

Evokované potenciály vyvolané kontaktním teplem – vliv fyziologických proměnných

Contact heat evoked potentials – impact of physiological variables

Souhrn

Úvod: Evokované potenciály vyvolané kontaktním teplem (contact heat evoked potentials; CHEPs) představují novou metodiku testování funkce tenkých nervových vláken a spinothalamických drah. Cílem práce bylo ověřit platnost publikovaných normativních dat v české populaci a vliv parametrů testování a fyziologických proměnných na parametry CHEPs. **Soubor a metody:** Vyšetření proběhlo v souborech 97 zdravých dobrovolníků (53 žen, věk 20–82 let) a 37 pacientů s diabetickou distální symetrickou senzomotorickou polyneuropatií (DSPN) (14 žen, věk 29–77 let). Testování CHEPs bylo provedeno na dorzu ruky a distálně na bérce pomocí základního a intenzivního teplotního algoritmu. **Výsledky:** Testování CHEPs bylo většinou dobře tolerováno. Naprostá většina hodnot amplitud i latencí v souboru zdravých kontrol odpovídala normálním rozmezím hodnot těchto parametrů v publikovaných souborech zdravých dobrovolníků. Latence odpovědí byly významně ovlivněny použitým teplotním algoritmem a testovanou lokalizací ($p < 0,001$) a byly signifikantně kratší u žen ($p < 0,05$). Amplitudy CHEPs byly u žen naopak vyšší ($p < 0,05$). Pokles amplitud byl patrný u jedinců vyššího věku ($p < 0,05$). Pacienti s DSPN vykazovali delší latence ($p < 0,05$) a nižší amplitudy ($p < 0,05$) oproti kontrolnímu souboru. **Závěry:** Publikovaná normativní data CHEPs jsou využitelná pro českou populaci. Při interpretaci výsledků je nutné zohlednit fyziologické proměnné (pohlaví, věk) a parametry testování (testovaná lokalizace, teplotní algoritmus). Na skupinové úrovni je vyšetření využitelné k pomocné diagnostice postižení tenkých nervových vláken v rámci DSPN.

Abstract

Introduction: Contact heat evoked potentials (CHEPs) represent a new neurophysiological method of functional testing of small nerve fibers and the spinothalamic tracts. The study aimed to confirm the validity of published normal values for this method in the Czech population and to evaluate the influence of physiological and test-related variables on the CHEPs response. **Patients and methods:** Two groups were included in the study – a healthy control group (97 healthy volunteers; 53 women; age range 20–82 years) and a group of patients with diabetic distal sensorimotor polyneuropathy (DSPN group, 37 patients; 14 women; age range 29–77 years). In all of the participants, CHEPs were examined in the dorsum of the hand and above the ankle using basic and intensive temperature algorithm. **Results:** The CHEPs testing was mostly well-tolerated. The vast majority of the latencies and amplitudes of the CHEPs responses obtained in the healthy control group fell within the reference range according to the published normal values. Test-related variables showed also a highly significant impact on CHEPs values – the latencies were shorter in hands (compared to the calf) and whenever the intensive temperature algorithm was used ($p < 0,001$ in both cases). Women had significantly higher amplitudes and shorter latencies ($p < 0,05$). Older volunteers had significantly lower amplitudes ($p < 0,05$) than the younger ones. The DSPN group had longer latencies ($p < 0,05$) and lower amplitudes ($p < 0,05$) in comparison with control group. **Conclusion:** The study confirmed validity of published normal values for the Czech population. For precise evaluation of the results, physiological (gender, age) and test-related parameters (tested area, temperature algorithm) should be taken into account. On a group level, CHEPs proved to be a useful tool for small-nerve fiber dysfunction assessment in DSPN.

Autoři práce děkují svým spolupracovníkům, příbuzným, známým a pacientům, kteří se této studie zúčastnili jako vyšetřovaní dobrovolníci. Autoři rovněž děkují Dr. Catherine Jutzeler, prof. Dr. Arminu Curtovi a jejich týmu ze Spinal Cord Injury Center, Balgrist University Hospital, Curych, Švýcarsko, za zaškolení v metodice vyšetření evokovanými potenciály vyvolanými kontaktním teplem a MUDr. Soni Kincové za pomoc při zahájení tohoto projektu.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

J. Raputová^{1,2}, E. Vlčková^{1,2},
J. Kočica^{1,2}, T. Skutil¹, A. Rajdová^{1,2},
D. Kec^{1,2}, J. Bednařík^{1,2}

¹ Neurologická klinika LF MU a FN Brno

² CEITEC – Středoevropský technologický institut, Brno



MUDr. Eva Vlčková, Ph.D.
Neurologická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: vlckova.eva@fnbrno.cz

Přijato k recenzi: 27. 7. 2018

Přijato do tisku: 18. 12. 2018

Klíčová slova

somatosenzitivní evokované potenciály – neuropatie tenkých vláken – spinothalamická dráha – neuropatická bolest – normativní data

Key words

somatosensory evoked potentials – small fiber neuropathy – spinothalamic tract – neuropathic pain – reference values

Práce byla podpořena z prostředků MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705) a projektem specifického výzkumu č. MUNI/A/1072/2017 z programu podpory studentských projektů na Masarykově univerzitě.

Úvod

Evokované potenciály vyvolané kontaktním teplem (contact heat evoked potentials; CHEPs) patří k relativně novým diagnostickým metodám objektivizace funkce termoalgie drah v periferním (PNS)

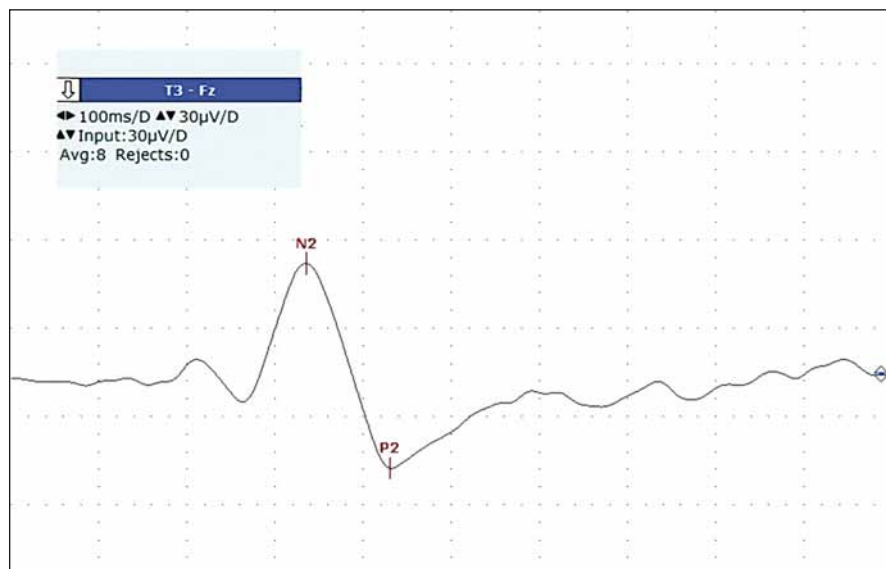
a centrálním úseku nervového systému (CNS). Anatomickým korelátem (termo)algie percepce jsou tenká senzitivní nervová vlákna v průběhu PNS a spinotalamokortikální dráha v CNS. CHEPs tak z anatomického hlediska představují určitý protipól běžných

