Aus dem Institut für Neurophysiologie und Pathophysiologie

Direktor (em.): Prof. Dr. med. Dr. rer.nat. Burkhart Bromm

Universitätsklinikum Hamburg – Eppendorf

Universität Hamburg

Einfluss von Clonidin auf die schmerzevozierte Aktivität des sekundären somatosensorischen Kortex

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

Michael Hauck
aus Oldenburg in Oldenburg

Hamburg 2002

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 29. August 2003

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Dekan: Prof. Dr. Rolf A.K. Stahl

Referent: Prof. Dr. Dr. B. Bromm

Koreferent: Prof. Dr. A. Engel

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 1

2. Methodik 4

2.1 Probanden 4

2.2 Versuchsablauf 6

2.3 Clonidin 8

2.4 Schmerzmodell 9

2.5 MEG Messung 11

2.5.1 Datenerfassung 11

2.5.2 Datenbehandlung 13

2.5.3 Koordinatensysteme 14

2.6 Auswertung und Statistik 16

2.6.1 Latenzzeitbestimmung 16

2.6.2 Quellenrekonstruktion 17

2.6.3 Stabilitätskriterien 18

2.6.4 Statistik 19

3. Ergebnisse 20

3.1 Einzelfallvorstellung 20

3.2 Ergebnisse aller Probanden 33

4. Diskussion 44

5. Zusammenfassung 50

6. Literaturverzeichnis 51

7. Anhang 62

9. Lebenslauf 74

10. Danksagung 75

11. Erklärung 76

1. Einleitung

Schmerz hat viele perzeptive Komponenten. Zu ihnen zählen sensorische, kognitive und affektive Teilaspekte (Melzack und Casey, 1968), die dem lateralen oder dem medialen Schmerzsystem zugeordnet werden. Teilweise gelingt es, den einzelnen Schmerzkomponenten unterschiedliche 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 und dem lateralen Schmerzsystem zugeordnet werden. Der Gyrus cinguli andererseits ist für das kognitive und affektive Schmerzerleben bedeutsam und zusammen mit medialem Thalamus und präfrontalem Kortex dem medialen Schmerzsystem zugeordnet. Dennoch gibt es nur wenige experimentelle Belege für die Rolle des SII-Kortex bei der Schmerzverarbeitung des Menschen (zur Übersicht siehe Kakigi, 2000). Aktivitäten im SII-Kortex wurden elektrophysiologisch erstmals von Adrian (1941) in Katzenhirnen nachgewiesen und das Wissen über die Funktion des SII-Kortex beruht im Wesentlichen auf Erkenntnissen tierexperimenteller Studien, vor allem über den Tastsinn (Burton et al., 1982).

Im Gegensatz zum SI-Kortex, dessen Zustrom über radial zur Kopfkonvexität angeordnete thalamokortikale Bahnen erfolgt, ist die Untersuchung des SII-Kortex durch die in der Neurologie etablierte Methode somatosensorisch evozierter Potentiale (SEP) im Elektroenzephalogramm (EEG) schwierig. Mit Einführung des Magnetenzephalogramms (MEG) sind diese Aktivitäten deutlich besser untersuchbar, da die Generatoren elektrischer Aktivitäten in SII aufgrund der Zytoarchitektonik eine für diese Methode günstige Stromflussrichtung tangential zur Schädelkalotte produzieren. Des Weiteren hat das MEG eine sehr hohe räumliche Auflösung für oberflächliche Kortexstrukturen (Hillebrand und Barnes, 2002). In der Tat konnte durch Einführung des MEG erstmals der SII-Kortex beim Menschen nichtinvasiv dargestellt werden (siehe z.B. Hari et al., 1983). Im Gegensatz zur Positron-Emissions-Tomographie (PET) oder dem funktionellen Kernspin-Resonanz-Imaging (fMRI) wird mit dem MEG die direkte elektrische Aktivierung des Kortex über die

magnetischen Felder erfasst. PET und fMRI hingegen messen bekanntlich die Hirnaktivität indirekt über Blutfluss- oder Metabolisierungsantworten nach Reizung.

Je nach Reizort und Reizmodalität wurden zu Beginn der systematischen Untersuchungen des SII-Kortex im MEG nach Schmerzreizen bilaterale Aktivierungen unterschiedlicher Latenzzeiten zwischen 90 und 150 ms gefunden (Hari et al., 1983; Howland et al., 1995; Bromm et al., 1996; zur Übersicht siehe Bromm und Lorenz, 1998). Gleichzeitig wurde deutlich, dass die SII-Aktivitäten erheblich von der Vigilanz und Aufmerksamkeit (Arousal) des Probanden abhängen (Bromm et al., 2000; Hämäiläinen et al., 2000; Nakamura et. al., 2002). In der vorliegenden Arbeit geht es darum, Aktivitäten des SII-Kortex mit der Methode der Dipolrekonstruktion vor und nach Medikation des Antihypertensivums Clonidin zu untersuchen. Bei Clonidin handelt es sich um einen $\alpha 2$-Agonisten, der zusätzlich eine sedierende und antinozizeptive Wirkung aufweist. In der vorliegenden Arbeit soll mit Hilfe magnetenzephalographischer Messungen geklärt werden, wie sich diese zentralnervösen Wirkungen von Clonidin in den Zentren kortikaler Schmerzverarbeitung, insbesondere in SII manifestieren.

Zur experimentellen Schmerzinduktion beim Humanversuch wurde das intrakutane Schmerzmodell nach Bromm und Meier (1984; siehe auch Scharein und Bromm, 1998) verwendet, das sich besonders als quantitatives Verfahren zum Nachweis von Analgetikawirkungen bewährt hat. Hauptaugenmerk dieser Studien galt bislang der Positivität P250, die im EEG über der Vertexposition (Cz) nach schmerzhaften Intrakutanreizen ausgelöst und deren Amplitude in Abhängigkeit von der Stärke eines Analgetikums gedämpft wird. Sedierende Einflüsse ließen sich hingegen in der vorausgehenden Negativität N150 und vor allem durch die Reduktion der Alphaaktivität (8-13 Hz) des spontan aktiven EEGs objektivieren. Die Dipolrekonstruktion belegt den Gyrus cinguli als Generator der P250, so dass mit diesem Potential am ehesten Analgetika bezüglich der kognitiven und effektiven Wirkung auf das Schmerzerleben beurteilt werden können (Bromm et al., 2000). Die bilateralen Aktivierungen der sekundären Assoziationsareale des Parietalkortex, die zur Generierung der vorausgehenden Negativität N150 beitragen, bilden hingegen vornehmlich die sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente. Der Zustrom aus

dem spezifischen lateralen Thalamus wird ganz bedeutend durch aszendierende retikulo-thalamische Bahnen moduliert, die das Arousal-Niveau nach Schmerzreizen steigern. Nach Llinas (1998) spielt die Kopplung von unspezifischen und spezifischen thalamo-kortikalen Projektionen eine wichtige Rolle für die bewusste Wahrnehmung von Reizen. Daraus lässt sich folgern, dass der SII-Kortex nicht nur vom sensorischen Input, sondern auch vom Arousal-Niveau abhängt. In der vorliegenden Arbeit soll durch Dipolrekonstruktion vom Vielkanal-MEG geklärt werden, ob Clonidin spezifisch antinozizeptiv, oder durch unspezifische Dämpfung des Arousal-Niveaus die im Schmerzmodell ausgelöste SII-Aktivität abschwächt.

2. Methodik

Die vorliegenden Daten wurden in einer Gemeinschaftsstudie mit der Universitätsklinik für Anästhesiologie im Institut für Neuro- und Sinnesphysiologie des Universitätskrankenhauses Eppendorf erhoben. Es wurde an zwei Versuchstagen die Wirkung von Clonidin in verschiedenen Konzentrationen untersucht und an zwei weiteren die von Ketamin. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich ausschließlich mit dem Clonidin-Versuchsteil.

2.1 Probanden

Nach Begutachtung durch die Ethikkommission der Hamburger Ärztekammer und einer ärztlichen Voruntersuchung nahmen an der Studie insgesamt 7 gesunde männliche Versuchspersonen im Alter von 22-29 Jahren (Mittel 26 +/- 3 Jahre) teil. Die durchschnittliche Körpergröße betrug 183 cm (+/- 7cm) bei einem Durchschnittsgewicht von 76 kg (+/- 5 kg). Insgesamt wurden sechs Rechtshänder und ein Linkshänder untersucht (Tab. I). Jeder Proband nahm an vier Sitzungen im Abstand von je einer Woche teil. In den ersten beiden Sitzungen wurde Ketamin und während der letzten beiden Clonidin gegeben. Die vorliegende Arbeit wertet die Daten der Versuche aus, bei denen Clonidin-Dosen zu jeweils 1.5 µg/kg Körpergewicht bzw. 3.0 µg/kg Körpergewicht appliziert wurden. Die Gabe von Clonidin wurde randomisiert im Sinne eines doubleblind-repeated-measures-design. Die verschiedenen Messtage waren in ihrem Ablauf identisch. Zusätzlich zu MEG und EEG wurden Blutdruck, Blutoxigenierungsgrad und Herzfrequenz mit einem speziellen Narkosegerät (Titus, Fa. Dräger) aufgezeichnet.

Probanden	*Alter*	*Größe*	*Gewicht*	*Clonidin*
SH	23	187	79	1,5 und 3,0 µg / kg
SK	27	188	67	1,5 und 3,0 µg / kg
AM	28	187	75	1,5 und 3,0 µg / kg
MP	29	184	83	1,5 und 3,0 µg / kg
SS	28	179	81	1,5 und 3,0 µg / kg
GW	27	185	75	1,5 und 3,0 µg / kg
(AP)*	26	169	73	1,5 und 3,0 µg / kg

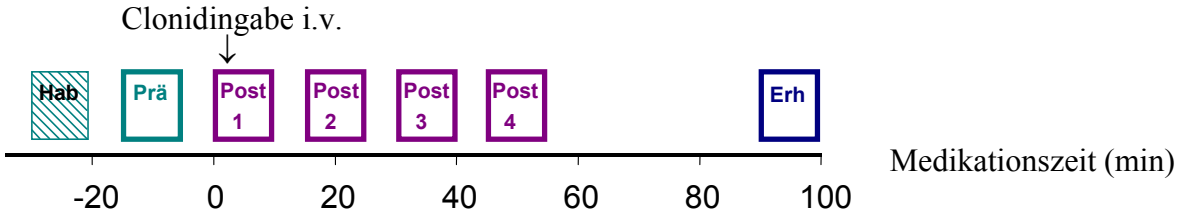
Tabelle I: Das Probandenkollektiv.

Größe und Gewicht der Probanden.

*) Der Proband AP wurde wegen schlechter Signalqualität in der Auswertung nicht berücksichtigt.

2.2 Versuchsablauf

Insgesamt wurden pro Untersuchungstag acht Versuchsblöcke mit jeweils 80 Einzelreizen (trials) aufgezeichnet (Abb.1). Bei dem ersten Reizblock (Hab) handelte es sich um einen Habituationsblock, der in der weiteren Auswertung keine Berücksichtigung fand, da er nur dazu diente, den Probanden an die Untersuchungssituation zu gewöhnen. Der zweite Block (Prä) definierte die Normalsituation vor Medikation und diente als Referenz für die folgenden vier Postmedikationsblöcke. Nach den ersten zehn Reizen des dritten Reizblocks (Post 1) wurde Clonidin intravenös durch eine außerhalb der Messkammer befindliche Infusionspumpe (Fa. Braun) über einen Schlauch appliziert. Nach den weiteren Postmedikations-Reizblöcken (Post 2 bis Post 4) folgte eine 30-minütige Pause, in der die Probanden aufstehen und sich bewegen konnten. Der anschließende letzte Reizblock (Erh) diente zum Nachweis der vollständigen Wiederherstellung des Normalzustandes.



<u>Abbildung 1:</u> Untersuchungsablauf.

Die 20-minütigen Versuchsblöcke sind über die gesamte Zeit des Experimentes dargestellt. Zum Zeitpunkt 0 wurde Clonidin intravenös appliziert. Nach dem Post-medikations-Reizblock 4 folgte eine Messpause von ca. 30 Minuten mit dem nachfolgenden Erholungsblock (Erh).

2.3 Clonidin

Clonidin ist ein α2-Adrenorezeptoragonist, der seit 20 Jahren im klinischen Alltag eingesetzt wird und hauptsächlich sympatholytische Eigenschaften hat. Die Aktivierung von α2-Adrenorezeptoren, die sowohl im zentralen und peripheren Nervensystem auf prä- und postsynaptischer Membranseite vorhanden sind, bewirkt eine Verminderung der Noradrenalinausschüttung und somit eine Inhibition des sympathischen Nervensystems. Entsprechend resultieren nach einer Clonidingabe Sympatholyse, Hypotension, Bradykardie und Mundtrockenheit, aber auch Analgesie und Sedation (zur Übersicht siehe Striebel et al., 1993). Ursprünglich wurde Clonidin zur Senkung eines Hypertonus eingesetzt, hatte aber für Patienten unerwünschte sedierende Nebenwirkungen. Es konnte in verschiedenen Humanstudien gezeigt werden, dass Clonidin aufmerksamkeits- und vigilanzsenkende Effekte hat (Clark et al., 1986; Coull et al., 1995; Bischoff et al., 2000; Coull et al., 2000). Diese könnten auf einer verminderten Aktivierung des noradrenergen Locus coeruleus Systems beruhen, dem eine wichtige Rolle in kognitiven Prozessen, wie Gedächtnis, Lernen und Aufmerksamkeit, zugesprochen wird (Aston-Jones et al., 1991; Coull et al., 1994).

Eine für diese Studie besonders wichtige Eigenschaft von Clonidin betrifft dessen vielfach diskutierte direkt antinozizeptive Wirkung. Wenngleich der Wirkungsmechanismus noch umstritten ist, wird Clonidin z.B. mit Erfolg bei schwer behandelbaren neuropathischen Schmerzen von Krebspatienten oder bei akuten postoperativen Schmerzen intrathekal oder epidural, also durch Umgehung der Bluthirnschranke, appliziert (Eisenach et al., 2000; Kanui et al., 1993; zur Übersicht siehe Bischoff und Kochs, 1993). So wird möglicherweise durch direkte Aktivierung von spinalen α2-Adrenorezeptoren (Pertovaara et al., 1994) oder einer Aktivierung des Nukleus Raphe, der dem absteigenden schmerzinhibitorischen System zugehörig ist (Tsuruoka und Willis, 1996; Kanda et al., 1999), eine Antinozizeption durch Clonidin erreicht. Systemisch appliziertes Clonidin hat dagegen eine geringere antinozizeptive Wirkung, wobei dann der sedierende Nebeneffekt des Clonidins überwiegt (Bernard et al., 1995; Hao et al., 1996; Eisenach et al., 1998). Pharmakokinetisch ist Clonidin bei intravenöser Gabe durch eine Eliminations-

halbwertszeit von sechs bis 24 Stunden charakterisiert und besitzt eine langsame Dosis-Wirkungs-Beziehung (Rudd und Blaschke, 1985), wobei die Konzentrationen in der Zerebrospinalflüssigkeit vermutlich nur sehr gering sind (Gordh und Hartvig, 1986).

In der vorliegenden Studie wurden zwei unterschiedliche Dosierungen von Clonidin intravenös appliziert. Sie wurden an das jeweilige Gewicht der Probanden angepasst, indem jeweils 1,5 µg bzw. 3,0 µg Clonidin pro kg Körpergewicht (1,5 µg/kg bzw. 3,0 µg/kg) injiziert wurden. Es galt herauszufinden, ob sich die beiden Konzentrationen in ihrer Wirkstärke oder Wirkungsdauer unterschieden.

2.4 Schmerzmodell

Zur Schmerzreizung wurde der elektrische Reiz nach der Methode von Bromm und Meier (1984) verwendet. Hier wurde die Reizkathode am Mittelfinger der nicht-dominanten Hand angebracht. Mit Hilfe eines kleinen Rosettenbohrers wurde zunächst die verhornte epidermale Schicht der Haut entfernt, um die Elektrode intrakutan zu platzieren. Nach Bestimmung der Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen wurde mit deutlich schmerzhaften Einzelreizen stimuliert. Die Reizstärke betrug das 2- bis 3-fache der individuellen Schmerzschwelle. Die Probanden erhielten 60 Einzelreize mit einem randomisierten Abstand von 8 bis 10 Sekunden. Die Verwendung der variablen Interstimulusintervalle diente dazu, die Vigilanz der Probanden zu stabilisieren. 3,5 Sekunden nach dem Schmerzreiz folgte ein Tonsignal, woraufhin die subjektive Schmerzintensität (pain rating) auf einer Analogskala von 0 bis 10 angegeben werden sollte, wobei der Wert 0 als „keine Empfindung“, der Wert 1 als „gerade spürbar“, ab Wert 4 als „eben schmerzhaft“ und der Wert 10 als „nicht tolerierbarer Schmerz“ festgelegt wurde (Tab. II). Dem Wert 4 ist besondere Bedeutung beizumessen, da hier der Proband angehalten war, die induzierte Empfindung als „eindeutig schmerzhaft“ zu skalieren. Diese Schwellen-Schmerzempfindung entsprach etwa der, die beim ruckweisen Ziehen an einem Haar auftritt. Die Werte 9 und 10 der visuellen Analogskala (VAS) 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 II: Analogskala der Schmerzskalierungen.

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

2.5 MEG Messung

2.5.1 Datenerfassung

Das MEG wurde mittels eines Biomagnetometers der Firma Philips aufgezeichnet, das insgesamt 31 Gradiometer erster Ordnung enthält. Der Messkopf des MEG wurde bei den Probanden über der kontralateral zur Reizseite gelegenen Hirnhemisphäre positioniert, um die Signale des SII-Kortex ideal zu erfassen. Die magnetischen Felder, die bei Hirnaktivität entstehen, sind zwar enorm klein (sie liegen im Femtotesla-Bereich; fT), können aber mit Hilfe der Supraconducting Quantum Interference Devices (SQUID) dennoch gemessen werden. SQUID nutzt die Technik der Supraleitung aus, die bei extrem niedrigen Temperaturen der Sensoren auch sehr kleine Magnetfelder erfassen kann. Zusätzlich wurde ein 31-Kanal-Elektroenzephalogramm (EEG) erfasst, das nicht Gegenstand dieser Arbeit ist, im Diskussionsteil allerdings mit einbezogen wird. Die hier ausgewertete MEG-Messung eignet sich jedoch besonders gut für die Darstellung der Aktivität in SII aufgrund der oberflächlichen und tangentialen Lage der aktivierten Generatoren, wie in der Einleitung bereits beschrieben.

Die MEG-Signale wurden in einem Frequenzbereich von 0.3 bis 100 Hz mit Hilfe von 16-bit-A/D-Wandlern mit einer Samplefrequenz von 200 Hz digitalisiert. Bei jedem Probanden wurde zusätzlich eine neuroradiologische Untersuchung des Kopfes mit Hilfe einer Magnetresonanz-Tomographie (MRT) durchgeführt. Das MRT hatte eine T1-Gewichtung mit 128 Sagittalschnitten und einer Schichtdicke von 1.7 mm. Dies war erforderlich für die Berechnung der Quellen in der individuellen Kopfanatomie. Zur Bestimmung der Kopfposition relativ zu den MEG-Sensoren dienten zehn Spulentransmitter, die auf dem Kopf des Probanden befestigt wurden. Diese sandten ein Signal aus, das vom MEG vor jedem Messblock aufgezeichnet wurde und somit die Position des Kopfes festhielt. Die Spulen, auch Coils genannt, (2 Sets à 5 Stück), wurden mit Elektroden-Kleberingen an genau definierten Punkten auf der Elektroden-Haube, bzw. im Gesicht befestigt, was in Tab. III zu sehen ist. Diese Spulen sandten ein magnetisches Feldsignal aus, das vom MEG erfasst wurde (Fuchs et al., 1998). Zum 3D-rekonstruierten MRT wurden analog zehn anatomische Landmarken bestimmt.

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: Position der funktionellen Landmarken.

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

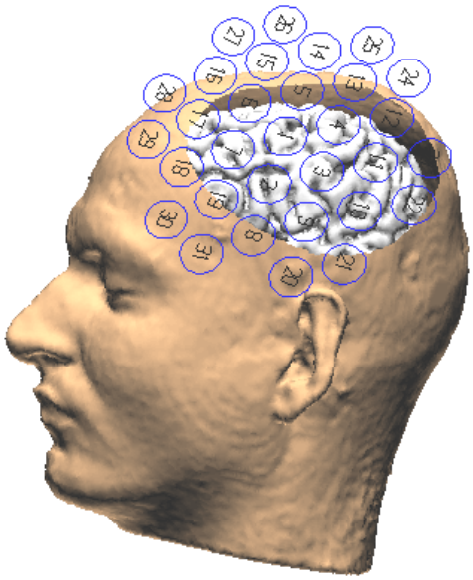
2.5.2 Datenbehandlung

Die Datenverarbeitung und Auswertung erfolgte mit Hilfe der Auswertungssoftware „Current Reconstruction and Imaging“ (Fuchs et al. 1998, CURRY®, Firma Neuroscan). Da die aufgezeichneten Daten mit technischen und biologischen Artefakten kontaminiert waren, mussten diese weiter aufbereitet werden. Als erstes wurde nach visueller Inspektion eine Eliminierung von gestörten Epochen vorgenommen. Solche Störungen traten z.B. nach Augenbewegungen der Probanden, oder wenn Autos in der Nähe der Messkammer vorbeifuhren, auf. Im Durchschnitt wurden zwischen 5 und 10 Einzelepochen der insgesamt pro Block gemessenen 60 Einzelsegmente aussortiert, es wurden also höchstens 15 % der Einzelreize eliminiert. Die Daten wurden nach einer digitalen Lowpass-Filtertransformation (70 Hz, Steilheit 7 dB/dek.) kanalweise über die verbleibenden 60 Reizepochen gemittelt. Dadurch wurden zufällige Veränderungen in den magnetischen Feldern herausgemittelt. Anschließend folgte eine „common-mode-rejection“ nullter Ordnung (CMR0), die den einzelnen Kanal auf das Mittel aller Kanäle zum jeweiligen Zeitpunkt referenzierte.

