

**Aus der Abteilung für Neurophysiologie am Physiologischen Institut**

**Direktor Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Burkhard Bromm**

**Universitätsklinikum Hamburg - Eppendorf**

**Universität Hamburg**

**Effekte von Ketamin-Razemat und S-(+)-Ketamin**

**auf das nozizeptive System**

**Dissertation**

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin**

**dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von**

**Claudia Ruhm, geborene Niehus**

**aus Tönning**

**Hamburg 2002**

Angenommen von dem Fachbereich Medizin  
der Universität Hamburg am: 7. November 2002

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs  
Medizin der Universität Hamburg

Dekan: Prof. Dr. C. Wagener

Referent: Priv. Doz. Dr. E. Scharein

Koreferent: Prof. Dr. H. Ehmke

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Methodik</b>	<b>4</b>
<b>2.1</b>	<b>Probanden</b>	<b>4</b>
<b>2.2</b>	<b>Medikamente</b>	<b>4</b>
<b>2.3</b>	<b>Versuchsablauf</b>	<b>7</b>
<b>2.4</b>	<b>Experimenteller Schmerzreiz</b>	<b>8</b>
<b>2.5</b>	<b>Schmerzreaktionen</b>	<b>11</b>
<b>2.6</b>	<b>Statistik</b>	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>15</b>
<b>3.1</b>	<b>Topographie der schmerzrelevanten somatosensorisch evozierten Potentiale</b>	<b>15</b>
<b>3.2</b>	<b>Intraindividuelle Stabilität und interindividuelle Variabilität</b>	<b>17</b>
<b>3.3</b>	<b>Effekte der Medikation am Einzelfallbeispiel</b>	<b>20</b>
<b>3.4</b>	<b>Effekte der Medikation am Gesamtkollektiv</b>	<b>23</b>
<b>3.5</b>	<b>Quantitative Darstellung der Medikationseffekte und statistische Auswertung</b>	<b>26</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>29</b>
<b>4.1</b>	<b>Vergleich zwischen Ketamin-Razemat und S-(+)-Ketamin</b>	<b>30</b>
<b>4.2</b>	<b>Zur Rolle hypnotischer Effekte nach Ketamingabe</b>	<b>31</b>

<b>4.3</b>	<b>Zur Rolle sedativer Effekte nach Ketamingabe</b>	<b>34</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>37</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>39</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>42</b>
<b>7.1</b>	<b>Randomisierungsliste</b>	<b>42</b>
<b>7.2</b>	<b>Einzelfalldarstellungen</b>	<b>43</b>
<b>7.3</b>	<b>Statistik</b>	<b>49</b>
	<b>Danksagung</b>	
	<b>Lebenslauf</b>	
	<b>Erklärung</b>	

## 1 Einleitung

Die Objektivierung zentralnervöser Effekte von Medikamenten durch Hirnstrom-Analysen ist seit längerem Ziel wissenschaftlicher Studien, insbesondere im Bereich der Schmerzfor- schung. Während das spontane Elektroenzephalogramm (EEG) die kortikale Gesamtaktivi- tät widerspiegelt, können reizevozierte Gehirnpotentiale Aussagen zur Informationsverar- beitung in den verschiedenen Sinnessystemen liefern (Handwerker und Kobal, 1993). Die vorliegende Arbeit beschreibt Veränderungen der nozizeptiven Informationsverarbeitung beim Menschen unter dem dissoziativen Anästhetikum Ketamin, gegeben als Razemat und als Enantiomer S-(+)-Ketamin. Die Reizung des nozizeptiven Systems wurde experimen- tell mit dem intrakutanen Schmerzmodell an gesunden Probanden durchgeführt, eine seit vielen Jahren in der Abteilung für Neurophysiologie des Institutes für Physiologie einge- setzte Methode (zur Übersicht s. Scharein und Bromm, 1998). Gemessen wurden die durch die Medikation bedingte Veränderungen in der subjektiven Schmerzbewertung (E) und in den somatosensorisch evozierten Potentialen (SEP) in Antwort auf die schmerzin- duzierenden Reize. Die Ableitung von SEP dient zur Funktionsprüfung des spezifischen somatosensorischen, und somit auch des schmerzleitenden (nozizeptiven) Leitungssystems.

Haut, Muskel, Sehnen und Periost, Synovia, Gefäße und Eingeweide sind innerviert mit nozizeptiven Neuronen, die auf die Übertragung tatsächlicher oder potentieller Gewebe- schädigungen spezialisiert sind. Es gibt zwei Grundtypen von nozizeptiven Fasern, lang- sam leitende (0.5-2 m/s), unmyelinisierte C-Fasern und dünne, schnell-leitende (12-30 m/s), myelinisierte A $\delta$ -Fasern. Sie werden als polymodale Nozizeptoren bezeichnet, da sie auf verschiedene Reizmodalitäten (starke mechanische, thermische und chemische Reize) reagieren. Im Falle einer Gewebsverletzung senden diese primären afferenten Neurone als Bestandteile der Spinalnerven und des Nervus trigeminus Impulse aus. Diese afferenten Impulse werden über die Freisetzung von Transmittern (Glutamat, Aspartat) und Neuro- peptiden (Substanz P, Neurokinin A, Somatostatin, u.a.) im Hinterhorn des Rückenmarks auf das zweite Neuron der Schmerzbahn übertragen. Hier führen sie über Interneurone zu spinalen Reflexen. Außerdem greifen hier modulierende absteigende Fasersysteme an. Als Transmitter dienen dabei Serotonin, Noradrenalin und Histamin. GABA, Glycin, endogene Opiode wirken ebenfalls antinozizeptiv an den Interneuronen. Die supraspinale Weiterlei- tung der nozizeptiven Afferenzen erfolgt über das antero- und dorsolaterale System, sowie

das trigeminothalamische System zu Schaltstellen in Kernen des Thalamus, und von dort in primäre (SI) und sekundäre (SII) somatosensorische Kortexareale der gereizten Körperstelle. Nach den bisherigen Erkenntnissen findet in diesen Arealen aufgrund der dort vorhandenen somatotopen Organisation vermutlich die Lokalisation des Schmerzes statt. Weitere Projektionsbahnen an den unspezifischen Thalamuskernen erreichen verschiedene Areale des Gyrus cinguli, der etwa nach 150 bis 300 ms, je nach gereizter Körperstelle, maximale Aktivität zeigt (Zilles und Rehkämper, 1993). In neuen Studien konnte unter Verwendung der Magnetoenzephalographie (MEG) nachgewiesen werden, dass im SI- und SII-Kortex vermutlich die sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente reflektiert wird, die die Art, den Ort und die Stärke des nozizeptiven Zustroms evaluiert. Während vor allem in den hinteren Abschnitten des Gyrus cinguli mit seinen engen Verbindungen zum Parietalhirn der emotional-aversive Charakter des Schmerzes verarbeitet wird, der die Widerwärtigkeit, das Quälende der Schmerzempfindung beschreibt (Bromm et al., 2000).

Die Ableitung von schmerzrelevanten somatosensorischen Gehirnpotentialen ist eine seit vielen Jahren erprobte und international angewendete Methode zur Beurteilung normaler und gestörter Schmerzverarbeitung am Gesunden und am Patienten (Chudler und Dong, 1983; Kochs et al., 1990; Kochs und Bischoff, 1994; Bromm, 1995). Reizevozierte Gehirnpotentiale werden üblicherweise nach ihrer Latenz, das ist der zeitliche Abstand zwischen Reizapplikation und Auftreten der Potentiale, in frühe, mittlere und späte Komponenten unterteilt (zur Übersicht s. Stöhr, 1996). Die frühen Potentialkomponenten beschreiben das erste Eintreffen der afferenten Impulsfolge in den primären Rindenarealen. Im Falle der intrakutanen Schmerzreizung werden vor allem A $\delta$ -Fasern aktiviert. Je nach gereizter Körperstelle und dadurch bedingten neuronalen Entfernungen sind daher die frühesten schmerzbedingten Antworten etwa 80 ms nach Reizapplikation in den primären somatosensorischen Rindenfeldern zu erwarten. Frühe schmerzbezogene Antworten wurden bisher im menschlichen EEG jedoch kaum beobachtet. Kürzlich allerdings erschien eine erste Untersuchung, in der durch magnetoenzephalographische Messungen eine SI-Aktivierung durch Laser-Reize nachgewiesen wurde. Der Grund für die Schwierigkeit des Nachweises einer SI-Aktivierung durch schmerzinduzierende Reize liegt vermutlich darin, dass zum einen der Anteil von A $\delta$ -Fasern im gereizten Nerv nur sehr gering ist, entsprechend auch nur eine geringe SI-Aktivierung erfolgt, zum anderen die schmerzrelevanten SI-Areale sehr tief in Area 3a liegen, so dass sie einer Messung durch auf den Kopf verteil-

te EEG-Elektroden schwer zugänglich sind (Bromm, 1985). Um so interessanter werden mittlere und späte SEP-Komponenten in der Quantifizierung von Schmerz, die sich vor allem durch eine prominente Negativität (N 150), mit Maximum um 150 ms nach Reizung, und eine anschließende Vertex-Positivität (P 250) auszeichnen und sehr reliabel mit der Schmerzhaftigkeit des Reizes korrelieren (Scharlein und Bromm, 1998). Tatsächlich werden diese Komponenten nicht nur zur Untersuchung normaler und gestörter Schmerzempfindung am Probanden und Patienten eingesetzt (zur Übersicht s. Bromm, 1995), sondern insbesondere auch zur Dokumentation einer Schmerzlinderung durch zentralwirksame Analgetika (Scharlein und Bromm, 1998) herangezogen, ebenso wie zur Bestimmung der Schmerzlosigkeit unter Narkose (Kochs et al., 1990; Kochs et al., 1996; Detsch und Kochs, 1997).

Diese einführende Übersicht begründet das Ziel der vorliegenden Arbeit: Es ist bekannt, dass Ketamin eine dissoziative Anästhesie mit ausgeprägter Analgesie hervorruft, während die hypnotische Potenz angeblich gering ist (Kress, 1997; Detsch und Kochs, 1997). Aufgrund dieser spezifischen analgetischen und anästhetischen Wirkung, sowie aufgrund sympathomimetischer Eigenschaften (Pfenninger, 1994) und der Tatsache, dass über einen weiten Dosisbereich die Schutzreflexe erhalten bleiben, findet Ketamin sowohl in der Notfallmedizin, als auch in der Allgemeinanästhesie breite Anwendung. Es handelt sich um ein Derivat des Halluzinogens Phencyclidin, das 1963 erstmals synthetisiert und an Freiwilligen erprobt wurde (Domino et al., 1965). Ketamin liegt in zwei optischen Enantiomeren vor, die im Razemat im Verhältnis 1:1 enthalten sind. In der vorliegenden Untersuchung wird einmal das Razemat in der Dosierung von 0,50 mg/kg KG geprüft, zum anderen das vermutlich allein wirksame Enantiomer S-(+)-Ketamin, daher in halber Dosierung, also mit 0,25 mg/kg KG. Die Prüfung erfolgte in randomisierter Folge und doppelblind an 7 gesunden Probanden in Zusammenarbeit mit der Klinik für Anästhesiologie (Direktor Prof. Dr. J. Schulte am Esch). Als wesentliches Ergebnis stellte sich heraus, dass beide Medikationen einen sehr ausgeprägten analgetischen Effekt aufweisen, der deutlich von der anästhetischen Komponente zu unterscheiden ist. Zwischen beiden Medikationen dagegen gab es keine Unterschiede. Da im Razemat die gleiche S-(+)-Ketamin - Konzentration vorliegt, folgt aus der Wirkungsgleichheit beider Medikationen, dass es ausschließlich das S-(+)-Enantiomer ist, dass die in der Anästhesiologie benutzten Wirkungen entfaltet.

## **2 Methodik**

### **2.1 Probanden**

In der vorliegenden Arbeit werden Teilaspekte einer umfangreichen Studie an gesunden Probanden ausgewertet. Schwerpunkt dieser Studie, die in Kooperation mit der Klinik für Anästhesiologie (Direktor Prof. Dr. J. Schulte am Esch) in der Abteilung für Neurophysiologie des Physiologischen Instituts (Direktor Prof. Dr. Dr. B. Bromm) durchgeführt wurde, waren magnetoenzephalografische Messungen zur Bestimmung des zerebralen Angriffsortes von Ketamin. In der vorliegenden Arbeit werden somatosensorisch evozierte Potentiale (SEP) als reizbedingte Veränderungen des mitbestimmten Elektroenzephalogramms (EEG) ausgewertet. Nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Hamburger Ärztekammer erfolgt die Auswahl von 7 freiwilligen, männlichen Probanden. Bei allen Probanden wurde nach körperlicher Untersuchung ein Narkoserisikostatus I gemäß ASA festgestellt. In Tab. I sind die wichtigsten demographischen Daten der Probanden zusammengefasst. Die Probanden erklärten schriftlich ihr Einverständnis nach körperlicher Untersuchung und eingehender Aufklärung über Ablauf und Ziel der Studie, sowie Wirkung und mögliche Nebenwirkungen der verabreichten Medikamente.

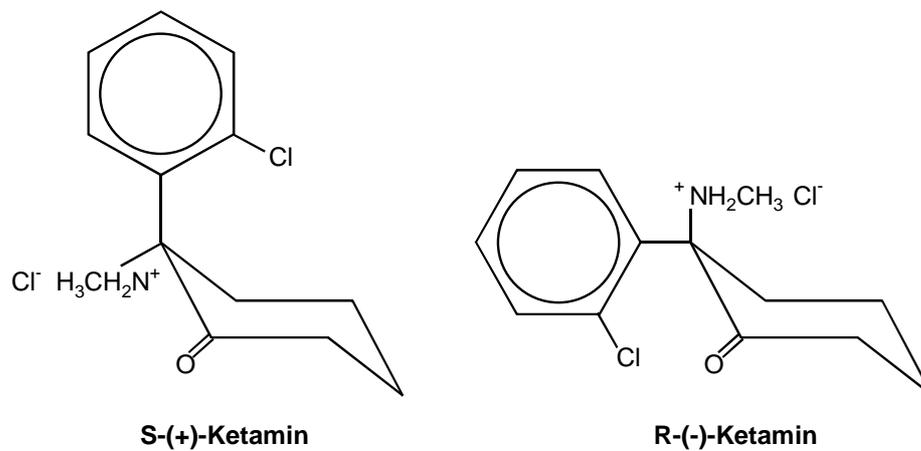
### **2.2 Medikamente**

Im ersten Postmedikations-Reizblock wurde den Probanden intravenös entweder Ketamin-Razemat 0.50 mg/kg KG oder S-(+)-Ketamin 0.25 mg/kg KG appliziert. Ketamin liegt in zwei optischen Enantiomeren vor, die im Razemat im Verhältnis 1:1 enthalten sind, die Strukturformeln beider Enantiomere sind Abb.1 dargestellt. Der Abbau von Ketamin erfolgt stereoselektiv über das hepatische Cytochrom-P-450-System zu Norketamin und Dehydro-Norketamin, die Ausscheidung geschieht renal. Die Elimination von S-(+)-Ketamin läuft deutlich schneller ab, als die des Razemats, die totale Clearance liegt für S-(+)-Ketamin bei 20 ml/kg/min, die des Razemats bei 16 ml/kg/min (White et al, 1985). Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 2-3 Stunden. Nach intravenöser Bolusinjektion tritt die Wirkung innerhalb 1 Minute ein, der anästhetische Effekt endet nach ca. 10 Minuten durch Umverteilung, die analgetische Wirkung hält länger an. Die sympathomimetischen Effekte äußern sich als Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck, sowie als Bronchodilatation (Adams, 1997).

<b>Probanden</b>	<b>Nummer</b>	<b>Alter (Jahre)</b>	<b>Größe (cm)</b>	<b>Gewicht (kg)</b>
MA	1	28	187	75
WG	2	22	185	75
PM	3	29	184	83
KS	4	27	188	67
HS	5	23	187	79
SS	6	28	179	81
PA	7	26	169	73
	<b>Mittel</b>	<b>26</b>	<b>183</b>	<b>76</b>
	<b>SD</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>5</b>
	<b>Median</b>	<b>27</b>	<b>185</b>	<b>75</b>

**Tab. I: Demographische Probandendaten.**

Die 7 Probanden waren im Alter von 22 bis 29 Jahren, die Körpergröße lag zwischen 169 und 188 cm, das Gewicht lag zwischen 67 und 83 kg.



**Abb. 1: Strukturformel.**

Die Konfiguration der optischen Enantiomere, das rechtsdrehende Enantiomer wird als S-(+)-, das linksdrehende als R-(-)-Ketamin bezeichnet, das Gemisch beider Molekülvarianten heißt Ketamin-Razemat.

