

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

**Narkoanalgetika mit zentralem Angriffsort:
Hydromorphon versus Oxycodon**

Dissertation

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

Sebastian Kopp
aus Hamburg

Hamburg 2006

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 18. 05. 2006

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Bromm

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Engel

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: PD Dr. Scharin

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Methodik	
2.1. Prüfmethode	5
2.2. Fragestellung	7
2.3. Opioide	7
2.4. Medikation	8
2.5. Datengewinnung	11
2.6. Neuroradiologische Untersuchung	14
2.7. Boundary-Element-Method	16
2.8. Das morphologische Koordinatensystem	17
2.9. Latenzzeitbestimmung	20
2.10. Das inverse Problem	21
2.11. Auswertung mittels Rekonstruktionsverfahren	21
2.12. Stabilitätskriterien	22
3. Ergebnis	
3.1. Einzelfallvorstellung	23
3.2. Ergebnisse aller Probanden	34
4. Diskussion	46
5. Zusammenfassung	54
6. Literaturverzeichnis	56
7. Anhang	62
8. Erklärung	73
9. Lebenslauf	74
10. Danksagung	76

1. Einleitung

Weltweit werden Opioide zur Linderung von Schmerzen eingesetzt. Um eine effektive und nebenwirkungsarme Behandlung zu ermöglichen, ist es notwendig, genaue pharmakodynamische Profile der verwendeten Opioide zu erstellen. 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 mit Hilfe der Vielkanal-Elektroenzephalographie und Hirnquellenanalyse.

Schmerz besteht aus unterschiedlichen Komponenten: Sie können sensorischer (z.B. Lokalisation), affektiver (z.B. Unlust), vegetativer (z.B. Nausea) und motorischer (z.B. Muskelabwehrspannung) Natur sein (Melzack und Casey 1967). Dabei werden im Gegensatz zu anderen allgemeinen affektiven oder körperlichen Gefühlen wie Traurigkeit, Hunger oder Hitzegefühl Teilaspekte des Schmerzes in einer bestimmten Körperregion lokalisiert und „dort“ erlitten. Durch moderne funktionelle Bildgebungsverfahren wurde es möglich, einzelne Schmerzkomponenten unterschiedlichen Hirnregionen zuzuordnen (Talbot et al. 1991; Bromm et al. 2000). Demnach kodieren der primäre (SI) und der sekundäre somatosensorische Kortex (SII) vornehmlich sensorisch-diskriminative Informationen, die dem Individuum Aufschluss über Ort, Dauer und Intensität des Schmerzes geben. Sie werden dem lateralen Schmerzsystem zugeordnet (Treede et al. 2000). Der Gyrus cinguli (GC) dagegen wird zusammen mit dem medialen Thalamus und dem präfrontalen Kortex dem medialen Schmerzsystem zugerechnet. Dieser Abschnitt der Großhirnrinde liegt tief im Sulcus longitudinalis oberhalb des Balkens und gehört zum limbischen System. Er scheint für das Empfinden von Leid, Unlust und den quälenden Charakter des Schmerzes eine entscheidende Rolle zu spielen und ist somit für das kognitive und affektive Schmerzerleben von besonderer Bedeutung (Bromm et al. 2000).

In der vorliegenden Arbeit diene zur experimentellen Schmerzinduktion das intrakutane Schmerzmodell (zur Übersicht siehe Scharein und Bromm 1998), das sich als quantitatives Verfahren besonders zum Nachweis von Analgetikawirkungen bewährt hat. Der intrakutane Reiz (Einzelheiten dazu S. Methode) induziert eine kurze stechende, lokalisierbare Schmerzsensation, die gut in ihrer Stärke einschätzbar ist. Parallel dazu sieht man im Elektroenzephalogramm (EEG) reizbedingte Veränderungen, evozierte Potentiale,

die im wesentlichen aus einer Vertexnegativität N150 und einer nachfolgenden Positivität P250 bestehen (Vertex, da über dem Scheitel maximal ableitbar, die Zahlen stehen als Mittelwert der entsprechenden Peak-Latenzzeiten). Hauptaugenmerk dieser Studie gilt der Positivität P250, deren Amplitude entscheidend von der Schmerzhaftigkeit der Reize abhängt. Entsprechend reduzieren wirksame Analgetika die Amplitude der Positivität P250 signifikant, in hoher Korrelation mit der Linderung der induzierten Schmerzen; dadurch wurde ein quantitativer Vergleich der Wirkstärke von analgetisch wirksamen Substanzen möglich (Scharein und Bromm 1998).

Die Gesamtheit der Analgetika lässt sich prinzipiell nach ihrem Angriffsort in zwei Klassen einteilen: die peripher wirksamen antipyretischen und die zentral wirksamen Narkoanalgetika (Williams 1997). Die wichtigsten zentralwirksamen Analgetika sind die Opioide, zu denen auch die in dieser Studie untersuchten Substanzen gehören; sie interferieren vorwiegend mit spinalen und supraspinalen Mechanismen der Schmerzverarbeitung, und modulieren über das Opioidrezeptorsystem spezifisch die Schmerzverarbeitung.

Opium wird aus dem eingetrockneten Milchsaft der Frucht von *Papaver somniferum* (Schlafmohn; Familie der *Papaveraceae*) gewonnen. Der Apotheker Sertürmer isolierte Anfang des 19. Jahrhunderts aus dem Naturstoff den Wirkstoff Morphin; das gewonnene Alkaloid, ein weißkristallines Pulver, benannte er nach dem griechischen Schlafgott Morpheus. Erste Versuche nach Sertürmers Vorlagen begannen mit weiteren relativ einfachen halbsynthetischen Umwandlungen des Morphinmoleküls und führten 1874 zur Gewinnung von Heroin (Wright and Beckett 1874). Darauf folgte die Gewinnung von Codein durch Grimaux (1882). Zu den semisynthetischen Morphinderivaten gehören auch die Opioide Oxycodon (Freund 1916) und Hydromorphon (Knoll 1921), die in der vorliegenden Arbeit untersucht werden. Deren Morphinstruktur wurde 1925 durch Robinson nachgewiesen, die komplizierte Totalsynthese 1952 von Gates und Tschudin publiziert.

Morphin greift analgetisch auf allen Ebenen des schmerzleitenden und schmerzverarbeitenden Nervensystems ein, in der Peripherie, auf der Ebene des Eintrittssegments im Rückenmark, an supraspinalen Zentren, die die absteigende Schmerzhemmung kontrollieren und an kortikalen Strukturen, die für das Schmerzerleben letztendlich ent-

scheidend sind. Morphin wirkt über sogenannte Opioidrezeptoren hemmend auf Neurone, die den ebenfalls hemmenden Transmitter GABA (Gamma-Aminobuttersäure) ausschütten. Durch die Hemmung dieser hemmenden Neurone wird das System der absteigenden Schmerzhemmung „descending noxious inhibitory control“, kurz DNIC (Manning et al. 1994), aktiviert. Das System (Abb. 1.1.) hat seinen Ursprung im Mittelhirn in der Umgebung des Aquädukts, der den dritten und vierten Hirnventrikel kanalartig verbindet. Dieses periaquäduktale Höhlengrau besteht aus Neuronen, die absteigend in die rostroventrale Medulla, RVM, hineinprojizieren. Dort beginnt der dorsolaterale Projektionstrakt, DLPT, der in die spinale Eintrittsebene hineinstrahlt und den nozizeptiven Eintritt hemmt (siehe z.B. Fields 1988). Die Neurone im periaquäduktalen Grau sind GABA-erg spontanaktiv, d.h. sie feuern dauernd auf die von ihnen kontrollierten RVM-Neurone; diese sind gehemmt und können somit ihre eigenen Neurotransmitter, die körpereigenen Enkephaline, nicht ausschütten. Dies bedeutet, dass der nozizeptive Eingang in das Rückenmark scharf ist und auf ein Schmerzsignal wartet. Wird nun Morphin von außen zugegeben, werden die PAG-Neurone gehemmt, die ihrerseits ihre Hemmung auf die RVM-Neurone nicht mehr ausüben können (Pan et al. 1990). Diese fangen an zu feuern und hemmen nun auf Eintrittsebene ins Rückenmark die Weitergabe einer Schmerzbotschaft (Fields et al. 1991). Auf diese Weise wirken Opioide schmerzlindernd.

Bei Vielkanal-EEG-Messungen werden die durch die Hirnaktivität ausgelösten elektrischen Signale über verschiedene auf der Kopfhaut verteilte Elektroden abgegriffen. In der vorliegenden Arbeit wird eine sogenannte Hirnquellenanalyse mit Hilfe der CURRY (CURrent Reconstruction and Ymaging) Software (Fuchs et al. 1998) verwendet, wobei hypothetische Dipole so lange in ihrer Lage, Orientierung und Stärke variiert werden, bis die von ihnen erzeugte räumliche Potentialverteilung mit der gemessenen bestmöglich übereinstimmt. Dazu wird die individuelle Kopf- und Kortexanatomie, die durch Messungen mit einem Magnetresonanz-Tomographen (MRT) gewonnen wird, als Lösungsraum für die zerebralen Quellen verwendet. Der Generator der Positivität P250 nach schmerzhafter Reizung wurde mit dieser Methode im GC lokalisiert; in der vorliegenden Arbeit wird weiter gezeigt, dass die beiden untersuchten Opioide stark, wenn auch unterschiedlich, die schmerzinduzierte Aktivität in diesem Areal reduzieren. Aus den an verschiedenen Orten über der Kopfhaut gleichzeitig gemessenen Signalen wird durch numerische Verfahren auf den Ort ihrer Entstehung im Gehirn zurück gerechnet.

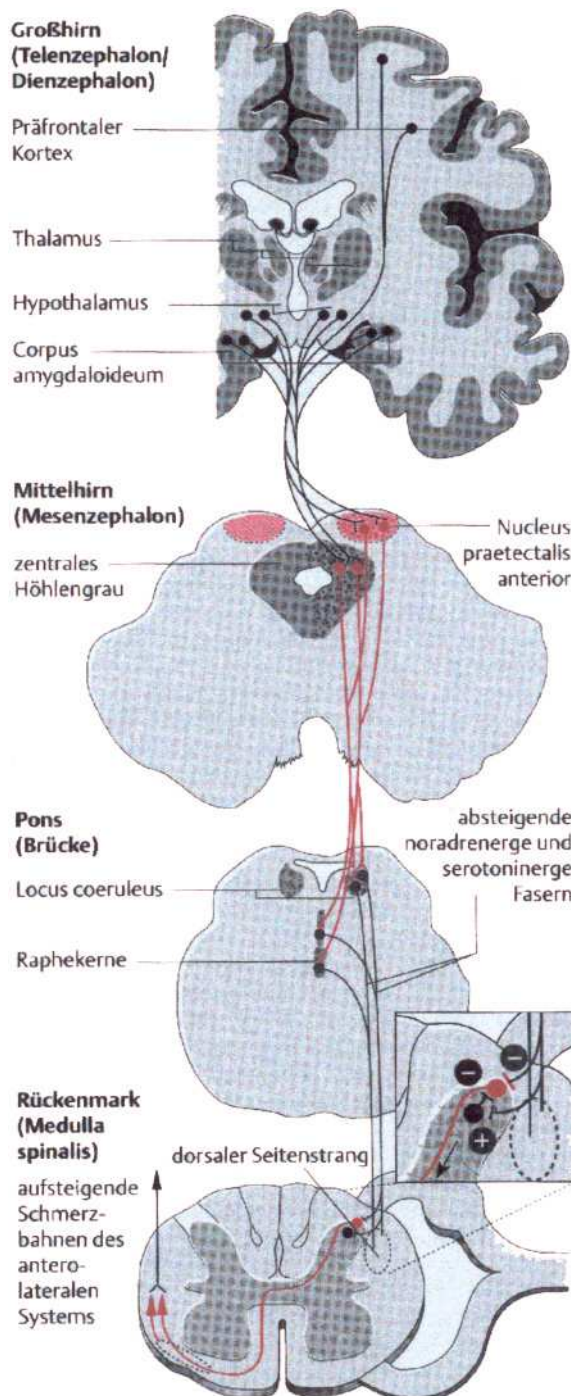


Abb. 1.1: Absteigendes Schmerzhemmsystem (Descending Noxious Inhibitory Control: DNIC)

Gezeigt ist der Einfluss des absteigenden Schmerzhemmsystems, mit Ursprung im Mittelhirn (periaquäduktales Grau), das bereits auf der Ebene des Einganges ins Rückenmark die Umschaltung auf die Schmerzbahnen hemmend moduliert. Dieses System kann durch Morphiumgabe aktiviert werden und so auf der Eintrittsebene ins Rückenmark die Schmerzweiterleitung hemmen, also Schmerzen lindern.

2. Methodik

2.1. Die Prüfmethode

Das in der vorliegenden Arbeit verwendete intrakutane Schmerzmodell wurde am Physiologischen Institut des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf entwickelt (zur Übersicht s. Scharein und Bromm, 1998). Schmerzinduktion erfolgte durch kurze (20ms) elektrische Stromimpulse, die intrakutan am Mittelfinger der nicht-dominanten Hand des Probanden appliziert wurden. 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. Dies sind die Enden dünner markhaltiger A-delta-Fasern und markloser C-Fasern; beide Populationen gehören zum Schmerzsystem (nozizeptive Afferenzen). Entsprechend erzeugt der intrakutane Reiz, nachfolgend kurz „Schmerzreiz“ genannt, oberhalb eines Schwellenwertes eine deutliche, stechende und ziehende Schmerzempfindung. Nach Bestimmung der Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen 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 mit 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 null bis zehn angegeben wurde. Dabei wurde der Wert null als „keine Empfindung“, der Wert eins als „gerade spürbar“, ab dem Wert vier als „eben schmerzhaft“ und der Wert zehn als „nicht tolerierbarer Schmerz“ festgelegt (Tab. I). Wert vier 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 acht, neun und zehn der visuellen Analogskala treten in experimentellen Schmerzversuchen aus ethischen Gründen nicht auf.

Wert	Verbale Beschreibung
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)

Drei Sekunden nach jedem Schmerzreiz wird der Proband durch einen Ton aufgefordert, die empfundene Stärke auf dieser Analogskala verbal zu artikulieren. Werte $\geq$ acht kommen in experimentellen Sitzungen aus ethischen Gründen nicht vor.

2.2. Fragestellung

Die Erfassung der Stärke von Schmerzen ist kompliziert, da Schmerzen unterschiedlich beurteilt werden und sehr stark von emotionalen, sozialen und kulturellen Faktoren abhängig sind. Dementsprechend ist es auch schwierig, in Therapiestudien analgetische Wirkstärken zu vergleichen und äquianalgetische Dosierungen abzuleiten. Für die vorliegende Fragestellung eignet sich das für diese Untersuchung benutzte experimentelle Schmerzmodell mit objektiv messbaren Variablen, die hochgradig mit der subjektiven Schmerzeinschätzung korrelieren.

Hydromorphon und Oxycodon unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Affinität zu Opioidrezeptoren und ihrer analgetischen Wirkstärke. Die hauptsächlich aus Therapiestudien abgeleiteten äquianalgetischen Dosierungen sollen in dem vorliegenden experimentellen Schmerzmodell überprüft werden. Gleichzeitig soll evaluiert werden, ob Hydromorphon und Oxycodon Unterschiede hinsichtlich ihrer Wirkung auf das kortikale Aktivierungsmuster während der Schmerzverarbeitung zeigen, wobei in dieser Arbeit auf die Unterschiede im GC eingegangen wird.