somatosenzitivních evokovaných potenciálů odrážejících funkci silných nervových vláken a spino-bulbo-talamických drah. Podle provedených studií CHEPs korelují s bolestí [1,2]. Jsou proto využívány především v diagnostice a výzkumu neuropatické bolesti periferní či centrální etiologie [1,3]. Metoda slouží např. v diagnostice neuropatie tenkých vláken, kde amplitudy CHEPs korelují s hodnotami intraepidermální hustoty tenkých nervových vláken z kožní biopsie [4].

Rozvíjí se i využití CHEPs v diagnostice dysfunkce spinotalamických drah či navazujících periferních struktur (u kompresivních radikulopatií, plexopatií, diabetické polyneuropatie apod.) [5–11]. Zatím však jde pouze o doplňkovou elektrofyziologickou metodu.

Metoda vyžaduje speciální stimulátor (termosondou) generující z výchozí (base-line) teploty (35–42 °C) intenzivní teplé podněty (50–52 °C) při velmi rychlém navýšení teploty stimulátoru (70 °C/s) [8,10,11]. Teplotní podnět je obvykle vnímán jako píchnutí, nikoli jako všem tepelný. Většinou však jde jen o mírně nepříjemný pocit s bezproblémovou tolerancí vyšetření. Po každém podnětu je nutné lehce změnit stimulovanou oblast. Vyšetřující se proto sondou pohybuje v rozsahu několika cm². Současně je nezbytné zachovat dostatečný a pokud možno nepravidelný časový odstup mezi jednotlivými podněty. Tento časový odstup slouží k prevenci habituace odpovědi, tedy snížení velikosti odpovědi při opakované stimulaci [12]. Testovat lze prakticky jakoukoli oblast. Byla publikována normativní data pro volární stranu předloktí [2,13], dorzum ruky a oblast ramene [11], distální bérce [2,13,14], oblast dolní krční a horní bederní páteře a tvář [2]. Na končetinách je možné testovat i jednotlivé dermatomy odděleně [7,11,14].

Výsledná odpověď je snímána nad oblastí primárního senzitivního kortexu. Skládá se z časné, nekonstantně výbavné komponenty N1 a následného dominujícího komplexu negativní vlny N2 a pozitivní vlny P2. Podkladem vlny N1 je současná aktivace mechanoreceptorů s nízkým prahem (ne-reflektuje tedy funkci tenkých vláken a spino-talamických drah). Komplex negativní vlny N2 a pozitivní vlny P2 (tzv. pozdní vertexové odpovědi) představuje vlastní testovanou odpověď na aktivaci Aδ tenkých nervových vláken (obr. 1, 2) [9]. Hodnoceny jsou výbavnost odpovědi, jejich latence a velikost amplitudy N2/P2 [2,9,11,12]. Pro spolehlivé vyhodnocení záznamu je vhodné získat

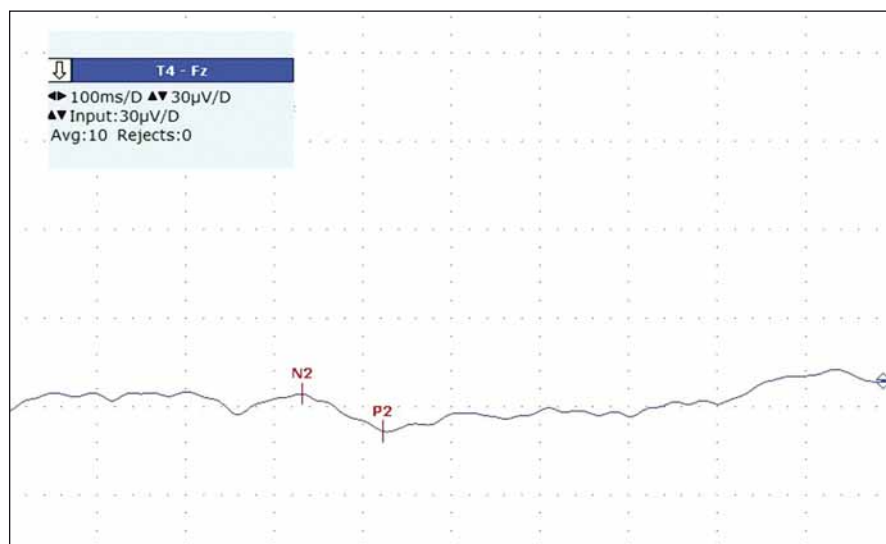


Obr. 1. Dobře výbavná odpověď CHEPs u zdravé kontroly s latencí v mezích normy a vysokou amplitudou (dermatom C6 vpravo, 35–50 °C).

CHEPs – evokované potenciály vyvolané kontaktním teplem

Fig. 1. Well-represented CHEPs response in a healthy volunteer with physiological latency and high amplitude of the response (dermatome C6 on the right side, 35–50 °C).

CHEPs – contact heat evoked potentials



Obr. 2. Špatně výbavná odpověď CHEPs u pacienta s DSPN s nízkou amplitudou a latencí nad horní hranicí normy (dermatom C6 vpravo, 35–50 °C).

CHEPs – evokované potenciály vyvolané kontaktním teplem; DSPN – diabetická distální symetrická senzomotorická polyneuropatie

Fig. 2. Abnormal CHEPs response in a DSPN patient with low amplitude of the response and latency above the normal limit (dermatome C6 on the right side, 35–50 °C).

CHEPs – contact heat evoked potentials; DSPN – diabetic distal sensorimotor polyneuropathy

Tab. 1. Celkový počet jedinců s provedeným vyšetřením CHEPs, počet jedinců s hodnotitelným nálezem (po vynechání osob netolerujících vyšetření) a počet jedinců, u nichž nebyla vybavena reprodukovatelná odpověď, a to odděleně v souborech zdravých kontrol a pacientů s DSPN a v obou vyšetřených lokalizacích s použitím různých algoritmů testování.