Die Hauptwirkorte von Ketamin im zentralen Nervensystem sind die thalamokortikalen Projektionsbahnen und das limbische System einschließlich des Hippocampus. Die anästhetischen und analgetischen Hauptwirkungen von Ketamin, sowie die sympathomimetischen und psychomimetischen Nebeneffekte entstehen auf molekularer Ebene durch verschiedene Rezeptorbeeinflussungen. Als zentraler Wirkort gilt der N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Subtyp des Glutamat-Rezeptors (Klepstadt et al, 1990). Ketamin führt zu einer nicht-kompetitiven Hemmung durch Bindung an die Phencyclidin-Bindungsstelle am NMDA-Rezeptor (Lodge und Johnson, 1990). S-(+)-Ketamin bindet drei- bis vierfach stärker am NMDA-Rezeptor als R-(-)-Ketamin (Kress, 1997). Die Affinität am Opiatrezeptorkomplex ist bei S-(+)-Ketamin gegenüber R-(-)-Ketamin zwei- bis vierfach stärker ausgeprägt (Hustveit et al, 1995). Im monoaminergen Transmittersystem hemmt S-(+)-Ketamin den zentralen Katecholamintransport etwa vierfach stärker als R-(-)-Ketamin. Darüber hinaus hemmt S-(+)-Ketamin peripher sowohl die neuronale als auch die extraneuronale Wiederaufnahme, während R-(-)-Ketamin nur neuronal wirkt (Lundy et al, 1986). Insgesamt konnte für das rechtsdrehende Enantiomer S-(+)-Ketamin im Vergleich mit dem Razemat ein doppelt so starker analgetischer und hypnotischer Effekt nachgewiesen werden (White et al, 1980), die Aufwach- und Reorientierungsphase scheint hingegen nach Gabe von S-(+)-Ketamin signifikant kürzer zu sein (Doenicke et al, 1992; Thiel et al, 1992). In Studien, die sich mit der elektrophysiologischen Messbarkeit von Schmerzempfindung beschäftigen, wurde Ketamin-Razemat bereits mehrfach eingesetzt (Kochs und Bischoff, 1994; Kochs et al, 1996). Angesichts der Vorerfahrungen und der oben dargestellten Unterschiede zwischen den Enantiomeren und dem Razemat wurde hier ein Dosisverhältnis von 1 : 2 S-(+)-Ketamin : Ketamin-Razemat gewählt.

### **2.3 Versuchsablauf**

Der Versuchsablauf umfasste 5 experimentelle Tage in einem Zeitraum von 5 Wochen. Der erste Tag diente als Habituationssitzung, die Daten gingen in die Auswertung nicht ein. An 2 Untersuchungstagen wurde Ketamin-Razemat 0.50 mg/kg KG oder S-(+)-Ketamin 0.25 mg/kg KG appliziert, die hierbei erhobenen Daten sind Gegenstand der vorliegenden Arbeit. In den weiteren 2 Sitzungen wurde Clonidin 1.5 µg/kg KG oder 3.0 µg/kg KG verabreicht, diese Daten wurden in einer anderen Arbeit ausgewertet (Theisen, 2001). Die Medikamentenapplikation erfolgte randomisiert und doppelblind (Randomisierungsliste im Anhang, 7.1). Jeder Untersuchungstag folgte dem gleichen Zeitablauf. Es wurden jeweils 8

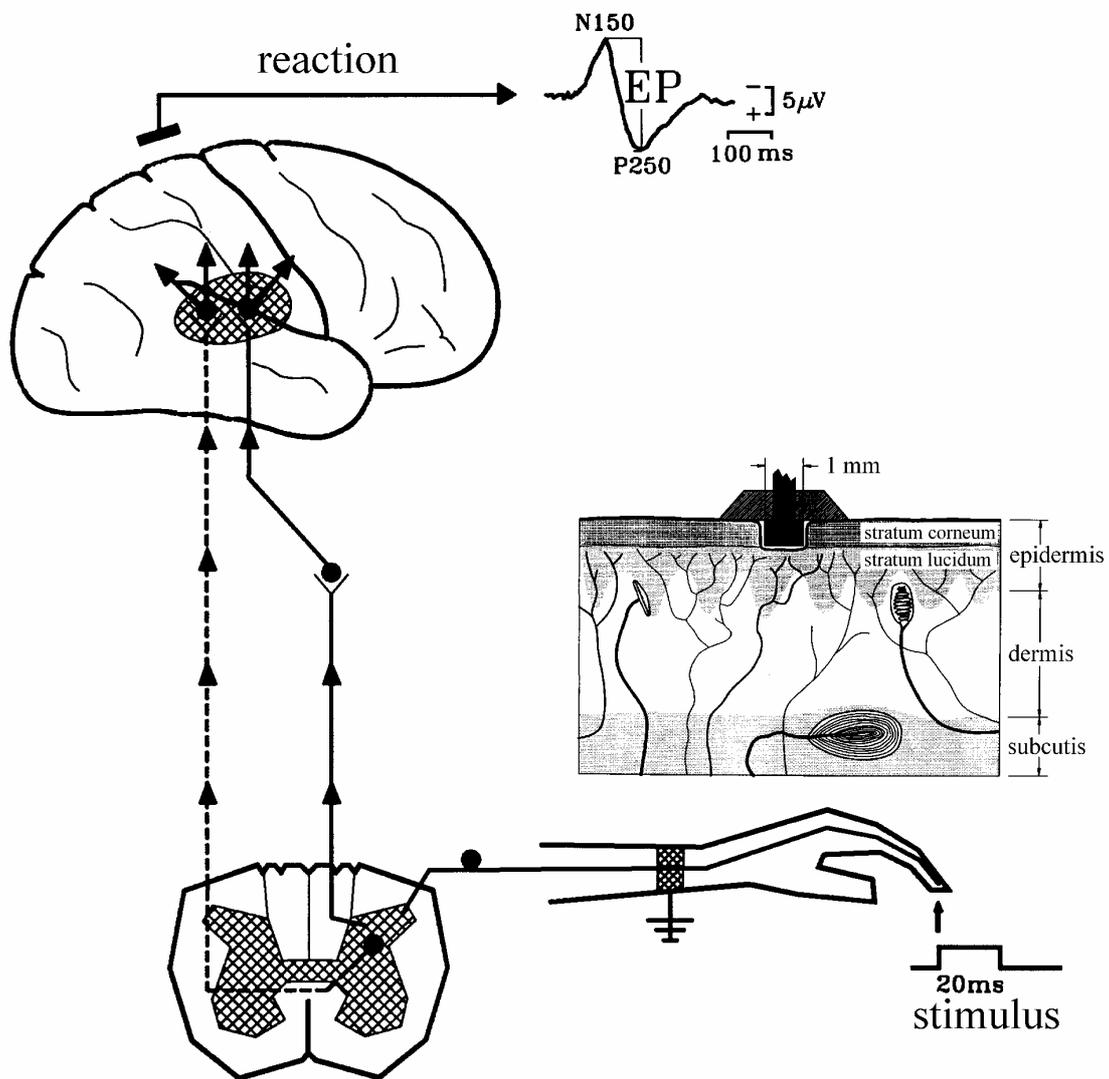
Reizblöcke in einem Gesamtuntersuchungszeitraum von 145 Minuten aufgezeichnet. Jeder Reizblock dauerte 10 Minuten, es wurden 60 Schmerzreize appliziert. Der erste Block diente der Habituation, seine Ergebnisse gingen nicht in die Auswertung ein. Der zweite Block diente als Prämedikationsblock der Erhebung der Ausgangswerte, es folgten 6 Postmedikationsblöcke. Ketamin-Razemat 0.50 mg/kg KG und S-(+)-Ketamin 0.25 mg/kg KG wurde intravenös über eine Venenverweilkanüle mittels Infusionspumpe gegeben. Da nur eine sehr kurzzeitige Wirkung von wenigen Minuten erwartet wurde, erfolgte die Medikation nach Ablauf der ersten Minute innerhalb des ersten Postmedikationsblocks (Post 1: 0.-10. Min.) über die Dauer einer Minute. Die weiteren Reizblöcke wurden jeweils nach einer 5-minütigen Pause appliziert (Post 2: 15.-25. Min., Post 3: 30.-40. Min., Post 4: 45.-55. Min.). Nach einer 35-minütigen, registrierfreie Pause, in der die Probanden Lageveränderungen vornehmen durften, folgten die beiden letzten Reizblöcke (Post 5: 90.-100. Min. und Post 6: 105.-115. Min.). Nach einer anschließenden zweistündigen Nachbeobachtungszeit und kurzer klinischer Untersuchung wurden die Probanden per Taxi nach Hause gefahren. In Tab. II ist der Versuchsablauf in einer Übersicht dargestellt.

#### **2.4 Experimenteller Schmerzreiz**

Zur standardisierten Applikation von schmerzinduzierenden Reizen diente das sogenannte intrakutane Schmerzmodell (Abb. 2), das am Institut für Physiologie der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf entwickelt wurde (Bromm und Meier, 1984) und in vielen Studien zur Schmerzforschung seine Zuverlässigkeit und Aussagekraft bewiesen hat (zur Übersicht s. Scharein und Bromm, 1998). Es werden hierbei kurze elektrische Stromimpulse über eine intrakutane Stabelektrode am Mittelfinger der nicht-dominanten Hand appliziert. Die Elektrode wird durch ein Loch in der epidermalen Hornschicht, gebohrt mit einem Rosenbohrer (1.5 mm Durchmesser) eingesetzt. Sie liegt damit in unmittelbarer Nachbarschaft zu den myelinisierten A $\delta$ -Fasern und den nicht-myelinisierten C-Fasern des nozizeptiven Systems. Die Erdungselektrode bildet eine Metallschleife am Grundgelenk desselben Fingers. Bei den in dieser Arbeit ausgewerteten Experimenten wurden 60 Reize pro Reizblock mit randomisierten Interstimulus-Intervallen zwischen 8-12 Sek. appliziert, um Gewöhnungs- oder Erwartungseffekten vorzubeugen (Bromm und Scharein, 1982 a+b). Die Reizstärken entsprachen der doppelten individuellen Schmerzschwelle (s. 2.5), so dass die subjektive Schmerzbewertung im Prämedikationsblock eindeutig im schmerzhaften Bereich lag.

<b>Block</b>	<b>Dauer</b>	<b>Behandlung</b>
Habituationsblock	10 Min. Dauer	60 Schmerzreize
Pause	5 Min. Dauer	
Prämedikationsblock	10 Min. Dauer	60 Schmerzreize
Pause	5 Min. Dauer	
Post 1-Block (0.-10. Min.)	10 Min. Dauer	Infusion 2.-3. Min. 60 Schmerzreize
Pause	5 Min. Dauer	
Post 2-Block (15.-25. Min.)	10 Min. Dauer	60 Schmerzreize
Pause	5 Min. Dauer	
Post 3-Block (30.-40. Min.)	10 Min. Dauer	60 Schmerzreize
Pause	5 Min. Dauer	
Post 4-Block (45.-55. Min.)	10 Min. Dauer	60 Schmerzreize
Pause	35 Min. Dauer	
Post 5-Block (90.-100. Min.)	10 Min. Dauer	60 Schmerzreize
Pause	5 Min. Dauer	
Post 6-Block (105.-115. Min.)	10 Min. Dauer	60 Schmerzreize
Beobachtung / Nachuntersuchung	120 Min. Dauer	

**Tab. II: Versuchsablauf.**



**Abb. 2:** Das intrakutane Schmerzmodell .

Elektrische Stromimpulse von 20 ms Dauer werden intrakutan, in unmittelbarer Nachbarschaft der zum nozizeptiven System gehörenden A $\delta$ - und C-Fasern appliziert. Dadurch kann das nozizeptive System in standardisierter Weise aktiviert werden. Als Reizresultat werden neben den subjektiven Schmerzangaben (Schmerzbewertung, E) reizsynchrone EEG-Veränderungen gemessen, als Mittelwerte über 60 Reize pro Reizblock. Diese bestehen aus einer Negativität N 150 und einer Positivität P 250 (Amplitudendifferenz, EP).

## 2.5 Schmerzreaktionen

In jeder Sitzung erfolgte zunächst die Bestimmung der Reizschwellen für Wahrnehmung ( $I_s$ ,  $s$  = sensation) und Schmerz ( $I_p$ ,  $p$  = pain). Hierzu wurden 3 Serien auf- und absteigender Stromintensitäten verwendet. Die Wahrnehmungsschwelle  $I_s$  sollte bei etwa 0.1 mA liegen. Zeigten sich zu hohe Werte, wurde die Präparation der intrakutanen Reizapplikation verbessert. Die Schmerzschwelle  $I_p$  liegt unter diesen Bedingungen typischerweise bei 0.4 mA. Sie sollte der Empfindung entsprechen, wie sie beim ruckartigen Herausreißen eines Hauthaars auftritt.

Drei Sekunden nach jedem Intrakutanreiz ertönte ein akustisches Signal, das die Probanden aufforderte, die Schmerzhaftigkeit des gerade erhaltenen Reizes zu bewerten (Schmerzbeurteilung,  $E$ ). Dazu wurde eine lineare Skala von 1 bis 8 benutzt (Tab. III), das Ausbleiben der Skalierung wurde gesondert als „0“ dokumentiert. Ankerpunkt ist das Auftreten einer minimalen, aber eindeutigen Schmerzwahrnehmung, die dem Wert  $E = 4$  zugeordnet wird. Werte unter 4 beschreiben somit eine nicht-schmerzhaftige, Werte von 4 und mehr eine zunehmend schmerzhaftige Empfindung. Im intrakutanen Schmerzmodell treten üblicherweise Werte bis höchstens 7 auf. Die Schmerzangaben zu jedem intrakutanen Einzelreiz wurden pro Reizblock gemittelt. Diese Mittelwerte pro Block, Proband und Sitzung bildeten die Rohdaten zur Bestimmung der analgetischer Wirksamkeit auf subjektiver Messebene.

Da die Probanden nach Ketamin-Injektion kurzfristig bewusstlos wurden, war der wichtigste Parameter zur Bestimmung einer analgetischen Wirksamkeit das somatosensorisch durch intrakutane Reize evozierte Potential (SEP). Zu dessen Bestimmung wurde das Elektroenzephalogramm (EEG) über 31 Elektroden mit Referenzelektrode (A1) am linken Ohr läppchen abgeleitet. Die Positionen entsprachen dem 10-20-System gemäß der International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology (Jasper, 1980). Zusätzlich wurden die folgenden Elektrodenpositionen abgeleitet: FPZ, FC5, FC6, CP1, CP2, CP5, CP6. Die Elektroden wurden mit einer adhäsiven Paste an der lokal entfetteten Kopfhaut fixiert, der Übergangswiderstand lag unter 5 kOhm.

0	keine Reaktionsantwort
1	eben wahrnehmbar
2	deutlich wahrnehmbar
3	stark wahrnehmbar, aber nicht schmerzhaft
4	eben, aber eindeutig schmerzhaft
5	deutlich schmerzhaft
6	stark schmerzhaft
7	sehr stark schmerzhaft
8	äußerst schmerzhaft

**Tab. III: Skala zur Bewertung der Schmerzhaftigkeit.**

Die EEG-Registrierungen wurden mit einem Bandpass von 0.5-30 Hz (3 dB cut-off points, 24 dB/octave) analog gefiltert und mit einer Sampling-Rate von 200 Hz mit einem 12 Bit A/D-Wandler digitalisiert und auf Wechselplatten gespeichert. Die Filtereigenschaften des Gerätes wurden vor und nach jeder Sitzung kontrolliert, indem ein definierter Rechteckimpuls von 70  $\mu\text{V}$  in den EEG-Verstärker eingespeist und die Transferfunktion bestimmt wurde. Die Kalibrierung des Verstärkers erfolgte mit einer 30 s langen Wechselspannung von 8 Hz und einer Amplitude von  $100 \pm 0.05 \mu\text{V}$ . Zur Artefaktkontrolle zeichnete man das Elektrookulogramm (EOG) mit auf. Außerdem erfolgte eine visuelle Kontrolle durch einen elektrophysiologisch erfahrenen Untersucher, sowie eine computerunterstützte Artefakteliminierung. Durch ein automatisches Detektionsprogramm wurden Übersteuerungen, Wackelkontakte, EMG- und EOG-Einstreuungen erkannt und die entsprechenden Segmente verworfen. Die Datenerfassung wurde mittels systemeigener Software (Neuroscan, Deutschland) vorgenommen. Ausgewertet wurden jeweils EEG-Segmente von 500 ms Dauer unmittelbar nach dem intrakutanen Schmerzreiz. Da die somatosensorisch evozierten Potentiale gegenüber den Schwankungen des spontanen EEGs um mehrere 10er Potenzen kleiner sind, können sie nur durch Mittelungsverfahren sichtbar gemacht werden (Stöhr, 1996). Zur Darstellung der somatosensorisch evozierten Potentiale wurden die jeweils 60 pro Messblock aufgezeichneten Nachreizsegmente des EEG für jede Elektrodenposition pro Proband gemittelt, um so die Schwankungen des Spontan-EEG zu eliminieren. Anhand dieser Mittelwerte konnten zwei Hauptkomponenten identifiziert werden. Eine Negativität (N 150) zwischen 100 und 200 ms nach dem Reiz und eine Positivität (P 250) zwischen 200 und 300 ms nach dem Reiz. Konventionsgemäß wird die Negativität nach oben weisend, die Positivität nach unten weisend abgebildet.

