

# Klinische Anwendung schmerzevozierter Potenziale

Die Ableitung der schmerzevozierten Potenziale [“pain-related evoked potentials“ (PREP)] stellt eine objektive Methode für die Evaluation des nozizeptiven Systems dar. Obwohl sie erst vor wenigen Jahren entwickelt wurde [26], haben sich PREP in verschiedenen klinischen und wissenschaftlichen Fragestellungen bewährt. Sie sind mit geringem technischen Aufwand abzuleiten, nichtinvasiv und für Patienten und Probanden wenig belastend.

## Vergleich der schmerz-, kontakthitze- und laserevozierten Potenziale

Die mit klassischen Verfahren abgeleiteten somatosensibel evozierten Potenziale (SEP) nach direkter peripherer Nervenstimulation [48] oder nach Dermatomeizung [46] enthalten bei typischer Ableitung mittels Skalpelektroden trotz Schmerzhaftigkeit des Reizes keine selektiv erkennbaren Anteile nozizeptiver Erregung. Durch andere Verfahren der elektrischen Reizung wie die intrakutane [6], intraepidermale [33] oder transkuta-

ne Reizung [35] mit niedriger Stromintensität kann die selektive Depolarisation von oberflächlich gelegenen A $\delta$ - und C-Fasern [6][28][35] nicht vollständig gewährleistet werden. Vielmehr kommt es parallel zu einer Aktivierung von schnell leitenden Afferenzen, deren Weiterleitung das Reizantwortpotenzial zusätzlich bestimmt. Bereits vor mehreren Jahren wurde die Kontakthitze als Verfahren etabliert, um A $\delta$ - und C-Fasern zu erregen und evozierte Hirnpotenziale [“contact heat evoked potentials“ (CHEP), s. auch **Tab. 1**] abzuleiten [10]. Auch bei der Ableitung von CHEP, die im über-

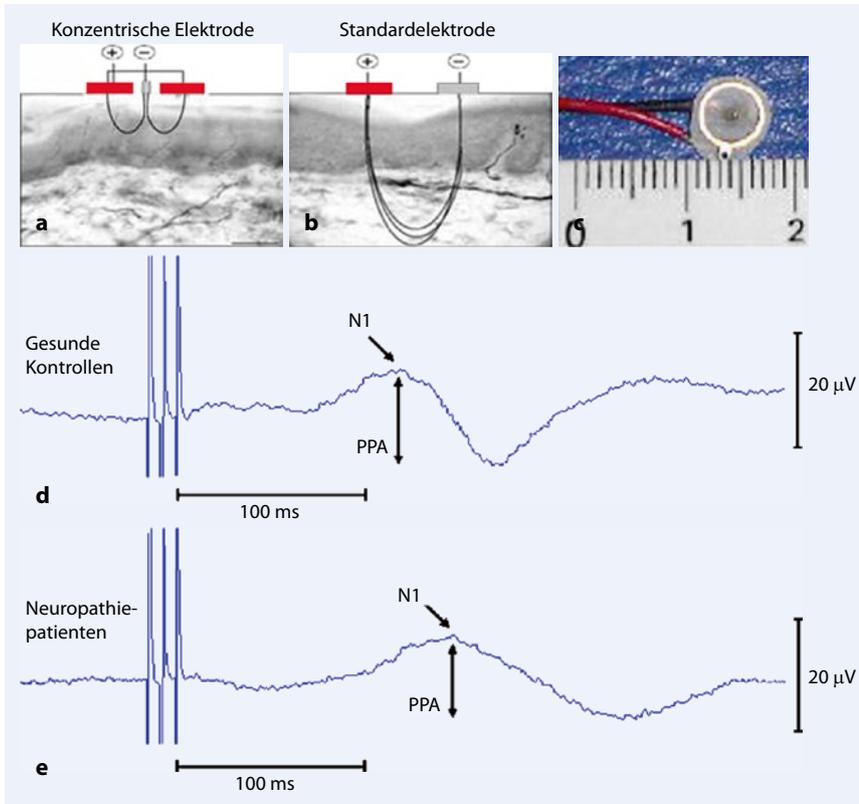
Tab. 1 Vergleich der evozierten Hirnpotenziale nach nozizeptiver Reizung

	Typ des evozierten Potenzials			
	Schmerzevoziert (PREP)	Kontakthitzeevoziert (CHEP)		Laserevoziert (LEP)
Reiz	Elektrischer Strompuls	Thermodenhitze		Laserhitzeimpuls (T-YAG, CO <sub>2</sub> )
Stimulationsfläche (mm <sup>2</sup> )	19,6	572		3–28
Platzierung der Ableitelektrode	Cz vs. A <sub>1</sub> , A <sub>2</sub>	Cz und P <sub>3</sub>		Fz, Cz, Pz vs. A <sub>1</sub> , A <sub>2</sub> ; T <sub>3</sub> , T <sub>4</sub> vs. Fz
Stimulusintensität	2-fache SS	51°C		8–58 mJ·mm <sup>-2</sup>
Stimulationsort	G, H, F	H, F		H, F
Interstimulusdauer (s)	15–17	20–22		8–12
Stimulusdauer, Pulsanzahl	Triplepuls: 0,5 ms, 3-mal 15–20	500 ms, 30 [53]		3–200 ms, 2-mal 20 [49]
Hirnpotenziale	N <sub>1</sub> , P <sub>1</sub> , PPA	N <sub>2</sub> , P <sub>2</sub> , PPA		N <sub>1</sub> , N <sub>2</sub> , P <sub>2</sub> , PPA
	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	P <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> P <sub>2</sub>
Handreizung, Peak-Latenz (ms)	151,8±10,9	483±85 [53]	578±546 [53]	208±18 [47] 329±34 [47]
Fußreizung, Peak-Latenz (ms)	180,3±15,2	503±57 [53]	599±35 [53]	248±27 [47] 381±41 [47]
Handreizung, PPA (µV)	27,4±10,4	10,7±4,7 [53]		30,3±10,9 [47]
Fußreizung, PPA (µV)	23,7±7,3	16,9±17,1 [53]		22,5±6,7 [47]
Literatur	[54]	[10, 53]		[1, 4, 47, 49]

CHEP „contact heat evoked potential“; CO<sub>2</sub>-Laser; F Fuß; G Gesicht; H Hand; LEP „laser-evoked potential“; PPA Peak-to-peak-Amplitude; PREP schmerzevoziertes Potenzial; SS Schmerzschwelle; T-YAG Thulium-Yttrium-Aluminium-Granat-Laser.

