

Aus dem Institut für Neurophysiologie und Pathophysiologie
Direktor: Prof. Dr. med. Andreas K. Engel
Universitätsklinikum Hamburg - Eppendorf
Universität Hamburg

**Opioide modulieren die sensorisch-epikritische Schmerzverarbeitung:
Magnetenzephalographische Untersuchung zu
Oxycodon und Hydromorphon**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

vorgelegt von

Dipl. Biol. Herbert Igelmann

aus Vechta i.O.

Hamburg 2006

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 18.5.2006

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Dr. B. Braumann

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. A. Engel

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in: PD Dr. E. Scharnir

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Methodik	6
2.1.	Der Schmerzreiz	6
2.2.	Probanden	8
2.3.	Versuchsablauf	8
2.4.	Die Prüfsubstanzen	11
2.4.1.	Hydromorphon	13
2.4.2.	Oxycodon	13
2.5.	Das Magnetenzephalogramm	16
2.5.1.	Die Datenerfassung	16
2.5.2.	Die Datenbehandlung	18
2.5.3.	Die Quellenanalyse	19
2.5.4.	Das Kopfkoordinatensystem	20
2.6.	Die Begleitvariablen	22
2.6.1.	Spontanes Elektroenzephalogramm	22
2.6.2.	Reaktionszeiten	22
2.6.3.	Stimmungsangaben	23
2.7.	Auswertung	24
2.7.1.	Latenzzeitbestimmung	24
2.7.2.	Stabilitätskriterien	24
3.	Ergebnisse	26
3.1.	Einzelfallvorstellung	26
3.2.	Ergebnisse aller Probanden	39
3.3.	Die Begleitvariablen	48
3.3.1.	Spontanes Elektroenzephalogramm	48
3.3.2.	Reaktionszeiten	48
3.3.3.	Stimmungsangaben	52
4.	Diskussion	54
5.	Zusammenfassung	61
6.	Literaturverzeichnis	I
7.	Erklärung	X
8.	Lebenslauf	XI
9.	Danksagung	XIII

1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit untersucht die Aktivität des menschlichen Kortex bei der Verarbeitung somatosensorisch ausgelöster phasischer Schmerzen vor und nach Medikation der beiden Opioide Hydromorphon und Oxycodon. Unter Verwendung der Methode der Magnetenzephalographie (MEG) soll geklärt werden, wie sich die zentralnervöse Wirkung von Hydromorphon und Oxycodon insbesondere im sekundären somatosensorischen Kortex (SII) als einem der Zentren kortikaler Schmerzverarbeitung manifestiert.

Jahrtausendlang wurden Schmerzen als das Leiden der Seele an der Schuldhaftigkeit betrachtet. Nur langsam drang der Gedanke, daß der Schmerz Wächter und Hüter des Lebens sei, in die medizinische Wissenschaft ein. „*Der wichtigste biologische Vorwand für den Schmerz ist Schutz.*“ (Leonardo da Vinci, der Denker, Forscher und Poet. Herzfeld, 1928). Weil Körper und Seele nun nicht mehr als Einheit betrachtet wurden, konnte das Schmerzphänomen in einem modernen Modell in die Körperwelt eingeordnet werden, seine lebenserhaltende Funktion als „Schadenfrühwarnsystem“ begriffen und in seiner Funktionsweise erforscht werden. Und je besser diese Funktionsweise verstanden wurde, desto besser war der Schmerz beherrschbar, denn bevor Schmerz therapeutisch angegangen werden konnte, mußte er erst als vitales Signal für einen drohenden Schaden verstanden und interpretiert werden.

Das nozizeptive System (von nox, nocis: der Schaden) ist heute ebenso gut untersucht wie die anderen Sinnessysteme. Mit Nozizeption wird die Reizaufnahme durch Nozisenoren, die nervale Weiterleitung und die zentrale Verarbeitung der Signale bezeichnet. Nozisenoren sind freie, d.h. nicht eingekapselte Endigungen von peripheren Axonen. Ein Großteil dieser Fasern sind langsam leitende C-Fasern (<1m/s), die den dumpfen, in die Umgebung ausstrahlenden Tiefenschmerz auslösen. Eine weitere Gruppe von Fasern sind die myelinisierten A δ -Fasern (5 - 30 m/s). Sie lösen den bei einer Verletzung zuerst auftretenden hellen stechenden Schmerz aus (Willis, 1995). Nozisenoren besitzen Rezeptoren für Signalstoffe, die erregungsfördernd sind, wie z.B.

das bei Entzündungen freigesetzte Bradykinin oder das Prostaglandin E₂ (Munglani und Hunt, 1995). Erregungshemmend, also schmerzstillend wirken dagegen endogene (z.B. Endorphine) oder exogene (z.B. Morphin) Opioide. Die Axone der nozizeptiven Neurone enden im Hinterhorn des Rückenmarks. Nach Seitenkreuzung werden die nozizeptiven Afferenzen in den Vorderseitenstrangbahnen, vor allem im Tractus spinothalamicus, zentralwärts zum Thalamus geleitet. Von den medialen Kernen des Thalamus ziehen Bahnen vorwiegend zum limbischen System. Von dessen Ventrolateral-komplex aus kommt es direkt, vermutlich jedoch auch indirekt über eine Aktivierung des primären somatosensorischen Kortex, zu einer Aktivierung des sekundären somatosensorischen (SII) Kortex (Willis, 1995).

Aktivitäten im SII-Kortex wurden elektrophysiologisch erstmals von Adrian (Adrian, 1941) in Katzenhirnen nachgewiesen. Insgesamt beruht das Wissen über die Funktion des SII-Kortex bis heute im wesentlichen auf Erkenntnissen tierexperimenteller Studien (Burton et al., 1982). Der SII-Kortex erstreckt sich als perisylvanisches Areal entlang des oberen Operkulum, seitlich und unterhalb der repräsentativen Strukturen des Gesichts im postzentralen Kortex (SI). Dieses Areal korrespondiert in Teilen mit den Brodmann-Arealen 40 und 43 und weist eine somatotopische Organisation auf mit einer Repräsentation des Gesichtes lateral und der Beine medial (Brodal, 1985; Burton, 1986). Projektionen verlassen das perisylvanische Areal zurück nach SI, hin zum parietalen Kortex, zur posterioren Insel und zu tieferen kortikalen Strukturen wie die Amygdala und den Hippokampus (Bromm et al., 2000). Dem SII-Kortex werden vor allem sensorisch-epikritische Komponenten des Schmerzes zugeordnet, etwa die Reizintensität, der Ort der Reizapplikation und die Dauer des Schmerzreizes (Talbot et al., 1991). Demgegenüber scheint der Gyrus cinguli eine übergeordnete Rolle in der Evaluation der aversiven emotionalen Schmerzkomponente zu spielen, die das Quälende, zutiefst Unangenehme des Schmerzes beschreibt und in Verbindung mit dem Frontalhirn die Bedeutung des Schmerzgedankens für den Organismus bewertet und emotionale, motorische und vegetative Verhaltensreaktionen koordiniert (Bromm et al., 2000).

Im Gegensatz zum SI-Kortex, dessen Zustrom über radial zur Kopfkongvexität angeordnete thalamokortikale Bahnen erfolgt, ist die Untersuchung des SII-Kortex durch die in der Neurologie etablierte Methode der Messung somatosensorisch evozierter Potentiale (SEP) im Elektroenzephalogramm (EEG) schwierig. Erst mit Einführung der Magnet-

enzephalographie (MEG) wurden diese Aktivitäten deutlich besser nachweisbar, da die Generatoren elektrischer Aktivitäten in SII aufgrund der Zytoarchitektur eine für diese Methode günstige Stromflußrichtung tangential zur Schädelkalotte produzieren. Die Magnetenzephalographie nutzt dabei die mit elektrischen Strömen einhergehenden Magnetfelder zur Lokalisation aktivierter Gehirnareale. Diese kortikalen Magnetfelder sind zwar außerordentlich klein, lassen sich jedoch heute mit Hilfe der SQUID-Technik (Supraconducting Quantum Interference Device) messen, die das Phänomen der Supraleitung bei niedrigen Temperaturen ausnutzt (Einzelheiten und Literatur siehe Kapitel der Methodik). Unter Verwendung einer hinreichend großen Zahl solcher SQUID-Sensoren lassen sich zu jedem Zeitpunkt nach einem Reiz die induzierten Magnetfelder über der Kopfhaut messen. Für die vorliegende Arbeit wurde das Philips-Biomagnetometer der Abteilung für Neurophysiologie der Universität Hamburg verwendet (Abb. 1) (Einzelheiten s. Methodik).

Mit Hilfe moderner Softwareprogramme, die eine Berechnung zerebraler „Generatoren“ in einer durch vorausgehende Magnetresonanztomographie (MRT) erschlossenen individuellen Gehirnmorphologie ermöglichen, läßt sich durch Anwendung iterativer Verfahren auf die kortikalen „Quellen“ der reizinduzierten Magnetfelder zurückrechnen. Dies gelingt umso besser, je mehr identische Reize nacheinander gegeben werden, so daß durch Anwendung von Mittelungstechniken die reizbedingte Änderung in der spontanen Hirnaktivität deutlich wird. In der Tat konnte durch Einführung des MEG erstmals der SII-Kortex beim Menschen nichtinvasiv dargestellt werden (Hari et al., 1983). Dabei zeigte sich eine bilaterale Aktivität, obwohl die experimentellen Reize unilateral gegeben wurden. Je nach Reizort und Reizmodalität wurden im MEG nach Schmerzreizung in beiden korrespondierenden Hemisphären Aktivierungen unterschiedlicher Latenzzeiten zwischen 80 und 140 ms gefunden (Hari et al., 1983; Howland et al., 1995; zur Übersicht siehe Bromm und Lorenz, 1998). Weiter zeigte sich eine signifikante Beziehung zwischen der Stärke der reizinduzierten SII-Aktivität beider Hemisphären und der Reizstärkeneinschätzung durch den Probanden (zur Übersicht Bromm et al., 2000). Dies alles sind Charakteristika des lemniskalen Systems, die der sensorisch-diskriminativen Schmerzkomponente entsprechen. Vor allem aber wurde deutlich, daß eine schmerzreizinduzierte SII-Aktivität wesentlich von der Vigilanz, dem Arousalniveau des Probanden sowie der Aufmerksamkeit abhängt, die dieser dem Schmerzreiz zuwendet (Hämäläinen et al., 2000; Nakamura et al., 2002).



Abb. 1: Das Philips 31 Kanal Biomagnetometer

Der Kryostat enthält 31 Gradiometerspulen, die auf -269°C heruntergekühlt werden, um das Phänomen der Supraleitung (SQUID effect: Supraconducting Quantum Interference Device) zu nutzen. Auf diese Weise können magnetische Felder, die durch neuronale Aktivität generiert werden, gemessen werden.

Von allen zentralwirksamen Analgetika ist bekannt, daß sie eine sedierende Nebenwirkung besitzen, so ist z.B. die Fahrtüchtigkeit unter Opioidmedikation eingeschränkt. Patienten, die zur Schmerzlinderung auf Medikamente vom Morphin-Typ eingestellt sind, müssen sich in Beruf und Alltag darauf einrichten. Gerade weil Opioide in der Schmerztherapie so universell eingesetzt werden, ist es wichtig, die Eigenschaften dieser Wirkstoffe und die physiologischen Grundlagen ihrer schmerzmodulativen Wirkung zu untersuchen. So soll die vorliegende Arbeit durch MEG-Messungen schmerzinduzierter SII-Aktivität im Humanversuch klären, wie stark die in der Therapie schwerer und schwerster Schmerzen gebräuchlichen Narkoanalgetika Hydromorphon und Oxycodon jeweils für sich und im Vergleich zueinander das kortikale Aktivitätsniveau als Teilaspekt ihrer großen analgetischen Potenz unspezifisch dämpfen.

2. Methodik

2.1. Der Schmerzreiz

Das in der vorliegenden Arbeit verwendete intrakutane Schmerzmodell wurde am Physiologischen Institut des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf entwickelt (zur Übersicht s. Scharein und Bromm, 1998). Schmerzinduktion erfolgt durch kurze (20 ms) elektrische Stromimpulse, die intrakutan am Mittelfinger der nicht-dominanten Hand des Probanden appliziert werden. Mit Hilfe eines kleinen Rosenbohrers wird zunächst die verhornte epidermale Schicht der Haut entfernt, um die Elektrode in unmittelbarer Nachbarschaft der oberflächlichsten Hautafferenzen zu platzieren. Hier liegen die Enden der dünnen markhaltigen A δ -Fasern. Entsprechend erzeugt der intrakutane Reiz, nachfolgend kurz „Schmerzreiz“ genannt, oberhalb eines Schwellenwertes eine deutlich stechende und ziehende Schmerzempfindung. Nach Bestimmung der Wahrnehmungs- und Schmerzschwelle des einzelnen Probanden wird mit deutlich schmerzhaften Einzelreizen stimuliert.

In der vorliegenden Untersuchung betrug die Reizstärke das zwei- bis dreifache der individuellen Schmerzschwelle. Die Probanden erhielten 80 Einzelreize in einem randomisierten Abstand von 10 bis 20 Sekunden. Drei Sekunden nach dem Schmerzreiz folgte ein Tonsignal, woraufhin die subjektive Schmerzintensität (E) auf einer Analogskala von 0 bis 10 angegeben wurde. Dabei wurde der Wert 0 als „keine Empfindung“, der Wert 1 als „gerade spürbar“, der Wert 4 als „eben schmerzhaft“ und der Wert 10 als „nicht tolerierbarer Schmerz“ festgelegt (Tab. I). Dem Wert 4 ist besondere Bedeutung beizumessen, da hier der Proband angehalten war, die induzierte Empfindung als „eindeutig schmerzhaft“ zu skalieren entsprechend der Empfindung, die beim ruckweisen Ziehen an einem Haar auftritt. Die Werte 8, 9 und 10 der visuellen Analogskala treten in experimentellen Schmerzversuchen aus ethischen Gründen nicht auf.

<i>Wert</i>	<i>Verbale Beschreibung</i>
0	keine Wahrnehmung
1	eben wahrnehmbar
2	deutlich wahrnehmbar
3	stark wahrnehmbar, aber noch nicht schmerzhaft
4	eben, aber eindeutig schmerzhaft
5	deutlich schmerzhaft
6	stark schmerzhaft
7	sehr stark schmerzhaft
8	äußerst schmerzhaft
9	kaum tolerierbar
10	nicht tolerierbar

Tabelle I: Analogskala der Schmerzeinschätzungen (E)

3,5 Sekunden nach jedem Schmerzreiz wird der Proband durch einen Ton aufgefordert, die empfundene Stärke auf dieser Analogskala verbal zu artikulieren. Werte ≥ 8 kommen in experimentellen Sitzungen aus ethischen Gründen nicht vor.

2.2. Probanden

Teilnehmer waren zehn gesunde männliche Studenten, die nach Kriterien der Homogenität bezüglich ihres Alters, Gewichts und ihrer Größe ausgewählt wurden. Nach Anamneseerhebung und ausführlicher Aufklärung über den Versuchsablauf wurden sie zu insgesamt drei Sitzungen in 14-tägigem Abstand in das Institut eingeladen. Das durchschnittliche Alter der Versuchspersonen war zum Zeitpunkt der Datenerhebung 25,1 Jahre \pm 1,9 Jahre, ihre durchschnittliche Körpergröße lag bei 180,8 cm \pm 4,8 cm und ihr durchschnittliches Gewicht betrug 76,9 kg \pm 4,6 kg. Alle zehn Probanden waren Rechtshänder (Tab. II).

Einer der Probanden zeigte bei keiner der Untersuchungen hinreichend stabile Signale, so daß es nicht möglich war, eine eindeutige Quelle der Signale zu rekonstruieren mit der Folge, daß die Daten dieses Probanden nicht auszuwerten waren.

2.3. Versuchsablauf

Gemessen wurde mit dem Philips-Biomagnetometer (Abb. 2) im Physiologischen Institut des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, in einer elektromagnetisch abgeschirmten, geräuschisolierten Kabine (Fa. Vacuumschmelze, Bj. 1994) bei Raumtemperaturen von 22 °C \pm 2 °C. Die Probanden lagen für den Versuch auf einer bequemen, verstellbaren Liege. Die Position des Kopfes wurde mit Lagerungskissen vor jeder Messung fixiert und die Meßapparatur an ihm ausgerichtet. Zur Minimierung des Einflusses zirkadianer Rhythmen wurden die Experimente zur gleichen Tageszeit durchgeführt. Schmerzinduktion erfolgte intrakutan am linken Mittelfinger mit kurzen (20 ms) elektrischen Stromimpulsen. Nach Bestimmung der individuellen Schmerz- und Wahrnehmungsschwelle I_p und I_s durch drei Serien auf- und absteigender Stromstärken wurden zwei Reizintensitäten (Zwei- und Dreifaches der individuellen Schmerzschwelle) randomisiert in immer gleicher Folge blockweise verabreicht. Jeder Reizblock dauerte 20 min und bestand aus 80 Reizen mit Reizintervallen von 10 bis 20 sek. Länge. Randomisierung der Reizintensitäten sowie auch der Reizintervalle waren erforderlich zur Minimierung einer Habituation auf wiederholte Reize (Bromm, 1985).

Probanden	Alter	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Medikation
NH	25	180	80	2mg HM,13mg OC
HM	26	178	70	2mg HM,13mg OC
WD	23	173	75	2mg HM,13mg OC
IH	29	182	77	2mg HM,13mg OC
BV	27	186	85	2mg HM,13mg OC
HH	23	182	75	2mg HM,13mg OC
TI	25	179	78	2mg HM,13mg OC
WW	25	182	76	2mg HM,13mg OC
KS	23	176	71	2mg HM,13mg OC
OT	25	190	82	2mg HM,13mg OC

Tabelle II: Das Probandenkollektiv

Alter, Größe und Gewicht der Probanden. Medikation: HM: Hydromorphon, OC: Oxycodon.



Abb. 2: Der Versuchsaufbau

Während des Versuches lagen die Probanden auf einer bequemen Liege. Mit Hilfe eines Lagerungskissen wurde der Kopf vor jeder Messung positioniert und fixiert. Da die Aktivitäten im kontralateral zur Reizseite gelegenen SII-Kortex gemessen werden sollten, wurde die Messapparatur mit seinen 31 Gradiometern über der Position C4 ausgerichtet.

Jeder Proband erschien zu drei Sitzungen im Abstand von je zwei Wochen. Die Daten der ersten Sitzung wurden verworfen, da diese nur zur Adaption an den experimentellen Ablauf diente. Die beiden folgenden Versuchstage enthielten je sechs Meßblöcke, wobei nach dem zweiten Block die Medikation erfolgte (s. Abb. 3). Der erste Meßblock wurde wiederum als Adaptionsblock verworfen. Damit standen Daten von zwei Versuchstagen mit jeweils fünf Versuchsblöcken zur Verfügung; jeweils ein Prä-Block vor und vier Post-Blöcke nach Bolusgabe. Zwischen den Blöcken erfolgte eine Reaktionszeitmessung als zusätzliche Begleitvariable zur Bestimmung des Vigilanzniveaus und eine Befragung der Probanden zu Stimmung und Nebenwirkungen.

2.4. Die Prüfsubstanzen

Die bis heute erfolglose Suche nach einem dem Morphin in Bezug auf Analgesie ebenbürtigen, aber in Bezug auf unerwünschte Nebenwirkungen weniger gefährlichen Schmerzmittel führte zur Entwicklung von semisynthetischen Morphinderivaten, unter anderem zur Synthetisierung der hier untersuchten Präparate Hydromorphon und Oxycodon. Alle Morphinderivate wirken qualitativ ähnlich wie Morphin; sie erzeugen Analgesie und Euphorie, entfalten eine sedierende Wirkung und rufen eine Abhängigkeit hervor. Bei unterschiedlichen Individuen können jedoch bestimmte Wirkungen verschiedener semisynthetischer Morphine geringer, oder stärker hervortreten. So ist eine Einteilung der Opioide in natürliche, semisynthetische und vollsynthetische für die Klinik weitgehend irrelevant, dagegen eine Einteilung nach pharmakologischen und rezeptoralen Gesichtspunkten sinnvoll. Für Opioide existieren die Rezeptortypen μ , κ und δ , denen bestimmte Wirkungen zugeordnet werden. Die Affinität der Opioide zu den verschiedenen Opioidrezeptoren differiert. Ebenso sind Opioide hinsichtlich ihrer analgetischen Wirkung unterschiedlich potent. Dies ist durch die unterschiedliche intrinsische Aktivität an den Opioidrezeptoren erklärbar. Das bedeutet auch, daß je nach Opioid mit einer unterschiedlichen Dosis eine vergleichbare Analgesie erzeugbar ist (äquianalgetische Dosis). Die Möglichkeiten, durch eine Steigerung der Dosis eines reinen Opioidrezeptor-Agonisten die gewünschte analgetische Wirkung zu erzielen, sind klinisch fast unbegrenzt.