## **2.6 Statistik**

Die Daten wurden zunächst interferenzstatistisch mittels einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen auf die Faktoren Behandlung (Ketamin-Razemat 0.50 mg/kg KG, S-(+)-Ketamin 0.25 mg/kg KG) und Zeit (Prämedikationsblock, 6 Postmedikationsblöcke) evaluiert. Trat ein signifikanter Behandlungs- oder Zeiteffekt, beziehungsweise eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Zeit auf, dann wurden die behandlungsbedingten Veränderungen von der Prä- zu den Postmedikationsperioden mittels eines T-Tests für gepaarte Stichproben separat für beide Ketaminderivate untersucht. Die Quantifizierung der korrelativen Beziehungen zwischen den Variablen wurde mittels des

Pearson-Produktmoment-Korrelationskoeffizienten ( $r$ ) ermittelt. Die statistischen Berechnungen wurden mit dem SPSS-System (Norusis, 1999) durchgeführt. Eine Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq 0.05$  angenommen.

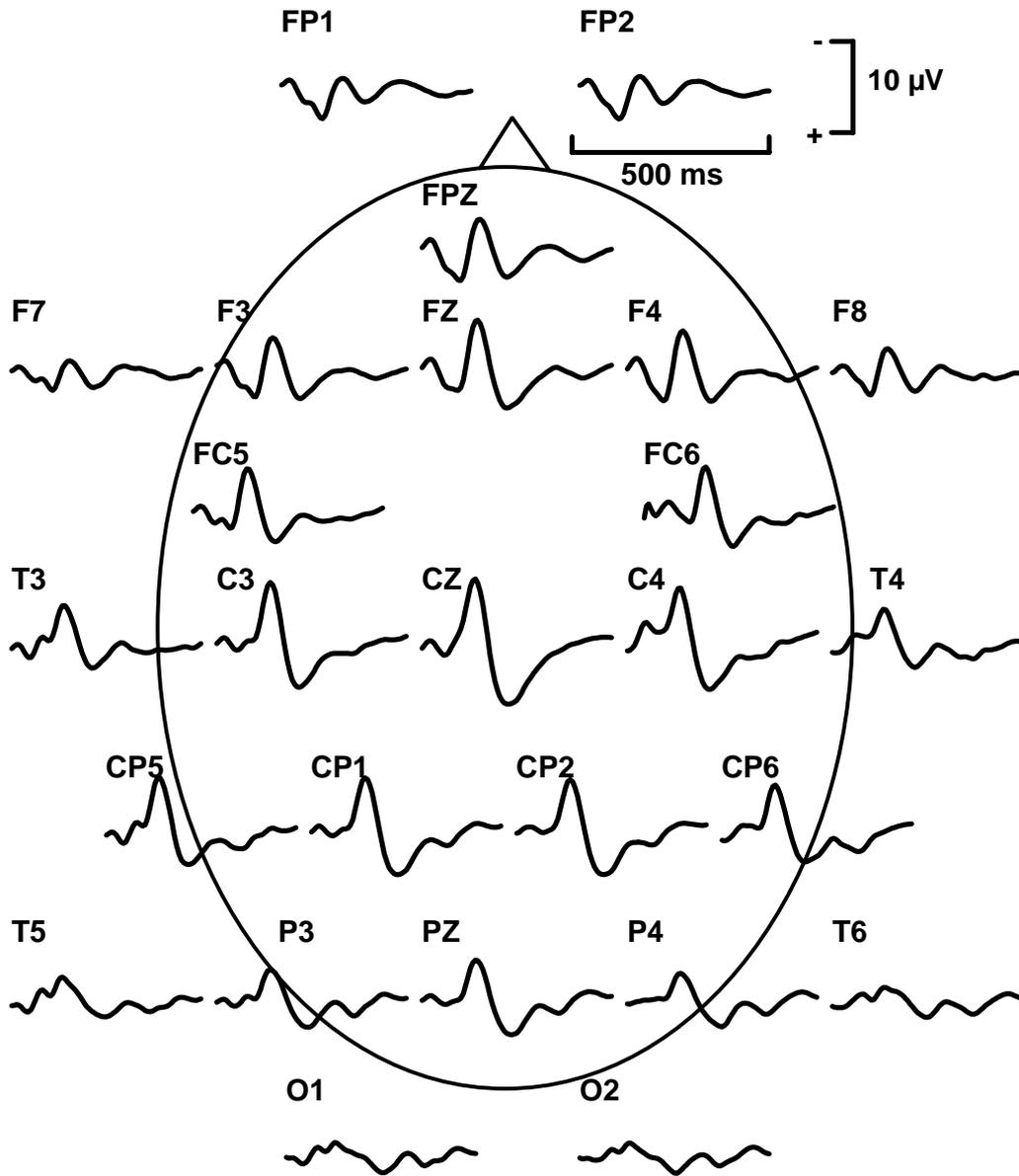
### **3 Ergebnisse**

Der Untersuchungsablauf war bei allen Probanden komplikationslos. Alle Probanden waren nach dem Versuchsende wach, voll orientiert und konnten nach einer zweistündigen Nachüberwachung ohne Befund nach Hause entlassen werden.

#### **3.1 Topographie der schmerzrelevanten somatosensorisch evozierten Potentiale**

Die durch Mittelung von je 60 Nachreizsegmenten des registrierten EEG pro Proband, Block und Sitzung entstandenen SEP waren in ihrer Signalform eindeutig als die bekannten schmerzrelevanten Potentiale mit einer ausgeprägten Negativität um 150 ms und einer Positivität um 250 ms nach dem Reiz erkennbar. Die topographische Übersicht der über alle Probanden und über die Prämedikationsblöcke beider Untersuchungstage gemittelten SEP für alle Ableitpunkte in Abb. 3 zeigt, dass die somatosensorisch evozierten Potentiale fast an allen Ableitpunkten erkennbar sind, lediglich occipital in O1 und O2 ist das Signal kaum noch vorhanden. In den frontalen Ableitungen fällt eine zusätzliche Positivität direkt vor N 150 auf, diese ist vermutlich auf das stärkere Einwirken von EOG-Effekten in diesem Bereich zurückzuführen.

Die typische Form mit der Negativität N 150 und der folgenden Positivität P 250 ist frontal, zentral, temporal und parietal gleichermaßen sichtbar. Eine Lateralisierung liegt nicht vor. Vom zentralen Ableitpunkt CZ aus, an dem sich das stärkste Signal ableiten lässt, fällt die Amplitudenhöhe bilateral symmetrisch ab. Die maximale Signalstärke wurde am Ableitpunkt CZ über dem Vertex erreicht. Deshalb wurden für die Auswertung der Medikationseffekte jeweils die Ableitungen der Elektrodenposition CZ verwendet.



**Abb. 3 :** Topographie der SEP im Prämedikationsversuch.

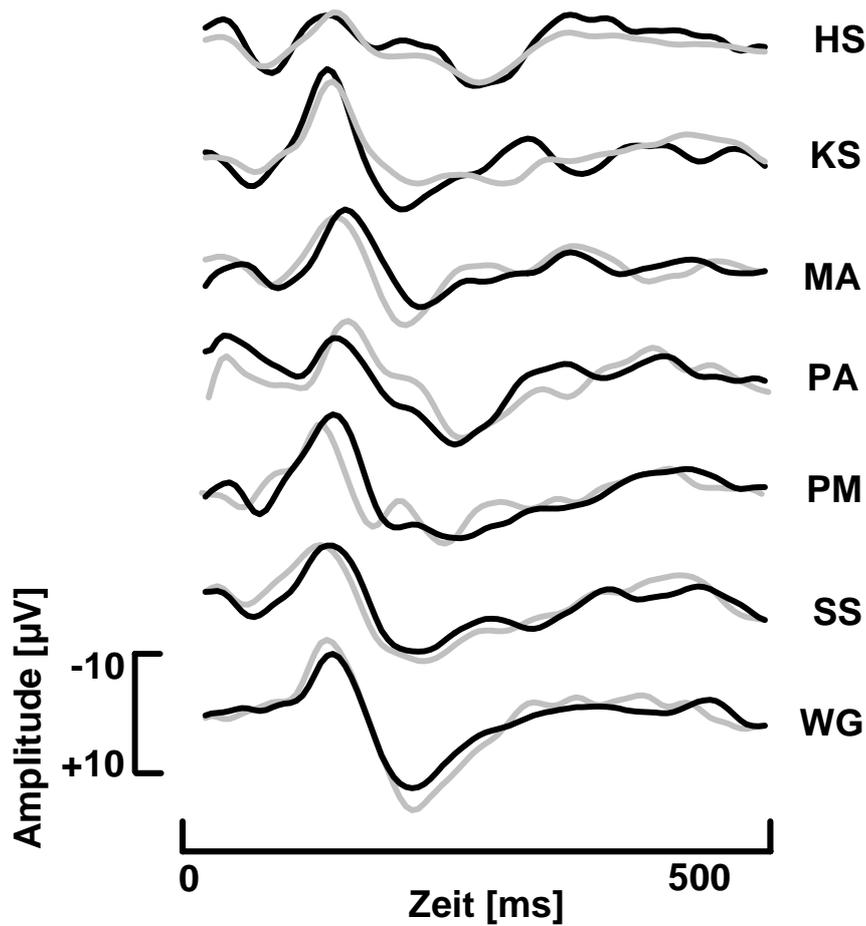
Dargestellt sind die SEP gemittelt über alle Probanden und über beide Prämedikationsblöcke für alle Ableitpunkte. Das stärkste Signal trat über dem Vertex am Ableitpunkt CZ auf.

### **3.2 Intraindividuelle Stabilität und interindividuelle Variabilität**

Bei allen Probanden war ein deutliches Signal mit Negativität um 150 ms und nachfolgender Positivität um 250 ms nach dem Reiz eindeutig erkennbar. Die visuelle Analyse der SEP der Prämedikationsblöcke pro Proband zeigte, dass deutliche interindividuelle Unterschiede in der Signalform bestanden. Während die Latenzen der Hauptkomponenten N 150 und P 250 bei allen 7 Probanden relativ konstant waren, variierten die Amplitudenhöhen von Person zu Person erheblich. Die für jeden einzelnen Probanden sehr charakteristischen Signalformen waren von ausgeprägter interindividueller Variabilität.

Gleichzeitig fiel beim Vergleich der SEP der beiden Prämedikationsblöcke eines Probanden eine große Ähnlichkeit der Signalform auf, so dass die Signale gut reproduzierbar und von einer hohen intraindividuellen Stabilität geprägt waren. Es zeigte sich also eine hohe Konstanz der Prämedikationswerte bei deutlicher interindividueller Variabilität. In der folgenden Graphik (Abb. 4) sind die beiden SEP der Prämedikationsblöcke für alle Probanden einzeln dargestellt, die Werte der Peak-to-Peak-Amplituden finden sich in der anschließenden Tabelle (Tab. IV).

Die Korrelation zwischen den mittleren Prämedikationsamplituden beider Untersuchungstage über alle Probanden betrug  $r = 0.771$ ,  $p(r) = 0.02$  und war somit signifikant, so dass eine hohe Reliabilität der abgeleiteten somatosensorisch evozierten Potentiale angenommen werden kann. Der t-Test zwischen den mittleren Peak-to-Peak-Amplituden der SEP an beiden Untersuchungstagen ergab einen Wert von  $t = 2.711$ ,  $p(t) > 0.05$ . Somit lag zwischen den SEP-Amplituden der Prämedikationsblöcke beider Untersuchungstage kein signifikanter Unterschied vor.



**Abb. 4:** Intraindividuelle Stabilität und interindividuelle Variabilität der schmerzrelevanten Potentiale (SEP).

Dargestellt sind die gemittelten SEP für jeden Probanden in beiden Prämedikationsblöcken, vor Ketamin-Razemat (schwarz) und vor S-(+)-Ketamin (grau), am Ableitpunkt CZ. Sie sind gekennzeichnet durch eine hohe intraindividuelle Stabilität bei deutlicher interindividueller Variabilität.

	<b>HS</b>	<b>KS</b>	<b>MA</b>	<b>PA</b>	<b>PM</b>	<b>SS</b>	<b>WG</b>	<b>Mean</b>	<b>SEM</b>
<b>Ketamin-Razemat</b>	15.04	21.57	19.58	18.07	21.05	18.05	22.85	<b>19.74</b>	<b>1.00</b>
<b>S-(+)-Ketamin</b>	15.19	17.34	22.93	19.84	20.18	19.75	28.98	<b>20.60</b>	<b>1.67</b>

**Tab. IV: Peak-to-Peak-Amplitudenwerte [ $\mu$ V].**

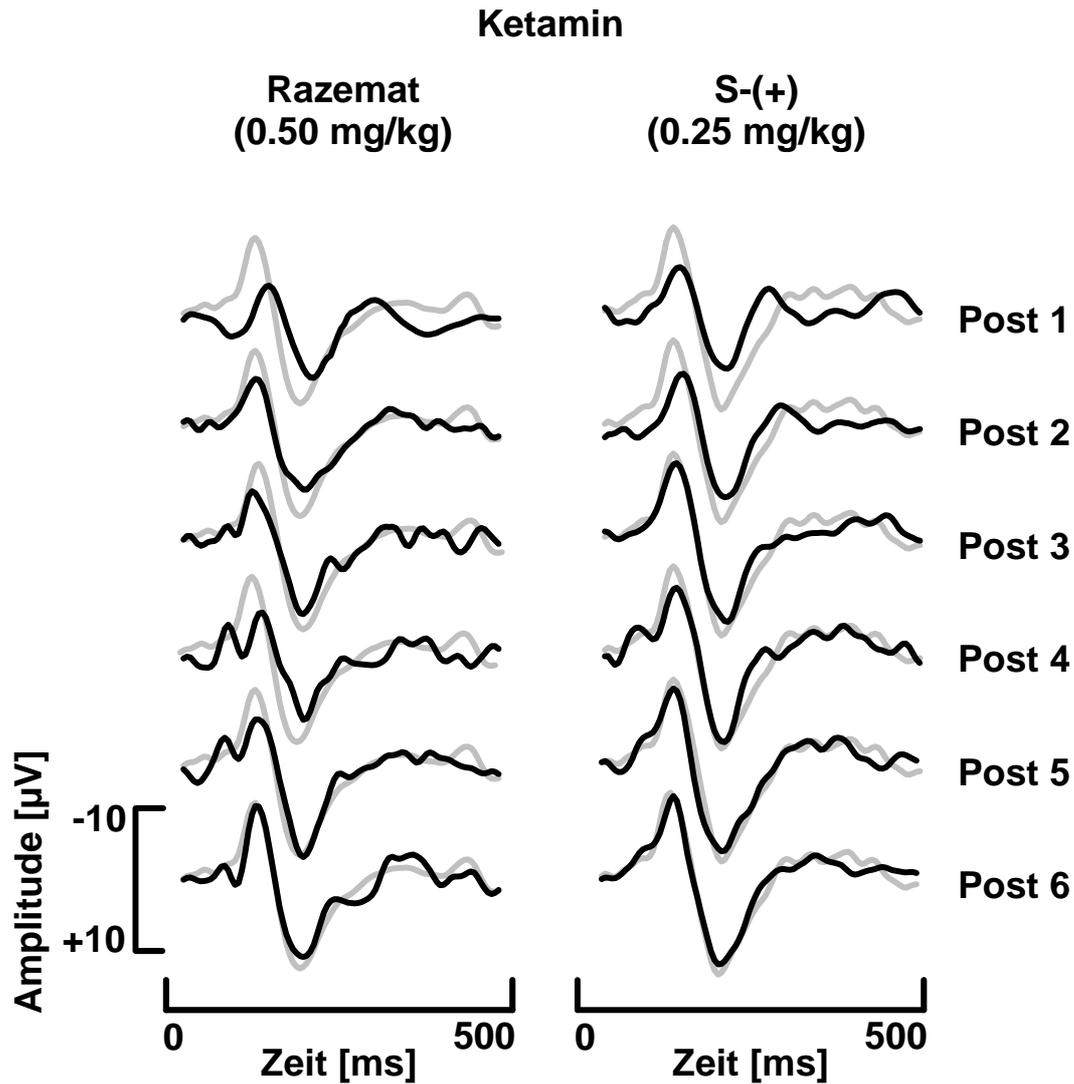
Die Tabelle enthält die Peak-to-Peak-Amplituden in den Prämedikationsblöcken vor Gabe von Ketamin-Razemat und S-(+)-Ketamin für jeden einzelnen Probanden und zusätzlich die Mittelwerte und Standardfehler für beide Untersuchungstage.

### 3.3 Effekte der Medikation am Einzelfallbeispiel

Exemplarisch wird zunächst am Fallbeispiel des Probanden WG dargestellt, welche Veränderungen der somatosensorisch evozierten Potentiale nach Gabe von Ketamin-Razemat 0.50 mg/kg KG und S-(+)-Ketamin 0.25 mg/kg KG eintraten. Bei diesem Probanden war eine deutliche Suppression der N 150- und P 250-Amplitude im Post 1-(0.-10. Min.)- und Post 2-Block (15.-25. Min.) unter beiden Medikationen sichtbar. Im Post 3-Block (30.-40. Min.) wurde unter S-(+)-Ketamin das Ausgangsniveau fast wieder erreicht, während unter Ketamin-Razemat noch ein Effekt, insbesondere an der N 150-Amplitude, sichtbar blieb. Im Post 4-Block (45.-55. Min.) war unter S-(+)-Ketamin eine geringe Reduktion der N 150-Amplitude nachweisbar, unter Razemat ist sowohl die N 150- als auch die P 250-Amplitude supprimiert. Im Post 5-Block (90.-100. Min.) war unter S-(+)-Ketamin keine Amplitudenminderung erkennbar, unter Razemat war nur noch die N 150-Amplitude betroffen. Der Post 6-Block (105.-115. Min.) blieb unter beiden Ketaminderivaten ohne Suppression der Amplituden.