Die individuellen MRT der Probanden beinhalteten jeweils 128 Sagittalschnitte. Diese wurden in ein 8-bit Grauwertstufenformat transformiert und mit Hilfe von Segmentationsschritten dieser Grauwerte in eine dreidimensionale Darstellungsmatrix überführt. Man erhält damit eine dreidimensionale Darstellung des individuellen Probandenkopfes, die in weiteren Arbeitsschritten zur Findung der anatomischen Landmarken und als Lösungsraum für die Dipolkalkulationen diente.

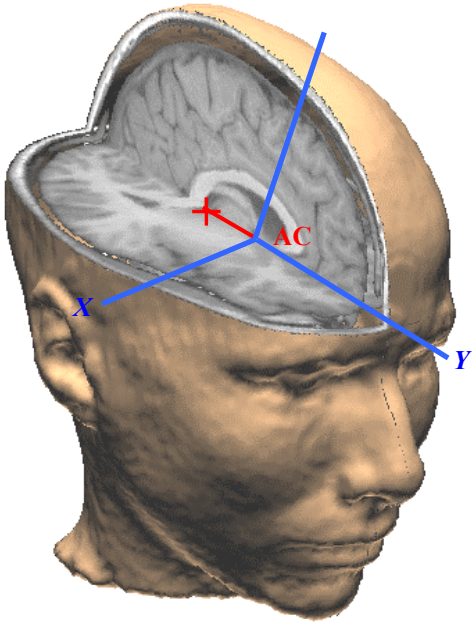
2.5.3 Koordinatensysteme

Um eine valide Quellenrekonstruktion und die Lokalisation der Aktivität individuell im Gehirn des Probanden darstellen zu können, muss die Anordnung und Position der Messsensoren relativ zum Kopf des Probanden bekannt sein. Dies geschah mit Hilfe funktioneller und anatomischer Landmarken. Bei den funktionellen Landmarken handelte es sich um Positionskoordinaten von Transmitterspulen, die auf dem Kopf des Probanden an definierten Stellen angebracht waren. Die Positionierspulen dienten dazu, die Lage des Patientenkopfes relativ zum SQUID-Magnetometer genau zu bestimmen (siehe 2.5.2). Nachdem man die funktionellen und die anatomischen Landmarken mit Hilfe des Computerprogramms zur relativen Übereinstimmung gebracht hatte, konnte man feststellen, wo die Messsensoren des MEG bei jeder Messung positioniert waren (Abb. 2). Man hatte damit die Position des Messkopfes zum individuellen Probandenkopf zur Verfügung, was für eine genaue Quellenrekonstruktion unerlässlich ist. Anhand dieser Koordinatenbestimmung konnten die Ergebnisse der Dipolrekonstruktion und der Koordinaten in eindeutigen Koordinatensystemen angegeben werden. In der vorliegenden Arbeit wurde das Talairach-System (Talairach und Tournoux, 1988) gewählt, das als Bezugspunkte die anteriore Kommisur (AC) und die posteriore Kommisur (PC) hat. Der Nullpunkt befindet sich in der AC, wobei die Verlängerung der Verbindungslinie von AC und PC die Y-Achse des Koordinatensystems darstellt (Abb. 3). Vom Nullpunkt aus gehen positive x-Werte nach rechts, positive y-Werte nach vorn und positive z-Werte nach oben.



<u>Abbildung 2:</u> Position der SQUID-Sensoren.

In die dreidimensionale Probandenkopfrekonstruktion sind die Empfängerspulen der 31 SQUID-Sensoren eingezeichnet (zentraler Gradiometer über Position C3).



<u>Abbildung 3:</u> Das Talairach-Koordinatensystem.

Das Talairach-System wird durch die anatomisch eindeutig bestimmbare anteriore (AC) und posteriore Komissur (PC) definiert. Die Verlängerung der Verbindungslinie von AC und PC ist die Y-Achse des Koordinatensystems, wobei der Nullpunkt in der AC liegt.

2.6 Auswertung und Statistik

2.6.1 Latenzzeitbestimmung

Die Zeit zwischen einem Reiz und einem relativen Maximum der kortikalen Antwort wird als Latenzzeit für dieses Signal bezeichnet. Nach schmerzhaften elektrischen Reizen kommt es im MEG zu Aktivitäten, die Probanden abhängig, zwischen 90 ms und 150 ms ein Maximum zeigen. Dieser Latenzzeitbereich kann neuroanatomisch Aktivitäten im SII-Kortex zugeordnet werden (Hari et al., 1983; Howland et al., 1995; Bromm und Chen, 1996). Bei Aδ–Nervenfaseraktivierungen (Nervenleitungsgeschwindigkeit zwischen 5 und 20 m/s) erwartet man kortikale Signale frühestens nach 80 ms (intrakutan, linke Fingerbeere). Kortikale Antworten der langsam leitenden und für den chronischen Schmerz relevanten C-Fasern werden mit dieser Methode nicht erfasst. Diese können bis jetzt nur mit Laserreizen bei Nervenblockade der myelinisierten Nervenfasern am Gesunden (Bromm und Treede, 1987) oder bei Patienten mit Ausfällen markhaltiger Rückenmarkssegmente bei Neurosyphilis (Treede et al., 1988) gemessen werden. Neuerdings wurden auch im MEG C-Faserpotentiale gefunden und lokalisiert (Ploner et al., 2002).

Ein Maximum der zu untersuchenden kortikalen Aktivität kann man durch das mean-global-field (MGF) bestimmen. Bei dem MGF handelt es sich um die Positiv-Wurzel aus der Quadratsumme der magnetischen Feldstärke aller Kanäle. Sie ist somit ein Maß der Gesamtaktivität im MEG. Das MGF hat den Vorteil der einfacheren Handhabung, da Phasenumkehrungsprozesse magnetischer Aktivitäten in der Darstellung nicht berücksichtigt werden müssen. Es kann gesagt werden, dass ein hoher MGF-Wert einer hohen magnetischen Hirnaktivität entspricht. Das MGF zeigt an, ob eine Aktivierung des Kortex zum jeweiligen Zeitpunkt vorliegt. Sie kann somit zur Latenzzeitbestimmung herangezogen werden.

2.6.2 Quellenrekonstruktion

Elektrische Hirnaktivitäten können durch einen Stromdipol modelliert werden, der Teil eines geschlossenen Stromkreislaufs ist, bei dem Ströme durch das umgebende Gewebe zurück zum Ursprung fließen. Diese sogenannten Volumenströme spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung elektrischer und magnetischer Felder, die mit dem EEG und dem MEG erfasst werden können (zur Übersicht siehe Williamson et al., 1991). Die Berechnung des Dipols, der die gemessenen MEG- und EEG-Daten am besten erklärt, wird als Quellenrekonstruktion bezeichnet. Im Gegensatz zum „Vorwärtsproblem", das die Berechnung von Feldwerten bei bekannten Strömen umfasst, ist das inverse Problem ohne weitere Zusatzinformationen nicht zu lösen, worauf bereits Helmholtz (1853) verwies. Dementsprechend können die Quellen nicht direkt von den erhobenen Daten errechnet werden, sondern es bedarf der Einbeziehung weiterer Informationen in die Berechnung. Zu diesen Informationen zählen die Anzahl und die Struktur der angenommenen Quellen, der Lösungsraum, in dem sich die Quellen aufhalten können, sowie das verwendete Volumenleitermodell. Die Wahl dieser Zusatzangaben ergibt sich aus der Fragestellung der Studie.

Bei der vorliegenden Studie wurde zunächst das „one-moving-dipole-model" gewählt, es wurde also ein einzelner, in Ort und Richtung frei beweglicher Dipol angenommen. Zwar liegt nach einer schmerzhaften Reizung eine bilaterale SII-Aktivierung vor (Bromm et al., 1996; Casey et al., 1996; Kakigi et al., 1996; Ploner et al., 1999), in der vorliegenden Arbeit wurde aber nur der ipsilaterale SII-Kortex mit Hilfe des MEG untersucht. Als Lösungsraum wurde der Kortex der jeweiligen Probanden gewählt, in dem zu jedem Zeitpunkt ein einziger Dipol mit freier Ausrichtung das gemessene Feld maximal erklären soll. Das berechnete Feld wird mit dem gemessenen Feld verglichen und immer weiter optimiert, bis beide maximal übereinstimmen. Diese Übereinstimmung der Felder wird als Prozentangabe mit dem Begriff der „goodness of fit" (GOF) definiert. Als Volumenleiter zur Berechnung der Quelle wurde ein Kugelmodell gewählt, da es sich bei der SII-Aktivität um eine oberflächliche Aktivität handelt und der Einfluss der verschiedenen Leitfähigkeiten des Knochens oder der Haut vernachlässigt werden kann (Buchner et al., 1995).

Bei weiterer Auswertung der Daten trat das Problem auf, dass Clonidin das MGF stark reduziert und somit das reizevozierte Signal bei den Postmedikationsblöcken teilweise im Rauschen unterging, so dass eine valide Dipolrekonstruktion in den Postmedikationsblöcken nicht möglich war. Da aber aus den Prämedikationsblöcken die Koordinaten und die Ausrichtung der schmerzevozierten SII-Aktivität bekannt waren und nicht davon auszugehen war, dass sich diese nach Clonidin ändern würden, wurden die Ortsparameter des Dipols über die weitere Messzeit festgehalten. Mit diesem „fixed-dipole-model“ war es möglich, die Veränderung der SII-Aktivität über die verschiedenen Reizblöcke zu untersuchen.

2.6.3 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 wurde zusammen mit der GOF zu jedem gemessenen Zeitpunkt die Ortskoordinaten, die Ausrichtung und die Quellstärke des Dipols bestimmt. Das Kriterium der Stabilität war physiologisch sinnvoll festgelegt, wenn:

1.) Ein relatives Maximum des Magnetfeldbetrages (MGF) vorlag.
2.) Der Dipol in seiner Position stabil blieb ($D < 12$mm).
3.) Das gemessene Magnetfeld hierdurch gut (GOF > 90%) zu erklären war.

Die räumliche Stabilität wurde mit dem Stetigkeitsparameter D angegeben, der besagt, dass der Dipol höchstens Sprünge von 12 mm zu zeitlich benachbarten Lokalisationen aufweisen durfte. Die Raumabweichung berechnete sich aus der Differenz der euklidischen Abstände eines Dipolortes zu dem zeitlich nachfolgenden Dipolort. Nach Festlegung der Kriterien konnte zusammenfassend gesagt werden, dass ein stabiler Dipol vorlag, wenn das MGF ein relatives oder absolutes Maximum aufwies, der Stetigkeitsparameter kleiner als 12 mm war und die GOF mindestens 90% betrug.

2.6.4 Statistik

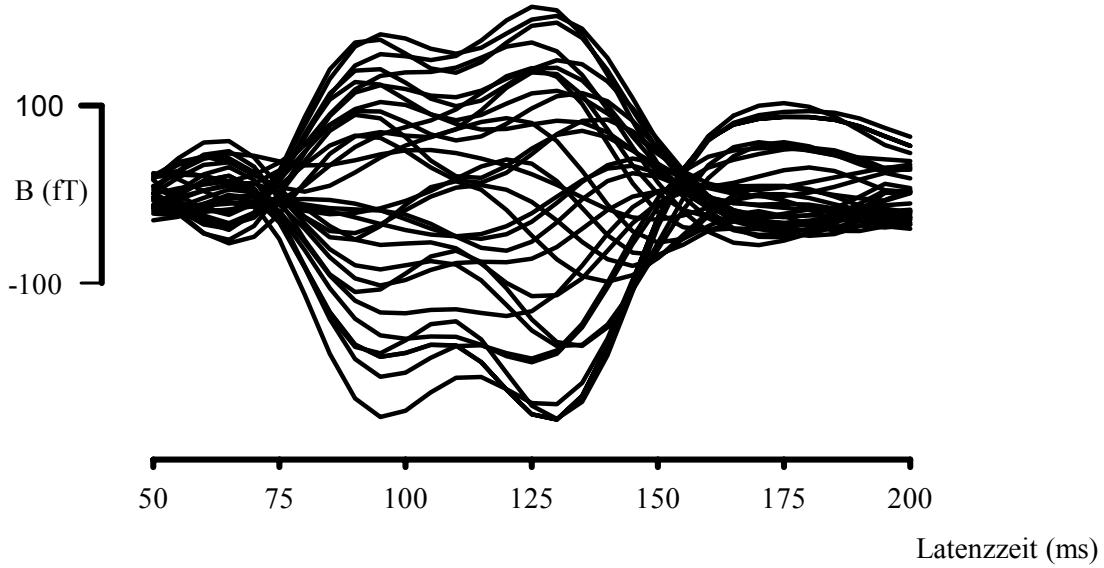
Alle Daten wurden auf Kriterien einer Normalverteilung mittels eines Kolmogorov-Smirnov-Tests geprüft. Im Falle einer Normalverteilung wurde im Sinne eines Globaltests zunächst eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit den unabhängigen Messwiederholungsfaktoren Untersuchungsblöcke (n = 7) und Behandlung (1,5 µg/kg und 3,0 µg/kg Clonidin), und den abhängigen Faktoren Dipolquellstärke und pain ratings durchgeführt. Vorhandene Varianzinhomogenitäten wurden durch eine Greenhouse-Geisser-Korrektur ausgeglichen. Bei der Greenhouse-Geisser-Methode handelt es sich um eine Korrektur der Freiheitsgrade von Messwiederholungsplänen mit Haupt- oder Wechselwirkungseffekten, die mehr als 2 Effektstufen (Block) aufweisen. Im Falle eines signifikanten „overall-tests“ wurden die Unterschiede zwischen den einzelnen Blöcken mit einem einseitig gepaarten Students-t-Test für abhängige Stichproben im Detail evaluiert. Um Korrelationen zwischen der SII-Aktivität und den pain ratings zu ermitteln, wurde eine Korrelationsrechnung durchgeführt. Alle statistischen Rechnungen wurden mit dem Programm SPSS® 10.0 (Firma SPSS, Chicago, IL) ausgeführt.

3. Ergebnisse

Wie einleitend erklärt, werden nach schmerzhafter elektrischer Reizung der Fingerbeere im MEG Magnetfelder 90 ms nach Reizapplikation erwartet, die bilateral im SII-Kortex lokalisiert wurden. Die nachfolgenden Ergebnisse beziehen sich auf die zum Reizort kontralaterale Kortexhemisphäre, da die 31 Gradiometer nur über einer Seite (C4' oder C3') positioniert werden konnten. Zunächst werden anhand eines repräsentativen Einzelfalles die Ergebnisse in allen Details des Probanden SK dargestellt, um anschließend die Ergebnisse aller Probanden zu beschreiben.

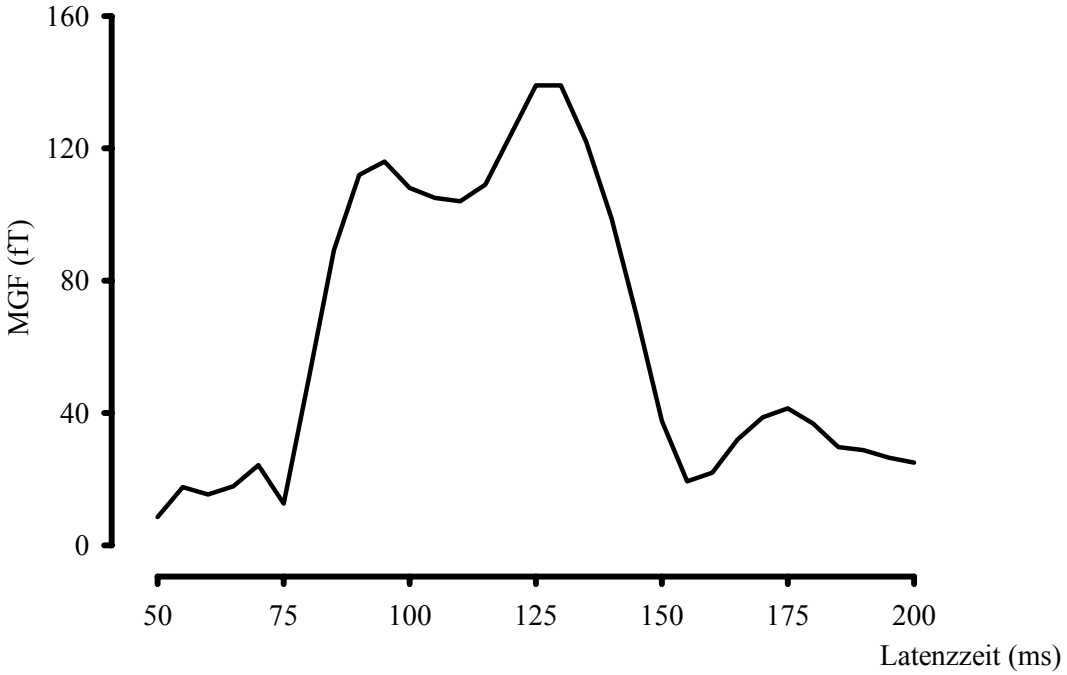
3.1 Einzelfallvorstellung

Zunächst seien die evozierten Hirnaktivitäten nach schmerzhafter Reizung ohne Medikation beschrieben, also für den Präblock, der als Referenz diente und mit dem die Medikationsblöcke verglichen werden. Abb. 4 zeigt das reizevozierte Magnetfeld, gemessen mit dem 31-Kanal-MEG über der Position C4' des Probanden SK im Präblock am ersten Versuchstag. Dargestellt sind die 31 Kanäle des Magnetometers im sogenannten „Butterflyplot", d.h. sie sind graphisch übereinandergelegt. Deutlich ist bei diesem Probanden der Anstieg der Magnetfeldstärke zwischen 90 ms und 150 ms zu erkennen. In Abb. 5 befindet sich das über alle Kanäle gemittelte mean-global-field, derselben Messung, wo zwei Maxima bei 90 ms und 125 ms auffallen. Dieser Befund entspricht den nach der Literatur erwarteten kortikalen Magnetfeldern nach schmerzhafter elektrischer Reizung (siehe z.B. Kakigi et al., 1995; Bromm et al., 1996). Die höchsten Signale zeigen sich um 125 ms. Hirnquellenanalysen dieses Latenzbereichs werden nachfolgend als Beispiel für alle dieser Arbeit zugrunde liegenden Rechnungen detailliert beschrieben.



<u>Abbildung 4:</u> Reizevozierte Magnetfelder.

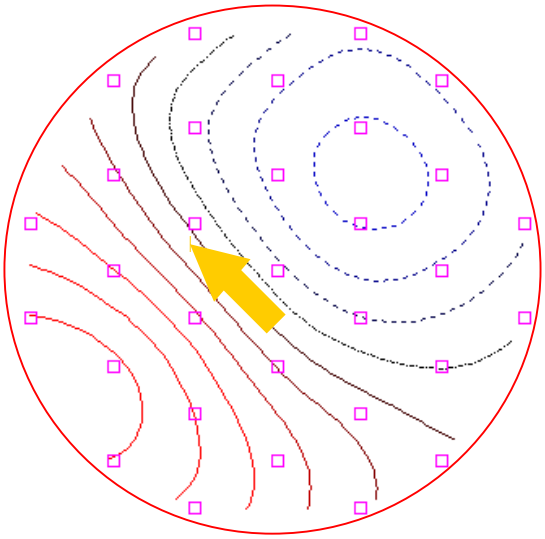
Die gemittelten Feldverläufe der evozierten kortikalen Aktivität im Prämedikationsblock, dargestellt als Butterflyplot, d.h. die 31 Kanäle liegen übereinander. Proband SK.



<u>Abbildung 5:</u> Mean-global-field des Präblocks.

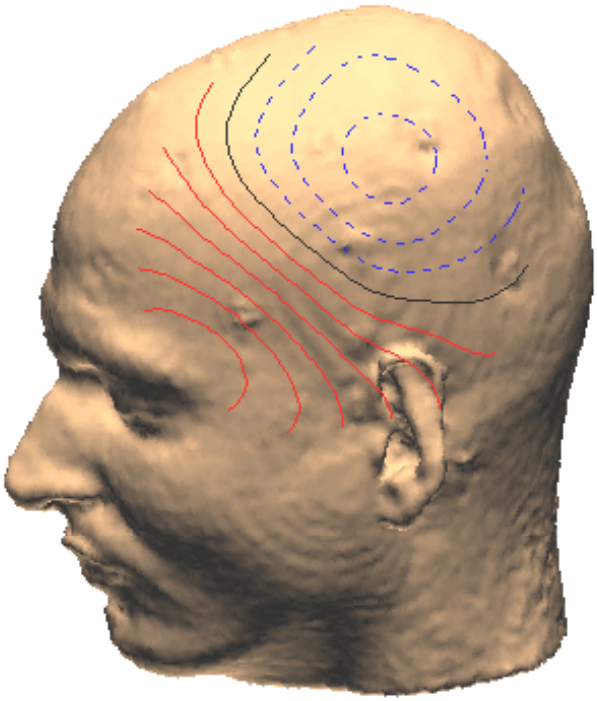
Die Gesamtaktivität im MEG, repräsentiert durch das MGF, zeigt zwei deutliche Maxima bei 90 ms und 125 ms. Proband SK.

