhandensein von Paresen, könnten LEPs zur Differenzierung zwischen einer moderaten und einer schweren Nervenwurzelkompression genutzt werden.

6 Zusammenfassung

Laser-evozierte Potenziale dienen als nicht invasives Verfahren zur selektiven Beurteilung der Nervenfasernfunktion von dünn myelinisierten A δ - und unmyelinisierten C-Fasern. Vorangegangene Studien zu Laser-evozierten Potenzialen bei Radikulopathie-Patienten zeigten eine reduzierte Amplitude und eine Latenzverlängerung im abgeleiteten Elektroenzephalogramm der betroffenen Seite im Vergleich zur gesunden Seite.

Die vorliegende Studie untersuchte Laser-evozierte Potenziale von 38 Patienten mit schmerzhafter Radikulopathie der Nervenwurzeln L5 oder S1, sowie 20 gesunde, alters- und gewichtsangepasste Probanden in den Dermatomen L5 und S1 beidseits. Für die Nervenfasermessung erfolgte die Abgabe von Infrarotlaser-Reizen in jedes der vier Testareale, die über eine Stimulation oberflächlicher Nozizeptoren zur Aktivierung von A δ - und C-Fasern führen. Der subjektiv empfundene Schmerz wurde anhand der Numerischen Rating-Skala vom Patienten bewertet. Es wurde eine Quantitativsensorische Testung durchgeführt und krankheitsspezifische Daten mittels Fragebögen und Funktionsanalyse erfasst.

In ihrer Gesamtheit unterschieden sich die Laser-evozierten Potenziale der betroffenen Dermatome in Latenz und Amplitude nicht signifikant von den Laser-evozierten Potenzialen der kontralateralen gesunden Kontrollseite, den ipsilateralen benachbarten Dermatomen, sowie den Dermatomen der gesunden Probanden. Bei einer Subgruppen-Analyse von Patienten mit L5 links-Radikulopathie, die vermehrt unter Paresen litten und klinisch schwerer betroffen waren, zeigte sich eine reduzierte Amplitude und eine signifikant verlängerte N2-Latenz. Latenzveränderungen Laser-evozierter Potenziale wiesen auf eine ausgeprägte Nervenwurzelschädigung hin, die mit einer Verschlechterung der körperlichen Funktionsfähigkeit, mit einer schweren klinischen Betroffenheit und Schmerzen einherging. Hingegen sind Veränderungen der N2/P2-Amplitude nur dann von klinischer Relevanz, wenn die Amplitude komplett oder nahezu vollkommen verschwunden ist.

Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass Laser-evozierte Potenziale nicht geeignet sind Nervenfaserschäden oder Schmerzen bei Patienten mit milder klinischer Symptomatik zu detektieren. Bei Patienten mit ausgeprägten radikulären Symptomen, wie Paresen, können Laser-evozierte Potenziale zwischen einer moderaten und einer schweren Nervenwurzelkompression differenzieren.