In der folgenden Graphik (Abb. 5) sind die SEP des Probanden WG über den Prämedikationsblock und sechs Postmedikationsblöcke für beide Untersuchungstage dargestellt. Die darauffolgende Tabelle (Tab. V) beinhaltet die Peak-to-Peak-Amplitudenwerte in  $\mu\text{V}$  und die Mittelwerte der subjektiven Schmerzbewertung pro Block.

Die Schmerzbewertungen waren bei diesem Probanden an beiden Untersuchungstagen im Post 1-Block am stärksten erniedrigt. Der Wiederanstieg auf die Ausgangswerte dauerte an beiden Tagen bis zum Post 4-Block an, wobei er unter S-(+)-Ketamin rascher verlief als unter Ketamin-Razemat.



**Abb. 5:** SEP des Probanden WG pro Block, Ableitpunkt CZ.

Dargestellt sind die gemittelten SEP des Probanden WG über alle Postmedikationsblöcke (schwarz) jeweils hinterlegt mit dem SEP des Prämedikationsblocks (grau) am Ableitpunkt CZ, getrennt für Ketamin-Razemat und S-(+)-Ketamin. Zeitintervalle der Postmedikationsblöcke: Post 1 (0.-10. Min.), Post 2 (15.-25. Min.), Post 3 (30.-40. Min.), Post 4 (45.-55. Min.), Post 5 (90.-100. Min.), Post 6 (105.-115. Min.) nach Medikamentengabe.

	Ketamin-Razemat		S-(+)-Ketamin	
	E	EP	E	EP
<b>Prä</b>	3.55	22.85	4.48	28.98
<b>Post 1</b>	2.53	12.72	2.57	16.17
<b>Post 2</b>	3.42	15.31	3.78	19.66
<b>Post 3</b>	3.72	16.99	3.85	25.30
<b>Post 4</b>	3.63	14.79	3.95	24.62
<b>Post 5</b>	5.82	18.98	4.30	25.96
<b>Post 6</b>	4.60	20.84	3.83	26.81

**Tab. V: Einzelfall WG, Peak-to-Peak-Amplituden-Werte und Schmerzbewertung.**

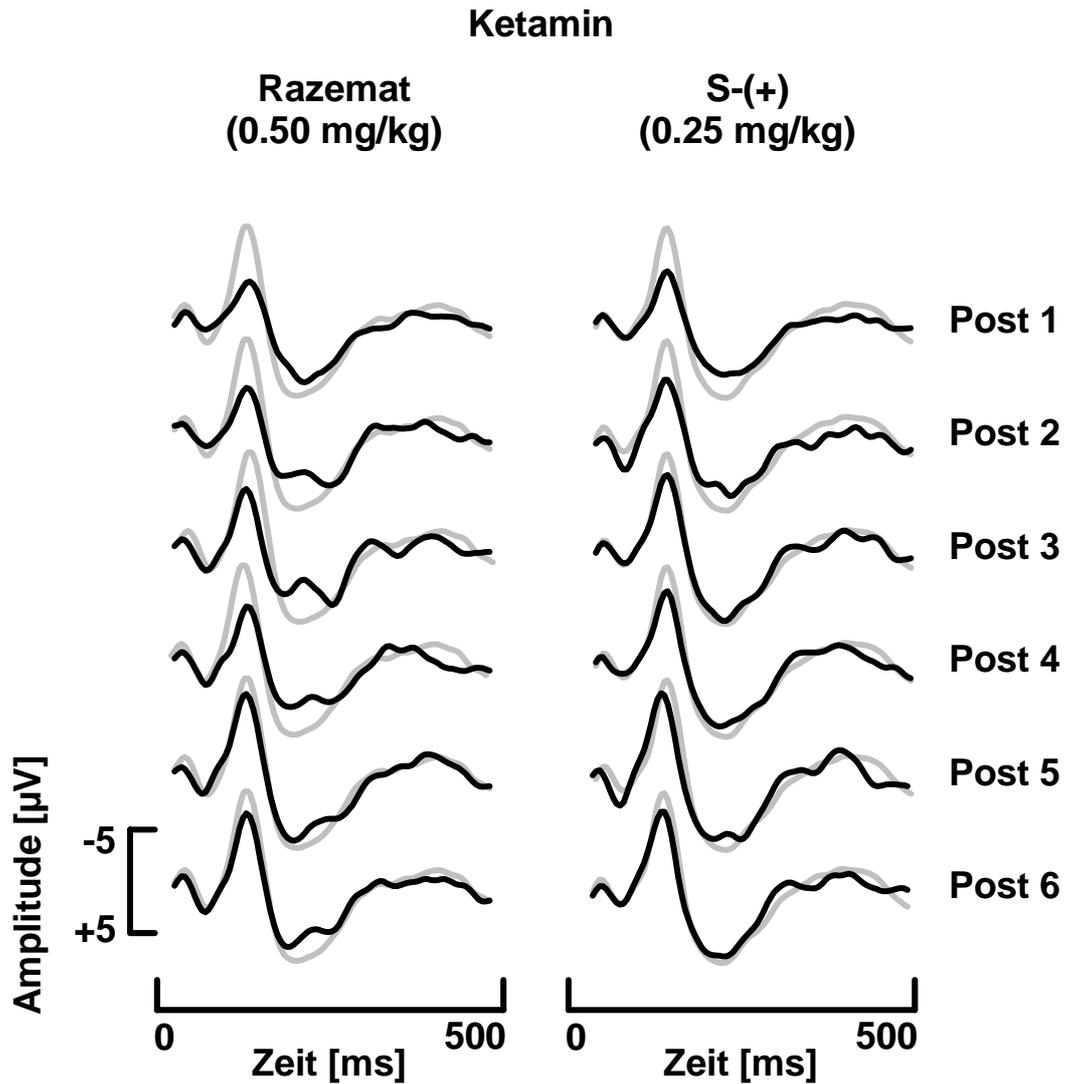
Die Tabelle enthält die Peak-to-Peak-Amplitudenwerte (EP) in  $\mu\text{V}$  und Mittelwerte der subjektiven Schmerzbewertung (E) des Probanden WG für jeden Block an beiden Untersuchungstagen.

### 3.4 Effekte der Medikation am Gesamtkollektiv

Auch am Gesamtkollektiv ließ sich die deutliche Abnahme der N 150- und P 250-Amplituden nach Applikation von Ketamin-Razemat (0.50 mg/kg KG) und S-(+)-Ketamin (0.25 mg/kg KG) ablesen. Ebenso wie in der Einzelfallanalyse trat der Maximaleffekt der Amplitudenminderung im Post 1-Block (0.-10. Min.) auf. Hierbei nahm die N 150-Amplitude deutlicher ab als die P 250-Amplitude. Im Verlauf des Post 2-Blocks (15.-25. Min.) und Post 3-Blocks (30.-40. Min.) erholten sich die Amplituden zunehmend. Hierbei verlief die Restitution unter S-(+)-Ketamin rascher als unter Ketamin-Razemat. Im Post 4-Block (45.-55. Min.) waren die Amplituden unter Razemat noch nicht wieder auf dem Ausgangsniveau angekommen, während die Suppression unter S-(+)-Ketamin nur noch minimal war. Im Post 5-Block (90.-100. Min.) waren die Ausgangswerte unter beiden Medikationen wieder annähernd erreicht. Im Post 6-Block (105.-115. Min.) war erneut eine geringe Amplitudenminderung unter Razemat wie unter S-(+)-Ketamin sichtbar.

In der folgenden Graphik (Abb. 6) sind die gemittelten SEP über alle 7 Probanden pro Block dargestellt, wobei das SEP des Prämedikationsblocks in Grau jedem Postmedikationsblock-SEP unterlegt ist. Die darauffolgende Tabelle (Tab. VI) gibt die Zahlenwerte der Peak-to-Peak-Amplituden (EP) in  $\mu\text{V}$  und die Mittelwerte der subjektiven Schmerzbewertung (E) wieder. Die Korrelationen zwischen EP- und E-Werten unter Ketamin-Razemat betrug  $r = 0.804$ ,  $p(r) = 0.0146$ , zwischen den EP- und E-Werten unter S-(+)-Ketamin  $r = 0.803$ ,  $p(r) = 0.0148$ . Die Korrelation zwischen den E-Werten der beiden Medikationen betrug  $r = 0.934$ ,  $p(r) \leq 0.001$ . Die Korrelation zwischen den EP-Werten beider Untersuchungstage war  $r = 0.928$ ,  $p(r) \leq 0.001$ .

Zusammenfassend zeigte sich also sowohl für Ketamin-Razemat als auch für S-(+)-Ketamin gleichermaßen eine signifikante Korrelation zwischen den SEP-Amplitudenreduktionen und den Abnahmen der subjektiven Schmerzbewertung. Außerdem waren die Korrelationen zwischen den SEP-Amplitudenreduktionen unter Razemat und S-(+)-Ketamin, ebenso wie zwischen den subjektiven Schmerzbewertungen unter beiden Medikationen hoch signifikant.



**Abb. 6:** Mittelwerte der SEP über alle Probanden pro Block, Ableitpunkt CZ.

Dargestellt sind die über alle Probanden gemittelten SEP für alle Postmedikationsblöcke (schwarz) jeweils hinterlegt mit dem SEP des Prämedikationsblocks (grau) am Ableitpunkt CZ, getrennt für Ketamin-Razemat und S-(+)-Ketamin. Zeitintervalle der Postmedikationsblöcke: Post 1 (0.-10. Min.), Post 2 (15.-25. Min.), Post 3 (30.-40. Min.), Post 4 (45.-55. Min.), Post 5 (90.-100. Min.), Post 6 (105.-115. Min.) nach Medikamentengabe.

	Ketamin-Razemat		S-(+)-Ketamin	
	E	EP	E	EP
<b>Prä</b>	4.41 (0.28)	19.03 (1.59)	4.71 (0.40)	21.84 (1.45)
<b>Post 1</b>	2.14 (0.43)	11.55 (1.40)	2.04 (0.32)	12.84 (1.12)
<b>Post 2</b>	2.75 (0.31)	11.98 (1.29)	3.76 (0.44)	15.23 (0.97)
<b>Post 3</b>	3.73 (0.26)	13.87 (2.24)	4.65 (0.46)	16.93 (1.72)
<b>Post 4</b>	3.89 (0.19)	12.80 (1.16)	4.55 (0.51)	17.03 (1.37)
<b>Post 5</b>	4.66 (0.33)	16.35 (2.27)	5.06 (0.53)	18.13 (1.97)
<b>Post 6</b>	4.29 (0.27)	14.88 (1.82)	4.95 (0.49)	18.69 (1.98)

**Tab. VI: Mittlere Peak-to-Peak-Amplituden-Werte und Schmerzbewertung.**

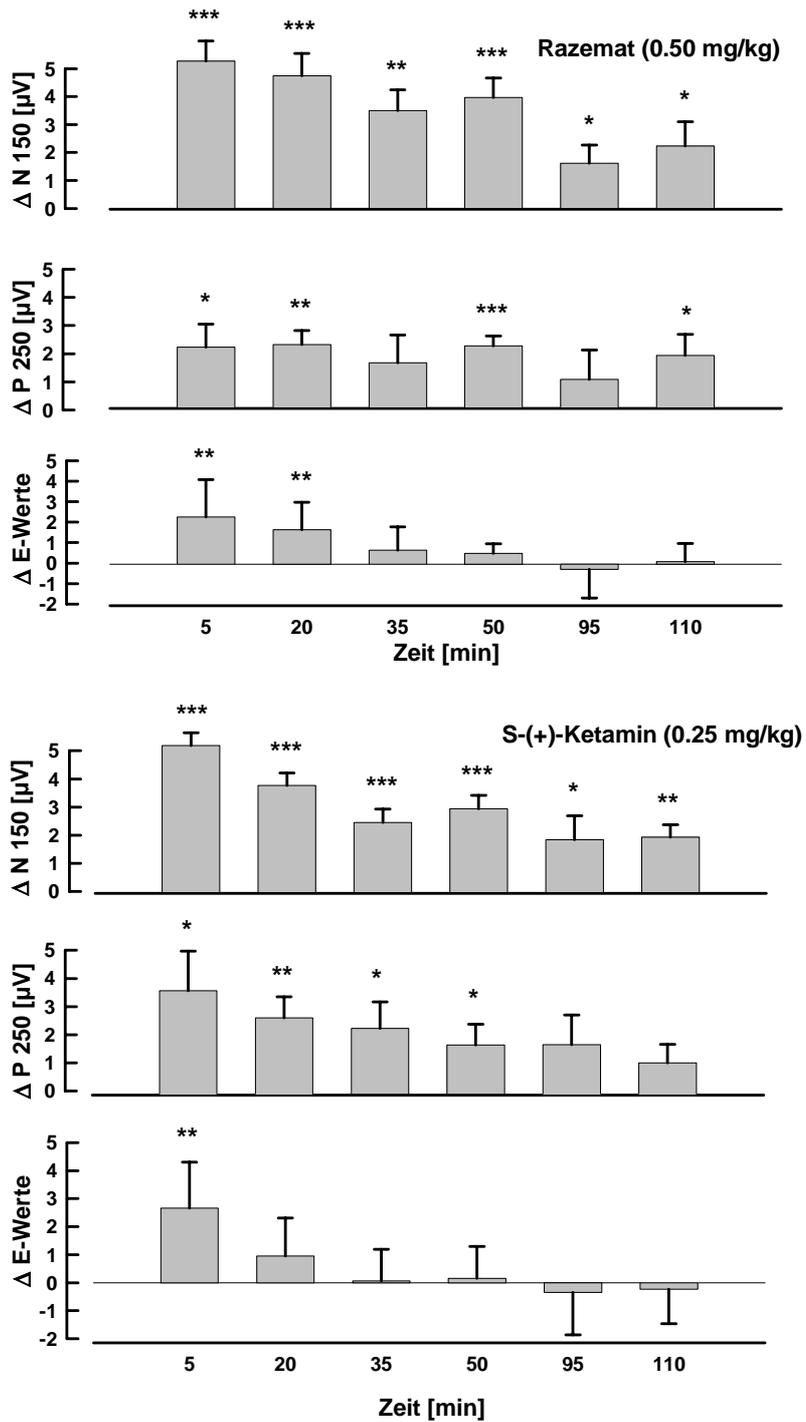
Die Tabelle enthält die Peak-to-Peak-Amplitudenwerte (EP) in  $\mu\text{V}$  und Werte der subjektiven Schmerzbewertung (E) für beide Untersuchungstage und alle Blöcke. Angegeben ist jeweils der Mittelwert und in Klammern der Standardfehler über alle 7 Probanden.

### 3.5 Quantitative Darstellung der Medikationseffekte und statistische Auswertung

Um die in den SEP des Einzelfalls und den mittleren SEP des Gesamtkollektivs gesehenen Effekte zu quantifizieren, wurden die Latenzen und Amplituden der N 150- und P 250-Komponente mit einem Peakfinder-Programm bestimmt und statistisch ausgewertet. Während sich die Latenzen nicht signifikant veränderten, zeigten sich signifikante Amplitudenreduktionen bei beiden SEP-Komponenten. Die Medikamenteneffekte für die Amplituden der N 150- und P 250-Komponente, sowie für die subjektive Schmerzbewertung werden als Differenz zwischen Prämedikationswert- und den Postmedikationswerten ( $\Delta N$  150,  $\Delta P$  250,  $\Delta E$ ) für beide Untersuchungstage in der folgenden Grafik (Abb. 7) dargestellt.

Auf beide Amplitudenkomponenten konnten signifikante Medikationseffekte festgestellt werden, die Stärke und Dynamik des Effektes war unterschiedlich. Die Amplitudenreduktion der N 150-Amplitude fiel unter beiden Ketaminmedikationen deutlicher aus, als die der P 250-Amplitude. Sowohl unter Razemat als auch unter S-(+)-Ketamin war der stärkste Effekt im ersten Postmedikationsblock erkennbar. Die Reduktion der N 150-Amplitude nahm dann bis zum dritten Postmedikationsblock kontinuierlich ab, im vierten Block war sie etwas deutlicher ausgeprägt, im fünften und sechsten Postmedikationsblock nahm sie weiter ab, die Signifikanz des Effektes hielt über den gesamten Untersuchungszeitraum an. Die P 250-Amplitude war demgegenüber sowohl unter Ketamin-Razemat als auch unter S-(+)-Ketamin wesentlich weniger stark reduziert, ein eindeutiger Maximaleffekt in einem bestimmten Postmedikationsblock ließ sich nicht erkennen. Während unter Razemat im ersten, zweiten, vierten und im sechsten Postmedikationsblock signifikante Amplitudenreduktionen erreicht wurden, war unter S-(+)-Ketamin der Effekt vom ersten bis zum vierten Postmedikationsblock durchgehend im signifikanten Bereich.

Die Varianzanalysen zeigten hochsignifikante Effekte beider Medikamente über die Blöcke für die N 150-Amplitude ( $F_{1,6} = 115.342$ ;  $p(F) = .000$ ) und geringer ausgeprägte, aber noch eindeutig signifikante Effekte für die P 250-Amplitude ( $F_{1,6} = 10.365$ ;  $p(F) = .018$ ). Eine Zusammenfassung über die Ergebnisse der Varianzanalysen finden sich im Anhang (unter 7.3).