2.3. Opioide

Der bis heute unrealisierte Wunsch, ein dem Morphin in Bezug auf Analgesie ebenbürtiges, aber in Bezug auf unerwünschte Nebenwirkungen weniger gefährliches Schmerzmittel zu finden, 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

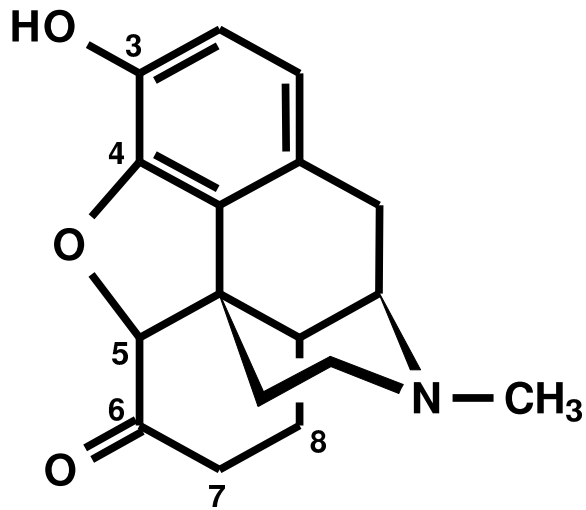
unterschiedlich potent. Dies ist durch die unterschiedliche intrinsische Aktivität an den Opioidrezeptoren erklärbar. Das bedeutet, dass je nach Opioid mit einer unterschiedlichen Dosis eine vergleichbare Analgesie erzeugbar ist (äquianalgetische Dosis). Die Möglichkeiten, durch eine Steigerung der Dosis eines reinen Opioid-Rezeptor-Agonisten die gewünschte analgetische Wirkung zu erzielen, sind klinisch fast unbegrenzt.

2.4. Prüf- und Kontrollmedikation: Hydromorphon und Oxycodon

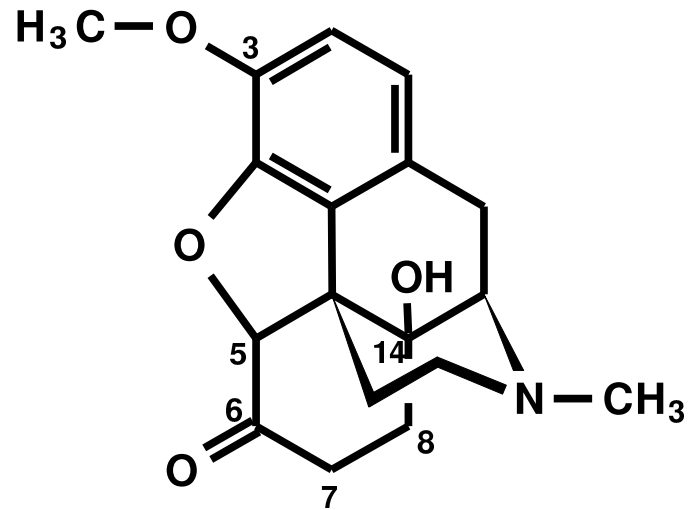
2.4.1. Hydromorphon

Das im Jahre 1921 von Knoll synthetisierte Hydromorphon (Abb. 2.1.) wurde erstmals 1926 von Krehl in die Klinik eingeführt, die Strukturformel ist in Abb. 2.1., links, dargestellt. Der Wirkstoff Hydromorphon ist ein semisynthetischer Morphinabkömmling mit fast 7- bis 8 mal höherer analgetischer Potenz (Mahler und Forrest 1975; Lawlor et al. 1997), höherer Lipophilie, schnellerem Wirkungsanschlag, kürzerer Wirkungsdauer und weniger Nebenwirkungen 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 s.c.-Infusion 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, antitussiv, 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)



Hydromorphon



Oxycodon

Abb. 2.1: Strukturformeln von Hydromorphon und Oxycodon

Chemisch ist Hydromorphon ein hydrogeniertes Morphin-6-ol-Keton:

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

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. 2.1., rechts). Es wurde durch Freund (1916) synthetisiert und bereits ein Jahr später als „Eukodal“ in die Klinik eingeführt (Falk 1917). Oxycodon zeigt die opioidtypischen Nebenwirkungen; das Abhängigkeitspotential ist ähnlich dem von Morphin. Es kann zur Bekämpfung mittelstarker Schmerzen, inklusive perioperativer Analgosupplementierung, 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 bei schwersten Schmerzen 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. Kompetitionsstudien mit selektiven Opioidagonisten und -antagonisten geben Hinweise, dass ein Großteil der analgetischen Wirkung über κ -Rezeptoren vermittelt wird, da Oxycodon neben μ - besonders κ -agonistische Eigenschaften besitzt (Ross und Smith 1997). Die Kombination einer subtherapeutischen Dosis des starken μ -Agonisten Morphin sowie des vermeintlichen 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 MOR-Agonisten gut eingestellten Schmerzpatienten bei terminalen Erkrankungen sinnvoll.

Es besteht eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung. Als reiner Agonist zeigt Oxycodon keinen Ceiling-Effekt bezüglich der Analgesie: Mit einer Dosissteigerung wird der analgetische Effekt erhöht, bis dosislimitierende Nebenwirkungen (z.B. Sedierung, Atemdepression) auftreten.

2.5. Datengewinnung

An den Untersuchungen nahmen 10 gesunde männliche Studenten teil, 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 (Tab. II). Alle 10 Probanden waren Rechtshänder.

Gemessen wurde im Physiologischen Institut, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, in einer elektromagnetisch abgeschirmten, geräuschisolierten Kabine (Fa. Vacuum-schmelze, Bj. 1994) bei Raumtemperaturen von 22 °C $\pm$ 2 °C. Die Probanden lagen für den Versuch auf einer bequemen, verstellbaren Liege. Zur Minimierung des Einflusses zirkadianer Rhythmen wurden die Experimente zu gleichen Tageszeiten durchgeführt. Schmerzinduktion erfolgte intrakutan am linken Mittelfinger mit kurzen (20 ms) elektrischen Stromimpulsen. Nach Bestimmung der individuellen Schmerz- und Wahrnehmungsschwellen I_p und I_s durch drei Serien auf- und absteigender Stromstärken wurden zwei Reizintensitäten (Zwei- und Dreifaches der individuellen Schmerzschwelle) randomisiert blockweise verabreicht. Damit lagen die elektrischen Reize deutlich im Schmerzbereich. Jeder Reizblock bestand aus 80 Reizen mit Reizintervallen von 10 bis 20 sec Länge und dauerte 20 min. Randomisierung der Reizintensitäten sowie auch der Reizintervalle (zwischen 10 und 20 sec) waren erforderlich zur Minimierung einer Habituation auf wiederholte Reize (Bromm 1985).

Jeder Proband erschien zu drei Sitzungen im Abstand von je zwei Wochen. Die Daten der ersten Sitzung wurden verworfen, wie bei allen derartigen Untersuchungen üblich, da diese nur zur Adaption an den experimentellen Ablauf diente. Beide folgenden Versuchstage enthielten je 6 Messblöcke, wobei nach dem zweiten Block die Medikation erfolgte (Abb. 2.2.). Der erste Messblock wurde wiederum als Adaptionsblock verworfen.

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.

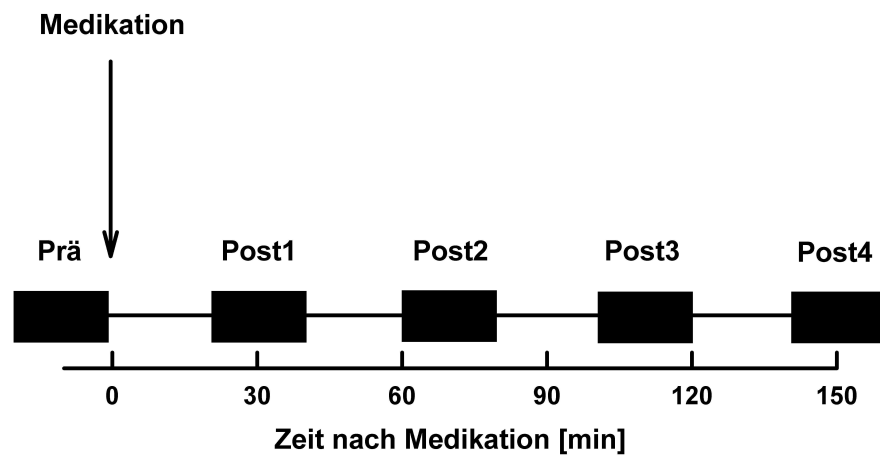


Abb. 2.2: Studiendesign

Dargestellt sind die fünf verwendeten Messblöcke, ein prämedikativer und vier postmedikative Blöcke. Nach dem 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 min.

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, die Abfragung der Stimmung (Mood Scales) und der Nebenwirkungen.

Die Datenverarbeitung und Auswertung erfolgte mit Hilfe der Auswertungssoftware „CURrent Reconstruction and Ymaging“ (21, CURRY®, Firma Neuroscan). Zunächst wurde nach visueller Inspektion eine Eliminierung von gestörten Einzelepochen vorgenommen, im Durchschnitt weniger als 1% der pro Block gemessenen 80 Einzel-segmente. Im Anschluss daran wurden die Daten der einzelnen Kanäle über die Trials eines Messblocks gemittelt. Als Referenz wurde für jeden Kanal das Mittel aller Kanäle genommen, „Common Avarage Reference“ (CAR); danach wurden die Daten nach Fourier transformiert und gefiltert. Zur visuellen Abschätzung von Latenzzeiten mit erhöhter Aktivität nach dem Reiz wurde die „mean-global-potential-power“ (MGPP) herangezogen, die ein Maß für die Gesamtheit der elektrischen Ströme zu jedem Zeitpunkt darstellt.

2.6. Neuroradiologische Untersuchungen

Bereits vor dem Habituationstag wurde von jedem der zehn Probanden ein MRT-Datensatz mit einer T1-Gewichtung des Kopfes angefertigt. Die individuellen MRT-Bilder der Probanden beinhalten jeweils 128 Sagittalschnitte. Diese wurden in das Auswertungsprogramm des Biomagnetometers eingelesen und in 8 bit Grauwertstufenformat transformiert, aus dem sämtliche Informationen über den individuellen Aufbau des Probandenkopfes und des Gehirns gewonnen wurden. Dies diente als Grundlage für weitere Arbeitsschritte bis hin zur Definierung des Lösungsraumes für die Dipolkalkulationen. Zehn Positionen der 61 EEG-Elektroden wurden mit Vitaminkapseln (Öl) markiert (Tab. III). Damit waren die Elektrodenpositionen im MRT sichtbar; die gemessenen Potentialwerte der einzelnen Positionen konnten der Morphologie zugeordnet werden.

Nummer	Position
1	Nasion
2	PAL
3	Inion
4	PAR
5	Cz' (Cz-20mm)
6	50 % Fz-Cz
7	50 % C3-T3
8	50 % C4-T4
9	50 % C3-P3
10	50 % P4-C4

Tabelle III: Positionen der funktionellen Landmarken

Die Kurzbezeichnungen beziehen sich auf die Positionen der verwendeten funktionellen Landmarken, die im internationalen 10/20-EEG-System gehalten sind.

2.7. Individuelle Anatomie und die Boundary-Element-Method (BEM)

Die Daten dieser Arbeit wurden mit einem Drei-Kompartiment-Kopf-Modell nach der Boundary-Element-Method (BEM) ausgewertet. Dieses BEM-Modell ist ein realistisches Volumenleitermodell, in dem der Kortex mit seiner individuellen Anatomie formgebend ist. Das digitalisierte Modell gibt die Geometrie der leitfähigen Bereiche im Kopf genau wieder.

Es werden die elektrischen Stromdichten im Kopf berechnet und deren Beeinflussung durch die Leitfähigkeit des umgebenden Gewebes berücksichtigt. Das BEM-Modell wurde anhand der MRT-Aufnahmen jedes Probanden berechnet. Die drei Kompartimente des BEM-Modells geben die drei wesentlichen Bereiche unterschiedlicher elektrischer Leitfähigkeit des Kopfes wieder: Haut, Knochen und Kortex. Zur Konstruktion des BEM-Modells wurde zunächst der Kortex anhand der individuellen MRT-Aufnahmen segmentiert, dazu wurde ein Region-Growing-Algorithmus verwendet. Hierbei wächst eine dreidimensionale Region solange, bis die Grauwertintensität einen vorgegebenen unteren bzw. oberen Schwellenwert erreicht. Diese Intensität wurde so gewählt, dass die resultierende Oberfläche die Mitte der grauen Substanz darstellt. Die Segmentierung ergibt somit einen dreidimensionalen Körper mit einer einfach zusammenhängenden, zweidimensionalen Oberfläche, d.h. einander gegenüberliegende Flächen berühren bzw. verzweigen sich nicht (Wagner 1995).

Um die drei Kompartimente des BEM-Modells zu erhalten, wurde die Envelope der gyrierten Kortexoberfläche bestimmt und entsprechend der Kompartimentdicken dilatiert. Die erste Dilatation um die Dicke des Liquorraums (2 mm) ergab die Knocheninnenfläche. Die Knocheninnenfläche ist die innerste BEM-Schale; alle rekonstruierten Quellen müssen innerhalb dieses Volumens liegen. Weitere Dilatationen ergaben näherungsweise die Grenzflächen für die Knochenaußenfläche (Knochendicke 7 mm) und die Hautoberfläche (Dicke 6 mm).

Zur Triangulierung der so erhaltenen drei Oberflächen wurden diese zunächst gleichmäßig ausgedünnt. Um die anschließende Rechnung auf ein praktikables Maß zu reduzieren, wurden dazu insgesamt rund 3000 Stützpunkte gleichmäßig auf den segmentierten Oberflächen verteilt, wobei das innerste Kompartiment mit 1500 Stützpunkten am feinsten

dargestellt wurde. Man erhielt schließlich für die innerste BEM-Oberfläche einen mittleren Punktabstand von 6 bzw. 11 mm für die Knochen- bzw. Hautoberfläche. Die so triangulierten Oberflächen dienten der Berechnung des BEM-Modells.

Die Leitfähigkeitsunterschiede der drei Kompartimente sind vor allem bei der Auswertung von EEG-Messungen wichtig, da der Knochen durch seine niedrige Leitfähigkeit wie ein Isolator wirkt (Peters und de Munck 1991).

2.8. Das morphologische Koordinatensystem

Durch die Auswertung in der individuellen Anatomie ergab sich das Problem der Zuordnung der verschiedenen Koordinatensysteme und zwar das der Messdaten bzw. Messaufnehmer (EEG-Elektroden) 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 ist 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) heranzieht. 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. 2.3.). Vom Nullpunkt aus gehen positive x-Werte nach rechts, positive y-Werte nach vorn und positive z-Werte nach oben. Tab. IV gibt die ungefähre Ausdehnung des GC im Talairach Koordinatensystem wieder.

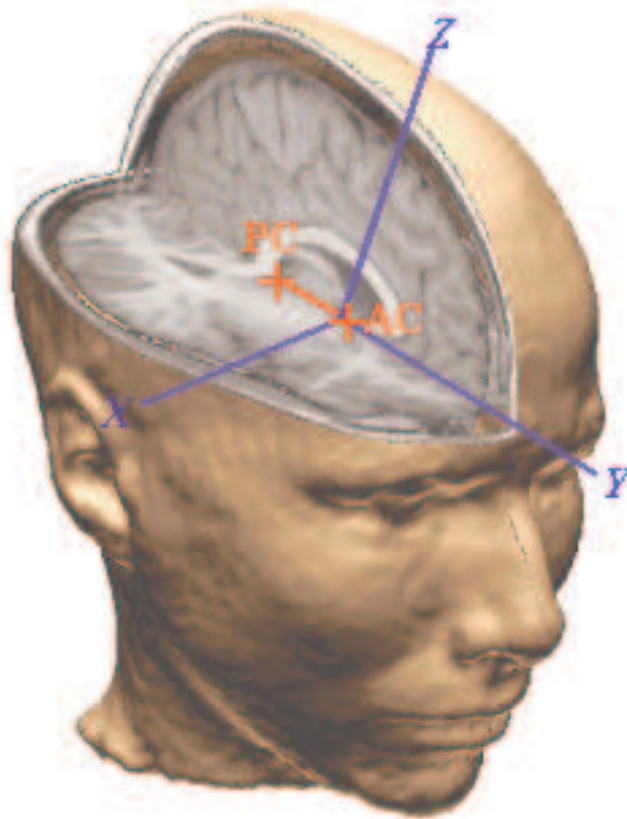


Abb. 2.3: Das Talairach-Koordinatensystem

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

	x mm	y mm	z mm
Talairach	± 12	± 30	20 – 32

Tab. IV: Talairachkoordinaten des Gyrus cinguli

Angegeben ist die ungefähre Ausdehnung des GC im Talairach-Koordinatensystem.