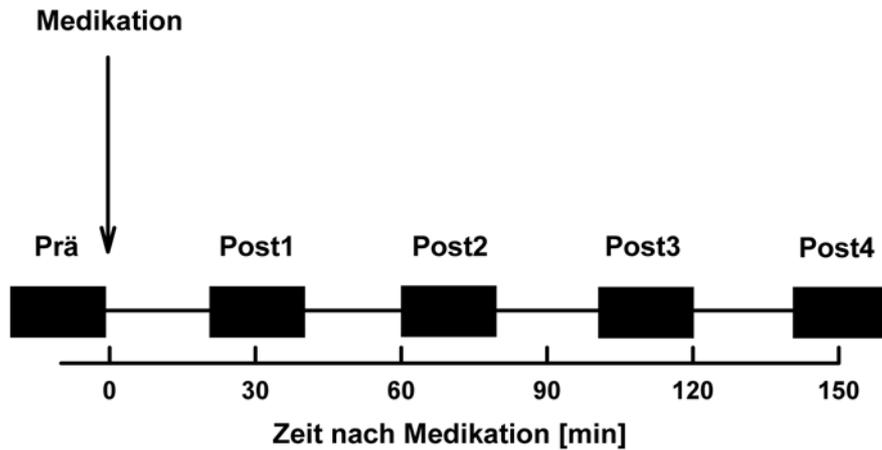


Abb. 3: Studiendesign

Dargestellt ist die zeitliche Abfolge der fünf durchgeführten Meßblöcke. Nach dem ersten, prämedikativen Block wurde zum Zeitpunkt Null die Medikation verabreicht. Die postmedikativen Blöcke folgten 20, 60, 100 bzw. 140 min nach Medikation. Ein Meßblock dauerte 20 Minuten.

2.4.1. Hydromorphon

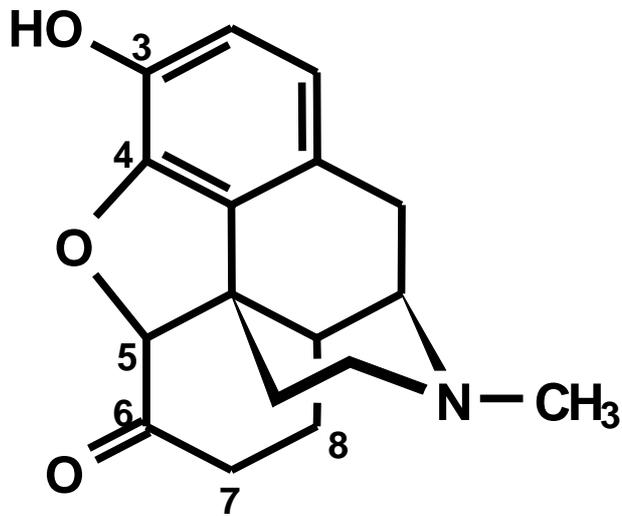
Das im Jahre 1921 von Knoll synthetisierte Hydromorphon wurde erstmals 1926 von Krehl in die Klinik eingeführt; die Strukturformel ist in Abb. 4, links, dargestellt. Der Wirkstoff Hydromorphon ist ein semisynthetischer Morphinabkömmling mit sieben- bis achtmal höherer analgetischer Potenz (Mahler und Forrest, 1975; Lawlor et al., 1997), höherer Lipophilie, schnellerem Wirkungseintritt und kürzerer Wirkungsdauer im Vergleich zu Morphin (Katcher und Walsh, 1999; Hill und Zacny, 2000). Aufgrund der höheren Potenz und stärkeren Lipophilie eignet sich Hydromorphon besser als Morphin zur kontinuierlichen Subkutaninfusion bei schweren Schmerzzuständen, auch bei kachektischen und älteren Patienten und zur Coupierung von Durchbruchschmerzen beim sonst gut eingestellten Morphinpatienten.

Hydromorphon ist, wie Morphin, ein reiner Opioid-Rezeptor-Agonist mit einer hohen Affinität zu μ -Rezeptoren (vor allem μ_1 -Rezeptoren), weniger zu κ -Rezeptoren und einer geringen Affinität zu δ -Rezeptoren. Hydromorphon wirkt stark analgetisch, anti-tussiv, sedierend, atemdepressiv und hemmend auf die Magen-Darm-Motilität. Hydromorphon zeigt damit die opioidtypischen Nebenwirkungen (Seevers und Pfeiffer, 1936; Houde, 1986; Rapp et al., 1996; Hill und Zacny, 2000).

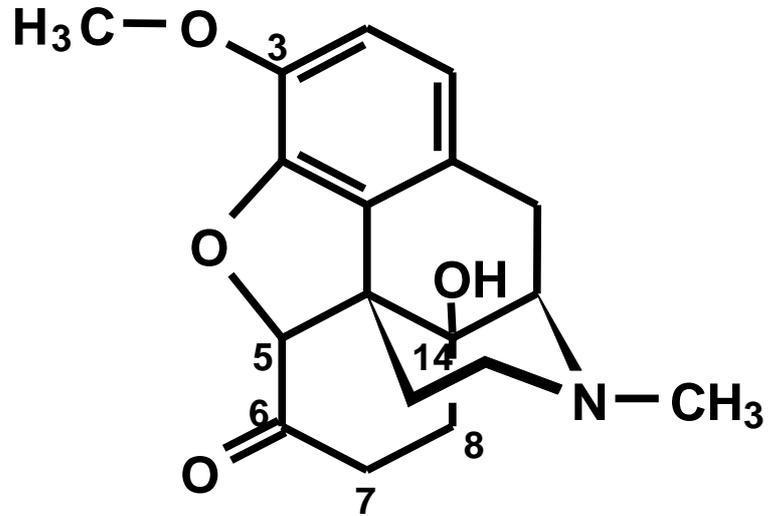
Die pharmakologischen Wirkungen von Hydromorphon und Morphin unterscheiden sich nicht wesentlich voneinander. Es besteht eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung. Als reiner Agonist zeigt Hydromorphon keinen Ceiling-Effekt bezüglich der Analgesie: mit einer Dosissteigerung wird der analgetische Effekt erhöht, bis dosislimitierende Nebenwirkungen (z.B. Sedierung, Atemdepression) auftreten.

2.4.2. Oxycodon

Das semisynthetische Opioid Oxycodon ist ein Morphinderivat mit hoher oraler Bioverfügbarkeit (zur Struktur s. Abb. 4, rechts). Es wurde durch Freund (1916) synthetisiert und bereits ein Jahr später als „Eukodal“ in die Klinik eingeführt (Falk 1917).



Hydromorphon



Oxycodon

Abb. 4. Prüf- und Kontrollmedikation: Hydromorphon und Oxycodon

Chemisch ist Hydromorphon ein hydrogeniertes Morphinke-ton:

1. Oxidation der Hydroxylgruppe am C₆-Atom zum Keton
2. Hydrogenierung der Doppelbindung zwischen C₇ und C₈

Oxycodon ist gegenüber Morphin folgendermaßen modifiziert:

1. Methylierung der Hydroxylgruppe an C₃
2. Oxidation der Hydroxylgruppe zum C₆-Keton
3. Hydroxylierung an C₁₄
4. Einfach- statt Doppelbindung zwischen C₇ und C₈

Oxycodon zeigt die opioidtypischen Nebenwirkungen; das Abhängigkeitspotential ist ähnlich dem von Morphin. Es kann zur Bekämpfung mittelstarker Schmerzen, inklusive perioperativer Analgосupplementierung, sowie zur postoperativen Schmerzbekämpfung intravenös oder rückenmarksnah eingesetzt werden; bei terminalen Schmerzzuständen ist die intermittierende Subkutangabe im Rahmen des Opioidrotating empfehlenswert. (Gagnon et al., 1999). Die hohe orale Bioverfügbarkeit von Oxycodon eröffnet neue Indikationsmöglichkeiten für dieses bewährte Opioid, insbesondere auch bei schweren terminalen Schmerzzuständen sowie chronischen rheumatischen Beschwerden (Hagen und Babul, 1997; Ytterberg et al., 1998; Salzmann et al., 1999).

Oxycodon ist, wie Morphin, ein reiner Opioid-Rezeptor-Agonist mit einer Affinität zu μ -, κ - und δ - Rezeptoren. Neuere tierexperimentelle Bindungsstudien bzw. Kompetitionstudien mit selektiven Opioidagonisten und –antagonisten geben Hinweise, daß ein Großteil der analgetische Wirkung über κ -Rezeptoren vermittelt wird, da Oxycodon besonders κ -agonistische Eigenschaften besitzt (Ross und Smith, 1997). Die Kombination einer subtherapeutischen Dosis des starken μ -Agonisten Morphin sowie des κ -Agonisten Oxycodon induziert einen signifikanten synergistischen antinozizeptiven Schutz im Tierexperiment (Ross et al., 2000). Diese Wirkung, die hohe orale Bioverfügbarkeit und die hohe analgetische Potenz machen einen Einsatz bei Durchbruchschmerzen bei sonst mit μ -Rezeptor-Agonisten gut eingestellten Schmerzpatienten bei terminalen Erkrankungen sinnvoll.

Wie bei Hydromorphon besteht auch bei Oxycodon eine deutliche Dosis-Wirkungsbeziehung ohne Ceiling-Effekt bezüglich der Analgesie. Mit einer Dosissteigerung kann der analgetische Effekt erhöht werden, bis dosislimitierende opioidtypische Nebenwirkungen auftreten.

2.5. Das Magnetenzephalogramm

2.5.1. Die Datenerfassung

Phasische Schmerzreize evozieren bekanntlich im Elektroenzephalogramm (EEG) Gehirnsignale, die sich nach Mittelung über hinreichend viele Reizwiederholungen als „schmerzrelevante evozierte Potentiale“ darstellen lassen (Bromm und Scharein, 1982). Entsprechende Signale lassen sich auch im Magnetenzephalogramm (MEG) darstellen. Die magnetischen Felder, die bei Hirnaktivität entstehen, sind zwar enorm klein (sie liegen im Femtotesla-Bereich, fT), können aber mit Hilfe des Supraconducting Quantum Interference Device (SQUID) dennoch gemessen werden. SQUID nutzt das Phänomen der Supraleitung aus: Jedes noch so kleine Magnetfeld induziert einen elektrischen Strom. Durch die extrem niedrigen Temperaturen der Kryostate (-269°) wird der elektrische Widerstand minimiert und die Sensoren können auch kleinste elektrische Ströme mit Hilfe des Quantum-Tunnel-Effektes erfassen.

Wie aus vorausgegangenen Untersuchungen bekannt ist, eignet sich das hier ausgewertete MEG besonders gut zur Darstellung der Aktivität in SII aufgrund der oberflächlichen und tangentialen Lage der aktivierten Generatoren. Um das obere Operculum als Aktivitätszentrum zu erfassen, wurde der Kortexanatomie entsprechend die Position der Meßsensoren über C4 gewählt (s. Abb. 5). Begleitend zum MEG wurde während der Studie ein 61-Kanal-Elektroenzephalogramm (EEG) aufgezeichnet, das nicht Gegenstand dieser Arbeit ist, im Diskussionsteil allerdings mit einbezogen wird (Kopp, 2006).

Bei jedem Probanden wurde zusätzlich eine neuroradiologische Untersuchung des Kopfes mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt. Das MRT hatte eine T1-Gewichtung von 128 Sagittalschnitten und einer Schichtdicke von 1,7 mm. Damit lagen für jeden Probanden die Strukturen des individuellen Kortex und die Grenzflächen, die die Haut, Schädelaußen- und Schädelinnenfläche, Hirnhäute und Liquorräume abbilden, als 3D-Datensatz vor. Diese Datensätze bildeten die Grundlage für die auf der individuellen Anatomie basierende Auswertung nach CURRY („Current Reconstruction and Imaging“). Damit konnten die Einzelergebnisse der jeweiligen Quellenmodellierungen in der individuellen Anatomie visualisiert und somit relevante

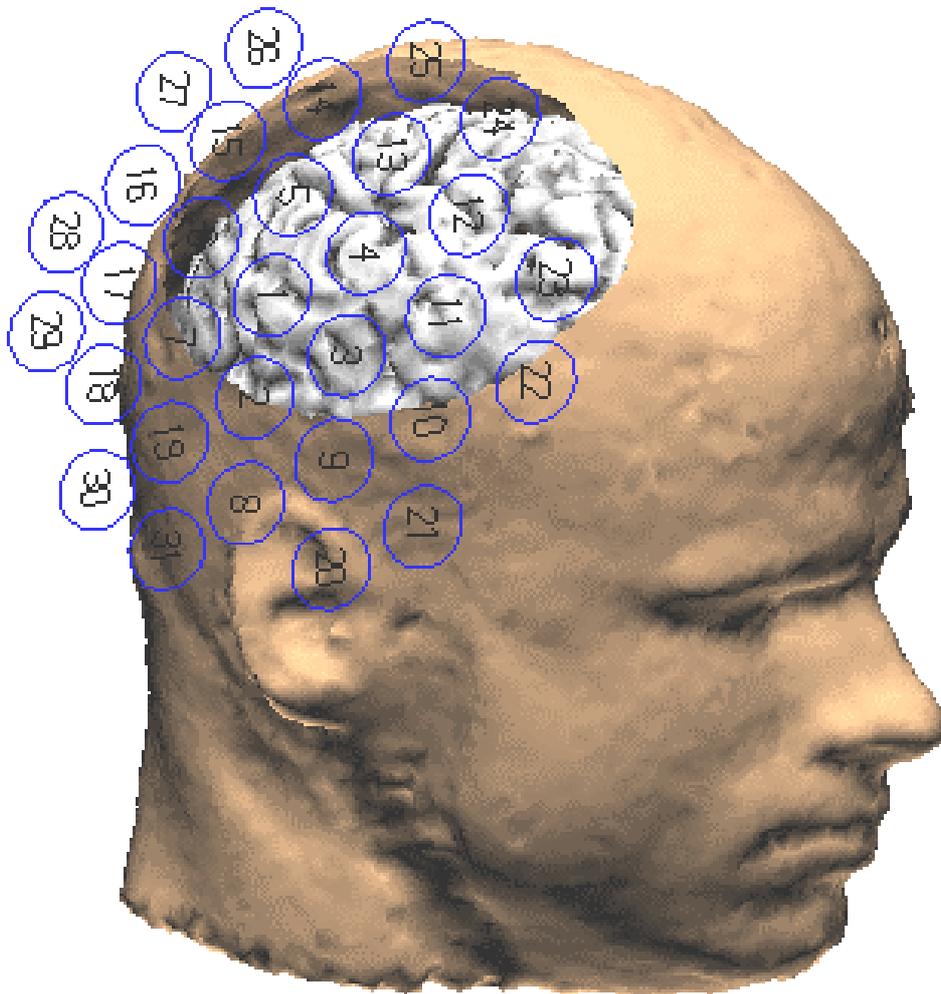


Abb. 5.: Positionen der SQUID-Sensoren zur Messung des MEG

In die dreidimensionale Probandenkopfrekonstruktion sind die exakten Positionen der Empfängerspulen der 31 SQUID-Sensoren eingezeichnet (zentraler Gradiometer über Position C4).

Strukturen direkt angesprochen werden. Dies diente als Grundlage für weitere Arbeitsschritte bis hin zur Definierung des Lösungsraumes für die Dipolkalkulationen.

Zur Bestimmung der Kopfposition relativ zu den MEG-Sensoren dienten zehn Spulentransmitter, die auf dem Kopf des Probanden befestigt wurden. Diese sandten ein Signal aus, das vom MEG vor jedem Meßblock aufgezeichnet wurde und somit die Position des Kopfes festhielt. Die Markierungsspulen, auch Coils genannt (2 Sets à 5 Stück), wurden mit Elektroden-Kleberingen an genau definierten Punkten auf der Elektrodenhaube befestigt. Diese Spulen sandten ein magnetisches Feldsignal aus, das vom MEG erfaßt wurde (Fuchs et. al., 1998). Die Reproduzierbarkeit der Fixation der Spulen an verschiedenen Versuchstagen ergab eine Abweichung in der Genauigkeit von weniger als 5 mm. Für die MRT-Untersuchung wurden die gleichen Orte durch Vitamin E-Kapseln (Öl) markiert (Durchmesser 2 mm). Diese ergaben punktförmige Signale auf den MRT-Bildern, deren Koordinaten in die Auswertung aufgenommen wurden und somit eine eindeutige Zuordnung zwischen Meß- und Auswertungssystem erlaubten.

2.5.2. Die Datenbehandlung

Die Datenverarbeitung und Auswertung erfolgte mit Hilfe der Auswertungssoftware „Current Reconstruction and Imaging“ (Fuchs et al., 1998; CURRY®, Firma Neuroscan). Zunächst wurde nach visueller Inspektion eine Eliminierung von gestörten Einzelepochen vorgenommen, im Durchschnitt weniger als ein Prozent der pro Block gemessenen 80 Einzelsegmente. Im Anschluß daran wurden die Daten der einzelnen Kanäle über die Trials eines Meßblocks gemittelt, nach Fourier-Transformation gefiltert und mit einem Common Mode Reject (CMR) nullter Ordnung behandelt. CMR erfaßt die Flankensteilheit der Meßkurven jedes einzelnen Kanals zu jedem Zeitpunkt. Findet ein gleicher Anstieg in allen Kanälen zum gleichen Zeitpunkt statt, so kann dies nur als eine Störung von außerhalb betrachtet werden. CMR subtrahiert diese Störung. Zur visuellen Abschätzung von Latenzzeiten mit erhöhter Aktivität nach dem Reiz wurde die „mean-global-field-power“ herangezogen, die ein Maß für die Gesamtstärke des magnetischen Feldes zu jedem Zeitpunkt darstellt.

2.5.3. Quellenanalyse

Elektrische Hirnaktivitäten, die im Rahmen von MEG-Studien als magnetisches Feld aufgezeichnet werden, können als elektrischer Stromdipol modelliert werden, der Teil eines geschlossenen Stromkreislaufes ist, bei dem Ströme durch das umgebende Gewebe zurück zum Ursprung fließen. Diese sogenannten Volumenströme spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung elektrischer und magnetischer Felder, die mit dem EEG und dem MEG erfaßt werden können (zur Übersicht siehe Williamson et al., 1991). Die Berechnung des Dipols, der die gemessenen MEG- und EEG-Daten am besten erklärt, wird als Quellenrekonstruktion bezeichnet. Das entscheidende Problem in der Rekonstruktion von Quellen ist die prinzipielle Uneindeutigkeit der Lösung des inversen Problems, nämlich die Berechnung von Lage und Stärke der Ströme aus gemessenen Potentialverteilungen. Dem gegenüber ist das „Vorwärtsproblem“, d.h. die Berechnung von Potentialwerten bei bekannten Strömen, eindeutig. Die Mehrdeutigkeit des inversen Problems (Helmholtz, 1853) besteht z.B. durch die Möglichkeit der Überlagerung von Strömen, die am Meßort kein Signal erzeugen würden, die aber dennoch vorhanden sein könnten (stumme Quellen). Schon damit wären zu jeder gemessenen Potentialverteilung unendlich viele Stromverteilungen auf dem Kortex denkbar, welche zu gleichen Potentialverteilungen führen könnten. Erst durch Vorgabe von zusätzlichen Rahmenbedingungen und durch das Einbringen von neuroanatomischem und physiologischem Vorwissen kann die Menge der möglichen Lösungen beschränkt und damit das inverse Problem gelöst werden. Zu diesen Informationen zählen die Anzahl und die Struktur der angenommenen Quellen, der Lösungsraum, in dem sich die Quellen aufhalten können, sowie das verwendete Volumenleitermodell. Die Wahl dieser Zusatzangaben ergibt sich aus der Fragestellung der Studie.