Hier steht eine Anzeige.





**Abb. 1** ▲ Gegenüberstellung der schematischen Feldlinienverläufe im Querschnitt für **a** konzentrische und **b** konventionelle Elektroden. **c** Ableitseite und Größe der konzentrischen Elektrode (Angabe in mm). **d, e** Beispiele für die Ableitung schmerzbezogener Potenziale (PREP) nach Tripleimpuls bei **d** einer gesunden Kontrolle und **e** einem Patienten mit einer Small-fiber-Neuropathie. Der Patient zeigt im Vergleich zur gesunden Kontrolle eine Reduktion der Peak-to-peak-Amplitude und eine  $N_1$ -Latenzverlängerung als Hinweis auf eine Schädigung der kleinkalibrigen Nervenfasern. (Adaptiert nach [38])

nächsten Abschnitt ausführlicher dargestellt werden, ist eine Kostimulation von A $\beta$ -Fasern nicht ausgeschlossen. Nach den Leitlinien der Europäischen Föderation der Neurologischen Gesellschaften (EFNS) zur Diagnostik bei neuropathischen Schmerzen [13] und der Internationalen Föderation für klinische Neurophysiologie [11] sind die laserevozierten Potenziale [“laser-evoked potentials“ (LEP), s. auch **Tab. 1**, Erläuterung im nächsten Abschnitt] derzeit die zuverlässigste neurophysiologische Methode, um die Funktion der nozizeptiven Bahnen zu überprüfen. Jedoch sind sowohl LEP als auch CHEP in der Praxis mit Nachteilen behaftet. Zu diesen zählen die nötige Anschaffung teurer Geräte, die aufwendigere Durchführung sowie mögliche Hautläsionen bei LEP [49]. Im Gegensatz zu CHEP- und LEP- werden für PREP-Ableitungen lediglich einfach modifizierte Elektroden benötigt, sodass bei vorhandenen SEP-

Ableitmöglichkeiten keine weiteren Investitionen erforderlich sind.

### Laserevozierte Potenziale

Durch die Laserhitzereizung (Hitzeimpulsdauer: 1–100 ms) können selektiv A $\delta$ - und C-Nozizeptoren in der behaarten Haut erregt werden, ohne dabei gleichzeitig Mechanorezeptoren und A $\beta$ -Fasern zu aktivieren. Die danach abgeleiteten Hirnpotentiale werden LEP genannt. Die selektive Reizung von Nozizeptoren stellt einen Vorteil der LEP gegenüber den PREP und CHEP dar. Die meisten klinischen und experimentellen Studien werden mit dem CO<sub>2</sub>-Laserstimulator (Wellenlänge  $\lambda=10,6 \mu\text{m}$ ) als dem meist validierten Laser durchgeführt [49]. Im Gegensatz dazu führen Laser mit einer niedrigeren Wellenlänge ( $\lambda=1\text{--}2 \mu\text{m}$ ) wie der Thulium- oder Neodymiumlaser zu einer größeren Amplitude

der kortikalen Potenziale [21]. Die kürzere Wellenlänge dieser Laser führt im Vergleich zu CO<sub>2</sub>-Lasern zu weniger oberflächlichen Hautläsionen. Dennoch treten bei diesen Laserwellenlängen häufiger Hautpigmentationen auf [42]. Durch die Laserreize werden gleichzeitig A $\delta$ - und C-Fasern erregt, jedoch stellen die kortikalen Potenziale meist nur eine A $\delta$ -Aktivität dar [8]. Es gibt die sog. Microspot-Technik für die selektive Erregung von C-Fasernozizeptoren [12]. Dadurch werden *ultraspäte* LEP erzeugt, die 800–1000 ms nach einer Handreizung entstehen. Am Vertex wird der Potenzialkomplex mit der größten Amplitude erhalten (N<sub>2</sub>-P<sub>2</sub>-Komplex). Beispielwerte der Latenzen sind in **Tab. 1** dargestellt. Dipolquellenanalysen ergaben, dass der N<sub>2</sub>-P<sub>2</sub>-Komplex durch den mittleren Gyrus cinguli, die Insel oder das frontale Operkulum generiert wird [49]. Zudem lässt sich eine frühere N<sub>1</sub>-Komponente der LEP temporal ableiten. Im klinischen Einsatz ist diese frühe N<sub>1</sub>-Latenz der LEP vorteilhaft, da sie im Gegensatz zum N<sub>2</sub>-P<sub>2</sub>-Komplex weniger anfällig für Aufmerksamkeits- und Vigilanzeffekte ist [16]. Die P<sub>2</sub>-Komponente der LEP wird von Erregung und Aufmerksamkeit beeinflusst und ist in dementen Patienten nicht vorhanden, sodass sie diagnostisch nur eingeschränkt verwertet werden kann. Die Ergebnisse einer Reihe von Studien an Patienten mit sensibler Neuropathie [31], Karpaltunnelsyndrom [52] oder postherpetischer Neuralgie [51] führten zur Empfehlung der LEP für die Messung der A $\delta$ -Faseraktivität in Patienten mit Neuropathie in den EFNS-Leitlinien [13]. LEP nach C-Nozizeptorreizung können nach der derzeitigen Datenlage nicht empfohlen werden [13].