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.

2.9. Latenzzeitbestimmung

Die Zeit zwischen Reizbeginn und kortikaler Antwort wird als Latenzzeit bezeichnet. Nach schmerzhaften elektrischen Reizen kommt es im EEG zu Aktivitäten, die zwischen 200 ms und 300 ms ein Maximum zeigen. Bei A δ -Nervenfaseraktivierungen (Nervenleitungsgeschwindigkeit zwischen 5 und 20 m/s) erwartet man kortikale Signale frühestens nach 80 ms (intrakutan, linke Fingerbeere). Dieser Latenzzeitbereich kann neuroanatomisch Aktivitäten im GC zugeordnet werden (Bromm und Chen 1995). Kortikale Antworten der langsam leitenden C-Fasern werden bei diesen Latenzzeiten nicht erfasst. Zu deren Untersuchung bedarf es komplizierter experimenteller Technik, z.B. Laserreizen und Nervenblockade der myelinisierten Nervenfaser (Bromm und Treede 1987) oder besonderer Patienten mit Ausfällen markhaltiger Rückenmarksegmente, z.B. bei Neurosyphilis (Treede et al. 1988).

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

2.10. Das inverse Problem

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 besteht z.B. durch die Möglichkeit der Überlagerung von Strömen, die am Messort kein Signal erzeugen würden, die aber dennoch vorhanden sein können (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 neuroanatomischen und physiologischen Vorwissens kann die Menge der möglichen Lösungen beschränkt und damit das inverse Problem lösbar werden.

2.11. Auswertung mittels Rekonstruktionsverfahren

In dieser Arbeit wurde das „One-Moving-Dipole-Model“ als Rekonstruktionsverfahren gewählt. Hierbei handelt es sich um die wiederholte Berechnung eines äquivalenten Stromdipols (equivalent current dipole, ECD) zu jedem Zeitpunkt eines vom Benutzer definierten Zeitbereiches. Es erlaubt dem Dipol zu jedem Zeitpunkt jede Lage, Stärke und Orientierung innerhalb des vorgegebenen Volumenleiters einzunehmen. Hierdurch ist es möglich, Orts- und Intensitätsänderungen der Aktivität als Funktion der Zeit zu verfolgen. Bei diesem Rekonstruktionsverfahren wurden die Dipole ausschließlich anhand der Messdaten berechnet, wodurch es zu mathematisch korrekten, physiologisch aber unsinnigen Ergebnissen kommen konnte; d.h. es war möglich, dass die rekonstruierten Dipole weder einen Bezug zu physiologischen Vorkenntnissen noch einen zur Anatomie hatten. Als Kriterium für den besten Dipol diente das Least-Squares-Maß; d.h. die Summe der Abweichungsquadrate der Lösung des Vorwärtsproblems von den Messdaten wurde minimiert. 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.

2.12. 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 ist erfüllt (s. Bromm et al. 2000), wenn

1. ein Maximum der MGPP vorliegt,
2. der Dipol in seiner Position stabil bleibt ($D < 10\text{mm}$), und
3. das gemessene elektrische Feld hierdurch gut ($GOF > 90\%$) zu erklären ist.

Die räumliche Stabilität wurde mit dem Stetigkeitsparameter D angegeben, der besagt, dass zwischen zeitlich aufeinanderfolgenden Dipolrekonstruktionen die Ortsabweichung D unter 10mm bleiben muss, mit der Ausnahme, dass bei der Lokalisierung im GC auf der y-Achse größere Veränderungen erlaubt sind, da eine Wanderung der Aktivität von parietal nach frontal bekannt ist. D berechnet sich aus der Differenz der euklidischen Abstände eines Dipolortes zu dem zeitlich nachfolgenden Dipolort. Nach Festlegung der Kriterien kann zusammenfassend gesagt werden, dass ein stabiler Dipol vorliegt, wenn die MGPP ein relatives oder absolutes Maximum aufweist, der Stetigkeitsparameter kleiner als 10mm ist und die GOF mindestens 90% beträgt.

3. Ergebnis

Bei allen zehn Probanden konnte die späte P250 Positivität der schmerzinduzierten Aktivität im Gyrus cinguli (GC) zugeordnet werden. Um die Evaluationsprozedur im Detail zu erläutern, wird zunächst der Einzelfall Proband 08 beschrieben.

3.1. Einzelfallvorstellung (Prob. 08)

Im vorliegenden Fall des Probanden 08 wurden sechs Reizblöcke á 80 Reize aufgezeichnet; es wurde mit einem Habituationsblock begonnen, welcher der Gewöhnung des Probanden an die Umgebung und den Ablauf diente, der aber nicht ausgewertet wurde. Darauf folgte der Prä-Block; dieser diente als Referenz für die vier darauf folgenden Post-Blöcke. Die Verabreichung des Opioides geschah nach dem Prä-Block; 15 min danach lief der Reizblock Post1, jeweils 45 min später der darauf folgende Block. Für die jeweiligen Blöcke wurden die Gehirnströme mit einem 61 Kanal EEG aufgezeichnet. Der beim Übereinanderlegen der 61 Kanäle entstehende sogenannte „Butterfly-Plot“ ([Abb. 3.1](#)) zeigt deutlich zwei Spitzen, eine Negativität bei 150 ms und eine Positivität bei 250 ms. Die Spitze bei 150 ms deutet auf Aktivität im sekundären somatosensorischen Kortex hin; sie soll in dieser Arbeit jedoch nicht behandelt werden (hierfür siehe Igelmann 2006). Die vorliegende Auswertung bezieht sich ausschließlich auf die Aktivität um 250 ms nach Reizgabe. Die Quellenanalyse dieses Latenzbereichs wird nachfolgend als Beispiel für alle dieser Arbeit zugrunde liegenden Berechnungen detailliert beschrieben.

Die über der Kopfhaut gemessenen elektrischen Potentiale sind zu jedem Zeitpunkt als sogenannte „Isokonturlinien“ darstellbar. Bei dieser Methode werden diejenigen Kanäle mit Isopotentiallinien verbunden, unter denen zum jeweiligen Zeitpunkt annähernd gleiche Potentiale herrschen. ([Abb. 3.2.](#)). Bei den Isopotentiallinien werden definitionsgemäß positive Werte rot und negative blau dargestellt. Der Vorteil dieser Darstellung liegt darin, dass sich verschiedene Aktivitäten in ihrer Topographie und Morphologie vergleichen lassen. Des Weiteren geben sie einen ersten Anhaltspunkt für die Lage eines Stromdipols.

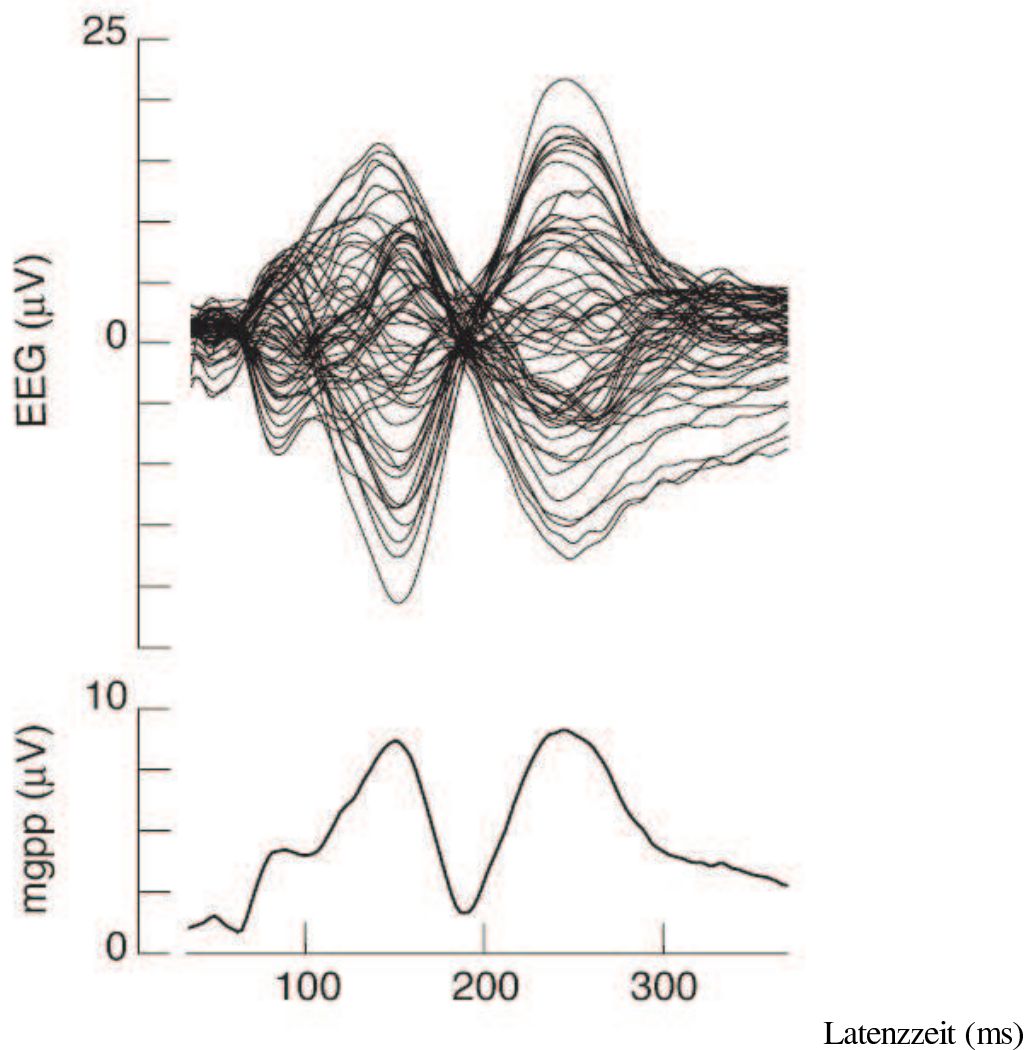


Abb. 3.1: Rohdaten der EEG Aufzeichnung im Latenzbereich 35 bis 350 ms

Im oberen Abschnitt der Abbildung sind die Poststimulus-EEG-Segmente, jedes über 80 Stimuli pro Block gemittelt und an 61 Elektroden über dem Kopf gemessen (10/20-System), grafisch übereinander gelegt, so dass sie einen sogenannten „Butterfly-Plot“ ergeben. Die mean-global-potential-power (MGPP) unter dem Butterfly ist die Mittelung aller EEG-Kanäle. Die maximale Amplitude erscheint bei 250 ms. Prob. 08.

Man kann sagen, dass die durch den Reiz aktivierten kortikalen Strukturen unter der räumlichen Umkehrlinie zwischen Maximum und Minimum der Potentiale (Null-Linie) liegen und durch einen Stromdipol angenähert werden können, dessen Richtung der „Rechte-Hand-Regel“ folgt.

Die anschließende Bearbeitung der gemessenen Daten geschah mittels des in der Methode beschriebenen dipolrekonstruktorischen Verfahrens. Am Anfang stand die Wahl des „One-Moving-Dipole-Model“. Hierzu wurde ein Dipol mit seinen Koordinaten in einer geschätzten Position angenommen und es wurden die durch diesen Dipol bedingten räumlichen Magnetverteilungen berechnet. Das berechnete und das gemessene Feld wurden verglichen und die Koordinaten des geschätzten Dipols so lange optimiert, bis sich die Felder maximal glichen, was mit dem Parameter „goodness-of-fit“ (GOF) beschrieben wird. In Tab. V sind die Koordinaten der errechneten Dipole im Talairachkoordinatensystem angegeben. Vergleicht man die Lokalisierungsdaten aus Tab. V mit den Koordinaten aus Tab. IV (siehe Methode), stellt man fest, dass die Lokalisierung genau im GC liegt. In Abb. 3.3, ist das exakte Ergebnis der Dipolrekonstruktion zu den MGPP-Maxima bei 245 ms und 255 ms im individuellen MRT-Bild dargestellt.

Wir wenden uns nun dem Effekt der beiden Medikamente Hydromorphon und Oxycodon auf den im GC lokalisierten Generator des Probanden 08 zu. Es konnte eine drastische Abnahme der Aktivität des Generators beobachtet werden, wie bereits in den Butterfly-Plots zu erkennen ist (Abb. 3.4). Durch die starke Abnahme der EEG-Aktivität unter den beiden Narkoanalgetika wurde das Signal-Rausch-Verhältnis ebenfalls reduziert. Dies macht die Bestimmung der Dipollokalisierung unter den Medikamenten unsicherer. Trotzdem wurde die stärkste Aktivität weiterhin im Cingulum 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 sogenannten 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.

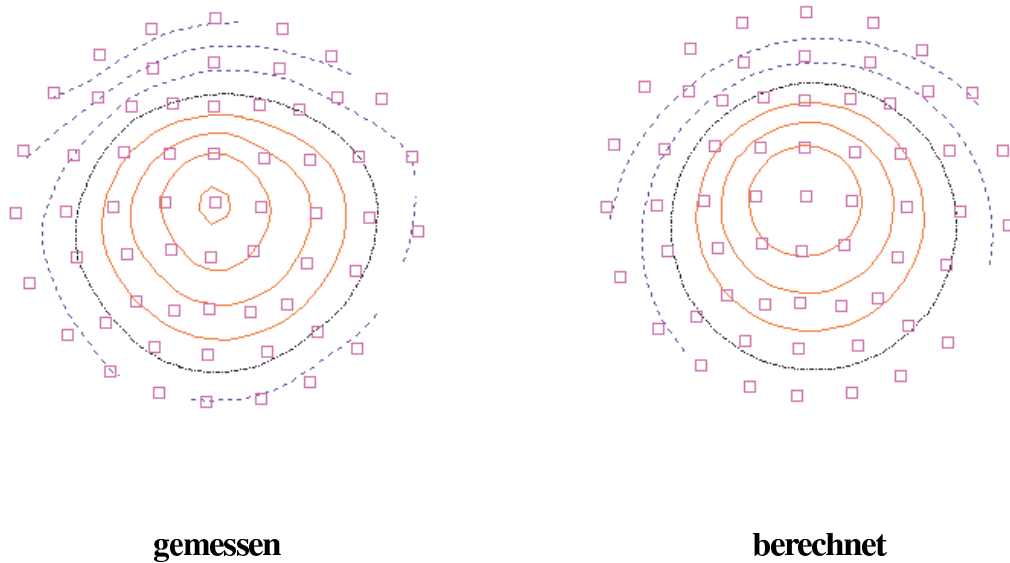


Abb. 3.2: Isopotentiallinien

Die Isopotentiallinien sind zum Zeitpunkt 245 ms nach Schmerzreiz dargestellt. Sie wurden nach Mittelung über die 80 Reize des Prä-Blocks generiert. Die lila Quadrate stellen die exakten Elektrodenpositionen dar, wobei diejenigen, die ähnliche Werte messen, durch die blauen (–) und roten (+) Isopotentiallinien verbunden sind. Aus diesen Maps ist die Lage des Dipols abschätzbar. Die zentrale Elektrode liegt über Cz dort wird auch die höchste SEP-Amplitude gemessen. Wir erwarten einen senkrecht zur Abbildungsebene stehenden Dipol mit positivem Pol in Richtung Cz. Der durch den CURRY-Algorithmus bestimmte Dipol ergibt die rechte Potentialverteilung. Proband 08.