**Abb. 7:** Effekte auf N 150-, P 250-Amplitude und die Schmerzbewertung.

Dargestellt sind die über alle Probanden gemittelten Prä-/Post-Differenzwerte der N 150- und der P 250-Amplitude, sowie der subjektiven Schmerzbewertung ( $\Delta E$ ) mit mittleren Standardfehlern nach Applikation von Ketamin-Razemat (oben) und S-(+)-Ketamin (unten). Signifikanz der Effekte: \* =  $p \leq 0,05$ ; \*\* =  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* =  $p \leq 0,001$ .

An beiden Untersuchungstagen wurden vor Medikation die elektrischen Intrakutanreize im Mittel als schmerzhaft (Skalierung  $\geq 4$ ) eingestuft, so dass die Untersuchungsbedingungen als vergleichbar angesehen werden können. Trotz konstanter Reizintensitäten über alle Blöcke wurde eine Abnahme der subjektiven Schmerzbewertung nach Ketaminapplikation beobachtet. Der Effekt war unter Ketamin-Razemat und S-(+)-Ketamin gleichermaßen während des Post 1-Blockes statistisch signifikant. Unter S-(+)-Ketamin kam es in den weiteren Postmedikationsblöcken zu einer raschen Abnahme des Effektes, der bereits ab dem zweiten Postmedikationsblock nicht mehr signifikant war. Ab dem dritten Postmedikationsblock waren die Ausgangswerte nahezu wieder erreicht, im fünften und sechsten Postmedikationsblock lag die subjektive Schmerzbewertung sogar über dem Ausgangswert. Demgegenüber war die mittlere Schmerzbewertung unter Ketamin-Razemat mit Ausnahme des fünften Postmedikationsblocks im gesamten Postmedikationszeitraum niedriger als im Prämedikationsblock, der Wiederanstieg verlief hier träger als nach Gabe von S-(+)-Ketamin, so dass der Effekt auch im zweiten Postmedikationsblock noch signifikant war.

Die Varianzanalyse der subjektiven Schmerzbewertung ergab signifikante Veränderungen über die Blöcke ( $F_{1,6} = 27.275$ ;  $p(F) = .002$ ), aber nicht zwischen den Behandlungen ( $F_{1,6} = 1.669$ ;  $p(F) = .224$ ). Eine Zusammenfassung über die Ergebnisse der Varianzanalyse befindet sich im Anhang (unter 7.3).

Nach der Gabe von Ketamin-Razemat und S-(+)-Ketamin trat ohne Unterschied zwischen den Behandlungen ein Ausbleiben der Schmerzbewertungen mit einer Latenz von 33 Sek.  $\pm$  14 Sek. (Razemat) bzw. 31 Sek.  $\pm$  23 Sek. (S-(+)-Ketamin) nach Infusionsende auf. Dieses hielt über 4 Min. 44 Sek.  $\pm$  2 Min. 20 Sek. (Razemat) bzw. 4 Min. 31 Sek.  $\pm$  2 Min. 10 Sek. (S-(+)-Ketamin) an. Dies deckte sich nach retrospektiven Angaben der Probanden mit der Dauer der Bewusstlosigkeit. Das Ausbleiben der Schmerzbewertung kann deshalb als Indikator der Dauer der Bewusstlosigkeit dienen.

## 4 Diskussion

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Nachweis pharmakologischer Effekte von Ketamin-Razemat und S-(+)-Ketamin auf das nozizeptive System, sowie mit dem Vergleich zwischen dem Razemat und dem isolierten Enantiomer S-(+)-Ketamin. Hierzu wurden bei sieben gesunden, männlichen Probanden mit dem intrakutanen Schmerzmodell definierte und reproduzierbare Schmerzreize appliziert. Die Reaktionen auf diesen Schmerzreiz wurden elektrophysiologisch mittels somatosensorisch evozierter Potentiale objektiviert. Die subjektive Schmerzhaftigkeit gaben die Probanden anhand einer Skala von 1 (eben wahrnehmbar) bis 8 (äußerst schmerzhaft) an. Beide Parameter wurden vor und nach der Gabe von 0.50 mg/kg KG Ketamin-Razemat und 0.25 mg/kg KG S-(+)-Ketamin über 8 Messblöcke (Habituationsblock, Prämedikationsblock, 6 Postmedikationsblöcke) von jeweils 10 Minuten Dauer registriert.

Die antinozizeptive Wirksamkeit der Ketaminderivate konnte sowohl anhand der somatosensorisch evozierten Potentiale, als auch anhand der subjektiven Schmerzbewertung bestätigt werden. Die schmerzrelevanten späten Komponenten der somatosensorisch evozierten Potentiale mit einer Negativität um 150 ms und einer Positivität um 250 ms nach dem Reiz waren bei allen Probanden eindeutig zu identifizieren. Die maximale Signalstärke wurde über dem Vertex am Ableitpunkt CZ erreicht. Die SEP zeigten eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität bei gleichzeitig hoher intraindividuelle Stabilität. Der Haupteffekt bestand unter beiden Behandlungen in einer signifikanten Reduktion der Amplituden der N 150- und P 250-Komponente, so dass der stärkste Effekt in den Peak-to-Peak-Amplitudendifferenzen zum Ausdruck kam. Zeitlich lag die maximale Wirkung ohne Unterschied zwischen den Medikamenten im ersten Postmedikationsblock (0.-10. Min.). Die Amplitudenreduktion nach Applikation von S-(+)-Ketamin war in allen sechs Postmedikationsblöcken signifikant, nach Gabe von Ketamin-Razemat war der Effekt mit Ausnahme des fünften Postmedikationsblocks im signifikanten Bereich. Da zwischen dem vierten und fünften Postmedikationsblock eine 35-minütige Pause lag, spielte hier möglicherweise ein Dishabituationseffekt eine Rolle.

Die getrennte Betrachtung der Amplituden der N 150- und P 250-Komponenten ergab eine stärkere Depression der N 150-Amplitude, diese war unter beiden Behandlungen über alle

Postmedikationsblöcke signifikant nachweisbar. Die Minderung der P 250-Amplitude war weniger stark ausgeprägt und nicht in allen Postmedikationsblöcken signifikant. Die statistischen Auswertungen der SEP ergaben also signifikante Effekte von Ketamin-Razemat und S-(+)-Ketamin im Vergleich zwischen den Prämedikations- und den Postmedikationsblöcken. Die Effekten der beiden verschiedenen Behandlungen waren aber statistisch nicht voneinander trennbar.

Analog zu den Amplitudenreduktionen der schmerzrelevanten SEP-Komponenten konnten nach Medikamentengabe Abnahmen der subjektiven Schmerzhaftigkeit beobachtet werden. Nach der Gabe von Ketamin-Razemat und S-(+)-Ketamin kam es im ersten Postmedikationsblock (0.-10. Min.) ohne Unterschied zu einer massiven Reduktion der Schmerzbewertung. Im zweiten Postmedikationsblock (15.-25. Min.) war die Schmerzreduktion nur nach Ketamin-Razemat signifikant. Im Verlauf der Postmedikationsblöcke wurde insgesamt eine raschere Wiederherstellung des Ausgangsniveaus der subjektiven Schmerzbewertung unter S-(+)-Ketamin gesehen. Auffällig war bei der Auswertung der subjektiven Schmerzbewertung außerdem, dass ein Bewusstseinsverlust direkt nach Applikation von Ketamin-Razemat und S-(+)-Ketamin eintrat, der von Proband zu Proband unterschiedlich lange anhielt.

#### **4.1 Vergleich zwischen Ketamin-Razemat und S-(+)-Ketamin**

Die direkten Mittelwertsvergleiche zwischen den Effekten beider Medikationen zeigten für die N 150- und die P 250-Komponente der somatosensorisch evozierten Potentiale keine signifikant trennbaren Effekte (Anhang, 7.3). Da ausgehend von früheren Untersuchungen ein Dosierungsverhältnis von 2:1 für Ketamin-Razemat zu S-(+)-Ketamin gewählt wurde, bestätigte sich somit die Annahme der Äquipotenz dieses Verhältnisses. Es kann demzufolge davon ausgegangen werden, dass S-(+)-Ketamin der wirksame Bestandteil des Ketamin-Razemats ist. Obwohl die Effekte beider hier verwandten Ketamine statistisch nicht voneinander trennbar waren, deuteten sich bei Betrachtung der medikamenteninduzierten Effekte im zeitlichen Verlauf mögliche Divergenzen an.

In der visuellen Analyse der über alle Probanden gemittelten Effekte der beiden Ketamin-derivate über den gesamten Untersuchungszeitraum (s. unter 3.5, Abb. 7), fällt ein Unterschied in der Dynamik der Effekte über die Zeit ins Auge. Sowohl bei den somatosenso-

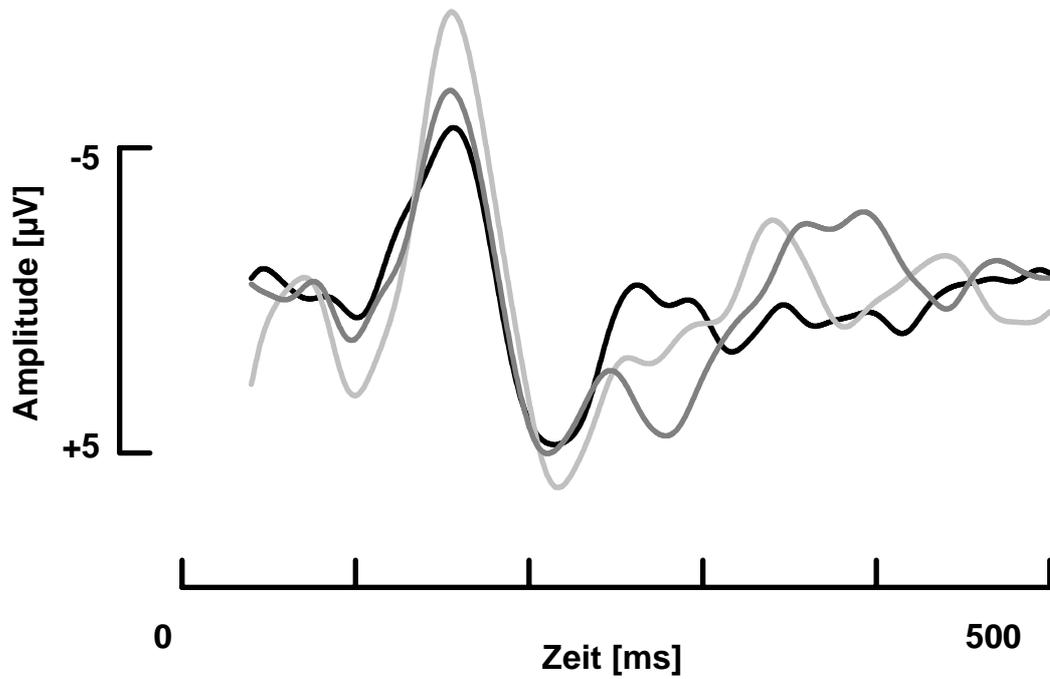
risch evozierten Potentialen als auch bei der subjektiven Schmerzbewertung war der Effekt des S-(+)-Ketamins trotz äquipotenter Dosierung etwas stärker ausgeprägt als nach Ketamin-Razemat. Im Verlauf der folgenden Postmedikationsblöcke kam es nach S-(+)-Ketamin rascher wieder zu einer Erholung beider Parameter. Es zeigte sich anhand der vorliegenden Daten eine Tendenz, die für ein schnelleres Abklingen der Wirkung des S-(+)-Ketamins gegenüber dem Razemat spricht. Eine Verkürzung der Aufwachzeiten nach Anwendung des S-(+)-Enantiomer konnte bereits nachgewiesen werden, dies wurde auf die schnellere Eliminationsgeschwindigkeit zurückgeführt (Doenicke et al, 1992).

Verschiedene Forschungsarbeiten über die Pharmakologie und die Wirkmechanismen auf molekularer Ebene ergaben Hinweise auf wichtige Unterschiede zwischen S-(+)- und R-(-)-Ketamin, bzw. Ketamin-Razemat (zur Übersicht s. Kress, 1997). Die pharmakologischen Eigenschaften des S-(+)-Ketamins unterscheiden sich von denen des Razemats hinsichtlich ihrer Stärke. Die analgetische und anästhetische Potenz des S-(+)-Ketamin ist doppelt so hoch wie die des Razemats (Arendt-Nielsen et al, 1996). Eine Dosisreduktion des S-(+)-Ketamins um die Hälfte gegenüber dem Ketamin-Razemat ist daher bei gleicher Wirksamkeit möglich. Während das S-(+)-Ketamin der analgetisch und anästhetisch wirksame Teil des Ketamin-Razemats zu sein scheint, vermutet man das R-(-)-Ketamin könnte für die unerwünschten psychomimetischen Wirkungen, wie z.B. die verzögerten Aufwachreaktionen verantwortlich sein.

#### **4.2 Zur Rolle hypnotischer Effekte nach Ketamingabe**

Der hypnotische Teileffekt beider Medikamente zeigte sich durch die eintretende Bewusstlosigkeit. Quantifizierbar wurde dies durch die in diesem Zeitraum ausbleibende Schmerzbewertung. Nach einer Latenz von ca. 30 Sekunden nach Gabe von Ketamin-Razemat und S-(+)-Ketamin blieb die subjektive Schmerzbewertung gemittelt über alle Probanden für jeweils fast 5 Minuten Dauer aus. Gleichzeitig waren aber die somatosensorisch evozierten Potentiale weiterhin eindeutig nachweisbar mit deutlich reduzierten Amplituden.

Die Rolle der hypnotischen Effekte auf die somatosensorisch evozierten Potentiale soll zunächst anhand eines Einzelfalls gezeigt werden (Abb. 8).



**Abb. 8:** SEP unter Bewusstlosigkeit.

SEP des Proband MA vor Gabe von Ketamin-Razemat 0.50 mg/kg KG, Prämedikationsblock (hellgrau), während der Bewusstlosigkeit im erster Postmedikationsblock (schwarz) skalierte der Proband die intrakutanen Schmerzreize nicht, während des zweiten Postmedikationsblocks (dunkelgrau) wurden die Schmerzreize im Mittel mit 1.9 skaliert.

Während des ersten Postmedikationsblocks war der Proband nach Gabe von 0.50 mg/kg Ketamin-Razemat von der 3. bis zur 10. Minute, also bis zum Ende des Blocks nicht bei Bewusstsein, dementsprechend wurde die subjektive Schmerzbewertung für diesen Zeitraum vom Probanden nicht skaliert. Im zweiten Postmedikationsblock war der Proband wieder bei Bewusstsein und skalierte die Schmerzhaftigkeit der Intrakutanreize. Betrachtet man die SEP der beiden Postmedikationsblöcke im Vergleich mit dem des Prämedikationsblocks fällt zunächst auf, dass das SEP auch während der Bewusstlosigkeit eindeutig ableitbar war. Die Peak-to-Peak-Amplitude war in beiden Postmedikationsblöcken signifikant reduziert. Die Amplitudendepression hielt also wesentlich länger an als die Bewusstlosigkeit. Es kann gefolgert werden, dass die SEP-Amplitudenreduktion nicht stark durch die hypnotischen Effekte des Ketamins beeinflusst wurde, da das SEP auch während der Dauer der Bewusstlosigkeit, zwar mit reduzierter Amplitude, aber in seiner Form doch unbeeinträchtigt nachweisbar blieb. Dies belegt auch, dass trotz Bewusstseinsverlust nozizeptive Information den Kortex erreicht und weiterverarbeitet wird.

Diese Ergebnisse stimmen überein mit Daten einer Studie zur Dissoziation von Analgesie und Anästhesie unter Ketamin-Razemat 0.50 mg/kg KG mit elektrischen Intrakutanreizen (Bromm et al, 1994). Dort wurden ebenfalls schmerzrelevante SEP abgeleitet, unabhängig davon, ob die Probanden bewusstlos oder bei Bewusstsein waren. Im weiteren Verlauf zeigten sich die SEP und die Schmerzbewertung als gleichermaßen supprimiert. Bromm et al. schlossen hieraus, einen Beweis für die dissoziative Anästhesie durch Ketamin, mit vollständigem Bewusstseinsverlust bei unvollständiger Analgesie.

In einer weiteren Studie mit dem intrakutanen Schmerzmodell erhielten 30 gesunde Probanden entweder Kochsalzlösung oder 0.50 bzw. 0.25 mg/kg KG Ketamin-Razemat (Kochs et al, 1996). Binnen einer Minute nach Applikation trat bei allen Probanden, die Ketamin erhielten, eine circa zehn Minuten andauernde Bewusstlosigkeit auf, während der keine subjektive Schmerzbewertung erfolgte. Die zeitgleich abgeleiteten schmerzrelevanten SEP jedoch waren mit reduzierten Amplitudenhöhen kontinuierlich nachweisbar. Diese durch Ketamin induzierten Amplitudenminderungen waren mit der Schmerzreduktion über die gesamte Postmedikationsphase (60 Min.), jedoch nicht mit der Dauer der Bewusstlosigkeit korreliert.