Die über der Kopfhaut gemessenen Magnetfeldverteilungen zu jedem Latenzzeitpunkt können als sogenannte „Isokontourmaps“ dargestellt werden. Bei dieser Methode werden diejenigen Kanäle mit Isofeldlinien verbunden, unter denen zum jeweiligen Zeitpunkt annähernd gleiche Magnetfeldstärken auftreten (Abb. 6). Bei den Isofeldlinien werden definitionsgemäß positive Werte (Magnetfeld-Austrittsstellen) rot und negative Werte (Magnetfeld-Eintrittsstellen) blau dargestellt. Der Vorteil dieser Darstellung liegt darin, dass man verschiedene Aktivitäten in ihrer Topographie und Morphologie vergleichen kann. Des Weiteren geben sie einen ersten Anhaltspunkt für die Lage eines Stromdipols. Man kann sagen, dass die durch den Reiz aktivierten kortikalen Strukturen unter der räumlichen Umkehrlinie zwischen Maximum und Minimum des Magnetfeldes (Null Linie) liegen und durch einen Stromdipol angenähert werden können, dessen Richtung der „Rechte-Hand-Regel“ folgt. In Abb. 7 ist dieselbe Isokontourmap zum MGF-Maximum 125 ms in Bezug auf den Probandenkopf dargestellt.



<u>Abbildung 6:</u> Isofeldlinienkarte und abgeschätzter Dipol.

Die Isofeldlinien sind zum Zeitpunkt 125 ms nach Schmerzreiz dargestellt. Sie wurden nach Mittelung der 60 Epochen des Präblocks generiert. Die lila Quadrate stellen die exakte Position der einzelnen Sensoren dar, wobei diejenigen, die ähnliche Werte messen, durch die blauen (Magnetfeld-Austritt) und roten (Magnetfeld-Eintritt) Isofeldlinien verbunden sind. Aus diesen Maps kann der Dipol (gelber Pfeil) in seiner Lage abgeschätzt werden. Proband SK.



<u>Abbildung 7:</u> Auf den Kopf der Versuchsperson projizierte magnetische Feldverteilung.

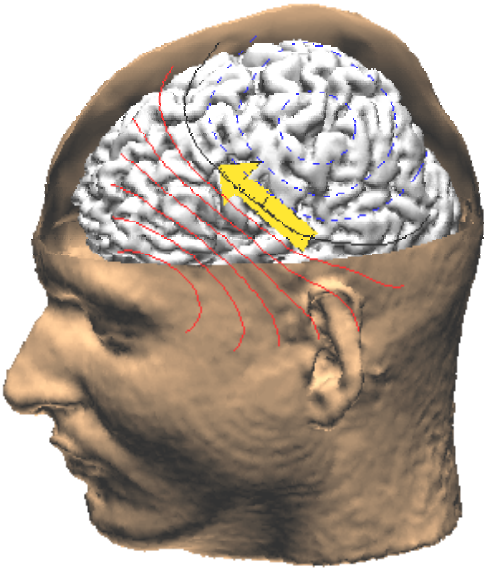
Die in <u>Abb. 6</u> gezeigten Feldlinien sind auf den individuellen Kopf (Proband SK) projiziert.

Die gemessenen Daten wurden anschließend dem in der Methode beschriebenen dipolrekonstruktorischen Verfahren zugeführt. Zunächst wurde der "one-moving-dipole" gewählt. Hierzu wurde zunächst ein Dipol mit seinen Koordinaten in einer geschätzten Position angenommen und die durch diesen Dipol bedingten räumlichen Magnetfeldverteilungen berechnet. Das berechnete und das gemessene Feld wurden verglichen. Die Koordinaten des geschätzten Dipols wurden so lange optimiert, bis sich die Felder maximal glichen, was mit dem Parameter „goodness of fit" (GOF, siehe auch Methodik S. 17) beschrieben wurde. In Abb. 8 und Abb. 9 sieht man die exakten Ergebnisse der Diplorekonstruktion zum MGF-Maximum 125 ms im individuellen MRT des Probanden. Im vorliegendem Fall ergab der gefundene Dipol folgendes Ergebnis:

time [ms]	*x [mm]*	*y [mm]*	*z [mm]*	*Q [µAmm]*	*GOF [%]*	*MGF [fT]*	*D [mm]*
125	- 60.1	-3.9	17.3	35,2	97,6	139	3,51

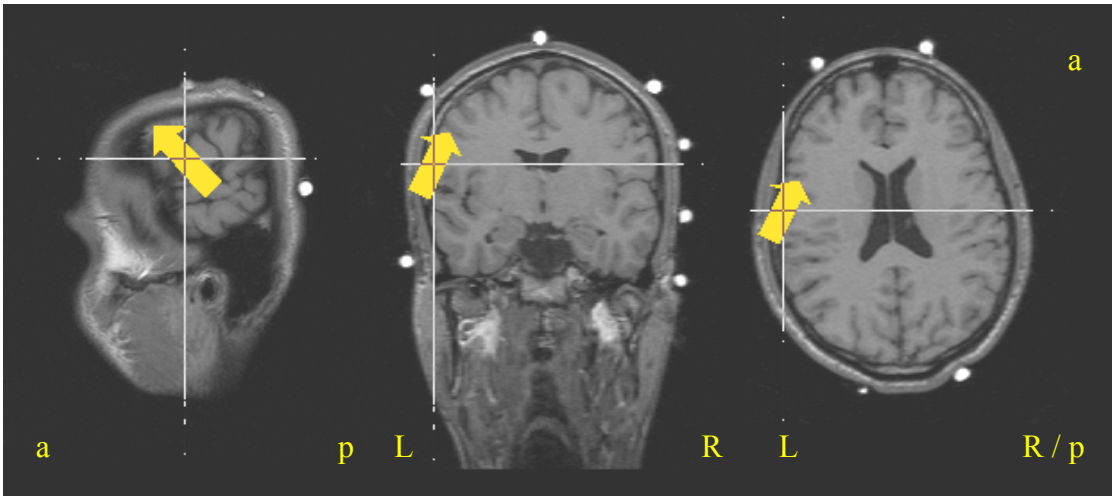
Die Peaklatenzzeit ist als time (ms), die Koordinaten als x (mm), y (mm) und z (mm), die Dipolstärke als Q (µAmm), die goodness-of-fit als GOF (%) und der Stetikkeitsparameter als D (mm) dargestellt. Diese Aktivität befand sich im SII-Kortex.

Die Rekonstruktion des Dipols in diesem Zeitbereich wird dann sinnvoll, wenn die festgelegten Stabilitätskriterien vorliegen (siehe Methodik, S.18). Diese sind in Abb. 10 dargestellt. Es zeigte sich zwischen 115 ms und 145 ms ein stabiler Bereich, den man auch deutlich in Tab. IV erkennt, in der die Dipolkoordinaten für den stabilen Bereich aufgetragen sind. Innerhalb der Latenzzeit zwischen 115 ms und 145 ms war die GOF des identifizierten Dipols deutlich über 90 % und seine Lage blieb innerhalb weniger Millimeter (Stetigkeitsparameter D) stabil. Diese räumliche Stabilität entspricht der Mess-, bzw. Auswertegenauigkeit der verwendeten Methode, wenn man das nach 60 Mittelungen immer noch vorhandene „Restrauschen" mit einbezieht. Offensichtlich ergibt sich für mindestens 30 ms eine stabile Aktivität in SII mit einem Latenzmaximum um 125 ms, ausgelöst durch den schmerzhaften Reiz. Diese Aktivität ist im kontralateral zur Reizseite gelegenen SII-Kortex lokalisiert. Von anderen Messungen wissen wir, dass auch ipsilaterale SII-Aktivitäten einige Millisekunden später auftreten. Diese wurden wegen des 31-Kanal-Systems über C3' natürlich nicht gemessen (vergleiche S. 11).



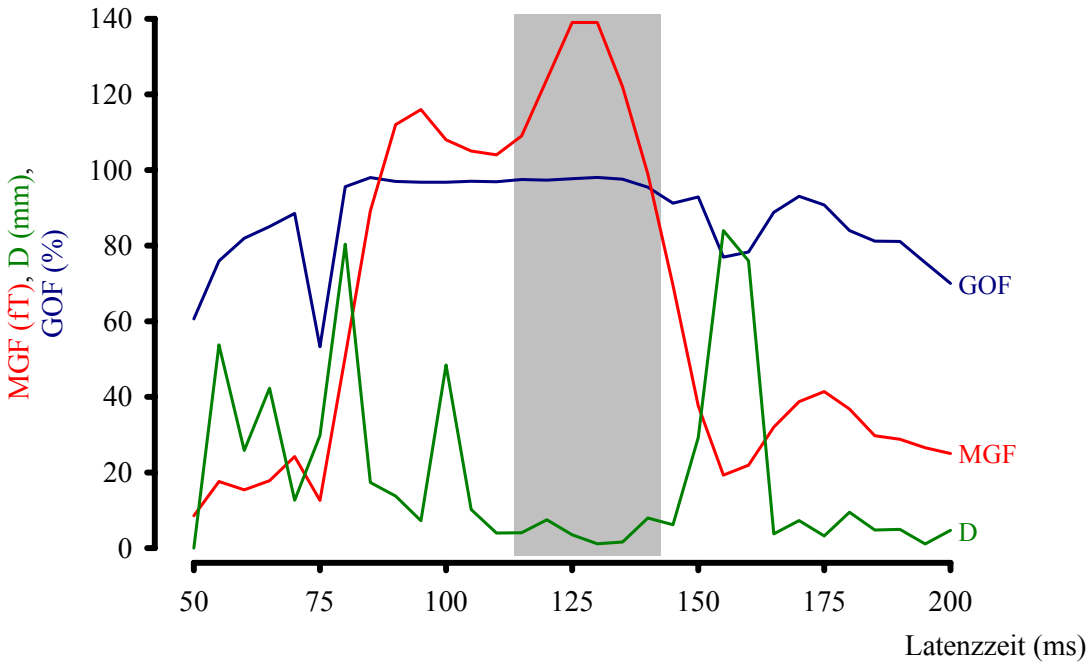
<u>Abbildung 8:</u> Dipolrekonstruktionen zum Zeitpunkt 125 ms nach Reiz.

Im verwendeten „one-moving-dipole-model“ ist der Dipol (gelber Pfeil) als Generator der gemessenen Hirnaktivität identifiziert. 125 ms nach Reizgebung liegt er im linken SII-Kortex bei Proband SK des Präblocks. Die Isofeldlinien sind in rot und blau eingezeichnet.



<u>Abbildung 9:</u> Darstellung des SII-Dipols in Schnittbildern 125 ms nach Reiz.

In den MRT-Schnittbildern ist zu erkennen, dass der Dipol im SII-Kortex des Probanden SK zum Zeitpunkt 125 ms nach Reizgebung lokalisiert ist. Zur besseren Orientierung sind die Abkürzungen für anterior (a), posterior (p), rechts (R) und links (L) angegeben. Der über der linken Hemisphäre persistierende Kyrostat misst die Aktivität links. Von anderen Messungen wissen wir, dass eine bilaterale SII- Aktivität auftritt.



<u>Abbildung 10:</u> Stabilitätsdiagramm des Präblocks.

Zeitlicher Verlauf der Stabilitätsparameter vom Präblock des Probanden SK. In Grau schraffiert ist der stabile Bereich. Hier sieht man um die 125 ms ein MGF-Maximum, einen niedrigen Stetigkeitsparameter D und eine hohe GOF. Proband SK.

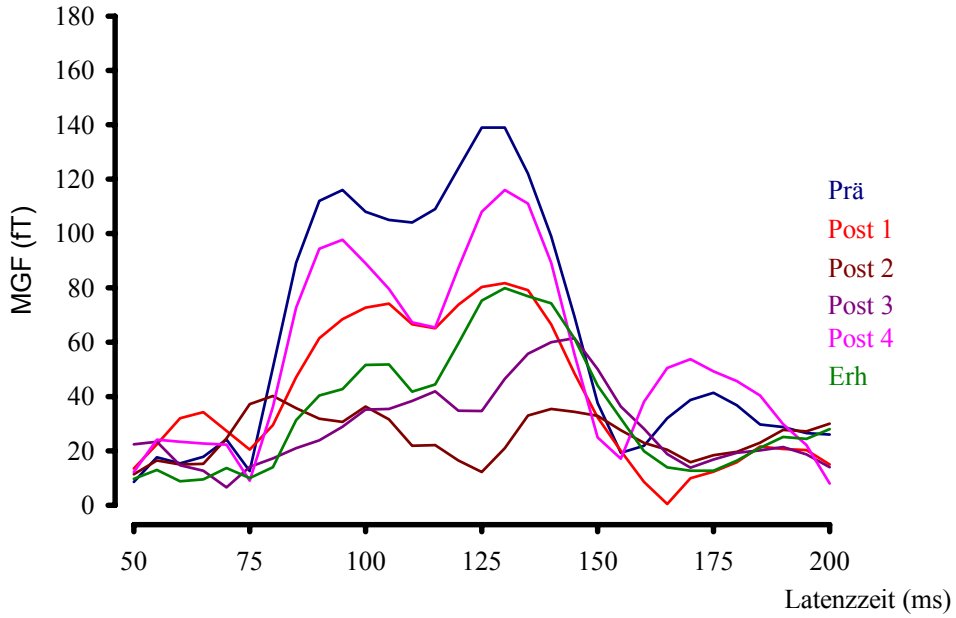
Zeit [ms]	*x [mm]*	*y [mm]*	*z [mm]*	*D [mm]*	*GOF [%]*	*MGF [fT]*
115	-62.5	-4.1	16.5	3.08	96.7	112.8
120	-63.5	-3.6	17.4	1.43	96.8	127.2
125	-60.1	-3.9	17.3	3.40	97.1	141.8
130	-59.5	-4.1	18	0.81	97.6	141.2
135	-57.7	-3.9	17.6	1.85	97.0	124.3
140	-50	-4.1	16.8	7.94	95.1	102.5
145	-51.8	-0.7	31.4	15.07	91.8	74.59

<u>Tabelle IV:</u> Stabilitätstabelle des Präblocks.

Dargestellt sind die Dipol-Ortskoordinaten x, y und z im Talairach-System mit den jeweiligen Stabilitätsparametern des Präblocks von Proband SK.

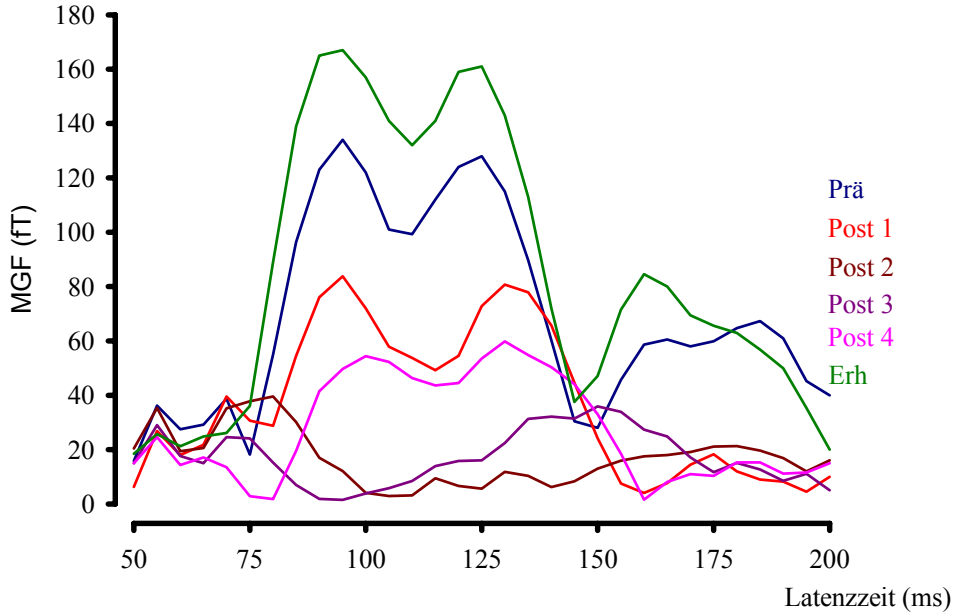
Soweit zur detaillierten Darstellung der SII-Aktivität eines einzelnen Probanden im Leerversuch, d.h. im Prämedikations-Reizblock Prä. Wir kommen jetzt zur Beschreibung der Wirkung von Clonidin auf den identifizierten SII-Generator. Dazu sind in Abb. 11 und Abb. 12 als Übersichts-Parameter der evozierten Hirnaktivitäten die Verläufe der MGF-Maxima der einzelnen Blöcke dargestellt. Man sieht ein starkes Absinken der MGF-Werte nach Gabe von 3,0 µg/kg bzw. 1,5 µg/kg Clonidin, die erst langsam wieder ansteigen. Die höhere Clonidindosis von 3,0 µg/kg zeigte kaum einen stärkeren Effekt, jedoch eine erheblich längere Suppression der MGF-Werte, so dass der Wert des Erholungsblocks innerhalb des Messzeitraumes noch nicht zum Ausgangsniveau zurückkehrte, gegensätzlich zu den Befunden der niedrigeren Dosis.

Eine übersichtlichere Darstellung erzielt man, wenn der für SII schmerzrelevante Bereich der MGF-Maxima bei 125 ms als Liniendiagramm über die Versuchszeit dargestellt wird, wie in Abb. 13 geschehen. Hier ist deutlich zu sehen, dass die MGF-Peaks nach Gabe von Clonidin absinken. Aufgrund des starken suppressiven Medikationseffektes und den dadurch bedingten niedrigen MGF-Werten ergab sich ein schlechtes Signalrauschverhältnis in den Postmedikationsblöcken. Um die gefundene SII-Aktivität trotzdem untersuchen zu können, wurde das „fixed-dipole-model“ angewandt, bei dem die Lokalisation des Dipols an einem bestimmten Ort festgehalten wurde. Die Position und Ausrichtung des Dipols wurden aus den „one-moving-dipole“ Rechnungen der Prämedikationsblöcke gewonnen und zwar zum Zeitpunkt 125 ms, da hier das Signal den Stabilitätskriterien entsprach und im SII-Kortex lokalisiert war. Als Ergebnis der „fixed-dipole“ Rechnung erhielt man die Dipolquellstärke und die GOF. Die Quellstärke entsprach der Aktivierung im fixierten Bereich, also der schmerzevozierten SII-Aktivität. In Abb. 14 sind diese Aktivierungen stellvertretend durch die Quellstärke zum Zeitpunkt 125 ms als Verlauf über die Versuchszeit bzw. der Versuchsblöcke dargestellt. Man sieht, dass sich die SII-Aktivität analog zu dem MGF verhält. Nach Clonidingabe sinkt die Quellstärke des Dipols im SII-Kortex.



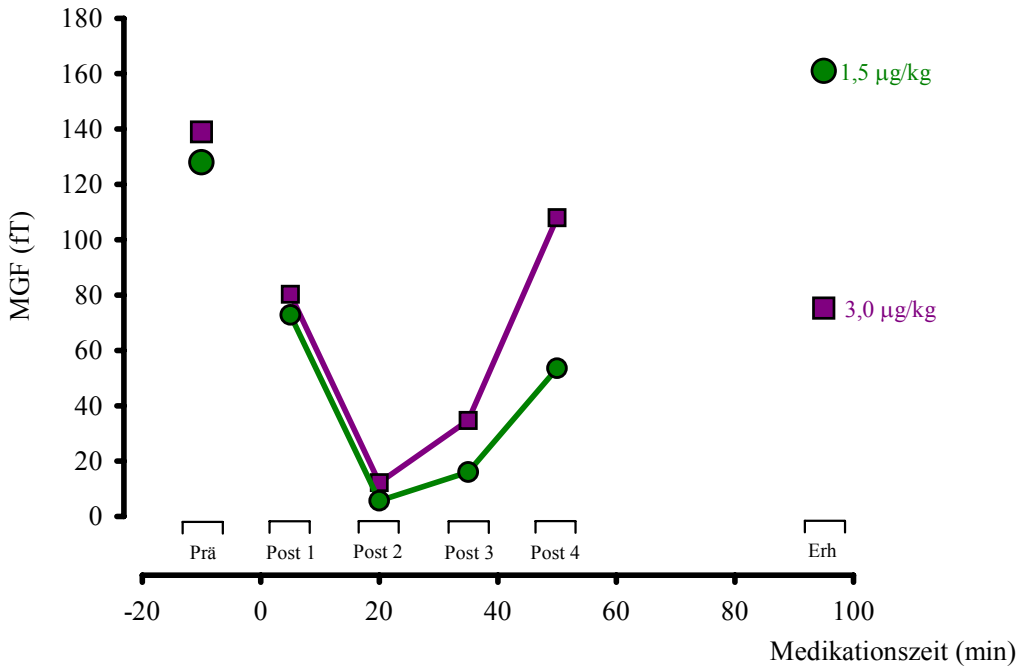
<u>Abbildung 11:</u> MGF-Verläufe vom 3,0 µg / kg Clonidin Versuchstag.

Es sind die MGF-Verläufe für den Versuchstag mit der hohen (3,0 µg / kg) Clonidin-Dosis entsprechend der verschiedenen Blöcke in unterschiedlichen Farben als Funktion der Zeit dargestellt. Die Kurve „Prä“ ist die in <u>Abb. 5</u> gezeigte Kurve. Man erkennt deutlich den suppressiven Effekt von Clonidin auf das MGF der verschiedenen Blöcke. Proband SK.