	Vyšetření zdraví dobrovolníci	Zdraví dobrovolníci tolerující vyšetření	Zdraví dobrovolníci s nevýbavnou odpovědí*		Vyšetření pacienti s DSPN	Pacienti s DSPN tolerující vyšetření	Pacienti s DSPN s nevýbavnou odpovědí*		p**
			n	%			n	%	
HKK ZA	91	90	6	6,66	25	23	2	8,70	NS
HKK IA	88	83	4	4,82	25	22	2	9,09	NS
DKK ZA	55	52	7	13,46	37	36	16	44,44	0,001
DKK IA	55	50	5	10,00	33	30	4	13,33	NS

CHEPs – evokované potenciály vyvolané kontaktním teplem; DKK – dolní končetiny; DSPN – diabetická distální symetrická senzomotorická polyneuropatie; HKK – horní končetiny; IA – intenzivní teplotní algoritmus; n – počet vyšetřených jedinců; NS – statisticky nevýznamný rozdíl; ZA – základní teplotní algoritmus

* výpočet výbavnosti odpovědi CHEPs je proveden z počtu jedinců tolerujících vyšetření

** srovnání výbavnosti odpovědi CHEPs mezi zdravými kontrolami a pacienty s DSPN provedený pomocí χ^2 testu

odpovědi z 15–20 podnětů. Další navyšování počtu podnětů nevede ani ke zlepšení výbavnosti, ani technické kvality odpovědi. Výsledný záznam vzniká zprůměrněním odpovědí na tyto podněty (všech nebo vybraného konstantního počtu nejlepších odpovědí).

Cílem práce bylo zavedení metodiky testování CHEPs do klinické praxe v ČR a ověření platnosti normativních dat pro českou populaci. Dalším cílem bylo zhodnocení vlivu fyziologických proměnných a technických parametrů stimulace na výsledky vyšetření a výběr optimálního teplotního algoritmu testování. Pokusili jsme se také posoudit možnost využití CHEPs v diagnostice postižení tenkých nervových vláken u diabetické polyneuropatie.

Soubor a metodika

Projekt byl schválen institucionální etickou komisí. CHEPs byly vyšetřeny u 97 zdravých dobrovolníků (53 žen, věkové rozmezí 20–82 let, medián 27 let). Dobrovolníci pocházeli většinou z řad zaměstnanců nemocnice, studentů medicíny, jejich rodinných příslušníků a přátel. Abychom ověřili diagnostickou výtěžnost CHEPs jako metody testující funkci termoalgie drah, vyšetřili jsme také jedince s potenciálním postižením PNS. Jednalo se o skupinu 37 pacientů (14 žen, věkové rozmezí 29–77 let, medián 55 let) s diabetem mellitem 1. či 2. typu a s diabetickou periferní neuropatií. Diabetická neuropatie splňovala u těchto pacientů kritéria potvrzené distální symetrické polyneuropatie (confirmed distal sym-

metrical polyneuropathy; DSPN) dle Tesfayeho [15]. Diabetická polyneuropatie byla pro potřeby ověření diagnostického přínosu metodiky zvolena jako obecně nejčastější příčina neuropatie tenkých vláken. Současně se jedná o nejčastější klinickou jednotku, u níž je v praxi funkce těchto nervových vláken hodnocena. U všech těchto pacientů bylo proto provedeno vyšetření kvantitativního testování senzitivity (QST/TTT), které prokázalo abnormální termické prahy svědčící pro postižení tenkých nervových vláken. Abnormita termického čítí v rámci QST/TTT byla spíše lehčího stupně a byla u všech pacientů prokazatelná na dolních končetinách (DKK) (u méně než 30 % pacientů i na horních končetinách [HKK]). Přítomnost/nepřítomnost neuropatické bolesti nebyla zohledněna jako kritérium pro zařazení do souboru s DSPN.

Pro potřeby srovnávacích analýz se skupinou pacientů s DSPN byla následně z celé skupiny zdravých dobrovolníků vybrána podskupina 37 jedinců odpovídajícího věku a pohlaví (18 žen, věkové rozmezí 29–82 let, medián 48 let).

Vylučujícími kritérii pro zařazení do souboru zdravých kontrol byly:

- 1 známá polyneuropatie;
- 2 jiný známý typ postižení PNS (radikulopatie, plexopatie) nebo CNS (myelopatie apod.);
- 3 klinický nále z či anamnestické obtíže svědčící pro některou z uvedených neurologických diagnóz;
- 4 anamnestický údaj o rizikových faktorech polyneuropatie (např. diabetes

mellitus, porucha glukózové tolerance, chronický abúzus alkoholu, tyreopatie, stav po prodělané protinádorové chemoterapii);

- 5 výrazná alterace kognitivních funkcí či jiné faktory limitující spolupráci a soustředění.

Metodika vyšetření byla exaktně převzata ze Spinal Cord Injury Center, University Hospital Balgrist, University of Zurich, Švýcarsko. Tato klinika je jedním z klíčových pracovišť v oblasti výzkumu CHEPs s rozsáhlou zkušeností s využitím metody pro účely experimentální i klinické diagnostiky [11,14,16]. Dva členové vyšetřujícího týmu (EV a JB) zde absolvovali několikadenní zácvik.

Vyšetření CHEPs bylo provedeno pomocí stimulatoru PATHWAY Sensory Analyzer System (Medoc, RamatYishai, Izrael) a termosondy s aktivní plochou kruhového tvaru o průměru 27 mm. Ke snímání byl využit elektromyografický přístroj Keypoint typ 4 (Dantec, Skovlunde, Dánsko). Poloha termosondy se po každém podnětu v rámci testované oblasti lehce měnila ve snaze minimalizovat habituaci stimulovaných receptorů. Změna polohy termosondy byla vždy provedena v rozsahu, v němž nedocházelo k významným změnám vzdálenosti mezi místem stimulace a oblastí snímání. Stimulace byla provedena na HKK v distální části dermatomu C6 a C8 (na radiální a ulnární straně dorza ruky) a DKK v distální části dermatomu L4 a L5 (přibližně 10 cm nad vnitřním/zevním kotníkem). V souboru zdravých kontrol bylo vyšetření u 6 jedinců prove-

deno pouze na DKK a u 42 jedinců pouze na HKK. Většina zdravých kontrol měla tedy testování provedeno v obou hodnocených lokalizacích (tedy na HKK i DKK) (tab. 1). Všichni pacienti s diabetem mellitem byli naopak vyšetřeni na DKK, více než dvě třetiny z nich pak současně i na HKK (tab. 1). V úvodu studie jsme vyšetřili podskupinu 30 zdravých jedinců oboustranně. Vzhledem ke statisticky nevýznamnému rozdílu výsledků mezi oběma stranami byly u dalších dobrovolníků CHEPs v jednotlivých dermatomech vyšetřeny pouze jednostranně. Pro celkové vyhodnocení byl u jedinců s oboustranným vyšetřením použit průměr obou stran, u jedinců s jednostranným vyšetřením pak pouze vyšetřená strana. Vyšetření bylo provedeno s použitím dvou teplotních algoritmů:

1. při základním teplotním algoritmu stoupala teplota z výchozích 35 °C na cílovou teplotu 50 °C;
2. při intenzivním teplotním algoritmu byla výchozí teplota 42 °C a stoupala na 52 °C.

