

Aus der Abteilung für Neurophysiologie am Physiologischen Institut  
Prof. (em.) Dr. med. Dr. rer. nat. Burkhard Bromm  
Universitätsklinikum Hamburg - Eppendorf  
Universität Hamburg

Quantitative MEG-Analyse der Effekte von Ketamin  
auf den sekundär somatosensorischen Kortex

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

Ulf Titze  
aus Schwäbisch Gmünd

Hamburg 2004

## **Inhaltsverzeichnis**

1. Einleitung .....	1
2. Material und Methoden .....	5
2.1. Studiendesign .....	5
2.2. Versuchsablauf .....	5
2.3. Induktion phasischer Schmerzen.....	7
2.4. Schmerzbewertung durch die Probanden .....	9
2.5. Ketamin .....	9
2.6. Datenerfassung .....	10
2.7. Die Quellenrekonstruktion: Einzelkanäle - Magnetfeldkarte - Stromdipol .....	12
2.8. Dipolkriterien .....	13
2.9. Individuelle Kopfmorphologie .....	14
2.10. Koordinatenbezug .....	14
2.11. Kopfbasierte Koordinatensysteme .....	16
2.12. Quantifizierung der Ketaminwirkung .....	16
3. Ergebnisse .....	18
3.1. Ketaminwirkung auf die Schmerzbewertungen .....	18
3.2. Ketaminwirkung auf das Magnetenzephalogramm.....	22
3.2.1. Einzelfall: Proband KS .....	22
3.2.1.1. Schmerzevozierte MEG-Aktivität im Prämedikationsblock.....	22
3.2.1.2. Rekonstruktion und Lokalisation der zugehörigen Quellen.....	22
3.2.1.3. Ketaminwirkung auf die schmerzbezogene Aktivität in Insula und SII .....	26
3.2.2. Ergebnisse des Gesamtkollektivs .....	33
3.2.2.1. Quellenrekonstruktion im Prämedikationsblock.....	33
3.2.2.2. Ketamineffekte der einzelnen Probanden .....	37
3.2.2.3. Probandenübergreifende Mittelung der Ketaminwirkungen.....	41
4. Diskussion .....	45
5. Zusammenfassung .....	51
6. Literatur .....	52
7. Anhang .....	59
8. Danksagung .....	70
9. Lebenslauf .....	71
10. Eidesstattliche Versicherung .....	72

## Abkürzungsverzeichnis

B	Magnetische Induktion
EEG	Elektroenzephalogramm
fT	Femtotesla
GOF	Goodness-of-Fit
MEG	Magnetenzephalogramm
MGF	Mittlere Feldstärke
MRT	Magnetresonanztomogramm
SI	primärer somatosensorischer Kortex
SII	sekundärer somatosensorischer Kortex
SNR	Signal-to-Noise Ratio, Signalrauschverhältnis
SQUID	Superconducting Quantum Interference Device
$\Delta$	Geometrische Abweichung eines Quelldipols im Raum

## 1. Einleitung

Die Fähigkeit, Schmerzen zu empfinden, ist für das Überleben des menschlichen Körpers von essentieller Bedeutung. Als Alarmsignal auf zerstörerische Einflüsse (Noxen) bildet der Schmerz die Grundlage für die Steuerung schadensbegrenzender Maßnahmen. In der Schmerzperzeption müssen mehrere Dimensionen unterschieden werden (Melzack und Casey, 1968): Informationen über Ort, Ausmaß und Art der Schädigung werden als die diskriminativ-epikritische Komponente bezeichnet. Die emotionale Bewertung der Bedrohung durch den Schaden stellt die aversive Komponente der Schmerzwahrnehmung dar.

Das morphologische Korrelat der Schmerzaufnahme, -weiterleitung und -verarbeitung ist das nozizeptive Nervensystem, dessen Rezeptoren in Form freier Nervenendigungen von A $\delta$ - und C-Fasern in der Haut und in den Wänden innerer Organe liegen. A $\delta$ -Fasern sind dünne markhaltige Fasern mit Leitungsgeschwindigkeiten von 3 - 30 m/s; sie bewirken stechende, gut lokalisierbare Schmerzen. C-Fasern sind dünne marklose Nervenfasern, im Lichtmikroskop nicht mehr erkennbar, die mit Geschwindigkeiten von 0.5 – 2 m/s leiten und dumpfe Schmerzsensationen vermitteln. Beim akuten Gewebsuntergang durch physikalische und chemische Noxen gelangen chemische Mediatoren (z. B. Substanz P) in den Extrazellulärraum und erregen die Endungen der schmerzleitenden Fasern. Diese können jedoch auch direkt durch elektrische Reize stimuliert werden. Die Signale der nozizeptiven Fasern werden auf Rückenmarksebene verschaltet und projizieren vor allem im Vorderseitenstrang auf thalamische Strukturen. Von dort gelangt die Schmerzinformation auf die kortikale Ebene.

Verschiedene Hirnrindenregionen sind an der Verarbeitung der unterschiedlichen Schmerzkomponenten beteiligt (siehe z.B. Talbot et al, 1991). Neuroanatomisch und -physiologisch unterscheidet man den primären somatosensorischen Kortex (SI), der anatomisch dem Gyrus postcentralis entspricht, von sekundär somatosensorischen Kortexanteilen (SII). Zu letzteren werden kaudale Rindenfelder des Gyrus postcentralis, Rindenanteile dorsal dieser Windung, sowie Areale an der oberen Umschlagskante zwischen Parietal- und Temporallappen (Operculum) gezählt. Die Beteiligung des SII-Kortex an der Schmerzverarbeitung gilt als sicher, diesen oberflächlichen Rindenfeldern wird die diskriminativ-epikritische Komponente der Schmerzwahrnehmung zugeordnet (Brodal, 1985; Burton, 1986; Burton et al. 1993; Übersicht: Bromm et al. 2000). Der aversiven Komponente

des Schmerzerlebens werden tiefere Rindenregionen des limbischen Systems zugeschrieben, der über dem Fornix lokalisierte Gyrus cinguli scheint dabei eine bedeutende Rolle zu spielen (z. B. Casey 2000, Bentley et al., 2003; Bromm 2004).

Mit elektrophysiologischen Untersuchungsmethoden konnten die peripheren Anteile des schmerzverarbeitenden Nervensystemes aufgrund ihrer gut zugänglichen Lage sehr detailliert bezüglich ihrer Funktion und Morphologie analysiert werden. Die vorhandenen Daten wurden vor allem im Tierversuch erhoben und in humanphysiologischen Experimenten bestätigt. Zerebrale Leistungen, wie das Bewusstwerden von Empfindungen, z.B. Schmerz, lassen sich dagegen kaum direkt mit Mikroelektrode-techniken am Tier untersuchen. Hier sind wir, was die Neurophysiologie betrifft, vor allem auf den Humanversuch angewiesen, in dem von extern zugängliche Begleitvariablen, welche mit zerebralen Leistungen einhergehen, analysiert werden. Dazu zählt das Elektroenzephalogramm (EEG) und das sein magnetisches Analogon, das in der vorliegenden Arbeit benutzte Magnetenzephalogramm (MEG).

Im Spontan-EEG werden Spannungsdifferenzen als direkte Äußerungen neuronaler Aktivität in der Größenordnung einiger Mikrovolt registriert; es ist insoweit ein unspezifischer Ausdruck der kortikalen Gesamtaktivität. Zur differenzierten Untersuchung einzelner Nerventeilsysteme werden reizevozierte Veränderungen im EEG als Gehirnpotentiale aufgezeichnet. Zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses werden dafür die EEG-Veränderungen über eine große Zahl gleicher Reize gemittelt (reizevozierte Gehirnpotentiale). Je nach Reizmodalität unterscheidet man visuell (VEP), akustisch (AEP) und somatosensorisch evozierte Potentiale (SSEP). Letztere stellen die kortikalen Antworten auf taktile, thermische und nozizeptive, in der Klinik vor allem auf elektrische Stimulation peripherer Nerven dar. Durch evozierte Gehirnpotentiale können subkortikale und kortikale Stationen der einzelnen Nervensysteme in zeitlicher Chronologie bis etwa 1000 ms nach dem Stimulus in ihrer Funktion dargestellt werden. Moderne Methoden der Dipolrekonstruktion ermöglichen, anhand dieser aufgezeichneten Gehirnpotentiale neuroanatomische Strukturen als Quellen der gemessenen Spannungsdifferenzen zu identifizieren.

Jede Potentialdifferenz bewirkt einen elektrischen Strom, und dieser wiederum induziert ein Magnetfeld. Dies gilt auch für die elektrische Hirnaktivität, die nicht nur im EEG, sondern auch durch technische Innovation der letzten Jahre im MEG sehr gut untersuchbar wird. Besonders durch die Technik reizevozierter magnetischer Hirnaktivität können Aktivitäten

zerebraler Rindenareale sehr gut dargestellt werden. Im Gegensatz zu den elektrischen Potentialen wird das MEG nicht durch die Leitwerte der das Gehirn umhüllenden Strukturen beeinflusst und erlaubt somit genauere Aussagen über die zerebralen Orte aktivierter Neuronenverbände („Hirnquellen“ oder „Generatoren“). Das Besondere der Ableitung reizevozierter Antworten im MEG oder EEG gegenüber anderen Hirnquellanalysen wie dem Positronenemissionstomogramm und der funktionellen Magnetresonanztomografie (siehe z. B. Peyron et al, 2000) liegt in der hohen zeitlichen Auflösung der aufgezeichneten Signale (Williamson et al 1991; Hari et al 1983; Bromm 2001).

In der Schmerzforschung werden schmerzevozierte Gehirnpotentiale zur Untersuchung zerebraler Mechanismen der Nozizeption abgeleitet (zur Übersicht: Bromm und Desmedt 1985). Aus zytoarchitektonischen Gründen sind sekundär-somatosensorische Kortexareale durch schmerzevozierte Potentiale im EEG nur sehr schwierig darstellbar: Im Gegensatz zu SI-Rindengebieten, deren thalamocorticale Zuflüsse zur Kopfoberfläche radial verlaufende Ströme erzeugen, generieren Neurone im SII-Kortex Ströme mit tangentialem Verlauf. Sie erzeugen jedoch charakteristisch verlaufende Magnetfelder. Diese können mit dem Magnetenzephalogramm (MEG) aufgezeichnet werden. Anhand dieser Felder sind genaue Rekonstruktionen der verursachenden Quellen möglich. Bei der Analyse schmerzevozierter Magnetfelder konnten 90-130 ms nach dem Stimulus bilaterale Aktivitätszunahmen im sekundär-somatosensorischen Kortex dargestellt werden (Hari et al., 1983; Laudahn et al 1995; Howland et al., 1995). Die Stärke dieser Zunahmen korreliert in hohem Maße mit der subjektiven Schmerzempfindung der Probanden (Joseph et al, 1991; Bromm und Desmedt 1995).

Auf dieser Beobachtung basierend wurde ein Modell zur Messung von Schmerzen entwickelt. Um die Nozizeptoren selektiv zu stimulieren, kamen intrakutane Reizelektroden (Scharein und Bromm 1998) oder Laserstimulatoren (Treede et al. 1995) zur Anwendung. Mit dem EEG und MEG wurden die schmerzevozierten Hirnaktivitäten aufgezeichnet. Es zeigte sich, dass der Laserreiz besonders gut geeignet ist zur Objektivierung normaler und gestörter Nozizeption in neurologischen Patienten, während sich das intrakutane Schmerzmodell als sehr effizient erwies im quantitativen Wirksamkeitsvergleich kompetitiver Analgetika, weshalb es auch in dieser Arbeit benutzt wurde: Durch Exkavation der Hornhaut (im allgemeinen der linken Mittelfingerspitze) werden kurze elektrische Impulse appliziert, die

unmittelbar an die oberflächlich gelegenen A $\delta$ -Fasern des nozizeptiven Systems gelangen und zu einer stechenden, in ihrer Stärke gut einschätzbaren Schmerzempfindung führen.

In der vorliegenden Arbeit wird der Einfluss des in der Notfallmedizin gebräuchlichen Kurz-narkotikums Ketamin auf schmerzrelevante Hirnaktivität mit Hilfe des Vielkanalmagneten-zephalogramms untersucht. Der Wirkmechanismus von Ketamin besteht in der Blockade des N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA) Rezeptors, einem für komplizierte Verarbeitungsmechanismen entscheidenden Ionenkanal. Dieser hat eine entscheidende Rolle bei Potenzierungsvorgängen in neuronalen Netzwerken, in denen jedes Neuron unzählige Synapsen aufweist, von denen manche stimulierend, andere hemmend wirken. Diese integrativen Potenzierungsvorgänge sind die Grundlage höhergeordneter Reizverarbeitung, bei der die Informationen der mannigfaltigen Einzelafferenzen verarbeitet und die unterschiedlichen sensorischen Qualitäten auf Gesamtmuster abstrahiert werden; dies gilt auch für die kortikale Verarbeitung von Schmerz.

## **2. Material und Methoden**

Die Studie wurde als Teil einer größeren Zusammenarbeit der Abteilung für Neurophysiologie (Prof. Dr. Dr. Bromm) und der Klinik für Anästhesiologie (Prof. Dr. Schulte am Esch) mit sieben Probanden an fünf Versuchstagen durchgeführt. Das Datenmaterial lag vor, in dieser Arbeit geht es ausschließlich um weiterführende Auswertungen. Zum Verständnis sei jedoch der experimentelle Teil kurz zusammengefasst.

### **2.1. Studiendesign**

Bei den Probanden handelte es sich um gesunde, männliche Medizinstudenten im Alter zwischen 23 bis 30 Jahren (Tab. I). Ausschlusskriterien waren vorbestehende Systemerkrankungen, Erkrankungen des Kreislaufsystems, der Schilddrüse und der Augen, anamnestisch erfassbare Traumata mit ZNS-Beteiligung oder die Einnahme zentral wirksamer Medikamente innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn. Zur Anwendung kam Ketamin bei jedem Probanden in zwei Konzentrationen, nämlich 0,25 mg/kg und 0,5 mg/kg Körpergewicht i.v.. Der experimentelle Teil der Studie enthielt zwei weitere Medikationen, nämlich Clonidin in Konzentrationen von 1,5 µg/kg und 3,0 µg/kg Körpergewicht i.v.. Dies ergibt zusammen vier Versuchstage, die randomisiert wurden. Diesen experimentellen Versuchstagen ging ein Versuchstag voraus, der jeden Probanden mit dem experimentellen Schmerzmodell, der Elektrodenapplikation und dem Ablauf der Sitzungen vertraut machte.

### **2.2. Versuchsablauf**

Die Versuche wurden in einer magnetisch abgeschirmten Kammer in der Abteilung für Neurophysiologie des Universitätskrankenhauses Eppendorf durchgeführt. Die Probanden kamen morgens gegen 8 Uhr nach ausreichendem Nachtschlaf und in nüchternem Zustand zur Versuchsvorbereitung. Auf Nikotin-, Alkohol-, Kaffee- oder Tee-Genuss war mindestens 24 Stunden vor Untersuchungsbeginn zu verzichten. Während der Vorbereitung bekamen die Probanden die EEG-Elektroden und die magnetischen Positionsmarken auf der Kopfoberfläche, resp. der EEG-Haube, angebracht. Anschließend wurden sie in der zu einem Anästhesiarbeitsplatz aufgerüsteten Messkammer mit ausgestreckten Beinen auf einer Untersuchungsloge mit aufrechter Rückenlehne gelagert. Durch ein Lagerungskissen war ihr Kopf in leicht seitlicher Position fixiert.

Proband	Alter [Jahre]	Größe [cm]	Gewicht [kg]
HS	28	187	79
KS*	27	188	67
MA	26	187	75
PA	26	169	73
PM	30	184	83
SS	23	179	81
WG	23	185	75
MW	26.1	182.7	76.1
SD	2.5	6.8	5.4

**Tab. I: Probanden**

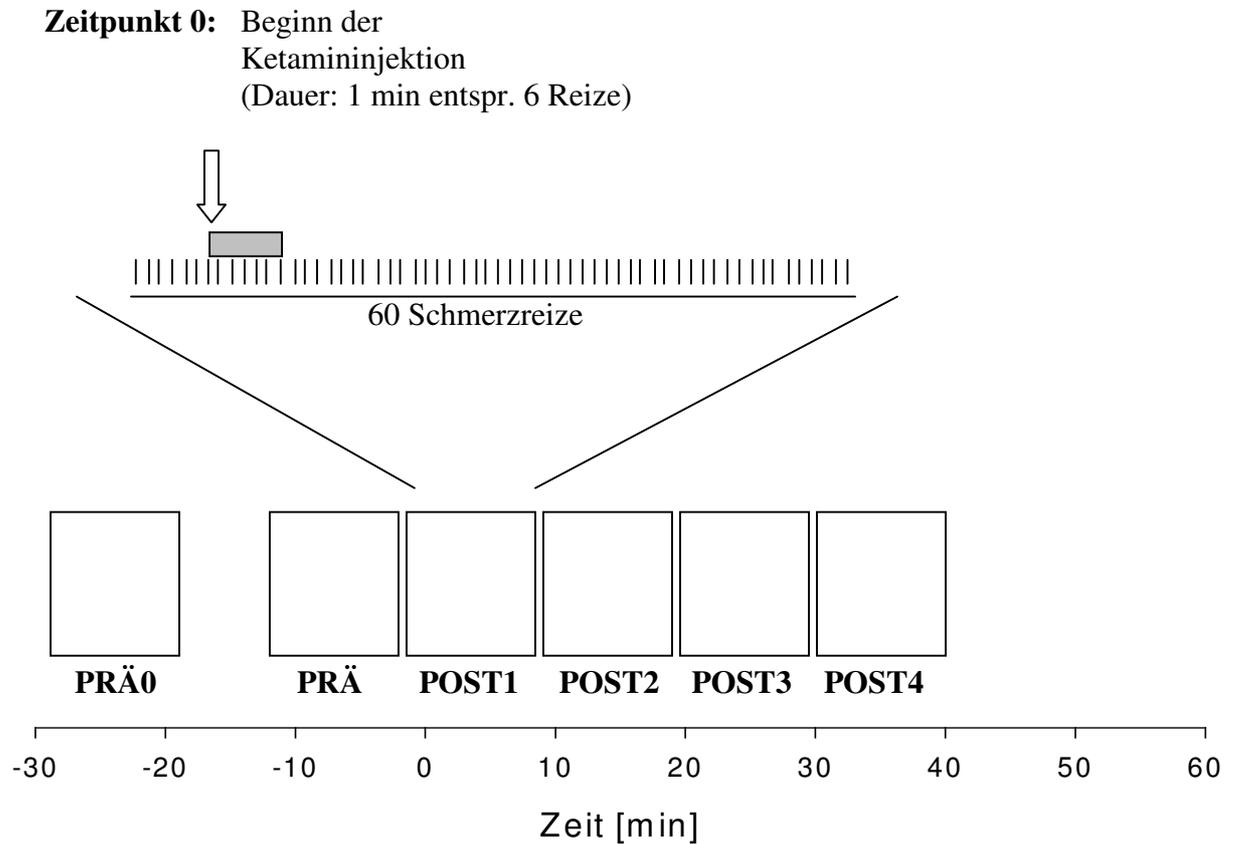
Studienteilnehmer waren 7 gesunde, männliche Medizinstudenten im Alter von  $26 \pm 3$  Jahren, einer Körpergröße von  $183 \pm 7$ cm und einem Gewicht von  $76 \pm 5$  kg. Sechs der Probanden waren Rechtshänder, ein Proband war Linkshänder (\*), bei dem die gesamte Versuchsanordnung spiegelbildlich angebracht wurde. MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung,

Die Studie war als Doppelblind-Studie im Cross-over Design konzipiert. Die Versuchspersonen erhielten in jeweils einer Sitzung Ketamin-Razemat, in der anderen Sitzung das S(+)-Ketamin. Während der Sitzungen wusste weder der Prüfarzt noch der Proband, welches der beiden Präparate gegeben wurde. Die Reihenfolge war anhand einer zuvor festgelegten Liste (Randomisierung) bestimmt worden. Die verabreichte Menge an Wirkstoff war im unteren Dosisbereich angesiedelt: Es wurden 0.5 mg des Razemates pro Kilogramm Körpergewicht eingesetzt. Am anderen Versuchstag wurden die äquipotente Dosierung von 0.25 mg S(+)-Ketamin pro Kilogramm in Reinform gegeben. Bei diesen Dosierungen waren lediglich Bewusstseinstörungen oder kurzzeitiger Bewusstseinsverlust zu erwarten.

An jedem Messtag wurden insgesamt 8 Messblöcke mit je 60 Reizen (Trials) aufgezeichnet (Abb. 1). Der erste Block diente der Habituation (PRÄ0); die Ergebnisse wurden verworfen. Der zweite Block ist bei der Auswertung die Referenz ohne Medikation und wird weiterhin als Prämedikationsblock (PRÄ) bezeichnet. Im 3. Messblock begann die Ketamininjektion nach 6 Schmerzreizen. Das Medikament wurde über eine Zeitdauer von einer Minute als Bolus injiziert. Dieser Abschnitt wird im folgenden als der „erste Postmedikationsblock“, (POST1) bezeichnet. Des weiteren wurden unmittelbar danach noch drei Blöcke, die Postmedikationsblöcke 2-4, und nach zehnminütiger Pause zwei weitere Postmedikationsblöcke gemessen. Diese Abschnitte sind in dieser Arbeit jedoch von untergeordneter Bedeutung, da die wesentlichen Ketamineffekte im 1. Postmedikationsblock zu beobachten waren (vgl. Abschnitt 2.12. Quantifizierung der Ketaminwirkung).

### **2.3. Induktion phasischer Schmerzen**

Zur Schmerzinduktion wurde die Reizelektrode in die Epidermis der Fingerbeere am Mittelfinger der nicht dominanten Hand angebracht. Am anderen Arm wurde eine Verweilkanüle zur intravenösen Injektion gelegt und mit einem Infusionsschlauch verbunden. Das MEG-System war auf die parietalen Kopfpforten der kontralateralen Kopfhälfte ausgerichtet, um die reizevozierten Magnetfelder aufzuzeichnen. Jeder „Schmerzreiz“ bestand aus einer Folge von 4 Stromimpulsen von je 2 ms Dauer im Abstand von jeweils 2 ms, dauerte insgesamt also 14 ms. Zur Vermeidung von Habituationseffekten wurden die Zeitintervalle zwischen den Reizen randomisiert zwischen 12 und 18 Sekunden (s. dazu Bromm und Scharein 1982). Die zeitliche Abfolge der Reizung war innerhalb der ganzen Sitzung durch ein festes Protokoll definiert, welches in allen aufgezeichneten Messblöcken das Gleiche war.



**Abb. 1:** Schematischer Ablauf eines Versuchstages

An jedem Versuchstag wurden insgesamt 6 Messblöcke aufgezeichnet, von denen jeder 60 Reize mit randomisierten Interstimulus-Intervallen umfasste. Der erste Block (PRÄ0) diente der Habituation. Nach einer Pause von 10 Minuten wurde der Block PRÄ als Referenz ohne Medikation aufgezeichnet. Im unmittelbar darauf folgenden Block (POST1) wurde nach 6 Reizen mit der Ketamininjektion begonnen, die nach etwa einer Minute, entsprechend 6 Reizen, beendet. In direkter Folge wurden noch 3 weitere Blöcke aufgezeichnet (POST2-POST4).

Vor Reizbeginn wurde zunächst die jeweils individuelle Schmerzschwelle bestimmt. Diese war definiert als diejenige Reizstromstärke, die der Proband gerade noch als schmerzhaft empfand. Anschließend wurden die Reizstromstärken in den folgenden Messblöcken individuell auf den dreifachen Schwellenwert fixiert und über den gesamten Versuchstag konstant gehalten.