### **4.3 Zur Rolle sedativer Effekte nach Ketamingabe**

Zur Klärung möglicher sedativer Effekte der Ketamine soll die Beeinflussung der SEP-Amplituden und der subjektiven Schmerzbewertung durch Änderungen der Vigilanz diskutiert werden. Die differenzierte Betrachtung der SEP-Komponenten N 150 und P 250 zeigte, dass die Negativität deutlich stärker und anhaltender supprimiert war, als die Positivität. In magnetoenzephalographischen Untersuchungen über die zerebralen Generatoren von schmerzrelevanten Potentialen zeigten Bromm et al. (2000), dass die primäre Verarbeitung nozizeptiver Afferenzen im primären und sekundären somatosensorischen Kortex stattfindet. Hier spiegelt sich vor allem die sensorisch-diskriminative Komponente wieder, die vom Arousal-Level des Gehirns, also der Vigilanz des Probanden, abhängig ist. In der vorliegenden Arbeit kann die N 150-Komponente, die vorwiegend im SII-Kortex generiert wird, als elektrophysiologisches Korrelat der primären kortikalen Nozizeptionsverarbeitung verstanden werden. Die weitere zerebrale Verarbeitung nozizeptiver Afferenzen findet im Gyrus cinguli statt. Hier sind die aversiv-emotionalen Komponenten des Schmerzes repräsentiert, sie korrelieren überwiegend mit der Schmerzhaftigkeit des Reizes. Die zerebralen Generatoren der P 250-Komponente wurden im Bereich des posterioren Gyrus cinguli identifiziert. In verschiedenen Magnetenzehalographie-Studien wurde darüber hinaus gezeigt, dass Ketamin die Aktivität des SII-Kortex für die Dauer der Bewusstlosigkeit (ca. 5-10 Min.) deutlich reduzierte, während die schmerzinduzierte Gyrus cinguli-Aktivität durch Ketamin nur wenig beeinflusst wurde (zur Übersicht s. Bromm et al, 2000).

Der langanhaltende analgetische Effekt des Ketamins spiegelt sich in der Reduktion beider SEP-Komponenten wieder. Es wird also sowohl die sensorische als auch die emotionale Schmerzkomponente beeinflusst. Die stärkere Reaktion der sensorisch-diskriminativ geprägten N 150-Komponente, die mit einer Reduktion der SII-Kortex-Aktivität einhergeht, könnte darauf hinweisen, dass sedierende Faktoren einen Anteil an der gesamtanalgetischen Wirkung von Ketamin-Razemat und S-(+)-Ketamin haben.

Für die Beurteilung der sedativen Einflüsse ist auch der Vergleich zwischen den schmerzrelevanten SEP und der subjektiven Schmerzbewertung von Bedeutung. Nach Applikation von Ketamin-Razemat und S-(+)-Ketamin zeigten die SEP eine insgesamt bis zur 115. Minute nach Medikation anhaltende signifikante Amplitudendepression. Die subjektive Schmerzbewertung lag demgegenüber nur bis zur 25. Minute nach Ketamin-Razemat, bzw.

bis zur 10. Minute nach S-(+)-Ketamin signifikant unter den Ausgangswerten. Die SEP und die subjektive Schmerzhaftigkeit waren also zum Zeitpunkt des maximalen Effektes, von der 0.-10. Minute, gleichermaßen reduziert. Im Verlauf der weiteren Postmedikationsblöcke erholte sich die subjektive Schmerzbewertung jedoch wesentlich schneller als die SEP-Amplituden. Da Ketamin sich in bisher vorliegenden Studien gleichartig auf die somatosensorischen Potentiale und die subjektive Schmerzbewertung auswirkten (Bromm et al, 1994; Kochs et al,1996), müssen hier noch andere Ursachen für eine unterschiedliche Reaktion der beiden Variablen vorhanden sein. Wahrscheinlich ist, dass die SEP eine objektivere Methode zur Darstellung der Leistungen des nozizeptiven Transmissionsystems sind, und deshalb die primäre zerebrale Verarbeitung des Schmerzes besser abbilden, als die subjektive Schmerzbewertung. Diese spiegelt auch die sekundäre und tertiäre zerebrale Schmerzverarbeitung und Evaluation wieder, die durch zahlreiche Faktoren stark beeinflusst wird.

Diese Hypothese wird gestützt durch eine Studie über den Antagonismus zwischen Tilidin und Naloxon bei zerebralen Potentialen und subjektiver Schmerzbewertung (Bromm et al, 1983). Die Untersuchung zeigte, dass durch die Gabe des Opioidantagonisten Naloxon die SEP-Amplituden über das Prämedikationsniveau hinaus zunahmen, während die subjektiven Schmerzbewertungen jedoch gleich blieben. Die durch Naloxon bedingte erhöhte Schmerzempfindlichkeit bildete sich also in den evozierten Potentialen als Parameter für die primäre kortikale Nozizeptionsverarbeitung ab, das subjektive Schmerzempfinden der Probanden blieb dabei unverändert. Als molekularer Wirkmechanismus gilt die kompetitive Verdrängung der körpereigenen Endorphine, die aufgrund der schmerzhaften Reize ausgeschüttet werden, von den Opioidrezeptoren durch das Naloxon. Die Eliminationshalbwertszeit von S-(+)-Ketamin liegt bei etwa 120 Minuten, die von Ketamin-Razemat verläuft ca. 20% langsamer (White et al, 1985). Da die Untersuchungszeit nach Medikamentengabe hier 115 Minuten betrug, ist eine über den gesamten Zeitraum anhaltende antinozizeptive Wirkung beider Ketamine anzunehmen. Diese entspricht eher den anhaltend supprimierten SEP-Amplituden als den sich rascher erholenden subjektiven Schmerzbewertungen der Probanden.

In weiteren Studien wurde die Abhängigkeit von EEG-Veränderungen als spezifisches Korrelat der Schmerzempfindung und der subjektiven Schmerzbewertung vom Vigilanzniveau untersucht (zur Übersicht s. Scharein, 1998). Hierzu wurden die Effekte von Pethidin 150 mg oral und Diazepam 10 mg oral auf die EEG-Aktivität im Delta-Bereich und die subjektive Schmerzbewertung als Nachweis der analgetischen Wirkung untersucht. Die sedativen Effekte wurden mittels subjektiver Bewertung der Müdigkeit und der Reaktionszeit quantifiziert. Pethidin reduzierte die Schmerzbewertung und die Delta-Leistung signifikant stärker als Diazepam. Diazepam zeigte gegen Sitzungsende (100-200 Min. nach Medikation) signifikant stärkere sedative Effekte. Daraus folgt, dass sowohl die EEG-Parameter als auch die subjektive Schmerzbewertung auch durch vigilanzmindernde, also sedierende Faktoren beeinträchtigt werden.

Ein sedierender Teileffekt der beiden Ketaminmedikationen ist bei den in dieser Arbeit dargestellten Effekten auf die schmerzrelevante SEP und auf die subjektive Schmerzhaftigkeit wahrscheinlich, lässt sich aufgrund des hier gewählten Versuchsdesign aber nicht sicher abgrenzen.

## 5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Effekte von Ketamin-Razemat und S-(+)-Ketamin auf das nozizeptiven System. Ausgewertet wurden schmerzrelevante somatosensorisch evozierte Potentiale und die subjektive Schmerzbewertung. Hierzu wurden an 7 gesunde Versuchspersonen elektrische Schmerzreize mit dem intrakutanen Schmerzmodell vorgenommen. Es wurden zwei Messblöcke vor und sechs Messblöcke nach der Gabe von 0.50 mg/kg Ketamin-Razemat, bzw. 0.25 mg/kg S-(+)-Ketamin registriert. Jeder Messblock bestand aus 60 intrakutanen Schmerzreizen und dauerte 10 Minuten, die gesamte Untersuchungszeit betrug 145 Minuten.

Die antinozizeptive Wirksamkeit beider Medikamente konnte sowohl anhand der Reduktion der Amplituden der schmerzrelevanten SEP als auch anhand der Abnahmen der subjektiven Schmerzbewertung nachgewiesen werden. Ketamin-Razemat und S-(+)-Ketamin zeigten elektrophysiologische Befunde in Form von signifikanten Amplitudenabnahmen der schmerzrelevanten N 150- und der P 250-Komponente der somatosensorisch evozierte Potentiale. Der maximale Effekt der Amplitudenreduktion war während des ersten Postmedikationsblocks über dem Vertex nachweisbar. Die subjektive Schmerzbewertung zeigte ebenfalls eine signifikante Abnahme mit Maximum im ersten Postmedikationsblock. Darüberhinaus fielen die Reizantworten aufgrund ketamininduzierter Bewusstlosigkeit während des ersten Postmedikationsblocks unter Ketamin-Razemat und S-(+)-Ketamin im Mittel über ca. 5 Minuten aus. Die subjektive Schmerzbewertung erreichten im Vergleich zu den SEP schneller wieder das Ausgangsniveau.

Die Mittelwertsvergleiche zwischen den Effekten von Ketamin-Razemat 0.50 mg/kg KG und S-(+)-Ketamin 0.25 mg/kg KG ergaben, dass hier keine statistische Trennbarkeit vorlag. Die Äquipotenz beider Dosierungen wurde damit belegt. Das S-(+)-Ketamin kann deshalb als der analgetisch und anästhetisch wirksame Bestandteil des Ketamin-Razemats angenommen werden. Im Vergleich der beiden Ketaminpräparate fiel die unterschiedliche Dynamik der Effekte auf. Es ergaben sich hier Hinweise auf ein rascheres Abklingen nach S-(+)-Ketamin gegenüber dem Razemat.

Schwieriger war die Differenzierung analgetischer von sedierenden, bzw. hypnotischen Effekten bei der nachgewiesenen insgesamt antinozizeptiven Ketaminwirkung. Die hypnotische Wirkung des Ketamins zeigte sich in der nach kürzester Zeit auftretenden Bewusstlosigkeit. Die SEP blieben währenddessen mit reduzierten Amplituden eindeutig ableitbar, ein Beleg für die Dissoziation von Anästhesie und Analgesie nach Ketamingabe. Ein entscheidender Einfluss hypnotischer Effekte auf die als SEP-Amplitudenreduktion sichtbar werdenden antinozizeptiven Ketamineffekte kann ausgeschlossen werden. Die Beeinflussung der SEP und der subjektiven Schmerzbewertung durch sedierende Ketaminwirkungen im weiteren zeitlich Verlauf kann bei dem hier verwendeten Versuchsdesign nicht eindeutig abgegrenzt werden. Die stärkere Reduktion der N 150-Amplitude im Vergleich zur P 250-Komponente deutet auf eine wichtige Rolle sedierender Ketamin-Effekte hin. Die subjektive Schmerzbewertung scheint eher ein Abbild der Verarbeitungen von Schmerzinformationen in sekundären und tertiären kortikalen Zentren zu sein, während die schmerzrelevanten SEP als elektrophysiologischer Parameter zur Bewertung der primären zerebralen Verarbeitung nozizeptiver Informationen dienen können.

## 6 Literaturverzeichnis

Adams HA (1997) Endokrine Reaktionen nach S-(+)-Ketamin. *Anaesthesist* 46: 30-37

Arendt-Nielsen L, Nielsen J, Petersen-Felix S, Schnider TW, Zbinden AM (1996) Effect of racemic mixture and the (S+)-isomer of ketamine on temporal and spatial summation of pain. *Br J Anaesth* 77: 625-631

Bromm B (1985) Evoked cerebral potentials and pain. In: Fields HL (ed) *Advances in Pain Research and Therapy*. Raven Press, New York, Vol. 9: 305-329

Bromm B (1995) Consciousness, pain and cortical activity. In: Bromm B, Desmedt J (eds) *Pain and the Brain: From Nociception to Cognition*. Raven Press, New York, Vol. 22: 35-59

Bromm B, Meier W (1984) The intracutaneous stimulus: a new pain model for algometric studies. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 6(7): 405-410

Bromm B, Scharein E (1982a) Principal component analysis of pain related cerebral potentials to mechanical and electrical stimulation in man. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 53: 94-103

Bromm B, Scharein E (1982b) Response plasticity of pain evoked reactions in man. *Physiol Behav* 28: 109-116

Bromm B, Meier W, Scharein E (1983) Antagonism between Tilidine and Naloxone on cerebral potentials and pain ratings in man. *Eur J of Pharmacol* 87: 431-439

Bromm B, Scharein E, Kochs E, Schulte am Esch J (1994) Dissociation of analgesia and anesthesia under ketamine. In: Gebhardt GF et al (eds) *Proceedings of the 7th world congress on pain. Progress in pain research and management*. IASP Press 1994, Seattle: 657-667

Bromm B, Scharein E, Vahle-Hinz C (2000) Cortex areas involved in the processing of normal and altered pain. In: Sandkühler J et al (eds) *Progress in Brain Research*. Elsevier Science B.V. Vol. 129: 289-302

Chudler EH, Dong WK (1983) The assessment of pain by cerebral evoked potentials. *Pain* 16: 221-224

Detsch O, Kochs E (1997) Effekte von Ketamin auf die ZNS-Funktion. *Anaesthesist* 46: 20-29

Doenicke A, Kugler J, Mayer M, Angster R, Hoffmann P (1992) Ketamin-Razemat oder S-(+)-Ketamin und Midazolam. *Anaesthesist* 41: 610-618

Domino EF, Chodoff P, Carsson G (1965) Pharmacologic effects of C1-581, a new dissociative anaesthetic in man. *Clin Pharmacol Ther* 6: 279-291

Handwerker HO, Kobal G (1993) Psychophysiology of experimentally induced pain. *Physiol Reviews* 73: 639-671

Hustveit O, Maurset A, Øye I (1995) Interaction of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine and muscarine receptors. *Pharmacol Toxicol* 77: 355-359

Jasper, HH (1980) The ten twenty electrode system of the International Federation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 10: 371-375

Kochs E, Treede RD, Schulte am Esch J, Bromm B (1990) Modulation of pain related somatosensory evoked potentials by general anesthesia. *Anesth Analg* 71: 225-230

Kochs E, Bischoff P (1994) Ketamin und evozierte Potentiale. *Anaesthesist* 43: 8-14

Kochs E, Scharein E, Möllenberg O, Bromm B, Schulte am Esch J (1996) Analgesic efficacy of low-dose ketamine. *Anesthesiol* 85: 304-314

Klepstadt P, Maurset A, Ratti Moberg E, Øye I (1990) Evidence of a role for NMDA receptors in pain perception. *Eur J Pharmacol* 187: 513-518

Kress HG (1997) Wirkmechanismen von Ketamin. *Anaesthesist* 46: 8-19

Lodge D, Johnson KM (1990) Noncompetitive excitatory amino acid receptor antagonists. *Trends Pharmacol Sci* 11: 81-86

Lundy PM, Lockwood PA, Thompson G, Frew R (1986) Differential effects of ketamine isomers and neuronal and extraneuronal catecholamine uptake mechanisms. *Anesthesiol* 64: 359-363

Norusis MJ (1999) *SPSS for Windows, Release 9*, Chicago, SPSS

Pfenninger E, Baier CH, Claus S, Hege G (1994) Untersuchung zu psychometrischen Veränderungen sowie zur analgetischen Wirkung und kardiovaskulären Nebenwirkungen von Ketamin-Razemat versus S-(+)-Ketamin in subanästhetischer Dosierung. *Anästhesist* 43: 68-75

Scharein E (1998) Schmerzrelevante cerebrale Potentiale: Statistische Identifikation und experimentelle Validierung. *Habilitationsschrift*, Hamburg

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

Stöhr M (1996) Evozierte Potentiale. In: Stöhr M, Dichganz J, Buettner UW, Hess CW, Altenmüller E (Hrsg) *Evozierte Potentiale: SEP-VEP-AEP-EKP-MEP*. Springer-Verlag Berlin: 129-138

Theisen S (2001) Zur schmerzreduzierenden Wirkung von Clonidin: Untersuchung mit dem intrakutanen Schmerzmodell am gesunden Probanden. *Promotionsschrift*, Hamburg

Thiel A, Adams HA, Fengler G, Hempelmann G (1992) Untersuchungen mit S-(+)-Ketamin an Probanden. Computerisierte EEG-Analyse und transkranielle Dopplersonographie. *Anaesthesist* 41: 604-609

White PF, Ham JH, Way WL, Trevor AJ (1980) Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiol* 52: 231-239

White PF, Schuettler J, Shafer A, Stanski DR, Horai Y, Trevor AJ (1985) Comparative pharmacology of the ketamine isomers. *Br J Anaesth* 57: 197-203