Interstimulační interval kolísal v obou algoritmech v rozmezí 8–12 sekund.

Kortikální odpověď byla snímána pomocí standardních Ag/AgCl povrchových miskových elektrod o průměru 9 mm, vyplněných vodící pastou Ten20 (D. O. Weaver and Company, Colorado, USA). Elektrody byly umístěny na vertexu nad parietálním kortexem (při využití mezinárodního systému 10–20 v oblasti Cz) s referencí pomocí spojených ušních lalůčků (tedy A1–A2). Oblasti umístění elektrod na skalpu a ušních lalůčcích byly předem skarifikovány abrazivní pastou Nuprep (D. O. Weaver and Company, Colorado, USA). Během vyšetření bylo aplikováno 15, v případě horší výbavnosti či výskytu artefaktů max. 20 podnětů. Během testování byli vyšetřovaní jedinci v poloze vleže (k dosažení max. svalové relaxace) a při otevřených očích trvale fixovali konkrétní bod na stropě laboratoře. Tento postup byl zvolen jako prevence vzniku artefaktů vyvolaných pohybem očí a kontaminace α -aktivitou během snímání. Vyšetřovaní jedinci byli poučeni, aby se pokusili maximálně se soustředit na vyvolaný vjem. Po každém podnětu měli za úkol určit intenzitu vyvolané bolesti. Hodnocení intenzity bylo provedeno pomocí numerické škály bolesti (numeric rating scale; NRS) v rozsahu 0–10 („0“ odpovídá „žádné vnímané bolesti“ a „10“ znamená „nejhorší představitelnou bolest“). Hodnocená křivka byla získána zprůměr-

něním 10 nejlepších vyvolaných odpovědí. V rámci ověření vlivu fyziologických a technických proměnných byl v souboru zdravých dobrovolníků zhodnocen vliv: věku (skupina < 40 let a $\geq$ 40 let věku); výšky (u žen < 170 cm a $\geq$ 170 cm, u mužů < 180 cm a $\geq$ 180 cm) a pohlaví vyšetřovaných jedinců na jednotlivé parametry odpovědí (výbavnost, latence, amplituda). Odpověď byla hodnocena jako dobře výbavná v případě, že amplituda komplexu N2/P2 na zprůměrovaném záznamu překročila hranici 10 μ V. Odpovědi nižších amplitud jsou obtížně odlišitelné od artefaktů a pro zajištění dostatečné spolehlivosti hodnocených odpovědí byly klasifikovány jako nevýbavné.

Za účelem ověření možnosti využití CHEPs v diagnostice diabetické polyneuropatie pak bylo provedeno srovnání výbavnosti a hodnot latencí a amplitud mezi pacienty s DSPN a zdravými kontrolami.

Ke statistickému zpracování byl použit program IBM SPSS Statistics Version 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Vzhledem k normální distribuci hodnot byla ke zviditelnění jejich rozložení použita popisná statistika (průměr, směrodatná odchylka) a hodnocené parametry byly statisticky srovnány parametrickými testy (Studentův t-test). Pro srovnání kategoriálních dat byl použit chí-kvadrát test.

Výsledky

Vyšetření CHEPs bylo většinou jedinců zařazených do studie dobře tolerováno. U několika pacientů však bylo nutné test předčasně ukončit. Důvodem byla intolerance používaných teplotních podnětů, které byly pacienti vnímány jako velmi bolestivé. Jednalo se celkem o:

- tři pacienty s DSPN (tj. 8,1 % z celého souboru pacientů s DSPN, dvě ženy a jeden muž). Všichni tři pacienti netolerovali stimulaci při použití intenzivního algoritmu na HKK ani DKK. Jeden z nich netoleroval na HKK ani DKK ani algoritmus základní. Zbylí dva tolerovali základní algoritmus na DKK, jeden z nich i na HKK.
- pět zdravých jedinců (tj. 5,2 % z celého souboru zdravých kontrol, tři ženy a dva muži). Všichni tito pacienti netolerovali vyšetření pomocí intenzivnějšího algoritmu, zatímco při použití základního algoritmu netoleroval vyšetření na HKK pouze jeden pacient a na DKK tři pacienti.

Nálezů u těchto jedinců nebyly zahrnuty do celkového hodnocení výbavnosti ani am-

plitud a latencí. Několik jedinců absolvovalo pouze vyšetření v základním teplotním algoritmu a nechťelo podstoupit vyšetření v intenzivním teplotním algoritmu z důvodu obav z vyšší bolestivosti stimulace. U těchto jedinců bylo proto provedeno jen vyšetření v algoritmu základním (tab. 1).

U většiny zdravých dobrovolníků byla odpověď spolehlivě výbavná a reprodukovatelná, a to zejména na HKK a poněkud lépe při použití intenzivního teplotního algoritmu (tab. 1). Všichni vyšetřeni dobrovolníci i pacienti s DSPN, kteří měli odpověď výbavnou při základním algoritmu, měli CHEPs spolehlivě vybavitelné i při algoritmu intenzivním. V tomto intenzivním teplotním algoritmu však bylo možné vybavit reprodukovatelné odpovědi CHEPs i u malé části jedinců, u nichž odpověď v základním algoritmu výbavná nebyla. Někteří pacienti s nevýbavnou odpovědí na DKK neměli CHEPs výbavné ani na HKK. Část pacientů s nevýbavnou odpovědí na DKK však měla odpověď na HKK výbavnou. Pokud byla odpověď výbavná na DKK, bylo ji u všech pacientů i zdravých kontrol možné vybavit i na HKK.

Ve skupině pacientů s DSPN byla na HKK výbavnost odpovědí CHEPs podobná jako v souboru zdravých kontrol. Na DKK byla výbavnost u diabetiků velmi významně nižší, a to především při použití základního teplotního algoritmu. Při použití intenzivnějšího teplotního algoritmu nebyly naopak rozdíly ve výbavnosti statisticky významné (tab. 1).

Bolest vyvolaná použitou stimulací byla podobná při základním i intenzivním teplotním algoritmu a nelišila se ani mezi pacienty s DSPN a zdravými dobrovolníky. Průměrná NRS byla v základním teplotním algoritmu $4,5 \pm 2,4$ v kontrolní skupině a $4,2 \pm 1,7$ u pacientů s DSPN, v intenzivním teplotním algoritmu $4,5 \pm 2,2$ u zdravých kontrol a $4,5 \pm 2,0$ u pacientů s DSPN ($p > 0,05$). Intenzita bolesti vyvolané stimulací přitom neměla významný vliv na výslednou amplitudu odpovědi CHEPs ani na její výbavnost ($p = 0,5$ – $0,7$ pro korelaci hodnot NRS s amplitudou odpovědi v jednotlivých teplotních algoritmech, data podrobně neuvedena). Naopak záznamy dobrovolníků udávajících vyšetření jako velmi nepříjemné obsahovaly jednoznačně více artefaktů a byly obtížněji hodnotitelné.