#### **2.4. Schmerzbewertung durch die Probanden**

Die Studienteilnehmer waren bei Vorversuchen in einem standardisierten System zur Bewertung der Schmerzhaftigkeit der applizierten Reize trainiert worden (Schmerzeinschätzungen oder Ratings, E). Nach Aufforderung durch akustische Töne, die exakt 3 s nach jedem Schmerzreiz auftraten, ordnete der Proband die Schmerzhaftigkeit erhaltenen Reizes auf einer Analogskala ganzzahliger Werte von 0 bis 8 ein. Definitionsgemäß entspricht dabei der Wert 4 der ersten eindeutig schmerzhaften Empfindung, vergleichbar mit dem Ziehen an einem Körperhaar. Werte bis 3 gelten als wahrnehmbar, aber nicht schmerzhaft. Der Reiz war mit dem Wert 0 zu bewerten, wenn der Proband wohl das akustische Signal, nicht aber den Schmerzreiz wahrgenommen hatte. Reagierte er nicht auf das akustische Signal, z. B. in Phasen mit eingeschränktem Bewusstsein, wurde dies mit einem „-“ protokolliert.

#### **2.5. Ketamin**

Ketamin wurde 1963 erstmals synthetisiert und 1965 an Freiwilligen erprobt (Corssen et al, 1966). Die erzeugte Wirkung wurde als „dissoziative Anästhesie“ beschrieben: eine Bewusstlosigkeit, bei der sich die Probanden in einem tranceähnlichen Zustand befanden. Dabei waren die Probanden nicht eingeschlafen, aber dennoch völlig von ihrer Umgebung entkoppelt.

Die Besonderheit der Ketaminanästhesie ist, dass die zerebralen Steuerfunktionen auf das motorische System und das Vegetativum erhalten bleiben. Die Patienten müssen nicht intubiert und beatmet werden, unter Ketaminanästhesie kommt es auch nicht zum Blutdruckabfall, eher zu einem leichten Anstieg. Aufgrund dieses Wirkmusters wurden zunächst große Hoffnungen in die Substanz als ideales Anästhetikum gesetzt. Diese wurden allerdings relativiert durch klinische Beobachtungen von unangenehmen epileptischen Anfällen (Winters 1972), psychischen Nebenwirkungen, wie Berichte von Beklemmungs-

zuständen und Alpträumen. Zudem wurde über Erhöhungen des Hirn- und Augeninnendruckes berichtet, sowie über Hyperreflexie mit Stimmritzenkrampf. In der heutigen klinischen Routine wird Ketamin daher vor allem zur Einleitung einer Vollnarkose, zur Ergänzung von Regionalanästhesien, zur Schmerzstillung in der Notfallmedizin oder zur Behandlung eines schweren und therapieresistenten Asthmaanfalles eingesetzt.

Chemisch handelt es sich um ein chirales Molekül; es werden die spiegelbildlich konformierten S(+)- und R(-)-Formen unterschieden (Calvey, 1995). Das im klinischen Alltag eingesetzte Präparat ist ein Gemisch beider Enantiomere zu gleichen Teilen (Ketamin-Razemat). Im Bereich der erweiterten klinischen Forschung wurden auch Präparate aus gereinigtem S(+)-Enantiomer allein und in Kombination mit anderen Anästhetika erprobt (Thiel et al, 1992; Doenicke et al, 1992). Bei gleicher Dosierung hat das S(+)-Isomer eine vierfach höhere Rezeptoraffinität als sein Spiegelbild (White et al, 1985); unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Pharmakokinetik gilt S(+) als doppelt so wirksam wie R(-).

## **2.6. Datenerfassung**

Das verwendete Magnetenzephalografie-Gerät wurde von der Firma Philips geliefert (Philips Biomag). Es besteht aus einem kälteisolierenden Behälter (Dewar, Kryostat), der flüssiges Helium zur Kühlung enthält. Darin befinden sich 31 Quanteninterferometer (SQUIDS, supraconducting quantuminterference device). Aufgrund deren supraleitenden Eigenschaften induzieren selbst kleinste Magnetfelder messbare Ströme. Die Stärke der auf der Kopfoberfläche gemessenen kortikalen Magnetfelder liegt in Größenordnungen von  $10^{-15}$  Tesla, im Vergleich zum Erdmagnetfeld mit etwa  $10^{-9}$  Tesla verschwindend klein, jedoch messbar.

In dieser Arbeit zeichnete das MEG-System die radiale Komponente der schmerzevozierten Magnetfelder über den parietalen Anteilen der dem Reiz kontralateralen Hemisphäre auf. Ein Computer digitalisierte die Magnetfeldverläufe mit einer Abtastfrequenz von 200 Hz. Die Speicherung begann 2560 ms vor jedem Reiz und endete 2555 ms danach. Somit wurden in jeder etwa 5 s langen „Peristimulus-Epoche“ 31 Magnetfeldverläufe an definierten Positionen der parietalen Kopfoberfläche registriert, digitalisiert und gespeichert.

Zur Quellenlokalisierung wurden die Daten mit der CURRY©-Software der Firma Neuroscan (Fuchs et al, 1998) ausgewertet. Zunächst wurden die Daten auf Artefakte durchgesehen und artefakt-kontaminierte Reizepochen verworfen. Zur weiteren Eliminierung von Störungen wurde eine Mittelwertreferenz verwendet (common mode rejection). Darüber hinaus kamen Fourierfilter zum Einsatz: die Daten wurden mit einem Tiefpass von 70 Hz und einem Hochpass von 0.25 Hz mit jeweils einem Zehntel Flankensteilheit bearbeitet.

In den Benutzeroberflächen der CURRY-Software können unterschiedliche Modi für die Darstellung der magnetischen Zeitdaten gewählt werden. Zur detaillierteren Betrachtung kann jeder der 31 Feldstärkeverläufe in einem separaten Diagramm dargestellt werden. Um einen Überblick der gesamten aufgezeichneten Aktivität zu erhalten, ist es sinnvoll, alle 31 Feldstärkeverläufe als Funktion der Peristimulus-Zeit übereinander zu schreiben (butterfly-plot) (s. Abb. 2, S. 23).

Als rechnerisches Maß für die aufgezeichnete Gesamtaktivität wurde die mittlere Feldstärke berechnet (MGF, „mean global field“). Bei der MGF handelt es sich um die Positiv-Wurzel aus der Quadratsumme der magnetischen Feldstärke aller Kanäle. Die Präsentation der Messergebnisse als 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 neuronalen Aktivität entspricht.

Die Zeit zwischen dem Reizbeginn und einem Maximum der kortikalen Antwort wird als Latenzzeit bezeichnet. Im MEG erkennt man Maxima zwischen 90 ms und 150 ms nach schmerzhaften elektrischen Reizen. Diesem Latenzzeitbereich können neuroanatomisch Aktivitäten im SII-Kortex zugeordnet werden (Hari et al., 1983; Howland et al., 1995; Bromm und Chen, 1995). Bei Nervenleitungsgeschwindigkeiten von A $\delta$ -Fasern (zwischen 5 und 20 m/s) ist bei intrakutanem Reiz der an linken Fingerbeere frühestens nach 80 ms mit kortikalen Signalen zu rechnen.

## **2.7. Die Quellenrekonstruktion: Einzelkanäle - Magnetfeldkarte - Stromdipol**

Um den Effekt von Ketamin auf die schmerzrelevanten Kortexareale untersuchen zu können, mussten diese zunächst für jeden Probanden individuell lokalisiert werden. Ihre Raumkoordinaten wurden jeweils aus den magnetischen Antworten der Prämedikationsblöcke gewonnen. Ein solcher Datensatz beinhaltet die evozierten Feldstärkeverläufe aller 60 Schmerzreize, die von 31 Kanälen aufgezeichnet wurden. Durch Mittelung über alle 60 Reize wurde für jeden Kanal ein typischer Kurvenverlauf extrahiert. Aufgrund der in der Literatur bekannten Informationen über die Latenzzeiten von schmerzevozierten Aktivitäten wurde in dieser Arbeit nur der Zeitbereich von 50 ms bis 200 ms betrachtet.

Anhand der bekannten topologischen Anordnung der 31 Kanäle (Dössel et al, 1993) konnten die magnetischen Informationen zu einer topographischen Feldverteilung in Form einer Feldkarte zusammengefügt werden. Darin sind Orte gleicher Feldstärke durch Isokonturlinien verbunden (Beispiel s. S. 24). Als Lösungsdipol wurde das gemessene Feld zunächst durch einen einzigen, im Raum frei beweglichen Dipol beschrieben (one-moving-dipole-model). Dieses Modell basiert auf dem neuroanatomischen Befund, dass kortikale Aktivität in Neuronenverbänden auftritt, die als kortikale Kolumnen (Szentagothai 1975, s. Creutzfeldt: Cortex cerebri, 1993) die etwa 5 mm dicke Hirnrinde durchsetzen. Die Orientierung dieser Säulen gibt die Richtung der „Dipole“ wieder („Equivalent current dipoles“, Hari et al. 1985). Ein Dipol hat 6 Koordinaten, in unseren Rechnungen 3 Ortskoordinaten (X, Y, Z) und 3 Richtungskoordinaten ( $U_x$ ,  $U_y$ ,  $U_z$ ). Die Quellenrekonstruktion (fit) erfolgte mittels eines iterativen Berechnungsverfahrens. Von einem beliebigen Stromdipol im Lösungsraum ausgehend wurde dessen eindeutig berechenbares Feld mit dem der gemessenen Feldkarte verglichen. Anhand der Differenz der beiden Felder variierte ein Algorithmus die Koordinaten des Dipols. Das Magnetfeld des veränderten Stromdipols wurde erneut mit der magnetometrisch bestimmten Karte verglichen. Durch diese ständige Modifikation der Quelle wurde deren Magnetfeld in vielen Rechenzyklen optimal an das gemessene Feld angenähert; im allgemeinen genügten 20 bis 30 Iterationen, um die Kriterien (s.u.) für die Dipollokalisierung zu erfüllen. Der zur jeweiligen Feldverteilung des betreffenden Zeitpunktes zugehörige Dipol wurde tabellarisch in seinen Positionskoordinaten (X, Y, Z [mm]), seiner Richtung als Einheitsvektor ( $U_x$ ,  $U_y$ ,  $U_z$ ) und seiner Stärke Q beschrieben. Zusätzlich beinhaltet diese Tabelle noch die Mean Global Field (MGF), die sich aus der Wurzel der Summe der quadrierten Feldstärken aller 31 Kanäle zum betreffenden Zeitpunkt berechnet, als Maß für die aufgezeichnete Gesamtaktivität.

Für die numerische Approximation wird neben dem Stromdipol, welcher die kortikale Quelle der gemessenen magnetischen Aktivität darstellt, ein Volumenleiter benutzt, der das umgebende leitfähige Volumen für die fließenden Ausgleichsströme simuliert. Hier wurde ein kugelförmiger Volumenleiter verwendet. Der Radius dieser Kugel wurde anhand der segmentierten Oberfläche an die Größe des Kopfes des einzelnen Probanden angepasst. Das bei der Vielkanal-EEG-Analyse häufig verwendete Boundary-element-model (BEM) (Fuchs et al, 1998) ist bei der MEG-Auswertung weniger bedeutsam; es gelangt bei Quellen, die nahe an der oberflächlichen Begrenzung liegen, an die Grenzen seiner Leistungsfähigkeit. Bei vergleichenden Rekonstruktionen der von uns lokalisierten oberflächlichen Quellen zeigte der kugelförmige Volumenleiter sogar präzisere Ergebnisse.

Die Stärke der kortikalen Antwort auf die Reize wurde an dem Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR) abgeschätzt. Der Rauschterm setzt sich aus der neuronalen Hintergrundaktivität (d.h. kortikale Aktivität ohne Reiz) und dem Systemrauschen zusammen. Die Stärke des Rauschterms wurde aus der MGF im Vorreiz-Latenzbereich zwischen (-100 ms) und (0 ms) berechnet, da im MEG innerhalb dieses Zeitbereiches noch keine reizbezogene Aktivität auftreten kann.

## **2.8. Dipolkriterien**

Zur Identifikation eines Dipols wurden in unserem Labor bereits etablierte Dipolkriterien herangezogen (s. dazu Bromm et al 2000). Eine Hirnquelle wird demnach als solche definiert, wenn folgende 3 Bedingungen erfüllt sind:

1. Zur Erklärung biologischer Aktivität kommen nur diejenigen Dipole in Frage, die über eine bestimmte Zeit ein Maximum an räumlicher Stabilität aufwiesen. Es wurde berechnet, wie weit sich die Quelle während des Zeitintervalls zweier Zeitpunkte im euklidischen Raum fortbewegt hatte. Als gültige Zeitbereiche wurden nur zusammenhängende Abschnitte betrachtet, in denen sich die Hirnquellen von einem Zeitpunkt zum nächsten um maximal 10 mm im Raum fortbewegt hatten. Zusätzlich wurde gefordert, dass solche Zeitbereiche mindestens 3 Zeitpunkte, entsprechend 15 ms, umfassten.

2. Der errechnete Dipol muss das gemessene Feld zu einem gegebenen Zeitpunkt hinreichend erklären. Als Maß für die Übereinstimmung zwischen berechnetem und gemessenem Feld wurden die Abweichungen zwischen beiden Feldern für jeden Messpunkt als Varianz bestimmt und als „goodness-of-fit“ (GOF) prozentual ausgedrückt. Für eine gültige Quelle wurde gefordert, dass die GOF in den zeitlich stabilen Abschnitten Werte von mindesten 90% annahm.
3. Der Dipol musste in seinem stabilen Zeitbereich mit einem absoluten oder relativen MGF-Maximum zusammenfallen. Als Position der lokalisierten Quelle wurden die Koordinaten zum Zeitpunkt des MGF-Maximums extrahiert.

## **2.9. Individuelle Kopfmorphologie**

In der radiologischen Abteilung der Universitätsklinik Eppendorf wurde von jedem Probanden eine magnetresonanztomographische Aufnahme (MR) des Kopfes angefertigt. Es handelte sich um ein 1,5 T-Gerät der Fa. Siemens. Jeder MR-Datensatz war T1-gewichtet und beinhaltete 128 Schichten von je 1.7 mm Dicke. Dabei trugen die Probanden die zur EEG-Aufzeichnung benutzte Haube, bei der die Elektrodenpositionen (definiert durch das internationale 10/20-System) mit Vitamin E Kapseln markiert waren (s. Abschnitt 2.10.)

Durch Segmentierungen wurden aus den MR-Datensätzen neuroanatomische Strukturen als dreidimensionale Oberflächen modelliert, individuell für jeden Probanden. Mit Hilfe der CURRY-Software war es möglich, lokalisierte Quelldipole in die individuelle Hirnanatomie zu projizieren.

## **2.10. Koordinatenbezug**

Von essentieller Bedeutung für die Quellenrekonstruktion ist die Zuordnung des Koordinatensystems des Kryostatensystems, in dem die Messungen erfolgten, mit demjenigen des individuellen MR-Datensatzes, in dem die errechneten Quellen neuroanatomischen Strukturen zugeordnet wurden. Um beide Systeme aufeinander beziehen zu können, wurden 10 eindeutig reproduzierbare Orte im 10/20-System auf der Kopfoberfläche definiert; ihre genauen Positionen sind in Tab. II aufgeführt. An den Versuchstagen trugen die Probanden eine EEG-Haube, worauf die dargestellten Positionen mit speziellen magnetischen Markern gekenn-

<b>Nummer</b>	<b>Position</b>
1	Nasion
2	Präauriculär links
3	Inion
4	Präauriculär rechts
5	Cz' (Cz-20mm)
6	50 % Fz-Cz
7	50 % C3-T3
8	50 % C4-T4
9	50 % C3-P3
10	50 % P4-C4

**Tab. II : Positionen der anatomischen Landmarken**

Dargestellt sind 10 Positionen auf der Kopfoberfläche, die durch das 10/20-System eindeutig definiert sind. An jedem dieser Orte wurden vor den Messungen magnetische Marker angebracht. Die gleichen Positionen wurden vor der Aufzeichnung des MR-Datensatzes mit Vitamin-A-Kapseln markiert. Damit war es möglich, die beiden Messsysteme aufeinander zu beziehen.

zeichnet wurden. Unmittelbar vor dem Beginn der Datenerfassung eines Messblockes wurden die Koordinaten dieser Markierungen im MEG bestimmt und in einer Datei gespeichert (funktionelle Lokalisation, „F-LOC“). Bei der Aufzeichnung des MR-Datensatzes trugen die Probanden dieselbe EEG-Haube, auf der die identischen Positionen mit Vitamin E Kapseln markiert waren, die ein kontrastreiches Signal in den MR-Abbildungen gaben. Die Koordinaten dieser 10 definierten Punkte konnten damit im MR abgebildet werden. Für die Quellrekonstruktion war damit das System des MEG und jenes der MR-Daten aufeinander abgestimmt. Auch Kopfbewegungen zwischen den einzelnen Messblöcken waren damit berücksichtigt, da die Auswertung jedes einzelnen Blockes mit der aktuellen, unmittelbar vor dessen Aufzeichnung ermittelten Dewarposition erfolgte.

### **2.11. Kopfbasierte Koordinatensysteme**

Die Ergebnisse der Dipolrekonstruktionen wurden zunächst im PAN (Präauriculär-Nasion)-System ausgedrückt. Die X-Achse läuft von links nach rechts durch die Präauriculärpunkte; die y-Achse ist eine waagrechte Orthogonale zur X-Achse durch das Nasion. Der Schnittpunkt beider Achsen ist der Ursprung des Koordinatensystems. Senkrecht zu den Achsen steht die Z-Achse, welche nach cranial positive Werte annimmt. Typischerweise tritt sie etwa 2 cm hinter dem Vertex (Cz-Ableitung im EEG) durch die Kopfoberfläche.

International gebräuchlicher ist das Koordinatensystem nach Talairach (Talairach et al, 1988). Bei diesem dienen die vordere Kommissur (AC) und die hintere Kommissur (PC) als Bezugspunkte. Ursprung des Koordinatensystems ist AC. Die y-Achse ist die Gerade durch AC und PC und nimmt nach ventral positive Werte an. Analog zum PAN System entspricht der x-Achse die Horizontalachse des Kopfes, zur rechten Kopfhälfte nehmen die Koordinaten positive Werte an. Die z-Achse nimmt nach cranial positive Werte an. Mit Hilfe der CURRY-Software wurden die Ergebnisse dieser Arbeit in das Talairach-System transferiert, um die Ergebnisse mit anderen Studien vergleichen zu können.

### **2.12. Quantifizierung der Ketaminwirkung**

Die anästhetischen Wirkungen der verwendeten Ketamindosen setzten unmittelbar nach Injektion ein, und spielten sich im Minutenbereich ab; dies ist in Übereinstimmung mit klinischen Beobachtungen (Kochs u. Bischoff, 1994). Die Mittelung aller 60 Reize des Post-

medikationsblockes, wie es bei Quellenlokalisationen etabliert ist, erwies sich für die Erfassung solch kurzfristiger Effekte als zu grob. Daher musste der Postmedikationsblock in feinere Zeitabschnitte zergliedert werden, welche jeweils nur 6 Reizepochen umfassten. Dies wurde in der gesamten Arbeit einheitlich für alle Reizblöcke vor, während und nach der Ketamininjektion durchgeführt.

Bei der Mittelung der magnetischen Antworten von nur 6 Trials wurde das Signal-Rausch-Verhältnis natürlich sehr ungünstig. Da Ketamin zusätzlich die MGF stark reduziert, konnten keine Quellrekonstruktionen mit dem beschriebenen one-moving-dipole-Modell erfolgen. Daher wurde für jeden der resultierenden Feldverläufe ein separater fit gerechnet, wobei jetzt die Position des Dipols vorgegeben wurde (fixed dipole). Als Dipolposition wurde das Ergebniss der Quellenrekonstruktion des betreffenden Prämedikationsblockes gewählt, da nicht zu erwarten ist, dass durch Ketamin die bei der kortikalen Schmerzverarbeitung involvierten Hirnareale räumlich verschoben werden. Für jeden dieser Abschnitte wurde der Quellstärkeverlauf als einzige Variable im Latenzzeitbereich von 50 ms bis 200 ms betrachtet. Somit erhielt man für jeden Messblock 10 Quellstärkeverläufe als Ergebnis, deren Maxima extrahiert und den zugehörigen Abschnitten im Messblock als Quellstärke zugeordnet wurden.

Für statistische Aussagen über den Ketamineffekt wurden nur diejenigen Abschnitte des Postmedikationsblockes betrachtet, in denen ohne Bewusstsein waren. Das Mittel dieser narkose-synchronen Dipolstärken wurde als Maß Ketaminwirkung angesehen und prozentual auf die Dipolstärke des Prämedikationsblockes bezogen. Mit dem Student t-Test für unverbundene Stichproben wurden die Dipolstärkewerte des Prämedikationsblockes mit denen im Postmedikationsblock statistisch ausgewertet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Ketaminwirkung auf die Schmerzbewertungen

In Tab. III sind die Schmerzbewertungen der Probanden während der Ketaminblöcke für beide Medikationen dargestellt. Für jeden Schmerzreiz ist die angegebene Schmerzempfindung (E) protokolliert. Der Zeitbereich der Bolusinjektion ist in der ersten Spalte der Tabelle markiert. Diejenigen Abschnitte des Postmedikationsblockes, in denen an unmittelbar aufeinanderfolgenden Reizepochen keine Reize wahrgenommen wurden, wurden als Zustände unter Narkose betrachtet (in der Tabelle grau unterlegt).

An beiden Versuchstagen war, von einer Ausnahme abgesehen (WG unter S(+)-Medikation), bei allen Probanden kurz nach Beendigung der Ketamingabe ein abruptes Ausbleiben der Reizbewertungen zu verzeichnen. An beiden Versuchstagen begann die Narkose zwischen der 13. und 18. Reizepoche. Der Narkosebeginn lag unter S(+)-Ketamin durchschnittlich bei Reiznummer  $16.0 \pm 1.5$ , unter razemischer Medikation durchschnittlich bei Reiznummer  $15.3 \pm 1.4$ . Pharmakodynamische Unterschiede zwischen beiden Medikationen zeigten sich nicht. In der Gesamtstichprobe trat die Narkose durchschnittlich ab Trial  $15.6 \pm 1.4$  ein.

Die Dauer der Bewusstlosigkeit war durch eine große interindividuelle Variabilität gekennzeichnet. Die längste dokumentierte Narkose dauerte über 48 Reizepochen an (HS unter Ketamin-Razemat), das kürzeste Stadium einer Bewusstlosigkeit hielt über 8 Reizepochen an (PM unter S(+)-Ketamin). Unter S(+)-Ketamin dauerte die Narkose durchschnittlich für  $26.7 \pm 13.4$  Reize an, unter Ketamin-Razemat für  $24.2 \pm 15.4$  Reize. In der Gesamtstichprobe konnten also auch anhand der Narkosedauer keine Unterschiede zwischen den beiden Präparaten belegt werden. Im Mittel beider Medikationen hielt die Narkose für  $25.5 \pm 14.0$  Trials an. Dies entspricht einem mittleren Wirkungsbeginn von ca. 100 Sekunden nach Beginn der Infusion und einer Narkosedauer von 260 Sekunden.