### Kontakthitzeevozierte Potenziale

Nach Applikation von wiederholten Hitzereizen einer definierten Temperatur in einem großen Hautareal (572 mm<sup>2</sup>) können nach Erregung von mehr A $\delta$ - als C-Fasern Hirnpotentiale abgeleitet werden [10]. Ein Vorteil der CHEP gegenüber LEP ist, dass durch die größere Fläche der Hitzereizung die Hitzeempfindung besser repräsentiert wird [20]. Mit der CHEP-Thermode lassen

sich durch einen raschen Temperaturanstieg ( $70^{\circ}\text{C}\cdot\text{s}^{-1}$ ) A $\delta$ - und C-Fasern reizen. Nach einem kurzen Reiz (Dauer: 500 ms) wird die maximale Temperatur der Thermode ( $51^{\circ}\text{C}$ ) erreicht. Danach kehrt diese wieder auf das Ausgangsniveau zurück ( $32^{\circ}\text{C}$ ). Die N- und P-Latenzen der CHEP sind länger als die der LEP. Vermutlich beruht dies auf einer längeren Dauer der Hitzezeite und einer längeren Hitzeleitungszeit nach Aktivierung von Nozizeptoren [22]. Es gibt 2 weitere Vorteile von CHEP gegenüber LEP: Zum einen können die Reize im selben Areal wiederholt appliziert werden, ohne Hautläsionen hervorzurufen. Zum anderen kann die Spitztemperatur präzise kontrolliert werden [9]. Allerdings sollten die folgenden negativen Aspekte bei der klinischen Anwendung von CHEP bedacht werden: Durch den Kontakt der Thermode können Mechanorezeptoren erregt werden; für die Platzierung der Thermode ist eine ebene Fläche notwendig und der langsame Temperaturanstieg der Hitzezeite bei CHEP (CHEP:  $70^{\circ}\text{C}\cdot\text{s}^{-1}$ ; LEP:  $>1000^{\circ}\text{C}\cdot\text{s}^{-1}$ ) führt zu einer reduzierten temporalen Summation [3]. Es liegen Studien zu Untersuchungen des neuropathischen Schmerzes mit CHEP vor [18], jedoch gibt es bislang keine evidenzbasierten Studien, die eine diagnostische Tauglichkeit nahelegen [12]. Kürzlich wurde gezeigt, dass die N<sub>2</sub>-P<sub>2</sub>-Amplitude der CHEP linear mit der intraepidermalen Nervenfaserdichte korreliert [10]. Dies belegt, dass die CHEP eine Methode zur Messung der strukturellen Integrität kleiner Fasern ist.

## Schmerzevozierte Potenziale

Im Folgenden wird die PREP-Methode im Detail dargestellt, um sie LEP und CHEP gegenüberzustellen (s. auch **Tab. 1**).

## Methode

Die Hautafferenzen werden durch eine konzentrische Elektrode (KE, auch kommerziell als K<sup>2</sup>-Stimulationselektrode erhältlich) transkutan erregt. Diese besteht aus einer Metallkathode (Durchmesser: 0,5 mm) und einem Anodenring (Durchmesser: 6 mm). Aufgrund ihres konzentrischen Designs und der schmalen Ano-

Schmerz 2012 · 26:8–15 DOI 10.1007/s00482-011-1117-1  
© Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes.  
Published by Springer-Verlag - all rights reserved 2011

N. Hansen · M. Obermann · N. Üçeyler · D. Zeller · D. Mueller · M.S. Yoon · K. Reiners · C. Sommer · Z. Katsarava

## Klinische Anwendung schmerzevozierter Potenziale

### Zusammenfassung

Schmerzevozierte Potenziale (PREP) eröffnen eine objektive Möglichkeit, die nozizeptiven Bahnen zu untersuchen. Sie stellen eine neue Methode dar, mit der die Integrität des peripheren und zentralen schmerzverarbeitenden Nervensystems geprüft werden kann, beispielsweise zur Diagnostik einer Small-fiber-Neuropathie (SFN) oder nach einer therapeutischen Intervention bei Kopfschmerzen. Verglichen mit den laserevozierten und kontakthitzevozierten Potenzialen sind sie für den Probanden weniger belastend und technisch weniger aufwendig abzuleiten. Der klinische Nutzen der PREP wurde bisher für die SFN mit diabetischer, HIV- oder Hepati-

tis-C-assoziiert Ätiologie, für Kopf- und Gesichtsschmerzen sowie nach interventionellen Verfahren wie der transkraniellen direkten Gleichstromstimulation (tDCS) beschrieben. In dieser Übersicht werden die Vor- und Nachteile der Methode vorgestellt. Anhand der bisherigen Studien werden die Indikationen und zukünftigen Perspektiven im Vergleich zu anderen Stimulationsverfahren erörtert.

### Schlüsselwörter

Nervenfasern · Evozierte Potenziale · Kopfschmerzen · Mixed-fiber-Neuropathie · Small-fiber-Neuropathie

## Clinical application of pain-related evoked potentials

### Abstract

Pain-related evoked potentials (PREPs) represent a novel method for the evaluation of peripheral and central nociceptive pathways, e.g. in the diagnosis of small fiber neuropathy (SFN) or after therapeutic interventions for headache. Compared to contact heat-evoked and laser-evoked potentials, recording of PREPs is less stressful for the subjects and technically less demanding. The clinical usefulness of PREPs has been described for SFN associated with diabetes, HIV and hepatitis C infections as well as in headache and facial pain disorders. They have also been eval-

uated after interventional methods, such as direct current stimulation (tDCS). The article reviews and discusses the advantages and pitfalls of this technique in the context of recent clinical studies as compared to other paradigms of peripheral electrical stimulation and delineates perspectives and possible indications.

### Keywords

Nerve fibers · Evoked potentials · Headache · Mixed fiber neuropathy · Small fiber neuropathy

den-Kathoden-Distanz produziert die KE bei niedrigen Stromintensitäten eine hohe Stromdichte. Daher wird angenommen, dass die induzierte Depolarisation auf nozizeptive A $\delta$ - und C-Fasern in der oberflächlichen Schicht der Dermis beschränkt ist und keine tieferen Schichten erreicht, die vorwiegend A $\beta$ -Fasern enthalten [26][27].