Bei der vorliegenden Studie wurde zunächst das „one-moving-dipole-model“ gewählt, es wurde also ein einzelner, in Ort und Richtung frei beweglicher Dipol angenommen. Zwar liegt nach einer schmerzhaften Reizung eine bilaterale SII-Aktivierung vor (Bromm et al., 1996; Casey et al., 1996; Kakigi et al., 1996; Ploner et al., 1999), in der vorliegenden Arbeit wurde aber nur der kontralaterale SII-Kortex mit Hilfe des MEG untersucht. Als Lösungsraum wurde der Kortex des jeweiligen Probanden gewählt, in dem zu jedem Zeitpunkt ein einziger Dipol mit freier Ausrichtung das gemessene Feld

maximal erklären sollte. Das berechnete Feld wurde mit dem gemessenen Feld verglichen und immer weiter optimiert, bis beide maximal übereinstimmten. Es wurde also der Dipol gefunden, dessen berechnete Potentialverteilung mit der gemessenen am besten übereinstimmt. Als Maß für die Übereinstimmung zwischen berechneten und gemessenen Feldern wurde für jeden Messpunkt die Abweichung zwischen beiden Feldern als Deviation bestimmt und davon abgeleitet als „goodness-of-fit“ (GOF) angegeben, die sich aus $GOF=100\%-(Deviation^2/100)\%$ berechnet; sie gibt somit Aufschluss über die Güte der berechneten Daten.

2.5.4. Das Kopfkoordinatensystem

Aufgrund der erwünschten Ergebnisberechnung und -darstellung in der individuellen Anatomie des einzelnen Probanden ergab sich das Problem der Zuordnung der verschiedenen Koordinatensysteme, und zwar das der Messdaten bzw. Messsensoren (Gradiometerspulen) und das der anatomischen Daten (MRT-Bilder). Jeder Messwert war dem Ort der entsprechenden Elektrode zugeordnet. Die relative Lage der Elektroden zueinander war dabei bekannt (erweitertes internationales 10/20-System), nicht aber die Lage der Elektroden in dem jeweiligen MRT-Datensatz. Dieses war jedoch wichtig, um anatomische Daten (Volumenleiter, Kortexoberfläche) in die Rekonstruktion einbeziehen und rekonstruierte Quellen anschließend in der Anatomie visualisieren zu können. Durch Markierung der Elektrodenpositionen mit kleinen Vitaminkapseln auf der Kopfhaut des Probanden konnten diese im MRT sichtbar gemacht werden. Die Koordinaten der einzelnen Kapseln wurden anschließend im dreidimensionalen MRT-Datensatz manuell mit dem Cursor abgegriffen und den entsprechenden Elektrodenpositionen zugeordnet, wodurch der jeweils gemessene Potentialwert auf die Anatomie bezogen werden konnte (morphologisches Koordinatensystem). In der vorliegenden Arbeit wurde das Talairach-Koordinatensystem (Talairach und Tournoux, 1988) gewählt, das als Ursprung (0,0,0) die anteriore Kommissur (AC) wählt. Die y-Achse geht durch die posteriore (PC) und anteriore Kommissur nach vorn, die x-Achse verläuft horizontal von links nach rechts, die z-Achse nach oben. (Abb. 6). Vom Nullpunkt aus gehen positive x-Werte nach rechts, positive y-Werte nach vorn und positive z-Werte nach oben.

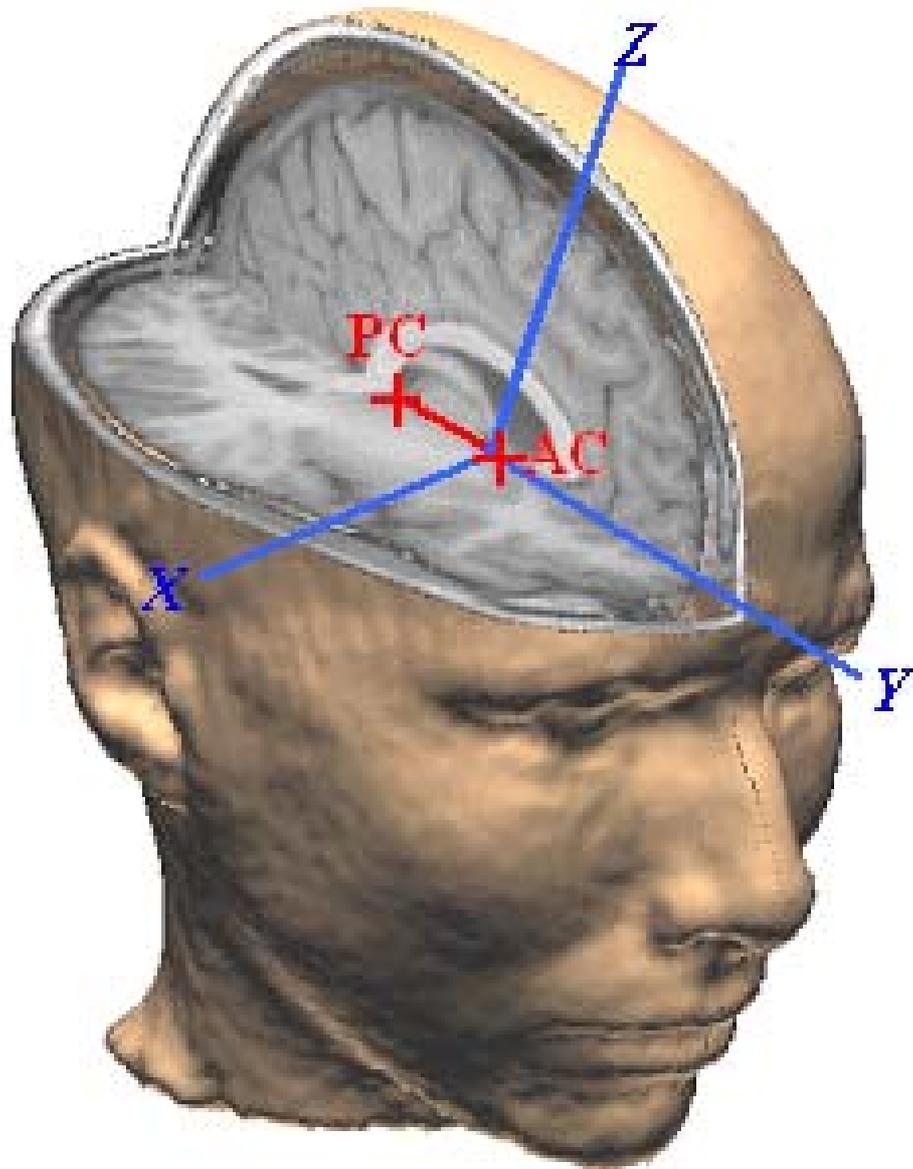


Abb. 6.: Das Talairach-Koordinatensystem

Das Talairach-System wird durch die anatomisch eindeutig bestimmbare anteriore (AC) und posteriore Kommissur (PC) definiert. Die x-Achse verläuft von links nach rechts, die z-Achse nach oben. Die Verlängerung der Verbindungslinie von AC und PC beschreiben die y-Achse des Koordinatensystems, wobei der Nullpunkt in der AC liegt.

Die MRT-Bilder wurden in CURRY in einem Würfel angeordnet (3D-MRT-Datensatz), dessen Kanten das orthogonale morphologische Koordinatensystem definieren. Der Ursprung lag definitionsgemäß bei Frontalansicht des Kopfes in der linken vorderen Ecke des Würfels. Die x-Achse verlief von der rechten Hemisphäre zur linken, die y-Achse von anterior nach posterior und die z-Achse von inferior nach superior. Durch die Wahl des Ursprungs außerhalb des Kopfes gab es keine negativen Koordinaten. Die Koordinaten der individuellen Anatomie hingen in diesem System von der Lage des Kopfes im 3D-Volumen ab.

2.6. Die Begleitvariablen

2.6.1. Spontanes Elektroenzephalogramm

Als Variable zur Differenzierung unspezifischer, vigilanzdämpfender Effekte auf das zentrale Nervensystem wurde das spontane Elektroenzephalogramm herangezogen. Das spontane EEG wurde aus den Vertex-Ableitungen (Cz) mit Oberflächenelektroden (Ag/AgCl-Napf-Elektroden) monopolar gegen verbundene Ohrläppchen abgeleitet. Zur Artefaktkontrolle wurde das Elektrookulogramm (EOG) zwischen oberem und unterem Orbitarand (rechtes Auge) mitgeschrieben (Bandpass des Systems 0,1 bis 30 Hz). Um die Effekte der getesteten Analgetika auf die Aktivität des spontanen EEG zu ermitteln, wurden Pre-Stimulus-EEG-Segmente mit einer Dauer von 1,5 sek. (Single Trials) durch Fourier-Analyse (discrete fast fourier transformation) in den Frequenzbereich transformiert. Danach wurden die spektralen Leistungsdichtefunktionen (power spectral density function) für alle 80 Single Trials EEG-Segmente jedes Reizblockes gebildet und anschließend pro Reizblock gemittelt. Die mittleren Leistungsdichteverteilungen wurden schließlich über die zehn Probanden der Studie gemittelt, getrennt für die einzelnen Behandlungen und Reizblöcke.

2.6.2. Reaktionszeiten

Reaktionszeiten geben einen Anhaltspunkt für Vigilanzveränderungen. In der vorliegenden Studie wurde ein speziell hierfür am Physiologischen Institut in Hamburg ent-

wickeltes Gerät eingesetzt, das motorische Reaktionszeiten auf randomisierte akustische Signale zu messen erlaubt. Zur Überprüfung der Reaktionszeiten wurden nach Beendigung jedes, etwa 20 min. dauernden Reizblockes 20 akustische Signale in randomisierten Abständen zwischen 3 und 7 sek. gegeben. Der Proband hatte die Aufgabe, nach Hören des Tones so schnell wie möglich einen Knopf zu drücken. Die Zeit zwischen Reizbeginn und Reaktion wurde gemessen und später ausgewertet. Zur Reduzierung des Einflusses von extremen Ausreißern wurden hier die Medianwerte pro Reizblock bestimmt und in die weitere Auswertung eingegeben.

2.6.3. Stimmungsangaben

Stimmungsangaben wurden von den Probanden gesammelt, um die pharmakologische Wirkung der verwendeten Medikamente auf einer subjektiven Ebene zu erfassen. Zur Bestimmung der Befindlichkeit wurden fünf sog. visuelle Analogskalen von je 100 mm Länge benutzt. Die Skalen wurden bezeichnet mit den Wortpaaren:

Skala 1:	deprimiert	–	euphorisch
Skala 2:	aktiv	–	passiv
Skala 3:	müde	–	hellwach
Skala 4:	gelöst	–	gespannt
Skala 5:	ängstlich	–	sicher

Die Messungen erfolgten vor dem ersten Schmerzreiz unmittelbar vor dem Prä-Block und jeweils in den Intervallen zwischen den folgenden Post-Blöcken. Während des Versuchsablaufes wurden sowohl für Hydromorphon als auch für Oxycodon die für Opioide typischen Effekte gemessen.

2.7. Auswertung

2.7.1. Latenzzeitbestimmung

Die Zeit zwischen Reizbeginn und der kortikalen Antwort wird als Latenzzeit bezeichnet. Nach schmerzhaften elektrischen Reizen kommt es im MEG zu Aktivitäten, die zwischen 80 ms und 120 ms ein Maximum zeigen. Bei A δ -Nervenfaserveraktivierungen (Nervenleitungsgeschwindigkeit zwischen 5 und 20 m/s) erwartet man kortikale Signale frühestens nach 80 ms (intrakutan, linke Fingerbeere). Dieser Latenzzeitbereich kann neuroanatomisch Aktivitäten im primären und sekundären Kortex zugeordnet werden (Hari et al., 1983; Howland et al., 1995; Bromm und Chen, 1995). Kortikale Antworten der langsam leitenden C-Fasern werden bei diesen Latenzzeiten nicht erfaßt. Diese konnten lange Zeit nur mit Laserreizen bei Nervenblockade der myelinisierten Nervenfasern (Bromm und Treede, 1987) oder bei Patienten mit Ausfällen markhaltiger Rückenmarksegmente bei Neurosyphilis gemessen werden (Treede et al., 1988).

Ein Maximum der zu untersuchenden kortikalen Aktivität kann man durch die „mean-global-field-power“ (MGFP) bestimmen. Bei der MGFP handelt es sich um die Positiv-Wurzel aus der Quadratsumme der magnetischen Feldstärke aller Kanäle, errechnet für jeden einzelnen Zeitpunkt der Messung. Sie ist somit ein Maß der Gesamtaktivität zu jedem Zeitpunkt im MEG. Die MGFP hat den Vorteil der einfacheren Handhabung, da Phasenumkehrungsprozesse magnetischer Aktivitäten in der Darstellung nicht berücksichtigt werden müssen. Es kann gesagt werden, daß eine hohe MGFP einer hohen magnetischen Hirnaktivität entspricht. Die MGFP zeigt an, ob eine Aktivierung des Kortex zum jeweiligen Zeitpunkt vorliegt. Sie kann somit zur Latenzzeitbestimmung von Aktivitätsmaxima herangezogen werden.

2.7.2. Stabilitätskriterien

Um die Ergebnisse, die das „one-moving-dipole-model“ liefert, sinnvoll interpretieren zu können, mußten Stabilitäts- und Gütekriterien formuliert werden. Als Ergebnis der inversen Kalkulation wurden zusammen mit der GOF zu jedem gemessenen Zeitpunkt

die Ortskoordinaten, die Ausrichtung und die Quellstärke des Dipols bestimmt. Das Kriterium der Stabilität war physiologisch sinnvoll festgelegt (s.Bromm et al., 2000), wenn

- 1.) ein relatives Maximum des Magnetfeldbetrages (MGFP) vorlag,
- 2.) der Dipol in seiner Position stabil blieb ($D < 10$ mm), und
- 3.) das gemessene Magnetfeld hierdurch gut ($GOF > 90\%$) zu erklären war.

Die räumliche Stabilität wurde mit dem Stetigkeitsparameter D angegeben, der besagt, daß zwischen zeitlich aufeinanderfolgenden Dipolrekonstruktionen die Ortsabweichung D unter 10mm bleiben muss. D berechnet sich aus der Differenz der euklidischen Abstände eines Dipolortes zu dem zeitlich nachfolgenden Dipolort. Nach Festlegung der Kriterien konnte zusammenfassend gesagt werden, daß ein stabiler Dipol vorlag, wenn das MGFP ein relatives oder absolutes Maximum aufwies, der Stetigkeitsparameter kleiner als 10 mm war und die GOF mindestens 90% betrug.

3. Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie basieren auf dem Datenmaterial von 10 Probanden, von denen jeder an zwei Sitzungen mit je fünf Versuchsblöcken pro Sitzung teilnahm. Zunächst sei die vollständige Quellenanalyse für den Einzelfall beschrieben. Die weiteren 9 Probanden wurden nach exakt dem gleichen Schema ausgewertet. Die Ergebnisse des Gesamtkollektivs sind in Abschnitt 3.2. dargestellt.

3.1. Einzelfallvorstellung (Proband 09)

Dem Studiendesign entsprechend wurden an jedem Versuchstag 6 Reizblöcke mit je 80 Reizen aufgezeichnet. Die Messungen wurden mit einem Habituationsblock eingeleitet, um den Probanden an die Umgebung und den Ablauf zu gewöhnen. Dieser Block wurde nicht ausgewertet. Auf den Habituationsblock folgte der Prä-Block, dieser diente als Referenz für die 4 Post-Blöcke. Nach dem Prä-Block wurde das Opioid verabreicht; nach 15 min wurde der Reizblock Post1 aufgezeichnet, jeweils 45 min später die darauffolgenden Blöcke Post2 bis Post4 (s. Abb. 2).

Zunächst sollen die evozierten Hirnaktivitäten nach schmerzhafter Reizung vor Medikation, also für den Prä-Block, dargestellt werden. Wie einleitend beschrieben, werden nach schmerzhafter elektrischer Reizung der Fingerbeere im MEG Magnetfelder 90 ms nach Reizapplikation erwartet, die bilateral im SII-Kortex lokalisiert sind. Die nachfolgend aufgeführten Ergebnisse beziehen sich auf die zum Reizort kontralaterale Kortexhemisphäre, da die 31 Gradiometer nur über diese Seite positioniert wurden. Abb. 7 zeigt das reizevozierte Magnetfeld, gemessen mit dem 31-Kanal-MEG über der Position C4 des Probanden 09 im Prä-Block am ersten Versuchstag. Dargestellt sind die 31 Kanäle des Magnetometers im sogenannten Butterfly-Plot, d.h. sie sind graphisch übereinandergelegt. Auf diese Weise können Phasenumkehrungen (Magnetfeldeintritte bzw. Austritte) des magnetischen Feldes über der Kopfoberfläche der Probanden visuell ver-

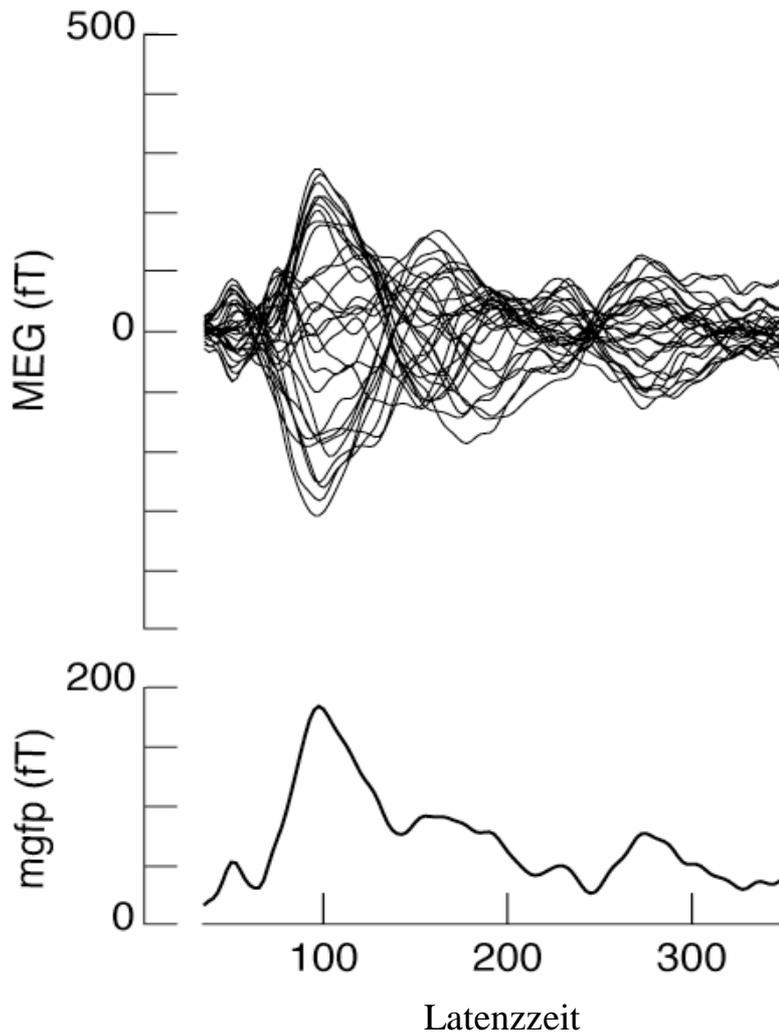


Abb. 7: Rohdaten der MEG-Aufzeichnung im Latenzbereich 35 bis 350 ms

Im oberen Abschnitt der Abbildung sind die Nachreiz-MEG-Segmente, jedes über 80 Stimuli pro Block gemittelt und mit 31 Gradiometerspulen über dem Kopf gemessen, graphisch übereinander gelegt, so daß sie einen sogenannten Butterfly-Plot ergeben. Die „mean-global-field-power“ (MGFP) unter dem Butterfly ist die Positiv-Wurzel aus der Quadratsumme der magnetischen Feldstärke aller Kanäle. Sie ist ein Maß der Gesamtaktivität im MEG. Die maximale Amplitude erscheint hier bei 95 ms. Proband 09.

deutlich werden. In den ersten 60 ms sehen wir keine elektrisch evozierte Gehirnaktivität, da Schmerzbotschaften nach intrakutaner Reizung über A δ -nozizeptive Affenzen mit einer Leitungsgeschwindigkeit von ungefähr 15 m/s über das Rückenmark zum Gehirn projiziert werden. Deutlich ist ein Maximum der Magnetfeldstärke zwischen 80 ms und 120 ms zu erkennen. In Abb. 7 unten befindet sich die über alle Kanäle gemittelte mean-global-field-power derselben Messung, ebenso als Funktion der Zeit. Die Daten entsprechen den zu erwartenden kortikalen Magnetfeldern nach schmerzhafter elektrischer Reizung (Kakigi et al, 1995; Bromm et al, 1996). Das MEG-Maximum zeigt sich hier bei 95 ms. Hirnquellenanalysen dieses Latenzbereichs werden nachfolgend beispielhaft für alle dieser Arbeit zugrundeliegenden Rechnungen detailliert beschrieben.