Bei allen Probanden kehrte das Bewusstsein spätestens zum Ende des ersten Medikationsblockes zurück. Nach dem Aufwachen zeigte sich jedoch in den Schmerzangaben aller Probanden eine weiter andauernde Analgesie (Tab IV). Die Schmerzbewertungen der jeweils ersten sechs Reizepochen des Postmedikationsblockes lagen mit einem durchschnittlichen Rating von  $4.7 \pm 0.6$  und  $4.4 \pm 0.5$  im schmerzhaften Bereich der Analog-

**S(+)-Ketamin**

Trial	HS	KS	MA	PA	PM	SS	WG
1	6	4	4	3	3	4	4
2	7	5	4	5	3	5	5
3	7	6	4	6	3	5	4
4	7	6	4	6	3	5	3
5	7	4	4	7	3	5	3
6	7	5	4	7	3	4	3
7	7	4	4	7	3	5	4
8	6	4	4	7	3	4	3
9	6	4	4	6	3	4	3
10	6	4	4	5	3	5	3
11	6	4	4	4	3	4	3
12	6	4	4	3	3	4	3
13	6	4	4	3	3	2	2
14	5	4	1	2	3	2	2
15	-	-	1	-	3	-	2
16	-	-	1	-	3	-	2
17	-	-	1	-	3	-	2
18	-	-	-	-	-	-	2
19	-	-	-	-	-	-	2
20	-	-	-	-	-	-	2
21	-	-	-	-	-	-	2
22	-	-	-	-	-	-	2
23	-	-	-	-	-	-	3
24	-	-	-	-	-	-	3
25	-	-	-	-	-	-	2
26	-	-	-	-	1	-	3
27	-	-	-	-	1	-	2
28	-	-	-	-	1	-	3
29	-	-	-	-	1	-	2
30	-	-	-	-	1	-	2
31	-	-	-	-	1	1	2
32	-	-	-	-	1	1	2
33	-	-	-	-	2	1	2
34	-	-	-	-	1	2	2
35	-	-	-	-	1	2	2
36	-	-	-	-	1	1	2
37	-	-	-	-	1	1	2
38	-	-	-	-	1	2	2
39	-	-	-	-	1	2	2
40	-	-	-	-	1	2	2
41	-	-	1	-	1	2	2
42	-	-	1	-	1	2	3
43	-	-	1	-	1	2	3
44	-	-	1	-	1	2	3
45	-	-	1	-	1	2	3
46	-	-	1	-	2	2	3
47	-	-	1	-	3	2	4
48	-	3	1	-	2	2	3
49	-	3	1	-	1	2	4
50	-	3	1	-	2	2	2
51	-	4	1	4	2	2	2
52	-	3	1	3	1	2	4
53	-	3	1	2	1	2	3
54	-	3	1	3	1	2	3
55	-	3	1	4	1	3	3
56	-	3	1	2	1	2	4
57	-	2	1	3	1	2	2
58	-	2	1	5	1	2	2
59	1	2	1	4	2	2	4
60	2	2	1	3	2	2	4

**Ketamin-Razemat**

Trial Nr.	HS	KS	MA	PA	PM	SS	WG
1	5	4	4	3	3	5	3
2	6	4	4	4	4	5	3
3	6	4	4	5	5	5	4
4	6	3	4	5	5	4	4
5	6	4	4	5	5	5	4
6	6	3	4	4	6	4	3
7	6	3	4	3	5	4	3
8	6	3	4	3	5	4	3
9	5	3	4	2	5	4	2
10	5	3	4	2	5	4	2
11	5	3	4	2	5	4	2
12	4	3	4	2	4	4	2
13	-	3	4	2	4	4	1
14	-	3	3	2	-	4	1
15	-	3	-	1	-	4	1
16	-	-	-	-	-	-	1
17	-	-	-	-	-	-	-
18	-	-	-	-	-	-	-
19	-	-	-	-	-	-	-
20	-	-	-	-	-	-	-
21	-	-	-	-	-	-	-
22	-	-	-	-	-	-	-
23	-	-	-	-	-	-	-
24	-	-	-	-	-	-	-
25	-	-	-	-	-	-	-
26	-	-	-	-	-	-	-
27	-	-	-	-	-	1	-
28	-	-	-	-	-	2	-
29	-	-	-	4	-	2	-
30	-	-	-	2	-	3	-
31	-	-	-	2	-	2	2
32	-	4	-	3	-	2	3
33	-	4	-	3	-	2	3
34	-	4	-	3	-	2	3
35	-	4	-	3	-	2	3
36	-	-	-	3	-	2	2
37	-	-	-	-	-	3	2
38	-	-	-	2	-	2	3
39	-	4	-	-	1	2	3
40	-	4	-	4	2	2	3
41	-	4	-	4	2	2	3
42	-	4	-	3	2	2	3
43	-	4	-	3	2	2	3
44	-	2	-	2	1	2	2
45	-	1	-	3	1	2	2
46	-	2	-	3	1	2	2
47	-	2	-	4	1	2	2
48	-	-	-	3	1	2	2
49	-	3	-	2	1	2	2
50	-	3	-	3	2	3	3
51	-	3	-	1	2	3	2
52	-	3	-	1	2	3	2
53	-	2	-	1	2	3	1
54	-	2	-	1	1	2	2
55	-	2	-	1	1	2	4
56	-	2	-	1	1	2	3
57	-	2	-	2	1	2	3
58	-	2	-	2	2	2	2
59	-	2	4	2	2	2	3
60	-	2	3	2	2	2	3

	HS	KS	MA	PA	PM	SS	WG	MW	SD
Beginn	15	15	18	15	18	15		16.0	1.5
Dauer	44	33	23	36	8	16		26.7	13.4

	HS	KS	MA	PA	PM	SS	WG	MW	SD
Beginn	13	16	15	16	14	16	17	15.3	1.4
Dauer	48	16	44	13	25	11	14	24.4	15.4

**Tab. III: Schmerzbewertungen der Probanden im ersten Postmedikationsblock**

Jeder Reizepoche ist der Wert der Analogskala zugeordnet. Der Zeitbereich der Bolusinjektion ist in der Tabelle markiert. Abschnitte mit wiederholt ausgebliebenen Ratings wurden als Narkose gewertet und sind grau unterlegt. Die Bewusstlosigkeit setzte zwischen Trial 13 und 18 ein. Die Narkosedauern variierten interindividuell deutlich. Im Mittel begann die Narkose 100 Sekunden nach Injektionsbeginn und dauerte über 260 Sekunden an.

**S(+)-Ketamin**

Trial	HS	KS	MA	PA	PM	SS	WG	
1	6	4	4	3	3	4	4	
2	7	5	4	5	3	5	5	
3	7	6	4	6	3	5	4	
4	7	6	4	6	3	5	3	
5	7	4	4	7	3	5	3	
6	7	5	4	7	3	4	3	Ges.
MW	6.8	5.0	4.0	5.7	3.0	4.7	3.7	4.7
SD	0.4	0.9	0.0	1.5	0.0	0.5	0.8	0.6

: : : : : : :  
: : : : : : :

43	-	-	1	-	1	2	3	
44	-	-	1	-	1	2	3	
45	-	-	1	-	1	2	3	
46	-	-	1	-	2	2	3	
47	-	-	1	-	3	2	4	
48	-	3	1	-	2	2	3	
49	-	3	1	-	1	2	4	
50	-	3	1	-	2	2	2	
51	-	4	1	4	2	2	2	
52	-	3	1	3	1	2	4	
53	-	3	1	2	1	2	3	
54	-	3	1	3	1	2	3	
55	-	3	1	4	1	3	3	
56	-	3	1	2	1	2	4	
57	-	2	1	3	1	2	2	
58	-	2	1	5	1	2	2	
59	1	2	1	4	2	2	4	
60	2	2	1	3	2	2	4	Ges.
MW	1.5	2.8	1.0	3.3	1.4	2.1	3.1	2.2
SD	0.7	0.6	0.0	0.9	0.6	0.2	0.8	0.6

**Ketamin-Razemat**

Trial Nr.	HS	KS	MA	PA	PM	SS	WG	
1	5	4	4	3	3	5	3	
2	6	4	4	4	4	5	3	
3	6	4	4	5	5	5	4	
4	6	3	4	5	5	4	4	
5	6	4	4	5	5	5	4	
6	6	3	4	4	6	4	3	Ges.
MW	5.8	3.7	4.0	4.3	4.7	4.7	3.5	4.4
SD	0.4	0.5	0.0	0.8	1.0	0.5	0.5	0.5

: : : : : : :  
: : : : : : :

43	-	4	-	3	2	2	3	
44	-	2	-	2	1	2	2	
45	-	1	-	3	1	2	2	
46	-	2	-	3	1	2	2	
47	-	2	-	4	1	2	2	
48	-	-	-	3	1	2	2	
49	-	3	-	2	1	2	2	
50	-	3	-	3	2	3	3	
51	-	3	-	1	2	3	2	
52	-	3	-	1	2	3	2	
53	-	2	-	1	2	3	1	
54	-	2	-	1	1	2	2	
55	-	2	-	1	1	2	4	
56	-	2	-	1	1	2	3	
57	-	2	-	2	1	2	3	
58	-	2	-	2	2	2	2	
59	-	2	4	2	2	2	3	
60	-	2	3	2	2	2	3	Ges.
MW		2.3	3.5	2.1	1.4	2.2	2.4	2.3
SD		0.7	0.7	0.9	0.5	0.4	0.7	0.7

**Tab. IV: Analgetischer Effekt nach der Ketaminnarkose**

Dargestellt sind die Ratings der Probanden vor Beginn der Ketamininjektion (oben) und nach dem Aufwachen im ersten Postmedikationsblock (unten). Jeder Reizepoche ist der Wert der Analogskala zugeordnet. Für jeden Probanden wurde der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD) der Ratings vor der Injektion und nach dem Aufwachen berechnet. Unmittelbar vor der Ketamingabe waren die Ratings im schmerzhaften Bereich. Nach dem Erwachen wurden die Schmerzreize gleicher Reizstärke nicht als schmerzhaft empfunden. Insgesamt war das zeitliche Ende des analgetischen Effektes nicht mit verwertbarer Schärfe einzugrenzen; bei den meisten Probanden wurden die ersten schmerzhaften Ratings im 2. Postmedikationsblock protokolliert. Die Dauer der Analgesie betrug im Mittel  $11.8 \pm 3.9$  Minuten.

skala. Nach dem Aufwachen lagen die mittleren Ratings bei  $2.2 \pm 0.6$ , bzw  $2.3 \pm 0.7$  und lagen damit im nicht schmerzhaften Bereich. Als Anhalt für das Ende der Analgesie wurde nach den frühesten dokumentierten schmerzhaften Ratings gesucht. In der Mehrzahl der Versuchstage (KS, SS, WG, HS unter S(+)-Ketamin, PM unter Ketamin-Razemat) wurden die ersten schmerzhaften Sensationen gleich zu Beginn oder spätestens bis zum mittleren Drittel (Reiznummer 20 – 40) des zweiten Postmedikationsblockes dokumentiert. Proband PA bewertete die Schmerzzratings bereits im Verlauf des ersten Postblockes wieder als schmerzhaft. Ungenauigkeiten zwischen den Reizblöcken vernachlässigend, lässt sich die mittlere Dauer der Analgesie auf  $70.8 \pm 23.3$  Reizepochen eingrenzen, was einem Zeitraum von  $11.8 \pm 3.9$  Minuten entspricht. Insgesamt war das zeitliche Ende des analgetischen Effektes nicht mit verwertbarer Schärfe einzugrenzen. Für eine quantitative Aussage über das Verhalten der schmerzevozierten SII-Aktivität unter Ketamineinwirkung sollte daher ausschließlich der narkosesynchrone Zeitbereich betrachtet werden.

Aus den heterogenen Wirkungskinetiken wurden für die weitere Auswertung ein mittleres zeitliches Profil der Ketaminwirkung extrahiert. Es wurde von einem mittleren Narkosebeginn ab der sechzehnten Reizepoche des Postmedikationsblockes ausgegangen (Mittelwert  $15.6 \pm 1.4$ ). Die mittlere Narkosedauer von 25.5 Reizepochen berücksichtigend, wurde das Ende der Narkose bei Trial 42 definiert. Dieser Zeitbereich entsprach den Reizepochen 19-24, 25-30, 31-36 und 37-42 des Postmedikationsblockes.

## **3.2. Ketaminwirkung auf das Magnetenzephalogramm**

### **3.2.1. Einzelfall: Proband KS**

Im Folgenden wird zunächst ein exemplarischer Einzelfall (Proband KS) zur Erläuterung des genauen Auswertungsablaufes detailliert dargestellt. Dem Probanden wurde am ersten Versuchstag S(+)-Ketamin, am zweiten Tag, also eine Woche später, razemisches Ketamin injiziert.

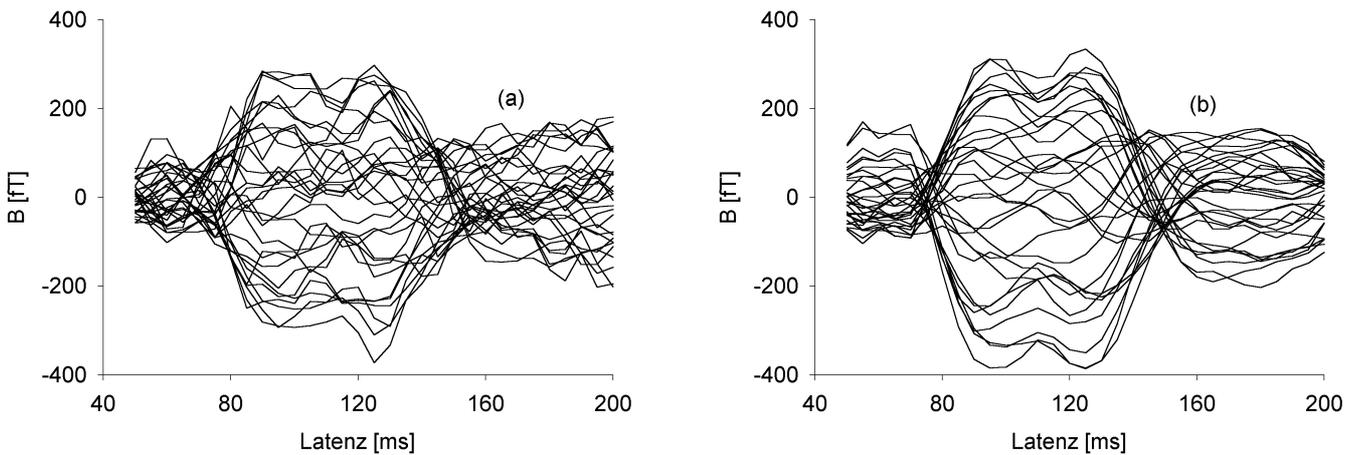
#### **3.2.1.1. Schmerzevozierte MEG-Aktivität im Prämedikationsblock**

Zur Identifikation der schmerzrelevanten Kortexareale dienten die Prämedikationsblöcke. Abb. 2 zeigt die schmerzevozierten magnetischen Antworten im MEG als Funktion der Zeit. Dargestellt sind die über alle 60 Einzelreize gemittelten Magnetfeldverläufe der 31 Kanäle im Bereich 50 – 200 ms nach dem Schmerzreiz. In den ersten 60-80 ms nach dem Reiz wird die Schmerzbotschaft vom gereizten Finger ins Gehirn geleitet. Dann beginnt die markante Zunahme der MEG-Aktivität. Diese Aktivitätszunahmen hielten in beiden Präblöcken für weitere 80 ms an. Innerhalb dieses Aktivierungsprofils zeigten sich bei diesem Probanden an beiden Versuchstagen zwei relative Maxima. Zur Abschätzung der Latenzzeiten für die Aktivitätsmaxima wurde die MGF der aufgezeichneten Felder herangezogen (Abb. 3). Das erste Aktivitätsmaximum lag bei 95 ms nach dem Reiz, das zweite bei 125 ms.

#### **3.2.1.2. Rekonstruktion und Lokalisation der zugehörigen Quellen**

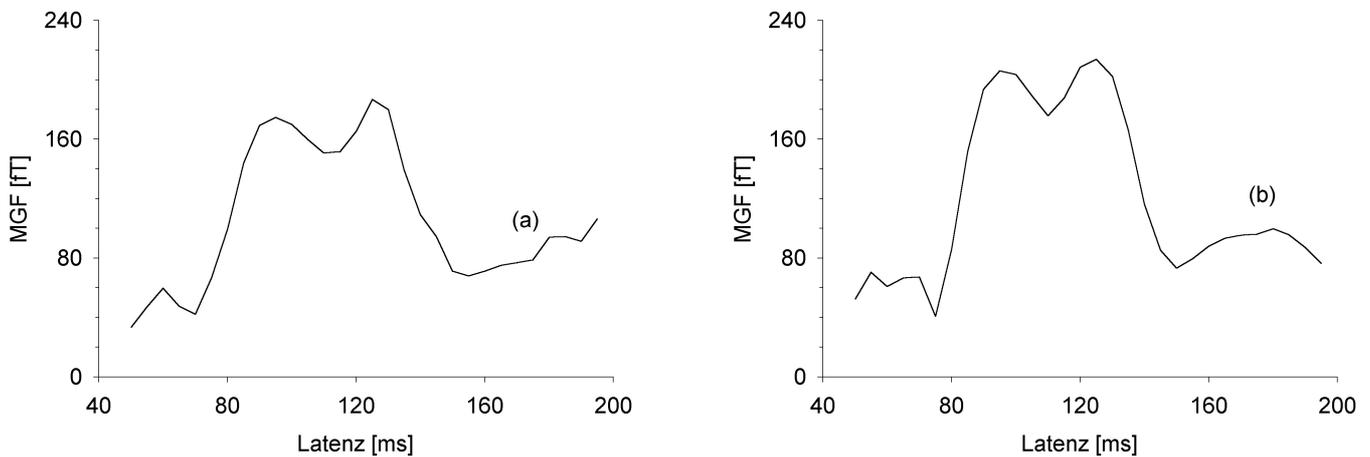
Die Hirnquellen (Dipole) wurden für beide Maxima berechnet. In Abb. 4 sind die topographischen Feldkarten der Prämedikationsblöcke 95 ms und 125 ms nach dem Stimulus, also zu den Zeitpunkten der MGF-Maxima dargestellt. Es zeigten sich bipolare Feldverteilungen, wie sie für einen einzigen Stromdipol zu erwarten sind: Das zirkuläre Magnetfeld tritt auf der einen Seite aus dem Kopfareal aus, an der anderen Seite des Dipols wieder ein. Eine solche Verteilung legt die Quellenrekonstruktion mit einem one-moving-dipole-Modell nahe.

Die Ergebnisse der zugehörigen Dipolrekonstruktionen sind in Abb. 5 dargestellt. Es werden die MR-Aufnahmen des Kopfes des Probanden gezeigt. Die ermittelten Quellen der reizevozierten magnetischen Antworten sind darin durch Dipolpfeile markiert und deren Positionen im Talairach-System ausgedrückt. Der erste Aktivitätsschwerpunkt war an beiden Versuchstagen an inselnahen Teilen des Operculums lokalisiert. Der zweite Aktivitätsschwer-



**Abb. 2: Gemittelte Magnetfeldverläufe aller 31 Kanäle der Prämedikationsblöcke**

Dargestellt ist die magnetische Feldstärke aller Kanäle als Funktion der Zeit nach dem Schmerzreiz im Prämedikationsblock vor Gabe von S(+)-Ketamin (a) und vor Gabe von Ketamin-Razemat (b). An beiden Versuchstagen ist im Latenzbereich von 70 – 150 ms eine Aktivitätszunahme zu erkennen. Besonders am zweiten Versuchstag (Ketamin-Razemat) können zwei Maxima deutlich voneinander unterschieden werden. Es zeichnen sich zwei Aktivitätsmaxima ab.



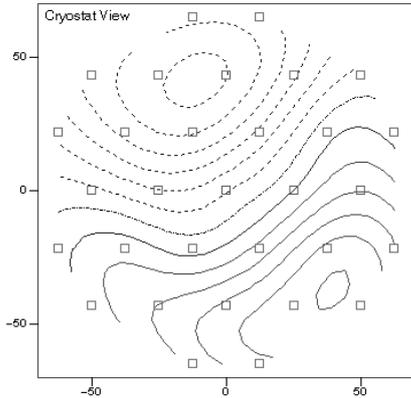
**Abb. 3 : Reproduzierbarkeit schmerzevozierter Aktivität.**

Dargestellt sind die Gesamtaktivitäten (MGF) der beiden Prämedikationsblöcke vor Gabe von S(+)-Ketamin (a) und vor Gabe von Ketamin-Razemat (b) als Funktion der Zeit nach dem Schmerzreiz. Ihr Zeitprofil ist sehr gut reproduziert. An beiden Versuchstagen konnte ein frühes Aktivitätsmaximum um 95 ms nach dem Schmerzreiz und ein späterer Aktivitätsschwerpunkt um 125 ms unterschieden werden.

### Erster Versuchstag

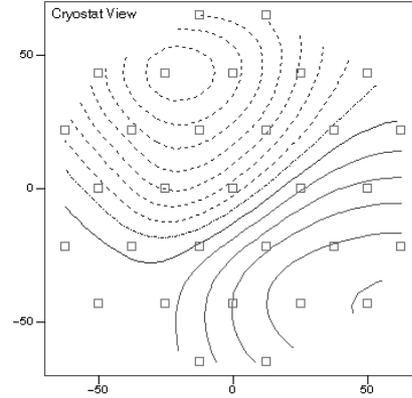
**Latenzzeit: 95 ms**

**CURRY**



**Latenzzeit: 125 ms**

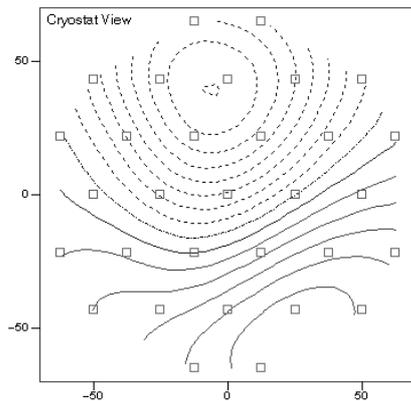
**CURRY**



### Zweiter Versuchstag

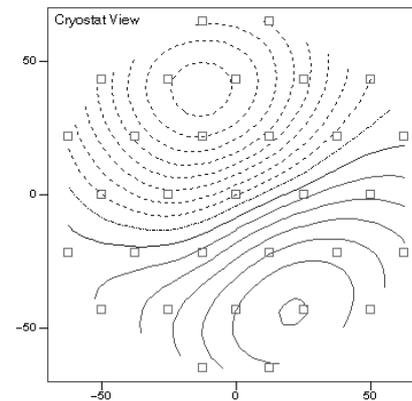
**Latenzzeit: 95 ms**

**CURRY**



**Latenzzeit: 125 ms**

**CURRY**

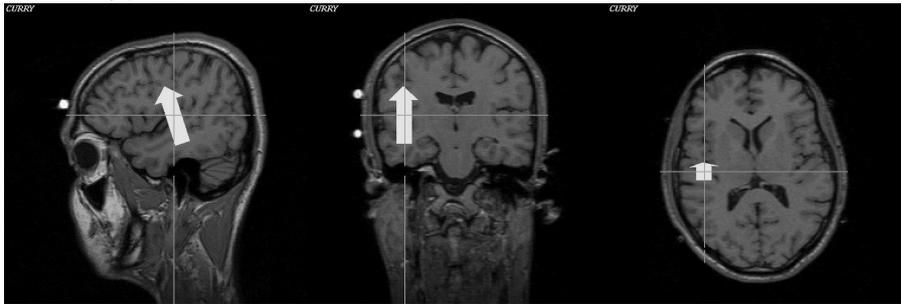


**Abb. 4: Feldkarten der magnetischen Antworten in den Prämedikationsblöcken**

Dargestellt sind die Verteilungen der Felder beider Versuchstage zu den Zeitpunkten der jeweiligen MGF-Maxima (95 ms und 125 ms). Abszisse und Ordinate geben die Entfernung vom Zentralgradiometer in mm an. Jedes der kleinen Quadrate symbolisiert die Position eines Sensors über der Kopfoberfläche. Die Feldstärken aller Kanäle werden zu einer flächigen Karte der Feldverteilung zusammengesetzt. Isokonturlinien markieren Areale mit gleicher Feldstärke. Gestrichelte Linien zeigen negative Feldstärkewerte an, durchgezogene Linien positive Felder. Zum Zeitpunkt der MGF-Maxima wiesen die Felder die dargestellten bipolaren Verteilungen auf.