### Stimulationsparameter

Die KE führt zu einer Reizung von nozizeptiven Hautafferenzen (**Tab. 1, 2, Abb. 1**; [26]). Die trigeminale Reizung für die Ableitung von trigeminalen PREP erfolgt im Areal des ersten Trigeminusasts mit 2 Elektroden, die 10 mm über dem N. supraorbitalis platziert werden.

Die extrakraniellen (somatischen) PREP werden durch eine nozizeptive Reizung des zweiten und dritten Fingers oder des Vorfußes der Phalangen des zweiten und dritten Zehs hervorgerufen. Die Schmerzschwelle wird durch auf- und absteigende Reizserien in 0,01-mA-Stufen bestimmt. Appliziert werden 15–20 Blöcke elektrischer Triple- [38] oder Doppelpulse ([26]; monopolare Rechteckpulse; Intensität: 1,5-fache individuelle Schmerzschwelle; Dauer: 0,5 ms; Pulsintervall: 5 ms; Interstimulusintervall: 12–18 s [26], 15–17 s; **Tab. 1**, [38]). PREP werden mit einer Nadelelektrode über Cz (nach dem internationalen 10–20-Elektroenzephalographie-System platziert) gegen die Ohrelektroden abgeleitet. Die Erdelektrode befin-

Tab. 2 Schmerzevozierte Potenziale nach elektrischer Stimulation

	Elektrische Reizung					
	Transkutan [7], intrakutan [6]	Transkutan	Transkutan	Intraepidermal	Intraepidermal	Intraepidermal
Aktivierter Fasertyp		A $\delta$ -Fasern	A $\delta$ -Fasern, (C-Fasern)	A $\delta$ -Fasern	C-Fasern	A $\delta$ -Fasern
Reizintensität	0,38 $\pm$ 0,11 mA [6]; 2, 4, 6, 8 mA [7]	20–46 mA	1,5-fache SS [26]; 2-fache SS [38]	A: 0,22 $\pm$ 0,06 mA [23]; H: 0,19 $\pm$ 0,08 mA [23], 0,25, 2,5 mA [18], 2-fache SS [33]	0,05 $\pm$ 0,01 mA	0,07–1 mA
Interpulsintervall	10–20 s [6]		12–18 s [26]; 15–17 s [38]	10 ms [33]	20 ms	10 ms
Reizdauer	20 ms [6, 7]		0,5 ms [26, 38]	1 ms [11]; 50 $\mu$ s [33]	1 ms	1 ms
Reizfrequenz (Hz)	200, Reizserie [6, 7]	0,5		0,1–0,3 [23]		
Elektrode	Stahlnadelektrode [6]		KBE [26, 38]	KBE [23, 33]	KBE	KBE
Ableitung	Cz (A <sub>1</sub> , A <sub>2</sub> )	Cz (A <sub>1</sub> , A <sub>2</sub> )	Cz (A <sub>1</sub> , A <sub>2</sub> )	EEG (Fz, Cz, T <sub>3</sub> , T <sub>4</sub> )	Cz (A <sub>1</sub> , A <sub>2</sub> )	Cz (A <sub>1</sub> , A <sub>2</sub> )
Probanden	15 Frauen [7]	20 (5 Frauen, 14 Männer)	14 (7 Männer, 7 Frauen; [26]); 19 (18 Männer, 1 Frau; [38])	12 Männer [23]; 11 (2 Frauen, 9 Männer; [33])	10 Männer	12 (3 Frauen, 9 Männer)
Alter der Probanden (Jahre)	21–29 [7]	25–43	25 (20–32; [26]); 51 (24–79; [38])	26–42 [23]	25–43	25–43
N-Latenz (ms)	150–500 [7]	127,6 $\pm$ 18 (P); 148,9 $\pm$ 24,1 (D)	144,5 $\pm$ 13,6 (S, [26]); 124 $\pm$ 14,6 (T, [26])	199 $\pm$ 47 [33]		200 $\pm$ 14 (RH)
P-Latenz (ms)	150–500 [7]	269,9 $\pm$ 44 (P); 291,8 $\pm$ 45,8 (D)	182,1 $\pm$ 22,9 (S, [26]); 177,6 $\pm$ 28,1 (T, [26])	369 $\pm$ 83 [33]; 302 $\pm$ 17 [23]	1006,5 $\pm$ 88 (H); 782,6 $\pm$ 80 (F)	300 $\pm$ 29 (LH); 311 $\pm$ 38 (RH)
PPA ( $\mu$ V)			21,4 $\pm$ 11,6 (S, [26]); 16,6 $\pm$ 8,9 (T, [26])	24,6 $\pm$ 12,7 [33]		23 $\pm$ 7 (RH); 24 $\pm$ 10 (LH)
Literatur	[6, 7]	[35]	[26, 38]	[23, 33]	[41]	[40]

A Arm; D Distal; EEG Elektroenzephalographie; F Fuß; H Hand; KBE konzentrische bipolare Nadelektrode; LH linke Hand; P proximal; RH rechte Hand; S somatisch; SS Schmerzschwelle; T trigeminal.

det sich zwischen der peripheren Stimulations­elektrode und der Ableitelektrode. Analysiert werden die negativen Peak-N<sub>1</sub>- und positiven Peak-P<sub>1</sub>-Latenzen sowie N<sub>1</sub>-P<sub>1</sub>-Peak-to-peak-Amplituden (PPA) der PREP (Abb. 1). Es fand sich eine starke lineare Korrelation zwischen den PPA der PREP und der Intensität der Schmerz­wahrnehmung [numerische Rating-Skala (NRS)], sodass Hinweise vorliegen, dass PREP zumindest teilweise ein Messinstrument darstellen, mit dem quantitativ die Schmerzverarbeitung dargestellt werden kann [38]. Normwerte und Untersuchungen über eine Temperatur-, Geschlechts- oder Altersabhängigkeit existieren bislang noch nicht. Die Ergebnisse klinischer Studien sind in Tab. 2, 3 und 4 dargestellt.