Die über der Kopfhaut gemessenen Magnetfeldverteilungen zu jedem Latenzzeitpunkt können als sogenannte „Isokonturmaps“ dargestellt werden. MEG-Amplituden gleicher Stärke werden durch Isofeldlinien verbunden (Abb. 8). Hier sind positive Werte rot (Magnetfeld-Austrittsstellen) und negative Werte blau (Magnetfeld-Eintrittsstellen) dargestellt. Die Isofeldlinien geben dadurch einen ersten Anhaltspunkt über die Lage des kortikalen Stromdipols; dieser liegt unter der Phasenumkehrlinie und folgt in seiner Ausrichtung der „Rechte-Hand-Regel“. In Abb. 9 ist die Isokonturmap zum MGFP-Maximum nach 95 ms über dem Probandenkopf dargestellt.

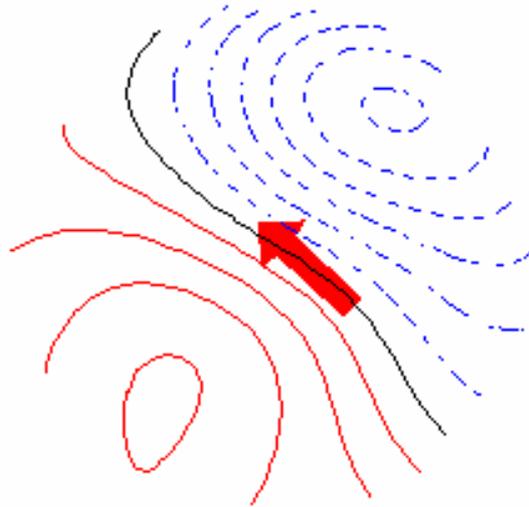


Abb. 8: Isofeldlinienkarte

Die Isofeldlinien sind zum Zeitpunkt 95 ms nach Schmerzreiz dargestellt. Sie wurden nach Mittelung der 80 Epochen des Prä-Blocks generiert. Die blauen Feldlinien stellen die Austritts-, die roten Linien die Eintrittsstellen des Magnetfeldes dar. Aus diesen Maps kann der Dipol (roter Pfeil) in seiner Lage im Kryostatensystem berechnet werden. Proband 09.

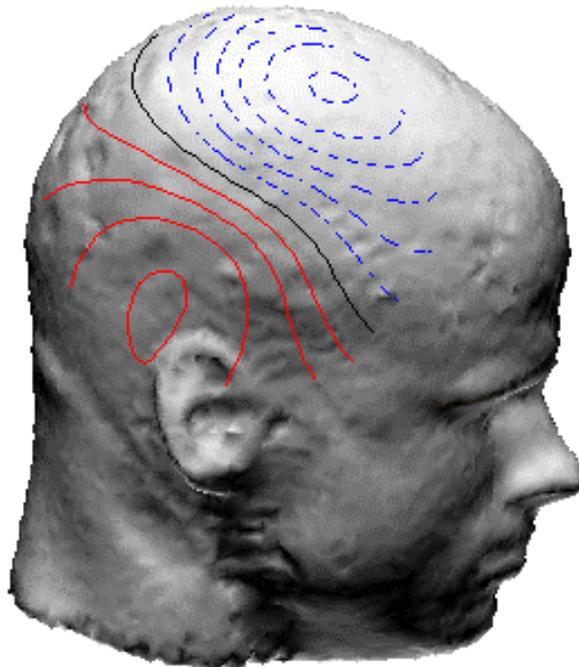


Abb. 9: Auf den Kopf projizierte magnetische Feldverteilung

Die in Abb. 8 dargestellten Feldlinien sind durch die mathematische Analyse auf den individuellen Kopf des Probanden⁰⁹ projiziert, dessen Morphologie aus vorausgegangener MRT-Messung bekannt ist.

Wie im Methodenteil beschrieben, wurden die gemessenen Daten zur Bestimmung und Lokalisierung der beteiligten kortikalen Strukturen einem Dipolrekonstruktionsverfahren zugeführt. Mit Hilfe der „one-moving-dipole“-Methode wurde zu jedem Zeitpunkt innerhalb des Intervalls zwischen 35 ms und 350 ms nach Reizapplikation ein Dipol berechnet, der die zu diesem Zeitpunkt gemessene magnetische Feldverteilung optimal erklärt. Hierzu wurde zunächst ein Dipol mit seinen Koordinaten in einer geschätzten Position angenommen und die durch diesen Dipol bedingten räumlichen Magnetfeldverteilungen berechnet. Das berechnete und das gemessene Feld wurden verglichen. Die Koordinaten des geschätzten Dipols wurden so lange optimiert, bis sich die Felder hinreichend glichen, was mit dem Parameter „goodness-of-fit“ beschrieben wird. Tab. III beinhaltet die für den individuellen Probandenkopf ermittelten Koordinaten der errechneten Dipole.

In der Abb. 10 sieht man das Ergebnis der Dipolrekonstruktion. Zur genauen Lokalisierung und Ausrichtung der berechneten Dipole im individuellen Kortex wurde, wie im Methodenteil beschrieben, die durch MRT-Messungen ermittelte Kopfanatomie des Probanden einbezogen. Zu sehen ist demnach der am MGFP-Maximum ermittelte Dipol in der individuellen Kopfanatomie des Probanden 09. Die Schnittebenen sind so gewählt, daß sie zwischen den jeweiligen Mittelwerten der Dipole zu liegen kommen. Die Frontalansicht ist so zu verstehen, daß das „Gesicht“ den Betrachter anschaut, d.h. die rechte Kopfseite befindet sich bei Ansicht an der linken Bildkante, der Horizontalschnitt ist eine Durchsicht von oben, wobei die Nase des Probanden auf der Abbildung nach oben zeigt. Wir sehen deutliche Aktivitätszentren in der für das sekundäre somatosensorische Rindenfeld typischen Position. Offensichtlich ergeben die Messungen stabile Aktivitäten in SII mit einem Latenzmaximum bei 95 ms, ausgelöst durch den schmerzhaften Reiz. Diese Aktivitäten sind im kontralateral zur Reizseite gelegenen SII-Kortex lokalisiert. Von anderen Messungen ist bekannt, daß simultan ipsilaterale SII-Aktivitäten auftreten. Diese wurden jedoch wegen der Positionierung des Meßsystems über C4 nicht erfasst.

Proband	t_p ms	MGFP ft	x mm	y mm	z mm	Q μ Amm	GOF %	t_l ms
09 _a	95	148	34.4	-29.0	15.1	69.1	96	30
09 _b	95	177.4	33.7	-26.0	19.9	74.9	98	22

Tab. III: Die Koordinaten der errechneten Dipole

Die Indizes a, b stehen für die beiden Meßsitzen. t_p ist die Peaklatenzzeit der MGFP im Prä-Block, MGFP die „mean-global-field-power“ zu diesem Zeitpunkt; x, y, z sind die Talairach-Koordinaten, wobei x horizontal, y sagittal und z vertikal bedeutet; Q ist die Dipolstärke, GOF die goodness-of-fit; t_l ist die „life time“ des Dipols, welche den Zeitraum um t_p beschreibt, in dem die Lokalisation des Generators stabil im Raum (innerhalb eines Kubus von 10 mm) ist und die GOF 90 % oder besser beträgt. Diese Aktivität ist im SII-Kortex lokalisiert. Die Koordinaten der beiden Dipollokalisierungen stimmen sehr gut überein, obwohl sie in Sitzungen mit einem Intervall von 14 Tagen gewonnen wurden.

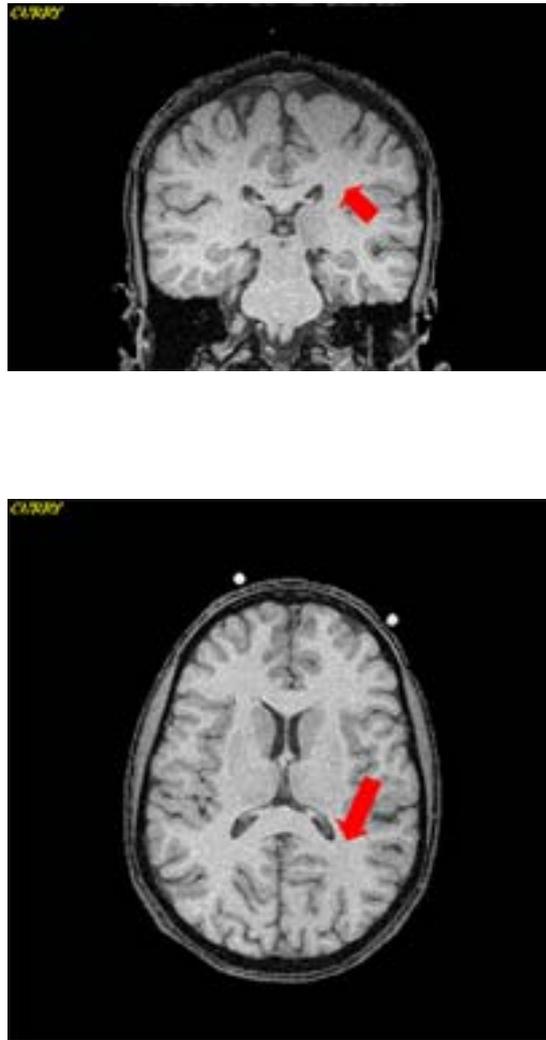


Abb. 10: Quellenanalyse: Darstellung des SII-Dipols in MRT-Schnittbildern 95°ms nach Reiz

Bei einer Latenzzeit von 95 ms wurde eine Quellenanalyse im individuellen MRT-Bild des Probanden 09 durchgeführt. Im verwendeten „one-moving-dipole-model“ ist der Dipol (roter Pfeil) als Generator der gemessenen Hirnaktivität identifiziert. In den Schnittbildern ist zu erkennen, daß der Dipol im linken SII-Kortex lokalisiert ist. Der über der linken Hemisphere platzierte Kryostat mißt die Aktivität links. Von anderen Messungen ist bekannt, daß eine bilaterale SII-Aktivität auftritt.

Als nächstes wurde der Effekt der beiden Medikamente Hydromorphon und Oxycodon auf den im sekundären somatosensorischen Kortex lokalisierten Generator untersucht. Die Abb. 11 zeigt die für den Probanden 09 gemessenen Magnetfelder als Funktion der Zeit nach Reizapplikation für die vier Bedingungen: Erste und zweite Sitzung, mit je einem Prä-Block und einem Post-Block 70 min nach Medikation. Der Post2-Block wurde ausgewählt, weil hier im Mittel über alle Probanden der deutlichste Medikationseffekt auftrat. Dargestellt sind wiederum die 31 Kanäle des Magnetometers in sogenannten Butterfly-Plots. Diese Plots wurden für alle Messungen im gleichen Maßstab für den gleichen Zeitbereich (35 - 350 ms) angefertigt. Die Darstellungen zeigen die gute Qualität und Reproduzierbarkeit der Messungen.

Die Abb. 11 (links) zeigt noch einmal die evozierten Hirnaktivitäten nach schmerzhafter Reizung ohne Medikation, also die Präblöcke als Referenz. Dem gegenübergestellt auf der rechten Seite sind die entsprechenden Abbildungen der Post-Blöcke 70 min nach Medikation zu sehen. Sowohl unter Hydromorphon als auch noch deutlicher unter Oxycodon ist ein Absinken der Magnetfeldstärke zu erkennen. Dementsprechend läßt sich auch eine Abschwächung der Kurve für die „mean-global-field-power“ (MGFP) für beide Medikamente beschreiben.

Durch die starke Abnahme der SII-Aktivität unter den beiden Narkoanalgetika wurde das Signal-Rausch-Verhältnis ebenfalls reduziert. Dies machte die Bestimmung der Dipollokalisierung unter den Medikamenten unsicherer. Trotzdem wurde die stärkste Aktivität weiterhin im SII-Kortex identifiziert; kein anderes Hirnareal trat unter der Medikation stärker in den Vordergrund. Aus diesem Grund wurden die Koordinaten, die in dem prämedikativen Block bestimmt wurden, als fixe Positionen für die Auswertung des Post-Blockes genommen. Nur die Richtung des Dipols durfte sich ändern. Dieser „rotating dipole“ wurde aufgrund der Mikrogyrierung des Gehirns gewählt, da bereits eine Verschiebung des Dipols von wenigen mm (aber noch innerhalb der Lokalisierungsgenauigkeit, siehe oben) eine nennenswerte Änderung der Richtung des bestmöglich passenden Dipols verursachen kann. Die für den Probanden 09 ermittelten Dipolstärken sind in der Tab. IV wiedergegeben. Es zeigt sich eine deutliche Abnahme der Aktivität des Generators nach Medikation sowohl von Hydromorphon als auch von Oxycodon.

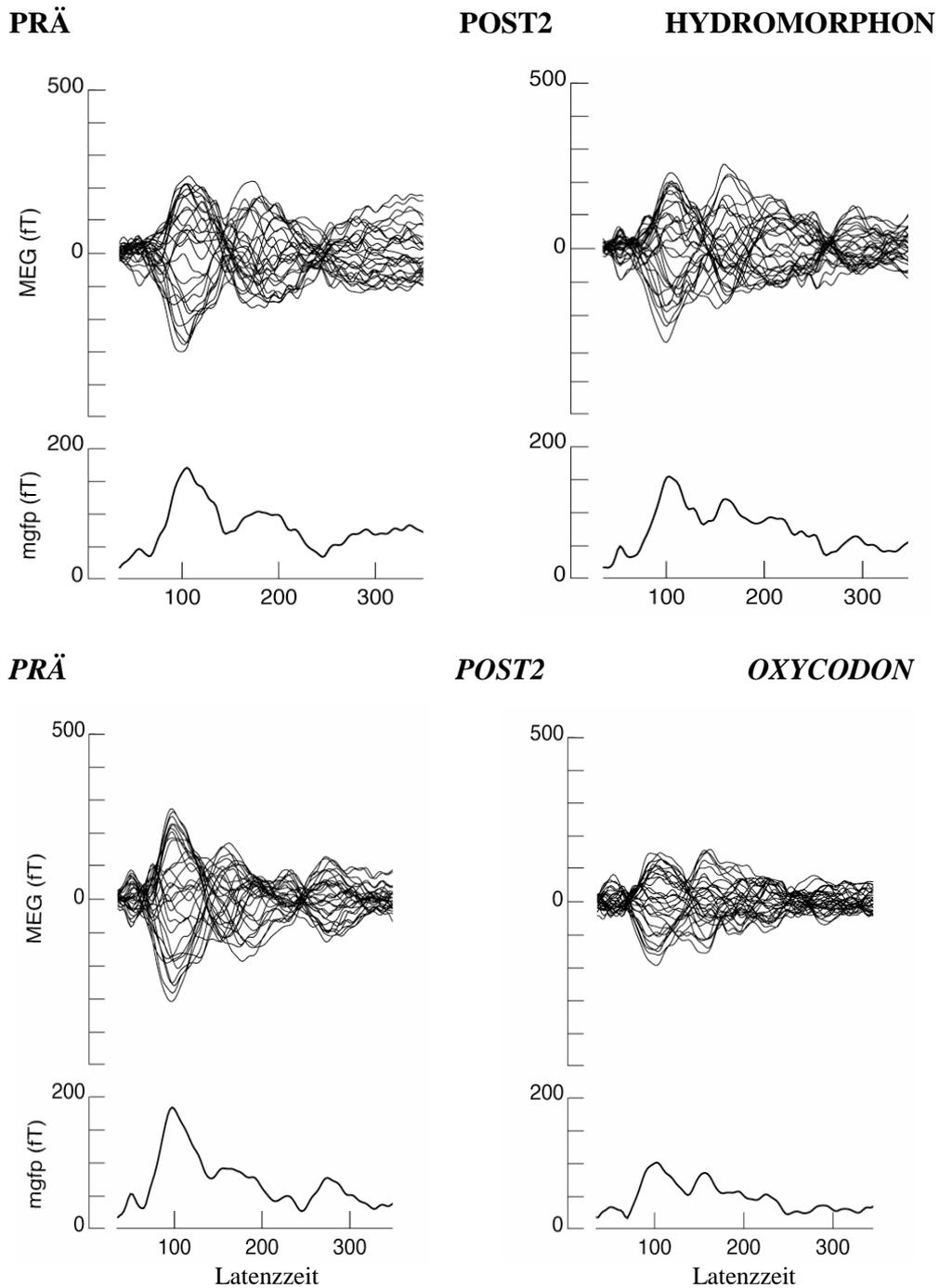


Abb. 11: Rohdaten der MEG Aufzeichnung im Latenzbereich 35 bis 350 ms

Links sind die Butterfly-Plots und MGFPs der beiden Prämedikationsblöcke, rechts die Postmedikationsblöcke POST2 dargestellt, oben die Sitzung mit Hydromorphon, unten die Sitzung mit Oxycodon. Die Maxima erscheinen um 95 ms; unter beiden Medikationen zeigt sich eine massive Veränderung der Signale. Proband 09.

Proband	Med.	t _i ms	x mm	y mm	z mm	Q _{Prä} μAmm	Q _{Post} μAmm	Effekt %
09 _a	HM	95	34.4	-29.0	15.1	69.1	57.8	16.4
09 _b	OC	95	33.7	-26.0	19.9	74.9	34.2	54.3

Tab. IV: Effekt der Medikation auf die Generatorstärke im SII Kortex

Med. bezeichnet die Medikation (HM: Hydromorphon, OC: Oxycodon); Q_{Prä} resp. Q_{Post} ist die Dipolstärke vor resp. 70 min nach Medikation, der Effekt errechnet sich aus: $(Q_{Prä} - Q_{Post}) \times 100 / Q_{Prä}$. Im übrigen gleiche Bezeichnungen wie in Tab. III.

Die Abb. 12 und 13 zeigen die zu den Butterfly-Plots gehörenden Ergebnisse der Quellenanalyse mit den dazugehörigen Dipolrekonstruktionen im individuellen Kortex des Probanden 09. Auf der linken Seite sind die schmerzevozierten Dipole vor Medikation, rechts die Dipole nach Medikation von Hydromorphon (Abb. 12) bzw. Oxycodon (Abb. 13) im MRT-Bild dargestellt. Daß die durch die Dipolstärke repräsentierten postmedikativen Effekte der Opioide ihr anatomisches Korrelat im somatosensorischen Kortex besitzen, wird hier deutlich und anschaulich belegt. Entsprechend den bisher vorgestellten Ergebnissen sehen wir zugleich die deutlichen Opioid-Effekte. Weiterhin ist nicht nur eine starke Abnahme der Dipolstärke zwischen den jeweiligen Prä- und Post-Blöcken offensichtlich; es zeigt sich hier, daß Oxycodon in der eingesetzten Dosis in diesem Probanden einen stärkeren Effekt auf die errechnete Dipolstärke besitzt als Hydromorphon. Insgesamt zeigen die Ergebnisse von Proband 09 eindrucksvoll, daß es unter Hydromorphon und Oxycodon zu einer Reduktion der SII-Aktivität kam. Zudem geben die Daten erste Hinweise auf die Möglichkeit, daß die eingesetzte Menge Oxycodon eine ausgeprägtere Reduktion der Aktivität nach sich zieht, als die applizierte Menge an Hydromorphon. Dies soll jetzt durch Analyse des gesamten Probandenkollektives nachgeprüft werden.

HYDROMORPHON

PRÄ

POST2

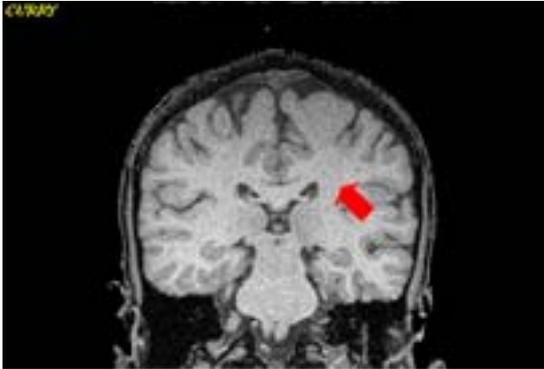


Abb. 12: Quellenanalyse: der schmerzinduzierte Dipol im SII-Kortex

Bei einer Latenzzeit von 95 ms wurde eine Quellenanalyse im individuellen MRT-Bild durchgeführt. Die errechneten Dipole sind auf der linken Seite dargestellt. Auf der rechten Seite sieht man die Dipole 70 min. nach Medikation mit Hydromorphon. Proband 09.