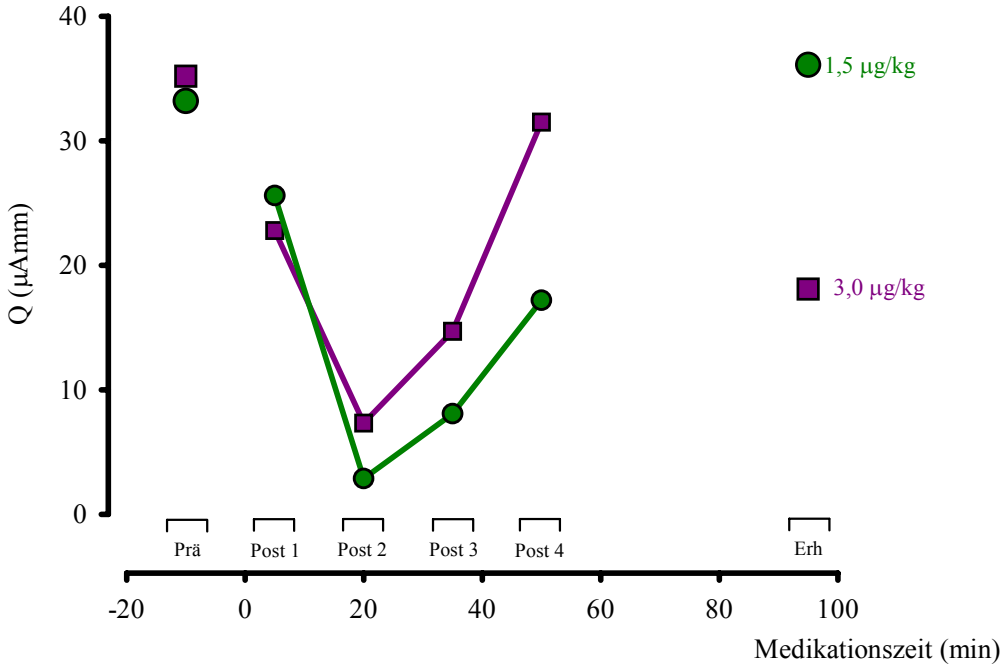
<u>Abbildung 12:</u> MGF-Verläufe vom 1,5 µg / kg Clonidin Versuchstag.

Es sind die MGF-Verläufe des Versuchstages mit der niedrigen (1,5 µg / kg) Clonidin-Dosis entsprechend der verschiedenen Blöcke in unterschiedlichen Farben als Funktion der Zeit dargestellt. Auch hier erkennt man den suppressiven Effekt, wie bei der höheren Dosis. Proband SK.



<u>Abbildung 13 :</u> MGF-Peak-Verläufe unter Clonidin.

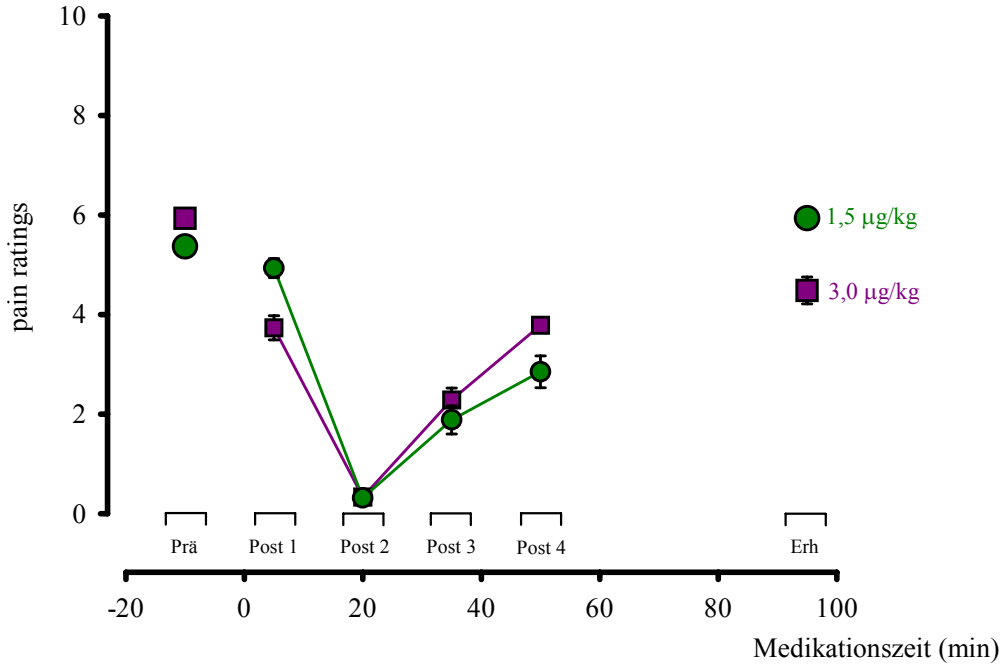
Die MGF-Peak-Werte zum Zeitpunkt 125 ms sind über die Medikationszeit bzw. über die Versuchsblöcke aufgetragen. Lila: 3,0 µg / kg; grün: 1,5 µg / kg Clonidin. Clonidin reduziert in beiden Konzentrationen das MGF. Proband SK.



<u>Abbildung 14 :</u> SII-Dipolstärke unter Clonidin.

Die SII-Dipolquellstärken zum Zeitpunkt 125 ms sind über die Medikationszeit bzw. über die Versuchsblöcke aufgetragen. Lila: 3,0 µg / kg; grün: 1,5 µg / kg Clonidin. Es ist eine deutliche Reduktion der Dipolstärke unter Medikation in SII zu erkennen. Proband SK.

Es ist bekannt, dass Clonidin auf subjektiver Verhaltensebene sedierend und analgetisch wirkt. Das zeigt sich auch in der nach jedem Reiz angegebenen Schmerzhaftigkeit, protokolliert als „pain ratings“. In Abb. 15 sind analog zu den Dipolstärken die pain ratings des Probanden blockweise gemittelt und mit Standardabweichung des Mittelwertes dargestellt: Clonidin reduzierte demnach auch das durch gleich starke Reize induzierte subjektive Schmerzempfinden. Um zu klären, ob ein Zusammenhang zwischen dem Absinken des empfundenen Schmerzes und der abnehmenden SII-Kortexaktivität besteht, wurde eine Korrelation dieser beiden Parameter errechnet. Es zeigte sich, dass das Absinken der Dipolstärke in SII signifikant ($p<0.001$) mit dem Absinken der pain ratings dieses Probanden miteinander korreliert ($r=0.930$) war.



<u>Abbildung 15 :</u> Mittelwertverläufe der pain ratings.

Es sind die Mittelwerte der pain ratings mit Standardabweichung des Mittelwertes des Probanden SK beider Versuchstage über die Medikationsszeit aufgetragen. Werte ab 4 bedeuten eine schmerzhafte Empfindung. Der Versuchstag mit der hohen Clonidin-dosis (3,0 µg / kg) ist lila und der mit der niedrigen (1,5 µg / kg) grün dargestellt. Innerhalb des gesamten Postmedikationszeitraums (Post 1 bis Post 4) zeigen sich Effekte von Clonidin. Die Reize werden im Medikations-Untersuchungszeitraum (0-50 min) nicht mehr als schmerzhaft empfunden.

Fassen wir die detaillierte Analyse für den Einzelfall zusammen, dann lässt sich feststellen, dass schmerzhafte Reizung der Fingerbeere ein kortikales Magnetfeld-maximum um 125 ms induzierte, das mit einer GOF von über 90% durch einen einzigen Stromdipol der räumlich stabil blieb, im SII-Kortex modelliert werden konnte. Die Clonidin-bedingte Schmerz- und SII-Aktivitäts-Reduktion war bereits in der niedrigen Dosis (1,5 µg / kg) voll erreicht. Die höhere Dosis (3,0 µg / kg) führte nicht zu stärkeren Effekten, jedoch war die Dauer der Clonidinwirkung länger. Dies zeigte sich auch auf der subjektiven Messebene. Während die pain ratings der niedrigen Dosis nach etwa 90 Minuten ihr Ausgangsniveau wieder erreichten, waren bei der höheren Clonidindosis die pain ratings zum Zeitpunkt des Erholungsblocks noch signifikant supprimiert.

3.2 Ergebnisse aller Probanden.

Analog zu der beschriebenen Analyse des Einzelfalles wurden die weiteren fünf Probanden mit allen genannten Einzelheiten ausgewertet. Dabei beschränkte sich die Auswertung ausschließlich auf den kontralateralen sekundären somatosensorischen Kortex (SII), der mit Hilfe der begleitenden individuellen Magnetresonanztomographie des Gehirns, nach den Vorgaben des Talairach-Touroux-Atlas (Talairach J. und Touroux P., 1988), für jeden Probanden errechnet wurde. Alle Einzelergebnisse sind für jeden Probanden im Anhang beigelegt.

Zunächst werden wieder die Lokalisationen der Probanden nach Schmerzreizung ohne Medikation vorgestellt. Wie im Einzelfall beschrieben, wurden diese aus den Prämedikationsblöcken ermittelt. Sie mussten den Stabilitätskriterien genügen, um als valide Rekonstruktion zu gelten. In Tab. V 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 90 ms und 130 ms eine valide Rekonstruktion im SII-Kortex gefunden. Nur beim Probanden MP konnte während des 1.5 µg/kg-Clonidinversuchstages keine Rekonstruktion ermittelt werden, da ein schlechtes Signalrauschverhältnis vorlag (siehe Anhang S.66). Damit nicht der ganze Versuchstag verworfen werden musste, wurden für beide Tage die Koordinaten des 3.0 µg/kg-Clonidinversuchstages übernommen. Da es sich bei Proband SK um einen Linkshänder handelte, wurde bei der Berechnung des Mittelwertes der x-Koordinate das Vorzeichen nicht beachtet. Die gefundenen Ergebnisse passen in ihrer Lokalisation gut zu den Ergebnissen anderer Autoren. Die lokalisierten SII-Koordinaten der Probanden MP und GW sind allerdings zu hoch, um nur von einer SII-Aktivität zu sprechen. Es könnte sich hier um eine SI-SII-Koaktivierung handeln, die allerdings durch einen einzigen Dipol nicht ausreichend modelliert werden kann.

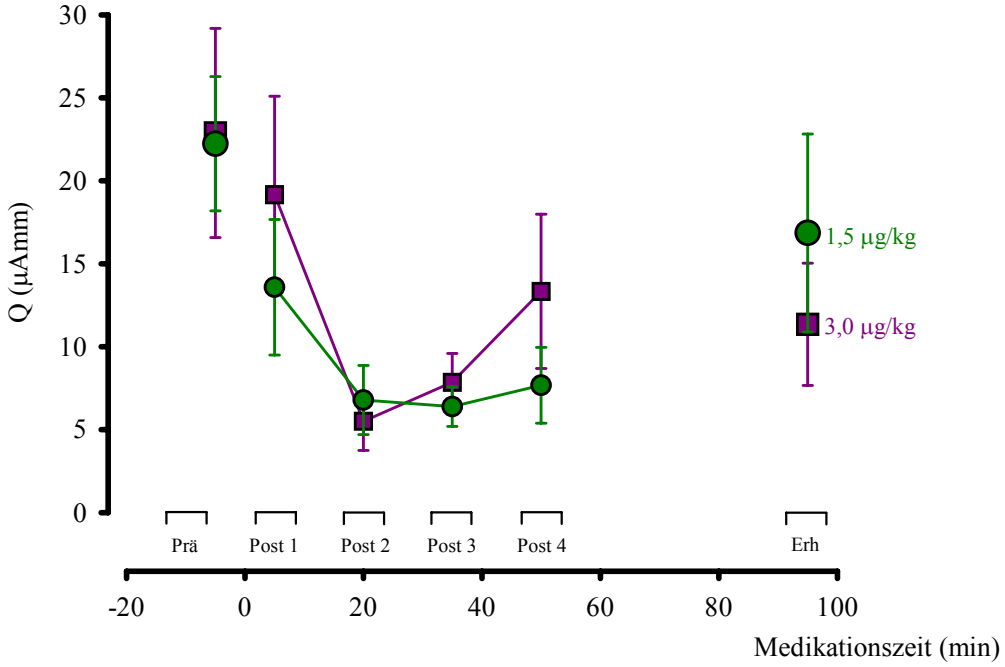
	[µg/kg]	x [mm]	y [mm]	z [mm]	Q [µAmm]	GOF [%]	MGF [fT]	D [mm]	time [ms]
SH	3	54.1	-9	22.6	29,1	98,3	134	0,65	100
SH	1,5	41.7	-16.3	27.7	21,8	98,7	92,5	4,01	105
SK	3	(-)60.1	-3.9	17.3	35,2	97,6	139	3,51	125
SK	1,5	(-)54.4	-10.4	13.1	33,2	98,8	128	6,43	125
AM	3	61.9	-16.6	9.1	11,8	96,1	61	4,53	120
AM	1,5	55.5	-11.6	5.2	27,3	97,3	106	3,98	120
MP	3	55.3	10.8	32.5	8,84	93,8	64,4	8,49	130
MP	1,5	55.3	10.8	32.5	15,8	53,2	10,5	2,31	130
SS	3	35.5	-5.6	16.3	44,4	98,7	118	8,02	105
SS	1,5	37.4	-4.8	21.2	29,1	98,6	84	7,37	115
GW	3	58.8	-5.1	38.3	8,05	86,9	46,1	1,76	125
GW	1,5	56	-1.5	26.8	6,2	83,1	31,8	4,59	125
MW		52.2	-5.3	21.9	22,57	91,75	84,61	4,63	118,75
SD		8.8	8.9	10.1	12,38	13,17	42,26	2,49	10,25

Tabelle V: Koordinaten der einzelnen Dipollokalisationen.

Dipolkoordinaten, Stabilitätskriterien und Dipolstärke der Probanden zum jeweiligen MGF-Maximum im Talairach-System. Die Versuchstage mit den unterschiedlichen Clonidinkonzentrationen sind getrennt untereinander angeordnet. Unten sind die Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) über alle sechs Probanden im Leerversuch (Prä) aufgeführt.

Um die Effekte von Clonidin auszuwerten, wurden wieder die aus dem Präblock ermittelten SII-Koordinaten als Ausgangspunkte für die folgenden ”fixed-dipole“ Rechnungen herangezogen. In Abb. 16 sind die Ergebnisse aus diesen Rechnungen dargestellt. Bei allen Probanden zeigte sich ein ähnliches Bild. Bei beiden Clonidin-konzentrationen sank die Quellstärke des in SII fixierten Dipols ab.

Block- und Konzentrationseffekte wurden einer zweifaktoriellen Varianzanalyse unterzogen, wie in Tab. VI gezeigt. Nach einer Greenhouse-Geisser-Korrektur zeigte sich ein signifikanter Blockeffekt ($p<0,005$). Das bedeutet, dass die Suppression der SII-Aktivität durch Clonidin über die Blöcke statistisch signifikant nachweisbar war. Um diese Effekte weiter zu untersuchen, wurden anschließend einseitig gepaarte t-Tests über die Blöcke gerechnet, wie in Tab. VII dargestellt. Es zeigt sich wieder deutlich, dass Clonidin in beiden Konzentrationen die SII-Aktivität reduziert. Die zwei verschiedenen Clonidinkonzentrationen unterschieden sich statistisch nicht ($p=0.609$) in ihrer maximalen Wirkung innerhalb des 50-minütigen Medikations-abschnittes. Bei den Erholungsblöcken war allerdings nur nach der niedrigeren Medikationskonzentration die SII-Aktivität zum Ausgangswert zurückgekehrt. Bei der höheren Konzentration blieb auch dann noch die Aktivität supprimiert. Die höhere Clonidin-Konzentration wirkte also bei allen Probanden nicht stärker, aber länger, wie schon im Einzelfall (SK) gezeigt.



<u>Abbildung 16 :</u> SII-Dipolstärke aller Probanden vor und nach Clonidin.

Es sind die Mittelwerte der Dipolstärke mit Standardabweichung des Mittelwertes aller Probanden (n=6) beider Versuchstage über die Medikationszeit aufgetragen. Die Effekte der höheren Clonidindosis sind lila und die der niedrigen Dosis grün dargestellt. Man sieht, dass beide Clonidinkonzentrationen die Aktivitäten des SII-Kortex stark reduzieren. Die höhere Dosis wirkt länger, zu sehen in der noch anhaltenden Aktivitätssuppression im Erholungsblock (Erh).

	df	*F*	*p*	*p [ε]*
Block	5	8.868	<0.001	0.005
Konzentration	1	0.033	0.297	0.609

<u>Tabelle VI:</u> Ergebnisse der ANOVA der Dipolstärke.

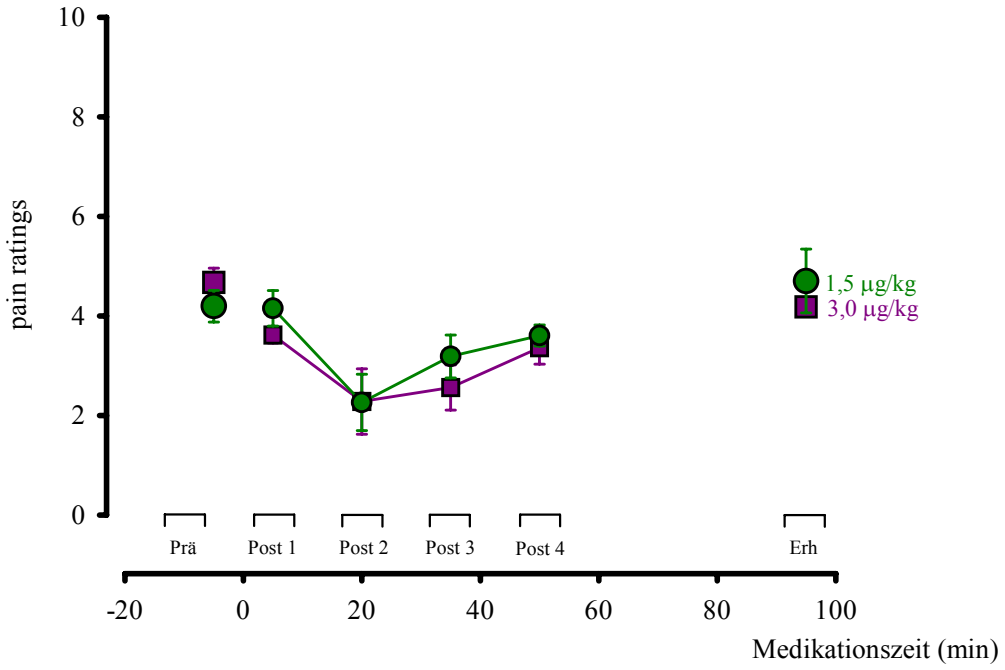
Gezeigt werden die Ergebnisse der Varianz-Analyse (analysis of variance, ANOVA) mit einem signifikanten Blockeffekt (p<0.001), der auch nach Greenhouse-Geisser-Korrektur signifikant (p[ε]<0.005) bleibt. Clonidin bewirkt somit für beide Konzentrationen eine signifikante Reduktion der SII-Aktivität über alle Blöcke. Ein signifikanter Konzentrationseffekt blieb dagegen aus (p=0.609).

1,5 µg/kg Clonidin	*t*	*df*	*p*	*3,0 µg/kg Clonidin*	*t*	*df*	*p*
Prä-Post 1	2.69	5	0.021	Prä-Post 1	1.17	5	0.147
Prä-Post 2	2.83	5	0.018	Prä-Post 2	3.19	5	0.012
Prä-Post 3	4.72	5	0.002	Prä-Post 3	3.03	5	0.015
Prä-Post 4	3.81	5	0.006	Prä-Post 4	2.21	5	0.039
Prä-Erh	1.09	5	0.161	Prä-Erh	2.86	5	0.018

<u>Tabelle VII:</u> t-Test der Dipolstärke.

Gezeigt sind die Werte des einseitig gepaarten t-Tests für Blockeffekte der Dipolstärke nach 1,5 µg/kg und 3,0 µg/kg Clonidin. Das Absinken der Dipolstärke zeigt sich in einem hohen Signifikanzniveau, zu sehen an den p-Werten (p) der Wahrscheinlichkeit. Vergleicht man die t-Test-Ergebnisse des Präblocks (Prä) gegen den Erholungsblock (Erh), so sieht man, dass sich im Gegensatz zur niedrigen Konzentration (p=0.161) bei der hohen Konzentration noch eine signifikante (p=0.018) Aktivitätssuppression bemerkbar macht. Die hohe Clonidindosis wirkt also nicht stärker, sondern länger.

Auf der subjektiven Messebene finden sich parallele Effekte. Die gemittelten pain ratings in Abb. 17 zeigen, wie sich Clonidin auf das subjektive Schmerzempfinden aller Probanden auswirkt. Diese Werte wurden einer Faktorenanalyse (ANOVA) unterzogen, um Block- bzw. Dosisunterschiede von Clonidin in Bezug auf die subjektive Schmerzwahrnehmung zu erfassen, was in Tab. VIII aufgeführt ist. Es ergibt sich ein signifikanter Blockeffekt ($p<0.001$), der auch noch nach Greenhouse-Geisser-Korrektur signifikant ($p=0,028$) blieb. Clonidin reduzierte also auch die subjektive Schmerzempfindung der Probanden. Ein signifikanter Konzentrations-effekt blieb wieder aus ($p=0.597$), d.h. die zwei Konzentrationen unterschieden sich nicht in ihren Maximal-Effekten. Um den signifikanten Blockeffekt weiter zu untersuchen, wurden anschließend einseitig gepaarte t-Tests über die Blöcke gerechnet, deren Ergebnisse in Tab. IX zusammengefasst sind. Clonidin reduzierte demnach die subjektiven pain ratings aller Probanden nach der hohen (3,0 µg/kg) Clonidin-Medikation in allen Postmedikationsblöcken.