### Aktivierung von A $\delta$ -Fasern

Nach einer lokalen Behandlung mit dem Lokalanästhetikum Lidocain, das zu einem Verlust der Thermästhesie und Schmerz­wahrnehmung, jedoch nicht der

Berührungsempfindung führte, waren die PREP an der Hand bis zu einer mittleren Reizintensität von 2,5 mA nicht mehr auslösbar [26]. Dieser Befund deutet darauf hin, dass hauptsächlich aktivierte A $\delta$ - und C-Fasern für die PREP verantwortlich sind. Außerdem führte die Lokalanästhesie zu einer Hemmung der nozizeptiven Blinkreflexantwort bis zu einem Ausmaß von 90%. Dies legt nahe, dass nach elektrischer Stimulation mit der KE nur 10% der A $\beta$ -Fasern zur Antwort beitragen [38]. Die nach Stimulation mit der KE und Ableitung der PREP bestimmte Leitgeschwindigkeit (16–18 m $\cdot$ s<sup>-1</sup>; [38]) ist vereinbar mit der Leitgeschwindigkeit von A $\delta$ -Fasern [24].

### Vergleich verschiedener Verfahren der peripheren elektrischen Stimulation

Es existieren zahlreiche Verfahren der peripheren elektrischen Reizung, die eine Erregung von A $\delta$ - und C-Fasern hervorrufen und nach deren Erregung

sich PREP ableiten lassen (Tab. 2). PREP können als Sonderform der SEP angesehen werden. Durch eine Nadelelektrode von Inui [23] konnte eine Erregung von A $\delta$ -Fasern erreicht werden, während sich durch die Elektrodenbeschaffenheit und die angewendete Reizstärke der Elektrode nach Nilsson [36] vorwiegend C-Fasern erregen ließen. Ein Nachteil der Inui-Elektrode besteht in ihrer Invasivität. Durch ein anderes Elektrodendesign (10 Elektroden mit einem Durchmesser von jeweils 200  $\mu$ m) konnte eine räumliche Summation innerhalb der rezeptiven Felder der Rückenmarkneurone und eine hohe Stromdichte bei niedrigen Reizintensitäten erreicht werden, um die Aktivierung von A $\delta$ - und C-Fasern zu begünstigen [29]. Diese Vorteile finden sich ebenfalls bei der Reizung mit der KE. Über klinische Anwendungen dieser elektrischen Reizelektroden zur Ableitung von PREP wurde, im Gegensatz zu den PREP-Ableitungen mit der KE, bisher nicht berichtet.

**Tab. 3 Schmerzbezogene Potenziale. Ergebnisse der klinischen Diagnostik**

Erkrankung	Anzahl (n)	Schmerz	PREP N <sub>1</sub> ./P <sub>1</sub> .Latenzen	PPA	PREP-Typus	Neurographie des N. suralis		Literatur
						SNAP	NLG	
<i>Peripheres Nervensystem</i>								
Diabetische Neuropathie	35	Ja	↑	↓	H, F	Normal	Normal	[34]
	22	Nein	Normal	Normal	H, F	Normal	Normal	[34]
HIV-assoziierte Neuropathie	8	Ja	↑	↓	H, F	↓	↓	[27]
	11	Ja	↑	↓	H, F	Normal	Normal	[27]
HCV-assoziierte Neuropathie	13	Ja	↑	↓	H, F	↓	↓	[54]
	11	Ja	Normal	Normal	H, F	Normal	Normal	[54]
<i>Zentrales Nervensystem</i>								
Analgetikainduzierte chronische Migräne	14	Ja	Normal	↑	V1			[2]
Episodische Migräne	16	Ja	Normal	Normal	V1			[2]
Multiple Sklerose	21	Nein	Normal	Normal	H, F	↓	↓	[17]
Trigeminusneuralgie	24	Ja	↑	↓	V1–3			[39]
Trigeminusneuralgie mit chronischem Gesichtsschmerz	18	Ja	↑	↓	V1–3			[39]
Triptaninduzierte chronische Migräne	15	Ja	Normal	↑	V1			[2]
Triptaninduzierte chronische Migräne mit depressiven Symptomen	14	Ja	Normal	↑	V1			[2]

F Fuß; H Hand; HCV Hepatitis-C-Virus; HIV, human immunodeficiency virus; PREP schmerzbezogenes Potenzial; SNAP sensibles Nervenaktionspotenzial; NLG Nervenleitgeschwindigkeit; V1–3 erster bis dritter Ast des N. trigeminus.

**Tab. 4 Schmerzbezogene Potenziale bei Patienten mit Small-fiber-Neuropathie verglichen mit Kontrollen. (Modifiziert nach [27])**

Parameter	Pathologische PREP, normale Standard-neurographie	Pathologische PREP, pathologische Standard-neurographie	Gesunde Kontrollen
<i>Obere Extremität</i>			
N <sub>1</sub> -Latenz (ms)	177,1 (109,2–191,1)	181,4 (123,2–193)	98,3 (81,3–175,3)
PPA (µV)	9,3 (6,1–38,2)	8,6 (4–27)	20,9 (12,2–33,5)
<i>Untere Extremität</i>			
N <sub>1</sub> -Latenz (ms)	221,7 (121,3–251,7)	241,4 (216–292,3)	145 (86,3–211,3)
PPA (µV)	8,6 (4,8–28,3)	7,3 (2–21,3)	18,3 (9,1–24,3)

PPA Peak-to-peak-Amplitude; PREP schmerzbezogenes Potenzial.

### Klinische Anwendungen der schmerzbezogenen Potenziale

Die Ergebnisse zu den klinischen Anwendungen beziehen sich auf die Arbeiten einer Arbeitsgruppe (■ Tab. 3, 4; [2, 17, 19, 26, 27, 34, 38, 39, 50]).