Proband	t_p	MGPP	x	y	z	Q	GOF	t_l
	ms	μV	mm	mm	mm	μA mm	%	ms
08 _a	245	9.2	-2.4	-12.9	28.1	214.5	98	30
08 _b	255	8.6	5.5	-13.0	25.0	200.5	98	25

Tab. V: Die Koordinaten der errechneten Dipole (Prob. 08)

Die Indizes a, b stehen für die beiden Sitzungen mit 14 Tagen Intervall. t_p ist die Peaklatenzzeit der MGPP im Prä-Block, MGPP die mean-global-potential-power; x, y, z sind die Talairach Koordinaten, wobei x horizontal nach rechts, y sagittal nach vorn und z vertikal nach oben bedeutet und der Ursprung in der vorderen Kommissur (AC) liegt; 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 der Generator stabil im Raum (innerhalb eines Kubus von 10 mm) ist und die GOF 90 % oder mehr beträgt. Der Dipol liegt hier im medialen GC. Die Koordinaten der beiden Dipollokalisierungen stimmen sehr gut überein, obwohl sie in Sitzungen mit einem Intervall von 14 Tagen gewonnen wurden.

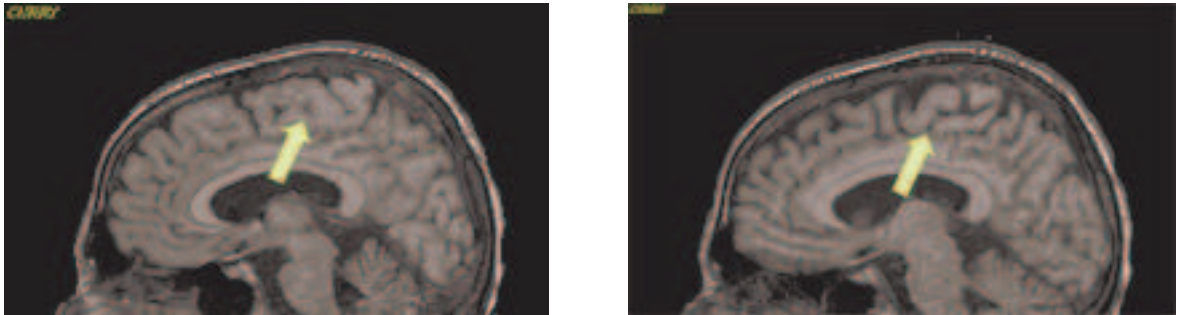


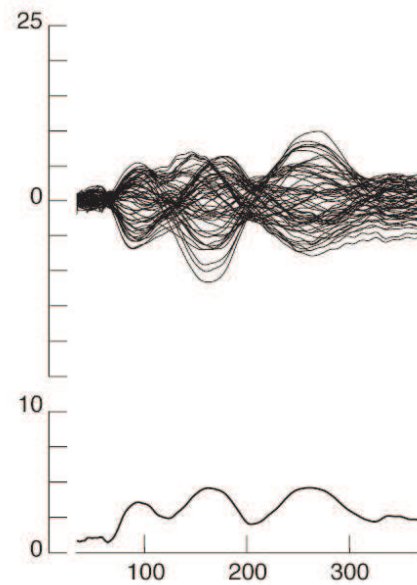
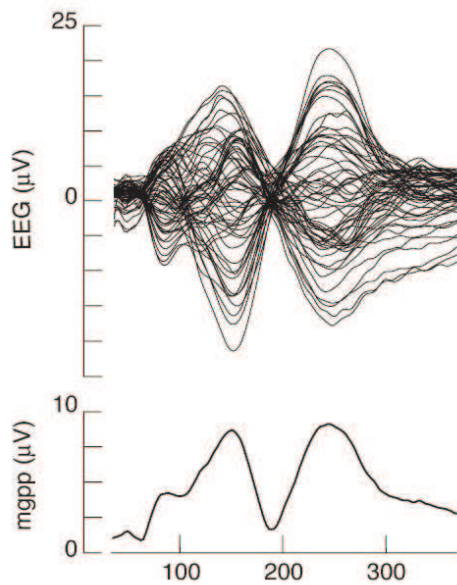
Abb 3.3: Quellenanalyse: Der schmerzinduzierte Dipol im Gyrus cinguli

Bei einer Latenzzeit von 245 ms bzw. 255 ms wurde eine Quellenanalyse im individuellen MRT-Bild durchgeführt, links für den Prä-Block des ersten Prüftages, rechts für den des zweiten Tages. Die beiden Dipollokalisierungen stimmen sehr gut überein, obwohl ein Intervall von 14 Tagen zwischen ihnen liegt. Bei dem Probanden 08 ist die Latenzzeit des SEP-Maximums relativ lang und der Dipol liegt relativ weit im medialen GC.

PRÄ

POST2

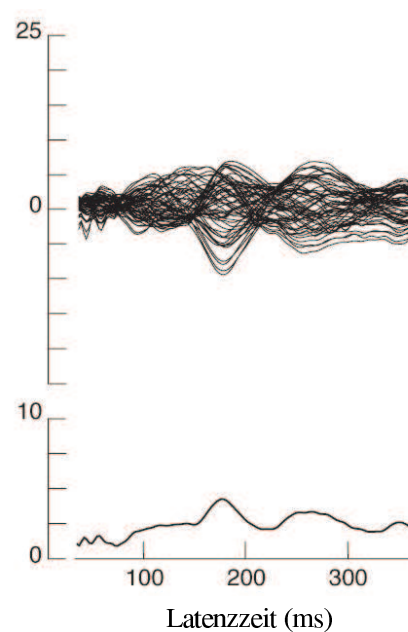
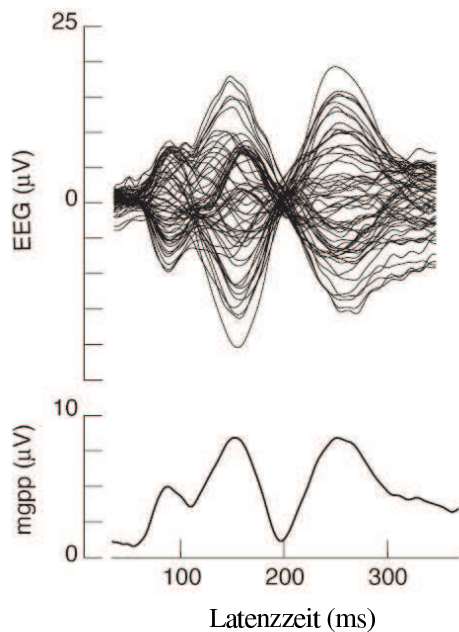
HYDROMORPHON



PRÄ

POST2

OXYCODON



Prob. 08

Abb. 3.4: Rohdaten der EEG-Aufzeichnung im Latenzbereich 35 bis 350 ms

Links sind die Butterfly-Plots und MGPPs der beiden Prämedikationsblöcke, rechts die Postmedikationsblöcke POST2 dargestellt, oben die Sitzung mit Hydromorphon, unten die mit Oxycodon. Die Maxima erscheinen um 250 ms; unter beiden Medikationen konnte eine große Veränderung der Signale beobachtet werden. Prob. 08

Die resultierenden Dipolstärken sind in Tab. VI angegeben. Die Ergebnisse für die Abnahme der Generatorstärke im GC stimmen mit der Abnahme der subjektiven Schmerzempfindung gut überein. Für Proband 08 ergab das Rating die in Tab. VII dargestellte Abnahme. In Abb. 3.5 sind die errechneten Dipole im individuellen MRT-Bild dargestellt.

Bei der Zusammenfassung der detaillierten Analyse des Einzelfalles lässt sich feststellen, dass eine schmerzhafte Reizung der Fingerbeere eine kortikale Reaktion um 250 ms induziert, die mit einer GOF von über 90 % durch einen einzigen räumlich stabil bleibenden Stromdipol im GC lokalisierbar ist. Nach Gabe der beiden Opioide Hydro-morphon und Oxycodon konnte subjektive Analgesie anhand der Pain-Ratings nachgewiesen werden; diese war durch die Abnahme der Quellstärke des Generators im GC objektivierbar. Beim Vergleich der Wirkstärken beider Opioide ist feststellbar, dass Oxycodon sowohl im subjektiven als auch im objektiven Bereich eine stärkere Analgesierung bewirkt.

Proband	Med.	t ₁	x	y	z	Q _{Prä}	Q _{Post}	Effekt
		ms	mm	mm	mm	μAmm	μAmm	%
08 _a	HM	30	-2.4	-12.9	28.1	214.5	89.6	58
08 _b	OC	25	5.5	-13.0	25.0	200.5	64.9	67

Tab. VI: Effekt der Medikation auf die Generatorstärke im Gyrus cinguli

Die Legende ist identisch mit Tab.III. Hinzu kommt Med. für 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: $(Q_{Prä} - Q_{Post}) \times 100 / Q_{Prä}$. Bei diesem Probanden wurde die schmerzinduzierte cinguläre Aktivität unter Hydromorphon um 58 % und unter Oxycodon um 67 % im Vergleich zum prämedikativen Block des jeweiligen Tages reduziert.

Proband	Med.	E _{Prä}	E _{Post}	Effekt (%)
08 _a	HM	4.5	3.6	20
08 _b	OC	4.4	3.2	27

Tab. VII: Effekt der Medikation auf das subjektive Schmerzempfinden

Das Pain-Rating wird anhand einer Analogskala durchgeführt (siehe Methodik), wobei die Werte null bis drei nicht schmerzhaft, die Werte vier und höher zunehmend schmerzhaft bedeuten. Beide Opioide drücken das Pain-Rating deutlich in den nicht schmerzhaften Bereich. Bei dem Vergleich des Effektes auf subjektivem und objektivem Level ergibt sich das Problem, dass beim Pain-Rating ein Absinken des Wertes unter vier schon Schmerzfreiheit bedeutet, diese schmerzlosen, aber noch gefühlten Reize im GC jedoch praktisch keine Aktivität mehr hervorrufen. Bezieht man die postmedikativen Werte auf die prämedikativen, ergibt sich für die Hirnaktivität ein scheinbar größerer Effekt.

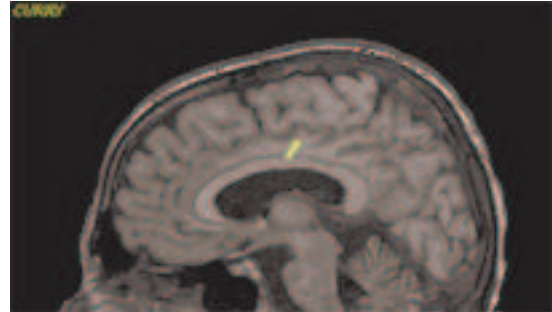
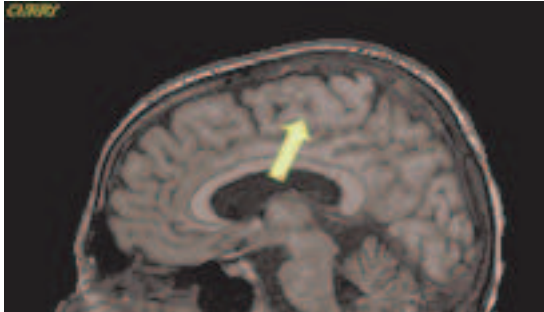
HYDROMORPHON

PRÄ

E: 4.46

POST2

E: 3.95



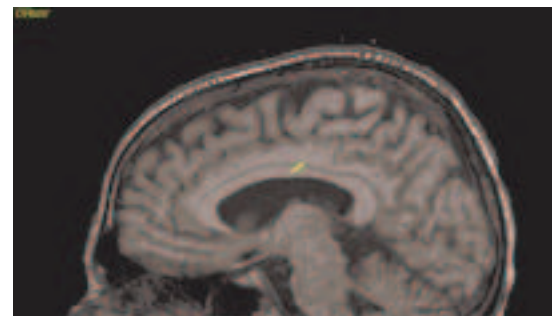
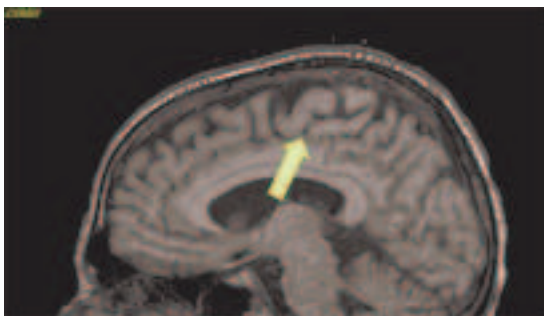
OXYCODON

PRÄ

E: 4.30

POST2

E: 3.48



tp = 250ms; Prob. 08

Abb. 3.5: Quellenanalyse: Der schmerzinduzierte Dipol im Gyrus cinguli

Bei einer Latenzzeit von 250 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 nach Medikation, die mit dem Modell des „rotating-dipole“ berechnet wurden (fixierte Lokalisation, aber Stärke und Ausrichtung waren variabel). Prob. 08

3.2. Ergebnisse aller Probanden

Analog zu der beschriebenen Analyse des Einzelfalles wurden die weiteren neun Probanden mit allen genannten Einzelheiten ausgewertet. 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 Rekonstruktion zu gelten. In Tab. VIII sind die Lokalisationsergebnisse aller Probanden im Talairach-Koordinaten-System dargestellt. Diese wurden mit dem „One-Moving-Dipole-Model“ berechnet und auf die Erfüllung der Stabilitätskriterien geprüft. Bei fast allen Probanden wurde damit im Latenzbereich zwischen 200 und 300 ms eine valide Rekonstruktion im GC gefunden (bei vier Probanden konnte jeweils ein Versuchstag aufgrund eines schlechten Signal-Rausch-Verhältnisses nicht ausgewertet werden). Die gefundenen Ergebnisse passen in ihrer Lokalisation gut zu den Ergebnissen anderer Autoren. Um die Effekte von Hydromorphon und Oxycodon auszuwerten, wurden wieder die aus dem Prä-Block ermittelten GC-Koordinaten als Ausgangspunkte für die folgenden „fixed-dipole“-Rechnungen benutzt. In Tab. IX sind die Ergebnisse dieser Rechnungen dargestellt. Nachdem die Gehirnaktivität bei allen Probanden im GC lokalisiert worden war, wurde deren Abnahme mit Hilfe der Parameter MGPP und der Dipolstärke bestimmt. Dass die Schmerzwahrnehmung auch auf subjektiver Ebene abgenommen hat, konnte anhand des Pain-Ratings gezeigt werden.

Die in Abb.3.6 dargestellte über alle zehn Probanden gemittelte MGPP wurde bei allen Probanden im Prä-Block gleich null gesetzt und die Abnahme der Aktivität in den Post-Blöcken in Relation zum Prä-Block in Prozent angegeben, da die interindividuellen Unterschiede der absoluten Werte sehr groß, die relativen Unterschiede jedoch gering sind. Die starke Abnahme der MGPP mit einem Minimum in Block Post2 ist deutlich zu erkennen. Weiterhin ist zu sehen, dass die MGPP unter Oxycodon schneller und stärker abnimmt als unter Hydromorphon; in Block Post4 haben sich die Aktivitäten wieder angeglichen. Um diese Effekte noch eingehender zu untersuchen, wurden einseitig gepaarte t-Tests über die Blöcke gerechnet, wie in Tab. X dargestellt.