<u>Abbildung 17 :</u> Pain ratings aller Probanden.

Es sind die Mittelwerte der pain ratings mit Standardabweichung des Mittelwertes aller Probanden an beiden Versuchstagen über die Medikationszeit aufgetragen. Die Probanden gaben die Schmerzintensität mit Hilfe einer Analogskala an. Werte ab vier sind als schmerzhaft zu verstehen. Der Versuchstag mit der höheren Clonidindosis ist lila, und der mit der niedrigen grün dargestellt. Man sieht, dass Clonidin die pain ratings verringert. Im Erholungsblock scheint die höhere Clonidinkonzentration ein leicht verringertes rating Verhalten zu produzieren.

	df	*F*	*p*	*p [ε]*
Block	5	7.244	<0.001	0.026
Konzentration	1	0.318	0.597	0.597

<u>Tabelle VIII:</u> Ergebnisse der ANOVA zu den pain ratings.

Gezeigt werden die Ergebnisse der Faktorenanalyse mit einem hochsignifikanten Blockeffekt (p<0.001), der auch nach Greenhouse-Geisser-Korrektur signifikant (p[ε]<0.026) blieb. Clonidin wirkte sich also auf die pain ratings der einzelnen Blöcke eines Versuchstages aus. Ein signifikanter Konzentrationseffekt blieb aus (p=0.597), d.h. beide Konzentrationen zeigten keinen Unterschied in ihrer Wirkung.

1,5 µg/kg Clonidin	*t*	*df*	*p*	*3,0 µg/kg Clonidin*	*t*	*df*	*p*
Prä-Post 1	0.14	5	0.445	Prä-Post 1	3.44	5	0.009
Prä-Post 2	2.75	5	0.020	Prä-Post 2	2.70	5	0.022
Prä-Post 3	1.86	5	0.061	Prä-Post 3	3.47	5	0.009
Prä-Post 4	1.42	5	0.107	Prä-Post 4	3.22	5	0.011
Prä-Erh	-1.02	5	0.178	Prä-Erh	1.68	5	0.076

<u>Tabelle IX:</u> t-Test der pain ratings.

Gezeigt sind die Werte des einseitig gepaarten t-Tests für Blockeffekte der Dipolstärke nach 1,5 µg/kg und 3,0 µg/kg Clonidin. Das Absinken der pain ratings zeigte sich in einem hohen Signifikanzniveau der 3,0 µg/kg Clonidin-Konzentration in den Postblöcken, zu sehen an den p-Werten (p) für die Wahrscheinlichkeit. Bei der 1,5 µg/kg Clonidin-Konzentration zeigte sich nur zwischen Prä- und Postblock 2 ein Unterschied. Die niedrige Konzentration reichte offenbar nicht aus, um in allen Postblöcken ein niedrigeres Schmerzempfinden zu induzieren.

Um zu klären, ob zwischen der SII-Aktivität und den pain ratings ein statistischer Zusammenhang besteht, wurden Korrelationsrechnungen zwischen beiden Messgrößen durchgeführt. In Tab. X sind die Korrelationen zwischen Dipolstärke, also der SII-Aktivität, und den pain ratings für jeden Probanden dargestellt. Lediglich Proband SK zeigte eine signifikante ($p<0.001$) Korrelation ($r=0.942$) zwischen der SII-Aktivitätsabnahme und der Abnahme der pain ratings. Bei den übrigen Probanden waren die Korrelationen weniger oder gar nicht vorhanden. Die Abnahme der subjektiven Schmerzempfindung korrelierte also nicht direkt mit der Abnahme der SII-Aktivität. Das bedeutet, dass die subjektive analgetische Wirkung von Clonidin wohl nicht der Abnahme der SII-Aktivität entspricht, sondern dass hier vermutlich noch weitere Kortexstrukturen zu berücksichtigen sind. Darauf soll in der Diskussion weiter eingegangen werden.

Proband	*r*	*p*	*n*
SH (Q * pain rating)	0.453	0.139	12
SK (Q * pain rating)	0.942	<0.001	12
AM (Q * pain rating)	0.499	0.099	12
MP (Q * pain rating)	0.240	0.524	12
SS (Q * pain rating)	0.361	0.248	12
GW (Q * pain rating)	0.460	0.886	12

Tabelle X: Korrelationen zwischen den pain ratings und der Dipolstärke.
Dargestellt sind die Korrelationen zwischen den pain ratings und der Dipolstärke (Q) aller Probanden. Nur bei dem Probanden SK zeigt sich eine Korrelation zwischen beiden Messgrößen. Es besteht offensichtlich kein direkter statistischer Zusammenhang zwischen pain ratings und SII-Aktivität.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass durch schmerzhafte elektrische Reizung des Mittelfingers ein Magnetfeld über dem kontralateralen temporalen Kortex mit einem Maximum um 118.5 ms (+/-10 ms) induziert wird. Bei Auswertung dieses evozierten Magnetfeldes mittels Dipolrekonstruktion wurde bei allen Probanden ein Generator im kontralateralen SII-Kortex ermittelt, der den beschriebenen Stabilitätskriterien genügt. Weiter wurde gezeigt, dass Clonidin die schmerzevozierte SII-Kortex-Aktivität aller Probanden reduziert. Dabei ergab sich statistisch kein Unterschied zwischen den Maximal-Wirkungen der niedrigen (1,5 µg/kg) und der höheren (3,0 µg/kg) Clonidinkonzentration innerhalb des Postmedikationsintervalls von etwa 50 Minuten. Allerdings hielt die Clonidinwirkung bei der höheren Konzentration signifikant länger an. Gleiche Ergebnisse wurden für die subjektiven Schmerzangaben gefunden, die unter beiden Clonidin-Konzentrationen mit ähnlichem Zeitverlauf und in etwa gleicher Stärke reduziert wurden. Dennoch korrelierten in den Einzelfällen des Kollektivs die Befunde hinsichtlich der SII-Aktivität nicht mit den analgetischen Effekten, die auf der subjektiven Ebene gemessen wurden.

4. Diskussion

Der sekundäre somatosensorische Kortex (SII) verarbeitet wie allgemein vermutet vornehmlich sensorisch-diskriminative Informationen, die dem Individuum Aufschluss über Ort, Dauer und Intensität des Schmerzes geben (zur Übersicht siehe Lorenz und Bromm, 1998). Durch Einführung der Magnetenzephalographie (MEG) sind durch Schmerzreize evozierte SII-Aktivitäten gut untersuchbar, da die SII-Generatoren eine für diese Methode günstige tangentiale und schädelnahe Stromflussrichtung produzieren. Nach schmerzhafter Reizung sind bilaterale SII-Aktivierungen im Zeitbereich von 90 bis 150 ms mit Hilfe des MEG bzw. EEG in der Literatur beschrieben worden (Hari et al., 1983; Howland et al., 1995; Kakigi et al., 1995; Bromm et al., 1996; Bromm und Lorenz, 1998; Bromm et al., 2000). Auch andere bildgebende Verfahren, wie z.B. die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder die funktionelle Kernspintomographie (fMRI), zeigen Aktivitäten im Bereich der perisylvischen Fissur nach schmerzhafter Reizung (Talbot et al., 1991; Casey und Minoshima, 1997; Gelnar et al., 1999; Treede et al., 2000). Auch bei direkten, intrakortikalen Ableitungen des parasylvianischen Kortex wurden Aktivitäten im SII-Kortex gefunden, so etwa 160 ms bzw. 140 ms nach CO2-Laser-Schmerzreizen (Lenz et al., 1998; Frot et al., 1999). Damit wird z.B. verständlich, dass Patienten mit Läsionen im Bereich des SII-Kortex eine veränderte Schmerzwahrnehmung haben (Biemond et al., 1956; Greenspan et al., 1999). Greenspan und Winfield (1992) berichten von einem Patienten mit einem Tumor, der inferior und posterior zum retroinsulären Kortex lokalisiert war und den SII-Kortex komprimierte. Der Patient zeigte auf der kontralateralen Körperseite eine signifikant höhere Schmerzschwelle für mechanische und thermische Schmerzreize sowie eine größere Kältetoleranz im Vergleich zur gesunden Seite. Diese Unterschiede waren zweieinhalb Monate nach Resektion des Tumors nicht mehr feststellbar.

Der SII-Kortex liegt im oberen Teil der sylvischen Fissur als Teil des fronto-parietalen Operculums, also dem „Dach“ der Insula. Er zeigt eine gewisse Somatotopie nach taktiler Stimulation (Burton et al., 1993; Davis et al., 1998; Gelnar et al., 1998), die vermutlich auch bei schmerzhaften Reizen vorhanden ist (Bromm et al., 2000). Anatomen haben versucht, die Schmerzbahnen, die in den SII-Kortex

gelangen, zu dokumentieren. Ausgehend von den Laminae I bis V des Rückenmarks gelangen Aδ-Faser-Projektionen demnach über Thalamuskerngebiete (VPL) zum Kortex. In tierexperimentellen Versuchen wurden verschiedene Kerngebiete im Thalamus (VPL/VPM, VPI, VMpo) ausfindig gemacht, die in SI, SII und die Insula projizieren (Apkarian, 1995; Craig und Dostrovsky, 1997). Auch beim Menschen wurden thalmische, schmerzrelevante Kerngebiete lokalisiert, die in den para-sylvianischen Kortex projizieren (Lenz et al., 1993; Lenz und Dougherty, 1997). Der SII-Kortex wiederum zeigt Projektionen zum SI-Kortex, zum parietotemporalen Kortex und zu tieferen Strukturen wie der Amygdala und dem Hippocampus (Bromm et al., 2000). Der SII-Kortex ist somit eines der am frühesten aktivierten kortikalen Strukturen nach experimentell induzierten Schmerzreizen.

Diese aus der Literatur bekannten Fakten zur SII-Aktivität nach Schmerzreizen konnten mit Hilfe der Dipollokalisation in vorliegender Studie bestätigt werden. In ihrer genaueren örtlichen Lokalisation sind die gefundenen Aktivitäten mit neueren Ergebnissen aus der Literatur im Einklang (zur Übersicht siehe Treede et al., 2000). In Tab. XI sind die gefundenen Lokalisationen mit denen anderer Autoren verglichen. Bei zwei Probanden waren die lokalisierten Koordinaten etwas zu weit superior, um von einer ausschließlichen SII-Aktivität zu sprechen. Es könnte sich dabei, wie beschrieben, um eine SI-Koaktivierung handeln, die durch einen einzigen Dipol nicht modelliert werden kann. Eine Koaktivierung beider Hirnareale wurde schon mehrmals in der Literatur vermutet (Tarkka und Treede, 1993; Bromm und Chen, 1995; Ploner et al., 1999; zur Übersicht siehe Peyron et al., 2000) und neuerdings wieder vermehrt diskutiert, wobei der SI-Kortex vornehmlich die sensorisch-diskriminativen Aspekte des Schmerzes verarbeitet und SII mehr an der Schmerzerkennung und dem Schmerz-gedächtnis beteiligt sein soll (Schnitzler und Ploner, 2000). Des Weiteren sind SI-Aktivitäten offensichtlich weniger vigilanzabhängig als SII-Aktivitäten (Hamalainen et al., 2000; Hoechstetter et al., 2000). Der wesentliche Befund der vorliegenden Arbeit ist, dass die gefundenen SII-Aktivitäten aller Probanden nach intravenöser Applikation von Clonidin eindeutig abnahmen, ebenso wie deren subjektive Schmerz-empfindung. Es ist bekannt, dass Clonidin, ein α2-Agonist, vor allem im post-operativen Schmerzmanagement erfolgreich eingesetzt wird.

	x [mm]	*y [mm]*	*z [mm]*
MW	52.2	-5.3	21.9
Simoes	47	-24	28
Hoechstetter	43	-20	26
Schnitzler	56	-18	16
Ploner	52	-6	17

Tabelle XI: Gefundene SII-Aktivitäten im Vergleich.

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

Eine direkte antinozizeptive Wirkung von Clonidin ist allerdings fraglich. Diese wurde allenfalls nach intrathekaler Gabe, also nach Injektion direkt in das Rückenmark beschrieben (Kanui et al., 1993; Eisenach et al., 2000; zur Übersicht siehe Bischoff und Kochs, 1993). Systemisch appliziertes Clonidin hat dagegen eine kaum nachweisbare antinozizeptive Wirkung, wobei sedierende und damit vigilanzsenkende Komponenten mehr zum Tragen kommen (Bernard et al., 1995; Hao et al., 1996; Eisenach et al., 1998). Es wird diskutiert, ob die vigilanzsenkenden Clonidineffekte auf die Inhibition des noradrenergen Locus coeruleus-Systems zurückzuführen sind, dem eine wichtige Rolle in kognitiven Prozessen, wie Gedächtnis, Lernen und Aufmerksamkeit, zugesprochen wird (Aston-Jones et al., 1991; Coull, 1994). So kann Clonidin durch diesen vigilanzsenkenden Effekt, z.B. bei Operationen, den Verbrauch von Narkosemitteln senken (Bischoff und Kochs, 1993).

Eine Abhängigkeit des Aktivierungsgrades des SII-Kortex in Bezug auf das Vigilanzniveau von Probanden ist schon lange bekannt. Mehrere Studien konnten zeigen, dass die SII-Aktivität und das Schmerzempfinden absinken, wenn die Aufmerksamkeit vom Schmerzereignis abgelenkt wird (Kakigi et al., 1996; Hämalainen et al., 2000; Hoechstetter et al., 2000; Nakamura et al., 2002). Demnach unterliegt der SII-Kortex der Kontrolle subkortikaler Strukturen, die das Vigilanzniveau steuern (Bromm et al., 2000; Treede et al., 2000; Nakamura et al., 2002). Die Bahnen aus dem spezifischen lateralen Thalamus werden ganz bedeutend durch aszendierende retikulo-thalamische Bahnen moduliert, die das Vigilanzniveau nach Schmerzreizen phasisch steigern. Nach Llinas (1998) spielt die Kopplung von unspezifischen und spezifischen thalamo-kortikalen Projektionen eine wichtige Rolle für die bewusste Wahrnehmung von Reizen. Es lässt sich folgern, dass der SII-Kortex nicht nur vom sensorischen Input (bottom-up) abhängig ist, sondern auch von übergeordneten kortikalen Arealen (top-down), die auch das Vigilanzniveau bzw. die gerichtete Aufmerksamkeit kontrollieren. Untersuchungen mit Tranquilizern oder Hypnotika zeigen eine signifikante Reduktion von SII-Aktivität nach experimentellen Schmerzreizen (Bromm et al., 2000). Andere Studien berichten, dass SII bei der prozessiven Differenzierung von Reizstärke und Reizseite stark von der Aufmerksamkeit abhängig ist. Wird die Aufmerksamkeit auf den Reiz gerichtet, steigt die SII-Aktivität (Mina et al., 1998). Sinkt allerdings die Aufmerksamkeit, bzw. das Vigilanzniveau, so wird eine Abnahme der Aktivität von SII beobachtet (Petrovic et

al., 2000). Nakamura et al. (2002) konnten in ihrer Studie diese Befunde wieder bestätigen, indem sie bei gleich bleibender Reizintensität den Parameter der Aufmerksamkeit auf den Schmerzreiz gezielt variierten. Bei zwei verschiedenen Aufmerksamkeitsgraden konnte gezeigt werden, dass sich SII mit seinem Aktivierungsgrad analog zur Aufmerksamkeit verhält. Wird die Aufmerksamkeit jedoch maximal fokussiert (hoher Aufmerksamkeitsgrad), zeigt sich keine weitere Aktivitätssteigerung von SII. Dieser „Sättigungseffekt“ von SII wurde nicht nur bei den wie eben beschriebenen top-down-Mechanismen gefunden, sondern auch beim sensorischen Input, also den bottom-up-Mechanismen. Erhöht man die Reizstärke bei experimentellen Untersuchungen kontinuierlich über eine gewisse Reizschwelle, so wird ab dieser Schwelle keine Aktivitätszunahme in SII mehr beobachtet (Khakigi et al.,1996; Timmermann et al., 2002). Eine Interpretation dieser Befunde ist, dass der SII-Kortex mehr für die Schmerzdetektion, als für die Schmerzdiskriminierung zuständig ist (Timmermann et al., 2002).

Der SII-Kortex unterliegt somit verschiedenen Einflüssen, sowohl auf sensorischer bottom-up Seite, als auch auf kognitiver und aufmerksamkeitsabhängiger top-down Seite. Durch diesen Zusammenhang kann erklärt werden, warum Clonidin die SII-Aktivität reduziert, da Clonidin die Vigilanz beeinflusst. Damit im Einklang ist der Befund, dass in vorliegender Arbeit kein korrelativer Zusammenhang zwischen dem Absinken der SII-Aktivität und dem verminderten subjektiven Schmerzempfinden gefunden wurde. Dies spricht gegen eine direkte antinozizeptive Komponente, also gegen einen Effekt beruhend auf dem bottom-up-Mechanismus. Die Annahme, dass das Absinken der SII-Aktivität mit einer Abnahme des Vigilanzniveaus zusammenhängt, es sich also um einen top-down-Mechanismus von Clonidin handelt, erhärtet sich, wenn man die Studie von Bischoff et al. (2000) hinzuzieht. In dieser Studie wurden die Vigilanzparameter desselben Experimentes ausgewertet. Es zeigte sich, dass nach Clonidingabe im Spontan-EEG eine signifikante Abnahme des Alpha-Rhythmus auftrat, die mit einer Zunahme von langsamen EEG-Wellen und Schlafspindeln einherging. Es konnte also mit dem EEG die Vigilanzabnahme objektiviert werden. Dazu passt, dass auf subjektiver Messebene die Probanden durch Clonidin müde und unaufmerksam wurden, was an ihren Reaktionszeiten und Bewertungen des subjektiven Empfindens gezeigt wurde.

Die medikamentös induzierten Veränderungen der Vigilanz im Spontan-EEG und in den Bewertungsparametern der Probanden sind eindeutig auf die Gabe von Clonidin zurückzuführen. Die zwei verschiedenen Konzentrationen zeigten keinen Unterschied in Bezug auf die Wirkungsstärke von Clonidin, wohl aber auf die Wirkdauer. Die höhere Dosis führte offenbar zu einer längeren Vigilanzsuppression. Ähnliches zeigte sich in vorliegender Studie an der schmerzevozierten SII-Aktivität. Die höhere Clonidin-Dosis induzierte eine längere Wirkungsdauer, aber keine größere Wirkungsstärke.

Zusammenfassend sei formuliert, dass in der vorliegenden Studie Clonidin die schmerzevozierte SII-Kortexaktivität und die subjektiven Schmerzempfindungen reduziert. Unter Berücksichtigung der Daten von Bischoff et al. (2000) ergibt sich eine mögliche Folgerung, dass intravenös appliziertes Clonidin nicht direkt über spezifische Schmerzhemmmechanismen (bottom-up) antinozizeptiv wirkt, wie es bei Morphin beschrieben wird. Die Schmerzperzeption wird wahrscheinlich über eine Modulation des Vigilanzniveaus und damit einhergehend der gerichteten Aufmerksamkeit (top-down) beeinflusst. Durch die Hemmung des Arousal-Systems und den aszendierenden retikulo-thalamischen Bahnen wird eine Abnahme des Vigilanz- und Arousalniveaus erreicht und somit die unspezifischen thalamo-kortikalen Projektionen gehemmt. Wahrscheinlich fehlt den Probanden nach Clonidingabe, bedingt durch Senkung der Vigilanz, die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit auf den Reiz zu richten. Es fehlt also dem SII-Kortex der Input des unspezifischen Schmerzsystems. Somit sinkt die SII-Aktivität ab und der Proband empfindet weniger Schmerz.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden mit Hilfe des Magnetenzephalogramms (MEG, 31 Kanäle) schmerzevozierte Aktivitäten des SII-Kortex vor und nach Gabe von Clonidin, einem α2-Agonisten mit analgetischen und sedierenden Eigenschaften, untersucht. Der Schmerz wurde experimentell durch intrakutane Stimulation des Mittelfingers der nicht-dominanten Hand induziert. Der ausgewertete MEG-Datensatz beruht auf der Messung von 6 Probanden, die jeweils an 2 Sitzungen (1,5µg/kg und 3.0µg/kg Clonidin, i.v.) mit je einem Untersuchungsblock à 60 Einzelreizen vor, und fünf weiteren nach Medikation teilnahmen, wodurch ein Postmedikationsintervall von ca. 100 min ausgewertet werden konnte. Die gemessenen Daten wurden mit Hilfe des Pogramms CURRY® zur Identifizierung von Hirnquellen durch Dipolrekonstruktion ausgewertet. Dieses Verfahren erlaubt eine Lokalisation der kortikalen Generatoren für das über den Kopf gemessene Magnetfeld, berechnet in der individuellen Hirnmorphologie, die für jeden Probanden durch eine Kernspinuntersuchung vorlag. Die dipolrekonstruktorische Auswertung ergab eine reizinduzierte Hirnaktivität im SII-Kortex mit einem Maximum im Mittel von 118,5 +/-10 ms. Clonidin reduzierte massiv die schmerzreizevozierte SII-Kortex-Aktivität und die subjektive Schmerzwahrnehmung aller Probanden. Clonidin bewirkte in beiden Konzentrationen eine ähnliche Wirkung, die jedoch in der höheren Konzentration erheblich länger anhielt. Obwohl Clonidin in ähnlicher Weise die durch Schmerzreize evozierte SII-Aktivität und die subjektive Schmerzempfindung reduzierte, korellierten diese Variablen im Einzelfall nicht miteinander. Es handelte sich bei den Effekten des Clonidin wahrscheinlich nicht um eine direkte Antinozizeption auf das spezifische Schmerzsystem im Sinne einer Hemmung des sensorischen Inputs (bottom-up), sondern um eine Hemmung des Vigilanzsystems im Sinne einer Abnahme der Wachheit der Probanden über sogenannte top-down-Mechanismen.