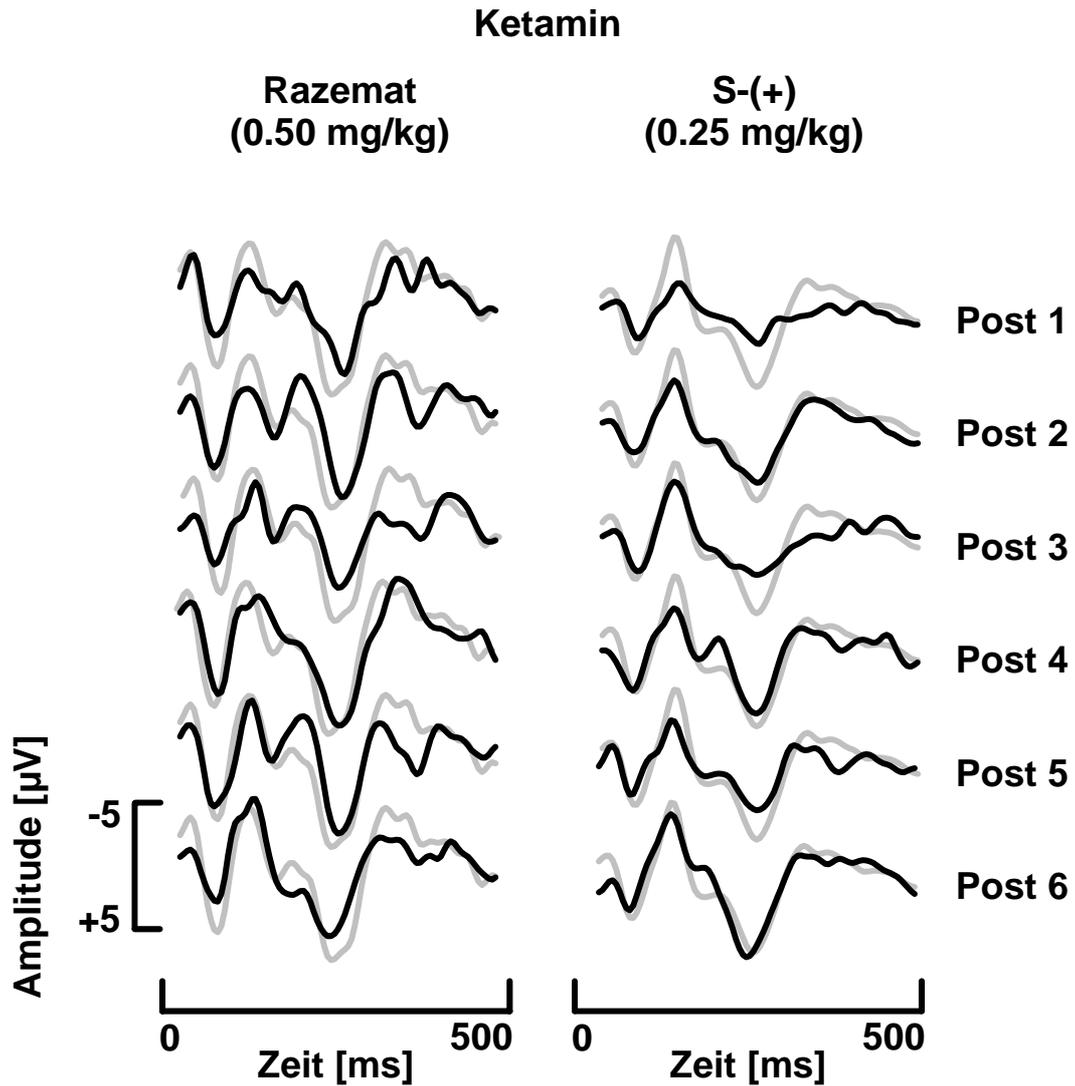
Zilles K, Rehkämper G (1993) *Funktionelle Neuroanatomie*. Springer-Verlag Berlin: 266-282

## 7 Anhang

### 7.1 Randomisierungsliste

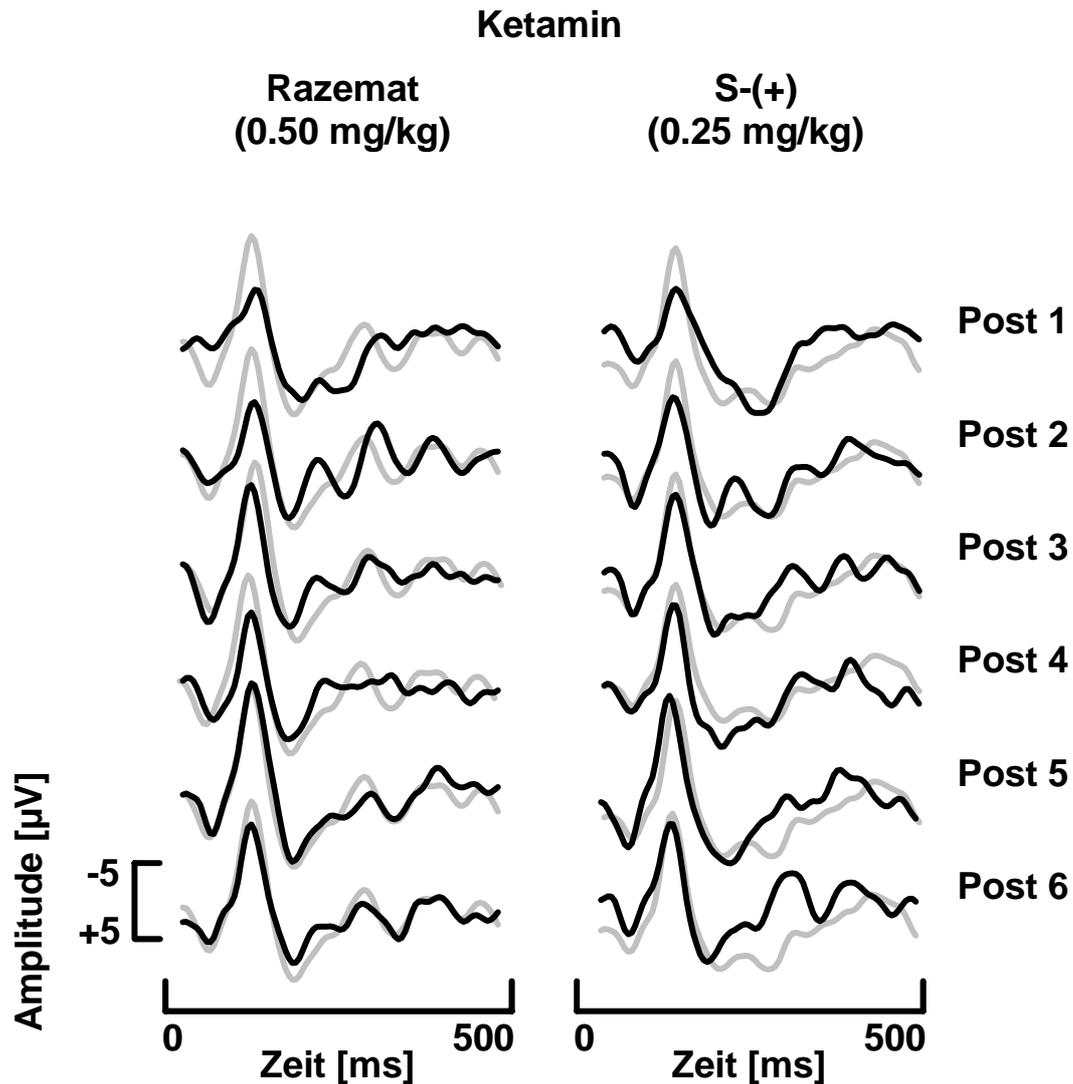
<b>Tag</b>	<b>Proband</b>	<b>Substanz</b>
1	KS	S-(+)-Ketamin 0.25 mg/kg
1	PA	S-(+)-Ketamin 0.25 mg/kg
1	PM	Ketamin-Razemat 0.50 mg/kg
1	SS	S-(+)-Ketamin 0.25 mg/kg
1	MA	Ketamin-Razemat 0.50 mg/kg
1	WG	Ketamin-Razemat 0.50 mg/kg
1	HS	Ketamin-Razemat 0.50 mg/kg
2	KS	Ketamin-Razemat 0.50 mg/kg
2	SS	Ketamin-Razemat 0.50 mg/kg
2	PM	S-(+)-Ketamin 0.25 mg/kg
2	PA	Ketamin-Razemat 0.50 mg/kg
2	WG	S-(+)-Ketamin 0.25 mg/kg
2	MA	S-(+)-Ketamin 0.25 mg/kg
2	HS	S-(+)-Ketamin 0.25 mg/kg

## 7.2 Einzelfalldarstellungen



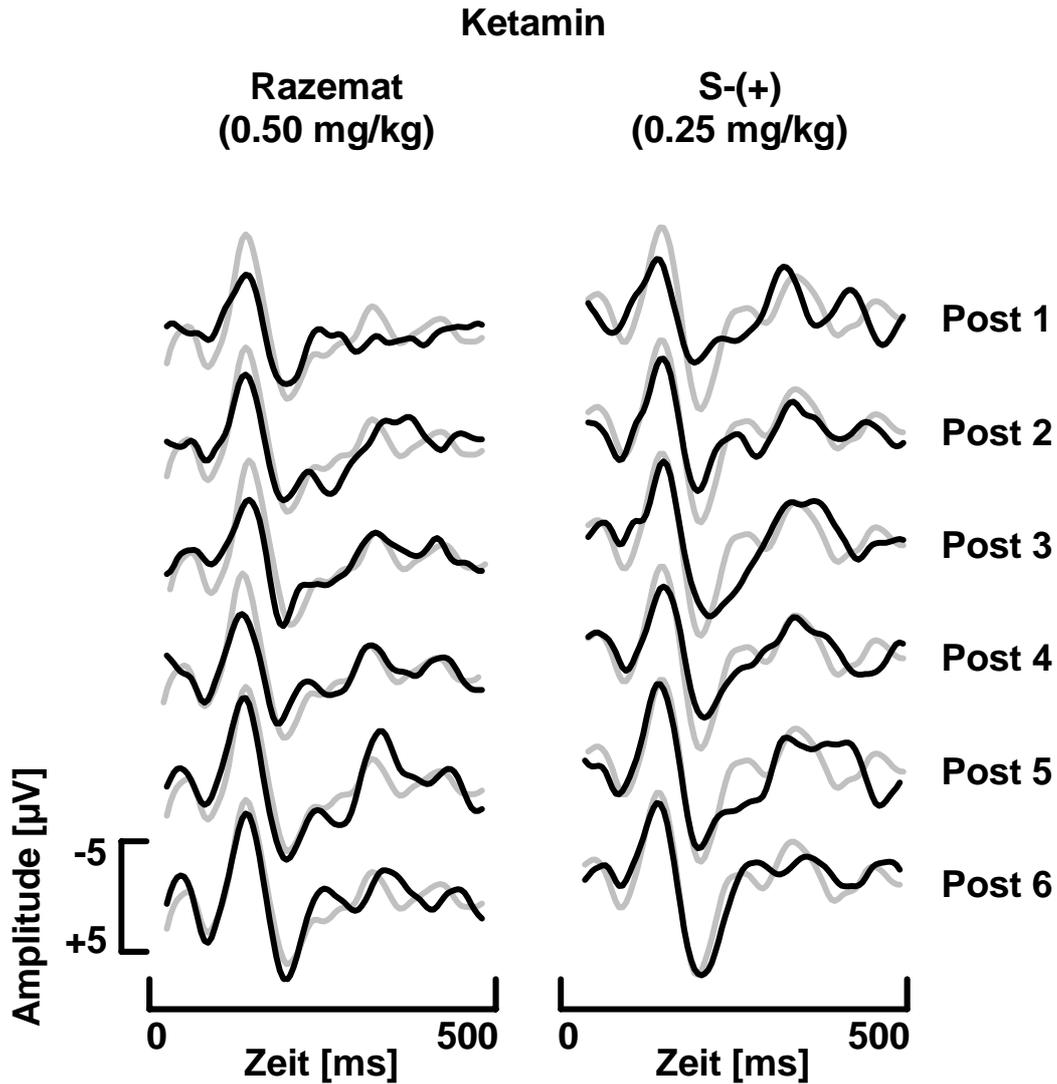
### SEP des Proband HS pro Block, Ableitpunkt CZ.

Dargestellt sind die gemittelten SEP des Probanden HS über alle Postmedikationsblöcke (schwarz) jeweils hinterlegt mit dem SEP des Prämedikationsblocks (grau) am Ableitpunkt CZ, getrennt für Ketamin-Razemat und S-(+)-Ketamin. Zeitintervalle der Postmedikationsblöcke: Post 1 (0.-10. Min.), Post 2 (15.-25. Min.), Post 3 (30.-40. Min.), Post 4 (45.-55. Min.), Post 5 (90.-100. Min.), Post 6 (105.-115. Min.) nach Medikamentengabe.



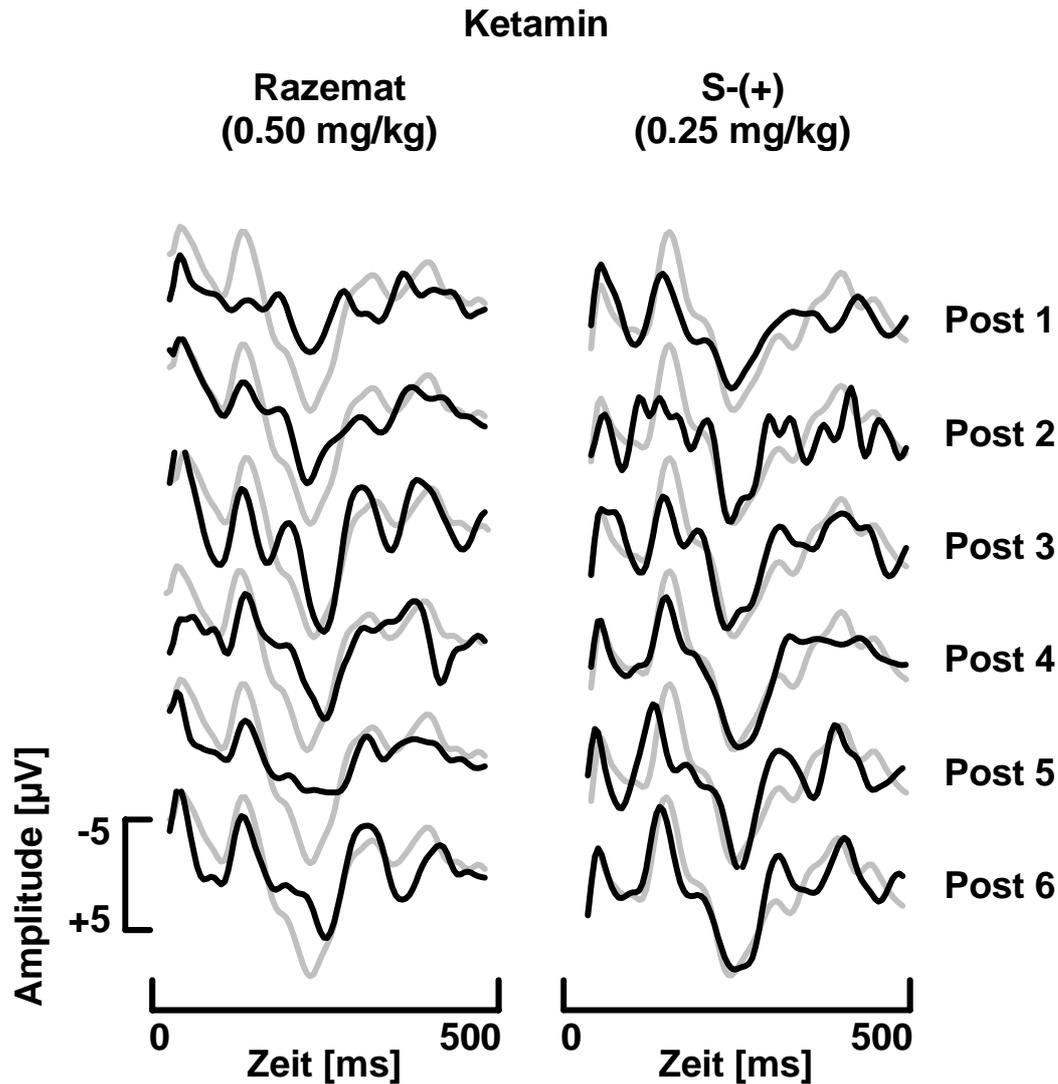
**SEP des Proband KS pro Block, Ableitpunkt CZ.**

Dargestellt sind die gemittelten SEP des Probanden KS über alle Postmedikationsblöcke (schwarz) jeweils hinterlegt mit dem SEP des Prämedikationsblocks (grau) am Ableitpunkt CZ, getrennt für Ketamin-Razemat und S-(+)-Ketamin. Zeitintervalle der Postmedikationsblöcke: Post 1 (0.-10. Min.), Post 2 (15.-25. Min.), Post 3 (30.-40. Min.), Post 4 (45.-55. Min.), Post 5 (90.-100. Min.), Post 6 (105.-115. Min.) nach Medikamentengabe.