Literaturverzeichnis

- Backonja, M.-M., Walk, D., Edwards, R. R., Sehgal, N., Moeller-Bertram, T., Wasan, A., Irving, G., Argoff, C., Wallace, M. (2009): Quantitative sensory testing in measurement of neuropathic pain phenomena and other sensory abnormalities. *The Clinical Journal of Pain*, 25, 641–647
- Baron, R. (2000): Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *The Clinical Journal of Pain*, 16, 12–20
- Baron, R. (2006): Mechanisms of disease: neuropathic pain--a clinical perspective. *Nature Clinical Practice. Neurology* 2, 95–106
- Baron, R., Binder, A., Attal, N., Casale, R., Dickenson, A. H., Treede, R.-D. (2016): Neuropathic low back pain in clinical practice. *European Journal of Pain*, 20, 861–873
- Baron, R., Binder, A., Wasner, G. (2010): Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological PTE mechanisms, and treatment. *The Lancet Neurology*, 9, 807-819
- Baron, R., Tolle, T. R. (2009): Schmerz und QST: "messen, was messbar ist". *Der Schmerz*, 23, 5–6, Berlin, Germany
- Baron, R., Treede, R-D (2007): Diagnostik neuropathischer Schmerzen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 132, 2139–2144
- Baumgartner, U. (2010): Nozizeptives System. Nozizeptoren, Fasertypen, spinale Bahnen und Projektionsareale. *Der Schmerz*, 24, 105–113, Berlin, Germany
- Behrends, J., Bischofberger, J., Deutzmann, R. (2012): *Duale Reihe Physiologie. 2., aktualisierte Auflage.* Thieme, Stuttgart
- Bogduk, N. (2009): On the definitions and physiology of back pain, referred pain, and radicular pain. *Pain*, 147, 17–19
- Bouhassira D., Lantéri-Minet, M., Attal N., Laurent B., Touboul C. (2008): Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*, 136, 380–387
- Bromm, B., Jahnke, M. T., Treede, R.-D. (1984): Responses of human cutaneous afferents to CO2 laser stimuli causing pain. *Experimental Brain Research*, 55, 158-166
- Bromm, B., Treede, R.D. (1991): Laser evoked cerebral potentials in the diagnosis of cutaneous pain sensitivity. *Revue Neurologique*, 147, 625–643, Paris
- Cornefjord, M., Sato, K., Olmarker, K., Rydevik, B., Nordborg, C. (1997): A model for chronic nerve root compression studies. Presentation of a porcine model for controlled, slow-onset

compression with analyses of anatomic aspects, compression onset rate, and morphologic and neurophysiologic effects. *Spine*, 22, 946–957

- 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. *Clinical Neurophysiology*, 119, 1705–1719
- Cruccu, G., Truini, A. (2010): Neuropathic pain and its assessment. *Surgical Oncology*, 19, 149–154
- Deyo, R.A., Weinstein, J.N. (2001): Low Back Pain. *The New England Journal of Medicine*, 344, 363-370
- Di Stefano, G., La Cesa, S., Biasiotta, A., Leone, C., Pepe, A., Cruccu, G., Truini, A. (2012): Laboratory tools for assessing neuropathic pain. *Journal of the Neurological Sciences*, 33, 5-7
- Fardon, D.F., Williams, A.L., Dohring, E.J., Murtagh, F.R., Gabriel Rothman, S.L., Sze, G.K. (2014): Lumbar disc nomenclature: version 2.0: recommendations of the combined task forces of the North American Spine Society, the American Society of Spine Radiology and the American Society of Neuroradiology. *The Spine Journal*, 14, 2525–2545
- Fisher, M.A. (2002): Electrophysiology of radiculopathies. *Clinical Neurophysiology*, 113, 317–335
- Freynhagen, R., Baron, R., Gockel, U., Tolle, T.R. (2006): painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Current Medical Research and Opinion*, 22, 1911–1920
- Garcia-Larrea, L. (2012): Objective pain diagnostics: clinical neurophysiology. *Neurophysiologie Clinique/ Clinical Neurophysiology*, 42, 187–197
- Garfin, S.R., Rydevik, B., Lind, B., Massie, J. (1995): Spinal nerve root compression. *Spine*, 20, 1810–1820
- Greffrath, W., Baumgartner, U., Treede, R.-D. (2007): Peripheral and central components of habituation of heat pain perception and evoked potentials in humans. *Pain*, 132, 301–311
- Haanpaa, M., Attal, N., Backonja, M., Baron, R., Bennett, M., Bouhassira, D., Cruccu, G., Per Hansson, P., Jennifer A. Haythornthwaite, J.A., Iannetti, G.D., Jensen, T.S., Kauppilam, T., Nurmikko, T.J., Rice, A.S.C., Rowbotham, M., Serra, J., Sommer, C., Smith, B.H., Treede, R.-T. (2011): NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*, 152, 14–27