6. Literaturverzeichnis

Adrian E.D.
Afferent discharges to the cerebral cortex from peripheral sense organs.
Journal of Physiology, 100: 159-191(1941).

Aston-Jones G., Chiang C., Alexinsky T.
Discharge of noradrenergic locus coeruleus neurons in behaving rats and monkeys suggests a role in vigilance.
Progress in Brain Research, 88:501-520, (1991).

Bernard JM., Kick O., Bonnet F.
Comparison of intravenous and epidural clonidine for postoperative patient-controlled analgesia.
Anesthesia & Analgesia, 81(4):706-712, (1995).

Biemond A.
The conduction of pain above the level of the thalamus opticus.
Archives of neurolical Psychiatry, 75 (1956).

Bischoff P., Kochs E.
Alpha 2-agonists in anesthesia and intensive medicine.
Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie, 28(1):2-12, (1993).

Bischoff P., Scharein E., Schmidt GN., von Knobelsdorff G., Bromm B., Schulte am Esch JS.
Topography of clonidine-induced electroencephalographic changes evaluated by principal component analysis.
Anesthesiology, 92(6):1545-52, (2000).

Bromm B.
Modern techniques to measure pain in healthy man.
Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacolog, 7(3):161-169, (1985).

Bromm B., Scharein E.
Response plasticity of pain evoked reactions in man.
Physiology & Behavior, 28(1):109-16 (1982).

Bromm B., Scharein E.
A sensitive method to evaluate effects of analgesics in man.
Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology, 5(8):545-551, (1983).

Bromm B., Meier W.
The intracutaneous stimulus: a new pain model for algesimetric studies.
Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology. 6(7):405-410, *(*1984).

Bromm B., Treede RD.
Pain related cerebral potentials: late and ultralate components.
International Journal of Neuroscience, 33(1-2):15-23, (1987).

Bromm B., Chen AC.
Brain electrical source analysis of laser evoked potentials in response to painful trigeminal nerve stimulation.
Electroencephalography & Clinical Neurophysiology, 95(1):14-26, (1995).

Bromm B., Lorenz J.
Neurophysiological evaluation of pain.
Electroencephalography & Clinical Neurophysiology. 107(4):227-253, (1998).

Bromm B., Forth W., Richter E., Scharein E.
Effects of acetaminophen and antipyrine on non-inflammatory pain and EEG activity.
Pain, 50(2):213-221, (1992).

Bromm B., Lorenz J., Scharein E.
Dipole source analysis of brain activity in the assessment of pain.
Recent Advances in Clinical Neurophysiology, 1:328-355, Elsevier Science B.V., (1996).

Bromm B., Scharein E., Vahle-Hinz C.
Cortex areas involved in the processing of normal and altered pain.
Progress in Brain Research. 129, (2000).

Buchner H., Waberski TD., Fuchs M., Wischmann HA., Wagner M., Drenckhahn R.
Comparison of realistically shaped boundary-element and spherical head models in source localization of early somatosensory evoked potentials.
Brain Topography, 8(2):137-43, (1995).

Burton H., Mitchell G., Brent D.
Second somatic sensory area in the cerebral cortex of cats: somatotopic organization and cytoarchitecture.
Journal of Comparative Neurology, 210(2):109-35, (1982).

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

Casey KL., Minoshima S., Morrow TJ., Koeppe RA.
Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain.
Journal of Neurophysiology, 76(1):571-81, (1996).

Casey KL., Morrow TJ., Lorenz J. Minoshima S.
Temporal and spatial dynamics of human forebrain activity during heat pain: analysis by positron emission tomography.
Journal of Neurophysiology, 85(2):951-959, (2001).

Clark CR., Geffen GM., Geffen LB.
Role of monoamine pathways in attention and effort: effects of clonidine and methylphenidate in normal adult humans.
Psychopharmacology, 90(1):35-39, (1986).

Coull JT.
Pharmacological manipulations of the alpha 2-noradrenergic system. Effects on cognition.
Drugs & Aging. 5(2):116-126, (1994).

Coull JT., Middleton HC., Robbins TW., Sahakian BJ.
Clonidine and diazepam have differential effects on tests of attention and learning.
Psychopharmacology, 120(3):322-332, (1995).

Coull JT., Buchel C., Friston KJ., Frith CD.
Noradrenergically mediated plasticity in a human attentional neuronal network.
Neuroimage, 10(6):705-715, (1999).

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

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

Eisenach JC., Hood DD., Curry R.
Intrathecal, but not intravenous, clonidine reduces experimental thermal or capsaicin-induced pain and hyperalgesia in normal volunteers.
Anesthesia & Analgesics, 87(3):591-6, (1998).

Eisenach JC., Hood DD., Curry R.
Relative potency of epidural to intrathecal clonidine differs between acute thermal pain and capsaicin-induced allodynia.
Pain, 84(1):57-64, (2000).

Frot M., Rambaud L., Guenot M., Mauguiere F.
Intracortical recordings of early pain-related CO2-laser evoked potentials in the human second somatosensory (SII) area.
Clinical Neurophysiology, 110(1):133-45, (1999).

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

Gelnar PA., Krauss BR., Szeverenyi NM., Apkarian AV.
Fingertip representation in the human somatosensory cortex. an fMRI study.
Neuroimag, 7(4):261-283, (1998).

Gelnar PA., Krauss BR., Sheehe PR., Szeverenyi NM., Apkarian AV.
A comparative fMRI study of cortical representations for thermal painful, vibrotactile, and motor performance tasks.
Neuroimage, 10(4):460-82, (1999).

Greenspan JD., Winfield JA.
Reversible pain and tactile deficits associated with a cerebral tumor compressing the posterior insula and parietal operculum.
Pain. 50(1):29-39, (1992).

Greenspan JD., Lee RR., Lenz FA.
Pain sensitivity alterations as a function of lesion location in the parasylvian cortex.
Pain, 81(3):273-82, (1999).

Gordh T., Hartvig P.
Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of clonidine in pigs after epidural, intravenous and intramuscular administration.
Upsala Journal of Medical Science, 91(3):311-315, (1986).

Hillebrand A.und Barnes G. R.
A quantitative assessment of the sensitivity of whole-head MEG to activity in the adult human cortex.
NeuroImage (16):638–650, (2002).

Hämäläinen H., Hiltunen J., Titievskaja I.
fMRI activations of SI and SII cortices during tactile stimulation depend on attention.
Neuroreport, 11(8):1673-1676, (2000).

Höchstetter K., Rupp A., Stancak A., Meinck H. M., Stippich. C., Berg P., Scherg M.
Interaction of tactile input in the human primary and secondary somatosensory cortex. A magnetoencephalographic study.
Neuroimage, 14(3): 759-567, (2001).

Höchstetter K. Rupp A. Meinck HM. Weckesser D. Bornfleth H. Stippich C. Berg P. Scherg M. Magnetic source imaging of tactile input shows task-independent attention effects in SII.
Neuroreport. 11(11):2461-5, (2000).

Hao JX., Yu W., Xu XJ., Wiesenfeld-Hallin Z.
Effects of intrathecal vs. systemic clonidine in treating chronic allodynia-like response in spinally injured rats.
Brain Research, 736(1-2):28-34, (1996).

Hari R. ,Hämäläinen M., Kaukoranta E., Reinikainen K., Teszner D.
Neuromagnetic responses from the second somatosensory cortex in man.
Acta Neurologica Scandinavica,. 68(4):207-12, (1983).

Hari R., Kaukoranta E., Reinikainen K., Huopaniemie T., Mauno J.
Neuromagnetic localization of cortical activity evoked by painful dental stimulation in man.
Neuroscience Letters, 42(1):77-82, (1983).

Hari R., Reinikainen K., Kaukoranta E., Hämäläinen M., Ilmoniemi R., Penttinen A., Salminen J., Teszner D.
Somatosensory evoked cerebral magnetic fields from SI and SII in man.
Electroencephalography & Clinical Neurophysiology, 57(3):254-63, (1984).

Helmholz H.
Ueber einige Gesetze der Vertheilung elektrischer Ströme in körperlichen Leitern, mit Anwendung auf die thierisch-elektrischen Versuche.
Pogg Ann Phys, 89(2):313-377, (1853).

Howland EW., Wakai RT., Mjaanes BA., Balog JP., Cleeland CS.
Whole head mapping of magnetic fields following painful electric finger shock.
Brain Research. Cognitive Brain Researc, 2(3):165-72, (1995) Jul.

Kakigi R., Koyoma S., Hoschiyama M., Kitamura Y., Shimolo M., Watanabe S.
Pain-related magnetic fields following painfull CO2 laser stimulation in man.
Neuroscience-letters, 192(1):45-48, (1995).

Kakigi R., Koyoma S., Hoschiyama M., Kitamura Y., Shimojo M., Watanabe S., Nakamura A.
Effects of taktile interference stimulation on somatosensory evoked magnetic fields.
Neuroreport, 7(1):405-408, (1996).

Kakigi R., Hoschiyama M., Shimojo M., Naka D., Yamasaki H., Watanabe S., Xiang J., Maeda K., Lam K., Jotomi K. Nakamura A.
The somatosensory evoked magnetic fields.
Progress in Neurobiology, 61(5):495-523, (2000).

Kanui TI., Tjolsen A., Lund A., Mjellem-Joly N., Hole K.
Antinociceptive effects of intrathecal administration of alpha-adrenoceptor antagonists and clonidine in the formalin test in the mouse.
Neuropharmacology, 32(4):367-71, (1993).

Kanda T., Ohta Y., Kida A., Kemmotsu O.
The effect of alpha2-adrenergic drugs on the activity of neurons in the rat nucleus raphe magnus in vitro.
Anesthesia & Analgesia, 88(2):459-61, (1999).

Kayser V., Guilbaud G., Besson JM.
Potent antinociceptive effects of clonidine systemically administered in an experimental model of clinical pain, the arthritic rat.
Brain Research. 593(1):7-13, (1992).

Lenz FA., Seike M., Lin YC., Baker FH., Rowland LH., Gracely RH., Richardson RT.
Neurons in the area of human thalamic nucleus ventralis caudalis respond to painful heat stimuli.
Brain Research. 623(2):235-240, (1993).

Lenz FA., Dougherty PM.
Pain processing in the human thalamus.
Steriade M. Lones EG, McCormick DA, editors. Thalamus. Experimental/clinical aspects, 2. Oxford: Elsevier, 1:617-651, (1997).

Lenz FA., Rios M., Chau D., Krauss GL., Zirh TA., Lesser RP.
Painful stimuli evoke potentials recorded from the parasylvian cortex in humans.
Journal of Neurophysiology, 80(4):2077-88, (1998).

Llinas R., Ribary U., Contreras D., Pedroarena C.
The neuronal basis for consciousness.
Philosphical transactions of the Royal Society of London. Series B Biological sciences, 353 (1377), (1998).

Mina T., NagamineT., Nakamura K., Shibasaki H.
Attention modulates both primary and secondary somatosensory cortical activities in human. A magnetoencephalo-graphic study.
Journal of Neurophysiology, 80(1):2215-2221, (1998).

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

Pertovaara A., Hämäläinen M., Kauppila T., Mecke E., Carlson S.
Dissociation of the alpha 2-adrenergic antinociception from sedation following microinjection of medetomidine into the locus coeruleus in rats.
Pain, 57(2):207-215, (1994).

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

Peyron R., Laurent B., Garcia-Larrea L.
Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis.
Neurophysiologie Clinique, 30(5):263-88, (2000).

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

Ploner M., Gross J., Timmermann L., Schnitzler A.
Cortical representation of first and second pain sensation in humans.
Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 17; 99(19): 12444-12448, (2002).

Scharein E., Bromm B.
The intracutaneous pain model in the assessment of analgesic efficacy.
Pain Reviews, 5:216-246, (1998).

Schnitzler A., Ploner M.
Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception.
Journal of Clinical Neurophysiology, 17(6):592-603, (2000).

Shi T., Apkarian AV.
Morphology of thalamocortical neurons projecting to the primary somatosensory cortex and their relationship to spinothalamic terminals in the squirrel monkey.
Journal of Comparative Neurology. 361(1):1-24, (1995).

Simoes C., Hari R.
Relationship between responses to contra- and ipsilateral stimuli in the human second somatosensory cortex SII.
Neuroimage, 10(4): 408-416, (1999).

Striebel HW., Koenigs D., Heil T.
Clonidin Stellenwert in der Anästhesie.
Anästhesist, 42:131-141, (1993).

Talairach J., Tournoux P.
Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Three-dimensional proportional system: An approach to cerebral Imaging.
Thieme Medical Publishers, New York, (1988).

Talbot JD., Marrett S., Evans AC., Meyer E., Bushnell MC., Duncan GH.
Multiple representations of pain in human cerebral cortex.
Scienc,. 251(4999):1355-1358, (1991).

Tarkka IM., Treede RD.
Equivalent electrical source analysis of pain-related somatosensory evoked potentials elicited by a CO2 laser.
Journal of Clinical Neurophysiology. 10(4):513-519, (1993).

Timmermann L., Ploner M., Haucke K., Schmitz F., Baltissen R., Schnitzler A.
Differential coding of pain intensity in human primary an secondary somatosensory cortex.
Journal of Neurophysiology, 86(1):1499-1503, (2001).

Treede R.D., Meier W., Kunze K., Bromm B.
Ultralate cerebral potentials as correlate of delayed pain perception: observation in a case of neurosyphilis.
Journal of neurology, -neurosurgery and –psychiatry, 51(10):1330-1333, (1988).

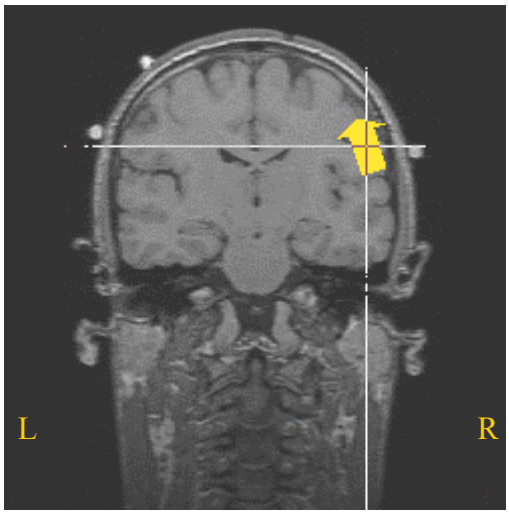
Treede RD., Apkarian AV., Bromm B., Greenspan JD., Lenz FA.
Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus.
Pain, 87(2):113-9, (2000).

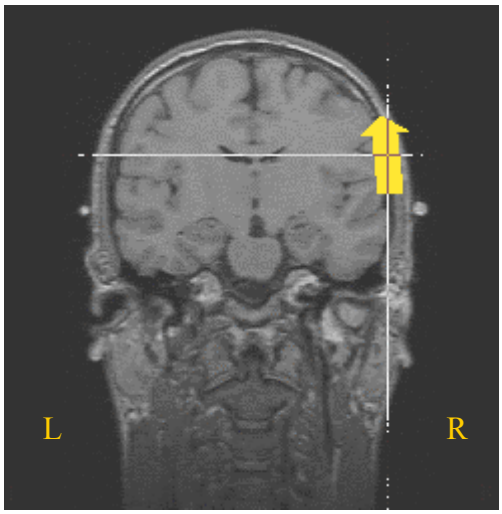
Tsuruoka M., Willis WD.
Descending modulation from the region of the locus coeruleus on nociceptive sensitivity in a rat model of inflammatory hyperalgesia.
Brain Research, 743(1-2):86-92, (1996).

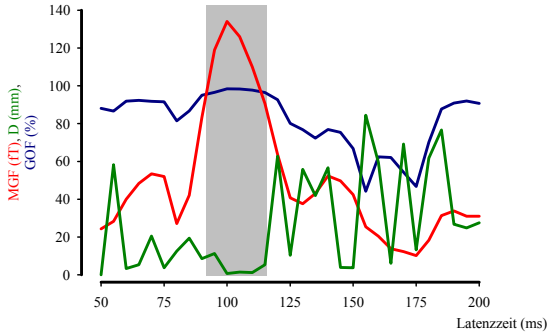
Williamson SJ., Lu ZL., Karron D., Kaufman L.
Advantages and limitations of magnetic source imaging.
Brain Topography, 4(2):169-80, (1991).

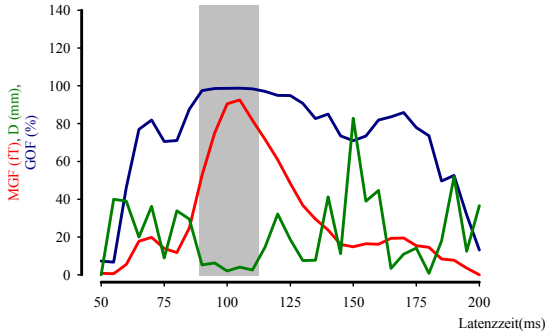
7. Anhang

Proband SH:





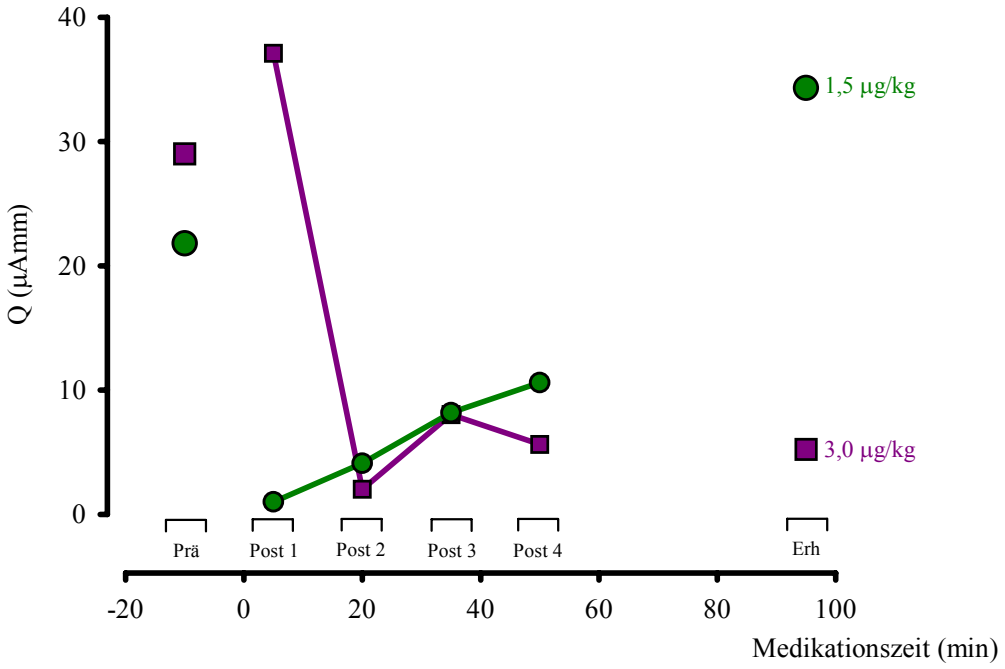


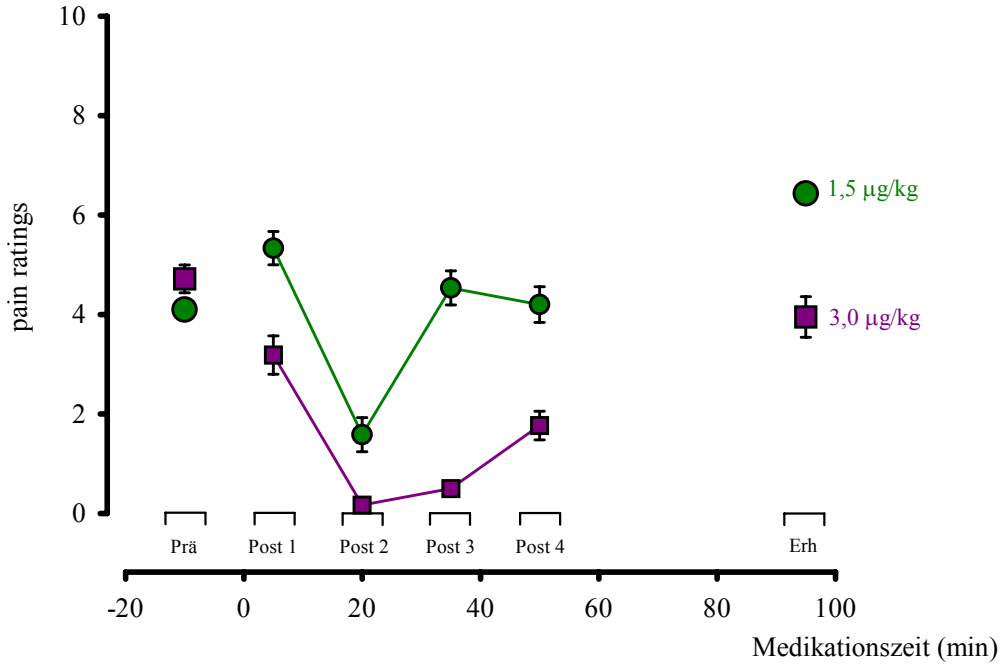


Anhang 1: Lokalisationen mit Stabilitätsdiagrammen von Proband SH.