OXYCODON

PRÄ

POST2

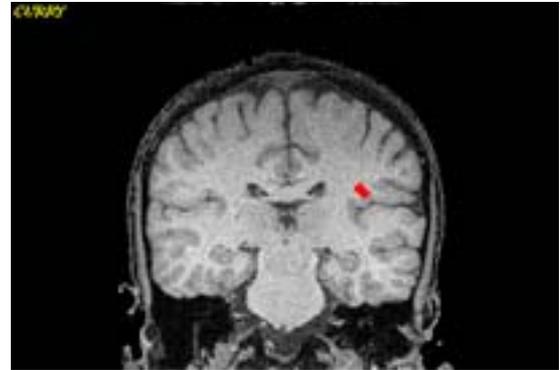
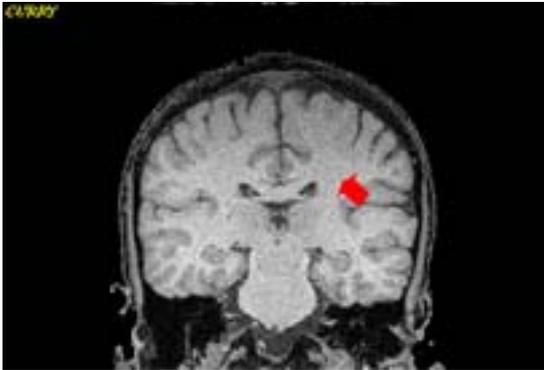


Abb. 16: Quellenanalyse: der schmerzinduzierte Dipol im SII-Kortex

Bei einer Latenzzeit von 95 ms wurde eine Quellenanalyse im individuellen MRT-Bild durchgeführt. Die errechneten Dipole sind auf der linken Seite dargestellt. Auf der rechten Seite sieht man die Dipole 70 min. nach Medikation mit Oxycodon. Proband 09.

3.2. Ergebnisse aller Probanden

Der zuvor beschriebene Einzelfall vermittelt beispielhaft die Auswertungsstrategie der gewonnenen Rohdaten. Dementsprechend wurden analog dazu auch die Daten der weiteren neun Probanden ausgewertet. Trotz der erheblichen Störempfindlichkeit des Meßsystems war es möglich, bei allen Probanden ähnliche Messungen durchzuführen und mit vergleichbaren Ergebnissen. Lediglich die Ergebnisse eines Probanden mußten aufgrund nicht erfüllter Stabilitätskriterien verworfen werden.

Im folgenden werden somit die Ergebnisse der Auswertung von insgesamt neun Probanden vorgestellt. Zunächst wurden wieder die Lokalisationen der Kortexaktivität der Probanden nach schmerzhafter Reizung der Fingerbeere errechnet. Wie im Einzelfall beschrieben, wurden diese aus den Prämedikationsblöcken ermittelt. Sie mußten den Stabilitätskriterien genügen, um als valide Rekonstruktionen zu gelten. In Tab. V sind die Lokalisationsergebnisse aller Probanden im Talairach–Koordinaten–System (Talairach und Touroux, 1988) dargestellt. Diese wurden mit dem „One–Moving–Dipole–Model“ berechnet und auf die Erfüllung der Stabilitätskriterien geprüft. Bei den meisten Probanden wurde damit im Latenzbereich zwischen 85 und 115 ms eine valide Rekonstruktion in perisylvanischen Arealen gefunden. Die ermittelten Lokalisierungen entsprechen den in der Literatur beschriebenen Vorgaben. Lediglich die Koordinaten der Dipollokalisierung von fünf Versuchstagen (Tab. V, blaue Schriftfarbe) liegen zu kranial, um von einer ausschließlichen SII-Aktivität zu sprechen. Doch ist dieses Ergebnis nicht unerwartet. Die Vorstellung einer Aktivierung des somatosensorischen Kortex mit genauer zeitlicher und räumlicher Reihenfolge von SI nach SII ist sicherlich zu schematisch. So kam es hier Wahrscheinlich zu einer Koaktivierung von SI- und SII-Arealen, die durch einen einzigen Dipol nicht ausreichend modelliert werden kann.

Um die Effekte von Hydromorphon und Oxycodon auszuwerten, wurden wieder die aus dem Prä-Block ermittelten SII – Koordinaten als Ausgangspunkte für die folgenden „fixed–dipole“-Rechnungen benutzt.

Proband	t_p ms	MGFP ft	x mm	y mm	z mm	Q μAmm	GOF %	t_l ms
01 _a	95	44.3	39.0	-25.5	40.3	24.3	95	15
01 _b	95	69.6	28.3	-35.8	27	25.2	95	15
02 _a	90	82.8	47.6	-20.6	27.1	22.0	90	15
02 _b	90	63.9	43.2	-9.4	20.8	33.2	93	15
03 _a	88	110.1	58.5	-22.2	28.6	21.0	93	15
03 _b	88	100.9	53.3	-13.4	18.4	23.6	90	15
04 _a	92	164.5	17.2	-10.9	27.3	170.0	99	30
04 _b	95	130	5.4	-3.1	48.4	106.0	97	20
05 _a	90	51.9	41.6	-37.2	39.7	17.5	90	10
05 _b	90	72.3	33	-22.4	44.9	28.6	97	10
06 _a	110	106	35.1	-17.1	22.9	74.6	99	30
06 _b	108	89	31.9	-18.4	19.3	90.1	99	25
07 _a	90	71.7	33.4	-15.2	13.3	63.2	92	10
07 _b	85	53.7	23.3	-19.4	18.4	98.4	96	12
08 _a	120	89.2	26.4	-17.1	25.4	70.4	97	10
08 _b	110	142.9	29.4	-8.2	44.4	75.1	95	12
09 _a	95	148	34.4	-29.0	15.1	69.1	96	30
09 _b	95	177.4	33.7	-26.0	19.9	74.9	98	22
10 _a								
10 _b								
MW	96	118.3	35.9	-19.7	21.7	60.4	95	17.3
STABW	9.1	22.5	12.2	8.8	10.7	39.3	3.0	7

Tab. V: Die Koordinaten der errechneten Dipole

Die Indizes a, b stehen für die beiden Sitzungen (immer mit 14 Tage Intervall) t_p ist die Peaklatenzzeit des MGFP im Prä-Block, MGFP die „mean-global-field-power“, x, y, z die Talairach-Koordinaten, wobei x horizontal, y sagittal und z vertikal ist, Q die Dipolstärke, GOF die goodness-of-fit und t_l die „life time“ des Dipols, welche den Zeitraum um t_p beschreibt, in dem der Generator stabil im Raum (innerhalb eines Kubus von 12 mm) ist und die GOF 90 % oder besser beträgt; fehlende Daten: Dipole, die diese Stabilitätskriterien nicht erfüllten; MW=Mittelwert, STABW=Standardabweichung.

Proband	Med.	t _i ms	x mm	y mm	z mm	Q _{Prä} μAmm	Q _{Post} μAmm	Effekt %
01 _a	HM	15	39.0	-25.5	40.3	24.3	13.7	43.6
01 _b	OC	15	28.3	-35.8	27	25.2	8.2	67.5
02 _a	HM	15	47.6	-20.6	27.1	22.0	14.8	32.7
02 _b	OC	15	43.2	-9.4	20.8	33.2	11.5	65.4
03 _a	HM	15	58.5	-22.2	28.6	21.0	16.4	21.9
03 _b	OC	15	53.3	-13.4	18.4	23.6	20.9	11.4
04 _a	HM	30	17.2	-10.9	27.3	170.0	137.0	19.4
04 _b	OC	20	5.4	-3.1	48.4	106.0	58.0	45.3
05 _a	HM	10	41.6	-37.2	39.7	17.5	8.4	52
05 _b	OC	10	33	-22.4	44.9	28.6	11.5	59.8
06 _a	HM	30	35.1	-17.1	22.9	74.6	45.7	38.7
06 _b	OC	25	31.9	-18.4	19.3	90.1	66.1	27.0
07 _a	HM	10	33.4	-15.2	13.3	63.2	31.9	49.5
07 _b	OC	12	23.3	-19.4	18.4	98.4	48.7	50.5
08 _a	HM	10	26.4	-17.1	25.4	70.4	61.4	12.8
08 _b	OC	12	29.4	-8.2	44.4	75.1	63.6	15.3
09 _a	HM	30	34.4	-29.0	15.1	69.1	57.8	16.4
09 _b	OC	22	33.7	-26.0	19.9	74.9	34.2	54.3
10 _a	HM							
10 _b	OC							
MW	HM	18,3	36.1	-18.9	22.8	59.1	43.1	31.9
STABW		8.5	12.5	5.3	5.7	45.4	38.1	13.9
MW	OC	16.2	35.6	-20.4	20.6	61.7	35.4	42.1
STABW		4.7	9.2	8.5	2.9	31.9	22.9	20.3

Tab. VI: Effekt der Medikation auf die Generatorstärke

Die Legende entspricht Tab. V; zusätzlich: Med. = Medikation (HM: Hydromorphon, OC: Oxycodon), Q_{Prä} bzw. Q_{Post} = Dipolstärke vor bzw. 70 min nach Medikation und Effekt = (Q_{Prä} - Q_{Post}) x 100 / Q_{Prä}.

In Tab. VI (siehe oben) sind die Ergebnisse aller Probanden, analog der Darstellung in der Tab. IV für den Einzelfall, dargestellt.

Nachdem die Gehirnaktivität bei allen Probanden im somatosensorischen Kortex lokalisiert werden konnte, wurde deren Abnahme mit Hilfe der Parameter MGFP und der Dipolstärke bestimmt. Die in Abb. 14 dargestellte, über alle 9 Probanden gemittelte „mean-global-field-power“ wurde bei allen Probanden im Prä-Block gleich 0 % gesetzt und die Abnahme der Aktivität in den Post-Blöcken in Relation zum Prä-Block angegeben, da die interindividuellen Unterschiede der absoluten Werte sehr groß, die relativen Unterschiede jedoch gering sind. Die starke Abnahme der MGFP mit einem Minimum in Block Post2 ist deutlich zu erkennen. Um diese Effekte weiter zu untersuchen, wurden einseitig gepaarte t-Tests über die Blöcke gerechnet, wie in Tab. VII dargestellt. Es zeigt sich deutlich, daß die MGFP sowohl unter Hydromorphon als auch unter Oxycodon signifikant ($p < 0.1$) abnimmt. Unterschiede in den Effekten zwischen Hydromorphon und Oxycodon sind dagegen statistisch nicht signifikant.

Wie bei der MGFP wurde die, über alle 9 Probanden gemittelte, Dipolstärke (Abb. 15) im Prä-Block gleich 0 % gesetzt und die Abnahme der Aktivität in den Blöcken Post1 bis Post4 in Prozent vom Prä-Block angegeben. Es ist eine starke Abnahme der Dipolstärke mit maximaler Wirkung in Block Post2 zu beobachten. Auch bei der Dipolstärke wurden einseitig gepaarte t-Tests über die Blöcke gerechnet (Tab. VIII; siehe unten), wobei wiederum für jeden Block und beide Medikationen eine signifikante Abnahme der Dipolstärke festgestellt werden kann ($p < 0.1$). Unterschiede in den Effekten zwischen Hydromorphon und Oxycodon sind dagegen statistisch nicht signifikant.

Ohne Analgesie mußten die Reize eindeutig schmerzhaft sein, weshalb vor jedem Versuchstag für jeden Probanden die Schmerzschwelle individuell bestimmt wurde. Ob und wie stark die Reize während des Versuches als schmerzhaft empfunden wurden, sollte durch das Pain-Rating, als subjektiven Teil der Schmerzmessung, erfaßt werden. Schmerz wird im Pain-Rating mit Werten über drei ausgedrückt, weshalb das Rating vor Medikation deutlich über drei, danach drei oder niedriger betragen sollte.

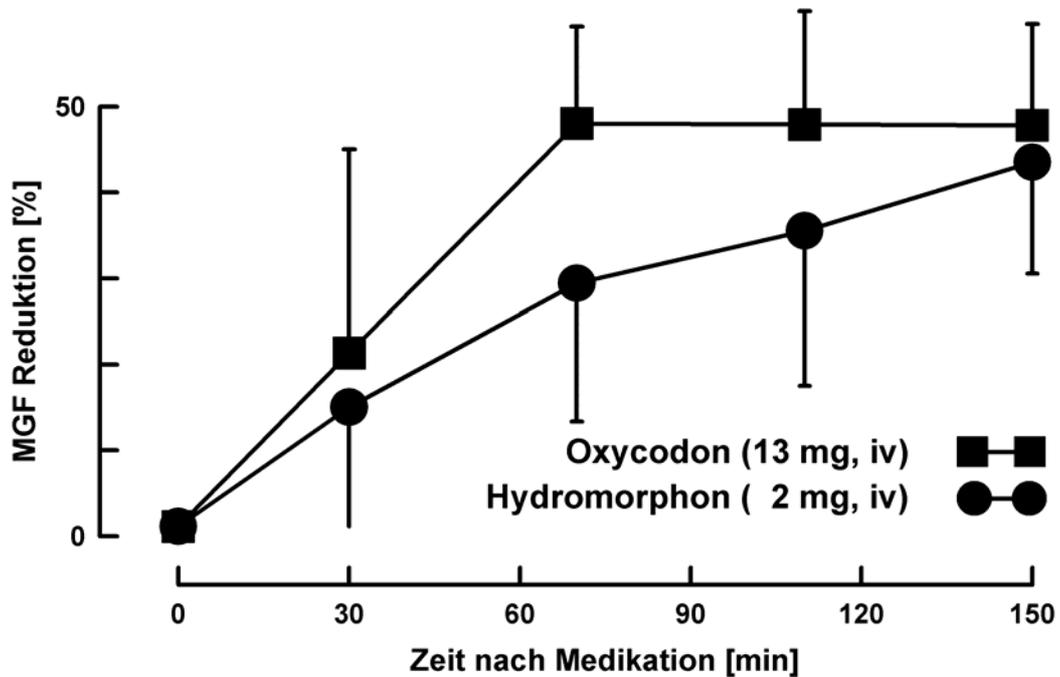


Abb. 17: Abnahme der MGFP unter Hydromorphon und Oxycodon

Die MGFP wurde über alle 9 Probanden gemittelt, wobei die Aktivität im Prä-Block gleich 0% gesetzt und die Abnahme der Aktivität in den Post-Blöcken in Relation zum Prä-Block angegeben wurde, da die interindividuellen Unterschiede der absoluten Werte sehr groß, die relativen Unterschiede jedoch gering sind.

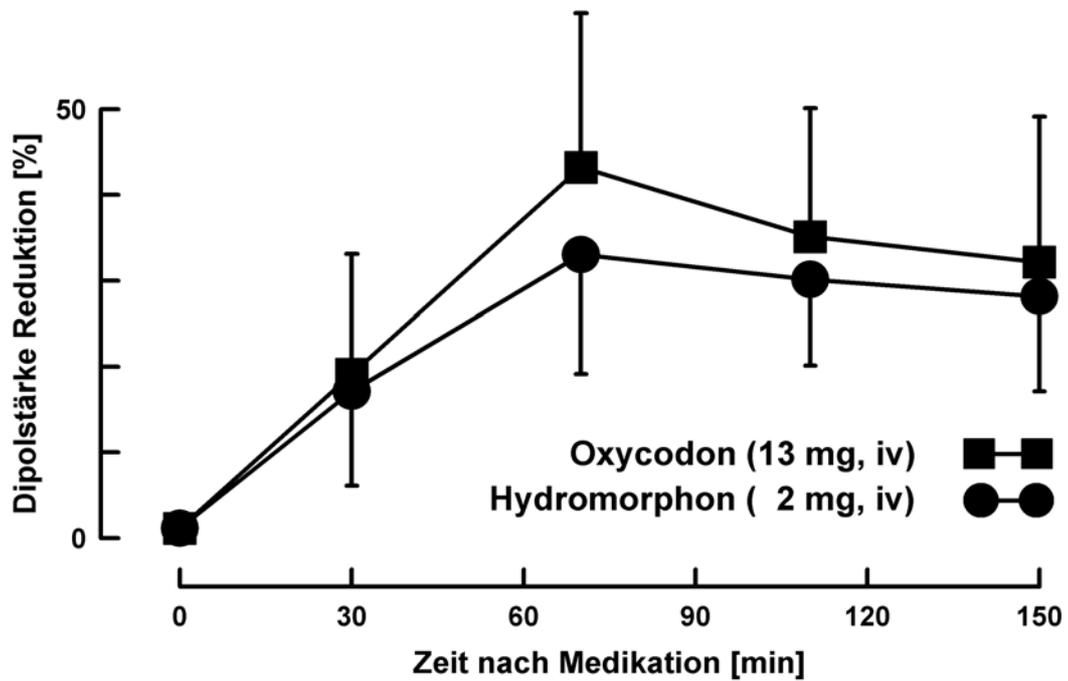


Abb. 15: Abnahme der Dipolstärke unter Hydromorphon und Oxycodon

Die Dipolstärke wurde über alle 9 Probanden gemittelt und im Prä-Block gleich 0 % gesetzt. Die Abnahme der Aktivität in den Blöcken Post1 bis Post4 ist in Prozent vom Prä-Block angegeben.

Wie beschrieben wurden 80 Stimuli pro Block randomisiert mit einer Stromstärke, die der zwei-, bzw. dreifachen individuellen Schmerzschwelle entsprach gegeben. Nach jedem Reiz wurde der Proband durch ein akustisches Signal aufgefordert, ein Rating abzugeben, welches über die 80 Reize des Blockes gemittelt wurde. Die Ratings der Prämedikationsblöcke lagen bei ca. 4,5, also deutlich im schmerzhaften Bereich. Abb. 16 zeigt die Abnahme des Pain-Ratings unter Hydromorphon und Oxycodon. Unter beiden Medikamenten wurde das Rating deutlich in den nicht schmerzhaften Bereich gedrückt, wobei Oxycodon wieder etwas stärker und schneller wirkte als Hydromorphon. Weiterhin wurden die einzelnen Blöcke einseitig gepaarten t-Tests unterzogen (Tab. IX), wobei eine signifikante Abnahme der Pain-Ratings in allen Blöcken unter beiden Medikationen zu beobachten war. Es zeigt sich also, daß beide Medikamente eine signifikante analgetische Wirkung besitzen, wobei Oxycodon in der eingesetzten Dosis etwas stärker und schneller wirkt als Hydromorphon.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß durch schmerzhaft elektrische Reizung des Mittelfingers ein Magnetfeld über dem kontralateralen temporalen Kortex mit einem über alle Probanden gemittelten Maximum um 96 ms induziert wurde. Bei Auswertung dieses evozierten Magnetfeldes mittels Dipolrekonstruktion wurde bei neun von zehn Probanden ein Generator im kontralateralen somatosensorischen-Kortex ermittelt, der den beschriebenen Stabilitätskriterien genügte. Weiter wurde gezeigt, daß sowohl Hydromorphon als auch Oxycodon offensichtlich die schmerzevozierte SII-Kortex-Aktivität aller Probanden reduzierte.