#### Small-fiber-Neuropathie

Neuropathische Symptome bei Patienten mit Diabetes mellitus, Human-immunodeficiency-virus(HIV)- und Hepatitis-C-Infektion ohne den Nachweis einer Schädigung in der N.-suralis-Neurographie können zu einer N<sub>1</sub>-Latenzverlängerung und PPA-Reduktion der PREP führen (■ Tab. 3, 4; [34, 38, 54]). Small-fiber-

Neuropathien (SFN) sind ein Subtyp der sensiblen Neuropathie, der ausschließlich oder vorwiegend dünn bemarkte Aδ- und unbemerkte C-Nervenfasern erfasst und zu Symptomen wie Brennschmerzen und Dysästhesien führt. Zudem können in der neurologischen Untersuchung u. a. eine Thermhypästhesie, taktile oder mechanisch-dynamische Allodynie oder Hyperalgesie nachgewiesen werden. Die Sensitivität von PREP bei der Detektion einer klinisch diagnostizierten SFN bei Patienten mit Diabetes mellitus betrug 94% [33]. Mit PREP wurden in einem Kollektiv von 35 klinisch mit neuropathischen Symptomen behafteten Diabetikern mit normaler Standardneurographie signifikant ver-

längerte N<sub>1</sub>-Latenzen und reduzierte PPA der PREP im Vergleich zu Diabetikern ohne neuropathische Symptome festgestellt [34]. Folglich können PREP möglicherweise als ein frühes Diagnostikum der SFN dienen und so das Dilemma der Standardneurographie lösen, der eine isolierte Schädigung der kleinen Fasern entgeht. Es existieren bereits einige Methoden, mit denen die Funktion der kleinen Fasern untersucht wird:

- quantitative sensorische Testung (QST),
- sympathischer Hautreflex (SSR),
- quantitativer sudomotorischer Axonreflextest (Q-SART) und
- autonome Testung.

Die QST ist eine psychophysiologische Methode, mit der die Messung der Wahrnehmung als Antwort auf externe Reize von kontrollierter Intensität überprüft wird [43, 44]. Die QST ist in der klinischen Testung von Nutzen; sie dient der Bestimmung eines sensorischen Profils des Patienten. Auch die Effekte einer medikamentösen Behandlung können anhand der QST über die mechanisch-dynamische Allodynie oder Hyperalgesie quantifiziert werden. Ihre Nützlichkeit ist insbesondere in der frühen Diag-

nose der diabetischen Neuropathie nachgewiesen [13]. Der SSR ist eine Veränderung des elektrischen Hautpotenzials infolge eines überraschenden Reizes; mit ihm wird die sympathische Sudomotorfunktion gemessen. Ist der SSR nicht nachweisbar, kann das auf eine autonome Dysfunktion hinweisen. Mit dem Q-SART [15] wird der entstandene Schweiß nach Reizung einzelner C-Fasern per Iontophorese mit Acetylcholin gemessen. Somit kann eine Über- oder Unterfunktion der C-Fasern bestimmt werden [32]. Studien zeigten, dass unter Anwendung des Q-SART eine distale SFN mit einer Sensitivität von >75% detektiert werden konnte [37]. Ein autonomes Testverfahren ist der thermoregulatorische Schweißtest, mithilfe dessen die postganglionäre sudomotorische Funktion untersucht werden kann. In diesem Test wird eine Indikatortsubstanz verwendet, deren Farbe sich nach dem Schwitzen ändert [15].

Jedes dieser Verfahren ist jedoch zeitintensiv oder teilweise nicht ausreichend sensitiv. Das bislang zuverlässigste und effizienteste Zusatzverfahren in der SFN-Diagnostik ist die histologische Bestimmung der intraepidermalen Nervenfaserdichte (IENFD) durch eine Hautbiopsie [30]. Mit der Quantifizierung der IENFD kann die Diagnose einer SFN besser gesichert werden als mit einer Standardneurographie und Nervenbiopsie des N. suralis [30]. Eine reduzierte IENFD ist häufig mit neuropathischem Schmerz assoziiert, jedoch korreliert sie nicht mit der Intensität des neuropathischen Schmerzes [30]. Die IENFD korreliert mit der Small-fiber-Dysfunktion, die psychophysisch anhand von thermischen und Schmerzschwellen bestimmt wurde [30]. Dennoch ist die Bestimmung der IENFD mit dem Nachteil der Minimalinvasivität behaftet.

In einer Studie an 19 HIV-Patienten mit Symptomen einer SFN konnte nachgewiesen werden, dass sowohl die N<sub>1</sub>-Latenz als auch die PPA der PREP mit der IENFD signifikant korrelieren [38]. Diese Korrelation ist bemerkenswert, da mit PREP und der Quantifizierung der IENFD nicht dieselbe Struktur gemessen wird: PREP werden vorwiegend in A $\delta$ -Fasern, weniger auch in C- und teilweise in A $\beta$ -Fasern abgeleitet, während

in der Hautbiopsie vorwiegend C-Fasern und weniger A $\delta$ -Fasern bestimmt werden. Zudem ist die Vergleichbarkeit der IENFD-Ergebnisse der Hautbiopsie und der PREP-Parameter eingeschränkt, da in der genannten Studie die IENFD und PREP nicht an identischen Hautarealen gezählt bzw. abgeleitet wurden (PREP: zweiter und dritter Zeh; IENFD: 2 cm unterhalb des lateralen Malleolus). Die enge Korrelation der PREP-Parameter mit der IENFD der Hautbiopsie legen aber nahe, dass der intraepidermalen Nervenfaserdegeneration ein Prozess der Degeneration zugrunde liegt, der in ähnlichem Ausmaß A $\delta$ - und C-Fasern betrifft [38]. Die hohe Sensitivität der PREP in der frühen Erkennung einer SFN ist durch die selektive Erregung der A $\delta$ -Fasern und den distalen Stimulationsort zu erklären.

### Mixed-fiber-Neuropathie

Patienten mit neuropathischen Symptomen, die an einer HIV-assoziierten oder einer sensiblen Neuropathie bei Kryoglobulin-negativer Hepatitis-C-Virusinfektion erkrankt waren und eine pathologische N.-suralis-Neurographie aufwiesen, zeigten verlängerte N<sub>2</sub>-Latenzen und reduzierte PPA der PREP (■ Tab. 3, [38] [54]), sodass PREP auch bei Patienten mit einer gemischten – sowohl kleine als auch große Fasern betreffenden – Neuropathie [Mixed-fiber-Neuropathie (MFN)] geeignet sind, die Schädigung der kleinen Fasern zu detektieren. Derzeit wird in einer Studie untersucht, ob PREP auch bei MFN mit einem breiteren Ursachenspektrum für die Detektion der Small-fiber-Beteiligung geeignet sind.