Links die Lokalisation des Prämedikationsblocks des 3.0 µg/kg Clonidin-Versuchstages mit Dipollokalisation zum MGF-Maximum (100ms) mit den Koordinaten x=54.1; y=-9; z=22.6. Rechts der Prämedikationsblock des 1.5 µg/kg Clonidin-Versuchtages mit den Koordinaten x=41.7; y=-16.3; z=27.7 zum MGF-Maximum (105 ms). Darunter sind jeweils die Stabilitätsdiagramme zu finden.

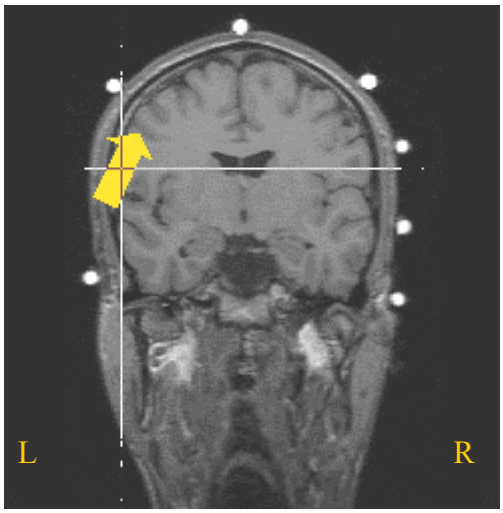
Proband SH:

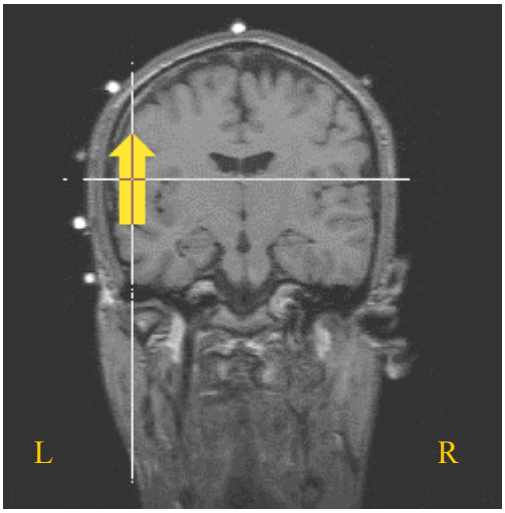


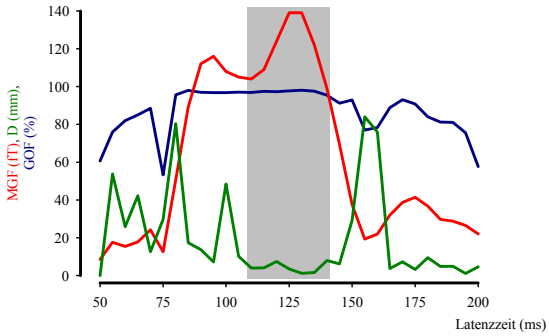


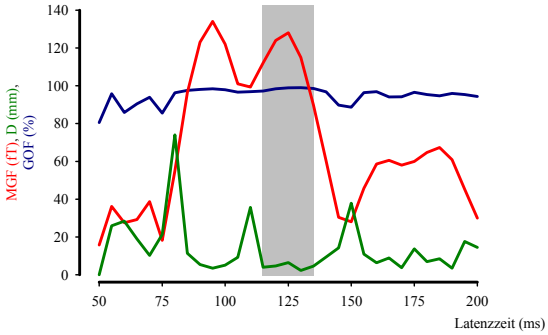
Anhang 2: Verlauf der Dipolquellstärke und der pain ratings von Proband SH.
Es sind die Verläufe der Dipolquellstärke (Q) und der pain rating Mittelwerte (VAS) mit Standardmessfehler von Proband SH gezeigt. Die verschiedenen Versuchsbedingungen mit hoher und niedriger Clonidin-Konzentration sind in unterschiedlichen Farben über die Versuchszeit dargestellt.

Proband SK:





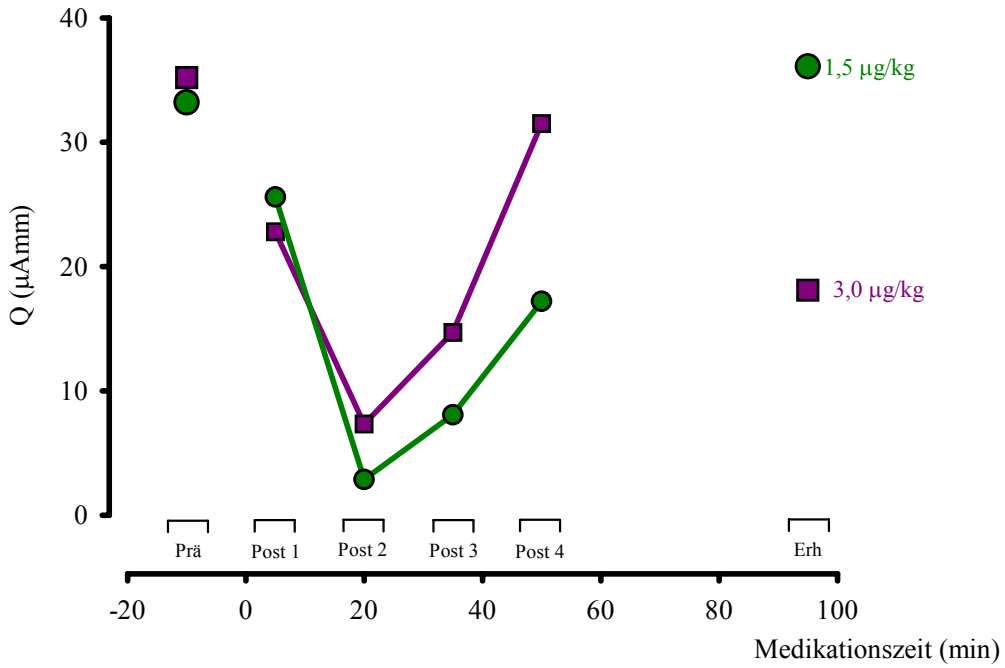


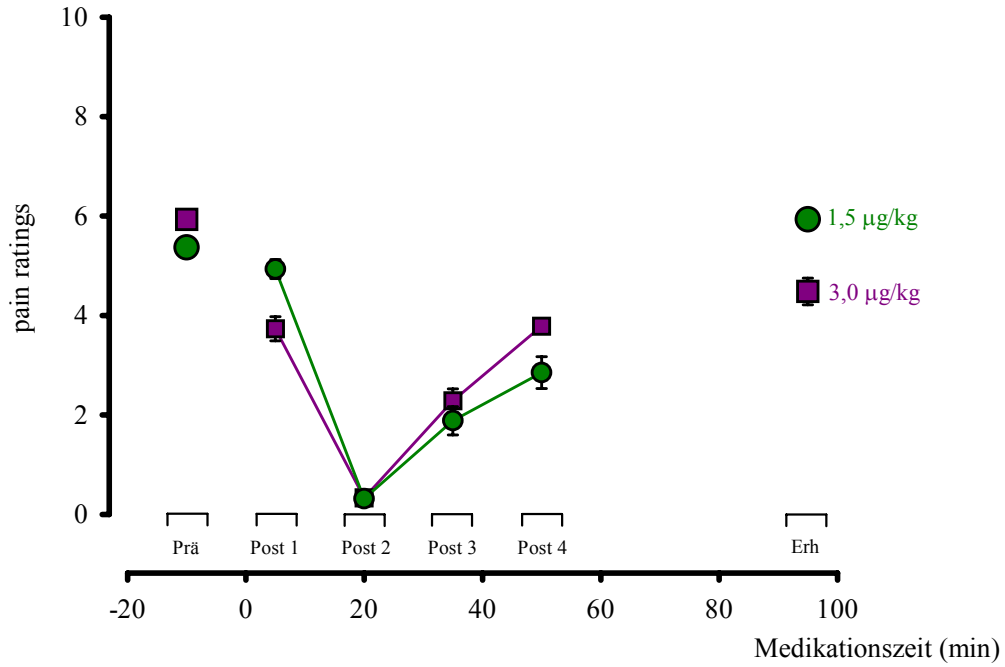


Anhang 3: Lokalisationen mit Stabilitätsdiagrammen von Proband SK.

Links die Lokalisation des Prämedikationsblocks des 3.0 µg/kg Clonidin-Versuchstages mit Dipollokalisation zum MGF-Maximum (125ms) und den Koordinaten x=-60.1; y=-3.9; z=17.3. Rechts der Prämedikationsblock des 1.5 µg/kg Clonidin-Versuchtages mit den Koordinaten x=-54.4; y=-10.4; z=13.1 zum MGF-Maximum (125 ms). Darunter sind jeweils die Stabilitätsdiagramme zu finden.

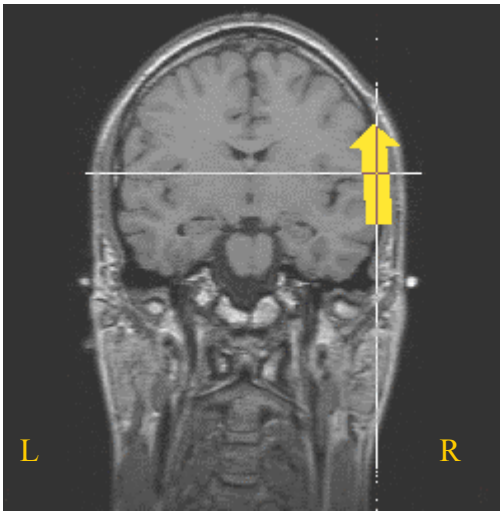
Proband SK:

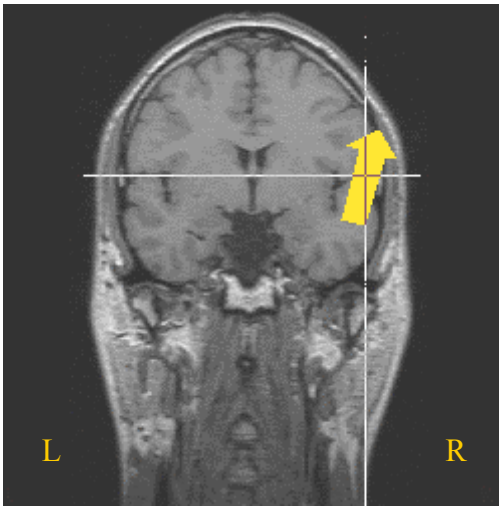


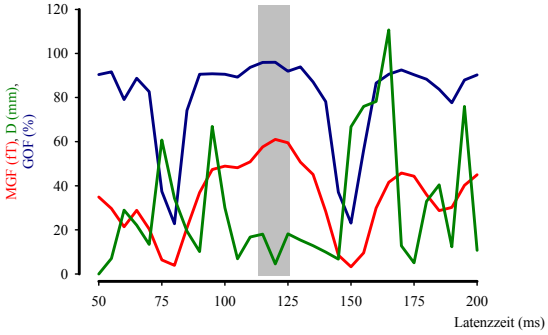


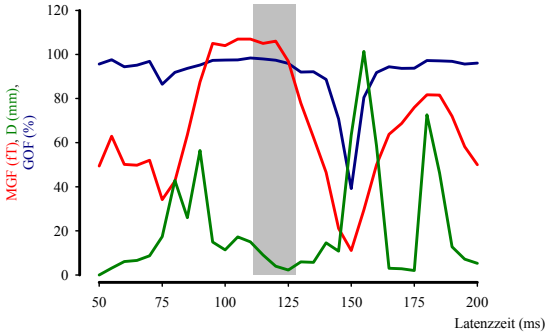
Anhang 4: Verlauf der Dipolquellstärke und der pain ratings von Proband SK.
Es sind die Verläufe der Dipolquellstärke (Q) und der pain rating Mittelwerte (VAS) mit Standardmessfehler von Proband SK gezeigt. Die verschiedenen Versuchsbedingungen mit hoher und niedriger Clonidin-Konzentration sind in unterschiedlichen Farben über die Versuchszeit dargestellt.

Proband AM:





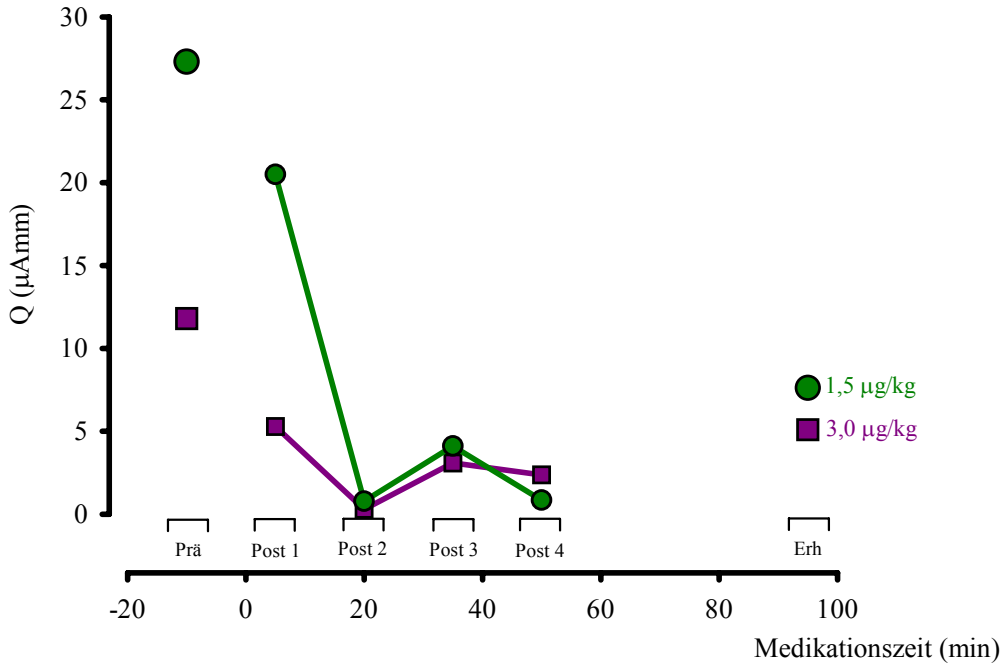


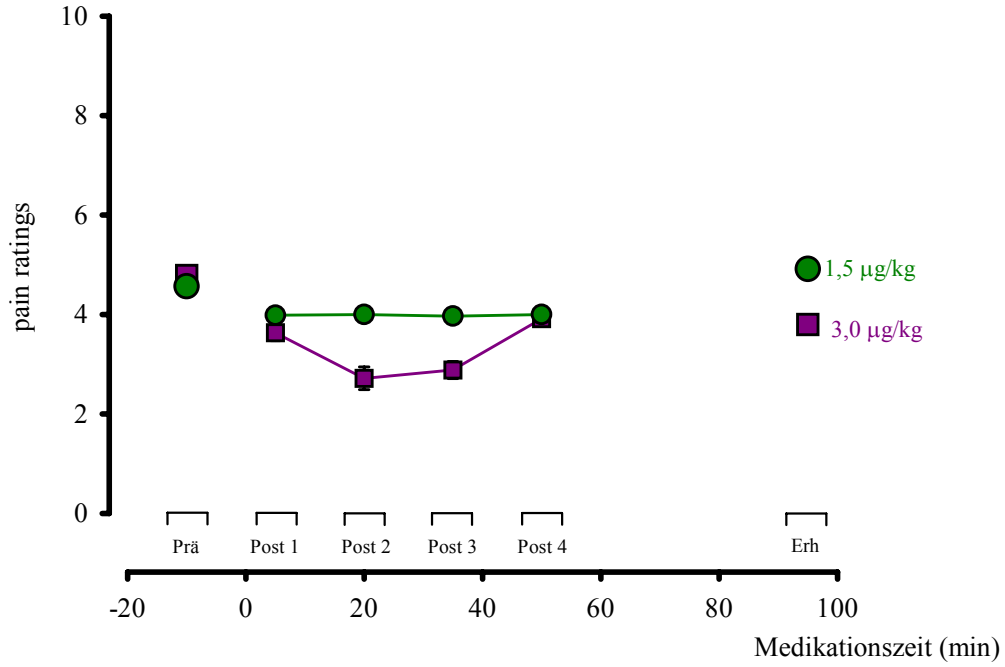


Anhang 5: Lokalisationen mit Stabilitätsdiagrammen von Proband AM.

Links die Lokalisation des Prämedikationsblocks des 3.0 µg/kg Clonidin-Versuchstages mit Dipollokalisation zum MGF-Maximum (120ms) und den Koordinaten x=61.9; y=-16.6; z=9.1. Rechts der Prämedikationsblock des 1.5 µg/kg Clonidin-Versuchtages mit den Koordinaten x=55.5; y=-11.6; z=5.2 zum MGF-Maximum (120 ms). Darunter sind jeweils die Stabilitätsdiagramme zu finden.

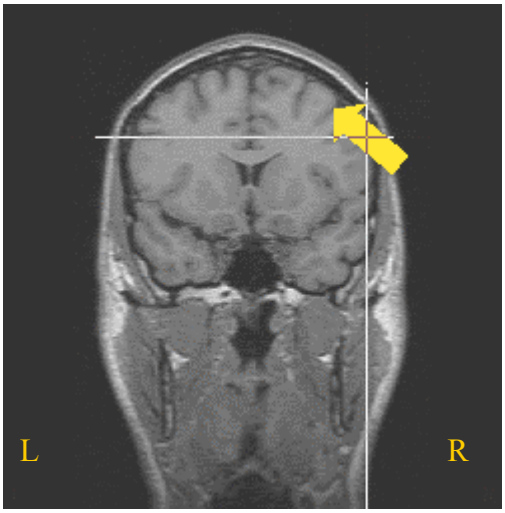
Proband AM:

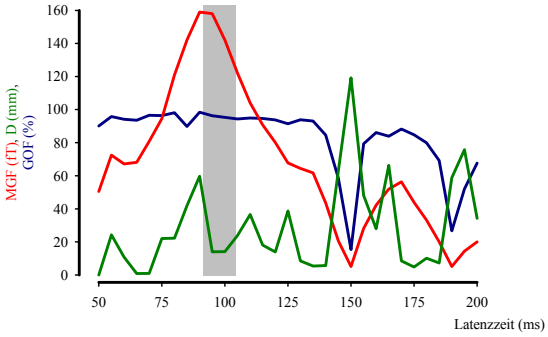


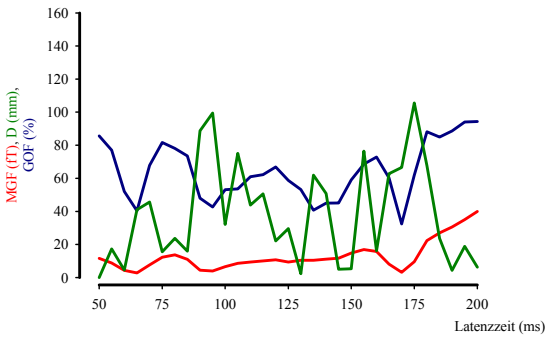


Anhang 6: Verlauf der Dipolquellstärke und der pain ratings von Proband AM. Es sind die Verläufe der Dipolquellstärke (Q) und der pain rating Mittelwerte (VAS) mit Standardmessfehler von Proband AM gezeigt. Die verschiedenen Versuchsbedingungen mit hoher und niedriger Clonidin-Konzentration sind in unterschiedlichen Farben über die Versuchszeit dargestellt.