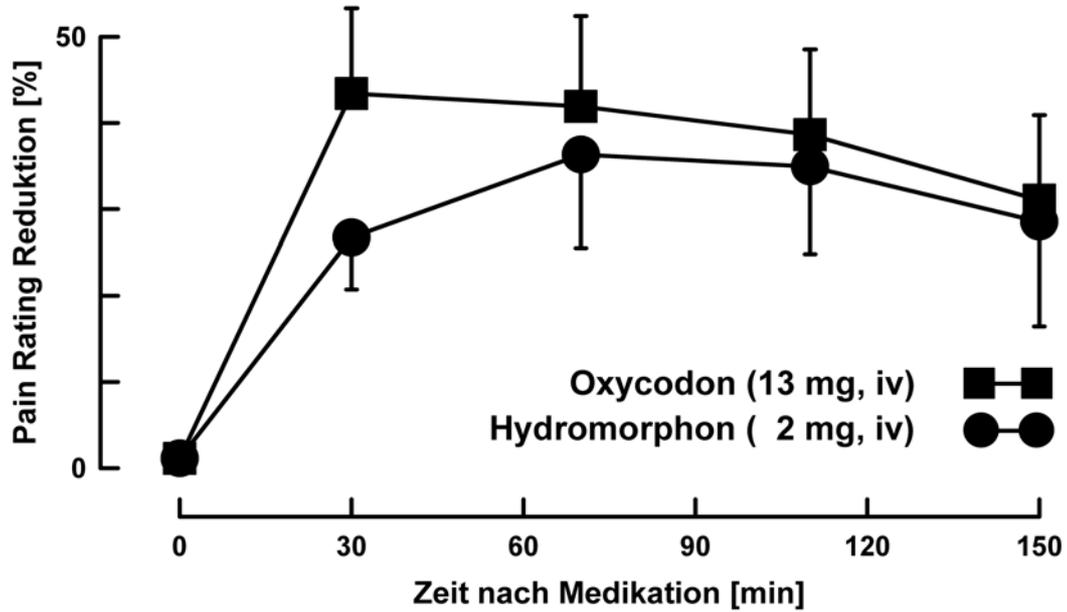


Abb. 16: Abnahme des Pain-Ratings unter Hydromorphon und Oxycodon

Die Reizstärke wurde anhand einer Analogskala (s. Tab. II) bewertet, wobei 0 nicht spürbar, 1-3 spürbar, aber nicht schmerzhaft, Werte ab 4 zunehmend schmerzhaft bedeuten. Die Werte jedes Blockes wurden über alle 10 Probanden gemittelt und ihre prozentuale Abnahme in den Blöcken Post1 bis Post4 dargestellt. Gezeigt sind die Standardabweichungen der Mittelwerte.

Hydromorphon	t	df	p	Oxycodon	t	df	p
Prä-Post 1	2.320	8	.049	Prä-Post 1	2.294	8	.051
Prä-Post 2	3.836	8	.005	Prä-Post 2	9.454	8	.000
Prä-Post 3	4.771	8	.001	Prä-Post 3	7.237	8	.000
Prä-Post 4	5.966	8	.000	Prä-Post 4	7.209	8	.000

Tab. VII: t-Test der MGFP

Gezeigt sind die Werte des einseitig gepaarten t-Tests für Blockeffekte der MGFP nach Gabe von Hydromorphon bzw. Oxycodon. Das Absinken der MGFP zeigt sich in einem hohen Signifikanzniveau, zu sehen an den p-Werten (p) der Wahrscheinlichkeit.

Hydromorphon	t	df	p	Oxycodon	t	df	p
Prä-Post 1	1.899	7	.099	Prä-Post 1	2.642	7	.033
Prä-Post 2	2.221	8	.057	Prä-Post 2	4.477	8	.002
Prä-Post 3	2.061	7	.078	Prä-Post 3	2.830	7	.025
Prä-Post 4	2.276	7	.057	Prä-Post 4	2.058	7	.079

Tab. VIII: t-Test der Dipolstärke

Gezeigt sind die Werte des einseitig gepaarten t-Tests für Blockeffekte der Dipolstärke nach Gabe von Hydromorphon bzw. Oxycodon. Das Absinken der Dipolstärke zeigt sich in einem hohen Signifikanzniveau, zu sehen an den p-Werten (p) der Wahrscheinlichkeit.

Hydromorphon	t	df	p	Oxycodon	t	df	p
Prä-Post 1	4.951	9	0.001	Prä-Post 1	6.142	9	0.000
Prä-Post 2	3.817	9	0.004	Prä-Post 2	5.469	9	0.000
Prä-Post 3	3.943	9	0.003	Prä-Post 3	5.394	9	0.000
Prä-Post 4	2.754	9	0.022	Prä-Post 4	3.868	9	0.004

Tab. IX: t-Test des Pain-Ratings

Gezeigt sind die Werte des einseitig gepaarten t-Tests für Blockeffekte des Pain-Ratings nach Gabe von Hydromorphon bzw. Oxycodon. Das Absinken des Pain-Ratings zeigt sich in einem hohen Signifikanzniveau, zu sehen an den p-Werten (p) der Wahrscheinlichkeit. Unter Oxycodon ist in jedem Block ein etwas höheres Signifikanzniveau im Vergleich Hydromorphon zu erkennen.

3.3. Die Begleitvariablen

3.3.1. Spontanes Elektroenzephalogramm

Als Variable zur Differenzierung unspezifischer, vigilanzdämpfender Effekte auf das zentrale Nervensystem wurde das spontane Elektroenzephalogramm herangezogen. Abb. 17 und Abb. 18 zeigen die spektralen Leistungsdichtefunktionen des spontanen Elektroenzephalogramm (Cz) vor und nach Medikation von Hydromorphon (2 mg, i.v.) und Oxycodon (13 mg, i.v.), gemittelt über alle 10 Probanden. Die beiden EEGs vor jeder Medikation sind konstant und belegen damit, daß das experimentelle Design der Studie über den gesamten Verlauf der Messung (2 Monate) gut unter Kontrolle war. Wir sehen in beiden Abbildungen den typischen Peak im alpha-Frequenzband um 10Hz, mit Werten um 5 μ V typisch für eine Gruppe adaptierter, entspannter und wacher Probanden. Unter Medikation von Hydromorphon und Oxycodon lassen sich Veränderungen der spektralen Leistungsdichtefunktion erkennen. Zu sehen ist jeweils ein schmaler Shift des Maximums der alpha-Frequenz hin zu tieferen Frequenzen, unter Oxycodon etwas deutlicher als unter Hydromorphon. Eine solche Verschiebung des alpha-Rhythmus ist typisch für Sedierung und als solches in pharmakologischen EEG-Studien beschrieben. Sedierung ist eine bekannte Nebenwirkung von Opioiden. Dementsprechend ist eine Linksverschiebung des alpha-Rhythmus hin zu tieferen Frequenzen durch die Prüfsubstanzen zu erklären. Allerdings waren diese Effekte in der vorliegenden Studie im interindividuellen Vergleich statistisch nicht signifikant und geben somit allenfalls einen leichten Hinweis auf die bekannte sedierende Wirkung von Opioiden.

3.3.2. Reaktionszeiten

Die mittleren Reaktionszeiten nach Medikation sowohl von Hydromorphon als auch von Oxycodon nehmen zu (Abb. 19). Offensichtlich ist die Reaktionszeit unter Oxycodon stärker beeinträchtigt als unter Hydromorphon, wobei jedoch der statistische Vergleich keine signifikante Zunahme der Reaktionszeiten zeigte.

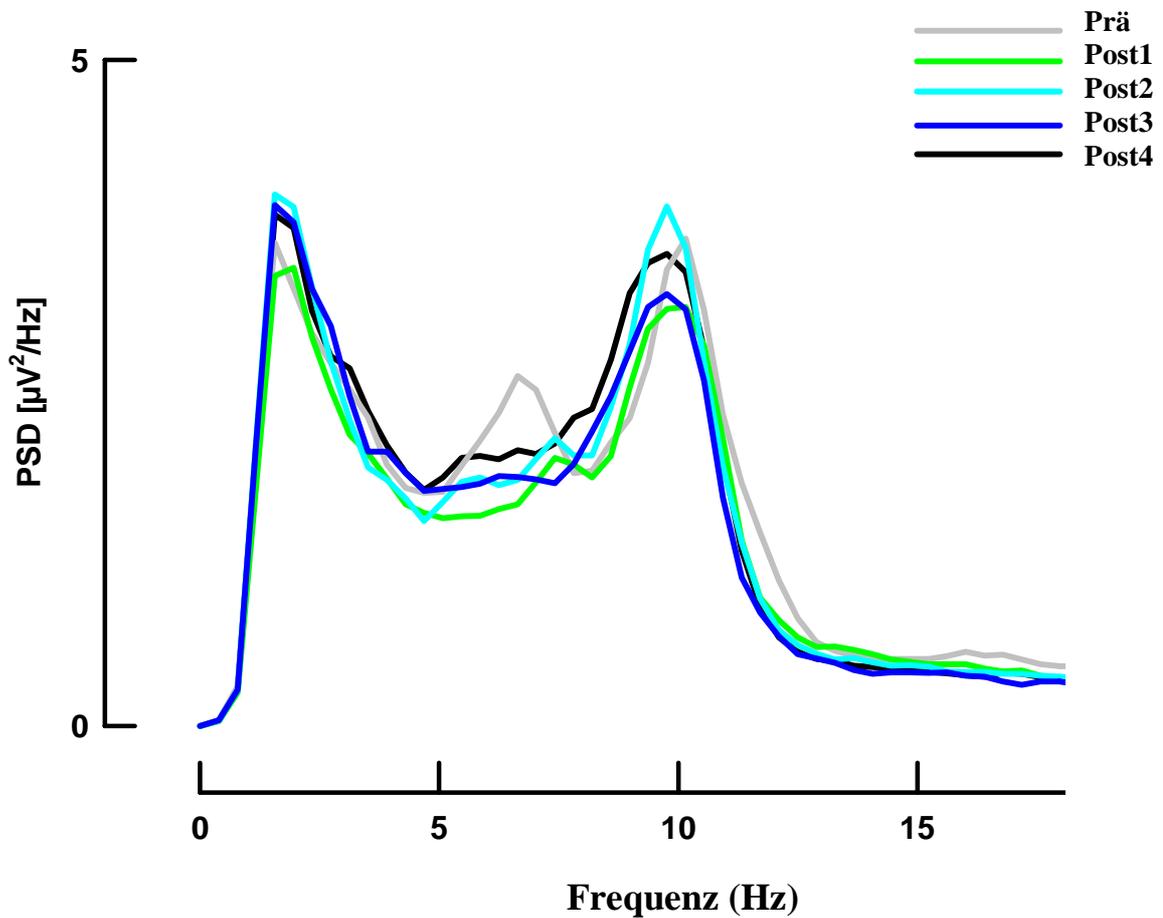


Abb. 17: Leistungsdichtefunktionen des Spontan-EEG vor und nach Medikation mit Hydromorphon (2 mg, i.v.); Mittelwerte über das Gesamtkollektiv (N=10)

Für jeden Probanden und Reiz wurden die Leistungsdichtefunktionen (PSDI) des spontanen EEGs (Vertexableitung Cz) nach Fourier-Analyse berechnet und über die 80 Reize pro Block gemittelt. Hier dargestellt sind die Mittelwerte über alle 10 Probanden zu verschiedenen Zeitpunkten vor und nach Medikation mit Hydromorphon separat für die Reizblöcke Prä, Post1 (30min), Post2 (70min), Post3 (110min) und Post4 (150min).

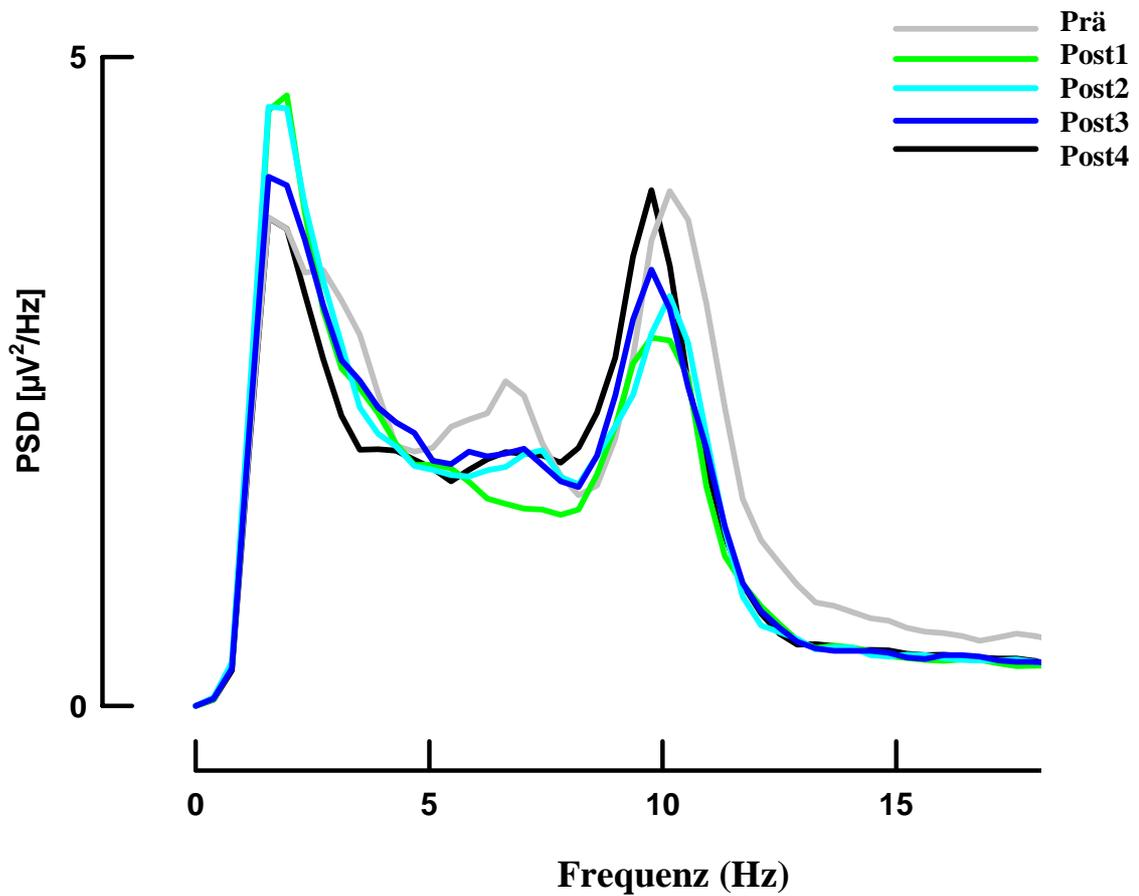


Abb. 18: Leistungsdichtefunktionen des Spontan-EEG vor und nach Medikation mit Oxycodon (13 mg, i.v.); Mittelwerte über das Gesamtkollektiv (N=10)

Für jeden Probanden und Reiz wurden die Leistungsdichtefunktionen (PSDI) des spontanen EEGs (Vertexableitung Cz) nach Fourier-Analyse berechnet und über die 80 Reize pro Block gemittelt. Hier dargestellt sind die Mittelwerte über alle 10 Probanden zu verschiedenen Zeitpunkten vor und nach Medikation mit Oxycodon separat für die Reizblöcke Prä, Post1 (30min), Post2 (70min), Post3 (110min) und Post4 (150min).

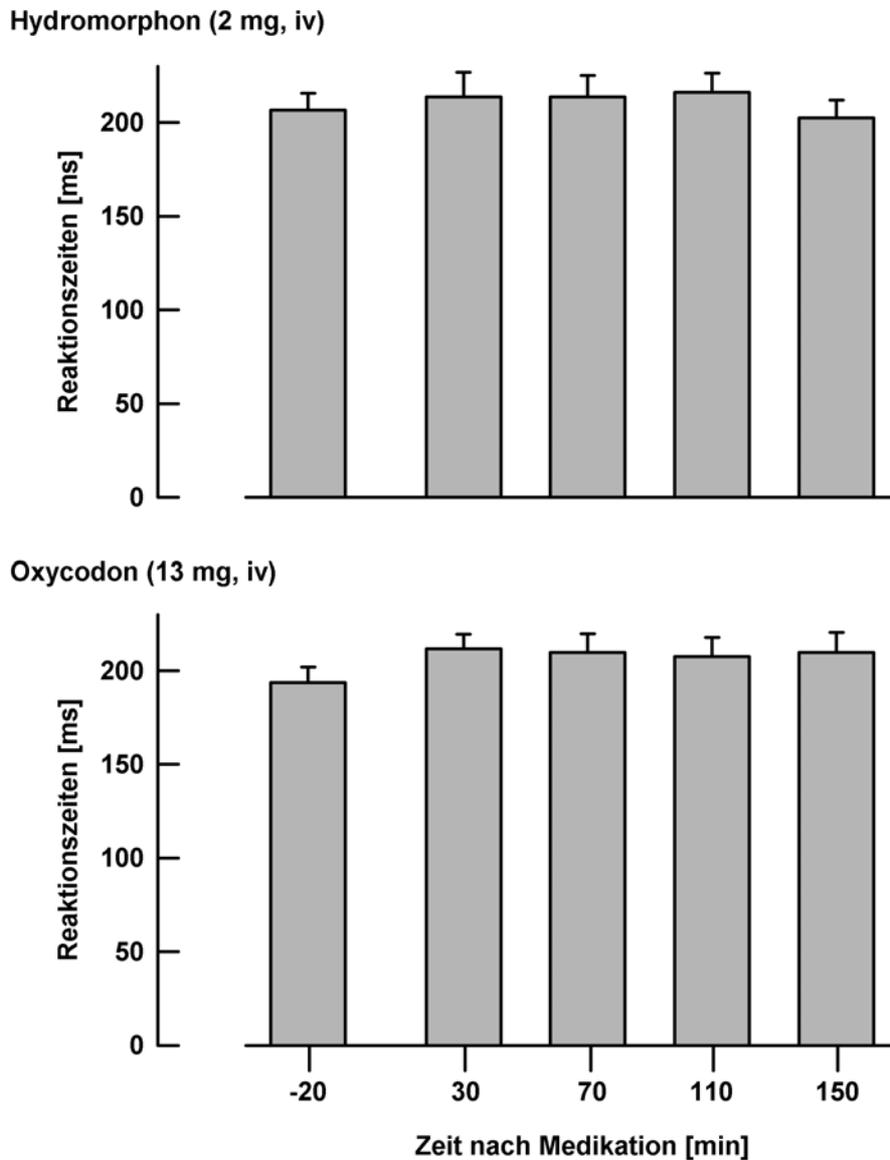


Abb. 19: Reaktionszeiten vor und nach Medikation mit Hydromorphon (2 mg, i.v.; oben) und Oxycodon (13 mg, i.v.; unten)

Die Abbildung zeigt die Mittelwerte mit den Standardabweichungen der Mittelwerte (s.e.m.) für die Reaktionszeiten vor (-20) und nach (30, 70, 110 und 150 min) Medikation, gemittelt über alle 10 Probanden. Obwohl es zu einer tendenziellen Zunahme der Reaktionszeiten unter beiden Medikamenten kam, waren alle Effekte, sowohl unter Hydromorphon als auch unter Oxycodon, für jeden Zeitpunkt nach Medikation nicht signifikant.

Allerdings ist die Ermittlung von Reaktionszeiten im allgemeinen problematisch, da die Reaktionsfähigkeit auf einen bestimmten Stimulus während eines Versuchsablauf geübt und die Reaktionszeit daher erniedrigt wird. Andererseits wurde in vorherigen Studien festgestellt, daß es in langen Versuchssitzungen auch unter Placebogabe, selbst bei sorgfältiger Kontrolle der Vigilanz (s. Methode), zu einer Zunahme der Reaktionszeit bis zu 12 % kommen kann (Scharein und Bromm, 1998). Inwiefern diese Ergebnisse nach Nivellierung mit einer Placebo-Versuchsreihe auch statistisch deutlicher ausfallen würden, läßt sich nur vermuten. Placebo-Versuchsreihen wurden in der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt, da der analgetische Effekt als solcher feststand und primär Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen Oxycodon und Hydromorphon in den vorgegebenen Dosierungen zu prüfen waren.

3.3.3. Stimmungsangaben

Mit Hilfe von Stimmungsangaben des Probanden während des gesamten Versuchsablaufs wurde versucht, die Wirkung der Substanzen auch auf einer subjektiven Ebene zu erfassen (s. Methode). Die erhobenen Daten ergaben für den Prä-Post-Vergleich einen signifikanten Anstieg in Richtung Euphorie, Passivität, Gelöstheit und Müdigkeit. Diese Verschiebung erwies sich im Prä- Postvergleich signifikant für die Stimmungsskalen 1, 2 und 3 (s. Methode). Abb. 20 zeigt die Ergebnisse für die Dimension „müde“ vs. „hellwach“ vor und nach Medikation von Hydromorphon bzw. Oxycodon. Da der untersuchten SII-Region des menschlichen Kortex eine vigilanzmodellierende Rolle zugeschrieben wird, ist diese Stimmungsangabe besonders hervorzuheben. Der Effekt bestätigt die zuvor beschriebenen neurophysiologischen Ergebnisse der Studie.