Při srovnání nálezů hodnocených parametrů z pravé a levé strany za použití příslušného teplotního algoritmu v daném dermatomu nebyl prokázán statisticky významný rozdíl (data detailně neuvedena).

Tab. 2. Srovnání nálezů hodnocených parametrů CHEPs v jednotlivých dermatomech na HKK (C6 a 8) a DKK (L4 a 5) v celém souboru zdravých dobrovolníků a počet abnormálních nálezů v souboru zdravých dobrovolníků s použitím publikovaných normativních dat. Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± SD.

	Základní teplotní algoritmus (35–50 °C)		Procento abnormit*		Intenzivní teplotní algoritmus (42–52 °C)		Procento abnormit*		p ¹	
	latence N2 [ms]	amplituda N2/P2 [μV]	latence N2 [ms]	amplituda N2/P2 [μV]	latence N2 [ms]	amplituda N2/P2 [μV]	latence N2 [ms]	amplituda N2/P2 [μV]	latence N2 [ms]	amplituda N2/P2 [μV]
C6	377 ± 39	34,0 ± 13,9	5,0; 1,0; 0	3,6; 0,7; 0	291 ± 27	36,2 ± 13,9	7,0; n.a.; n.a.	11,0; n.a.; n.a.	< 0,001	0,22
C8	387 ± 32	30,7 ± 13,8	0; 0; 0	1,6; 1,6; 0	310 ± 34	30,7 ± 13,8	13,0; n.a.; n.a.	15,0; n.a.; n.a.	< 0,001	0,66
p ²	0,07	0,12	–	–	< 0,001	0,06	–	–	–	–
L4	415 ± 42	27,5 ± 11,8	n.a.; n.a.; n.a.	n.a.; n.a.; n.a.	363 ± 49	27,7 ± 11,9	n.a.; n.a.; n.a.	n.a.; n.a.; n.a.	< 0,001	0,83
L5	430 ± 54	32,2 ± 13,2	15,0; 2,0; 0	1,6; 0; 0	376 ± 66	29,4 ± 13,3	15,0; n.a.; n.a.	n.a.; n.a.; n.a.	< 0,001	0,38
p ³	0,22	0,13	–	0,37	0,57	–	–	–	–	–
p ⁴	< 0,001	0,23	–	< 0,001	0,06	–	–	–	–	–

CHEPs – evokované potenciály vyvolané kontaktním teplem; DKK – dolní končetiny; HKK – horní končetiny; n. a. – nelze hodnotit, protože data pro příslušný typ algoritmu/distribuci nejsou v příslušné normativní práci k dispozici; SD – směrodatná odchylka

* podíl abnormálních hodnot (tedy hodnot nad horní hranici referenčního rozmezí pro latence a pod dolní hranici referenčního rozmezí pro amplitudy dle publikovaných normativních dat [2,11,13])

p¹ – statistická významnost rozdílů hodnocených parametrů CHEPs mezi nálezy základního (35–50 °C) a intenzivního (42–52 °C) teplotního algoritmu v příslušném dermatomu (vyjádřeno Studentovým t-testem)

p² – statistická významnost rozdílů hodnocených parametrů CHEPs mezi dermatomy C6 a 8 vyšetřenými na HKK (vyjádřeno Studentovým t-testem)

p³ – statistická významnost rozdílů hodnocených parametrů CHEPs mezi dermatomy L4 a 5 vyšetřenými na DKK (vyjádřeno Studentovým t-testem)

p⁴ – statistická významnost rozdílů hodnocených parametrů CHEPs mezi vyšetřením HKK a DKK (vyjádřeno Studentovým t-testem)

Téměř 95 % odpovědí CHEPs v našem souboru zdravých dobrovolníků vykazovalo latence N2 a P2 vln odpovídající publikovaným normativním datům [2,11,13]. Amplitudy odpovědí se obvykle pohybovaly v rozmezí 20–40 μV. I zde byla naprostá většina hodnot v rozmezí publikovaných normativních dat (tab. 2).

Latence odpovědí byly na DKK zřetelně delší než na HKK, rozdíly amplitud mezi testovanými oblastmi HKK a DKK nebyly statisticky významné. Při srovnání jednotlivých dermatomů na dané končetině (tedy C6 vs. C8 a L4 vs. L5) nebyl patrný signifikantní rozdíl latencí ani amplitud odpovědí. Statisticky významný rozdíl byl prokázán pouze v latencích odpovědí v dermatomech C6 a C8 při použití intenzivního teplotního algoritmu. Absolutní hodnota rozdílů se však pohybovala kolem 10–20 ms, což je klinicky nevýznamné (tab. 2).

Ve většině hodnocených dermatomů (a použitých teplotních algoritmů) vykazovaly ženy vyšší amplitudy ($p \leq 0,001$ – $0,01$; data detailněji neuvedena) a kratší latence odpovědí ($p \leq 0,001$ – $0,02$; data detailněji neuvedena). Výbavnost odpovědí se mezi oběma pohlavími významně nelišila ($p = 0,80$; data detail-

něji neuvedena). Při rozdělení zdravých kontrol na mladší (< 40 let) a starší (≥ 40 let) jedince nebyl ve většině případů patrný významný vliv věku na hodnoty latencí. S věkem však docházelo k poklesu amplitudy N2/P2. Naproti tomu vliv výšky na hodnoty latencí ani amplitud nebyl statisticky významný. Nejvýznamnějším faktorem ovlivňujícím latenci je volba teplotního algoritmu: při použití intenzivního teplotního algoritmu byly latence vysoce významně kratší. Rozdíl amplitud N2/P2 mezi oběma typy teplotních algoritmů však nebyl prokázán (tab. 2).

Pacienti s DSPN vykazovali oproti zdravým kontrolám významně delší latence a nižší amplitudy CHEPs při použití základního teplotního algoritmu (tab. 3). Při použití intenzivního teplotního algoritmu byla ve skupině DSPN zachycena pouze statisticky významná prolongace latencí, zatímco amplitudy se významně nelišily od zdravých kontrol (tab. 3). Hodnoty amplitud i latencí odpovědí CHEPs v základním teplotním algoritmu vykazovaly ve skupině pacientů s DSPN významně vyšší podíl abnormit podle publikovaných normativních dat [2,11,13] oproti skupině zdravých kontrol (tab. 2, 3).