Proband	t _p ms	MGPP μV	x mm	y mm	z mm	Q μAmm	GOF %	t _l ms
01 _a	262	5.5	-4.4	-23.4	31.4	136.1	97	18
01 _b								
02 _a								
02 _b	210	2.9	-3.4	-34.1	28.9	62.4	89	20
03 _a	220	7.0	-6.9	- 6.2	34.8	110.1	97	30
03 _b	220	6.2	-4.6	1.0	42.2	87.6	94	20
04 _a	210	2.5	-7.4	-30.0	22.0	68.9	92	15
04 _b	210	2.6	-9.2	-28.5	19.9	73.4	92	15
05 _a	295	3.1	-1.1	- 3.6	27.8	70.6	97	22
05 _b	295	3.6	-1.0	- 6.0	23.0	97.6	95	20
06 _a	238	3.2	-4.2	-22.7	18.5	94.6	97	30
06 _b								
07 _a	302	3.0	-6.8	-36.3	19.1	46.1	97	18
07 _b								
08 _a	245	9.2	-2.4	-12.9	28.1	214.5	98	30
08 _b	255	8.6	5.5	-13.0	25.0	200.5	98	25
09 _a	255	3.6	7.5	0.9	20.2	93.2	89	20
09 _b	255	3.7	-4.2	-16.5	19.2	78.3	93	15
10 _a	245	4.1	1.0	-23.9	31.0	94.8	94	20
10 _b	245	3.5	2.4	-30.0	21.6	92.6	98	18
Mean	247.6	4.5	-2.5	-17.8	25.8	103.1	94.9	21
s.e.m.	7.5	0.5	1.2	3.1	1.7	11.8	0.7	1.3

Tab. VIII: Die Koordinaten der errechneten Dipole

Die Indizes a, b stehen für die beiden Sitzungen mit 14 Tagen Intervall, t_p ist die Peaklatenzzeit des MGPP im Prä-Block, MGPP die mean-global-potential-power, x, y, z sind die Talairach-Koordinaten, wobei x horizontal, y sagital und z vertikal bedeutet, Q ist 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 10 mm) ist und die GOF 90 % oder besser beträgt. Fehlende Daten: Dipole, die diese Stabilitätskriterien nicht erfüllen; s.e.m. = standard error of the mean

Proband	Med.	t ₁ ms	x mm	y mm	z mm	Q _{Prä} μAmm	Q _{Post} μAmm	Effekt %
01 _a	HM	18	-4.4	-23.4	31.4	136.1	54.7	59.8
01 _b	OC							
02 _a	HM							
02 _b	OC	20	-3.4	-34.1	28.9	62.4	39.8	36.2
03 _a	HM	30	-6.9	- 6.2	34.8	110.1	48.1	56.4
03 _b	OC	20	-4.6	1.0	42.2	87.6	42.9	51.0
04 _a	HM	15	-7.4	-30.0	22.0	68.9	34.0	50.7
04 _b	OC	15	-9.2	-28.5	19.9	73.4	34.8	52.6
05 _a	HM	22	-1.1	- 3.6	27.8	70.6	36.9	47.7
05 _b	OC	20	-1.0	- 6.0	23.0	97.6	30.8	68.4
06 _a	HM	30	-4.2	-22.7	18.5	94.6	39.9	57.8
06 _b	OC							
07 _a	HM	18	-6.8	-36.3	19.1	46.1	27.9	82.9
07 _b	OC							
08 _a	HM	30	-2.4	-12.9	28.1	214.5	89.6	58.2
08 _b	OC	25	5.5	-13.0	25.0	200.5	64.9	67.6
09 _a	HM	20	7.5	0.9	20.2	93.2	31.2	52.9
09 _b	OC	15	-4.2	-16.5	19.2	78.3	26.5	66.0
10 _a	HM	20	1.0	-23.9	31.0	94.8	26.3	72.3
10 _b	OC	18	2.4	-30.0	21.6	92.6	31.6	65.9
Mean	HM	22.6	-2.7	-17.6	26.8	103.1	43.2	53.0
s.e.m.		2.1	1.7	4.5	2.1	16.3	6.6	3.0
Mean	OC	19.0	-2.1	-18.2	25.7	98.9	38.8	58.3
s.e.m.		1.4	2.0	5.4	3.3	15.5	4.3	4.0

Tab. IX: Effekt der Medikation auf die Generatorstärke im Gyrus cinguli

Die Legende entspricht Tab. VII; 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}.

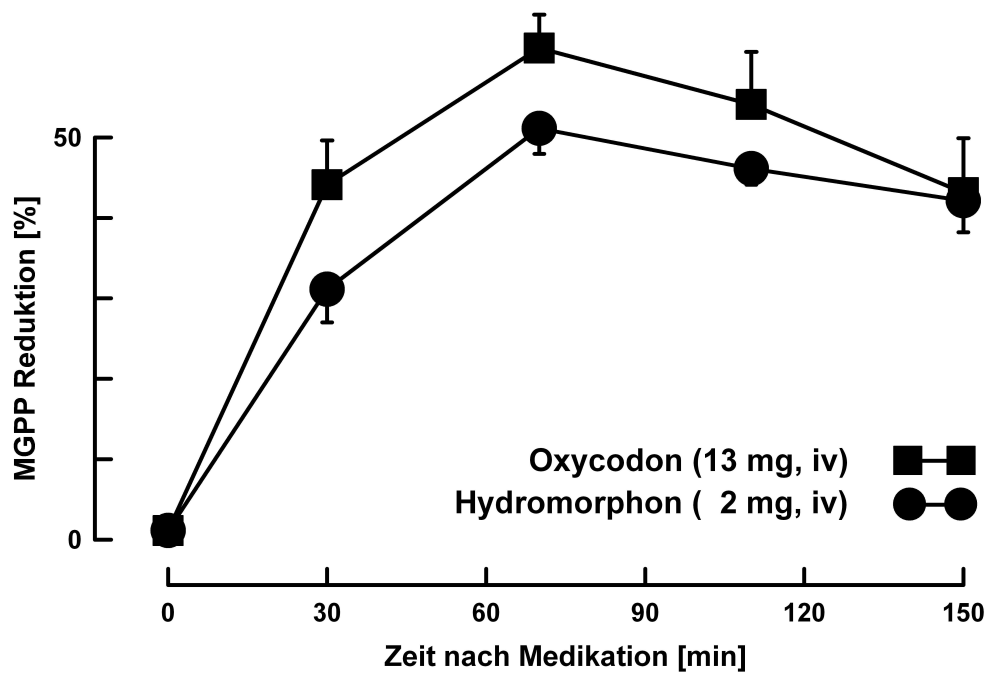


Abb. 3.6: Abnahme der MGPP unter Hydromorphon und Oxycodon

Die MGPP wurde über alle zehn 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	4.143	8	.003	Prä-Post 1	5.129	6	.002
Prä-Post 2	5.130	8	.001	Prä-Post 2	5.171	6	.002
Prä-Post 3	4.967	8	.001	Prä-Post 3	3.953	6	.008
Prä-Post 4	4.519	8	.002	Prä-Post 4	3.144	6	.020

Tab. X: t-Test der MGPP

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

Es zeigt sich deutlich, dass die MGPP sowohl unter Hydromorphon als auch unter Oxycodon signifikant ($p < 0.05$) abnimmt. Weiterhin wurde der Unterschied der Wirkstärke zwischen Hydromorphon und Oxycodon auf die MGPP anhand einseitig gepaarter t-Tests untersucht. In Block Post1 zeigte die MGPP unter Oxycodon eine signifikant stärkere Abnahme als unter Hydromorphon ($p < 0.05$) (Tab. XI).

Wie die MGPP wurde auch die Dipolstärke über alle 10 Probanden gemittelt (Abb. 3.7) und im Prä-Block gleich null gesetzt. Die Abnahme der Aktivität in den Blöcken Post1 bis Post4 wurde in Relation zum Prä-Block in Prozent angegeben. Es ist eine starke Abnahme der Dipolstärke mit maximaler Wirkung in Block Post2 und anschließend zunehmender Erholung der Aktivität unter beiden Medikationen zu beobachten. Wie bei der MGPP wirkt Oxycodon schneller und stärker als Hydromorphon. Auch bei der Dipolstärke wurden einseitig gepaarte t-Tests über die Blöcke gerechnet (Tab. XII), wobei sich zeigte, dass die Abnahme der Quellstärke in jeweils drei der vier Blöcke unter beiden Medikamenten signifikant ist ($p < 0.05$). Die Wirkung unter Hydromorphon setzte etwas später ein, bei Oxycodon ließ sie etwas schneller nach, weshalb bei Hydromorphon der erste Block, bei Oxycodon der vierte Block knapp das Signifikanzniveau verpasste. Weiterhin wurde der Unterschied der Wirkstärke zwischen Hydromorphon und Oxycodon auf die Dipolstärke mit Hilfe einseitig gepaarter t-Tests untersucht. In Block Post1 und Post2 waren die Unterschiede gerade eben unterhalb der Grenze des Signifikanzniveaus (Tab. XIII).

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 subjektiver Teil der Schmerzmessung erfasst werden. Schmerz wird im Pain-Rating mit Werten ab vier ausgedrückt, weshalb das Rating vor Medikation über vier, danach unter vier liegen sollte. Wie bereits beschrieben wurden pro Block 80 Stimuli randomisiert mit einer Stromstärke, die der zwei- bzw. dreifachen individuellen Schmerzschwelle entspricht, appliziert. Nach jedem Reiz wurde der Proband durch ein akustisches Signal aufgefordert ein Rating abzugeben, welches über die 80 Reize des Blockes gemittelt wurde. Das Rating der Prämedikationsblöcke liegt bei ca. 4,5, also deutlich im schmerzhaften Bereich. Unter den beiden Medikamenten wurde das Rating deutlich in den nicht schmerzhaften Bereich gedrückt, wobei Oxycodon wiederum etwas stärker und schneller wirkte als Hydromorphon (Abb. 3.8).

MGPP	t	df	p
Post1	-2.102	5	.043
Post2	-1.255	5	.265
Post3	-.539	5	.613
Post4	.531	5	.618

Tab. XI: t-Test der Unterschiede zwischen HM und OC im MGPP

Gezeigt sind die Werte des einseitig gepaarten t-Tests für die Unterschiede in den Effekten auf die MGPP im Vergleich zwischen Hydromorphon und Oxycodon. In Block Post1 zeigt die MGPP unter Oxycodon eine signifikant stärkere Abnahme als unter Hydromorphon ($p < 0.05$).

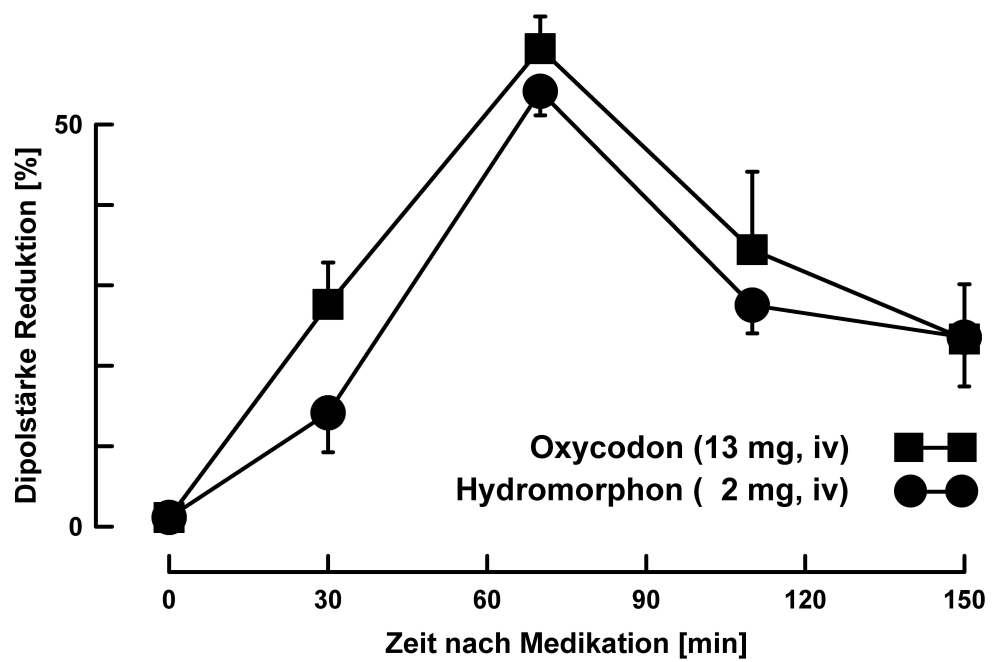


Abb. 3.7: Abnahme der Dipolstärke unter Hydromorphon und Oxycodon

Die Dipolstärke wurde über alle zehn 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	1.896	8	.094	Prä-Post 1	3.435	6	.014
Prä-Post 2	5.262	8	.001	Prä-Post 2	4.381	6	.005
Prä-Post 3	3.992	8	.004	Prä-Post 3	2.484	6	.048
Prä-Post 4	3.117	8	.014	Prä-Post 4	1.943	6	.100

Tab. XII: t-Test der Dipolstärke

Gezeigt sind die Werte des einseitig gepaarten t-Tests für die Effekte auf die 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.

Dipol	t	df	p
Post1	-1.659	5	.158
Post2	-1.734	5	.143
Post3	-.063	5	.952
Post4	.048	5	.964

Tab. XIII: t-Test der Unterschiede zwischen HM und OC im Dipol

Gezeigt sind die Werte des einseitig gepaarten t-Tests für die Unterschiede in den Effekten auf die Dipolstärke zwischen Hydromorphon und Oxycodon.

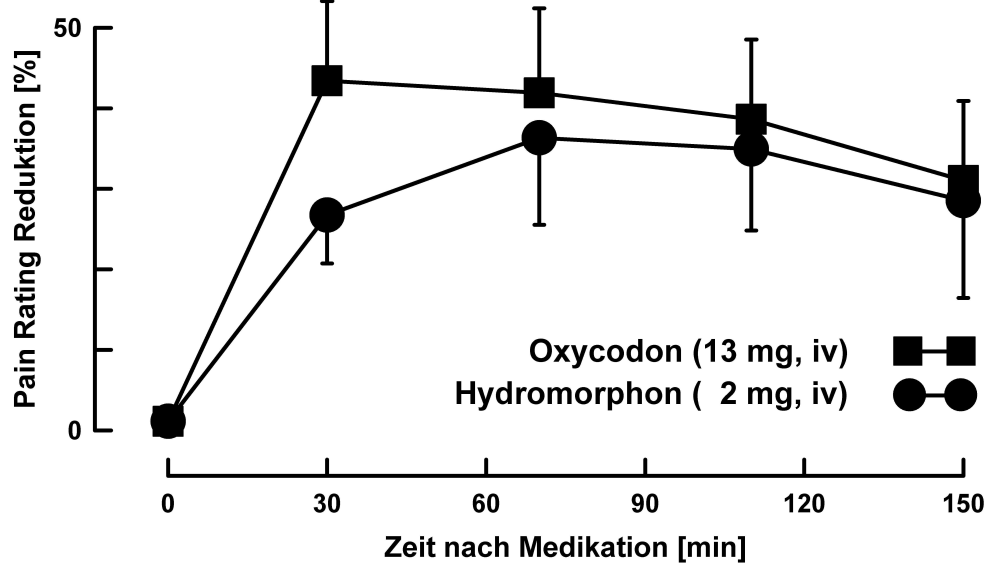


Abb. 3.8: Abnahme des Pain-Rating unter Hydromorphon und Oxycodon

Die Reizstärke wurde anhand einer Analogskala (s. Tab.II) bewertet, wobei null nicht spürbar, eins bis drei spürbar, aber nicht schmerzhaft, Werte ab vier zunehmend schmerzhaft bedeuten. Die Pain-Ratings wurden über alle zehn Probanden gemittelt und ihre prozentuale Abnahme in den Blöcken Post1 bis Post4 dargestellt. Gezeigt sind die Standardabweichungen der Mittelwerte.