Insgesamt werden die bereits beschriebenen neurophysiologischen Ergebnisse durch die Effekte auf die Müdigkeit und die Reaktionsgeschwindigkeit der Probanden auch auf einer subjektiven Ebene bestätigt. Dabei ergaben sich jeweils statistisch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Wirkungen von Hydromorphon und Oxycodon.

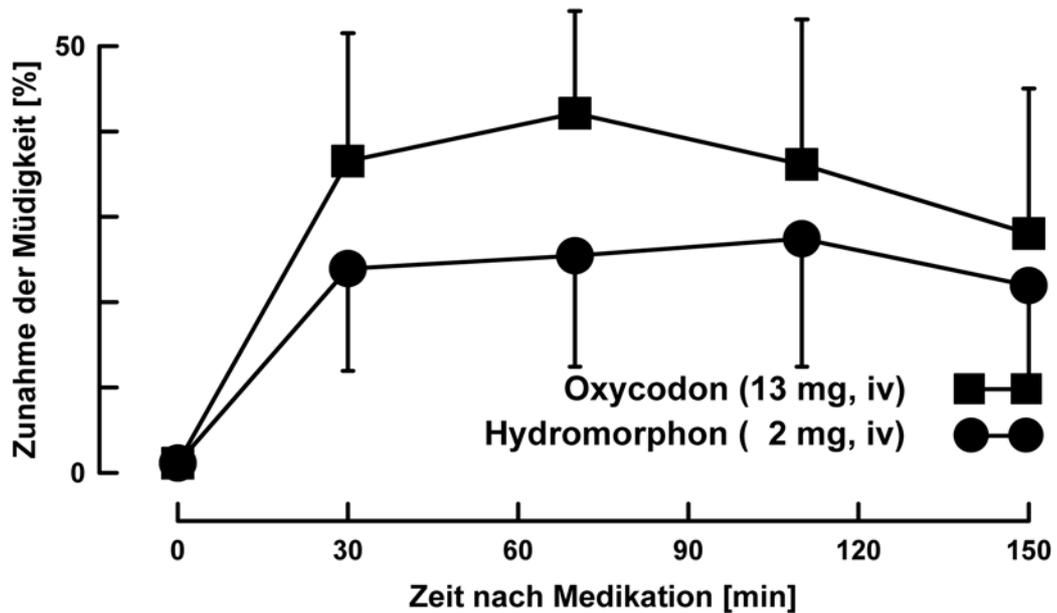


Abb. 20: Zunahme der Müdigkeit unter Hydromorphon (2 mg, i.v.) und Oxycodon (13 mg, i.v.)

Von den Postmedikationswerten wurden die Prämedikationswerte abgezogen. Dies ergab die medikamentenbedingte Zunahme der Müdigkeit für jeden Probanden. Die Abbildung zeigt die Mittelung dieser Zunahme über alle Probanden (N=10) angegeben in Prozent von den Werten vor Medikation.

4. Diskussion

Nociceptive Information wird in multiplen kortikalen und subkortikalen Regionen verarbeitet. Es wird allgemein angenommen, daß in dem komplexen Ablauf der Schmerzwahrnehmung der somatosensorische Kortex vornehmlich sensorisch-diskriminative Informationen verarbeitet. Sie geben dem Individuum Aufschluß über Ort, Dauer und Intensität des Schmerzes (zur Übersicht siehe Lorenz und Bromm, 1998). Während in diesem Zusammenhang der primäre somatosensorische Kortex (SI) vorwiegend die diskriminative Komponente des Schmerzes verarbeitet, wird dem sekundären somatosensorischen Kortex (SII) eher eine Rolle bei der Verarbeitung der Schmerzerkennung und dem Schmerzgedächtnis zugeschrieben (Schnitzler und Ploner, 2000). Mehr als der SI- zeigt der SII-Kortex dabei komplexe Aktivitätscharakteristika mit einer starken Abhängigkeit vom „Aktivierungsniveau“ des Gehirns (Petrovic et al., 2000; Bromm et al., 2000). Lange Zeit gehörte der SII-Kortex zur terra incognita im Bereich der Schmerzverarbeitung. Heute sind durch die Einführung der Magnetenzephalographie evozierte SII-Aktivitäten gut darstellbar, da die SII-Generatoren eine für diese Methode günstige tangentielle und schädelnahe Stromflußrichtung produzieren. Vorteil dieser nichtinvasiven Methode ist, daß der wache Mensch untersucht werden kann. Er ist daher in der Lage, seine Empfindungen während des Versuches mit Worten zu beschreiben und die Stärke seiner Schmerzwahrnehmung mitzuteilen.

Der SII-Kortex liegt im kranialen Abschnitt der sylvischen Fissur als Teil des frontoparietalen Operculums, also im „Dach“ der Insula. Er zeigt eine gewisse Somatotopie nach taktiler Stimulation (Burton et al., 1993; Davis et al., 1998; Gelnar et al., 1998). Nach schmerzhafter Reizung sind bilaterale SII-Aktivitäten im Zeitbereich von 80-150 ms mit Hilfe des Magnetenzephalogramms in der Literatur beschrieben worden (Hari et al., 1983; Howland et al., 1995; Kakigi et al., 1995; Bromm et al., 1996; Bromm und Lorenz, 1998; Bromm et al., 2000). Auch andere bildgebende Verfahren, wie z.B. die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder die funktionelle Kernspintomographie (fMRI), zeigen Aktivitäten im Bereich der perisylvischen Fissur nach schmerzhafter Reizung (Talbot et al., 1991; Casey und Minoshima, 1997; Gelnar et al., 1999; Treede et al., 2000).

Die Anatomie der Schmerzbahnen, die in den SII-Kortex ziehen, sind weitgehend beschrieben. Die nociceptiven Nervenfasern treten zunächst über die Hinterwurzel ins Rückenmark ein. Dort kreuzen sie auf die Gegenseite und werden auf Projektionsneurone umgeschaltet. Ausgehend von den Laminae I bis V des Rückenmarks gelangen A δ -Fasern über den Thalamus zum Kortex. Diese zum Zwischenhirn gehörende Struktur gilt als das „Tor zum Bewußtsein“. In tierexperimentellen Versuchen wurden verschiedene Kerngebiete im Thalamus lokalisiert, die in den somatosensorischen Kortex und die Insula projizieren (Shi und Apkarian, 1995; Craig und Dostrovsky, 1997). Auch beim Menschen wurden schmerzrelevante Thalamuskerngebiete beschrieben, von denen aus Projektionen in den parasyllvanischen Kortex ziehen. Der SII-Kortex wiederum besitzt Projektionen zum SI-Kortex, zum parietotemporalen Kortex und zu tieferen Strukturen wie der Amygdala und dem Hippocampus (Bromm et al., 2000). Der SII-Kortex gilt als eine der am frühesten aktivierten kortikalen Strukturen nach Schmerzreizen. Auch die vorliegende Studie bestätigt die aus der Literatur bekannten Modelle zur SII-Aktivität. Die ermittelten Dipollokalisierungen nach Schmerzreiz entsprechen weitgehend den neueren in der Literatur beschriebenen SII-Lokalisierungen (zur Übersicht siehe Treede et al., 2000). Tab. X vergleicht die hier ermittelten Lokalisierungen mit denen anderer Autoren und verdeutlicht die weitgehende Übereinstimmung.

Neben der grundsätzlichen Lokalisierung des SII-Kortex als ein prominenter Ort der Schmerzverarbeitung war es eine Zielsetzung der Studie, die Wirkung der Morphin-derivate Oxycodon und Hydromorphon auf den SII-Kortex zu untersuchen. So sollten unter anderem die zuvor im Tierversuch ermittelten analgetischen Äquivalentdosen der beiden Opioide in einem Humanversuch miteinander verglichen werden. Zusätzlich wurde jede der beiden Substanzen einzeln sowie im Vergleich miteinander auf Nebenwirkungen untersucht, insbesondere bezüglich ihrer Wirkung auf die Vigilanz als einen Teilaspekt der schmerzmodulierenden Wirkung von Opioiden. So ist ein wesentliches Ergebnis der vorliegenden Arbeit, daß die ermittelten SII-Aktivitäten als physiologisches Korrelat der Vigilanz bei allen ausgewerteten Probanden nach intravenöser Applikation sowohl von Oxycodon als auch von Hydromorphon eindeutig abnahmen. In ähnlichem Maße, wie es auf der subjektiven Ebene zu einer Zunahme der Müdigkeit kam, kam es bei den Probanden zu einer Abnahme der Schmerzempfindung.

Wie einführend beschrieben, wird die sensorisch-diskriminative Schmerzverarbeitung durch die Vigilanz beeinflusst. Dies nutzt am eindrucksvollsten der Anästhesist, indem er bei einer Vollnarkose die Vigilanz seines Patienten bis zur Bewußtlosigkeit dämpft (Desmedt und Tomberg, 1995). Mit dem Bewußtsein schwindet letztendlich auch das Schmerzempfinden. Entsprechend erzeugt ein Schmerzreiz bei narkotisierten Probanden kaum noch Signale im SII-Kortex (Kochs et al., 1996). Mit der sogenannten Elektro-narkose, bei der bestimmte Regionen des Gehirns elektrisch gereizt werden, war es im Tierexperiment sogar möglich, Anästhesie und Analgesie lediglich durch elektrische Ströme zu stimulieren. So konnten unter Reizung verschiedener Loci des zentralen Höhlengraus an Ratten Laparotomien durchgeführt werden, ohne daß die Tiere Anzeichen von Schmerzen oder Unbehagen zeigten (Reynolds et al., 1969). Besonders prominente Strukturen für diese stimulationsproduzierte Analgesie durch absteigende Schmerzhemmung sind der Nucleus raphe magnus und der Nucleus paraventricularis der Formatio reticularis. Die Formatio reticularis, deren Einfluß auf die Vigilanz bekannt ist, besitzt wiederum in ihrer unmittelbaren Nähe eine hohe Opioid-Rezeptordichte und Opioid-Empfindlichkeit. So läßt sich hier durch Mikroinjektion von Opioiden deutliche Analgesie herbeiführen (Li et al., 1996; Sato et al., 1995). Es ist bekannt, daß Bahnen aus dem lateralen Thalamus ganz erheblich durch aufsteigende retikulo-thalamische Bahnen moduliert werden. Offensichtlich spielt die Kopplung von unspezifischen und spezifischen thalamo-kortikalen Projektionen eine entscheidende Rolle für die bewußte Wahrnehmung von Reizen bzw. Schmerzreizen (Llinas et al., 1998). Es ist weiter gesichert, daß die SII-Kortex-Aktivität nicht nur vom sensorischen Input abhängig ist, sondern auch dem Einfluß subkortikaler Strukturen unterliegt, die das Arousal Niveau des Gehirns kontrollieren (Bromm et al., 2000; Hamalainen et al., 2000). Untersuchungen mit Tranquilizern und Hypnotika in diesem Zusammenhang zeigen eine signifikante Reduktion der SII-Aktivität nach experimentellen Schmerzreizen (Bromm et al., 2000). Aber auch übergeordnete Zentren beeinflussen die SII-Aktivität auf schmerzhaft Reize im Sinne eines top down Effektes: Ein Ablenken der Aufmerksamkeit weg vom Schmerzereignis hat eine Reduktion der SII-Aktivität zur Folge (Hoechstetter et al., 2000; Kakigi et al., 2000). Lenkt man andererseits die Aufmerksamkeit zum Schmerzereignis hin, so erhöht sich die schmerzabhängige SII-Antwort (Mima et al., 1998; Nakamura et al., 2002).

	<i>x [mm]</i>	<i>y [mm]</i>	<i>z [mm]</i>
MW	35.9	-19.7	21.7
Simoes	47	-24	28
Hoechstetter	43	-20	26
Schnitzler	56	-18	16
Ploner	52	-6	17

Tab. X: Gefundene SII-Aktivitäten im Vergleich.

Die in vorliegender Arbeit gefundenen SII-Kortex-Koordinaten sind als Mittelwert (MW) mit den SII-Koordinaten anderer Autoren (Simoes und Hari, 1999, Ploner et al., 1999, Schnitzler und Ploner, 2000; Höchstetter et al., 2001;) zum Vergleich dokumentiert. Die jeweiligen Koordinaten sind im Talairach-System gehalten und wurden alle durch magnetenzephalographische Studien erhoben.

Der SII-Kortex unterliegt somit verschiedenen Einflüssen, sowohl auf sensorischer als auch auf kognitiver Seite. Die Annahme, daß die in dieser Studie festgestellte Reduktion der SII-Aktivität mit einer Abnahme des Vigilanzniveaus direkt zusammenhängt, wird durch die zusätzlich ermittelten Vigilanzparameter gestützt. So wurden im EEG unter Einfluß von jedem der beiden Opioiden Veränderungen der spektralen Leistungsdichtefunktion beobachtet. Die beschriebene Verschiebung des alpha-Rhythmus hin zu tieferen Frequenzen ist typisch für eine Vigilanzminderung. Dazu paßt, daß auf subjektiver Ebene die Probanden durch beide Opioide müde und unaufmerksam wurden, was in ihren Bewertungen des subjektiven Empfindens sowie in ihren verlängerten Reaktionszeiten Ausdruck findet.

Die Beeinflussung des Vigilanzniveaus ist in der medikamentösen Therapie von Schmerzen, insbesondere beim Einsatz von Opioiden ein wichtiges Thema. So sind z.B. im Rahmen komplexer chronischer Schmerzzustände sedierende Antidepressiva wie Amitriptylin eine wichtige Komponente im Rahmen einer mehrdimensionalen Behandlung. Als Mechanismus der Schmerzlinderung wird hier neben der Aktivierung noradrenerger und serotonerger Hemmsysteme eine unspezifische zentralnervöse Dämpfung beschrieben (Philipp et al., 1993). Auch eine Kombinationstherapie von Opioiden mit dem Sedativum Ketamin wird diskutiert. Während jedoch bei hospitalisierten Patienten eine vorsichtige Reduktion der Vigilanz wünschenswert im Sinne einer suffizienten Schmerztherapie sein kann, sollte ein im Alltag stehender Schmerzpatient so geringe Einbußen wie möglich an Wachheit und Aufmerksamkeit erleiden. So wird z.B. das Fahren eines Autos unter Opioidtherapie kontrovers diskutiert. Obwohl die klinische Erfahrung gezeigt hat, daß zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Schwindel nach Erreichen eines stabilen Wirkspiegels abnehmen, bestehen zum Teil erhebliche Bedenken gegen die aktive Teilnahme dieser Patientengruppe am Straßenverkehr. So ermittelten mehrere Studien eine Zunahme des Risikos für Verkehrsunfälle unter Opioidmedikation (Leville et al., 1983; Stout and Farrell, 2003). Andere Studien zeigten zwar ebenfalls Einbußen der kognitiven Leistungsfähigkeit, räumten aber eine erhebliche Variationsbreite der Ergebnisse ein. Einige Patienten unter einer Opioidtherapie schnitten bei Reaktionstests deutlich schlechter ab als gesunde, medikamentenfreie Fahrer (Larsen et al., 1999). In anderen Studien waren dagegen keine statistisch signifikanten Einbußen messbar (Vainio et al., 1995; Strumpf et al.,

1997). Die Streubreite der Meßwerte war jeweils erheblich. Die große Uneinheitlichkeit der erhobenen Daten führt zu dem Schluß, daß die Fahrtüchtigkeit von Patienten unter einer Opioidtherapie nur für den jeweiligen Einzelfall beurteilt werden kann.

Doch gerade solche Unsicherheiten in der Schmerztherapie verdeutlichen die Notwendigkeit der objektiven Quantifizierung von analgetischen Effekten und der entscheidenden Nebenwirkungen von Medikamenten auf der Basis reliabler Messungen. Die unterschiedlich stark ausgeprägte analgetische Wirkung, die Nebenwirkungen und die toxischen Effekte von Opioiden lassen sich zum Teil auf die Akkumulation verschiedener Metaboliten, vor allem jedoch auf die Affinität zu unterschiedlichen Typen von Opioidrezeptoren zurückführen. So bildet z.B. Oxycodon im Gegensatz zu Morphin und Hydromorphon praktisch keine pharmakologisch aktiven Metabolite und vermittelt einen Großteil seiner Wirkung nicht nur über μ - und δ - Rezeptoren, sondern zusätzlich auch über eine starke κ -Affinität (Ross und Smith, 1997). Hier bestätigt die vorliegende Studie die Leistungsfähigkeit der angewandten Methode zur quantitativen Dokumentation von Medikamentenwirkungen. So läßt sich unter Berücksichtigung der vorliegenden Ergebnisse und der auf der Basis derselben Studie ausgewerteten EEG-Daten (Kopp, 2006) eine genauere Bestimmung der geeigneten analgetischen Äquivalenzdosen von Hydromorphon und Oxycodon erzielen. Die in dieser Studie verwendeten Dosierungen von Hydromorphon (2 mg, i.v.) und Oxycodon (13 mg, i.v.) entsprechen nach den bisherigen Erkenntnissen in ihrer analgetischen Wirkung einer Dosis von 10 mg Morphin i.v. (Rapp et al., 1996; Kalso et al., 1990). Während der Studie kam es dagegen besonders in den Pain Ratings und in der für die Schmerzwahrnehmung wichtigen Region des Gyrus Cinguli (Kopp, 2006) zu signifikant stärkeren Effekten durch Oxycodon als durch Hydromorphon. Anhand der gewonnenen Daten wäre demnach eine Äquivalenzdosis zu 10 mg, i.v. Morphin für Hydromorphon mit 2 mg, i.v. und für Oxycodon mit 10 mg, i.v. zutreffend.

Auch die in dieser Arbeit beschriebenen Wirkungen auf die vigilanzabhängigen Parameter wie die SII-Aktivität und die Reaktionsgeschwindigkeit scheinen dies zu bestätigen. Doch sind hier die Unterschiede in der Wirkstärke zwischen den beiden Opioiden nicht signifikant. Es wäre demnach durchaus möglich, daß Oxycodon bei angeglichenen analgetischen Äquivalenzdosen eine weniger sedierende Wirkung besitzt als Hydromorphon. Dies wäre umso erstaunlicher, als Oxycodon -wie bereits

beschrieben- einen Großteil seiner Wirkung über eine starke κ -Rezeptoraffinität vermittelt. κ -Rezeptoren wird allgemein der größte Einfluß auf die Sedierung zugeschrieben. Gleichzeitig vermitteln sie jedoch auch einen Großteil der spinalen Anästhesie von Opioiden. Es wäre demnach durchaus denkbar, daß beim Einsatz von Oxycodon der positive analgetische Effekt auf spinaler Ebene dem sedierenden Effekt überwiegt. So entfaltet die Kombination einer subtherapeutischen Dosis des starken μ -Agonisten Morphin sowie des κ -Agonisten Oxycodon einen signifikanten synergistischen antinociceptiven Schutz (Ross et al, 2000). Die Ergebnisse dieser Studie geben Hinweise darauf, daß durch Kombination oder Wechsel möglicherweise auch ein positiver Effekt auf die Vigilanz des Patienten erzielen läßt, was indes noch nachzuweisen wäre. Obgleich Morphin als goldener Standard in der Schmerztherapie mit Opioiden angesehen wird, machen die Ergebnisse der Studie deutlich, daß unter bestimmten Umständen wie bei stark ausgeprägten Nebenwirkungen und bei nachlassender analgetischer Wirkung ein Opioidwechsel auf Oxycodon oder Hydromorphon sinnvoll sein kann.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß sowohl Hydromorphon als auch Oxycodon hochwirksame Analgetika sind, die das subjektive Schmerzempfinden der Probanden auf experimentelle Schmerzreize signifikant reduzierten. Die Studie bestätigt, daß dabei ein Teil der reduzierten Schmerzwahrnehmung über die Modulation der Vigilanz vermittelt wird, was sich deutlich in der objektivierten Reduktion der SII-Kortex-Aktivität widerspiegelt. Die in dieser Vergleichsstudie angewandte Methodik hat sich, hier am Beispiel von Hydromorphon und Oxycodon, zur Erweiterung des Wissens über die Wirkung von Analgetika bewährt. Das Aufdecken unterschiedlicher, möglicherweise synergistischer Wirkprofile von Analgetika, insbesondere von Opioiden, kann so im Sinne einer mehrdimensionalen und differenzierten Therapie zu einer effektiveren Schmerzbehandlung beim Patienten führen.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der zentralnervösen Wirkung der beiden Opioide Hydromorphon und Oxycodon auf den sekundären somatosensorischen Kortex (SII) als einem der Zentren kortikaler Schmerzverarbeitung. So wurde unter anderem durch die Messung schmerzinduzierter SII-Aktivität gezeigt, wie stark die Narkoanalgetika Hydromorphon und Oxycodon jeweils für sich und im Vergleich zueinander an dieser Stelle die kortikale Schmerzverarbeitung dämpfen. Mit der verwendeten Methode der Magnetenzephalographie (MEG) ist es dabei möglich, den SII-Kortex beim Menschen nichtinvasiv darzustellen. Das MEG nutzt hierzu die mit neuronalen elektrischen Strömen einhergehenden Magnetfelder zur Lokalisation aktivierter Gehirnareale.