### Kopfschmerzen

PREP können bei einem medikamenteninduzierten Kopfschmerz der Verlaufsmessung zur Prüfung der Wirksamkeit medikamentöser Therapien dienen. Es konnte gezeigt werden, dass die PPA der PREP nach der Entzugsbehandlung bei analgetika- und triptaninduzierter Migräne signifikant reduziert waren (■ Tab. 3; [2]). PREP können bei zusätzlicher Ableitung des nozizeptiven Blinkreflexes auch dazu dienen, eine zentrale Sensibilisierung in Kopfschmerzpatienten nachzuweisen [2]. Zudem können PREP der

Funktionsdiagnostik der Dysfunktion bei Trigeminalneuralgie dienen (■ Tab. 3). In Kombination mit dem nozizeptiven Blinkreflex konnte bei der Trigeminalneuralgie die Läsion nahe der Wurzeintrittszone des Hirnstamms lokalisiert werden [39]. In Zukunft könnten PREP zum Nachweis der Effektivität therapeutischer Interventionen herangezogen werden. Beispielsweise war die PPA der PREP nach kathodischer transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS) signifikant reduziert und nach anodaler tDCS signifikant gesteigert, im ersten Fall als Hinweis auf eine inhibierte, im zweiten Fall als Anzeichen für eine faszilierte Schmerzverarbeitung [30].

### Generatoren der PREP

Anders als bei LEP gibt es bislang noch keine Dipolquellenanalysen der PREP, die zeigen, dass schmerzhafte elektrische Reize ähnlich wie die schmerzhaften Hitze Reize den operkuloinsularen Kortex in der Nähe des sekundären somatosensorischen Kortex (SII) und den Gyrus cinguli aktivieren [3][4][44].

### Fazit für die Praxis

**PREP stellen im Vergleich zu LEP und CHEP eine einfache, billige und nichtinvasive diagnostische Möglichkeit dar, um im klinischen Alltag eine SFN oder möglicherweise eine Beteiligung von dünnen Fasern bei MFN nachweisen zu können. Mittlerweile sind die entsprechenden Stimulationselektroden auch als K<sup>2</sup>-Stimulationselektroden kommerziell erhältlich. PREP können auch der Verlaufsdagnostik nach einer therapeutischen Intervention oder dem Nachweis einer zentralen Sensibilisierung bei Kopfschmerzpatienten dienen.**