Die einzelnen Blöcke wurden einseitig gepaarten t-Tests unterzogen (Tab. XIV), wobei eine signifikante Abnahme der Pain-Ratings in allen Blöcken unter beiden Medikationen zu beobachten war. In Block Post1 konnte mit Hilfe eines einseitig gepaarten t-Tests nachgewiesen werden, dass Oxycodon signifikant stärker wirkte als Hydromorphon ($p < 0.01$) (Tab. XV). Bei dem Vergleich des Effektes auf subjektivem und objektivem Level ergibt sich das Problem, dass beim Pain-Rating ein Absinken des Wertes unter vier schon Schmerzfreiheit bedeutet, diese schmerzlosen, aber noch gefühlten Reize im GC jedoch praktisch keine Aktivität mehr hervorrufen, weshalb sich für die objektiven Parameter ein scheinbar größerer Effekt ergibt als für den subjektiven.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich alle stabilen Lokalisierungen im GC befinden. Hydromorphon und Oxycodon zeigen in allen Parametern, sowohl den objektiven, der MGPP und der Dipolstärke, als auch dem subjektiven, dem Pain-Rating, eine signifikante analgetische Wirkung. Weiterhin konnte eine signifikant stärkere Wirkung von Oxycodon im Block Post1 bei der MGPP und dem Pain-Rating nachgewiesen werden. Auch bei der Dipolstärke wirkte Oxycodon schneller und stärker als Hydromorphon; der Unterschied des Effektes liegt jedoch knapp unterhalb des Signifikanzniveaus.

Hydromorphon	t	df	p	Oxycodon	t	df	p
Prä-Post 1	4.951	9	.001	Prä-Post 1	6.142	9	.000
Prä-Post 2	3.817	9	.004	Prä-Post 2	5.469	9	.000
Prä-Post 3	3.943	9	.003	Prä-Post 3	5.394	9	.000
Prä-Post 4	2.754	9	.022	Prä-Post 4	3.868	9	.004

Tab. XIV: t-Test des Pain-Ratings

Gezeigt sind die Werte des einseitig gepaarten t-Tests für die Effekte auf das 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.

Pain-Rating	t	df	p
Post1	3.287	9	.009
Post2	.846	9	.419
Post3	.509	9	.623
Post4	.250	9	.808

Tab. XV: t-Test der Unterschiede zwischen HM und OC im Pain-Rating

Gezeigt sind die Werte des einseitig gepaarten t-Tests für die Unterschiede in den Effekten auf die Pain-Ratings zwischen Hydromorphon und Oxycodon. In Block Post1 zeigt Oxycodon eine signifikant stärkere Abnahme als Hydromorphon ($p < 0.01$).

4. Diskussion

Eine elementare Voraussetzung für den klinischen Einsatz eines Analgetikums ist die Kenntnis seiner Potenz. Die beiden Morphinderivate Hydromorphon und Oxycodon wurden bisher nicht im Humanversuch hinsichtlich ihrer Wirkstärke und ihres Wirkortes miteinander verglichen. Die vorliegende Studie untersucht die schmerzhemmende Wirkung der beiden Medikamente sowohl auf objektiver als auch auf subjektiver Messebene. Die Messung der Ergebnisse auf objektiver Ebene erfolgte in Echtzeit mit Hilfe eines 61 Kanal Elektroenzephalogramms (EEG) und anschließender Quellenanalyse in der individuellen Hirnmorphologie. Das subjektive Schmerzempfinden wurde anhand einer Analogskala vom Probanden selbst angegeben. Zur experimentellen Schmerzinduktion wurden kurze elektrische Ströme intrakutan auf die Beere des linken Mittelfingers gegeben.

Aufgrund der Fragestellung ist unter den kortikalen Strukturen der zum limbischen System gehörige Gyrus Cinguli (GC) von besonderem Interesse. Er besitzt relativ zum übrigen Kortex eine hohe Konzentration an Opioidrezeptoren (Jones et al. 1988) und spielt bei der zentralen Bewertung von Schmerzen eine entscheidende Rolle, weitgehend unabhängig davon, welches Körperareal gereizt wurde. Hier wird Schmerz als widerwärtig, unangenehm oder quälend beurteilt (siehe z.B. Bromm et al. 2000). Der posteriore GC erhält Informationen vom Hippocampus und von der Amygdala über die anterioren und laterodorsalen Nuclei. Die laterodorsalen Nuclei erhalten multimodale Informationen von den Colliculi superiores, welche bei Projektionen der postsynaptischen dorsalen columnalen Neurone aktiviert werden. Vom posterioren GC ist bekannt, dass er eine Kontrollfunktion innerhalb der Schmerzverarbeitung inne hat. Es ist anzunehmen, dass er sensorische Informationen überwacht und bewertet, wobei Lokalisation des Stimulus, Erinnerung, Aufmerksamkeit und Bedeutung des Stimulus für den Organismus eine Rolle spielen (Bromm 2003). Der anteriore GC erhält seine dominanten Informationen vom Tractus spinothalamicus und hat enge Verbindungen zum Hypothalamus und zu den Mandelkernen. Kontrolliert wird er von der Insula, welche reziproke Faserverbindungen zum sekundären somatosensorischen Kortex besitzt. Diese Verbindungen stellen die Basis für die Reizreaktion dar: Der anteriore GC scheint für die Steuerung des Verhaltens auf den Reiz verantwortlich zu sein (Bromm et al. 2000). Dies beinhaltet sowohl motorische

Reaktionen, wie beispielsweise Fluchtreflexe, als auch autonome Reaktionen, wie Blutdruckabfall, Schwitzen, Übelkeit u.a..

Um in experimentellen Versuchen die schmerzmodulative Wirkung von Analgetika zu objektivieren, stehen grundsätzlich verschiedene Verfahren der funktionellen Bildgebung zur Verfügung. Die meisten beruhen darauf, dass der durch Nervenaktivität hervorgerufene Energieverbrauch gemessen wird (zur Übersicht siehe Berman 1995). Folgen dieses Energieverbrauches, z. B. erhöhter Blutfluss oder Stoffwechselprodukte, lassen sich mit Verfahren wie der Szintigraphie, der Single-Photon-Emission-Computer-Tomography (SPECT), der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) sichtbar machen, da durch sie indirekt aktivierte Hirnregionen lokalisiert werden können (zur Übersicht siehe Bromm 2001). Der Nachteil dieser Verfahren ist jedoch, dass sie die Veränderungen erst mit zeitlicher Verzögerung messen, weshalb das zeitliche und räumliche Auflösungsvermögen dieser Verfahren beschränkt ist (Berman 1995). Für die vorliegende Studie wurde jedoch ein Verfahren gewählt, das die neuronale Aktivität in Echtzeit messen kann. Hierfür bieten sich nur die Magnetenzephalographie (MEG) und die Elektroenzephalographie (EEG) an. Mit ihnen können die Spuren der kortikalen Verarbeitung eines Schmerzreizes auf Millisekunden genau verfolgt werden. Auf diese Weise soll der Einfluss von Hydromorphon und Oxycodon auf jene kortikalen Strukturen untersucht werden, die für die Generierung der in der Schmerzforschung zur neurophysiologischen Objektivierung der Analgesie häufig benutzten späten Vertexkomponente verantwortlich sind. Die zugrunde liegende Quelle hat eine radiale Ausrichtung und kann daher mit dem MEG nur schwer nachgewiesen werden, da sich diese Methode vornehmlich für die Darstellung tangentialer und schädelnaher Stromflussrichtungen eignet. Das EEG hingegen erfasst insbesondere die Ströme radialer Komponenten die auch tief liegen können (zur Übersicht siehe Kuikka et al. 1996) und ist somit für diese Arbeit Methode der Wahl.

Es ist bekannt, dass die schmerzmodulative Wirkung von Morphinen über Opioidrezeptoren vermittelt wird. Als Opioidrezeptoren sind die folgenden Rezeptoren beschrieben: μ -Rezeptor, κ -Rezeptor und δ -Rezeptor. Sie vermitteln entsprechend ihrer peripheren und zentralen Lokalisation zentrale (d.h. spinale und supraspinale) und periphere Wirkungen (Martin 1976). Ihnen allen ist gemeinsam, dass sie bei Agonistenbesetzung zu einer zellulären Hyperpolarisation führen (siehe z.B. Knapp et al.

1995). Mit der Depression von zellulärer Aktivität im Schmerzhemmsystem, bedingt durch eine Hyperpolarisation der Zellmembranen, ist eine zentrale Analgesie und antinozizeptiver Schutz mit Reduktion von autonomen, endokrinen und somatischen Stressreaktionen verbunden. Das Schmerzerlebnis wird moduliert und Schmerzen werden toleriert.

Auf spinaler Ebene hemmen Opioide die aufsteigenden Schmerzbahnen, indem sie über den postsynaptischen Rezeptorkomplex eine Hyperpolarisation des Zweitneurons auslösen und somit die Weiterleitung nozizeptiver Signale unterdrücken (Willer 1985). Opioide erhöhen die Freisetzung zentraler Transmitter wie Serotonin und induzieren damit auch Analgesiewirkungen über das zentrale serotoninerge System (Grauer et al. 1992). Weiterhin aktivieren intraventrikuläre Opioide verschiedene zentrale, die Antinozizeption verarbeitende Relais, die in der angelsächsischen Literatur als DNIC (descending noxious inhibitory control) bezeichnet werden. Sie wirken über sogenannte Opioidrezeptoren hemmend auf Neurone, die den ebenfalls hemmenden Transmitter GABA (Gamma-Aminobuttersäure) ausschütten. Durch die Hemmung dieser hemmenden Neurone wird das System der absteigenden Schmerzhemmung (Manning et al. 1994), aktiviert. Dieses System (Abb. 4.1.) hat seinen Ursprung im Mittelhirn in der Umgebung des Aquädukts, der den dritten und vierten Hirnventrikel kanalartig verbindet. Das periaquäduktale Höhlengrau besteht aus Neuronen, die absteigend in die rostroventrale Medulla, RVM, hineinprojizieren. Dort beginnt der dorsolaterale Projektionstrakt, DLPT, der in die spinale Eintrittsebene hineinstrahlt und den nozizeptiven Eintritt hemmt (siehe z.B. Fields 1988). Die Neurone im periaquäduktalen Grau sind GABA-erg spontanaktiv, d.h. sie feuern dauernd auf die von ihnen kontrollierten RVM-Neurone; welche gehemmt sind und somit ihre eigenen Neurotransmitter, die körpereigenen Enkephaline, nicht ausschütten können. Dies bedeutet, dass der nozizeptive Eingang in das Rückenmark scharf ist und auf ein Schmerzsignal wartet. Wird nun ein Opioid von außen zugegeben, werden die PAG-Neurone gehemmt, die ihrerseits ihre Hemmung auf die RVM-Neurone nicht mehr ausüben können (Pan et al. 1990). Sie fangen an zu feuern und hemmen nun auf Eintrittsebene ins Rückenmark die Weitergabe einer Schmerzbotschaft (Fields et al. 1991). Vor allem auf diese Weise wirken Opioide schmerzlindernd.

Abb. 4.1.: Absteigendes Schmerzhemmsystem (Descending Noxious Inhibitory Control: DNIC)

Gezeigt ist der Einfluss des absteigenden Schmerzhemmsystems mit Ursprung im Mittelhirn (periaquäduktales Grau), das bereits auf der Ebene des Einganges ins Rückenmark die Umschaltung auf die Schmerzbahnen hemmend moduliert. Dieses System kann durch Morphingabe aktiviert werden und so auf der Eintrittsebene ins Rückenmark die Schmerzweiterleitung hemmen, also Schmerzen lindern.

Obgleich Morphin immer noch als „goldener Standard“ einer Schmerztherapie mit Opioiden angesehen wird, muss bezweifelt werden, ob es immer als das Mittel der ersten Wahl anzusehen ist. So werden den Metaboliten von Morphin nicht nur eine im Vergleich zum Morphin deutlich längere Eliminationshalbwertszeit attestiert, vielmehr ist es die besonders bei einer Langzeitanwendung von Morphin entstehende Akkumulation der Metaboliten, die zu toxischen Effekten, wie z.B. Hyperalgesien, Myokloni, Erbrechen und auch Krampfanfällen führen kann. Somit ist daran zu denken, dass bei stark ausgeprägten Nebenwirkungen und bei nachlassender Wirkung von Morphin ein Opioidwechsel auf synthetische Opioide, wie z.B. Oxycodon oder Hydromorphon indiziert sein kann (Bruera et al. 1995; de Stoutz et al. 1995). Als Grund für die positiven Effekte des Opioidrotatings werden unterschiedliche μ -Rezeptorisoformen diskutiert, wie sie bereits experimentell in genetisch transmutagenen Mäusen dargestellt werden konnten (Pan et al. 1999). Hydromorphon und Oxycodon besitzen auch nicht so sehr das dem Morphin immer noch anhaftende Stigma der Abhängigkeit, was die Compliance der Patienten bei einer regelmäßigen Opioideinnahme erhöht.

Hydromorphon ist ein semisynthetischer Morphinabkömmling mit fast 7- bis 8 mal höherer analgetischer Potenz (Mahler und Forrest 1975; Lawlor et al. 1997), höherer Lipophilie, schnellerem Wirkungsansatz, kürzerer Wirkungsdauer und weniger Nebenwirkungen 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 s.c.-Infusion bei schweren Schmerzzuständen, auch bei kachektischen und älteren Patienten und zur Coupierung von Durchbruchschmerzen beim sonst gut eingestellten Morphinpatienten.

Oxycodon ist ein semisynthetisches Opioid mit einer hohen oralen Bioverfügbarkeit. Bisher wurde sein Einsatz zur Linderung von Tumorschmerzen dadurch behindert, dass es nur in einer Form mit sehr kurzer Halbwertszeit zur Verfügung stand und deshalb alle vier Stunden verabreicht werden musste, was sich negativ auf die Compliance der Patienten auswirkte (Ferrell 1989). Seit wenigen Jahren stehen Varianten von Oxycodon mit weitaus längerer Halbwertszeit zur Verfügung, was es für die Klinik wesentlich attraktiver macht. Da die analgetische Wirkung dieser Substanz im Gegensatz zu anderen Opioiden sehr schnell eintritt, ist Oxycodon zur Coupierung von Durchbruchschmerzen, z.B. bei Tumorpatienten, sehr gut geeignet (Hagen und Babul 1997). Weiterhin hat Oxycodon einen

geringen First-pass-Effekt der Leber, d.h. nach oraler Aufnahme stehen bis zu 84% der ursprünglichen Wirkdosis im Organismus zur Verfügung. Von den für einen Opioidwechsel zur Verfügung stehenden Präparaten ist Oxycodon insofern von besonderer Bedeutung, weil dieses Präparat im Gegensatz zu Morphin und Hydromorphon praktisch keine pharmakologisch aktiven Metabolite bildet, was besonders für Patienten mit eingeschränkter Leber- und / oder Nierenfunktion von Bedeutung ist (Ross und Smith 1997).