Diskuze

Provedená studie poskytuje informace o prvních klinických zkušenostech s CHEPs v ČR. CHEPs představují vůbec první v naší republice dostupnou elektrofyziologickou diagnostickou metodu odrážející funkci tenkých nervových vláken a spinotalamických drah s možností a využití v diagnostice neuropatické bolesti. Naše studie potvrdila dobrou technickou proveditelnost a uspokojivou toleranci vyšetření CHEPs a použitelnost publikovaných normativních dat pro českou populaci. Ověřila také vliv některých fyziologických proměnných (věk, pohlaví) a technických parametrů stimulace (volba teplotního algoritmu, testovaná lokalizace) na parametry evokované odpovědi. Tyto informace je nezbytné zohlednit při interpretaci nálezů.

Interpretace nálezů nociceptivních potenciálů vč. CHEPs je poněkud komplikována faktem, že chybění spolehlivě reprodukovatelné odpovědi CHEPs se vyskytuje i u malé části zdravých jedinců. V naší práci nebyla odpověď při použití základního teplotního algoritmu spolehlivě vybavena na HKK u 6,7 % a na DKK u 13,5 % zdravých kontrol. Podobně Lagerburg et al popisují ne-

Tab. 3. Srovnání nálezů jednotlivých parametrů CHEPs mezi pacienty s DSPN a vybraným podsouborem zdravých kontrol odpovídajícího věku a pohlaví. Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± SD.

	Pacienti s DSPN				Zdravé kontroly		p	
	latence N2 [ms]		amplituda N2/P2 [μV]		latence N2 [ms]	amplituda N2/P2 [μV]	latence N2 [ms]	amplituda N2/P2 [μV]
		procento abnormit*		procento abnormit**				
HKK: ZA	420 ± 46	6,0; 1,2; 0	25,2 ± 12,2	22,7; 10,5; 0	381 ± 49	32,6 ± 11,6	0,007	0,04
HKK: IA	341 ± 71	20,0; n.a.; n.a.	29,3 ± 13,7	21,0; n.a.; n.a.	301 ± 32	34,2 ± 16,0	< 0,001	0,91
DKK: ZA	488 ± 62	37,5; 12,5; 0	16,8 ± 4,6	25,0; 8,3; 0	426 ± 51	30,9 ± 12,9	0,01	0,04
DKK: IA	402 ± 67	n.a.	25,0 ± 10,3	n.a.	368 ± 56	28,3 ± 12,4	0,001	0,77

CHEPs – evokované potenciály vyvolané kontaktním teplem; DKK – dolní končetiny; DSPN – diabetická distální symetrická senzomotorická polyneuropatie; HKK – horní končetiny; IA – intenzivní teplotní algoritmus; n. a. – nelze hodnotit, protože data pro příslušný typ algoritmu/distribuci nejsou v příslušné normativní práci k dispozici; SD – směrodatná odchylka; ZA – základní teplotní algoritmus

p – statistická významnost rozdílu hodnocených parametrů CHEPs mezi souborem pacientů s DSPN a věkově odpovídající podskupinou souboru zdravých kontrol (vyjádřeno Studentovým t-testem)

* procentuální vyjádření počtu hodnot pacientů s DSPN s výbavnou odpovědí nad horní hranicí referenčního rozmezí pro latence dle publikovaných normativních dat [2,11,13]

** procentuální vyjádření počtu hodnot pacientů s DSPN s výbavnou odpovědí pod dolní hranicí referenčního rozmezí pro amplitudy dle publikovaných normativních dat [2,11,13]

výbavnost odpovědi při použití základního teplotního algoritmu u 9 % pacientů při vyšetření HKK i DKK [13] a Jutzeler et al u 5 % jedinců kontrolního normativního souboru při vyšetření HKK [11]. Výbavnost odpovědi se zvyšuje při použití intenzivního teplotního algoritmu. V našem souboru zdravých kontrol nebyla při použití tohoto teplotního algoritmu odpověď vybavena u 4,8 % zdravých kontrol na HKK a až u 10 % na DKK. Lagerburg et al dokonce udávají nevýbavnost odpovědi při intenzivnější stimulaci pouze u 2 % zdravých jedinců vyšetřovaného souboru [13]. Pravděpodobným podkladem rozdílu ve výbavnosti je skutečnost, že jsme v naší studii hodnotili jako výbavné až potenciály s amplitudou nad 10 μV, a to z důvodu velmi nízké spolehlivosti hodnocení potenciálů nižších amplitud. Tento přístup není využíván autory ostatních publikovaných normativních dat. Zejména Granovsky et al a Lagerburg et al [2,13] hodnotí i amplitudy v řádu jednotek μV, které jsou však podle našich zkušeností prakticky neodlišitelné od artefaktů. Hodnocení odpovědi s velmi nízkou amplitudou jako nevýbavných dle našeho názoru zvyšuje validitu nálezů CHEPs.

Na druhou stranu představuje nevýbavnost odpovědi u malé části zdravých jedinců určitou limitaci vyšetření a je nutné ji zohlednit při interpretaci nálezů. Obecně lze říct, že výbavná odpověď svědčí proti významnější dysfunkci testovaných struktur PNS a CNS. Nevýbavnost odpovědi zejména při pou-

žití základního algoritmu testování sice není úplně vzácná ani u zdravých jedinců, je však vysoce významně častější u pacientů s pravděpodobnou dysfunkcí tenkých nervových vláken. Představuje tedy zřejmě určitou abnormitu, a to pravděpodobně i v případě, že je odpověď následně vybavena v rámci intenzivnějšího stimulačního protokolu. Pro zpřesnění jejího významu bude však nutné doplnění širších studií. Přínosná bude zejména korelace výbavnosti odpovědi s dalšími testy reflektujícími funkční nebo morfolický stav tenkých nervových vláken (jako jsou kvantitativní testování senzitivity, kožní biopsie a korneální konfokální mikroskopie).

Navýšení bazální i stimulační teploty při intenzivním teplotním algoritmu je navíc současně podkladem horší tolerance vyšetření. V našem souboru bylo vyšetření pomocí intenzivního teplotního algoritmu na HKK nutné předčasně ukončit u 5,2 % zdravých kontrol. Základní teplotní algoritmus zde byl s jedinou výjimkou vyšetřitelný u všech testovaných jedinců. Podobně Jutzeler et al popisují intoleranci vyšší teplotní stimulace u 4 % jedinců vyšetřovaného kontrolního souboru [11].

Všichni pacienti i zdravé kontroly s výbavnou odpovědí při základním teplotním algoritmu měli odpovědi výbavné i při intenzivním teplotním algoritmu.

Na základě výše zmíněných skutečností se s ohledem na lepší toleranci vyšetření jeví vhodné zahájit testování CHEPs s použitím

základního teplotního algoritmu. Jeho nález lze při normální výbavnosti a fyziologických parametrech odpovědi považovat za dostatečný průkaz normální funkce testované nociceptivní dráhy. Pokud není odpověď uspokojivě vybavena při použití základního teplotního algoritmu, je v identické lokalizaci vhodné následně provést testování pomocí intenzivního teplotního algoritmu (bude-li pacient tuto stimulaci tolerovat). Nevýbavnost odpovědi při použití intenzivního teplotního algoritmu se na HKK vyskytuje nejvýše u 4 % zdravé populace, a lze ji tedy s vysokou pravděpodobností interpretovat jako známku abnormity. Složitější je interpretace nevýbavné odpovědi na DKK, jak již bylo uvedeno výše.