### Prämedikationsblock des ersten Versuchstages

Latenz: 95 ms



Latenz [ms]	95.0
X [mm]	-42.5
Y [mm]	-16.6
Z [mm]	8.4

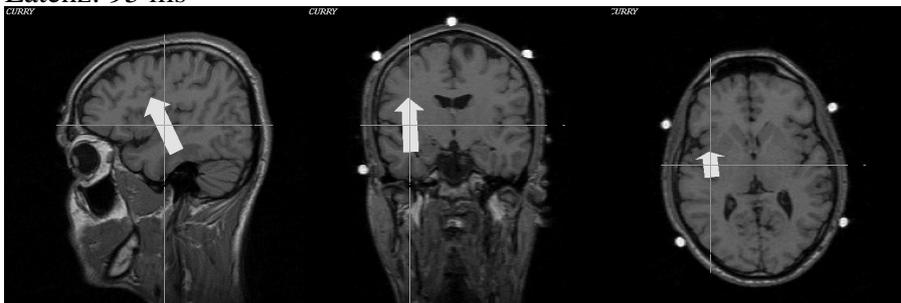
Latenz: 125 ms



Latenz [ms]	125.0
X [mm]	-51.4
Y [mm]	0.1
Z [mm]	45.3

### Prämedikationsblock des zweiten Versuchstages

Latenz: 95 ms



Latenz [ms]	95.0
X [mm]	-35.5
Y [mm]	4.9
Z [mm]	38.4

Latenz: 125 ms



Latenz [ms]	125.0
X [mm]	-52.2
Y [mm]	8.8
Z [mm]	50.1

**Abb. 5:** Lokalisationen der SII-Aktivität der Prämedikationsblöcke beider Versuchstage  
Dargestellt sind die Lösungsdipole im MR-Datensatz des Probanden. Als Quellstärke wurde eine Einheitsgröße gewählt. Den Tabellen neben den Abbildungen sind die Koordinaten der Lösungsdipole im Talairach-System zu entnehmen. Den Ursprung bildet hierbei die vordere Kommissur (AC), die X-Achse ist die Horizontale durch AC mit positiven Werten nach rechts, die Y-Achse ist die Sagittale durch AC von hinten nach vorne, und die Z-Achse ist die Vertikale durch AC mit positiven Werten nach cranial.  
An beiden Versuchstagen war die frühe Quelle am inselnahen Operculum lokalisiert, die spätere Quelle lag weiter lateral zur Oberfläche hin.

punkt entwickelte sich in beiden Sitzungen nach lateral (negative X-Richtung) in oberflächlichere Areale der Hirnrinde. Beide Kortextbereiche werden dem perisylvischen Areal zugeschrieben und gelten als kortikale Zentren der sensorisch-epikritischen Schmerzverarbeitung (Bromm et al 2000; Treede et al 2001). Typischerweise werden die korrespondierenden Kortextareale beider Hemisphären simultan aktiviert. Aufgrund der Messanordnung der MEG-Sensoren über der dem Reiz kontralateral gelegenen Hemisphäre (s. Methode) untersucht man hier die Aktivität nur dieser Seite.

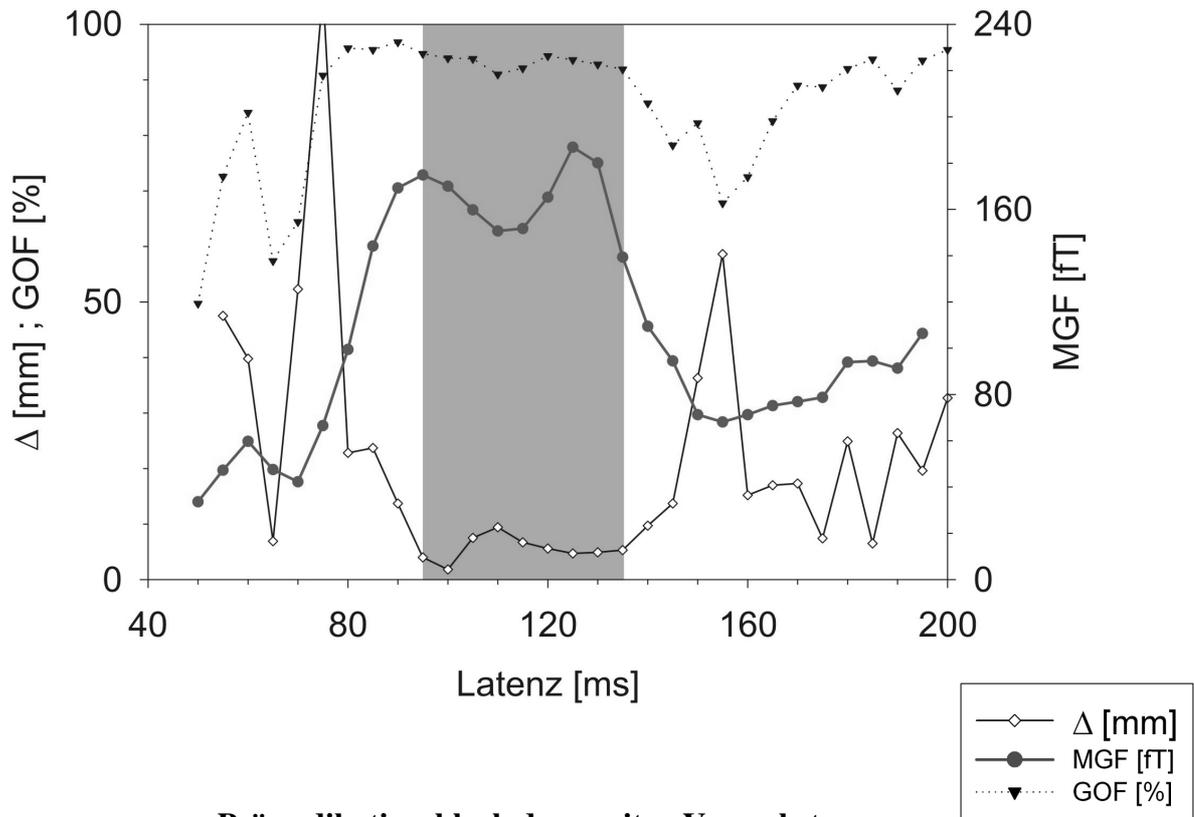
Die Dipolparameter wurden in Abb. 6 auf die oben formulierten Gütekriterien hin geprüft. Im Prämedikationsblock des ersten Versuchstages lag im Latenzintervall von 95 – 135 ms ein genügender Zeitbereich vor. Am zweiten Versuchstag wies der Prämedikationsblock einen entsprechenden Bereich im Latenzintervall von 90 – 135 ms auf. An beiden Versuchstagen fielen jeweils beide MGF-Maxima mit stabilen Quellrekonstruktionen zusammen. Es mussten bei diesem Probanden demnach zwei Aktivitätsschwerpunkte separat betrachtet werden. Als Quelllokalisationen wurden die Dipolkoordinaten zu den Zeitpunkten der MGF-Maxima verwendet. Diese Positionen wurden mit Hilfe der CURRY-Software im MR-Datensatz aufgesucht.

### **3.2.1.3. Ketaminwirkung auf die schmerzbezogene Aktivität in Insula und SII**

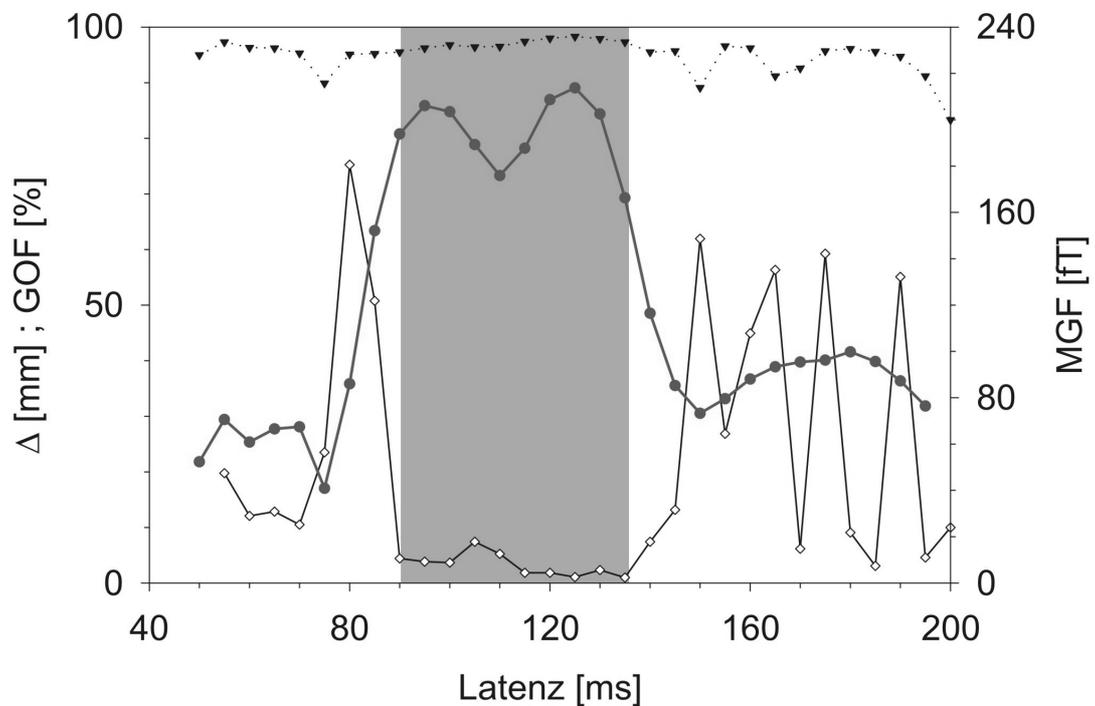
Im Medikationsblock wurde der Verlauf der Dipolstärke beider Quellen unter den unterschiedlichen Medikationen von Zeitpunkt zu Zeitpunkt verfolgt. Mit der ersten Reizepoche begann die Ketamininjektion. Der Mittelwert der unter Narkose auftretenden MEG-Veränderungen wurde als Maß der Ketaminwirkung angesehen und prozentual auf die Dipolstärke der Prämedikationsblöcke bezogen. Mit dem Student t-Test für unverbundene Stichproben wurden die Ergebnisse statistisch bewertet.

Tab.V zeigt die Absolutwerte der Ergebnisse des Probanden. Am ersten Versuchstag war S(+)-Ketamin gegeben worden. Im Prämedikationsblock betrug die Quellstärke der frühen Lokalisation im Mittel  $89.4 \pm 25.2$  fT. In den narkosesynchronen Abschnitten des Postmedikationsblockes (grau unterlegt) wurde die Aktivität dieser Quelle auf  $41.2 \pm 12.9$  fT reduziert. Die Stärke der späteren Quelle wurde von  $62.3 \pm 9.1$  fT im Präblock auf  $39.6 \pm 7.9$  fT reduziert. Am zweiten Versuchstag wurde die Quelle des ersten Aktivitätsschwerpunktes unter Ketamin-Razemat von  $143.3 \pm 23.5$  fT auf  $83.0 \pm 33.3$  fT reduziert, die später auftretenden

**Prämedikationsblock des ersten Versuchstages**



**Prämedikationsblock des zweiten Versuchstages**



**Abb. 6: Güteparameter der Lösungsdipole**

Dargestellt sind die Gesamtaktivität (MGF), die GOF und die Abweichung des Dipols im Raum ( $\Delta$ ) als Funktion der Zeit nach dem Schmerzreiz. In den grau unterlegten Zeitfenstern weichen die Dipolkoordinaten zwischen zwei Zeitpunkten um weniger als 10 mm im Raum ab. Diese Zeitbereiche fallen mit den beiden Maxima der Gesamtaktivität zusammen. Der Dipol erklärt das Feld zu über 90 %.

Prä-Block Intervall	S(+)-Ketamin		Ketamin-Razemat	
	Q(95) [µAmm]	Q(125) [µAmm]	Q(95) [µAmm]	Q(125) [µAmm]
Trials 13-18	103	55.8	173	47.9
Trials 19-24	99.9	67.1	150	74.9
Trials 25-30	47.6	50.4	182	67.7
Trials 31-36	78.9	76.9	124	54.7
Trials 37-42	91.1	64.6	134	71.4
Trials 43-48			115	51.5
Trials 49-54	128	66.8	135	66.2
Trials 55-60	77	54.8	133	66.1
MW	89.4	62.3	143.3	62.6
SD	25.2	9.1	23.5	9.9

Postblock Intervall	S(+)-Ketamin		Ketamin-Razemat	
	Q(95) [µAmm]	Q(125) [µAmm]	Q(95) [µAmm]	Q(125) [µAmm]
Trials 1-6	93.3	88.6	150	46.3
Trials 7-12	125	60.4	114	59.3
Trials 13-18	76.8	61	97.6	41
Trials 19-24	32.4	43.3	127	38.3
Trials 25-30	27.9	28.1	46.1	37.7
Trials 31-36	52.5	41	78.7	43.3
Trials 37-42	52.1	45.9	80.1	27
Trials 43-48	40.7	48.3	99.9	47.9
Trials 49-54	59.7	42.1	157	63.1
Trials 55-60	74.3	64.4	104	59.7
MW*	41.2	39.6	83.0	36.6
SD*	12.9	7.9	33.3	6.9

Effekt [%]	46.1	63.5	57.9	58.5
SD	14.5	12.7	23.2	11.0
t-Test	0.00241	0.00144	0.0131	0.00029
	*	*	*	*

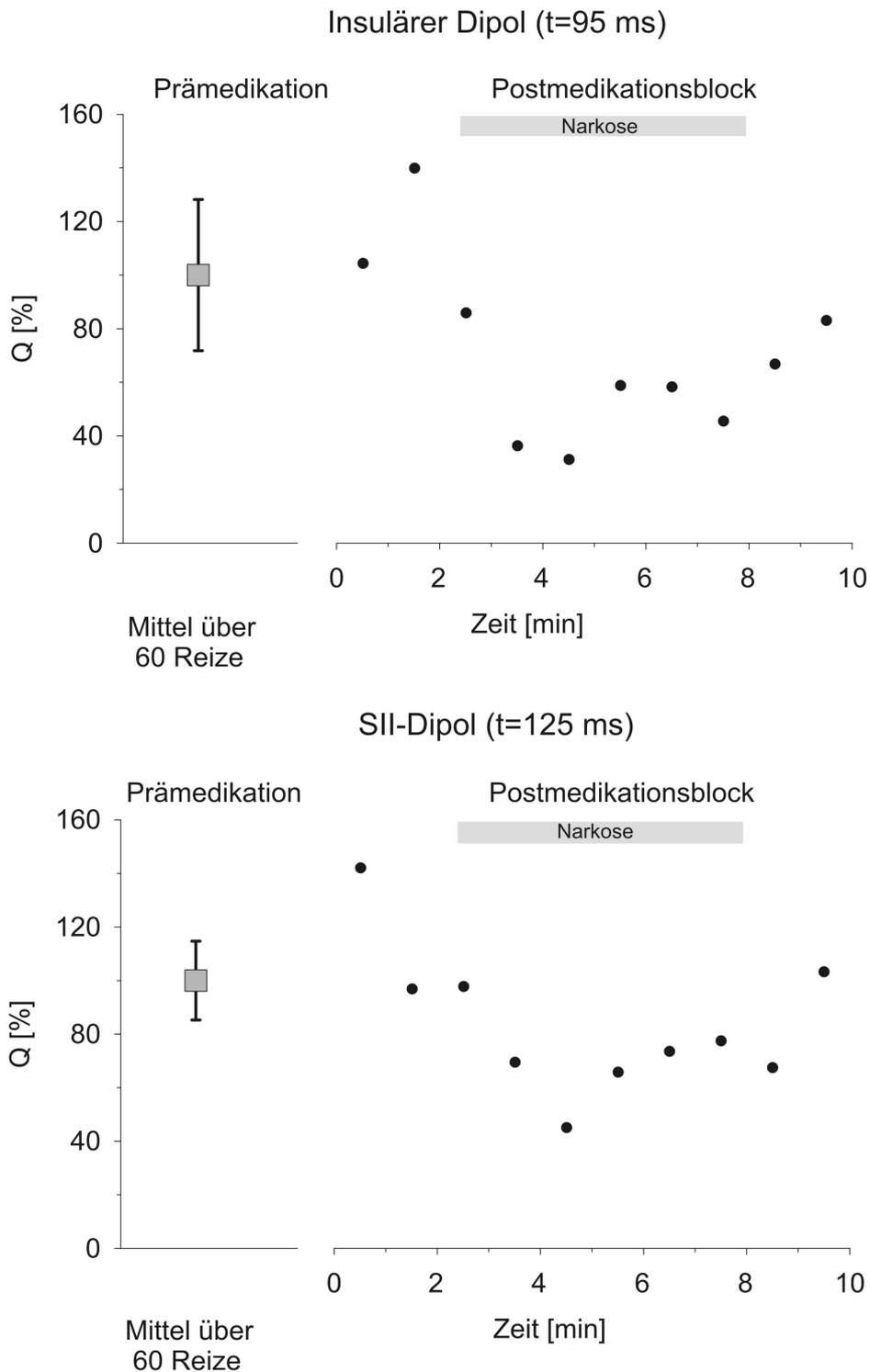
**Tab. V: Reduktion der SII-Aktivität unter Ketaminnarkose (Proband KS)**

Prä- und Postmedikationsblock wurden in jeweils 6 Reize umfassende Abschnitte untergliedert, für jeden dieser Abschnitte wurde separate fits mit den Lokalisationen zu den Zeitpunkten beider MGF-Maxima gerechnet. Im oberen Kasten aufgeführt sind die Quellstärken des Prämedikationsblockes, außerdem die darüber gebildeten Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD). Im mittleren Kasten sind die entsprechenden Mittelwerte für den Postmedikationsblock dargestellt. Der narkosesynchrone Abschnitt ist grau unterlegt. Für diese Abschnitte wurde jeweils der Mittelwert (MW\*) und die Standardabweichung (SD\*) berechnet. Der Ketamineffekt ist das Verhältnis der narkosesynchronen Quellstärken zu denen der Prämedikation. Der Prä-Post-Vergleich der Mittelwerte wurden mit dem t-Test für unverbundene Stichproben statistisch bewertet. Es zeigten sich unter beiden Ketaminmedikationen signifikante Aktivitätsabnahmen der schmerzevozierten Aktivität. Es bestanden keine quantitativen Unterschiede zwischen beiden Medikationen.

de Quelle von  $62.6 \pm 9.9$  fT auf  $36.6 \pm 6.9$  fT. Prozentual bedeutete dies eine Reduktion der SII-Aktivität auf 46 %, bzw. 64 % unter S(+)-Ketamin. Unter der razemischen Medikation wurde die Aktivität der Quellen auf 58 % bzw. 59% reduziert. Die gezeigten Effekte waren statistisch signifikant.

Als Gesamtergebnis innerhalb der Versuchstage wurde jeweils das arithmetische Mittel der Effekte auf beide Quellen bestimmt. Beim Probanden KS wurde die SII-Aktivität durch die Injektion von 0.25 mg S(+)-Ketamin pro kg Körpergewicht auf 55 % reduziert. Die Gabe von 0.5 mg Ketamin-Razemat pro kg reduzierte die schmerzevozierte Aktivität der perisylvinen Kortexareale auf 58 % des Basiswertes aus dem Prämedikationsblock.

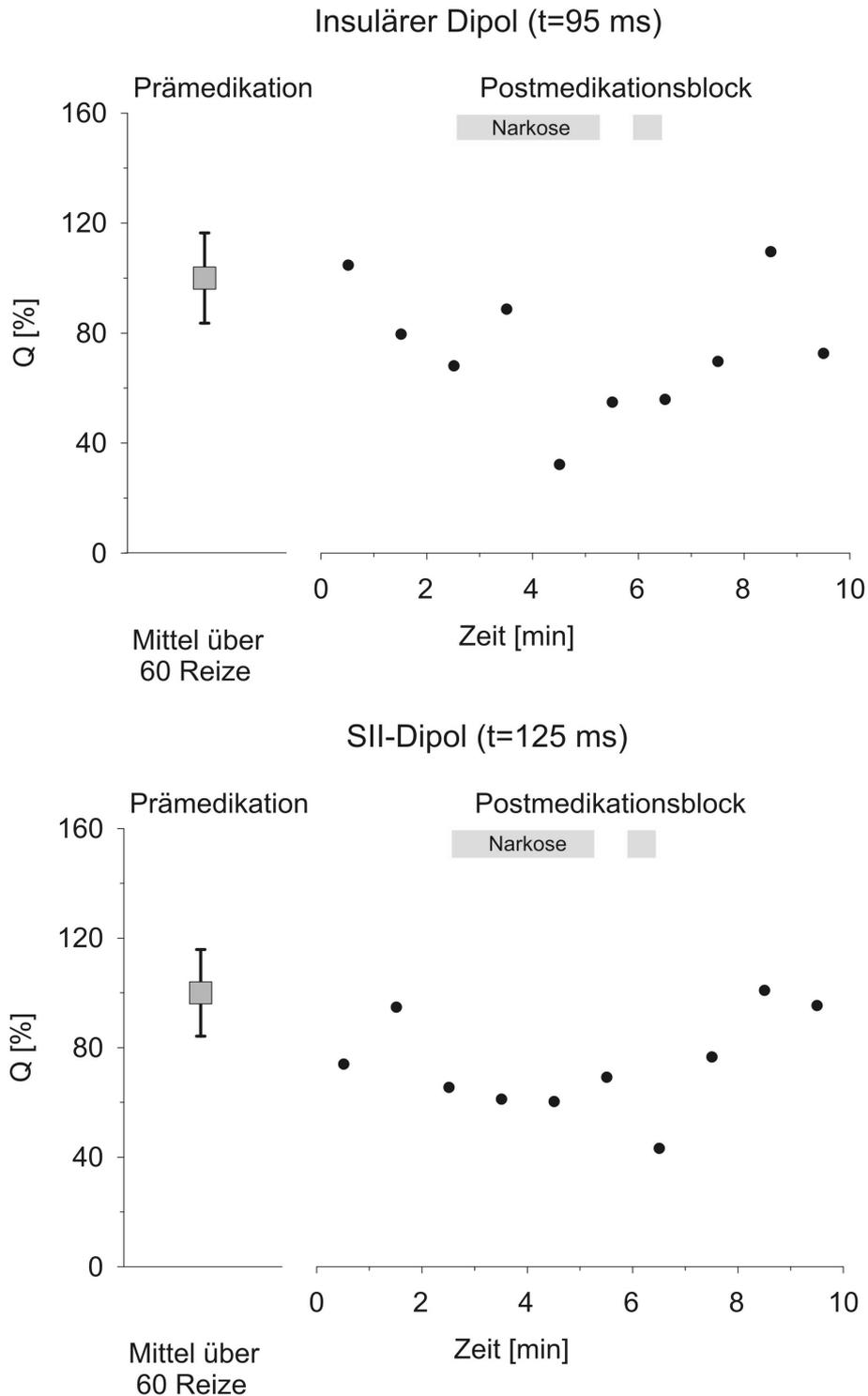
In Abb. 7 und Abb. 8 sind die Dipolstärken beider Versuchstage im Verlauf der Postmedikationsblöcke aufgetragen. Dargestellt sind die Quellstärkewerte der einzelnen Abschnitte des Postmedikationsblockes (schwarze Punkte) im prozentualen Vergleich zum Mittelwert und der Standardabweichung des Prämedikationsblockes (grauer Kasten). Am oberen Rand der Schaubilder symbolisiert ein Balken die Dauer der Bewusstlosigkeit. Abb. 7 stellt den Quellstärkeverlauf beider Quellen unter S(+)-Ketamin dar. Die Stärke der insulären Quelle variierte im Prämedikationsblock stärker als die spätere Quelle in SII, erkenntlich an der höheren Standardabweichung. Im Postmedikationsblock zeigten sich für beide Aktivitätsschwerpunkte ab dem Reizintervall 19-24 deutlich reduzierte Quellstärkewerte. Im letzten Abschnitt des Postmedikationsblockes kehrten die Quellstärkewerte wieder in den Referenzbereich vor Medikation zurück. Anhand dieser Daten lässt sich der messbare Ketamineffekt auf den Zeitbereich zwischen Intervall 19-24 und Intervall 49-54 des Postmedikationsblockes eingrenzen. Klinisch war der Proband zwischen den Reizepochen 15 bis 47 bewusstlos. Am zweiten Versuchstag (Abb. 8) zeigte sich unter razemischer Medikation ein ähnliches Verhalten der SII-Aktivität. Die der Quellstärkereduktionen verliefen für die unterschiedlichen Quellen nicht so synchron wie am ersten Versuchstag. Die frühere Quelle war ab Intervall (25-30) bis Intervall (43-48) reduziert. Der spätere Aktivitätsschwerpunkt zeigte von Intervall (13-18) bis Intervall (43-48) reduzierte Quellstärkewerte. In dieser Sitzung war der Proband zwischen den Reizepochen 16 bis 31 bewusstlos, zusätzlich blieben die Ratings nach den Reizen 36-38 aus.