### Korrespondenzadresse



**Dr. N. Hansen**  
Neurologische Klinik,  
Universitätsklinikum Würzburg  
Josef-Schneider-Str. 11,  
97080 Würzburg  
hansen\_n@  
klinik.uni-wuerzburg.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Arendt-Nielsen L, Bjerring P (1988) Selective averaging of argon laser induced pre-pain and pain related cortical responses. *J Neurosci Methods* 24:117–123
2. Ayzenberg I, Obermann M, Nyhuis P et al (2006) Central sensitization of the trigeminal and somatic nociceptive systems in medication overuse headache mainly involves cerebral supraspinal structures. *Cephalalgia* 26:1106–1114
3. Baumgartner U, Cruccu G, Ianetti GD et al (2005) Laser guns and hot plates. *Pain* 116:1–3
4. Beydoun A, Morrow TJ, Shen JF et al (1993) Variability of laser-evoked potentials: attention, arousal and lateralized differences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 88: 173–181
5. Bromm B, Chen ACN (1995) Brain electrical source analysis of laser evoked potentials in response to painful trigeminal nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 95:14–26
6. Bromm B, Meier W (1984) The intracutaneous stimulus: a new pain model for algometric studies. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 6:405–410
7. Bromm B, Scharein E (1982) Principal component analysis of pain-related cerebral potentials to mechanical and electrical stimulation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 53:94–103
8. Bromm B, Treede RD (1984) Nerve fiber discharges, cerebral potentials and sensations induced by CO<sub>2</sub> laser stimulation. *Hum Neurobiol* 3:33–40
9. Casey KL (2006) Laser guns and hot plates revisited. *Pain* 120:326–327
10. Chao CC, Hsieh SC, Tseng MT et al (2008) Patterns of contact heat evoked potentials (CHEP) in neuropathy with skin denervation: correlation of CHEP amplitude with intraepidermal nerve fiber density. *Clin Neurophysiol* 119:653–661
11. Cruccu G, Aminhoff MJ, Curio G et al (2008) Recommendation for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 119:1705–1719
12. Cruccu G, Pennisi E, Truini A et al (2003) Unmyelinated trigeminal pathways as assessed by laser stimuli in humans. *Brain* 126:2246–2256
13. Cruccu G, Sommer C, Anand P et al (2010) EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 17:1010–1018
14. England JD, Gronseth GS, Franklin G et al (2009) Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). *Muscle Nerve* 39:106–115
15. Fealey RD, Low PA, Thomas JE (1989) Thermoregulatory sweating abnormalities in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 64:617–628
16. Garcia-Larrea L, Peyron R, Laurent B et al (1997) Association and dissociation between laser-evoked potentials and pain perception. *Neuroreport* 8:3785–3789
17. Gartzon K, Katsarava Z, Diener HC, Putzki N (2011) Peripheral nervous system involvement in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 18:789–791
18. Granovsky Y, Matre D, Sokolik A et al (2005) Thermoreceptive innervation of human glabrous and hairy skin: a contact heat evoked potential analysis. *Pain* 115:238–247
19. Hansen N, Poitz F, Holle D et al (2011) Modulation of human trigeminal and extracranial nociceptive processing by transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Cephalalgia* 31:661–670
20. Hsieh ST (2010) Pathology and functional diagnosis of small-fiber painful neuropathy. *Acta Neurol Taiwan* 19:82–89
21. Ianetti GD, Leandri M, Truini A et al (2004) Adelta nociceptor response to laser stimuli: selective effect of stimulus duration on skin temperature, brain potentials and pain perception. *Clin Neurophysiol* 115:2629–2637
22. Ianetti GD, Zambrenu L, Tracey I (2006). Similar nociceptive afferents mediate psychophysical and electrophysiological responses to heat stimulation of glabrous and hairy skin in humans. *J Physiol* 577:235–248
23. Inui K, Tran TD, Hoshiyama M et al (2002) Preferential stimulation of A delta fibers by intra-epidermal needle electrode in humans. *Pain* 96:247–252
24. Kakigi R, Endo C, Neshige R et al (1991) Estimation of conduction velocity of A delta fibers in humans. *Muscle Nerve* 14:1193–1196
25. Kakigi R, Matsuda Y, Kuroda Y (1993) Effects of movement-related cortical activities on pain-related somatosensory evoked potentials following CO<sub>2</sub> laser stimulation in normal subjects. *Acta Neurol Scand* 88:376–380
26. Katsarava Z, Sack F, Limmroth V et al (2006) A novel method of eliciting pain-related potentials by transcutaneous electrical stimulation. *Headache* 46:1511–1517
27. Katsarava Z, Yaldizli O, Voulkoudis C et al (2006) Pain-related potentials by electrical stimulation of skin for detection of small-fiber neuropathy in HIV. *J Neurol* 253:1581–1583
28. Kaube H, Käufer T, Katsarava Z et al (2000) New method to increase nociception specificity of the human blink reflex. *Clin Neurophysiol* 111:413–416
29. Klein T, Magerl W, Hopf HC et al (2004) Perceptual correlates of nociceptive long-term potentiation and long-term depression in humans. *J Neurosci* 24:964–971
30. Lauria G, Hsieh TS, Johansson O et al (2010) European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 17:903–912
31. Lefacheur JP, Creange A (2004) Neurophysiological testing correlates with clinical examination according to fibre type involvement and severity in sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:417–422
32. Low PA, Caskey PE, Tuck RR et al (1983) Quantitative sudomotor axon reflex test in normal and neuropathic subjects. *Ann Neurol* 14:573–580
33. Moureaux A, Ianetti G, Plaghki L (2010) Low intensity intra-epidermal electrical stimulation can activate A $\delta$ -nociceptors selectively. *Pain* 150:199–207
34. Mueller D, Obermann M, Koeppen S et al (2010) Electrically evoked nociceptive potentials for early detection of diabetic small-fiber neuropathy. *Eur J Neurol* 17:834–841
35. Naka D, Kakigi R (1998) Simple and novel method for measuring conduction velocity of A delta fibers in humans. *J Clin Neurophysiol* 15:150–153
36. Nilsson HJ, Psouni E, Schouenborg J (2003). Long term depression of human nociceptive skin senses induced by local stimulation of thin cutaneous fibers. *Pain* 7:225–233
37. Novak V, Freimer ML, Kissel JZ et al (2001) Autonomic impairment in painful neuropathy. *Neurology* 56:861–868
38. Obermann M, Katsarava Z, Esser S et al (2008) Correlation of epidermal nerve fiber density with pain-related evoked potentials in HIV neuropathy. *Pain* 138:79–86
39. Obermann M, Yoon MS, Ese D et al (2007) Impaired trigeminal nociceptive processing in patients with trigeminal neuralgia. *Neurology* 69:835–841
40. Otsuru N, Inui K, Yamashiro K et al (2010) Assessing A $\delta$  fiber function with lidocaine using intraepidermal electrical stimulation. *J Pain* 10:621–627
41. Otsuru N, Inui K, Yamashiro K et al (2009) Selective stimulation of C fibers by an intra-epidermal needle electrode in humans. *Open Pain J* 2:53–56
42. Plaghki L, Moreaux A (2003) How do we selectively activate skin nociceptors with a high power infrared laser? Physiology and biophysics of laser stimulation. *Neurophysiol Clin* 6:269–277
43. Rolke R, Baron R, Maier C et al (2006) Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 123:231–234
44. Rolke R, Magerl W, Campbell KA et al (2006) Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain* 10:77–88
45. Rossi P, Morano S, Serrao M et al (2002) Pre-perceptual pain sensory responses (N1 component) in type 1 diabetes mellitus. *Neuroreport* 13:1009–1012
46. Slimp JC, Rubner DE, Snowden ML, Stolov WC (1992) Dermatome somatosensory evoked potentials: cervical, thoracic, and lumbosacral levels. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 84:55–70
47. Spiegel J, Hansen C, Treede RD (1996) Laser-evoked potentials after painful hand and foot stimulation in humans: evidence for generation of the middle-latency component in the secondary somatosensory cortex. *Neurosci Lett* 216:179–182
48. Stöhr M, Riffel B, Buettner UW (1981) Diagnostic value of somatosensory evoked potentials (SEP) in lesions of the brachial plexus (author's transl). *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb* 12:195–197
49. Treede RD, Lorenz J, Baumgartner U (2003) Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 33:303–314
50. Truini A, Galeotti F, Romaniello A et al (2005) Laser-evoked potentials: normative values. *Clin Neurophysiol* 116:821–826
51. Truini A, Galeotti F, Haanpaa M et al (2008) Pathophysiology of pain in postherpetic neuralgia: a clinical and neurophysiological study. *Pain* 140:405–410
52. Truini A, Padua L, Biasiotto A et al (2009) Differential involvement of A- $\delta$  and A- $\beta$  fibres in neuropathic pain related to carpal tunnel syndrome. *Pain* 145:105–109
53. Warbrick T, Derbyshire SW, Bagshaw AP (2009) Optimizing the measurement of contact heat evoked potentials. *J Clin Neurophysiol* 26:117–122
54. Yoon MS, Obermann M, Dockweiler C et al (2011) Sensory neuropathy in patients with cryoglobulin negative hepatitis-C infection. *J Neurol* 258:80–88