Proband MP:



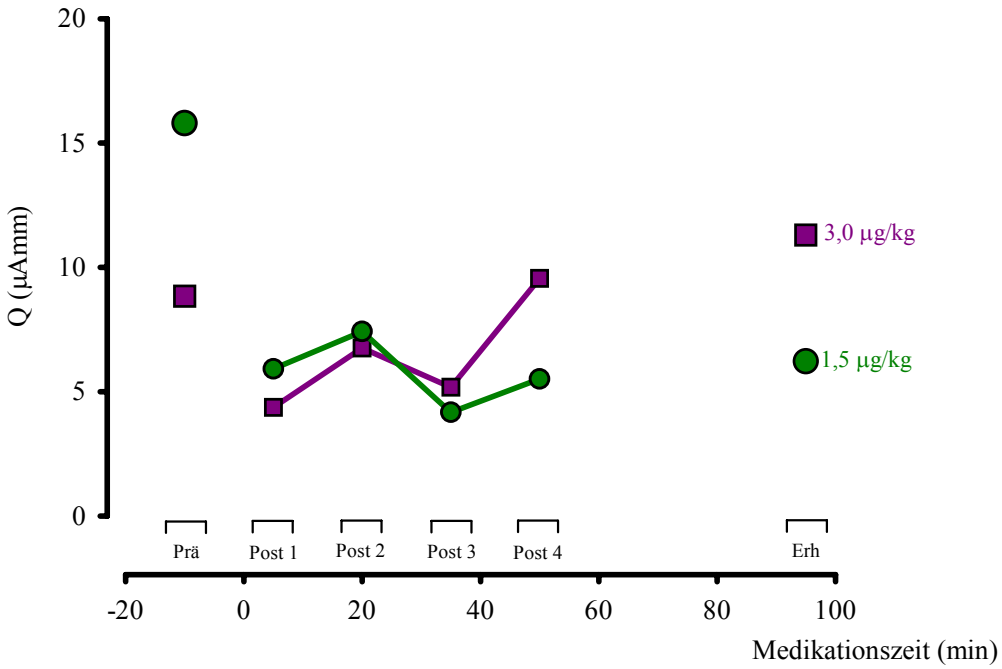


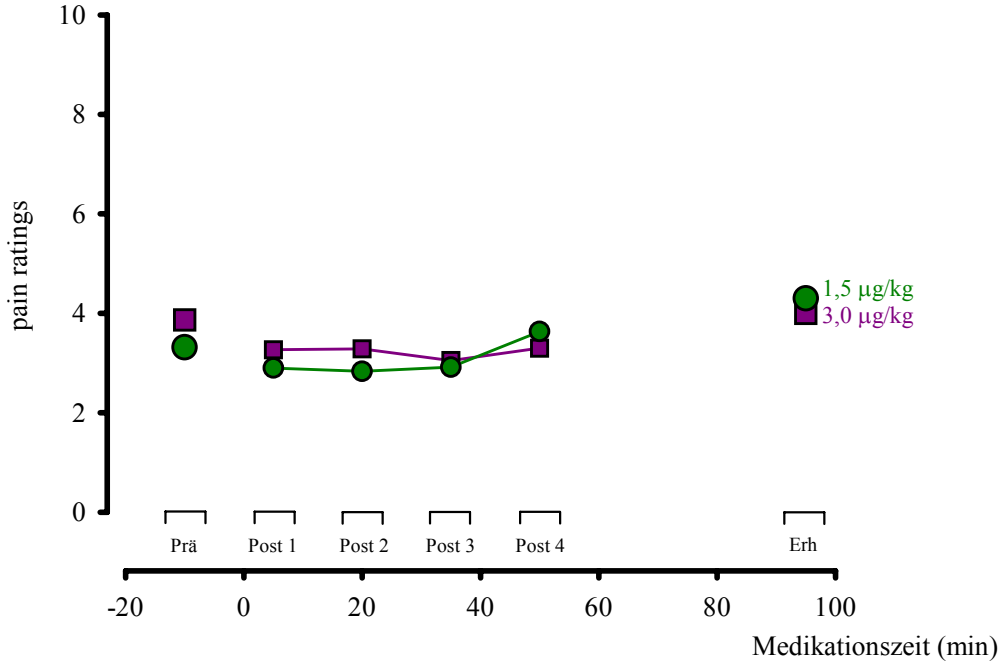


Anhang 7: Lokalisationen mit Stabilitätsdiagrammen von Proband MP.

Links die Lokalisation des Prämedikationsblocks des 3.0 µg/kg Clonidin-Versuchstages mit Dipollokalisation zum MGF-Maximum (100ms) mit den Koordinaten x=55.3; y=10.8; z=32.5. Am 1.5 µg/kg Clonidin-Versuchtag konnte keine stabile Rekonstruktion gefunden werden. Es wurden die Koordinaten des 3.0 µg/kg Clonidin-Versuchstages übernommen. Darunter sind jeweils die Stabilitätsdiagramme zu finden.

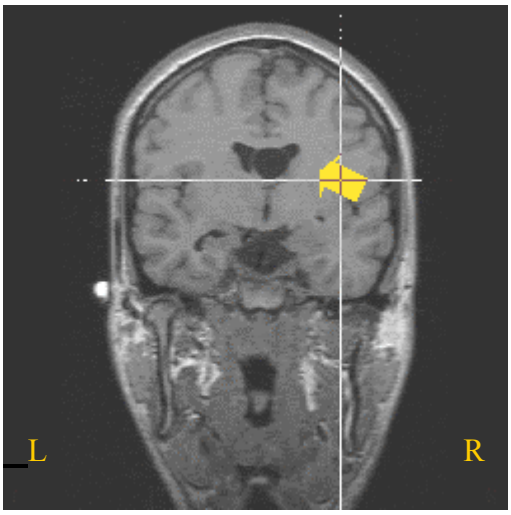
Proband MP:

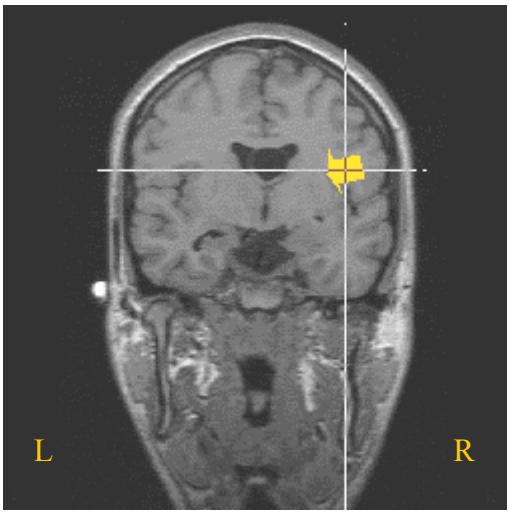


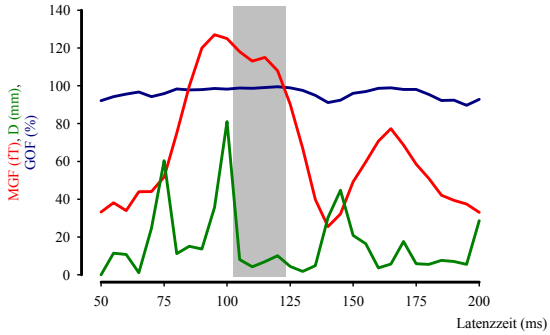


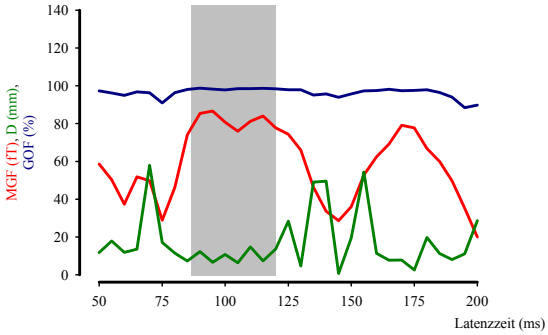
Anhang 8: Verlauf der Dipolquellstärke und der pain ratings von Proband MP.
Es sind die Verläufe der Dipolquellstärke (Q) und der pain rating Mittelwerte (VAS) mit Standardmessfehler von Proband MP gezeigt. Die verschiedenen Versuchsbedingungen mit hoher und niedriger Clonidin-Konzentration sind in unterschiedlichen Farben über die Versuchszeit dargestellt.

Proband SS:





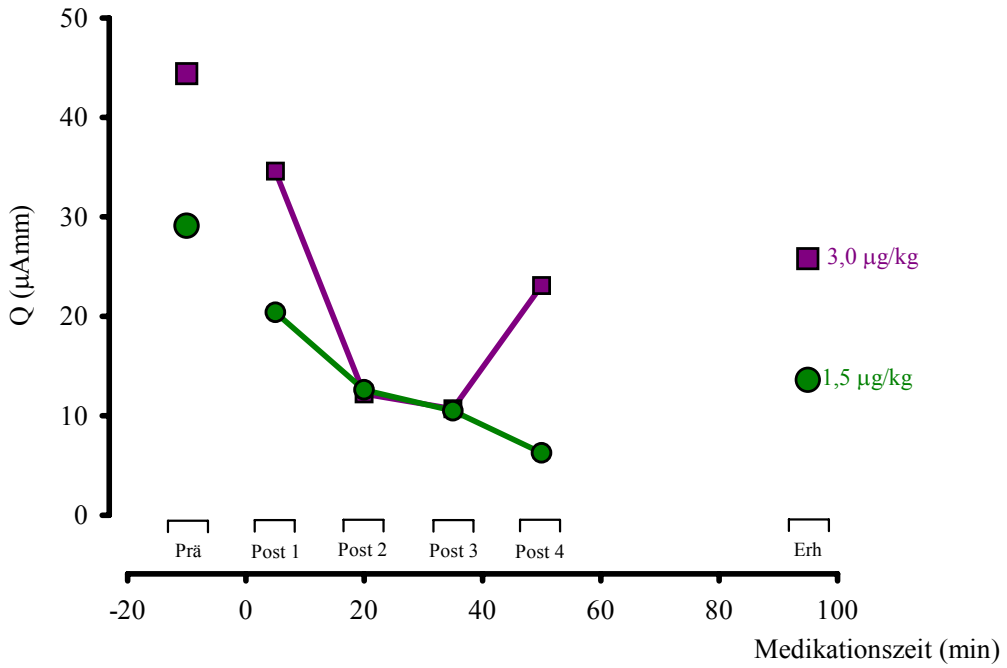


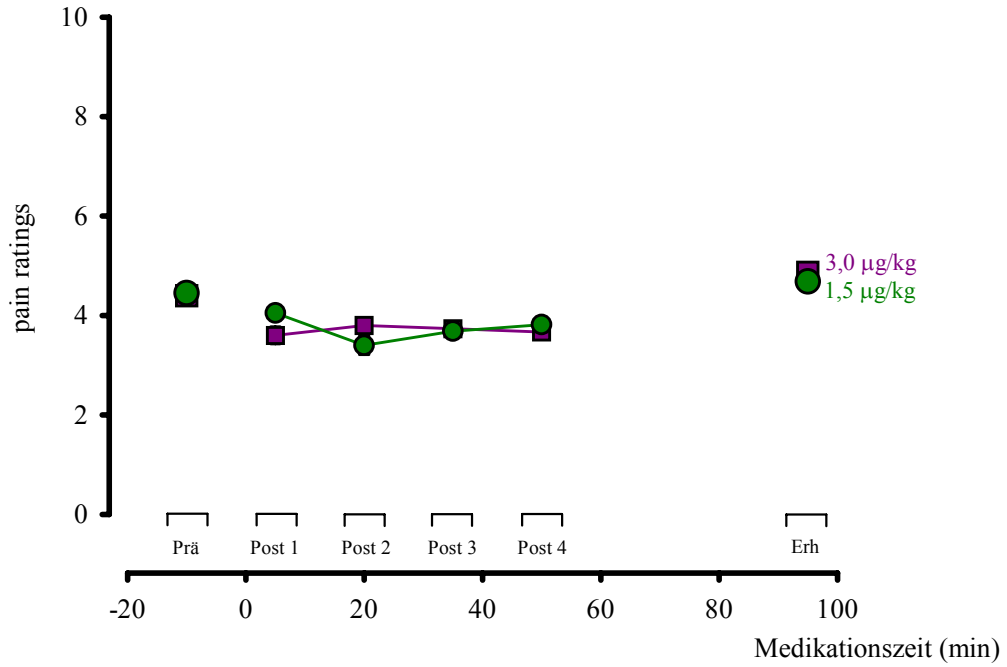


Anhang 9: Lokalisationen mit Stabilitätsdiagrammen von Proband SS.

Links die Lokalisation des Prämedikationsblocks des 3.0 µg/kg Clonidin-Versuchstages mit Dipollokalisation zum MGF-Maximum (105ms) und den Koordinaten x=35.5; y=-5.6; z=16.3. Rechts der Prämedikationsblock des 1.5 µg/kg Clonidin-Versuchstages mit den Koordinaten x=37.4; y=-4.8; z=21.2 zum MGF-Maximum (115 ms). Darunter sind jeweils die Stabilitätsdiagramme zu finden.

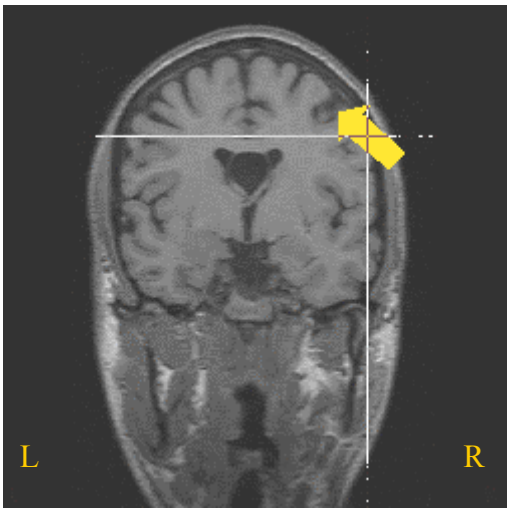
Proband SS:

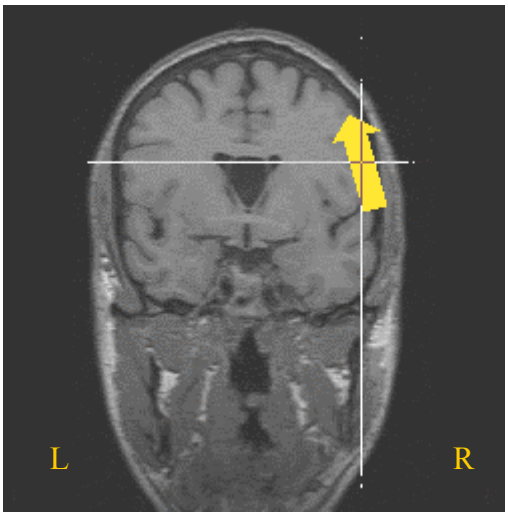


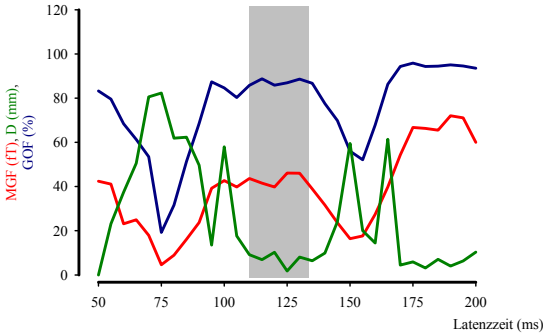


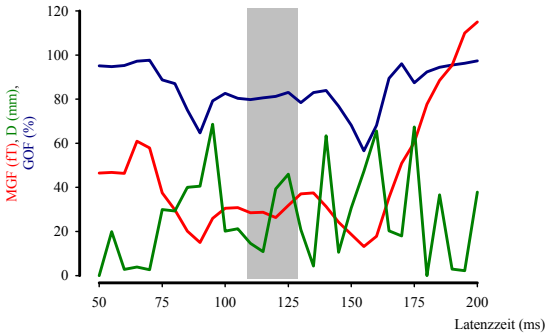
Anhang 10: Verlauf der Dipolquellstärke und der pain ratings von Proband SS.
Es sind die Verläufe der Dipolquellstärke (Q) und der pain rating Mittelwerte (VAS) mit Standardmessfehler von Proband SS gezeigt. Die verschiedenen Versuchsbedingungen mit hoher und niedriger Clonidin-Konzentration sind in unterschiedlichen Farben über die Versuchszeit dargestellt.

Proband GW:





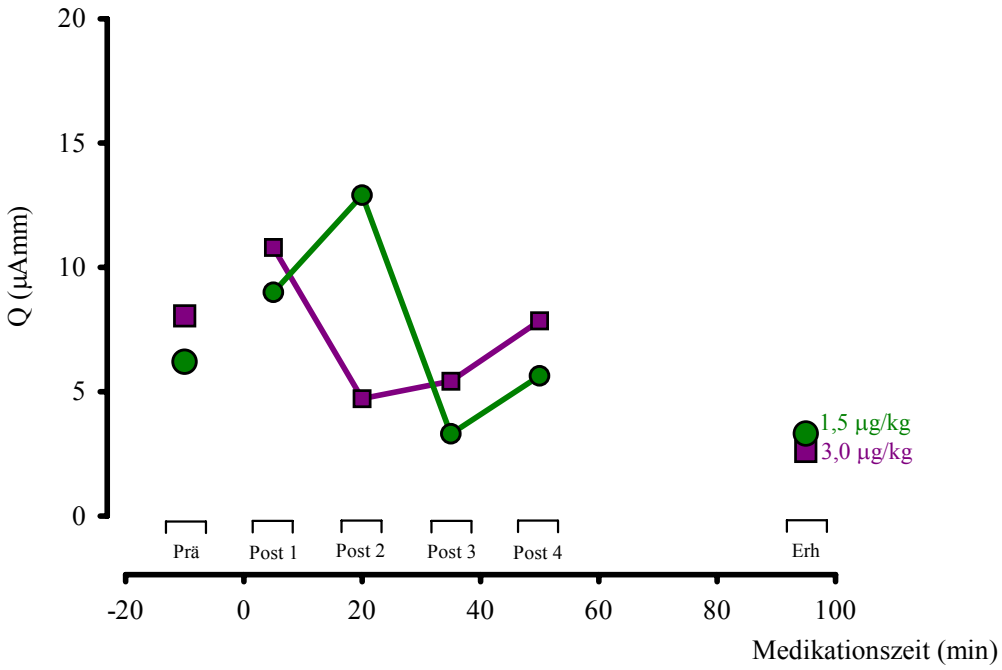


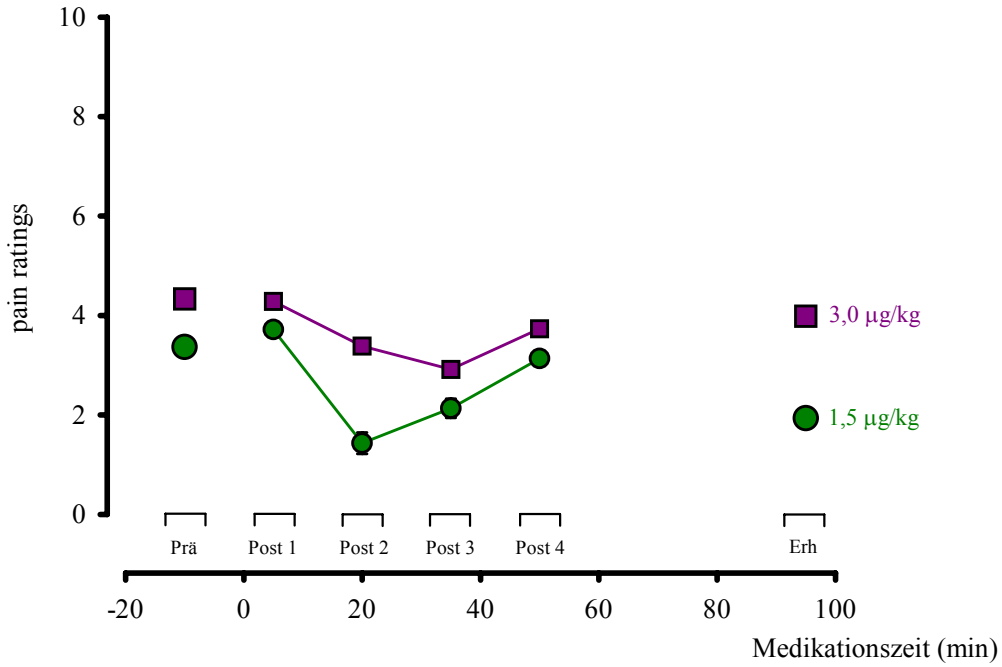


Anhang 11: Lokalisationen mit Stabilitätsdiagrammen von Proband GW.

Links die Lokalisation des Prämedikationsblocks des 3.0 µg/kg Clonidin-Versuchstages mit Dipollokalisation zum MGF-Maximum (125ms) und den Koordinaten x=58.8; y=-5.1; z=38.3. Rechts der Prämedikationsblock des 1.5 µg/kg Clonidin-Versuchstages mit den Koordinaten x=56; y=-1.5; z=26.8 zum MGF-Maximum (125 ms). Darunter sind jeweils die Stabilitätsdiagramme zu finden.

Proband GW:





Anhang 12: Verlauf der Dipolquellstärke und der pain ratings von Proband GW. Es sind die Verläufe der Dipolquellstärke (Q) und der pain rating Mittelwerte (VAS) mit Standardmessfehler von Proband GW gezeigt. Die verschiedenen Versuchsbedingungen mit hoher und niedriger Clonidin-Konzentration sind in unterschiedlichen Farben über die Versuchszeit dargestellt.

9. Lebenslauf

Vor- und Zuname:	Michael Hauck
Geburtstag und -ort:	25.07.1975 in Oldenburg (Oldb.)
Familienstand:	ledig
Schulbildung:	1982 bis 1986 Grundschule Rastede 1986 bis 1988 Orientierungsstufe der Kooperativen Gesamtschule Rastede 1988 bis zum Abitur 1995 Gymnasialer Schulzweig der Kooperativen Gesamtschule Rastede
Zivildienst:	1995 bis 1996 bei der Kurt-Juster-Heimgesellschaft für Behinderte in Hamburg
Studium:	Seit 1996 Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg 1997 sechswöchiges Pflegepraktikum am Allgemeinen Krankenhaus Altona, Chirurgie Sommersemester 1998 Physikum 1998 bis 2002 Doktorand in der Abteilung für Neurophysiologie der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf 1999 erstes Staatsexamen 1999 bis 2000 Famulaturen in Orthopädie, HNO in Hamburg und Neurologie in Ann Arbor, USA 2000 bis 2001 wissenschaftlicher Mitarbeiter (Research Fellow) an der University of Michigan, Department of Neurology in Ann Arbor, USA 2002 zweites Staatsexamen Anschließend Praktisches Jahr, Chirurgie, Innere Medizin und Orthopädie

10. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Burkhart Bromm für die Bereitstellung des Themas und für die vielen Anregungen im Verlauf der Arbeit.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. Roger Zimmermann für die kontinuierliche Unterstützung bei der Auswertung und die Bereitschaft zu vielen konstruktiven Diskussionen.

Zu großem Dank bin ich Herrn PD Dr. Jürgen Lorenz für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und seine hilfreichen und anregenden Ratschläge verpflichtet.

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

11. 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.