**Abb. 7: Schmerzevozierte SII-Aktivität unter S(+)-Ketamin, Proband KS**

Dargestellt ist der Mittelwert über die 10 Teilblöcke der Prämedikation (  $\square$  ) und deren Standardabweichung, sowie der Quellstärkeverlauf im Postmedikationsblock (  $\bullet$  ). Der Mittelwert der Prämedikation wurde gleich 100% gesetzt, die Standardabweichung und die Quellstärkewerte der Teilblöcke aus dem Postmedikationsblock wurden entsprechend in % ausgedrückt.

Etwa zeitgleich mit dem Zeitfenster unter Narkose ist im Verlauf des Postmedikationsblockes ein Absinken der magnetischen Aktivität beider Quellen unter die Streubreite der Prämedikation zu erkennen.



**Abb. 8: Schmerzevozierte SII-Aktivität unter Ketamin-Razemat, Proband KS**

Dargestellt ist der Mittelwert über die 10 Teilblöcke der Prämedikation (  $\square$  ) und deren Standardabweichung, sowie der Quellstärkeverlauf im Postmedikationsblock (  $\bullet$  ). Der Mittelwert der Prämedikation wurde gleich 100% gesetzt, die Standardabweichung und die Quellstärkewerte der Teilblöcke aus dem Postmedikationsblock wurden entsprechend in % ausgedrückt.

Etwa zeitgleich mit dem Zeitfenster unter Narkose ist im Verlauf des Postmedikationsblockes ein Absinken der magnetischen Aktivität beider Quellen unter die Streubreite der Prämedikation zu erkennen.

Bei diesem Probanden ließ sich ein zeitlicher Zusammenhang zwischen reduzierten Quellstärkewerten und klinischer Narkose erahnen. Für punktuelle Vorhersagen der Narkosedauer ist die verwendete Methode jedoch sicherlich zu grob, da jedes ausgewertete Intervall die Information von sechs Reizepochen enthielt. Die nach der Narkose anhaltende Analgesie konnte in den Quellstärken des perisylvischen Areals nicht wiedergefunden werden. Hierfür sind die methodebedingten Schwankungsbreiten der Quellstärkewerte zu prominent, zumal nur sehr schmale Zeitbereiche in den Mittelungen herangezogen werden mussten.

### **3.2.2. Ergebnisse des Gesamtkollektivs**

Die Messungen für alle Probanden wurden genauso ausgewertet wie für den vorstehend beschriebenen Einzelfall. Die Einzelergebnisse sind durch Abbildungen und Tabellen im Anhang dokumentiert. Nachfolgend werden die Ergebnisse der einzelnen Probanden nach gleicher Gliederung in Kurzform beschrieben.

#### **3.2.2.1. Quellenrekonstruktion im Prämedikationsblock**

Proband HS: Im Prämedikationsblock wies die schmerzevozierte MEG-Aktivität an beiden Messtagen zum Zeitpunkt 105 ms ein Maximum auf (Anhang 1a). Am ersten Versuchstag zeigte die Quellrekonstruktion einen stabilen Lösungsdipol im Latenzzeitfenster von 100 – 130 ms. Dessen Position entsprach dem lateralen Anteil des frontoparietalen Operculums am Übergang zum Parietallappen. Der Prämedikationsblock des zweiten Tages wies deutliche Störungen auf. Der Verlauf der mean-global-field (MGF) dieses Messblockes unterschied sich sehr deutlich von den sonst gut reproduzierten Ergebnissen der anderen Versuchstage. Daher wurde für die Quelllokalisierung auf den Habituationsblock zurückgegriffen. In diesem Messblock lag im Zeitbereich von 100 – 110 ms eine stabile Quelle vor, morphologisch war diese an zentralen Abschnitten des Operculums lokalisiert.

Proband MA: Die magnetischen Reizantworten wiesen, angedeutet, einen Zeitverlauf mit zwei Aktivitätsmaxima auf (Anhang 2a). Im Prämedikationsblock des ersten Versuchstages konnten anhand der MGF-Verläufe ein früher Schwerpunkt um 100 ms und ein späterer um 125 ms voneinander abgegrenzt werden. Eine stabile Lokalisation war jedoch nur zum Zeitpunkt des späteren MGF-Maximums möglich (120 – 145 ms). Der Lösungsdipol war oberflächlich am caudalen Parietallappen am Übergang zur Sylvischen Furche lokalisiert. Im Prämedikationsblock des zweiten Versuchstages lag im Latenzzeitintervall von 105 – 125 ms ein lange andauerndes Zeitfenster mit stabilem Lösungsdipol vor. Die Quelle wurde im frontoparietalen Operculum lokalisiert.

Proband PA: Die MGF-Verläufe der Prämedikationsblöcke wiesen an beiden Versuchstagen einen konsistenten Aktivitätsschwerpunkt mit 120 ms Latenz auf (Anhang 3a). Die zugehörigen Quelllokalisationen befanden sich jedoch tief im Hirnstamm. Aufgrund dieser unplausiblen Positionen wurde auf Aushilfslokalisationen zurückgegriffen: am ersten Versuchstag wurde die Lokalisation des letzten Postmedikationsblockes verwendet, in dem kein

Ketamineffekt mehr vorhanden war – die Schmerzangaben befanden sich sämtlich im schmerzhaften Bereich. Es zeigte sich ein Aktivitätsschwerpunkt bei 125 ms Latenz. Die Rekonstruktion lieferte eine stabile Quelle im Zeitbereich von 120 – 130 ms. Der Dipol lag medial der Inselregion in der weißen Substanz. Am zweiten Versuchstag konnte die Quellrekonstruktion des Habituationsblockes als Ersatzlokalisierung verwendet werden. Hierbei zeigte sich ein Aktivitätsschwerpunkt im vergleichbaren Latenzbereich um 125 ms. Eine den Kriterien entsprechende Rekonstruktion lag im Zeitfenster von 115 – 125 ms vor. Die zugehörige Quelle war medial der Insel lokalisiert, an ähnlicher Position wie am ersten Versuchstag.

Proband PM: Die magnetischen Antworten der Prämedikationsblöcke wiesen sehr gut reproduzierte MGF-Verläufe mit Maxima um 95 ms Latenz auf (Anhang 4a). Die aufgezeichneten Magnetfelder waren an beiden Messtagen unipolar verteilt. Anhand solcher Feldkarten waren keine aussagekräftigen Quellrekonstruktionen zu erwarten. Dennoch war die Konstruktion einer Ersatzposition notwendig, um die Wirkungen der Ketaminanästhesie zu untersuchen. Hierfür wurden für jeden verfügbaren Habituations- und Prämedikationsblock Quellrekonstruktionen durchgeführt. Für die Ersatzlokalisierung wurde das arithmetische Mittel der Dipolkoordinaten aus jenen Einzellokalisierungen bestimmt. Die Position der resultierenden Quelle war im dorsocranialen Parietallappen. Aus diesem Grunde waren bei diesem Probanden keine spezifischen Aussagen über das Verhalten der SII-Aktivität unter Ketamin möglich. Ketamin-bedingte Veränderungen der aufgezeichneten Gesamtaktivität konnte jedoch ausgewertet werden.

Proband SS: In den magnetischen Antworten im Prämedikationsblock des ersten Versuchstages war ein Antwortprofil mit zwei zeitlich abgrenzbaren Aktivitätsschwerpunkten angedeutet: das erste Maximum mit 100 ms Latenz schien in das spätere mit 115 ms Latenz überzugehen (Anhang 5a). Eine stabile Lokalisierung lag über den ganzen Zeitbereich vor. Zum Zeitpunkt 100 ms war die Quelle sehr weit medial an unplausibler Position des Hirnstammes lokalisiert, die spätere Dipollokalisierung war medial der Inselregion lokalisiert. Am zweiten Versuchstag konnten deutlich zwei Aktivitätsschwerpunkte mit 95ms bzw. 115 ms Latenz differenziert werden. Die Rekonstruktion zum Zeitpunkt des frühen MGF-Maximums genügte den Dipolkriterien nicht. Zum Zeitpunkt des späten MGF-Maximums war ein stabiler Quelldipol konstruierbar, dessen Lokalisation medial des insulären Kortex in der

weißen Substanz lag. Die Positionen beider Versuchstage waren gut reproduziert, so dass die weitere Auswertung mit den gewonnenen Koordinaten fortgeführt wurde.

Proband WG: Die Daten mussten wegen ungenügender Qualität verworfen werden.

Tab. VI gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Dipolrekonstruktionen des gesamten Probandenkollektivs. Für jeden Probanden sind die Positionen der Lösungsdipole beider Versuchstage beschrieben. Der Tabelle sind die Latenzzeit und die Koordinaten der Dipolposition im Talairach-System zu entnehmen. Der Lösungsdipol des Probanden PM war eine vom Standard des Auswertungsschemas abweichende Ersatzlokalisation. Seine Koordinaten wurden nicht in das Gesamtmittel der Stichprobe aufgenommen. Die Dipolkoordinaten waren über die Versuchstage intraindividuell gut reproduziert. Die Koordinatendifferenzen betragen in jedem Einzelfall zwischen dem Versuchstagen weniger als 10 mm im Raum.

Gemeinsamkeit des Gesamtkollektivs war eine durch Schmerzreize ausgelöste drastische Zunahme der Aktivität im MEG, welche im Zeitintervall von 90 – 130 ms nach Reizapplikation auftrat. Probandentypische Unterschiede zeigten sich im zeitlichen Verlauf der MGF: Die Zeitdaten der Probanden HS und PM wiesen nur einen Aktivitätsschwerpunkt mit etwa 100 ms Latenz auf. Bei Proband PA trat das MGF-Maximum mit einer relativ langen Latenz von 120 ms auf. Bei einem Probanden (KS) waren im Verlauf der Gesamtaktivität zwei deutlich voneinander abgrenzbare Aktivitätsschwerpunkte reproduziert. Bei zwei weiteren Probanden deutete sich ein solches Aktivierungsprofil an (MA und SS). Ein früher Aktivitätsschwerpunkt trat um 100 ms nach dem Schmerzreiz auf, diesem konnte allerdings nur im Fall des Probanden KS eine sichere Lokalisation zugeordnet werden. Wesentlich regelhaftere Lokalisationen waren zum Zeitpunkt des späteren Aktivitätsschwerpunkt vorhanden, meist etwa 120 ms nach dem Schmerzreiz. Anhand des Probanden KS (und andeutungsweise auch Proband MA) konnten den beiden Aktivitätsschwerpunkten soweit auswertbar differenzierbare Dipollokalisierungen zugeordnet werden. Die zeitlich früheren Quellen lagen bei diesen Probanden in medialeren, inselnahen Abschnitten des Operculums, während die Quellen der späteren Aktivitätsschwerpunkte eher weiter oberflächlich in der perisylvischen Region lokalisiert waren.

Proband	Versuchstag	Latenz [ms]	X [mm]	Y [mm]	Z [mm]
HS	1. Tag	105	49.8	-12.7	28.5
	2. Tag	100	20.9	-17	18.9
KS	1. Tag	95	(-)42.5	-16.6	8.4
	1. Tag	125	(-)52.1	-13.9	9.2
	2. Tag	95	(-)35.9	-9.6	2.5
	2. Tag	125	(-)52.4	-5.5	14.4
MA	1. Tag	115	51.2	-18.9	25.8
	2. Tag	120	51.2	-22.6	21.7
PA	1. Tag	120	30.6	-20.2	20.8
	2. Tag	125	33.3	-11.3	19.9
(PM)	Ersatzlokal.	95	21.7	-50.5	57.3
SS	1. Tag	115	29	-3.6	13.3
	2. Tag	115	21.1	2.4	13.6
MW		112.9	39.2	-12.5	16.4
SD		11.4	12.2	7.4	7.6

**Tab. VI: Koordinaten der Dipollokalisierungen aller Probanden.**

Dargestellt sind die Latenz des MGF-Maximums und die Koordinaten der Quelldipole im Talairach-System. Hierbei bildet die vordere Kommissur (AC) den Ursprung, die X-Achse ist die Horizontale durch AC mit positiven Werten nach rechts, die Y-Achse ist die Sagittale durch AC von hinten nach vorne, und die Z-Achse ist die Vertikale durch AC mit positiven Werten nach cranial.

Die Quellrekonstruktionen des Probanden KS wurden zur Vergleichbarkeit in die Tabelle aufgenommen. Dieser Proband war der einzige Linkshänder der Gruppe, erkennbar an den negativen Werten der X-Koordinate. Zur Mittelung konnten die negativen Vorzeichen aufgrund der Symmetrie des Kopfes vernachlässigt werden. Die Latenzzeiten der MGF-Maxima waren intraindividuell über die beiden Versuchstage hinweg gut reproduziert. Ebenso die Koordinaten der Lösungsdipole.

### 3.2.2.2. Ketamineffekte der einzelnen Probanden

Die Absolutwerte der gemessenen Quellstärken sind Tab. VII und Tab. VIII zu entnehmen. Die zugehörigen Abbildungen befinden sich im Anhang. Darin wurden, analog zur Einzelfalldarstellung, die Quellstärkewerte der Postmedikationsperioden auf den Mittelwert des jeweiligen Prämedikationsblockes normiert. Dies ermöglichte einen optischen interindividuellen Vergleich der Ergebnisse.

Proband HS: Am ersten Versuchstag wurde das razemische Ketaminpräparat verabreicht. Das Quellstärkeniveau betrug im Prämedikationsblock  $32.2 \pm 20.1 \mu\text{Amm}$ . Im Postmedikationsblock betrug die Quellstärkewerte des narkosesynchronen Abschnitts im Mittel  $34.6 \pm 14.3 \mu\text{Amm}$ . Unter Narkose wurde also ein Anstieg des Quellstärkeniveaus beobachtet. Ein analoges Muster zeigte sich am zweiten Versuchstag unter dem Einfluss von S(+)-Ketamin: das Ausgangsniveau vor der Medikamentengabe betrug  $33.0 \pm 17.3 \mu\text{Amm}$ , unter Narkose  $51.6 \pm 19.5 \mu\text{Amm}$ . Dies entsprach einer Quellstärkezunahme um die Hälfte des Ausgangswertes. Bei der Analyse der Quellstärkeverläufe zeigten sich in den Postmedikationsblöcken beider Tage allerdings generell erhöhte Quellstärkeniveaus. Die ersten Quellstärkewerte der Postmedikationsblöcke betrug  $59.6 \mu\text{Amm}$ , bzw.  $113 \mu\text{Amm}$ . Das Quellstärkeniveau war an beiden Versuchstagen beim Fortschreiten vom Prämedikationsblock zum Beginn des ersten Postmedikationsblockes auf  $200\%$  bzw.  $350\%$  des Ausgangswertes angestiegen. Offensichtlich waren diese Abschnitte der Sitzungen mit anderen kortikalen Leistungen überlagert. Über den Ursprung dieser Aktivitäten kann nur spekuliert werden, psychische Erregung in Erwartung der Medikamentengabe sind denkbar. Innerhalb der Quellstärkeverläufe der Postmedikationsblöcke war das Muster einer getriggerten Aktivitätsreduktionen zu erkennen (Anhang 1b). Unter S(+)-Ketamin wurde die SII-Aktivität ab dem Intervall (19-24) reduziert. Dieser Effekt hielt bis zum Ende des Blockes an, was mit der bis fast zum Ende des Messblockes anhaltenden Bewusstlosigkeit des Probanden übereinstimmte. Unter razemischer Medikation zeigte sich eine solche Aktivitätsabnahme zwischen den Intervallen (13-18) und (37-48). Danach kehrte die kortikale Aktivität auf das Anfangsniveau zurück. Auch in dieser Sitzung hielt die Bewusstlosigkeit bis zum Ende des Messblockes an, was im Quellstärkeverlauf nicht zu erkennen war. Die quantitative Ausprägung der Ketamineffekte wurde innerhalb der Postmedikationsblöcke abgeschätzt. Als Referenz der SII-Aktivität vor der Medikamentengabe dienten die Quellstärkewerte des jeweiligen

Proband	HS	MA	PA	PM*	SS
Trials 13-18	30.3	16.3	111	132	95.9
Trials 19-24	22.5	15.4	48.8	103	
Trials 25-30	21		60.4	103	110
Trials 31-36	63.6	11.7	42.7	147	141
Trials 37-42	46.5		46.3	162	75.2
Trials 43-48	9	20	73.8	211	74
Trials 49-54	27.3	8.39	120	122	122
Trials 55-60	43.4	12.3	100	129	152
MW	33.0	14.0	75.4	138.6	110.0
SD	17.3	4.1	31.0	35.5	30.5

Trials 1-6	113	22.3	67	47.1	94.8
Trials 7-12	160	3.88	32.4		49.2
Trials 13-18	93.7	8.3	16.1	67.7	49.7
Trials 19-24	61.3	0.341	113	55.3	24.1
Trials 25-30	46.9	15.9		40.4	53.6
Trials 31-36	26.5	13.1	88.4	28.8	51.3
Trials 37-42	71.5	4.14	57.8	53.1	111
Trials 43-48	66.3	7.11	27.3	48.4	75.2
Trials 49-54	43.4	17.1	71.1	113	90
Trials 55-60	59.2	2.12	74.2	70.7	47.5
MW*	51.6	8.4	86.4	44.4	60.0
SD*	19.5	7.3	27.7	12.3	36.5

Effekt [%]	156.4	59.7	114.6	32.0	54.5
SD	59.2	52.3	36.7	8.9	33.2

T-Test	0.0811	0.1148	0.2995	0.0012	0.0322
--------	--------	--------	--------	--------	--------

\*

\*

**Tab. VII: Reduktion schmerzevozierter SII-Aktivität unter Narkose mit S(+)-Ketamin**

Dargestellt sind die Quellstärkeverläufe (in  $\mu\text{Amm}$ ) im Verlauf des Prä- und Postmedikationsblockes. Im oberen Kasten stehen die Mittelwerte des Prämedikationsblockes, nebst dem darüber gebildeten Mittelwert (MW) und der Standardabweichung (SD). Im mittleren Kasten sind die Einzelwerte der Intervalle des ersten Postmedikationsblockes dargestellt, für die narkosesynchronen Abschnitte (grau unterlegt) wurden jeweils Mittelwert (MW\*) und Standardabweichung (SD\*) berechnet. Der Ketamineffekt ist das Verhältnis der narkosesynchronen Quellstärken zu denen der Prämedikation. Der Prä-Post-Vergleich der Mittelwerte wurden mit dem t-Test für unverbundene Stichproben statistisch bewertet. In den Daten der Probanden PM und SS zeigten sich signifikante Reduktionen der schmerzevozierten Aktivität.

	HS	MA	PA	PM*	SS
Trials 13-18	54.1	19.2	32	111	102
Trials 19-24	48.4	6.15	34.1	127	71.6
Trials 25-30		18.8	54	79.1	101
Trials 31-36	21		61.7	151	115
Trials 37-42	3.56	18.3	43.5	85.1	128
Trials 43-48	16.2	14.2	50.8	96.5	140
Trials 49-54	53.9	29.2	43.4		157
Trials 55-60	28	22	38.1	97.4	98.8
MW	32.2	18.3	44.7	106.7	114.2
SD	20.1	7.0	10.2	25.2	26.9

Trials 1-6	59.6	19.4	31.8	107	104
Trials 7-12	84.7	16.2	3.26		80.9
Trials 13-18	33.7	6.14	24.4	3.97	89.4
Trials 19-24	29.3	2.94	35.3	40.3	52.8
Trials 25-30	46.6	4.96	44.2	23.6	74.9
Trials 31-36	45.7	2.28	60.9	89.5	84.9
Trials 37-42	16.8	5.49	86.9	111	27.3
Trials 43-48	37.8	4.19	13.1	55.5	72.1
Trials 49-54	75.7	4.03	12.3	36.2	12.8
Trials 55-60	87.9	1.14	48	6.94	53.1
MW*	34.6	3.9	56.8	66.1	60.0
SD*	14.3	1.5	22.7	41.0	25.6

Effekt [%]	107.6	21.4	127.1	61.9	52.5
SD	44.4	8.5	50.7	38.4	22.4

T-Test	0.4106	0.0007	0.1858	0.0705	0.0066
--------	--------	--------	--------	--------	--------

\*

\*

**Tab. VIII: Reduktion schmerzevozierter SII-Aktivität unter Narkose mit Razemat**

Dargestellt sind die Quellstärkeverläufe (in  $\mu\text{Amm}$ ) im Verlauf des Prä- und Postmedikationsblockes. Im oberen Kasten stehen die Mittelwerte des Prämedikationsblockes, nebst dem darüber gebildeten Mittelwert (MW) und der Standardabweichung (SD). Im mittleren Kasten sind die Einzelwerte der Intervalle des ersten Postmedikationsblockes dargestellt, für die narkosesynchronen Abschnitte (grau unterlegt) wurden jeweils Mittelwert (MW\*) und Standardabweichung (SD\*) berechnet. Der Ketamineffekt ist das Verhältnis der narkosesynchronen Quellstärken zu denen der Prämedikation. Der Prä-Post-Vergleich der Mittelwerte wurden mit dem t-Test für unverbundene Stichproben statistisch bewertet. In den Daten der Probanden MA und SS zeigten sich signifikante Reduktionen der schmerzevozierten Aktivität.

Intervalls (1-6). Die schmerzevozierte Hirnaktivität wurde durch S(+)-Ketamin auf 58.1 %, durch razemisches Ketamin auf 45.6 % reduziert.

Proband MA: Am ersten Versuchstag wurde das razemische Ketamin-Präparat verabreicht (Anhang 2b). Die Stärke der schmerzevozierten SII-Aktivität des Prämedikationsblockes betrug im Mittel  $18.3 \pm 7.0 \mu\text{Amm}$ . Im Postmedikationsblock zeigte sich während der narkosesynchronen Intervalle eine statistisch signifikante Quellstärkereduktion auf  $3.9 \pm 1.5 \text{ fT}$  entsprechend 21,4% des Ausgangswertes. Die Quellstärkewerte blieben im Verlauf des ganzen Messblockes auf reduziertem Niveau, was mit der über den ganzen Block andauernden Bewusstlosigkeit in Einklang war. Am zweiten Versuchstag erhielt der Proband S(+)-Ketamin. Der mittlere Quellstärkewert der Prämedikationsperiode betrug  $14.0 \pm 4.1 \mu\text{Amm}$  und war damit in einer vergleichbaren Größenordnung wie am Vortag. Unter der Ketaminanästhesie betrug die mittlere Quellstärke  $9.8 \pm 8.3 \mu\text{Amm}$ , was einer Quellstärkereduktion auf 39.6 % entsprach. Im zeitlichen Verlauf der Quellstärkeentwicklung lässt sich jedoch kein kontinuierlicher Bereich reduzierter Aktivität erkennen. Es lag keine Analogie zwischen den gemessenen Quellstärkewerten und den Schmerzbewertungen des Probanden vor.