Kromě vlastní výbavnosti odpovědi je při hodnocení CHEPs vhodné zohledňovat latence a amplitudy odpovědi. Sama nevýbavnost odpovědi nemusí být dostatečně senzitivním průkazem abnormity. V našem souboru pacientů s DSPN nebyla odpověď při použití základního teplotního algoritmu výbavná na HKK u 8,7 % a na DKK u 44,4 % jedinců. Tyto údaje odpovídají poměrně nízké senzitivě vyšetření v případě zohlednění výbavnosti odpovědi jako jediného hodnoceného parametru. Recentně bylo publikováno několik sérií normativních dat pro hodnocení amplitud a latencí v různých testovaných lokalizacích [2,11,13]. Tato data vykazují navzájem určité odlišnosti související mimo jiné s rozdíly v použitých teplotních

algoritmech a pravděpodobně i v testovaných populacích. Naše výsledky na HKK jsou velmi blízké publikovaným normám, protože využívají podobný či prakticky identický algoritmus vyšetření [2,11,13]. Naprostá většina hodnot latencí a amplitud v našem souboru spadá do rozmezí zmíněných publikovaných normativních dat. Tato skutečnost ověřuje platnost publikovaných norem pro českou populaci a také zpětně potvrzuje správnost testování CHEPs v rámci provedené studie. Pacienti s DSPN vykazovali v našem souboru při skupinovém srovnání s věkově odpovídajícími zdravými kontrolami významnou prolongaci latencí (bez ohledu na testovaný algoritmus). Současně bylo v této skupině patrné i snížení amplitud odpovědí (zejména při základním teplotním algoritmu, protože při intenzivním teplotním algoritmu nebyly tyto rozdíly statisticky významné). Tyto nálezy potvrzují význam hodnocení latencí a amplitud jako přídatných ukazatelů možné poruchy funkce nociceptivních drah. Poměrně nízký počet zachycených abnormit těchto parametrů na individuální úrovni však poukazuje na nízkou senzitivitu metody v diagnostice diabetické polyneuropatie s lehčím postižením tenkých nervových vláken.

Hodnocené parametry odpovědí jsou významně ovlivněny testovanou oblastí a použitým teplotním algoritmem. Naše nálezy prokázaly delší latence odpovědí na DKK oproti HKK. Naopak rozdíly amplitud mezi testovanými oblastmi nebyly statisticky významné, což je zcela ve shodě s výsledky dalších publikovaných prací [2,13].

Také chybění významných rozdílů mezi testovanými dermatomy odpovídá dříve publikovaným studiím [11] a potvrzuje možnost použití jednotných normativních dat pro více dermatomů v příslušné lokalizaci.

Nezpochybnitelný je naopak vliv testovaného teplotního algoritmu na parametry odpovědí. Při použití intenzivního teplotního algoritmu byly v naší studii latence N2 i P2 vln významně kratší. Tento nálezy lze očekávat s ohledem na kratší trvání podnětu u intenzivního teplotního algoritmu při menším rozdílu základní a vrcholové teploty. Naše nálezy zde opět potvrzují výsledky dříve publikovaných studií [11]. Komplikovanější je pak vliv použitého teplotního algoritmu na amplitudy odpovědí. Jutzeler et al prokázali vyšší amplitudy při použití intenzivního teplotního algoritmu [11]. Naše nálezy v podobně velkém souboru prokazují pouze statisticky nevýznamný trend v tomto smyslu.

Určité navýšení amplitudy evokované odpovědi CHEPs při použití intenzivního teplotního algoritmu je tedy pravděpodobné, tento vliv je ale zřejmě méně významný než vliv zvoleného teplotního algoritmu na výbavnost odpovědi a její latenci.

Při interpretaci nálezů CHEPs je nutné zohledňovat také fyziologické proměnné. Nejvýznamnější je pravděpodobně vliv věku: naše studie prokázala pokles amplitud CHEPs s věkem, což je plně v souladu s nálezy dalších publikovaných studií [2,13]. Poněkud složitější je vliv věku na hodnoty latencí. Někteří autoři uvádějí určitý nárůst hodnot latencí s věkem, jedná se však pouze o velmi mírné změny [2,13], což je patrné i z publikovaných grafů i číselných hodnot latencí v závislosti na věku v těchto souborech. V našem souboru jsme neprokázali významné rozdíly latencí mezi pacienty do 40 a nad 40 let věku. Vliv věku na hodnoty latencí se tak jeví daleko méně významný v porovnání s věkově podmíněným poklesem amplitud.

Amplitudy CHEPs jsou také jednoznačně závislé na pohlaví vyšetřovaných jedinců. Ženy mají obecně vyšší amplitudy N2/P2 komplexu [2,11,13], což je plně ve shodě s výsledky naší studie.

Vliv pohlaví na latence CHEPs je ve většině studií spojován s vlivem výšky. Výsledky různých publikovaných studií jsou však v tomto smyslu poměrně nejednoznačné. V publikacích, které při interpretaci nálezů nezohledňují výšku pacienta [2], je obvykle prokazována významná prolongace latencí CHEPs u mužů v porovnání se ženami. Při nezávislém hodnocení vlivu pohlaví a výšky jsou nálezy publikovaných studií daleko méně jednoznačné. Lagerburg et al prokázali po eliminaci vlivu výšky chybění vlivu pohlaví na latence odpovědí [13]. Naopak Jutzeler et al prokázali i po vyloučení výškových rozdílů trvající delší latence odpovědí u mužů (zejména při použití intenzivního teplotního algoritmu) [11]. Naše nálezy prokázaly kratší latence N2 i P2 u žen. Při srovnání nálezů mezi pacienty s vyšší a nižší výškou (hodnoceno izolovaně u mužů a žen) nebyly zachyceny statisticky významné rozdíly, což potvrzuje spíše vliv pohlaví jako nezávislého parametru ovlivňujícího latence CHEPs.