Für das Experiment wurden zehn männliche gesunde Probanden im Alter von 23 bis 29 Jahren ausgewählt, die an jeweils zwei identischen Versuchstagen mit je fünf Reizblöcken (exklusive Habituationstag bzw. -block) teilnahmen. Mit Hilfe kurzer intrakutaner Elektroimpulse wurden schmerzewezierte Potentiale erzeugt, die durch einen Stromdipol im Gyrus Cinguli (GC) bezüglich Ort und Orientierung erklärt werden können (zur Übersicht siehe Scharein und Bromm 1998). Anhand dieses Dipols können die Veränderungen unter Medikation von Hydromorphon (2 mg, i.v.) und Oxycodon (13 mg, i.v.) objektiv untersucht werden. Ausgewertet wurden nur solche Versuchsblöcke, die bestimmten, in jahrelanger Erfahrung des Labors für Biomagnetometrie des Physiologischen Instituts der Universität Hamburg bewährten, Stabilitätskriterien genügten. Der Schmerzreiz erfolgte elektrisch über den Mittelfinger der nicht dominanten linken Hand. Aufgrund nicht erfüllter Stabilitätskriterien standen 4 der 20 Versuchstage nicht zur Verfügung. Die Daten der verbleibenden 16 Messtage wurden nach Artefaktbereinigung zur Quellenrekonstruktion dem Computerprogramm CURRY unterworfen. Die Quellenrekonstruktion wurde für den Zeitbereich 200-400 ms nach Reizapplikation durchgeführt, da zu dieser Zeit die schmerzinduzierte Aktivität im GC erwartet wurde. Das Programm errechnete die Lokalisation der Quellen in der individuellen Kortexanatomie. Anschließend wurden sie in den normierten stereotaktischen Raum nach Talairach (Talairach und Tournoux 1988) übertragen, um einen interindividuellen Vergleich zu ermöglichen. Weiterhin konnten die errechneten Quellen im individuellen MRT-Bild dargestellt werden, wobei zu erkennen war, dass sich alle lokalisierten Dipole im GC befinden. Der zusätzlich durchgeführte Vergleich der gewonnenen Daten mit den Koordinaten des Talairach-Atlas bestätigte die Lokalisation der Aktivität im GC.

Für alle post medikativen Blöcke konnte eine deutliche Abnahme der Dipolstärke sowohl unter der Medikation von Hydromorphon als auch Oxycodon im Vergleich zum jeweiligen

Prä-Block nachgewiesen werden. Um die Reduktion der Quellstärke zu objektivieren, wurden einseitig gepaarte t-Tests über die Blöcke gerechnet. Es zeigte sich, dass die Abnahme der Dipolstärke in jeweils drei der vier Blöcke unter beiden Medikamenten signifikant ist ($p < 0.05$). Die Wirkung unter Hydromorphon setzte etwas später ein, bei Oxycodon ließ sie etwas schneller nach, weshalb bei Hydromorphon der erste Block, bei Oxycodon der vierte Block knapp das Signifikanzniveau verpasste. Zusätzlich wurden die Effekte auf die mean-global-potential-power (MGPP) und das Pain-Rating mit Hilfe von einseitig gepaarten t-Tests auf Signifikanz geprüft. In diesen Parametern konnten in allen vier postmedikativen Blöcken signifikante Abnahmen sowohl unter Hydromorphon als auch Oxycodon nachgewiesen werden ($p < 0.05$). In Block Post2 ist unter beiden Medikamenten die maximale Wirkung eingetreten, was anhand der stärksten Reduktion der kortikalen Aktivität bzw. dem niedrigsten Pain-Rating in diesem Block zu erkennen ist. Ab Block Post3 trat eine allmähliche Erholung aller Messgrößen ein. Somit konnte gezeigt werden, dass die Aktivität in dem für das Schmerzerleben so wichtigen GC sowohl unter der Medikation von Hydromorphon als auch Oxycodon stark abnimmt. Diese Beobachtung deckt sich mit der Abnahme im subjektiven Schmerzempfinden der Probanden, welches sich in einer Verschiebung des Pain-Ratings in den nicht schmerzhaften Bereich widerspiegelte.

Oxycodon und Hydromorphon führten beide zu einer eindeutigen Reduktion der Schmerzwahrnehmung; es zeigte sich jedoch, dass Oxycodon in der Dipolstärke, der MGPP und dem Pain-Rating zu einer schnelleren und stärkeren Reduktion führte als Hydromorphon. Um die stärkere Wirkung von Oxycodon genauer zu untersuchen, wurden die Abnahmen in allen drei Parametern mit denen in den entsprechenden Blöcken nach Gabe von Hydromorphon mit Hilfe von einseitig gepaarten t-Tests verglichen. Sowohl für die MGPP als auch für das Pain-Rating konnte in den t-Tests eine signifikant stärkere Reduktion unter Oxycodon im Vergleich zu Hydromorphon in Block Post1 nachgewiesen werden ($p < 0.05$). Im Vergleich der Abnahme der Dipolstärke wirkte Oxycodon auch eindeutig stärker, verpasste aber knapp das Signifikanzniveau.

Es schließt sich die Frage an, worauf die schnellere und stärkere Wirkung von Oxycodon gegenüber von Hydromorphon beruht. Eine mögliche Erklärung liegt in der unterschiedlichen intrinsischen Aktivität der beiden Opiode an verschiedenen Opioidrezeptoren. Hydromorphon und Oxycodon sind beide volle Agonisten am μ -

Opioidrezeptor, wobei Oxycodon zusätzlich auch am κ -Rezeptor eine intrinsische Wirkung entfaltet. In dieser intrinsischen Aktivität von Oxycodon am κ -Rezeptor könnte eine Erklärung für den schnelleren Wirkungseintritt von Oxycodon gegenüber von Hydromorphon liegen (Ross und Smith 1997).

Für einen möglichst komplikationslosen Wechsel von einem Opioid zum anderen ist eine Äquivalenztabelle der einzelnen Pharmaka unerlässlich, um die richtige Einstiegsdosis abschätzen zu können. Selbstverständlich muss aber im weiteren Verlauf der Therapie die individuelle Dosis anhand der Klinik des Patienten titriert werden. Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchung erlauben den Schluss, dass die vorher in Tierversuchen als äquivalent ermittelte Dosis von Oxycodon (13 mg, i.v.) zu Hydromorphon (2 mg, i.v.) nicht ganz zutrifft, sondern dass Oxycodon in dieser Konzentration stärker wirkt als die Vergleichsmedikation Hydromorphon. Anhand der gewonnenen Daten im Humanversuch wäre eine Äquivalenzdosis von Hydromorphon (2 mg, i.v.) zu Oxycodon (10 mg, i.v.) sicher eher zutreffend.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sowohl Hydromorphon als auch Oxycodon hochpotente Analgetika sind. Dies konnte objektiv anhand der enormen Reduktion der kortikalen Aktivität über alle vier Blöcke unter beiden Medikamenten, sowohl in der MGPP als auch in der für die Schmerzbewertung so wichtigen Struktur des Gyrus Cinguli nachgewiesen werden. Auf subjektiver Ebene wurde dieses Ergebnis durch die ebenfalls signifikante Abnahme der Schmerzintensität der Probanden anhand des Pain-Ratings bestätigt. Weiterhin konnte bewiesen werden, dass die Wirkung unter Oxycodon nicht nur schneller einsetzt, sondern bei den hier eingesetzten Konzentrationen auch signifikant stärker ist als unter Hydromorphon.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die schmerzmodulative Wirkung von Hydromorphon bzw. Oxycodon auf schmerzevozierte kortikale Aktivitäten jeweils vor und nach Gabe von Hydromorphon bzw. Oxycodon im Humanexperiment untersucht. Hauptaugenmerk dieser Studie gilt der Positivität P250, deren Amplitude entscheidend von der Schmerzhaftigkeit der Reize abhängt. Entsprechend reduzieren wirksame Analgetika die Amplitude der Positivität P250 signifikant, in hoher Korrelation mit der Linderung der induzierten Schmerzen; dadurch ist ein quantitativer Vergleich der Wirkstärke von analgetisch wirksamen Substanzen möglich. Der Generator der Positivität P250 nach schmerzhafter Reizung wurde im Gyrus Cinguli lokalisiert. Dieser gehört zum limbischen System und ist aufgrund seiner hohen Dichte an Opioidrezeptoren und seiner Kontrollfunktion innerhalb der Schmerzverarbeitung durch das absteigende Schmerzhemmsystem (DNIC) für diese Studie von besonderer Bedeutung.

Die beiden semisynthetischen Morphinderivate Hydromorphon und Oxycodon wurden bisher nicht im Humanversuch hinsichtlich ihrer Wirkstärke und ihres Wirkortes miteinander verglichen. Diese Studie untersucht die schmerzhemmende Wirkung der beiden Medikamente sowohl auf objektiver als auch auf subjektiver Messebene. Die Messung der Ergebnisse auf objektiver Ebene erfolgte in Echtzeit mit Hilfe eines 61 Kanal EEGs. Das subjektive Schmerzempfinden wurde anhand einer Analogskala vom Probanden selbst angegeben.

Der Schmerz wurde experimentell durch intrakutane Stimulation des Mittelfingers der nicht-dominanten Hand induziert. Der ausgewertete EEG-Datensatz beruht auf der Messung von zehn Probanden, die jeweils an zwei Sitzungen (Hydromorphon (2 mg, i.v.) / Oxycodon (13 mg, i.v.)) mit je einem Untersuchungsblock à 80 Einzelreizen vor und vier weiteren nach Medikation teilnahmen; so konnte ein Postmedikationsintervall von ca. 160 min ausgewertet werden. Die gemessenen Daten wurden mit Hilfe des Programms CURRY® zur Identifizierung von Hirnquellen durch Dipolrekonstruktion ausgewertet. Dieses Verfahren erlaubt eine Lokalisation der kortikalen Generatoren für den über den Kopf gemessenen Stromfluss, berechnet in der individuellen Hirnmorphologie, die für jeden Probanden durch eine Kernspinuntersuchung vorlag. Die durch die dipolrekon-

struktorische Auswertung gewonnenen Lokalisierungen entsprechen den in der Literatur beschriebenen Werten der Gyrus Cinguli Lokalisation.

Es konnte gezeigt werden, dass sowohl Hydromorphon als auch Oxycodon hochpotente Analgetika sind, die beide massiv die schmerzreizevozierte Gyrus Cinguli Aktivität und die subjektive Schmerzwahrnehmung in jedem Probanden reduzierten. Dies wurde objektiv anhand der starken Reduktion der kortikalen Aktivität und subjektiv an der ebenfalls signifikanten Abnahme des Pain-Ratings bewiesen. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Wirkung unter Oxycodon schneller einsetzt und bei den hier verwendeten Konzentrationen auch signifikant stärker ist als unter Hydromorphon, was durch eine signifikant stärkere Abnahme der Gehirnaktivität und des Schmerzempfindens im ersten postmedikativen Block unter Oxycodon gegenüber Hydromorphon bewiesen werden konnte. Diese Tatsache erlaubt den Schluss, dass die vorher in Tierversuchen als äquivalent ermittelte Dosis von Oxycodon (13 mg, i.v.) zu Hydromorphon (2 mg, i.v.) nicht ganz zutrifft und auf Oxycodon (10 mg, i.v.) korrigiert werden sollte.

7. Literaturverzeichnis

Berman J (1995),

Imaging pain in humans.

Br. J. Anaesth.;75(2): 209-16.

Bromm B (1985),

Modern techniques to measure pain in healthy man.

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

Bromm B (2001),

Brain images of pain.

News Physiol. Sci.;16: 244-249.

Bromm B (2003),

The involvement of the posterior cingulate gyrus in phasic pain processing of humans.

Neurosci. Let.; 361: 245-249.

Bromm B, 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, Treede RD (1987),

Pain related cerebral potentials: late and ultralate components.

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

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

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

Progr. in Brain Res., Vol. 129.

Fields HL (1988),

Sources of variability in the sensation of pain.

Pain 33: 195-200.

Fields HL, Heinricher MM, Mason P (1991),
Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits.
Annual Rev. of Neurosci. 14: 219-245.

Fuchs M, Drenckhahn R, Wischmann HA, 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.

Grauer SM, Tao R, Auerbach SB (1992),
Morphine induces an increase in extracellular serotonin in the rat diencephalon.
Brain Res. 599(2): 277-282.

Hagen NA und 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.

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.

Igelmann H (2006)

Opioide modulieren die sensorisch-epikritische Schmerzverarbeitung:

Magnetenzephalographische Untersuchung zu Oxycodon und Hydromorphon.

Dissertation, medizinische Fakultät Hamburg.

Jones AKP, Luthra SJ, Maziere B, Pike VW, Crouzel C, Syrota A (1988),

Regional cerebral opioid receptor studies with diprenorphine in normal volunteers.

J. Neurosci. Meth., 23: 121-129.

Katcher J and Walsh D (1999),

Opioid induced itching: morphine sulfate and hydromorphone hydrochloride.

J. Pain Symp. Manage 17/1-2:79-85.

Knapp RJ, Malatynska E, Collins N (1995),

Molecular biology and pharmacology of cloned opioid receptors.

FASEB J 9(7): 516—525.

Kuikka JT, Belliveau JW, Hari R (1996),

Future of functional brain imaging.

Eur. J. Nucl. Med.;23(7): 737-740.

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.

Mahler DL, Forrest WH (1975),

Relative analgesic potencies of morphine and hydromorphone in postoperative pain.

Anesthesiol. 42:602-607.

Martin WR, Eades GG, Thompson JA, Huppler ER, Gilbert PE (1976),
The effects of morphine and naorphine-like drugs in the non-dependant and morphine-
dependant chronic spinal dog.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 197: 517-532.

Melzack R, Casey KL (1967),
Localised temperature changes evoked in the brain by somatic stimulation.
Exp. Neurol. 17-3: 276-292.

Manning BH, Morgan MJ, Franklin KBJ (1994),
Morphine analgesia in the formalin test: evidence for forebrain and midbrain sites of
action.
Neurosci. 63: 289-294.

Pan ZZ, Williams JT, Osborne PB (1990),
Opioid actions on single nucleus raphe magnujs neurons from rat and guinea-pig in vitro.
J. of Physiol. (London) 427: 519-532.

Peters MJ, de Munck JC (1991),
The Influence of Model Parameters on the Inverse Solution based on MEGs and EEGs.
Act. Otolaryngol., Stockholm, Suppl. 491: 61-69.

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

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, 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 Sympt. Manage 18/4:271-279.

Scharein E, Bromm B (1998),

The intracutaneous pain model in the assessment of analgesic efficacy.

Pain Rev. 5:216-246.

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.

de Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M (1995),

Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients.

J. Pain Sympt. Manage; 10: 378-384.

Talairach J, 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, Bushnell MC, Duncan GH (1991),

Multiple representations of pain in human cerebral cortex.

Science, 251(4999): 1355-1358.

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.

Treede RD, Meier W, Kunze K, 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.

Wagner M (1995),

CURRY Bedienungsanleitung V99p37, Phillips Hamburg.

Willer JC (1985),

Studies on pain. Effects of morphine on a spinal nociceptive flexion reflex and related pain
sensation in man.

Brain Res.;331(1):105-114.

Williams JT (1997),

The painless synergism of aspirin and opium.

Nature 390: 557.

Ytterberg SR, Mahowald ML, Woods SR (1998),

Codeine and oxycodone use in patients with chronic rheumatic disease pain.

Arthritis Rheum. 41/9: 1603-1612.

8. Anhang

Dargestellt sind zu jedem Probanden die Dipollokalisierungen im Gyurs Cinguli, die den Stabilitätskriterien (siehe Methode) genügen. Gezeigt sind jeweils die prä- und postmedikative Lokalisation, wobei die Größe des Pfeils mit der Stärke des Dipols korreliert. tp gibt den Zeitpunkt der Lokalisierung nach dem Schmerzreiz an.