Der SII-Kortex liegt im kranialen Abschnitt der sylvischen Fissur als Teil des frontoparietalen Operculums im sogenannten „Dach“ der Insula. Dem SII-Kortex werden vor allem sensorisch-epikritische Komponenten der Somatosensorik und damit auch somatosensorisch ausgelöster Schmerzen zugeordnet, die Aussagen erlauben über die Reizintensität, den Ort der Reizapplikation und die Dauer des Reizes. Darüber hinaus wurde in den letzten Jahren deutlich, daß eine schmerzreizinduzierte SII-Aktivität wesentlich von der Vigilanz, dem Arousalniveau sowie der Aufmerksamkeit abhängt, die dem Schmerzreiz zugewendet wird.

Das in der vorliegenden Arbeit verwendete intrakutane Schmerzmodell wurde am Physiologischen Institut des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf entwickelt. Versuchsteilnehmer waren zehn gesunde männliche Studenten. Die Schmerzinduktion erfolgte durch kurze elektrische Stromimpulse, die intrakutan am Mittelfinger der nicht-dominanten Hand des Probanden appliziert wurden. Gemessen wurde sowohl vor als auch nach intravenöser Applikation von zuvor im Tierversuch festgelegter Äquivalenzdosen (Morphin 10mg) der beiden Opioide Hydromorphon (2mg) und Oxycodon (13mg). Die gemessenen Daten wurden zur Bestimmung und Lokalisierung der beteiligten kortikalen Strukturen einem Dipolrekonstruktionsverfahren zugeführt. Die errechneten Dipole mußten dabei bestimmten Stabilitätskriterien genügen, um als valide

Rekonstruktionen zu gelten. Zur genauen Lokalisierung und Ausrichtung wurden die berechneten Dipole in die durch MRT-Messungen ermittelte individuelle Kopfanatomie der Probanden eingefügt. Die so bestimmten Dipolkoordinaten entsprechen weitgehend den neueren in der Literatur beschriebenen SII-Lokalisationen.

Bei der Auswertung der Magnetfelder und der dazugehörigen Dipole zeigte sich, daß sowohl Hydromorphon als auch Oxycodon die schmerzevozierte SII-Kortex-Aktivität signifikant reduziert. Die Annahme, daß die in dieser Studie festgestellte Reduktion der SII-Aktivität mit einer Abnahme des Vigilanzniveaus direkt zusammenhängt, wird durch die zusätzlich ermittelten Vigilanzparameter gestützt. So wurden im EEG unter Einfluß jedes der beiden Opioiden die für eine Vigilanzminderung typischen Veränderungen der spektralen Leistungsdichtefunktion beobachtet. Dazu paßt, daß auf subjektiver Ebene die Probanden durch beide Opiode müde und unaufmerksam wurden. Dies findet in den Bewertungen des subjektiven Empfindens als auch in den verlängerten Reaktionszeiten Ausdruck.

Anhand der gewonnenen Daten, insbesondere der ermittelten Pain Ratings (siehe auch Kopp, 2006), konnte bei den eingesetzten Dosierungen Oxycodon ein signifikant stärkerer analgetischer Effekt zugeordnet werden. Nach den vorliegenden Ergebnissen wäre die korrigierte Äquivalenzdosis zu 10 mg, i.v. Morphin für Hydromorphon mit 2 mg, i.v. und für Oxycodon mit 10 mg, i.v. Gleichzeitig geben die Ergebnisse Hinweis darauf, daß Oxycodon bei angeglichenen analgetischen Äquivalenzdosen eine weniger sedierende Wirkung besitzt als Hydromorphon. Grund dafür könnten unterschiedliche Affinitäten zu verschiedenen Opioidrezeptoren sein. Im Vergleich von Hydromorphon und Oxycodon hat sich die angewandte Methode zur Erweiterung des Wissens über die Wirkung von Morphinderivaten bewährt. Sie zeigt, wie sich eine effektivere Behandlung im Sinne einer differenzierten Schmerztherapie experimentell erarbeiten läßt.

6. Literaturverzeichnis

Adrian E.D. (1941),

Afferent discharges to the cerebral cortex from peripheral sense organs.

J. of Physiol.(London), 100: 159-191.

Brodal A. (1985),

Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine.

Oxford University Press, New York.

Bromm B. (1985),

Modern techniques to measure pain in healthy man.

Meth. & Findings in Exp. & Clin. Pharmacol., 7(3):161-169.

Bromm B. and Chen AC. (1995),

Brain electrical source analysis of laser evoked potentials in response to painful trigeminal nerve stimulation.

Electroencephalography & Clin. Neurophysiol., 95(1):14-26.

Bromm B. and Lorenz J. (1998),

Neurophysiological evaluation of pain.

Electroencephalography & Clin. Neurophysiol., 107 (4): 227-253.

Bromm B. and Scharein E. (1982),

Response plasticity of pain evoked reactions in man.

Physiology & Behavior, 28(1):109-16.

Bromm B. and Treede RD. (1987),

Pain related cerebral potentials: late and ultralate components.

Int. J. of Neurosci., 33(1-2):15-23.

Bromm B., Lorenz J. and Scharein E. (1996),

Dipole source analysis of brain activity in the assessment of pain.

Rec. Adv. in Clin. Neurophysiol., 1:328-355, Elsevier Sc. B.V..

Bromm B., Scharein E. and Vahle-Hinz C. (2000),

Cortex areas involved in the processing of normal and altered pain.

Progress in Brain Res., Vol. 129.

Burton H., Mitchel G. and Brent D. (1982),
Second somatic sensory area in cerebral cortex of cats: somatotopic organisation and cytoarchitecture.

J. of Comp. Neurol., 210 (2):109-135.

Burton H. (1986),
Second somatosensory cortex and related areas.
In: E.G. Jones and A.Peters (eds.), *Cerebral Cortex*.
Plenum Press, New York: 31-98.

Burton H., Videen TO., Raichle ME. (1993),
Tactile-vibration-activated foci in insular and parietal-opercular cortex studied with positron emission tomography: mapping the second somatosensory area in humans.
Somatosensory & Motor Res., 10(3):297-308.

Casey KL., Minoshima S., Morrow TJ. and Koeppe RA. (1997),
Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain.
J. of Neurophysiol., 76(1):571-81.

Craig AD., Dostrovski JO. (1997),
Processing of nociceptive information at supraspinal levels.
Anesthesia: biologic found., Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1:625-642.

Davis KD., Kwan CL., Crawley AP., Mikulis DJ. (1998),
Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli.
J. of Neurophysiol., 80(3):1533-46.

Desmedt J.E. and Tomberg C. (1995),
Consciousness.
Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl., Rev. 44:227-34.

Fuchs M., Drenckhahn R., Wischmann HA. and Wagner M. (1998),
An improved boundary element method for realistic volume-conductor modeling.
IEEE Transactions on Biomed. Engineering, 45(8):980-997.

Gagnon GB., Bielech M., Watanabe S. et al. (1999),
The use of intermittent subcutaneous injections of oxycodone for opioid rotation in
patients with cancer pain.

Support Care Center, 7/4: 265-270.

Gelnar PA., Krauss BR., Szeverenyi NM., Apkarian AV. (1998),
Fingertip representation in the human somatosensory cortex. an fMRI study.

Neuroimag, 7(4):261-283.

Gelnar PA., Krauss BR., Sheeche PR., Szeverenyi NM., Apkarian AV. (1999),
A comparative fMRI study of cortical representations for thermal painful, vibrotactile,
and motor performance tasks.

Neuroimage, 10(4):460-82.

Hagen NA. and Babul N. (1997),

Comparative clinical efficacy and safety of a novel controlled release oxycodone
formulation and controlled –release hydromorphone in the treatment of cancer.

Pain Cancer, 79/7: 1428-1437.

Hämäläinen A., Hiltunen J. and Titievkaja I. (2000),

fMRI activations of SI and SII cortices during tactile stimulation depend on attention.

Neuroreport, 11(8): 1673-1676).

Hari R., Hämäläinen M., Kaukoranta E., Renikainen K. and Teszner D. (1983),

Neuromagnetic responses from the second somatosensory cortex in man.

Acta Neurologica Scandinavia, 68 (4): 207-212.

Hari R., Kaukoranta E., Reinikainen K., Huopaniemie T. and Mauno J. (1983),

Neuromagnetic localisation of cortical activity evoked by painful dental stimulation in
man.

Neurosci. Lett., 42 (1): 77-82.

Helmholz H. (1853),

Ueber einige Gesetze der Vertheilung elektrischer Ströme in körperlichen Leitern, mit
Anwendung auf die thierisch-elektrischen Versuche.

Pogg Ann Phys, 89(2):313-377.

Herzfeld M. (1928),
Leonardo da Vinci, der Denker, Forscher und Poet. Aus seinen veröffentlichten
Schriften.

Verlag Jena Diederichs.

Hill J. and Zacny J. (2000),
Comparing the subjective, psychomotor, and physiological effects of intravenous
hydromorphone and morphine in healthy volunteers.

Psychopharmacol., 152:31-39.

Houde RW. (1986),
Clinical analgesic studies of hydromorphon.

Adv. Pain Res. Ther., 8: 129-135.

Howland EW., Wakai RT., Mjaanes BA., Balog JP. and Cleeland CS. (1995),
Whole head mapping of magnetic fields following painful electric finger shock.

Brain Res. Cognitive Brain Res., 2 (3): 165-172.

Kakigi R., Koyoma S., Hoschiyama M., Kitamura Y., Shimojo M. and Watanabe S.
(1995)

Pain-related magnetic fields following painfull CO2 laser stimulation in man.

Neurosci. Lett., 192(1):45-48.

Kakigi R., Koyoma S., Hoschiyama M., Kitamura Y., Shimojo M., Watanabe S. and
Nakamura A. (1996),

Effects of taktile interference stimulation on somatosensory evoked magnetic fields.

Neuroreport, 7(1):405-408.

Kakigi R., Hoschiyama M., Shimojo M., Naka D., Yamasaki H., Watanabe S., Xiang J.,
Maeda K., Lam K., Jotomi K. Nakamura A. (2000),

The somatosensory evoked magnetic fields.

Progress in Neurobiol., 61(5):495-523.

Kalso E., Vainio A., Mattila MJ., Rosenberg PH., Seppala T. (1990),

Morphine and oxycodone in the management of cancer pain: plasma levels determined
by chemical and radioreceptor assays.

Pharmacol. Toxicol.;67(4):322-8.

- Katcher J. and Walsh D. (1999),
Opioid induced itching: morphine sulfate and hydromorphone hydrochloride.
J. Pain Symptom Manage, 17/1-2:79-85.
- Kochs E, Scharein E, Treede R, Bromm B. (1996)
Analgesic efficacy of low-dose ketamine.
Anesthesiology, 85:304-14.
- Kopp S. (2006)
Narkoanalgetika mit zentralem Angriffsort:
Hydromorphon versus Oxycodon.
Dissertation, medizinische Fakultät Hamburg
- Larsen B., Otto H., Dorscheid E, Larsen R. (1999),
Effects of long-term opioid therapy on psychomotor function in patients with cancer pain or non-malignant pain
Anaesthetist, 48(9):613-24.
- Lawlor P., Turner K., Hanson J. et al. (1997),
Dose ratio between morphine and hydromorphone in patients with cancer pain:
a retrospective study.
Pain, 72/1-2:79-85.
- Leville SG., Buchner DM., Koespell TD., McCloskey LW., Wolf ME., Wagner EH.
(1983),
Psychoaktive Medikations and injurious motor vehicle collision involving older drivers.
Epidemiol., 5:591.
- Li W.M., Sato A, Sato Y, Schmidt R.F. (1996)
Morpine microinjected into the nucleus tractus solitarius and rostral ventrolateral medullary nucleus enhances somatosympathetic A- and C-reflexes in anesthetized rats.
Neurosci. Lett., 221:53-56
- Llinas R., Ribary U., Contreras D., Pedroarena C. (1998),
The neuronal basis for consciousness.
Philosophical transact. of the Royal Society of London. Series B Biolog. Sci., 353 (1377).

Mahler DL. and Forrest WH. (1975),
Relative analgesic potencies of morphine and hydromorphone in postoperative pain.
Anesthesiol., 42:602-607.

Mima T., Nagamine T., Nakamura K., Shibasaki H. (1998),
Attention modulates both primary and secondary somatosensory cortical activities in
human. A magnetoencephalographic study.
J. of Neurophysiol., 80(1):2215-2221.

Nakamura Y., Paur R., Zimmermann R. and Bromm B. (2002),
The attentional modulation of human pain processing in the secondary somatosensory
cortex. A magneto-encephalographic study.
Neurosci. Lett., 328 (1): 29-32.

Petrovic P., Peterson KM., Ghata PH., Stone-Elnar S., Invar M. (2000),
Pain-related cerebral activation is altered by a distracting cognitive task.
Pain, 85(1):19-30.

Philipp M., Fickinger M. (1993)
Der Schmerzkranken: Psychopharmaka in der Schmerztherapie
Schattauer, Stuttgart, New York: 311-325

Ploner M., Gross J., Timmermann L. and Schnitzler A. (2002),
Cortical representation of first and second pain sensation in humans.
Proceed. of the Nat. Acad. of Sci. of the Unit. Stat. of America,
17; 99(19): 12444-12448.

Ploner M., Schmitz F., Freund HJ. and Schnitzler A. (1999),
Parallel activation of primary and secondary somatosensory cortices in human pain
processing.
J. of Neurophysiol., 81(6):3100-3104.

Rapp SE., Egan KJ., Ross BK., Wild LM., Termann GW. and Ching JM. (1996),
A multidimensional comparison of morphine and hydromorphone patient-controlled
analgesia.
Anesth. Analg., 82:1043-1048.

Reynolds D.V. (1969)

Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation.
Science, 164: 444-445

Ross FB. and Smith MT. (1997),

The intrinsic antinociceptive effects of oxycodone appear to be kappa-opioid receptor mediated.
Pain, 73/2:151-157.

Ross FB., Wallis SC. and Smith MT. (2000),

Co-administration of subantinociceptive doses of oxycodone and morphine produces marked antinociceptive synergy with reduced CNS side-effects in rats.
Pain, 2000 84/2-3: 421-428.

Salzmann RT., Roberts MS., Wild J. et al. (1999),

Can a controlled-release oral form of oxycodone be used as readily as an immediate-release form for the purpose of titrating to stable pain control?
J. Pain Symptom Manage, 18/4:271-279.

Sato A., Sato Y., Schmidt R.F. (1995)

Modulation of somatocardiac sympathetic reflexes mediated by opioid receptors at the spinal and brainstem level.
Exp. Brain Res., 105: 1-6

Scharein E. and Bromm B. (1998),

The intracutaneous pain model in the assessment of analgesic efficacy.
Pain Rev., 5:216-246.

Schnitzler A., Ploner M. (2000),

Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception.
J. of Clin. Neurophysiol., 17(6):592-603.

SeEVERS MH. and Pfeiffer CC. (1936),

A study of analgesia, subjective depression and euphoria produced by morphine, heroine, dilaudid and codeine in the normal human subject.
J Pharmacol. Exp. Ther., 56: 166-187.

- Shi T. and Apkarian A.V. (1995),
Morphology of thalamocortical neurons projecting to the primary somatosensory cortex
and their relationship to spinothalamic terminals in the squirrel monkey.
J. Comp. Neurol., 9;361(1):1-24.
- Stout P.R. and Farrell L.J. (2003),
Effects on Human Performance and Behavior
Forensic Sci. Rev., 15(1): 1-59.
- Strumpf M., Kohler A., Zenz M., Willweber-Strumpf A., Dertwinkel R., Donner B.
(1997),
Opioids and driving ability
Schmerz., 25;11(4):233-40.
- Talairach J. and Tournoux P. (1988),
Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Three-dimensional proportional system:
An approach to cerebral Imaging.
Thieme Medical Publishers, New York.
- Talbot JD., Marret S., Evans AC., Meyer K., Bushnell MC. and Duncan GH. (1991)
Multiple representations of pain in human cerebral cortex.
Science., 251(4999): 1355-1358.
- Treede RD., Meier W., Kunze K. and Bromm B. (1988),
Ultralate cerebral potentials as correlate of delayed pain perception: observation in a
case of neurosyphilis.
J. of neurology, neurosurgery and –psychiatry, 51(10):1330-1333.
- Treede RD., Apkarian AV., Bromm B., Greenspan JD., Lenz FA. (2000),
Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the
lateral sulcus.
Pain, 87(2):113-9.
- Vainio A., Ollila J., Matikainen E, Rosenberg P., Kalso E. (1995),
Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia.
Lancet, 346(8976):667-70.

Williamson SJ., Lu ZL., Karron D. and Kaufman L. (1991),
Advantages and limitations of magnetic source imaging.
Brain Topography, 4(2):169-80.

Willis WD. (1995),
From nociceptor to cortical activity.
In: Bromm B., Desmedt J. eds. Pain and the Brain: from nociception to cognition.
New York: Raven, 1-20.

Ytterberg SR., Mahowald ML. and Woods SR. (1998),
Codeine and oxycodone use in patients with chronic rheumatic disease pain.
Arthritis Rheum., 41/9: 1603-1612.

7. Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe, Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, den 2. Januar 2006

8. Lebenslauf

Herbert Igelmann

Heußweg 69

20255 Hamburg

Geburtsdatum: 05. Oktober 1970

Geburtsort: Vechta

Nationalität: deutsch

Familienstand: ledig

Ausbildungsweg

Gymnasium Antonianum, Vechta	Mai 1990	Abitur
Auslandsaufenthalt in den USA	1991 – 1992	
Universität Osnabrück	1993 – 1996	Studium der Biologie
Universität Hamburg	1996 – 1999	Studium der Biologie
Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA	1998 – 1999	Diplomarbeit
Universität Hamburg	2000 – 2005	Studium der Medizin

Examina

Diplomprüfung zum Dipl.- Biologen	August 1999	Note: sehr gut (1,0)
Ärztliche Prüfung	Dezember 2005	Note: gut (1,99)

Diplomarbeit

Molekulare Analyse eines fragmentierten p53–Allels, das in vitro Transformation supprimiert, in vivo Tumoresistenz verleiht und den Phänotyp eines beschleunigten Alterungsprozesses vermittelt

Lawrence A. Donehower, Ph.D. eingereicht Juni 1999 Note: sehr gut (1,0)

Publikationen

Nature 415: 45-53 (2002)

p53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes

S.D. Tyner, S. Venkatachalam, J. Choi, S. Jones, N. Ghebraniouk, H. Igelmann, Xiongbin Lu, G. Soron, B. Cooper, C. Brayton, Sang Hee Park, T. Thompson, G. Karsenty, A. Bradley & L.A. Donehower

Biomag, 12th Internat. Conf. on Biomagnetism, Helsinki, Finland, Paper, P.98 (2002)

Coordinate System Test

R. Zimmermann, H. Igelmann, S. Kopp, B. Bromm

10th World Congress on Pain, San Diego, CA, USA, Poster (2002)

Analgesic potency of the opioids Hydromorphone and Oxycodone.

An MRI-based EEG/MEG brain source analysis study

E. Scharein, M. Quante, R. Zimmermann, S. Kopp, H. Igelmann, B. Langer-Brauburger, W. Fleischer, B. Bromm

Der Schmerz PO13.2: (2003)

Objektiver Nachweis der Wirkstärke von Oxycodon versus Hydromorphon

E. Scharein, M. Quante, R. Zimmermann, S. Kopp, H. Igelmann, B. Langer-Brauburger, B. Bromm

9. Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Neurophysiologie und Pathophysiologie der Universität Hamburg – Eppendorf durchgeführt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Bromm für die Bereitstellung des Themas und der engagierten Betreuung.

Den weiteren Mitarbeitern des Physiologischen Institutes danke ich für ihre freundliche und hilfsbereite Zusammenarbeit.