- Hoheisel, U., Reuter, R., de Freitas, M.F., Treede, R.-D., Mense, S. (2013): Injection of nerve growth factor into a low back muscle induces long-lasting latent hypersensitivity in rat dorsal horn neurons. *Pain*, 154, 1953–1960
- 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. *European Journal of Pain*, 17, 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. *European Journal of Pain*, 20, 377–385
- Hüllemann, P., Watfeh, R., Shao, Y.Q., Nerdal, A., Binder, A., Baron, R. (2015): Peripheral sensitization reduces laser-evoked potential habituation. *Neurophysiologie Clinique/ Clinical Neurophysiology*, 45, 457–467
- Ito, T., Takano, Y., Yuasa, N. (2001): Types of lumbar herniated disc and clinical course. *Spine*, 26, 648–651
- Jensen, T. S., Baron, R. (2003): Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain*, 102, 1–8
- Jensen, T. S., Baron, R., Haanpaa, M., Kalso, E., Loeser, J.D., Rice, A.S.C., Treede, R.- D. (2011): A new definition of neuropathic pain. *Pain*, 152, 2204–2205
- Kaplan, W., Wirtz, V.J., Mantel-Teeuwisse, A., Stolk, P., Duthey, B., Laing, R. (2013): Priority medicines for Europe and the World. World Health Organization, Geneva, Switzerland
- Kohlmann, T., Raspe, H. (1996): Hannover Functional Questionnaire in ambulatory diagnosis of functional disability caused by backache. *Die Rehabilitation*, 35, I-VIII, Stuttgart
- Kreiner, D.S., Hwang, S.W., Easa, J.E., Resnick, D.K., Baisden, J.L., Bess, S., Cho, C.H., DePalma, M.J., Dougherty, 2nd P., Fernand, R., Ghiselli, G., Hanna, A.S., Lamer, T., Lisi, A.J., Mazanec, D.J., Meagher, R.J., Nucci, R.C., Patel, R.D., Sembrano, J.N., Sharma, A.K., Summers, J.T., Taleghani, C.K., Tontz, Jr W.L., Toton, J.F. (2014): North American Spine S. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of lumbar disc herniation with radiculopathy. *The Spine Journal*, 14, 180–191
- Lai, J., Hunter, J.C., Porreca, F. (2003): The role of voltage-gated sodium channels in neuropathic pain. *Current Opinion in Neurobiology*, 13, 291–297

- Lorenz, J., Hansen, H.C., Kunze, K., Bromm, B. (1996): Sensory deficits of a nerve root lesion can be objectively documented by somatosensory evoked potentials elicited by painful infrared laser stimulations: a case study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 61, 107–110
- Magnussen, L., Strand, L.I., Lygren, H. (2004): Reliability and validity of the back performance scale: observing activity limitation in patients with back pain. *Spine*, 29, 903–907
- Mahn, F., Hulleman, P., Gockel, U., Brosz, M., Freynhagen, R., Tolle, T. R., Baron, R. (2011): Sensory symptom profiles and co-morbidities in painful radiculopathy. *PloS one*, 6, Issue 5, 1-7
- Maier, C., Baron R., Tolle, T.R., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Gierthmuhlen, J., Flor, H., Geber, C., Hugel, V., Krumova, E.K., Landwehrmeyer, G.B., Magerl, W., Maihofner, C., Richter, H., Rolke, R., Scherens, A., Schwarz, A., Sommer, C., Tronnier, V., Uceyler, 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, 439-450
- McCarron, R. F., Wimpee, M. W., Hudkins, P. G., Laros, G. S. (1987): The inflammatory effect of nucleus pulposus. A possible element in the pathogenesis of low-back pain. *Spine*, 12, 760–764
- Merskey, H., Bogduk, N. (1994): Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms. 209-2014, IASP Press, Seattle
- Otani, K., Arai, I., Mao, G.P., Konno, S. (1999): Nucleus pulposus-induced nerve root injury: relationship between blood flow and nerve conduction velocity. *Journal of Neurosurgery*, 45, 614–619
- Postacchini, F. (2001): Lumbar disc herniation: a new equilibrium is needed between nonoperative and operative treatment. *Spine*, 26, 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, 57–68
- Quante, M., Hauck, M., Gromoll, M., Hille, E., Lorenz, J. (2007): Dermatome laser-evoked potentials: a diagnostic approach to the dorsal root. Norm data in healthy volunteers and changes in patients with radiculopathy. *The European Spine Journal*, 16, 943–952