Probanden PA: Am ersten Versuchstag wurde S(+)-Ketamin verabreicht (Anhang 3b). Das Quellstärkeniveau des Prämedikationsblockes betrug  $75.4 \pm 31.0 \mu\text{Amm}$ . Im Postmedikationsblock betrug die Quellstärken während der Narkose  $86.4 \pm 12.3 \mu\text{Amm}$ . Unter der Ketaminanästhesie war also kein messbarer Effekt zu erkennen. Im Verlauf der Quellstärkewerte während des Messblockes war keine anhaltende Reduktion der Aktivität angedeutet. Am anderen Versuchstag erhielt der Proband das razemische Präparat. Auch in dieser Sitzung konnten keine Ketamineffekte dargestellt werden. Die Ausgangsaktivität des Präblockes betrug  $44.7 \pm 10.2 \mu\text{Amm}$ , unter Narkose betrug die mittlere Quellstärke  $56.8 \pm 22.7 \mu\text{Amm}$ . Auch qualitativ war kein Effekt zu erkennen.

Probanden PM: Bei den Resultaten der Sitzungen des Probanden (Anhang 4b) ist zu beachten, dass es sich hier um Effekte auf die aufgezeichnete Globalaktivität handelt, da eine reproduzierbare Quellrekonstruktion aufgrund ungünstiger Dewarposition nicht möglich war. Während der Sitzung des ersten Versuchstages wurde Ketamin-Razemat appliziert. Es zeigte sich eine Quellstärkereduktion von  $106.7 \pm 25.2 \mu\text{Amm}$  auf  $66.1 \pm 41.0 \mu\text{Amm}$  in den narkosesynchronen Abschnitten, was einer Reduktion auf 62 % entsprach. Beim Blick auf den

Gesamtverlauf der Aktivität ist die ausgeprägte Reduktion zwischen der 12 und der 30 Reizepoche auffällig, und eine kurzzeitige Rückkehr in das Referenzniveau. Unter S(+)-Ketamin war am anderen Versuchstag eine statistisch signifikante Quellstärkereduktion von  $138.6 \pm 35.5 \mu\text{Amm}$  des Prämedikationsblockes auf  $44.4 \pm 12.3 \mu\text{Amm}$  der narkosesynchronen Abschnitte im Postmedikationsblock zu erkennen. Gegen Ende des Postmedikationsblockes erlangte die Aktivität jedoch die Referenz der Prämedikation.

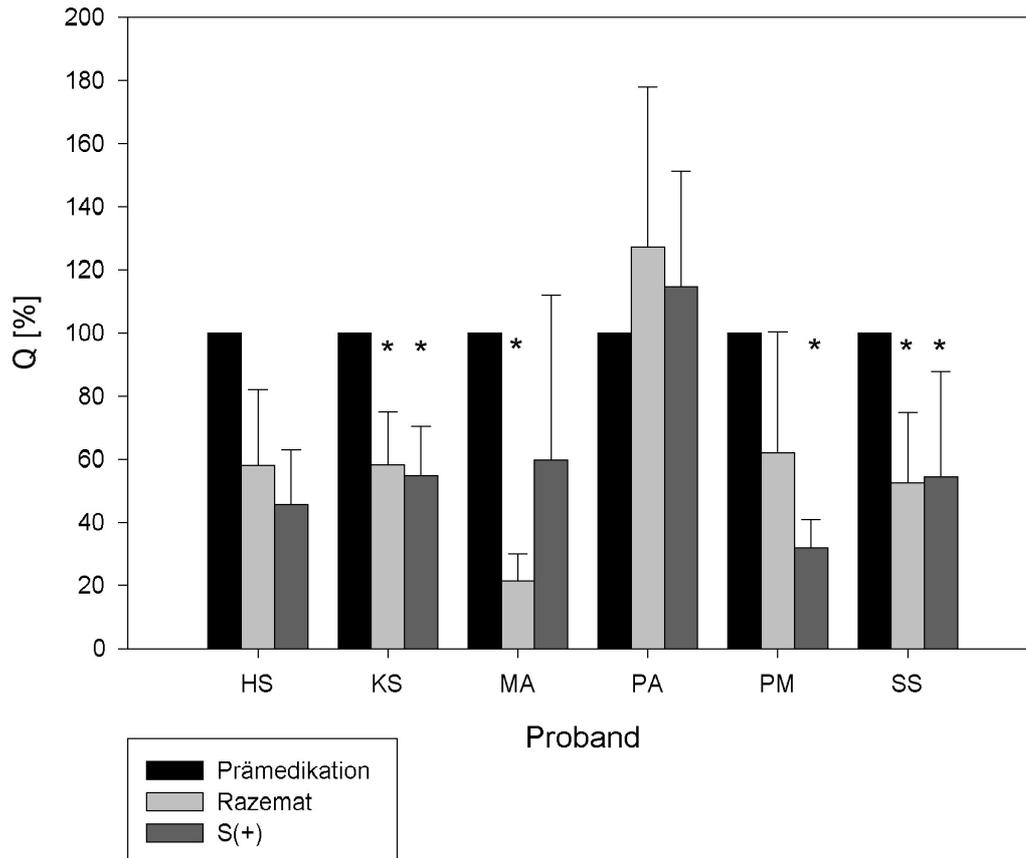
Proband SS: Am ersten Versuchstag wurde S(+)-Ketamin appliziert (Anhang 5b). Die mittlere Quellstärke des Prämedikationsblockes betrug  $110.0 \pm 30.5 \mu\text{Amm}$ . Während der narkosesynchronen Abschnitte des Postmedikationsblockes betrug die Quellstärke  $60.0 \pm 36.5 \mu\text{Amm}$ . Es lag eine statistisch signifikante Aktivitätsreduktion auf 54.5% vor. In der Quellstärkeentwicklung während des Postmedikationsblockes zeigte sich eine deutlich umschriebene Aktivitätsreduktion ab dem Intervall (7-12) bis zum Intervall (30-36). Anhand der Schmerzratings hielt die Bewusstlosigkeit von der 15. bis zur 30. Reizepoche an. An diesem Versuchstag konnte den gemessenen Quellstärkereduktionen dem Zeitfenster ohne Bewusstsein zugeordnet werden. Am zweiten Versuchstag wurde das racemische Ketamin-Präparat gegeben. Es zeigte sich eine Quellstärkereduktion von  $114.2 \pm 26.9 \mu\text{Amm}$  im Prämedikationsblock auf  $60.0 \pm 25.6 \mu\text{Amm}$ . Dies entsprach einem signifikanten Rückgang der SII-Aktivität auf 52.5 %. Die Aktivitätsreduktion hielt über den Postmedikationsblock an.

### **3.2.2.3. Probandenübergreifende Mittelung der Ketaminwirkungen**

Abb. 9 stellt die Ketamineffekte des Gesamtkollektivs zusammen. Für jeden Probanden wurde die Aktivität der narkosesynchronen Abschnitte des Postmedikationsblockes mit dem Ausgangsniveau der Prämedikation verglichen. Die Quellstärken sind auf den Mittelwert des jeweiligen Prämedikationsblockes normiert.

Zwei Probanden (KS und SS) zeigten an beiden Versuchstagen signifikante Reduktionen der schmerzevozierten SII-Aktivität unter Ketaminnarkose. Bei zwei weiteren Probanden (MA und PM) konnten an jeweils einem Versuchstag signifikante Ketamineffekte dargestellt werden. Lediglich bei einem Probanden (PA) waren keine Ketamineffekte zu erkennen. Bei Proband HS war innerhalb der Postmedikationsperioden beider Versuchstage ein Effekt zu

### SII-Aktivität unter Ketaminnarkose

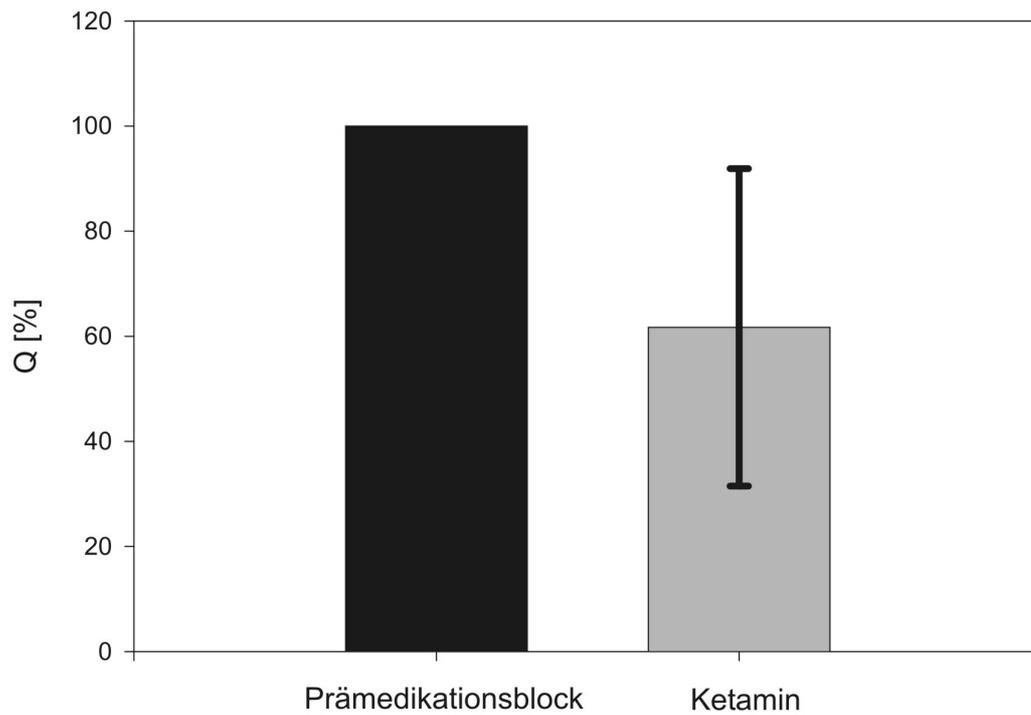


**Abb. 9:** SII-Aktivität des Probandenkollektivs unter Ketaminnarkose

Dargestellt sind die Quellstärkemittelwerte der narkosesynchronen Intervalle der Postmedikationsblöcke normiert auf die Referenz der Prämedikation. Deutlich sind die Reduktionen der SII-Aktivität zu erkennen. Die Probanden KS und SS zeigten unter Einfluss beider Präparate signifikante SII-Reduktionen. Bei den Probanden MA und PM war nur in jeweils einer Sitzung ein Ketamineffekt belegbar. Das Ergebnis des Probanden HS beruht auf dem Vergleich der Quellstärkewerte unter Narkose mit den noch weitgehend unbeeinflussten Anfangswerten des jeweiligen Postblockes.

erkennen, welcher jedoch mit Einflüssen psychischer Natur überlagert war. Im Vergleich mit der Prämedikation war daher kein Ketamineffekt nicht statistisch belegbar.

Zwischen den Darreichungsformen des getesteten Narkotikums konnten keine Unterschiede dargestellt werden. Die gemessene Aktivität der narkosesynchronen Abschnitte war unter Narkose mit S(+)-Ketamin auf  $60.2 \% \pm 28.4 \%$  reduziert, unter razemischem Ketamin auf  $63.2 \% \pm 34.6 \%$ . Chemisch enthielten beide Präparate die gleiche Menge des S(+)-Isomers, das R(-)-Isomer war ausschließlich im razemischen Gemisch vorhanden. Da das Razemat anhand seiner Wirkung nicht von dem reinen S(+)-Ketamin zu unterscheiden war, wurde davon ausgegangen, dass die in vorliegender Arbeit untersuchten Parameter im Wesentlichen durch das S(+)-Isomer beeinflusst waren. Für eine das Gesamtkollektiv umfassende Abschätzung der Ketamineffekte konnte daher über alle ausgewerteten Versuchstage gemittelt werden (Abb. 10). Im Mittel über alle Datensätze ( $n=12$ ) wurde die schmerzevozierte Aktivität auf  $61.7 \% \pm 30.2 \%$  des Ausgangswertes reduziert. Auffällig war eine starke interindividuelle Varianz der messbaren Effekte.



**Abb. 10: Ketamininduzierte Reduktion der SII-Aktivität (n = 12)**

Die Gabe von 0.25 mg wirksamen S(+)-Ketamins pro kg Körpergewicht reduzierte die magnetometrisch gemessene SII-Aktivität auf 62 % ± 30 % der Ausgangsstärke. Der Effekt war allerdings durch eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität gekennzeichnet.

## 4. Diskussion

In heutigen Vorstellungen der Schmerzwahrnehmung spielt der sekundär somatosensorische Kortex (SII) eine entscheidende Rolle bei der Schmerzwahrnehmung. Morphologisch liegt dieses Rindenareal im frontoparietalen Operculum: An der sylvischen Fissur treffen sich Parietallappen und Temporallappen und setzen sich horizontal in die Tiefe fort in Richtung der Inselregion. Der SII-Kortex gilt als Fortsetzung des Parietallappens, er bildet also das „Dach der Insula“ (Burton et al. 1995; Brodal 1998).

Der SII-Kortex ist das Ziel aufsteigender somatosensorischer Information aus allen Regionen unseres Körpers. Ausgehend von den Laminae I bis V des Rückenmarks gelangen somatosensible Projektionsfasern über die Thalamuskern zum Kortex. Anatomisch zeigt sich eine enge Verzahnung von taktilem und nozizeptivem System. An Rattenhirnen wurden innerhalb des Thalamus Kerngebiete identifiziert, die vornehmlich nach schmerzhafter Reizung aktiv waren (Craig et al, 1994; Davis et al, 1998). Diese projizierten unmittelbar in sekundär somatosensorische Rindenfelder. Andere thalamische Kerne, die besonders nach taktilem Stimulation Aktivitäten zeigten, projizierten besonders in SI und in SII (Lenz et al 1993). Dementsprechend wurden auch innerhalb SII vornehmlich schmerzrelevante Anteile von Regionen mit stärkerer taktilem Funktion unterschieden. Aus diesen Befunden wurde das Modell entwickelt, dass die Schmerzinformation unmittelbar in SII einstrahlt, während taktile Information über SI zum sekundären Assoziationsfeld SII gelangt (siehe z. B. Bromm et al 2000).

Mit dem MEG sind schmerzevozierte Aktivitäten des sekundär somatosensorischen Kortex auch am Menschen gut untersuchbar. 90 – 130 ms nach schmerzhafter Reizung sind bilaterale SII-Aktivierungen beschrieben (Hari et al 1983; Kakigi et al 1995; Laudahn et al 1995). Auch andere bildgebende Verfahren zeigen Aktivitäten im Bereich der perisylvischen Fissur nach schmerzhafter Reizung. Diese bilateralen Aktivierungen werden als ein Vergleich des schmerzhaften Inputs beider Körperhälften gedeutet (Bromm et al 2000). Die Autoren erkennen in der schmerzrelevanten SII-Aktivität besonders die sensorisch-diskriminative Komponente des Schmerzgeschehens im Sinne der Schmerzdetektion.

Gelegentlich wurde über Koaktivierungen von SI und SII berichtet (Tarkka und Treede, 1993; Ploner et al. 1999). Ob SI in der Schmerzverarbeitung selbst eine Rolle spielt, wurde in den letzten Jahren kontrovers diskutiert (zur Übersicht siehe Bushnell 1999). Legt man das oben erwähnte Modell zugrunde, wären diese Koaktivierungen durch die Annahme eines Nebeneinander von schmerzhaften und taktilen Sensationen erklärbar, weil sie bei von außen über die Haut applizierten Schmerzreizen immer erfolgt. Der anatomische Nachweis von Nervenfasern zwischen SI und SII machen jedoch auch eine aktive Rolle von SI bei der Schmerzverarbeitung denkbar.

Auch in der vorliegenden Arbeit konnten mit dem MEG schmerzevozierte Aktivierungen im Zeitbereich von 90 – 130 ms verifiziert und deren Quellen in perisylvischen Rindenarealen rekonstruiert werden. Die Positionen unserer Lokalisationen stimmen mit vorbeschriebenen Ergebnissen anderer Autoren gut überein. Tab. IX vergleicht unsere gefundenen Dipolkoordinaten mit denen anderer Autoren, die ebenfalls im Talairach-System publiziert wurden. Morphologisch waren die Lösungen der Probanden HS und MA am Übergang des Parietallappens zur Fissura Sylvii lokalisiert. Die modellierten Dipole der Probanden SS und besonders PA lagen schon sehr weit medial der Insel. Bei Proband KS waren zwei zeitlich versetzte Aktivitätsmaxima reproduzierbar zu beobachten. Die Quellen wurden im frontoparietalen Operculum lokalisiert, wobei die frühere Quelle mehr medial zur Insel gelegen war, die zweite Quelle mehr lateral. Die Aktivität beider Quellen war durch Ketamin beeinflusst. Bei einer Koaktivierung von SI und SII wäre die Lösung eines one-moving-dipole-Modells morphologisch im geometrischen Schwerpunkt zu erwarten. Die rekonstruierten Lokalisationen waren eher mit einem zentrifugalen Verlauf in der Horizontalebene entlang des Operculums zu vergleichen. Daher liegt die Vermutung näher, dass im vorliegenden Fall zwei räumlich getrennte und zeitlich aufeinanderfolgende kortikale Antworten auf somatosensible Schmerzreize aufgezeichnet wurden.

Seit längerem wird über vielfältige Einflüsse auf die Aktivität sekundär somatosensorischer Rindenfelder diskutiert. Die thalamokortikalen Projektionen stehen unter Kontrolle subkortikaler Strukturen, so aus der Formatio reticularis des Hirnstammes aufsteigende Bahnen, welche wichtige Funktion bei der Steuerung des Vigilanzniveaus haben (Mima et al, 1998; Petrovic et al, 2000; Nakamura et al 2002). Nakamura et al (2002) variierten in einer Studie gezielt die Aufmerksamkeit von Probanden, wobei Schmerzreize konstanter Reizintensität appliziert wurden. Dabei zeigten sich bei Aufmerksamkeitszuwendung und Ablenk-

	X [mm]	Y [mm]	Z [mm]
MW	39.2	-12.5	16.4
SD	12.2	7.4	7.6
Simoès	47	-24	28
Höchstetter	43	-20	26
Schnitzler	56	-18	16
Ploner	52	-6	17

**Tab. IX: Vergleich der rekonstruierten Dipolpositionen**

In den oberen Reihen sind die Mittelwerte der Dipolkoordinaten nebst deren Standardabweichung im Talairach-System aufgeführt. Im unteren Abschnitt stehen die Rekonstruktionsergebnisse anderer Studien (Simoès und Hari, 1999; Ploner et al., 1999; Schnitzler und Ploner, 2000; Höchstetter et al., 2001), die ebenfalls im Talairach-System veröffentlicht wurden. Im direkten Vergleich liegen die gefundenen Positionen im Mittel etwas weiter medial (geringere Werte der X-Koordinate) in Richtung des Inselkortex. In Y- und Z-Richtung sind die Ergebnisse der anderen Gruppen sehr genau bestätigt.

ung hohe bzw. reduzierte SII-Aktivitäten auf die unveränderten Schmerzreize.

Die medikamentöse Beeinflussung der Vigilanz stellt einen möglichen Angriffspunkt bei der Reduktion der Schmerzwahrnehmung dar. In der vorliegenden Arbeit wird die Wirkung des in der Anästhesie gebräuchlichen Kurznarkotikums Ketamin dargestellt. Es handelt sich hierbei um ein chirales Molekül, bei dem die Unterformen S(+) und R(-) unterschieden werden. In vitro wurden weitreichende Interaktionen von Ketamin mit verschiedensten zentralnervösen Rezeptoren beschrieben (Kress 1994). Seine entscheidende Wirkung wird in der Blockade der NMDA-Rezeptoren gesehen (Klepstad et al, 1990). Es handelt sich hierbei um spezielle Kanalproteine für Natrium- und Kaliumionen, die in den Membranen verschiedenster Neurone nachgewiesen werden können. Es sind sehr komplex gesteuerte Kanäle mit Bindungsstellen für die Liganden Glycin und Glutamat. Zu Beginn der 90er Jahre gelangen Klonierungen zweier Familien von NMDA-Rezeptoruntereinheiten (Sugihara et al, 1992; Nakanishi et al, 1992). Innerhalb dieser Familien sind wiederum Varianten mit unterschiedlicher Verteilung im ZNS bekannt (Standaert et al, 1994). Den NMDA-Rezeptoren wird eine wichtige Rolle bei aktivitätsabhängigen, polysynaptischen Prozessen des Nervensystems zugeschrieben. Ihre Funktion ist für neuronale Summationen, höhergeordnete sensorische Verarbeitung, Lernprozesse und Neuroplastizität von wichtiger Bedeutung (Gordh et al, 1995; Jensen et al, 1992; Woolf 1989). Die Blockade dieser Rezeptoren könnte die Abnahme der höhergeordneten zentralnervösen Funktionen erklären.

In ihrer ersten Beschreibung des Ketamins prägten Domino und Corrsen 1965 den Begriff der „dissoziativen Anästhesie“. Sie beobachteten an Probanden unter Ketaminnarkose ein Nebeneinander von exzitatorischen und inhibitorischen Effekten auf neurophysiologisch erfassbare Aktivität des Zentralnervensystems. Unter Ketaminnarkose zeigte sich im Spontan-EEG eine charakteristische zeitliche Abfolge von Veränderungen, die in drei Phasen durchlaufen werden (Schüttler et al 1987; Hering et al, 1994). Zeitgleich zum Eintreten der Bewusstlosigkeit kommt es zum Verschwinden des Ausgangs- (Alpha-) Rhythmus, verbunden mit einer Frequenz- und Amplitudenabnahme. In der zweiten Phase gehören eine rhythmische Aktivierung des Theta-Bandes zum typischen Bild. Die dritte Phase ist gekennzeichnet durch intermittierende polymorphe Deltaaktivität. Charakteristisch für die Ketaminanästhesie ist zudem eine Überlagerung der Aktivität der zweiten und dritten Phase mit einer schnellen Beta-Aktivität.

Zur Differenzierung dieses Nebeneinanders von Aktivierung und Inhibierung wurden die Nervensysteme der einzelnen Sinnesmodalitäten getrennt durch Ableitung evozierter Potentiale untersucht (Kochs et al, 1994). Bei der Ableitung akustisch evozierter Potentiale (AEP) zeigte Ketamin ein von anderen Anästhetika abweichendes Verhalten. Bei volatilen Anästhetika bleiben die frühen AEP üblicherweise unbeeinflusst, während AEP mittlerer Latenz Amplitudenrückgänge und Latenzzeitverzögerungen aufweisen. Unter Ketamin blieben sowohl die frühen AEP-Komponenten, als auch die mittlerer Latenz unbeeinflusst, die Perzeption akustischer Signale wurde unter Ketamin also erst der auf Ebene höherer Assoziationsfelder unterdrückt. Die Ableitung somatosensibel evozierter Potentiale (SEP) zeigte analog erhaltene frühe Antworten, was als intakte sensorische Reizleitung interpretiert wurde. Jedoch waren die SEP mittlerer Latenz während der Dauer der Bewusstlosigkeit unterdrückt. Die Autoren interpretierten dies als eine gestörte Weiterleitung sensomotorischer Information zu den Rindenzentren.