Při výběru testované oblasti je vhodné zohlednit také předpokládanou distribuci postižení, protože pravděpodobnost zachytu abnormality CHEPs je vyšší v klinicky postižené oblasti než v oblasti klinicky nepostižené. Rovněž tuto skutečnost potvrzuji naše nálezy prokazující v testovaném sou-

boru pacientů s DSPN vyšší počet abnormálních odpovědí CHEPs na DKK. Na DKK byla u těchto pacientů současně významně častěji prokazována abnormalita termického čítí jako známka dysfunkce tenkých nervových vláken. Na HKK, kde bylo termické čítí u většiny vyšetřovaných pacientů ještě v mezích normy, byl záchyt abnormit daleko méně častý. Tyto nálezy jsou tedy zcela v souladu s předchozími publikovanými pracemi [13]. Lagerburg et al např. prokazují na skupinové úrovni významně vyšší diskriminační schopnost CHEPs v odlišení zdravých kontrol a pacientů s neuropatií tenkých vláken při vyšetření DKK oproti HKK [13]. Na individuální úrovni je však i při zohlednění abnormit kteréhokoli z hodnocených parametrů (výbavnost, amplituda, latence) kumulativní senzitivita CHEPs v diagnostice lehké diabetické polyneuropatie poměrně nízká.

Podobně jako Granovsky et al potvrdila i naše studie stranovou symetrii parametrů odpovědí [2]. U zdravých kontrol a pacientů se symetrickými klinickými obtížemi je tak dostačující jednostranné provedení vyšetření v příslušné lokalizaci. Naopak při jednostranném postižení je kontralaterální oblast využitelná jako „kontrolní“ lokalizace pro potřeby srovnání s nepostiženou oblastí.

Závěr

Evokované potenciály vyvolané kontaktním teplem představují relativně novou diagnostickou metodu umožňující neurofyziologické testování funkce tenkých nervových vláken a spinotalamických drah a využitelnou v diagnostice neuropatické bolesti. Metodu lze tedy využít pro hodnocení periferních neuropatií s předpokládaným postižením tenkých nervových vláken [12], vč. polyneuropatie diabetické etiologie, jak prokázala tato studie. Využitelná je také v diagnostice lézí spinotalamických drah v jejich centrálním úseku např. v rámci myelopatií při degenerativní spondylóze nebo po míšních traumatech [7,11,16].

Metoda je časově nenáročná a ve většině případů dobře tolerovaná. Nevýhodou je potřeba speciálního přístrojového vybavení, které je však méně náročné než u jiných modalit nociceptivních evokovaných potenciálů. U zdravých jedinců a pacientů s předpokládaným symetrickým postižením je postačující jednostranné testování, optimálně v klinicky postižené distribuci. V jeho průběhu je vhodné v úvodu testování využít základní teplotní algoritmus testování, v případě ne-

výbavné odpovědi pak zvážit intenzivní teplotní algoritmus. Určitým limitem vyšetření je nevýbavnost odpovědi u malé části zdravých jedinců, a to zejména na DKK. Tuto skutečnost je nutné zohlednit při interpretaci nálezů. Výbavná odpověď tedy svědčí proti významnější dysfunkci testovaných struktur PNS a CNS. Interpretace nevýbavnosti odpovědi na DKK je však méně jednoznačná a bude vyžadovat další zpřesnění v navazujících studiích. Kromě vlastní výbavnosti odpovědi patří k hodnoceným parametrům i amplitudy a latence. Tyto parametry mohou být ovlivněny řadou fyziologických proměnných (věk, pohlaví, event. výška) a parametrů testování (testovaná oblast, použitý teplotní algoritmus). Uvedené proměnné je proto nutné zohlednit při interpretaci nálezů. Pro potřeby české populace je možné využít publikovaná normativní data.

Literatura

1. Haanpää M, Attal N, Backonja M et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011; 152(1): 14–27. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.031.
2. Granovsky Y, Anand P, Nakae A et al. Normative data for Aδ contact heat evoked potentials in adult population: a multicenter study. *Pain* 2016; 157(5): 1156–1163. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000495.
3. Cruccu G, Sommer C, Anand P et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010; 17(8): 1010–1018. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02969.x.
4. Atherton DD, Facer P, Roberts KM et al. Use of the novel Contact Heat Evoked Potential Stimulator (CHEPS) for the assessment of small fibre neuropathy: correlations with skin flare responses and intra-epidermal nerve fibre counts. *BMC Neurol* 2007; 7: 21. doi: 10.1186/1471-2377-7-21.
5. Chao CC, Hsieh SC, Tseng MT et al. Patterns of contact heat evoked potentials (CHEP) in neuropathy with skin denervation: correlation of CHEP amplitude with intraepidermal nerve fiber density. *Clin Neurophysiol* 2008; 119(3): 653–661. doi: 10.1016/j.clinph.2007.11.043.
6. Wong MC, Chung JW. Feasibility of contact heat evoked potentials for detection of diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 2011; 44(6): 902–906. doi: 10.1002/mus.22192.
7. Ulrich A, Haefeli J, Blum J et al. Improved diagnosis of spinal cord disorders with contact heat evoked potentials. *Neurology* 2013; 80(15): 1393–1399. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828c2ed1.
8. Kramer JL, Haefeli J, Curt A et al. Increased baseline temperature improves the acquisition of contact heat evoked potentials after spinal cord injury. *Clin Neurophysiol* 2012; 123(3): 582–589. doi: 10.1016/j.clinph.2011.08.013.
9. Chen AC, Niddam DM, Arendt-Nielsen L. Contact heat evoked potentials as a valid means to study nociceptive pathways in human subjects. *Neurosci Lett* 2001; 316(2): 79–82.
10. Wydenkeller S, Wirz R, Halder P. Spinothalamic tract conduction velocity estimated using contact heat evoked potentials: what needs to be considered. *Clin Neurophysiol* 2008; 119(4): 812–821. doi: 10.1016/j.clinph.2007.12.007.
11. Jutzeler CR, Rosner J, Rinert J et al. Normative data for the segmental acquisition of contact heat evoked potentials in cervical dermatomes. *Sci Rep* 2016; 6: 34660. doi: 10.1038/srep34660.
12. Baumgärtner U, Greffrath W, Treede RD. Contact heat and cold, mechanical, electrical and chemical stimuli to elicit small fiber-evoked potentials: merits and limitations for basic science and clinical use. *Neurophysiol Clin* 2012; 42(5): 267–280. doi: 10.1016/j.neucli.2012.06.002.
13. Lagerburg V, Bakkers M, Bouwhuis A et al. Contact heat evoked potentials: normal values and use in small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2015; 51(5): 743–749. doi: 10.1002/mus.24465.
14. Rosner J, Hubli M, Hostettler P et al. Contact heat evoked potentials: Reliable acquisition from lower extremities. *Clin Neurophysiol* 2018; 129(3): 584–591. doi: 10.1016/j.clinph.2017.12.034.
15. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33(10): 2285–2293. doi: 10.2337/dc10-1303.
16. Jutzeler CR, Ulrich A, Huber B et al. Improved diagnosis of cervical spondylotic myelopathy with contact heat evoked potentials. *J Neurotrauma* 2017; 34(12): 2045–2053. doi: 10.1089/neu.2016.4891.

Na webu csnn.eu naleznete další přílohy k tomuto článku.