- Quante, M., Lampe, F., Hauck, M., Bromm, B., Hille, E., Lorenz, J. (2003): Laserevozierte Potentiale: der diagnostische Zugang zur Hinterwurzel. *Der Orthopäde*, 32, 852–858
- Quante, M., Lorenz, J., Hauck, M. (2010): Laser-evoked potentials: prognostic relevance of pain pathway defects in patients with acute radiculopathy. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, The European Spine Journal*, 19, 270–278
- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tolle, T.R., Treede, R.-D., Beyer, A., Binder, A., Birbaumer, N., Birklein, F., Botefur, I.C., Braune, S., Flor, H., Huge, V., Klug, R., Landwehrmeyer, G.B., Magerl, W., Maihofner, 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, 231–243
- Rydevik, B., Brown, M.D., Lundborg, G. (1984): Pathoanatomy and pathophysiology of nerve root compression. *Spine*, 9, 7–15
- Scaia, V., Baxter, D., Cook, C. (2012): The pain provocation-based straight leg raise test for diagnosis of lumbar disc herniation, lumbar radiculopathy, and/or sciatica: a systematic review of clinical utility. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, 25, 215–223
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U. (2018): PROMETHEUS Kopf, Hals und Neuroanatomie. 1801 Illustrationen, 123 Tabellen. Unter Mitarbeit von Markus Voll und Karl Wesker. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Thieme, Stuttgart
- Tambekar, N., Sabnis, S., Phadke, A., Bedekar, N. (2016): Effect of Butler’s neural tissue mobilization and Mulligan’s bent leg raise on pain and straight leg raise in patients of low back ache. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, 20, 280–285
- Treede, R.D. (2010): Das somatosensorische System. In: Schmidt R.F., Lang F., Heckmann M. (Hrsg) *Physiologie des Menschen*, 31. Aufl., S. 272-297, 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, 1630-1635
- Treede, R.-D., Kief, S., Hölzer, T., Bromm, B. (1988): Late somatosensory evoked cerebral potentials in response to cutaneous heat stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 70, 429–441
- Treede, R.-D., Lorenz, J., Baumgärtner, U. (2003): Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Neurophysiologie Clinique/ Clinical Neurophysiology*, 33, 303–314

- Treede, R.-D., Meyer, R.A., Raja, S.N., Campbell, J.N. (1995): Evidence for two different heat transduction mechanisms in nociceptive primary afferents innervating monkey skin. *The Journal of Physiology*, 483, 747–758
- Valeriani, M., Pazzaglia, C., Cruccu, G., Truini, A. (2012): Clinical usefulness of laser evoked potentials. *Neurophysiologie Clinique/ Clinical Neurophysiology*, 42, 345–353
- Vollert, J., Attal, N., Baron, R., Freynhagen, R., Haanpaa, M., Hansson, P., Jensen, T.S., Rice, A., 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, 750–758
- Wellach, I. (2011): *Praxisbuch EEG. Einführung in die Befundung, Beurteilung und Differenzialdiagnose*. Thieme, Stuttgart
- Willis, W.D. (1985): *The pain system: the neural basis of nociceptive transmission in the mammalian nervous system*. Karger, Basel

Anhang

Anhang 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 Potentiale

Laser evozierte Potentiale sind ein in klinischer Forschung und Routine-Diagnostik gängiges Verfahren zur Erfassung der Nervenfasernfunktion von Schmerz- und Temperaturleitenden Nervenfasern, den sogenannten small fibers (dünnen 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) PCgestützt 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 mm), 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. 13cm² 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 Haares 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 Innenknöchel, 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.