Daher waren evozierte Antworten von Assoziationszentren unter Ketamineinfluss von besonderem Interesse. Schmerzevozierte Potentiale stellen späte Antworten im Latenzbereich von 150 ms bis 250 ms nach Applikation schmerzhafter Reize dar, welche bei wachen Probanden in hohem Maße mit dem subjektiven Schmerzempfinden korrelieren und daher zur vergleichenden Beurteilung der analgetischen Potenz von Analgetika eingesetzt werden (Scharein und Bromm 1998). Die intravenöse Gabe von 0,5 mg/kg Ketamin führte bei Probanden zu einer deutlichen Amplitudendepression dieser schmerzkorrelierten SEP (Kochs et al, 1996). Während der Phase der Bewusstlosigkeit konnten schmerzevozierte Potentiale registriert werden, was die Autoren dahingehend interpretierten, dass der antinozizeptive Effekt des Ketamin nicht ausreichte, die Schmerzsensationen komplett zu unterdrücken. Auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sprechen gegen eine bedeutsame direkte antinozizeptive Wirkung von Ketamin. Vielmehr zeigte sich eine signifikante Reduktion des entscheidend an der Schmerzverarbeitung beteiligten sekundär somatosensiblen Kortex. Die Schmerzsensation gelangt unter Ketamin demnach intakt zur zentralen Verarbeitung, wird aber auf der Ebene des Bewusstseins nicht weiterverarbeitet.

Aus der klinischen Praxis sind die Wirkungen des Ketamins als sehr variabel und für das Individuum in ihrer Dynamik als kaum vorhersehbar beschrieben. Auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind durch eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität gekennzeichnet. Auf Ebene des Schmerzbewertungen zeigte sich bei allen Probanden sich ein rascher

Wirkungseintritt, die Dauer der Bewusstlosigkeit variierte jedoch von Proband zu Proband erheblich. Da die Schmerzbewertungen nach dem Aufwachen weiterhin reduziert waren, sind die Gesamtdauern der Ketaminwirkung nicht auf den Punkt genau darstellbar. Auch die Reduktion der gemessenen SII-Aktivitäten wies eine starke interindividuelle Variabilität auf, intraindividuell waren die Ergebnisse bei der Mehrzahl der Probanden jedoch gut reproduziert. Erklärung für diese Unterschiede der Wirksamkeit kann ein Blick auf die molekulare Struktur der NMDA-Rezeptoren geben: Es ist denkbar, dass Ketamin auf die unterschiedlichen hetero- oder homomeren Kombinationen differierende Effekte ausübt. Die seit langem bekannten interindividuellen Unterschiede der Ketaminwirkung könnten daher auf die Vielfalt der molekularen Struktur der NMDA-Rezeptoren zurückzuführen sein.

Der klinisch augenscheinlichste Effekt des Ketamin bestand in der verwendeten Dosierung in einer kurz andauernden Vigilanzreduktion. In dieser Arbeit kamen zwei unterschiedliche Darreichungsformen zum Einsatz: an einem Versuchstag das razemische Gemisch, welches die enantiomeren Konformationen S(+) und R(-) zu gleichen Teilen enthielt, und am anderen Tag ein Präparat, welches ausschließlich die gereinigte S(+)-Form enthielt. Das Razemat wurde in doppelter Konzentration, das S(+) in einfacher Konzentration verabreicht. In beiden Präparaten befand sich also die selbe Menge an S(+), im razemischen Gemisch war zusätzlich noch das R(-) enthalten. Im klinischen Vergleich der beiden Aufbereitungen fanden sich keine Unterschiede bezüglich der Dauer bis zum Wirkungseintritt oder der gesamten Wirkungsdauer. Es wird daher gefolgert, dass die S(+)-Form des Ketamin die alleine biologisch wirksame Substanz ist.

## 5. Zusammenfassung

Mit der Magnetenzephalographie können kortikale Aktivitätszentren mit Methoden der modernen Dipolrekonstruktion lokalisiert werden. Durch wiederholte Applikation spezifischer Reize können Aktivitäten einzelner Nervensysteme induziert und intravital in ihrer Funktion untersucht werden. So wird die Aktivität schmerzrelevanter Kortexareale, besonders SII und Gyrus cinguli, durch Applikation spezieller Schmerzreize untersucht, und darauf basierend die Wirkung von Anästhetika und Narkotika beurteilt.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss des Kurznarkotikums Ketamin auf die schmerzevozierte Aktivität des sekundär somatosensorischen Kortex untersucht. Durch Applikation intrakutaner Schmerzreize wurden die schmerzrelevanten Kortexareale stimuliert. Die schmerzevozierte SII-Aktivität wurde mit dem MEG aufgezeichnet, parallel die Schmerzhaftigkeit der erhaltenen Reize in einer standardisierten Skala protokolliert. An jedem Versuchstag wurden mehrere Reizblöcke mit jeweils 60 Reizen aufgezeichnet, der erste Block ohne Medikation, im zweiten Block startete die Ketamininjektion nach einer Minute. An verschiedenen Versuchstagen wurde jeweils das gebräuchliche Ketamin-Razemat und das gereinigte S(+)-Enantiomer injiziert.

Die schmerzvozierte Aktivität trat mit 90 – 120 ms Latenz auf. In unseren Daten konnten bezüglich der zugehörigen Quellen tendenziell zwischen einer zeitlich früher auftretenden Komponente am inselnahen Operculum und einer späteren Komponente in oberflächlichen Kortexanteilen unterschieden werden. Solcherlei zeitlich überlappende Koaktivierungen wurden gelegentlich in der Literatur beschrieben, derzeit wird über eine aktive Mitbeteiligung von SI an der Schmerzverarbeitung diskutiert. Insgesamt waren die gefundenen Lokalisationen gut mit der in der Literatur beschriebenen Positionen vereinbar.

Es zeigte sich ein nahezu simultaner Wirkungseintritt mit Beginn der Injektion. In den magnetischen Daten einiger Probanden zeigten sich deutliche Reduktionen der schmerzevozierten SII-Aktivität, die Ausprägung der Effekte variierte jedoch deutlich. Die Wirkdauer war bei allen Probanden auf einen Reizblock beschränkt, variierte interindividuell aber stark. Unterschiede zwischen den beiden Aufbereitungen konnten nicht dargestellt werden. Da der zusätzliche Anteil an R(-) im razemischen Gemisch (bei äquivalenter Menge des S(+)) keinerlei Effekt zeigte, scheint das S(+)-Enantiomer die alleinig wirksame Substanz zu sein.

## 6. Literatur

- Bentley, D., S. Derbyshire, P. Youell and A. Jones (2003). "Caudal cingulate cortex involvement in pain processing: an inter-individual laser evoked potential source localisation study using realistic head models." *Pain* 102(3): 265-71.
- Brodal, A. (1985). *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*. New York, Oxford University Press.
- Bromm, B. (1984). *Pain measurement in man*. Amsterdam, Elsevier SciPress
- Bromm, B. (2004). "The involvement of the posterior cingulate gyrus in phasic pain processing of humans [In Process Citation]." *Neurosci Lett* 361(1-3): 245-9
- Bromm, B. and A. Chen (1995). "Brain electrical source analysis of laser evoked potentials in response to painful trigeminal nerve stimulation." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 95(1): 14-26.
- Bromm, B. and J. Lorenz (1998). "Neurophysiological evaluation of pain." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 107(4): 227-53.
- Bromm, B. and W. Meier (1984). "The intracutaneous stimulus: a new pain model for algometric studies." *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 6(7): 405-10.
- Bromm, B. and E. Scharein (1982). "Principal component analysis of pain-related cerebral potentials to mechanical and electrical stimulation in man." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 53(1): 94-103.
- Bromm, B. and E. Scharein (1982). "Response plasticity of pain evoked reactions in man." *Physiol Behav* 28(1): 109-16.
- Bromm, B. and E. Scharein (1983). "A sensitive method to evaluate effects of analgesics in man." *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 5(8): 545-51.

- Bromm, B., E. Scharein and C. Vahle-Hinz (2000). "Cortex areas involved in the processing of normal and altered pain." *Prog Brain Res* 129: 289-302.
- Burton, H. (1986). *Second somatosensory cortex and related Areas. Cerebral Cortex*. E. Jones and A. Petes. New York, Plenum Press: 31-98.
- Burton, H., T. Videen and M. Raichle (1993). "Tactile-vibration-activated foci in insular and parietal-opercular cortex studied with positron emission tomography: mapping the second somatosensory area in humans." *Somatosens Mot Res* 10(3): 297-308.
- Bushnell, M., G. Duncan, R. Hofbauer, B. Ha, J. Chen and B. Carrier (1999). "Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex?" *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(14): 7705-9.
- Calvey, T. (1995). "Isomerism and anaesthetic drugs." *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 106: 83-90.
- Casey, K. (2000). "Concepts of pain mechanisms: the contribution of functional imaging of the human brain." *Prog Brain Res* 129: 277-87.
- Corsen, G. and E. Domino (1966). "Dissociative anesthesia: further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581." *Anesth Analg* 45(1): 29-40.
- Craig, A., M. Bushnell, E. Zhang and A. Blomqvist (1994). "A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation." *Nature* 372(6508): 770-3.
- Davis, K., C. Kwan, A. Crawley and D. Mikulis (1998). "Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli." *J Neurophysiol* 80(3): 1533-46.
- Doenicke, A., J. Kugler, M. Mayer, R. Angster and P. Hoffmann (1992). "[Ketamine racemate or S-(+)-ketamine and midazolam. The effect on vigilance, efficacy and subjective findings]." *Anaesthesist* 41(10): 610-8.

- Dössel, O., B. David, M. Fuchs, J. Krüger, K. M. Lüdeke and H.-A. Wischmann (1993). "A modular 31-channel SQUID system for biomagnetic measurements." IEEE Transactions on Applied Superconductivity 3: 1883-1885.
- Fuchs, M., R. Drenckhahn, H. Wischmann and M. Wagner (1998). "An improved boundary element method for realistic volume-conductor modeling." IEEE Trans Biomed Eng 45(8): 980-97.
- Fuchs, M., M. Wagner, H. Wischmann, T. Kohler, A. Theissen, R. Drenckhahn and H. Buchner (1998). "Improving source reconstructions by combining bioelectric and biomagnetic data." Electroencephalogr Clin Neurophysiol 107(2): 93-111.
- Gelnar, P., B. Krauss, N. Szeverenyi and A. Apkarian (1998). "Fingertip Representation in the Human Somatosensory Cortex: An fMRI Study [Record Supplied By Publisher]." Neuroimage 7(4): 261-283
- Gordh, T., R. Karlsten and J. Kristensen (1995). "Intervention with spinal NMDA, adenosine, and NO systems for pain modulation." Ann Med 27(2): 229-34.
- Hari, R., M. Hamalainen, E. Kaukoranta, K. Reinikainen and D. Teszner (1983). "Neuromagnetic responses from the second somatosensory cortex in man." Acta Neurol Scand 68(4): 207-12.
- Hari, R. and E. Kaukoranta (1985). "Neuromagnetic studies of somatosensory system: principles and examples." Prog Neurobiol 24(3): 233-56.
- Hering, W., G. Geisslinger, H. Kamp, M. Dinkel, K. Tschakowsky, E. Rugheimer and K. Brune (1994). "Changes in the EEG power spectrum after midazolam anaesthesia combined with racemic or S- (+) ketamine." Acta Anaesthesiol Scand 38(7): 719-23.

- Hochstetter, K., A. Rupp, A. Stancak, H. Meinck, C. Stippich, P. Berg and M. Scherg (2001). "Interaction of tactile input in the human primary and secondary somatosensory cortex--a magnetoencephalographic study." *Neuroimage* 14(3): 759-67.
- Howland, E., R. Wakai, B. Mjaanes, J. Balog and C. Cleeland (1995). "Whole head mapping of magnetic fields following painful electric finger shock." *Brain Res Cogn Brain Res* 2(3): 165-72.
- Jensen, T. and T. Yaksh (1992). "The antinociceptive activity of excitatory amino acids in the rat brainstem: an anatomical and pharmacological analysis." *Brain Res* 569(2): 255-67.
- Joseph, J., E. Howland, R. Wakai, M. Backonja, O. Baffa, F. Potenti and C. Cleeland (1991). "Late pain-related magnetic fields and electric potentials evoked by intracutaneous electric finger stimulation." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 80(1): 46-52.
- Kakigi, R., S. Koyama, M. Hoshiyama, Y. Kitamura, M. Shimojo and S. Watanabe (1995). "Pain-related magnetic fields following painful CO<sub>2</sub> laser stimulation in man." *Neurosci Lett* 192(1): 45-8.
- Klepstad, P., A. Maurset, E. Moberg and I. Oye (1990). "Evidence of a role for NMDA receptors in pain perception." *Eur J Pharmacol* 187(3): 513-8.
- Kochs, E. and P. Bischoff (1994). "[Ketamine and evoked potentials]." *Anaesthesist* 43 Suppl 2: S8-14.
- Kochs, E., E. Scharein, O. Mollenberg, B. Bromm and a. E. J. Schulte (1996). "Analgesic efficacy of low-dose ketamine. Somatosensory-evoked responses in relation to subjective pain ratings." *Anesthesiology* 85(2): 304-14.
- Kress, H. (1994). "[Actions of ketamine not related to NMDA and opiate receptors]." *Anaesthesist* 43 Suppl 2: S15-24.

- Laudahn, R., H. Kohlhoff and B. Bromm (1995). Magnetoencephalography in the investigation of cortical pain processing. *Pain and the Brain: From Nociception to Cognition*. B. Bromm and J. Desmedt. New York, Raven Press: 267-281.
- Mima, T., T. Nagamine, K. Nakamura and H. Shibasaki (1998). "Attention modulates both primary and second somatosensory cortical activities in humans: a magnetoencephalographic study." *J Neurophysiol* 80(4): 2215-21.
- Nakamura, Y., R. Paur, R. Zimmermann and B. Bromm (2002). "Attentional modulation of human pain processing in the secondary somatosensory cortex: a magnetoencephalographic study." *Neurosci Lett* 328(1): 29-32.
- Nakanishi, N., R. Axel and N. Shneider (1992). "Alternative splicing generates functionally distinct N-methyl-D-aspartate receptors." *Proc Natl Acad Sci U S A* 89(18): 8552-6.
- Petrovic, P., K. Petersson, P. Ghatan, S. Stone-Elander and M. Ingvar (2000). "Pain-related cerebral activation is altered by a distracting cognitive task." *Pain* 85(1-2): 19-30.
- Peyron, R., B. Laurent and L. Garcia-Larrea (2000). "Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000)." *Neurophysiol Clin* 30(5): 263-88.
- Ploner, M., F. Schmitz, H. Freund and A. Schnitzler (1999). "Parallel activation of primary and secondary somatosensory cortices in human pain processing." *J Neurophysiol* 81(6): 3100-4.
- Reich, D. and G. Silvey (1989). "Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience." *Can J Anaesth* 36(2): 186-97.
- Scherg, M. (1992). "Functional imaging and localization of electromagnetic brain activity." *Brain Topogr* 5(2): 103-11.
- Schnitzler, A. and M. Ploner (2000). "Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception." *J Clin Neurophysiol* 17(6): 592-603.

- Schuttler, J., D. Stanski, P. White, A. Trevor, Y. Horai, D. Verotta and L. Sheiner (1987). "Pharmacodynamic modeling of the EEG effects of ketamine and its enantiomers in man." *J Pharmacokinet Biopharm* 15(3): 241-53.
- Simoes, C. and R. Hari (1999). "Relationship between responses to contra- and ipsilateral stimuli in the human second somatosensory cortex SII." *Neuroimage* 10(4): 408-16.
- Standaert, D., C. Testa, A. Young and J. Penney (1994). "Organization of N-methyl-D-aspartate glutamate receptor gene expression in the basal ganglia of the rat." *J Comp Neurol* 343(1): 1-16.
- Sugihara, H., K. Moriyoshi, T. Ishii, M. Masu and S. Nakanishi (1992). "Structures and properties of seven isoforms of the NMDA receptor generated by alternative splicing." *Biochem Biophys Res Commun* 185(3): 826-32.
- Szentagothai, J. (1975). "The 'module-concept' in cerebral cortex architecture." *Brain Res* 95(2-3): 475-96.
- Talairach, J. and P. Tournoux (1988). *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. New York, Thieme.
- Talbot, J., S. Marrett, A. Evans, E. Meyer, M. Bushnell and G. Duncan (1991). "Multiple representations of pain in human cerebral cortex." *Science* 251(4999): 1355-8.
- Thiel, A., H. Adams, G. Fengler and G. Hempelmann (1992). "[Studies using S-(+)-ketamine on probands. Computerized EEG-analysis and transcranial Doppler ultrasonography]." *Anaesthesist* 41(10): 604-9.
- Treede, RD., A. Apkarian, B. Bromm, J. Greenspan and F. Lenz (2000). "Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus." *Pain* 87(2): 113-9.

Treede RD, Lorenz J, Kunze K, Bromm B (1995): "Assessment of nocizeptive pathways with laser-evoked potentials in normals and patients." In: B.Bromm and JR. Desmedt: Pain and the Brain. From Nocizeption to Cognition. New York, Raven Press

Wang, J., S. Williamson and L. Kaufman (1992). "Magnetic source images determined by a lead-field analysis: the unique minimum-norm least-squares estimation." IEEE Trans Biomed Eng 39(7): 665-75.

White, P., J. Schuttler, A. Shafer, D. Stanski, Y. Horai and A. Trevor (1985). "Comparative pharmacology of the ketamine isomers. Studies in volunteers." Br J Anaesth 57(2): 197-203.

Williamson, S., Z. Lu, D. Karron and L. Kaufman (1991). "Advantages and limitations of magnetic source imaging." Brain Topogr 4(2): 169-80.

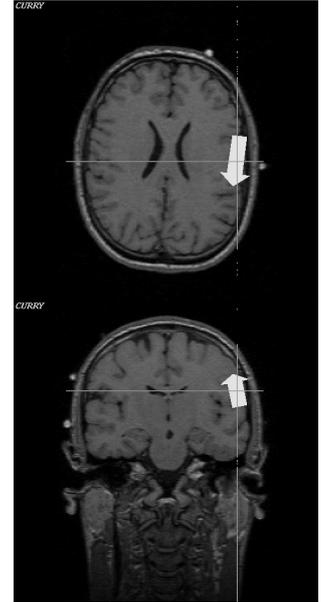
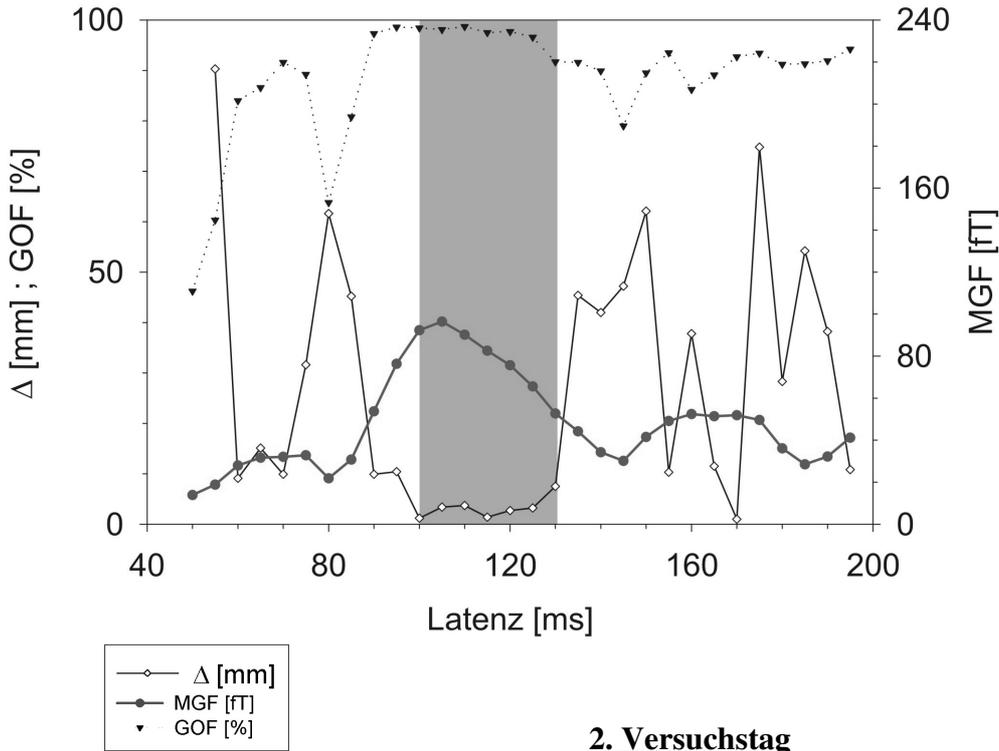
Winters, W. (1972). "Epilepsy or anesthesia with ketamine." Anesthesiology 36(4): 309-12.

Woolf, C. (1989). "Recent advances in the pathophysiology of acute pain." Br J Anaesth 63(2): 139-46.

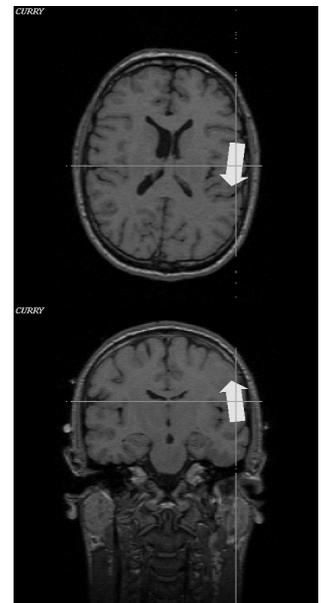
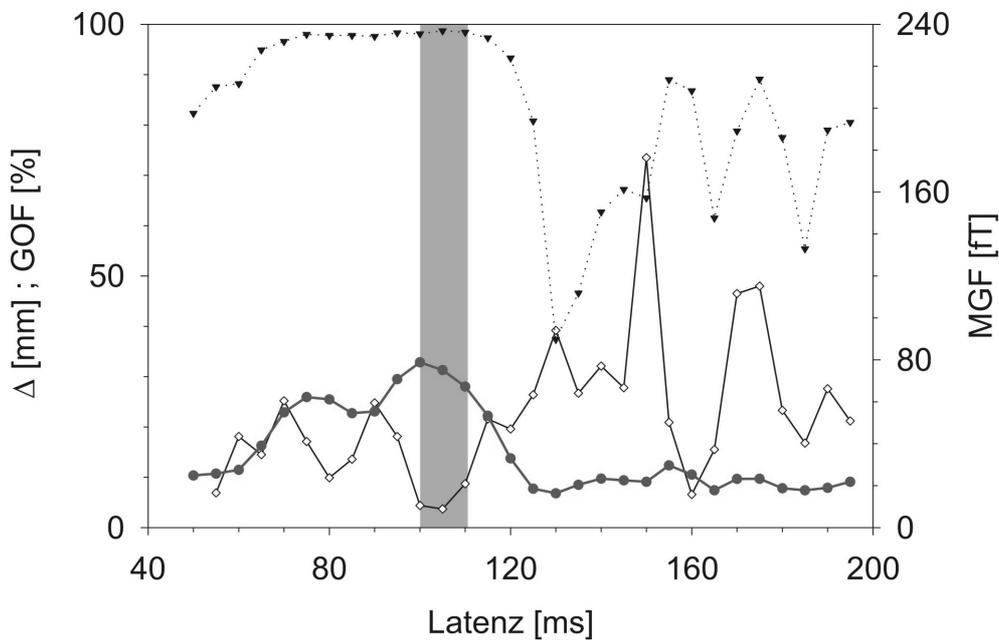
## 7. Anhang

Die folgenden Abbildungen werden in der Darstellung der Gesamtergebnisse im Abschnitt 3.2 aufgerufen. Die mit a.) bezeichneten Abbildungen stellen die Dipolkriterien der Quellenlokalisationen anhand der über alle 60 Reize gemittelten Prämediationsblöcke dar. Für die Graphen gilt die selbe Legende wie in der Einzelfalldarstellung beschrieben. Neben den Dipolparametern sind die Lokalisationen im zugehörigen MR-Datensatz veranschaulicht. Die mit b.) bezeichneten Abbildungen stellen die Dipolstärke der in SII fixierten Quelle als Funktion der Zeit dar. Dargestellt sind die Quellstärkewerte bei Mittelung über jeweils 6 aufeinanderfolgende Reizantworten. Hierbei werden für die Prämediationsblöcke jeweils der Mittelwert (  $\square$  ) nebst Standardabweichung angegeben, für die Postmedikationsblöcke sind die Einzelwerte (  $\bullet$  ) in Abhängigkeit der Zeit aufgetragen. Der Zeitbereich der Bewusstlosigkeit ist in den Graphen als oberer grauer Balken gekennzeichnet.