HYDROMORPHON

PRÄ

E: 4.10 POST2

E: 3.64



tp = 262ms; Prob. 01

OXYCODON

PRÄ

E: 3.69 POST2

E: 1.01



tp = 210ms; Prob. 02

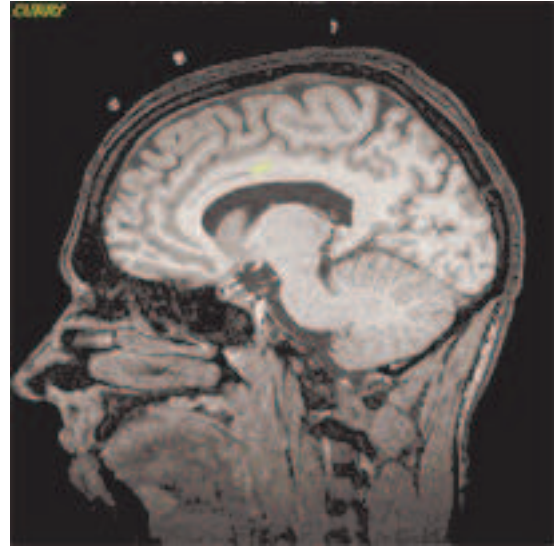
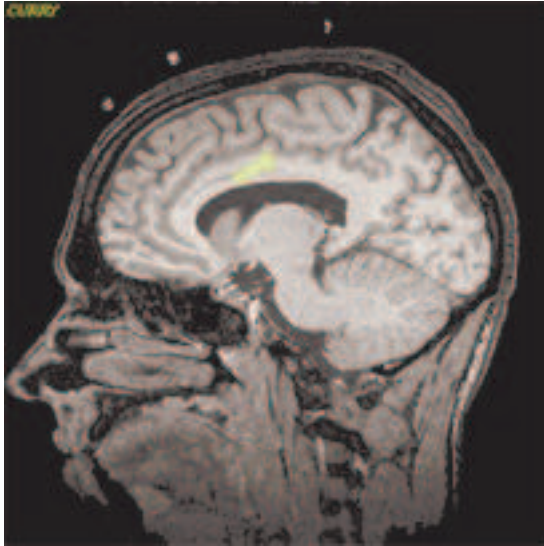
HYDROMORPHON

PRÄ

E: 3.58

POST2

E: 3.76



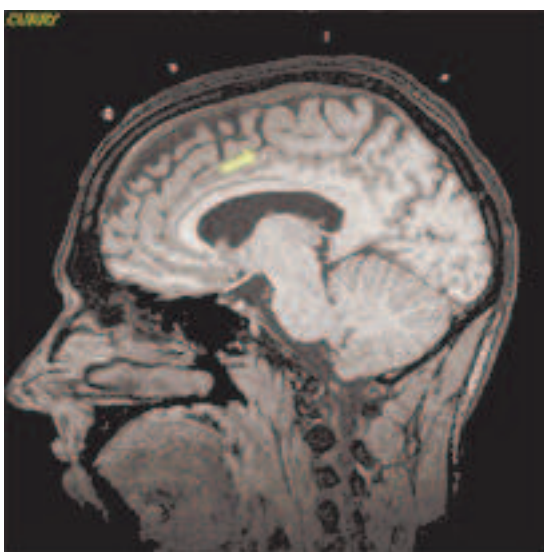
OXYCODON

PRÄ

E: 5.33

POST2

E: 2.96



tp = 220ms; Prob. 03

HYDROMORPHON

PRÄ

E: 3.70

POST2

E: 1.83



OXYCODON

PRÄ

E: 4.04

POST2

E: 1.18



tp = 210ms; Prob. 04

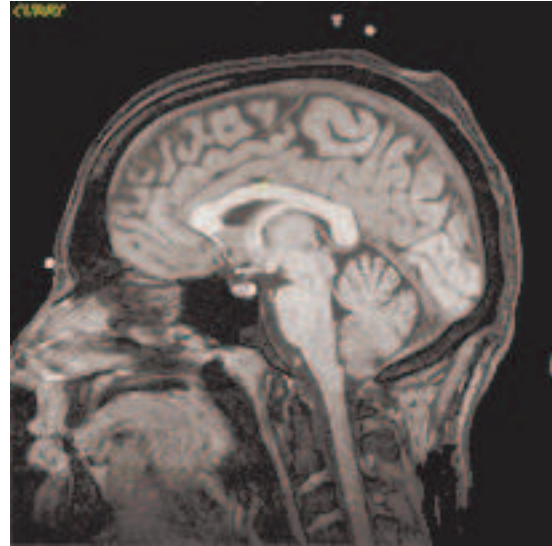
HYDROMORPHON

PRÄ

E: 5.61

POST2

E: 4.63



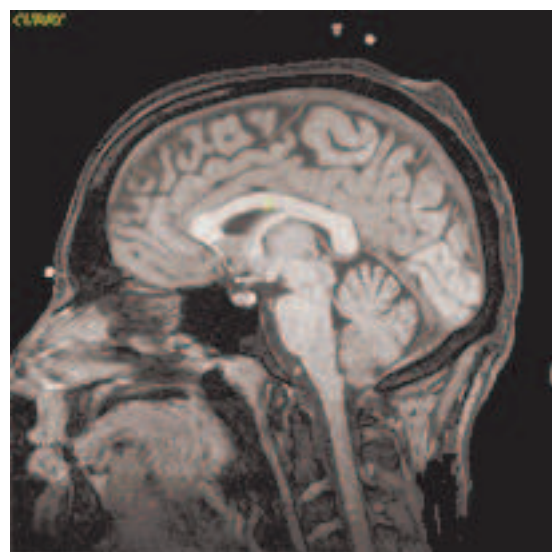
OXYCODON

PRÄ

E: 5.64

POST2

E: 4.86



tp = 295ms; Prob. 05

HYDROMORPHON

PRÄ

E: 4.86

POST2

E: 2.67



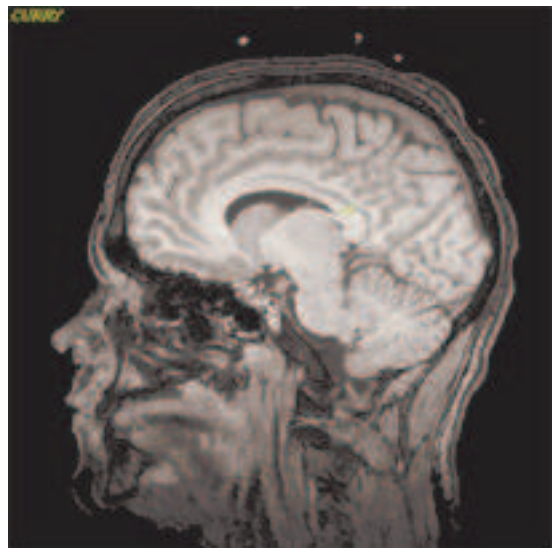
tp = 238ms; Prob. 06

HYDROMORPHON

PRÄ

E: 3.88 POST2

E: 1.35



tp = 302ms; Prob. 07

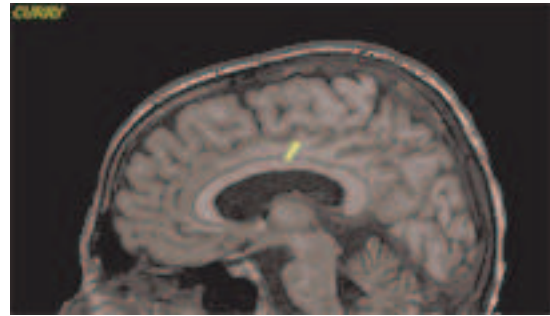
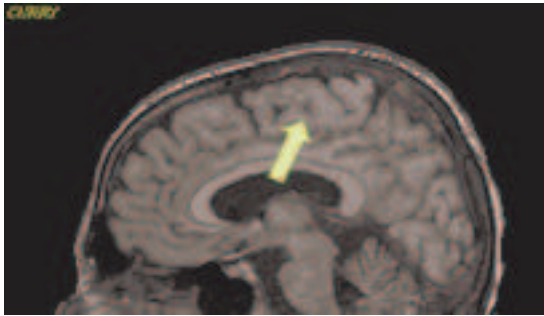
HYDROMORPHON

PRÄ

E: 4.46

POST2

E: 3.95



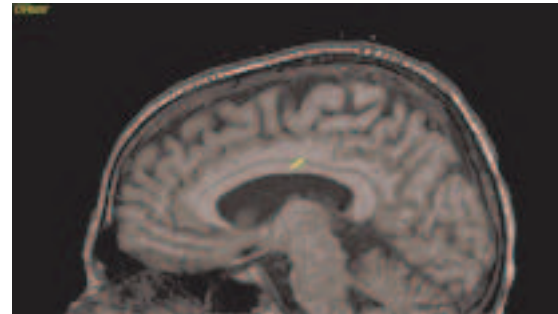
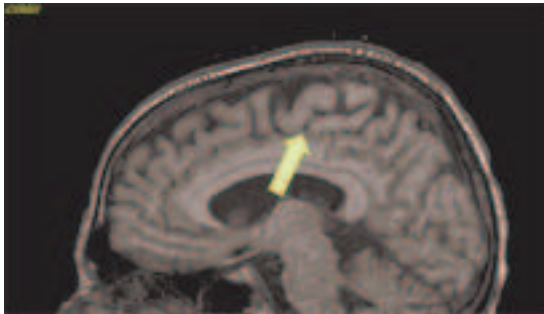
OXYCODON

PRÄ

E: 4.30

POST2

E: 3.48



tp = 250ms; Prob. 08

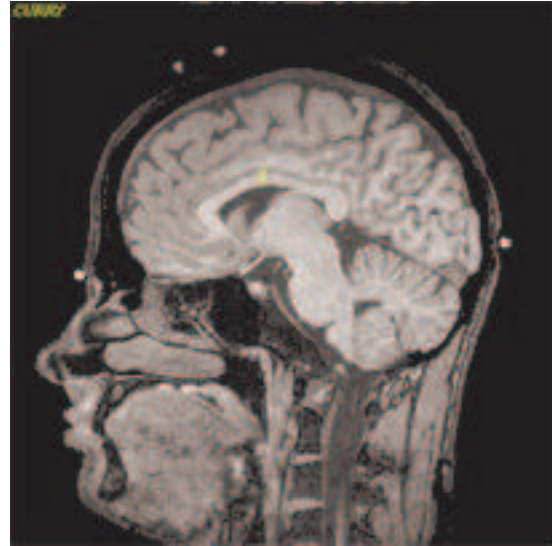
HYDROMORPHON

PRÄ

E: 4.99

POST2

E: 4.73



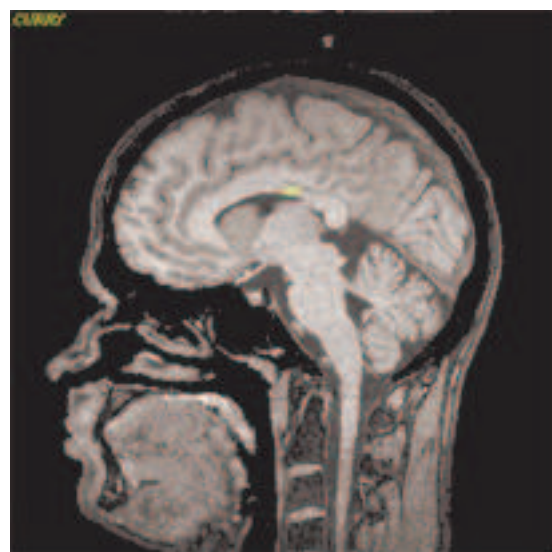
OXYCODON

PRÄ

E: 5.56

POST2

E: 4.28



tp = 255ms; Prob. 09

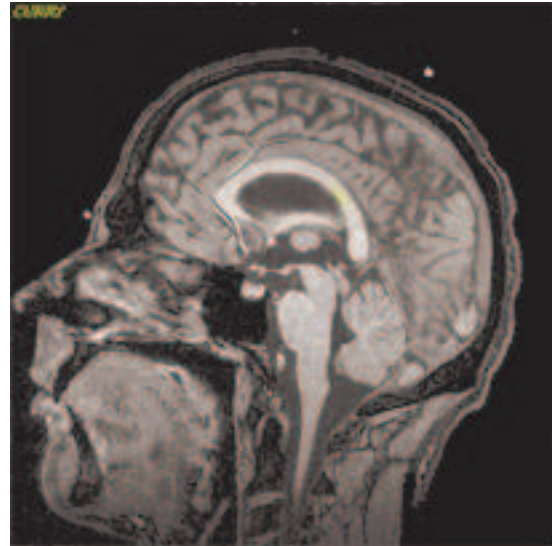
HYDROMORPHON

PRÄ

E: 3.49

POST2

E: 0.80



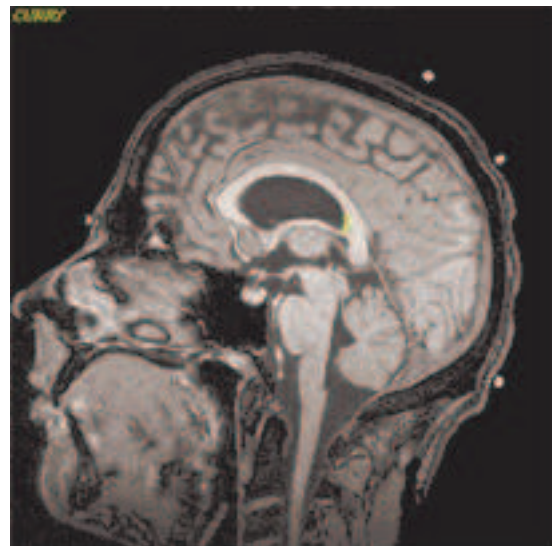
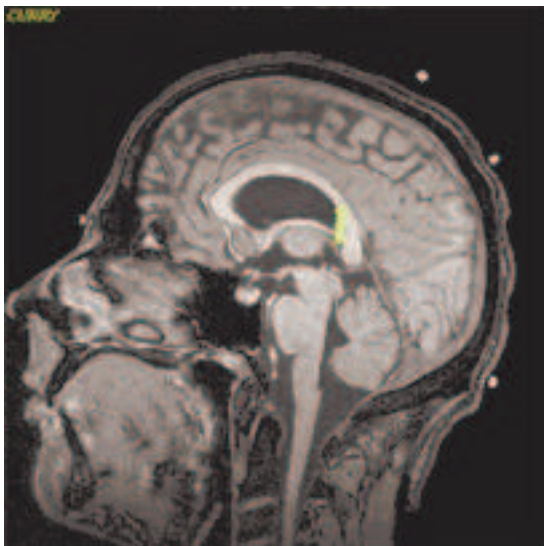
OXYCODON

PRÄ

E: 4.36

POST2

E: 1.25



tp = 245ms; Prob. 10

8. 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 02. Januar 2006

Lebenslauf

Sebastian Kopp

Ahrensburger Weg 72
22359 Hamburg

Geburtsdatum/ -ort	07. August 1978 in Hamburg
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig

Ausbildungsweg

Walddörfer Gymnasium, Hamburg	Juli 1998 Abitur mit der Note 1,2
-------------------------------	-----------------------------------

Zivildienst	September 1998 – Oktober 1999
-------------	-------------------------------

Universität Hamburg	Dezember 2005 drittes Staatsexamen mit der Note 1,0
---------------------	--

Publikationen

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

Objektiver Nachweis der Wirkstärke von Oxycodon versus Hydromorphon-
Der Schmerz: PO 13.2, 2003

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

Analgesic potency of the opioids Hydromorphone and Oxycodone. An MRI-based
EEG / MEG brain source analysis study.

10th World Congress on Pain, San Diego, CA, USA, August 17-22, 2002, Poster

S. Kopp, R. Zimmermann, E. Scharein, B. Bromm

Kortikale Verarbeitung von Schmerzreizen unter dem Einfluss der Opiode
Hydromorphon / Oxycodon: Eine Studie mittels MEG und EEG.

VII. Physiologentreffen im Ostseeraum, Kiel, 2002, Vortrag

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

Coordinate System Test-

*12th International Conference on Biomagnetism, Biomag 2002, Helsinki, Finnland,
August 13-17, 2002, Paper, P.98*

Hamburg, den 02.01.2006

Sebastian Kopp

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.

Meinen Eltern danke ich für Ihre Mühe beim Korrekturlesen.