(C) Erfassung krankheitsspezifischer Daten mittels Fragebögen und Funktionsanalyse

Sie werden gebeten, verschiedene Fragebögen auszufüllen. Diese erfassen Informationen hinsichtlich Ihres neuropathischen Schmerzes und dessen Symptome, aber auch Informationen zu der Beeinträchtigung Ihres Alltagslebens (Lebensqualität), möglichen Ängsten, möglichen Zeichen einer Depression, Ihrem Schlaf und Funktionsbeeinträchtigung durch Ihre Rückenschmerzen.

Weiterhin werden mit einem Funktionsanalysesystem (Epionics SPINE®) Ihre Beweglichkeit und Ihre Bewegungen untersucht. Hierbei werden bewegliche Analysesensoren mit einem

hautfreundlichem Pflaster auf Ihrem Rücken befestigt und Sie werden aufgefordert im Stehen und im Sitzen bestimmte Bewegungen auszuführen, wie beispielsweise eine Rumpfwendung nach rechts und links oder Vor- und Rückbeugung des Oberkörpers.

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 Aufenthaltsunfallversicherung abgeschlossen. Im Falle eines Wegeunfalls sind Sie verpflichtet, dies der Versicherung und dem Studienarzt unverzüglich anzuzeigen. Es besteht anderenfalls die Gefahr, dass der Versicherungsschutz verloren geht. 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)

Anhang 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

Anhang 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 einhergehen	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 checked="" type="checkbox"/>
------------	--

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

Medikation:	<p>Aktuell (ohne Schmerzmedikation): ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 70%;">Medikament/Dosis:</th> <th style="width: 30%;">Einnahme seit:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table> <p>Vergangene 4 Wochen (andere): ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 70%;">Medikament/Dosis/Grund:</th> <th style="width: 30%;">Einnahmedauer:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table> <p>Aktuelle Schmerzmedikation: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 45%;">Medikament/Dosis</th> <th style="width: 20%;">Einnahme seit:</th> <th style="width: 35%;">Symptom-verbesserung?</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td>ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td>ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td>ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td>ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td>ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>	Medikament/Dosis:	Einnahme seit:																			Medikament/Dosis/Grund:	Einnahmedauer:							Medikament/Dosis	Einnahme seit:	Symptom-verbesserung?			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"/>
Medikament/Dosis:	Einnahme seit:																																														
Medikament/Dosis/Grund:	Einnahmedauer:																																														
Medikament/Dosis	Einnahme seit:	Symptom-verbesserung?																																													
		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"/>																																													

	<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</p> <p>(WDT, CDT, CPT, HPT, MDT, MPT, MPS, VDT)</p>
LEP	<p>L3 kranke Seite 4x <input type="checkbox"/></p> <p>L3 rechts 4x (Normalp) <input type="checkbox"/></p>

Anhang 4 Schmerzbewertungsbogen

Proband

Datum

Stim	S1 re	Stim	L5re	Stim	S1li	Stim	L5li
1		1		1		1	
2		2		5		2	
3		3		3		3	
4		4		4		4	
5		5		5		5	
6		6		6		6	
7		7		7		7	
8		8		8		8	
9		9		9		9	
10		10		10		10	
11		11		11		11	
12		12		12		12	
13		13		13		13	
14		14		14		14	
15		15		15		15	
16		16		16		16	
17		17		17		17	
18		18		18		18	
19		19		19		19	
20		20		20		20	
21		21		21		21	
22		22		22		22	
23		23		23		23	
24		24		24		24	
25		25		25		25	

Temp							
------	--	--	--	--	--	--	--

Anhang 5 QST-Protokoll

Name: _____ Kontrollareal: _____
 Geburtsdatum: _____ Datum: _____ Testareal: _____
 Schmerzlokalisierung: _____ Schmerzstärke vor QST: _____ (0-100)
 Anzahl der Schmerzattacken 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 Missempfindungen
g

Testareal

CDT	WDT	TSL	CPT	HPT
°C	°C	°C	°C	°C
°C	°C	°C	°C	°C
°C	°C	°C	°C	°C

PHS
Anzahl paradoxer Missempfindungen
g

QST - Dokumentationsbogen

MDT; Mechanische Detektionsschwelle (von Frey Haare)