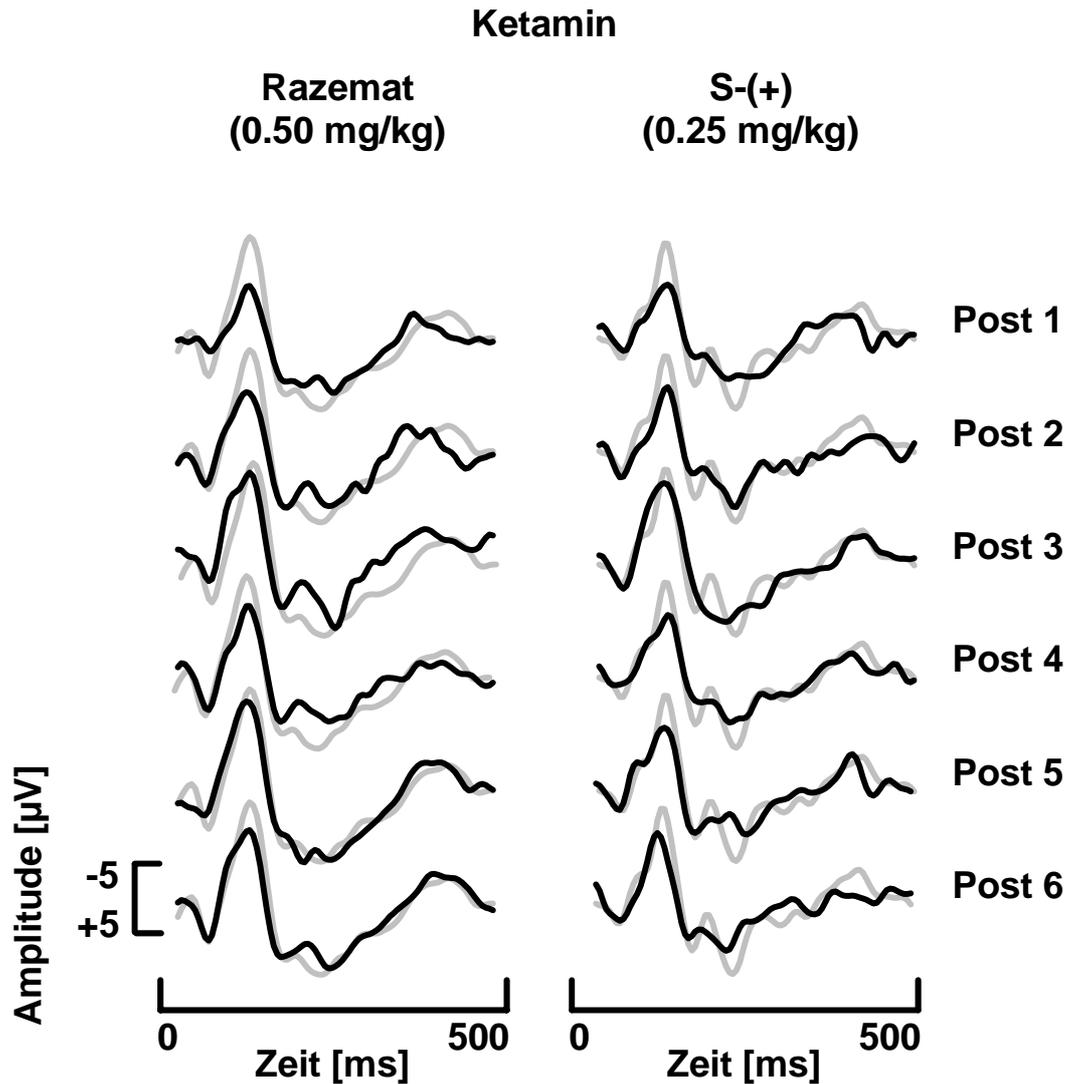
**SEP des Proband MA pro Block, Ableitpunkt CZ.**

Dargestellt sind die gemittelten SEP des Probanden MA über alle Postmedikationsblöcke (schwarz) jeweils hinterlegt mit dem SEP des Prämedikationsblocks (grau) am Ableitpunkt CZ, getrennt für Ketamin-Razemat und S-(+)-Ketamin. Zeitintervalle der Postmedikationsblöcke: Post 1 (0.-10. Min.), Post 2 (15.-25. Min.), Post 3 (30.-40. Min.), Post 4 (45.-55. Min.), Post 5 (90.-100. Min.), Post 6 (105.-115. Min.) nach Medikamentengabe.



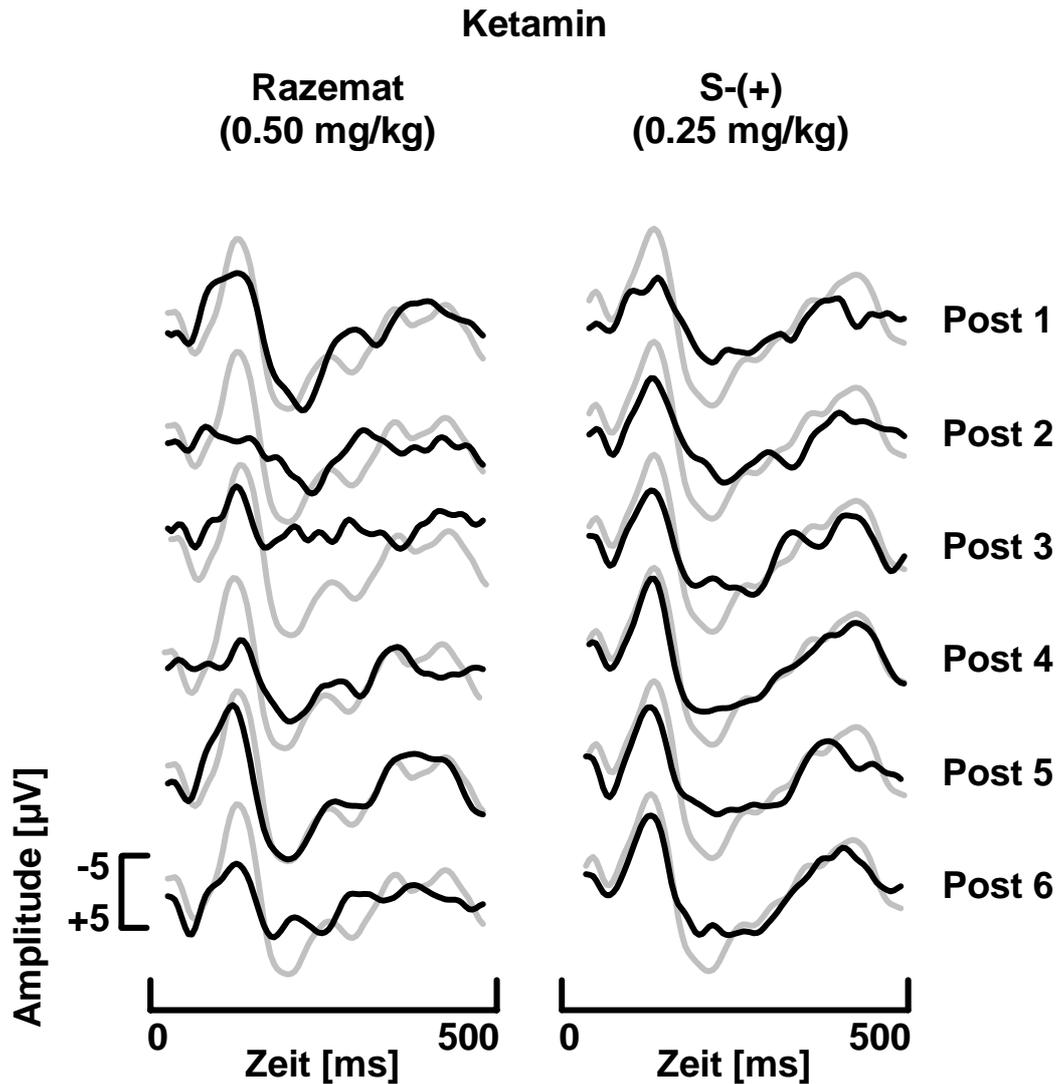
**SEP des Proband PA pro Block, Ableitpunkt CZ.**

Dargestellt sind die gemittelten SEP des Probanden PA über alle Postmedikationsblöcke (schwarz) jeweils hinterlegt mit dem SEP des Prämedikationsblocks (grau) am Ableitpunkt CZ, getrennt für Ketamin-Razemat und S-(+)-Ketamin. Zeitintervalle der Postmedikationsblöcke: Post 1 (0.-10. Min.), Post 2 (15.-25. Min.), Post 3 (30.-40. Min.), Post 4 (45.-55. Min.), Post 5 (90.-100. Min.), Post 6 (105.-115. Min.) nach Medikamentengabe.



**SEP des Proband PM pro Block, Ableitpunkt CZ.**

Dargestellt sind die gemittelten SEP des Probanden PM über alle Postmedikationsblöcke (schwarz) jeweils hinterlegt mit dem SEP des Prämedikationsblocks (grau) am Ableitpunkt CZ, getrennt für Ketamin-Razemat und S-(+)-Ketamin. Zeitintervalle der Postmedikationsblöcke: Post 1 (0.-10. Min.), Post 2 (15.-25. Min.), Post 3 (30.-40. Min.), Post 4 (45.-55. Min.), Post 5 (90.-100. Min.), Post 6 (105.-115. Min.) nach Medikamentengabe.



**SEP des Proband SS pro Block, Ableitpunkt CZ.**

Dargestellt sind die gemittelten SEP des Probanden SS über alle Postmedikationsblöcke (schwarz) jeweils hinterlegt mit dem SEP des Prämedikationsblocks (grau) am Ableitpunkt CZ, getrennt für Ketamin-Razemat und S-(+)-Ketamin. Zeitintervalle der Postmedikationsblöcke: Post 1 (0.-10. Min.), Post 2 (15.-25. Min.), Post 3 (30.-40. Min.), Post 4 (45.-55. Min.), Post 5 (90.-100. Min.), Post 6 (105.-115. Min.) nach Medikamentengabe.

### 7.3 Statistik

<b>Varianzanalyse: Parameter Amplitude N150 [<math>\mu</math>V]</b>						
Varianzquelle		SS	DF	MS	F	p(F)
Behandlung	linear	71.072	1	71.072	3.338	.117
Fehler (Behandlung)		127.752	6	21.292		
Blöcke	linear	1.004	1	1.004	.693	.437
Fehler (Blöcke)		8.691	6	1.448		
Blöcke	quadrat.	103.544	1	103.544	115.342	.000
Fehler(Blöcke)		5.386	6	0.898		
Behandlung * Blöcke	linear	0.007	1	0.007	.005	.944
Fehler (Behandlung * Blöcke)		8.118	6	1.353		
Behandlung * Blöcke	quadrat.	2.909	1	2.909	1.840	.224
Fehler (Behandlung * Blöcke)		9.486	6	1.581		

SS = Quadratsumme, DF = Freiheitsgrade, MS = mittlere Quadratsumme, p(F) = Signifikanz von F

**Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse (2 Behandlungen \* 7 Blöcke) der N 150-Amplitude.**

<b>Varianzanalyse: Parameter Amplitude P250 [<math>\mu</math>V]</b>						
Varianzquelle		SS	DF	MS	F	p(F)
Behandlung	linear	34.372	1	34.372	2.887	.140
Fehler (Behandlung)		71.441	6	11.907		
Blöcke	linear	.480	1	.480	.121	.740
Fehler (Blöcke)		23.875	6	3.979		
Blöcke	quadrat.	32.716	1	32.716	10.365	.018
Fehler(Blöcke)		18.939	6	3.157		
Behandlung * Blöcke	linear	2.734	1	2.734	1.999	.207
Fehler (Behandlung * Blöcke)		8.207	6	1.368		
Behandlung * Blöcke	quadrat.	1.925	1	1.925	1.030	.349
Fehler (Behandlung * Blöcke)		11.219	6	1.870		

SS = Quadratsumme, DF = Freiheitsgrade, MS = mittlere Quadratsumme, p(F) = Signifikanz von F

**Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse (2 Behandlungen \* 7 Blöcke) der P 250-Amplitude.**

<b>Varianzanalyse: Parameter Latenz N150 [ms]</b>						
Varianzquelle		SS	DF	MS	F	p(F)
Behandlung	linear	146.939	1	146.939	3.298	.119
Fehler (Behandlung)		267.347	6	44.558		
Blöcke	linear	1.020	1	1.020	.039	.850
Fehler (Blöcke)		157.015	6	26.169		
Blöcke	quadrat.	0.085	1	0.085	.003	.961
Fehler(Blöcke)		200.808	6	33.468		
Behandlung * Blöcke	linear	30.867	1	30.867	1.343	.291
Fehler (Behandlung * Blöcke)		137.883	6	22.980		
Behandlung * Blöcke	quadrat.	8.503	1	8.503	.321	.592
Fehler (Behandlung * Blöcke)		159.056	6	26.509		

SS = Quadratsumme, DF = Freiheitsgrade, MS = mittlere Quadratsumme, p(F) = Signifikanz von F

**Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse (2 Behandlungen \* 7 Blöcke) der N 150-Latenz.**

<b>Varianzanalyse: Parameter Latenz P250 [ms]</b>						
Varianzquelle		SS	DF	MS	F	p(F)
Behandlung	linear	200.000	1	200.000	.230	.649
Fehler (Behandlung)		5225.000	6	870.833		
Blöcke	linear	53.635	1	53.635	.130	.731
Fehler (Blöcke)		2480.740	6	413.457		
Blöcke	quadrat.	89.817	1	89.817	1.488	.268
Fehler(Blöcke)		362.117	6	60.353		
Behandlung * Blöcke	linear	140.880	1	140.880	1.159	.323
Fehler (Behandlung * Blöcke)		729.209	6	121.535		
Behandlung * Blöcke	quadrat.	17.878	1	17.878	.162	.701
Fehler (Behandlung * Blöcke)		661.437	6	110.240		

SS = Quadratsumme, DF = Freiheitsgrade, MS = mittlere Quadratsumme, p(F) = Signifikanz von F

**Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse (2 Behandlungen \* 7 Blöcke) der P 250-Latenz.**

<b>Varianzanalyse: Parameter subjektive Schmerzbewertung</b>						
Varianzquelle		SS	DF	MS	F	p(F)
Behandlung	linear	7.405	1	7.405	1.669	.244
Fehler (Behandlung)		26.624	6	4.437		
Blöcke	linear	22.366	1	22.366	27.275	.002
Fehler (Blöcke)		4.920	6	0.820		
Blöcke	quadrat.	7.505	1	7.505	15.561	.008
Fehler (Blöcke)		2.894	6	0.482		
Behandlung * Blöcke	linear	0.353	1	0.353	0.349	.576
Fehler (Behandlung * Blöcke)		6.076	6	1.013		
Behandlung * Blöcke	quadrat.	0.644	1	0.644	0.820	.400
Fehler (Behandlung * Blöcke)		4.711	6	0.785		

SS = Quadratsumme, DF = Freiheitsgrade, MS = mittlere Quadratsumme, p(F) = Signifikanz von F

**Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse (2 Behandlungen \* 7 Blöcke) der subjektiven Schmerzbewertung.**

<b>T-Test: Amplitude N 150 [<math>\mu</math>V]</b>						
	Ketamin-Razemat		S-(+)-Ketamin		t	Sig(t)
	Mean	SEM	Mean	SEM		
Post 1	5.288	0.725	5.276	0.456	.012	.496
Post 2	4.765	0.802	3.856	0.441	.999	.178
Post 3	3.526	0.738	2.537	0.478	1.293	.122
Post 4	3.993	0.365	3.023	0.474	.872	.209
Post 5	1.644	0.649	1.912	0.860	-.272	.398
Post 6	2.255	0.873	2.007	0.451	.329	.377

**T-Test Vergleich der pharmakologischen Effekte beider Behandlungen auf die N 150-Amplitude.**

<b>T-Test: Amplitude P 250 [<math>\mu</math>V]</b>						
	Ketamin-Razemat		S-(+)-Ketamin		t	Sig(t)
	Mean	SEM	Mean	SEM		
Post 1	2.193	0.810	3.729	1.419	.891	.204
Post 2	2.282	0.492	2.756	0.764	.528	.309
Post 3	1.632	0.989	2.378	0.958	.748	.241
Post 4	2.233	0.350	1.794	0.741	-.503	.317
Post 5	1.038	1.042	1.806	1.059	.455	.333
Post 6	1.892	0.753	1.150	0.666	-.922	.196

**T-Test Vergleich der pharmakologischen Effekte beider Behandlungen auf die P 250-Amplitude.**

### **Danksagung**

Ich danke Herrn Professor Dr. Dr. B. Bromm für das Thema, die Bereitstellung der Daten und die Anregungen im Verlauf der Arbeit. Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. E. Scharein für die wissenschaftliche Betreuung, die kompetente Anleitung und die wertvolle Unterstützung, insbesondere bei der statistischen Auswertung und Präsentation der Ergebnisse. Von Herzen danke ich meinem Ehemann, Matthias Ruhm, der mich immer unterstützt hat, sowie meinen Eltern, Otto und Karin Niehus, die mir diesen beruflichen Werdegang ermöglicht haben.

## **Lebenslauf**

Name: Claudia Ruhm, geb. Niehus  
geboren: am 12.08.1969 in Tönning

### **Schulbildung**

1975 – 1988      Grundschule und Gymnasium in St. Peter-Ording  
Allgemeine Hochschulreife am 28.05.1988

### **Berufstätigkeit**

1989 – 1992      Krankenpflegeausbildung am Kreiskrankenhaus Stormarn  
Staatliche Prüfung am 17.03.1992

1992 – 1997      Krankenschwester am AK St. Georg, Hamburg

5/1999–10/2000      Ärztin im Praktikum in der Hämatologisch-onkologische  
Schwerpunktpaxis Hamburg-Altona, Prof. Dr. Kleeberg

5/2001-5/2002      Assistenzärztin in der Medizinische Abteilung des Kreiskranken-  
hauses Uetersen

seit 7/2002      Weiterbildungsassistentin Chirurgische Praxis Dr. med. Oestmann

### **Studium**

1993 – 1999      Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg  
Approbation am 06.11.2000

### **Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, 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 und 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.