Kontrollareal	Testareal
gespürt / nicht gespürt	gespürt / nicht gespürt
mN	mN

MPT; Mechanische Schmerzschwelle (Pinprick)

Kontrollareal	Testareal
stumpf / piekend	stumpf / piekend
mN	mN

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

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

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

VDT; Vibrationsdetektionsschwelle

Kontrollareal	Testareal
Knochenvorsprung:	
g	g
g	g
g	g

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

a. Sollte ein Reiz mit '100' gerast 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.

Anhang 6 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.

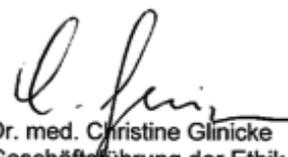
3. Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser Studie verbleibt bei dem Studienleiter und den an der Studie teilnehmenden Ärzten.

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

Anhang 7 Tabellenanhang

		Betroffene N2-Latenz	Betroffene P2-Latenz	Betroffene N2P2-Amplitude	CDT	MDT	VDT	CPT	HPT	MPT	MPS	PPT	
Korrelationsanalyse - Spearman-Rho	Betroffene N2-Latenz	r	1	,429*	-,053	,267	,038	-,015	-,014	-,044	-,087	-,035	-,042
		sig.(2-seitig)		,010	,761	,121	,827	,934	,939	,807	,617	,840	,864
	Betroffene P2-Latenz	r	,429*	1	,090	,058	-,055	,128	,155	-,015	-,096	,053	-,219
		sig.(2-seitig)	,010		,606	,739	,753	,462	,381	,935	,582	,762	,369
	Betroffene N2P2-Amplitude	r	-,053	,090	1	,032	,023	,002	-,167	,013	,402*	,379*	,011
		Sig (2-seitig)	,761	,606		,847	,893	,990	,324	,939	,012	,019	,966
	CDT	r	,267	,058	,032	1	,336*	,371*	,218	,685**	,322*	,098	,077
		sig. (2-seitig)	,121	,739	,847		,039	,022	,196	,000	,049	,556	,753
	MDT	r	,038	-,055	,023	,336*	1	,290	,004	,323	,192	,221	-,058
		sig. (2-seitig)	,827	,753	,893	,039		,077	,982	,055	,247	,182	,814
	VST	r	-,015	,128	,002	,371*	,290	1	,219	,496**	-,020	,124	,164
		sig. (2-seitig)	,934	,462	,990	,022	,077		,193	,002	,904	,457	,502
	CPT	r	-,014	,155	-,167	,218	,004	,219	1	,352*	-,129	-,038	,247
		sig.(2-seitig))	,939	,381	,324	,196	,982	,193		,035	,448	,823	,309
	HPT	r	-,044	-,015	,013	,685**	,323	,496**	,352*	1	,160	,157	-,153
		sig. (2-seitig)	,807	,935	,939	,000	,055	,002	,035		,350	,362	,533
	MPT	r	-,087	-,096	,402*	,322*	,192	-,020	-,129	,160	1	,597**	-,037
		sig. (2-seitig)	,617	,582	,012	,049	,247	,904	,448	,350		,000	,881
	MPS	r	-,035	,053	,379*	,098	,221	,124	-,038	,157	,597**	1	-,179
		Sig (2-seitig)	,840	,762	,019	,556	,182	,457	,823	,362	,000		,464
PPT	r	-,042	-,219	,011	,077	-,058	,164	,247	-,153	-,037	-,179	1	
	Sig.(2-seitig)	,864	,369	,966	,753	,814	,502	,309	,533	,881	,464		

Tabelle 6: Korrelationsanalyse von QST-Werten und LEP-Daten: signifikante Korrelationen sind grau unterlegt. * = < 0.05; ** = < 0.01

		Betroffene N2-Latenz	Betroffene P2-Latenz	Betroffene N2P2-Amplitude	NRS	Minimaler Schmerz	Maximaler Schmerz	Klinischer Schweregradwert	Krankheitsdauer	FFBHR Funktion	PDQ Summenwert	Alter	
Korrelationsanalyse - Pearson	Betroffene N2-Latenz	r	1	,625**	-,113	,385*	,492**	,030	,375*	-,336*	-,498*	,045	,086
		sig. (2-seitig)		,000	,520	,023	,003	,866	,026	,048	,016	,822	,624
	Betroffene P2-Latenz	r	,625**	1	,088	,104	,140	,101	,295	-,321	-,321	-,056	-,038
		sig. (2-seitig)	,000		,616	,551	,429	,571	,086	,060	,135	,779	,827
	Betroffene N2P2-Amplitude	r	-,113	,088	1	,132	,155	,160	-,039	-,308	,216	-,178	-,372*
		sig. (2-seitig)	,520	,616		,429	,361	,343	,816	,060	,290	,338	,022
	NRS	r	,385*	,104	,132	1	,631**	,403*	,253	-,370*	-,354	,306	-,167
		sig. (2-seitig)	,023	,551	,429		,000	,013	,125	,022	,076	,094	,315
	Min. Schmerz	r	,492**	,140	,155	,631**	1	,143	,266	-,108	-,370	,190	,088
		sig. (2-seitig)	,003	,429	,361	,000		,399	,111	,524	,069	,315	,604
	Max. Schmerz	r	,030	,101	,160	,403*	,143	1	,313	-,325*	-,443*	,435*	-,106
		sig. (2-seitig)	,866	,571	,343	,013	,399		,059	,050	,026	,016	,532
	Klinischer Schweregradwert	r	,375*	,295	-,039	,253	,266	,313	1	-,212	-,515**	,422*	,062
		sig. (2-seitig)	,026	,086	,816	,125	,111	,059		,202	,007	,018	,710
	Krankheitsdauer	r	-,336*	-,321	-,308	-,370*	-,108	-,325*	-,212	1	,284	-,074	,420**
		sig. (2-seitig)	,048	,060	,060	,022	,524	,050	,202		,160	,691	,009
	FFBHR Funktion	r	-,498*	-,321	,216	-,354	-,370	-,443*	-,515**	,284	1	-,251	-,032
		sig. (2-seitig)	,016	,135	,290	,076	,069	,026	,007	,160		,225	,878
PDQ-Summenwert	r	,045	-,056	-,178	,306	,190	,435*	,422*	-,074	-,251	1	,195	
	sig. (2-seitig)	,822	,779	,338	,094	,315	,016	,018	,691	,225		,293	
Alter	r	,086	-,038	-,372*	-,167	,088	-,106	,062	,420**	-,032	,195	1	
	sig. (2-seitig)	,624	,827	,022	,315	,604	,532	,710	,009	,878	,293		

Tabelle 7: Korrelationsanalyse der personenbezogenen Daten, klinischen Werte und Schmerzbewertungen mit LEP-Daten: signifikante Korrelationen sind grau unterlegt. * = < 0.05; ** = < 0.01

Danksagung

Ich bedanke mich recht herzlich bei Prof. Dr. Baron für die Möglichkeit meine Arbeit in den Laborräumen der Sektion Neurologische Schmerzforschung und -therapie der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Kiel ausführen zu dürfen.

Des Weiteren geht mein großer Dank an meinen Doktorvater PD Dr. Philipp Hüllemann für seine sehr gute Betreuung und an das gesamte Team der Schmerzsektion des UKSH Campus Kiel für die tolle Unterstützung.

Den Probanden und Patienten, die an der Studie teilgenommen haben, möchte ich ebenfalls großen Dank ausrichten.

Meiner Oma Otti und meinen Eltern Susanne und Jörg gebührt ebenfalls viel Dank für die liebe Unterstützung während meiner Studienzeit.

Als letztes möchte ich mich bei meinem Mann Felix bedanken, der jederzeit hinter mir steht und mir immer so viel Kraft und Motivation gibt!