### 1. Versuchstag



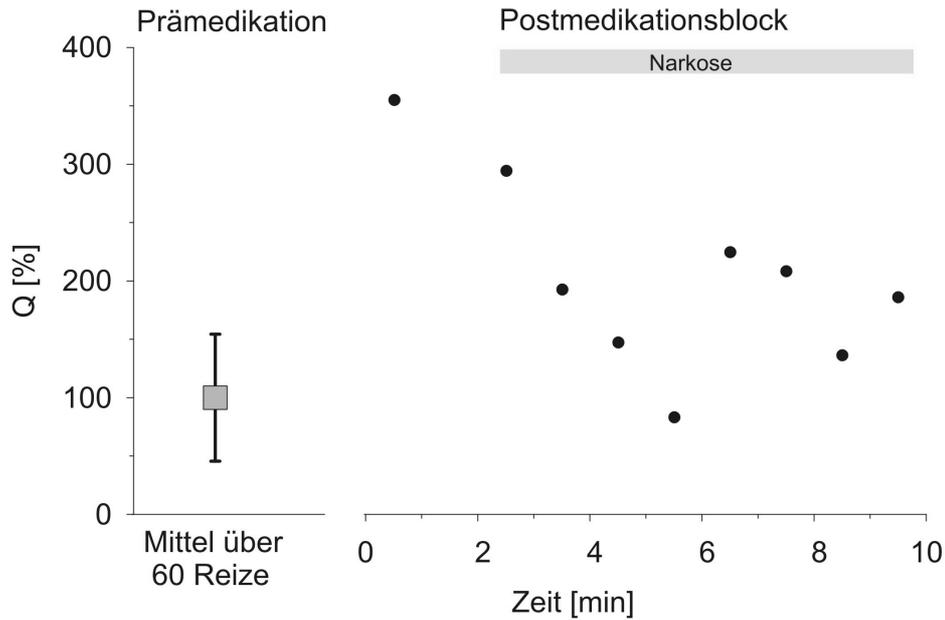
### 2. Versuchstag



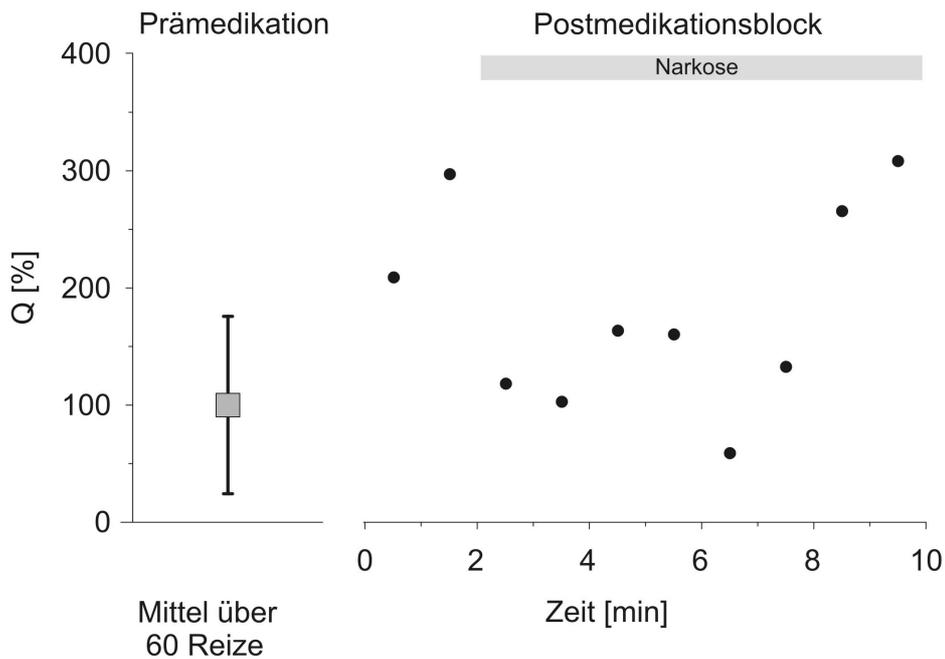
### Anhang 1a: Lokalisationen des Probanden HS

Dargestellt sind die Dipolkriterien der Quellenrekonstruktionen anhand des Prämedikationsblockes am ersten Versuchstag und des Habituationsblockes am zweiten Tag. Im Latenzbereich von 100 – 130, bzw. 100 - 110 ms genügten die Lösungen den Anforderungen. Am ersten Tag war die Quelle im lateralen Anteil des Operculums lokalisiert, am zweiten Tag lag sie in einem weiter zur Inselregion gelegenen Anteil.

### S(+)-Ketamin



### Ketamin-Razemat

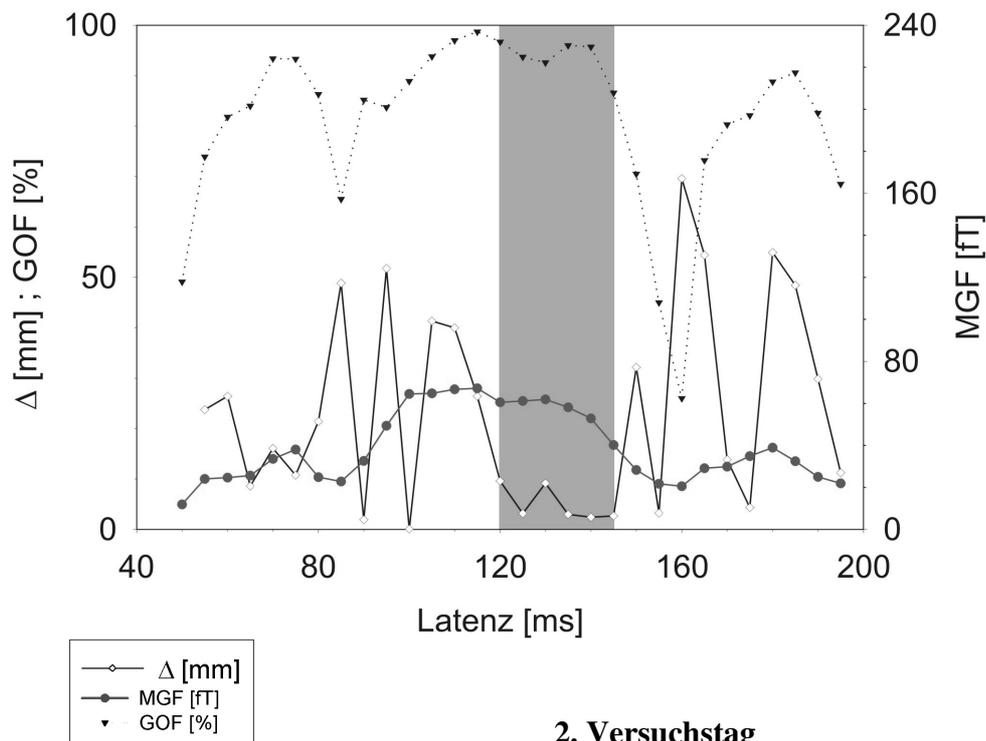


#### **Anhang 1b: Ketamineffekte bei Proband HS**

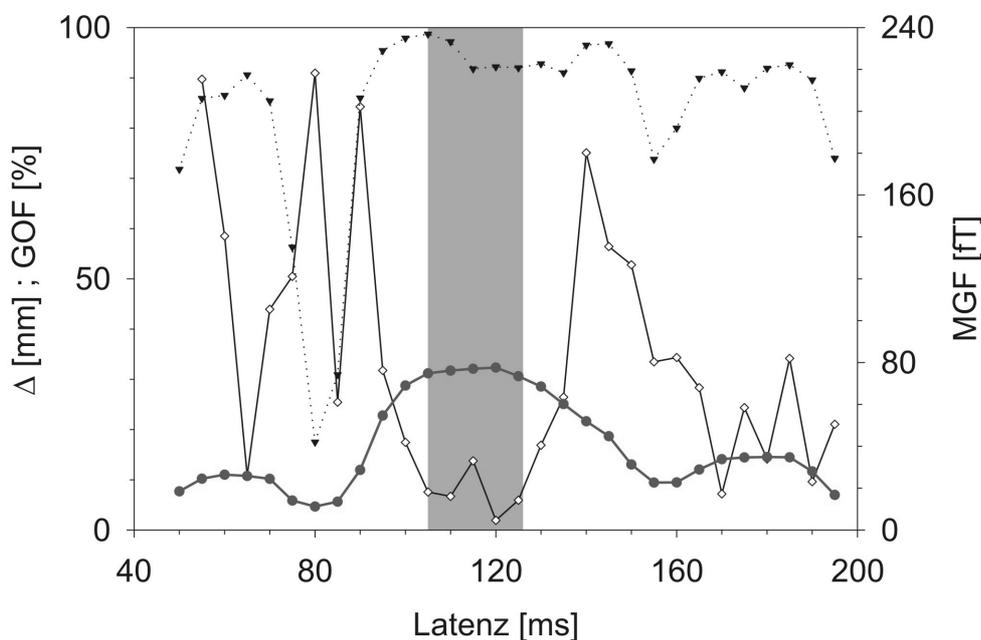
Dargestellt ist die Dipolstärke einer in SII fixierten Quelle als Funktion der Zeit unter Ketamin. Im Prämedikationsblock wurde über 60 Reize gemittelt, daher ließen sich sinnvoll Standardabweichungen angeben. Die schwarzen Punkte stellen die Mittelwerte über 6 Reize im Postmedikationsblock dar. Am oberen Rand der Schaubilder ist die Dauer der Narkose gekennzeichnet.

Bei diesem Probanden war das Quellstärkeniveau zu Beginn der Postmedikationsblöcke zufällig höher als vor der Medikation. Innerhalb der Postmedikationsblöcke waren narkosesynchrone Aktivitätsreduktionen zu erkennen.

### 1. Versuchstag



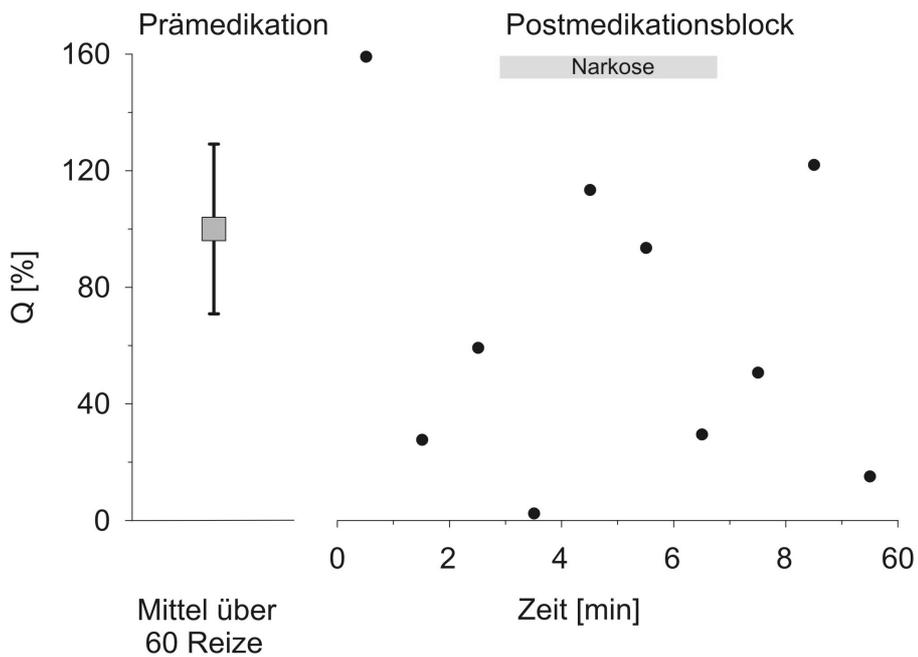
### 2. Versuchstag



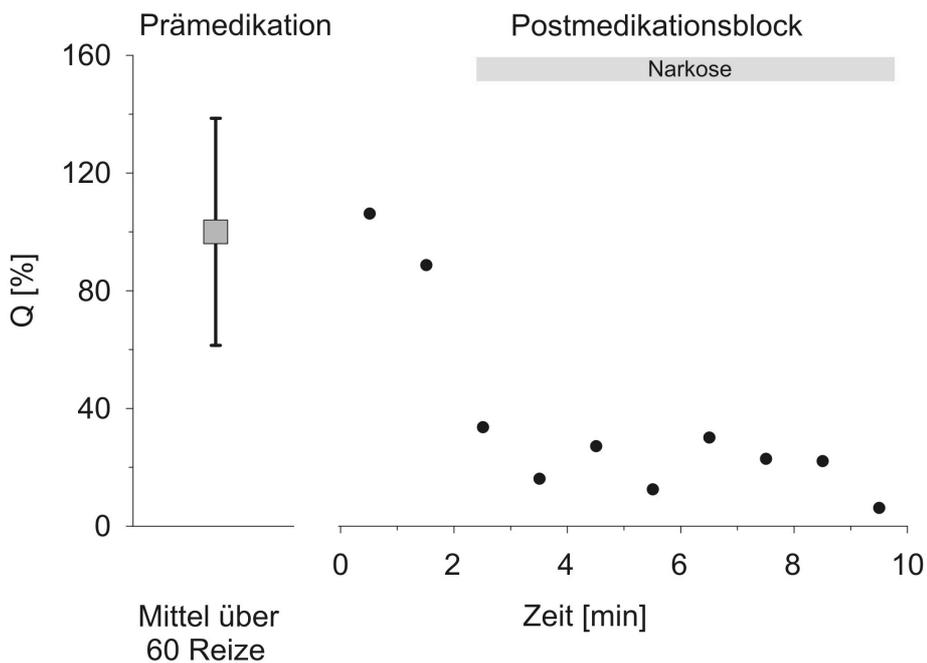
### Anhang 2a: Lokalisationen des Probanden MA

Dargestellt sind die Dipolkriterien der Quellenrekonstruktion anhand der Prämedikationsblöcke beider Tage. Im Latenzbereich von 120 – 145, bzw. 105 - 125 ms lagen stabile Lösungen vor. Am ersten Versuchstag war die Quelle am Übergang des caudalen Parietallappen zur Sylvischen Furche lokalisiert. Am zweiten Tag lag die Quelle weiter medial am Operculum.

### S(+)-Ketamin



### Ketamin-Razemat

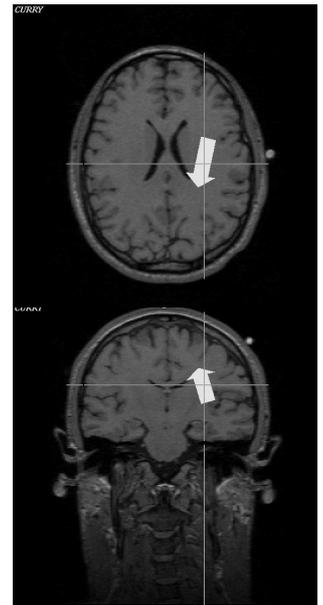
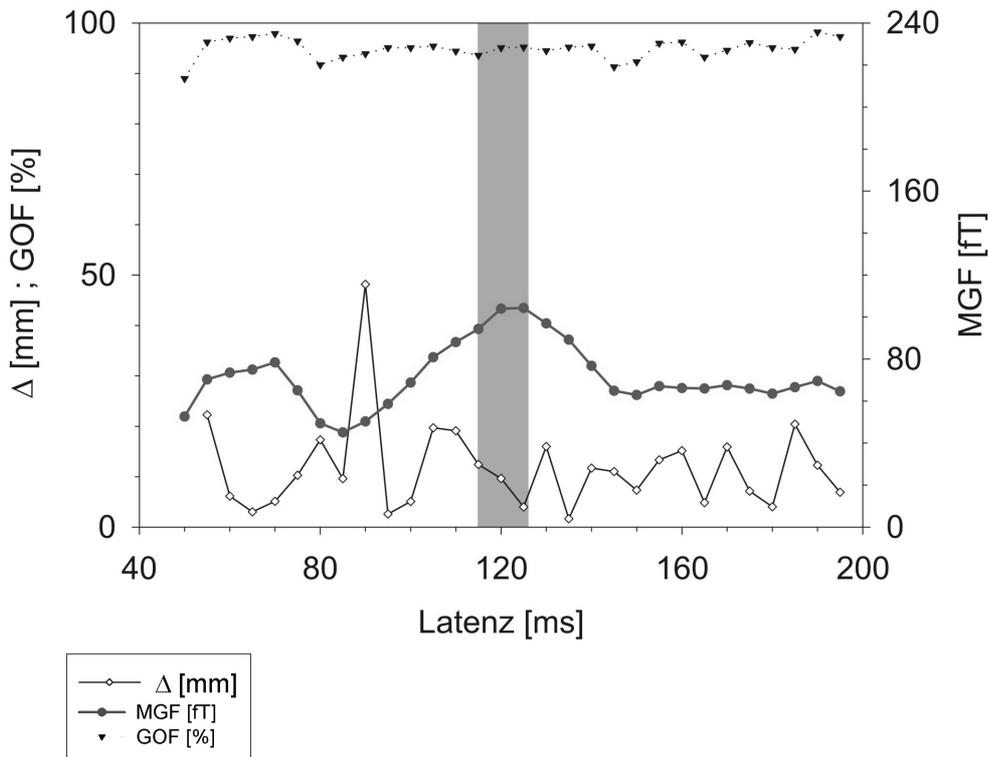


#### **Anhang 2b: Ketamineffekte bei Proband MA**

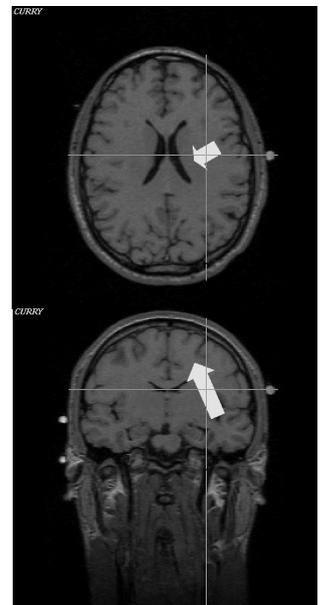
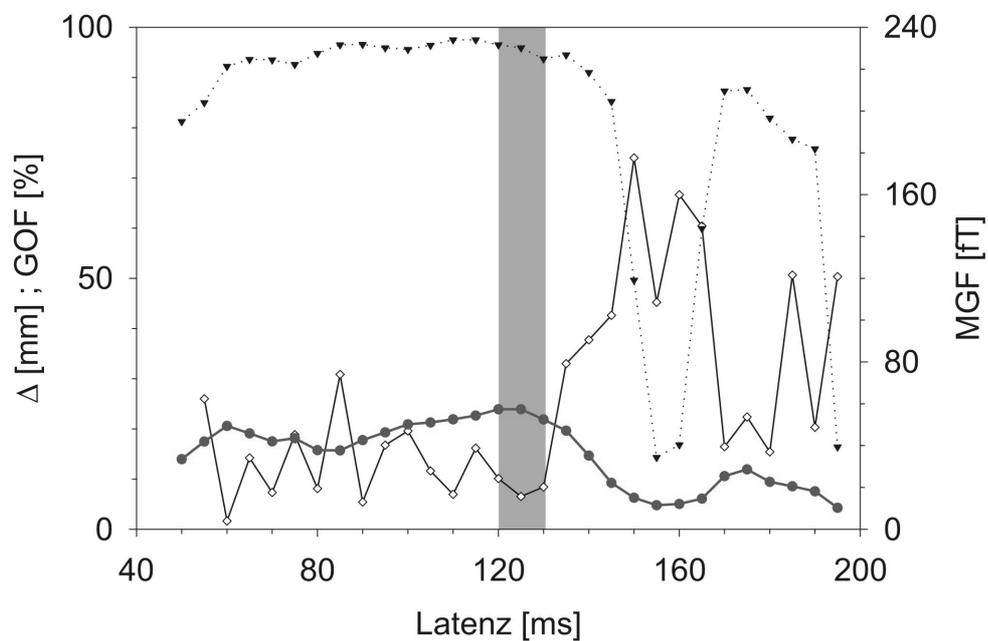
Dargestellt ist die Dipolstärke einer in SII fixierten Quelle als Funktion der Zeit unter Ketamin. Im Prämedikationsblock wurde über 60 Reize gemittelt, daher ließen sich sinnvoll Standardabweichungen angeben. Die schwarzen Punkte stellen die Mittelwerte über 6 Reize im Postmedikationsblock dar. Am oberen Rand der Schaubilder ist die Narkosedauer gekennzeichnet.

Unter Medikation mit S(+)-Ketamin ist kein Effekt auf die schmerzevozierte Aktivität nachweisbar. Am anderen Versuchstag zeigte sich unter Einfluss von racemischem Ketamin eine anhaltende Quellstärkereduktion, welche gut mit der Narkosedauer im zeitlichen Einklang stand.

### 1. Versuchstag



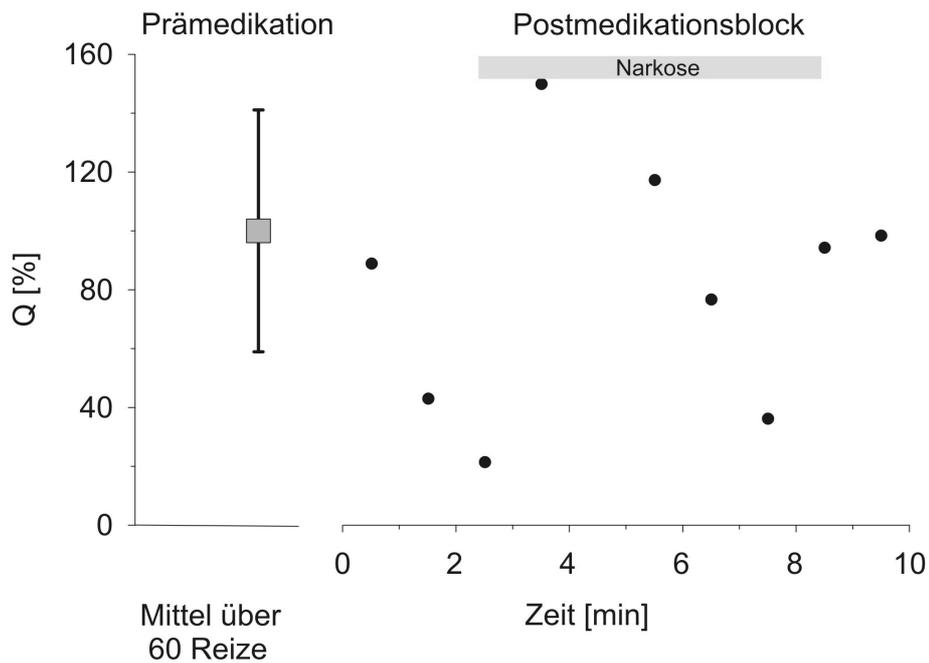
### 2. Versuchstag



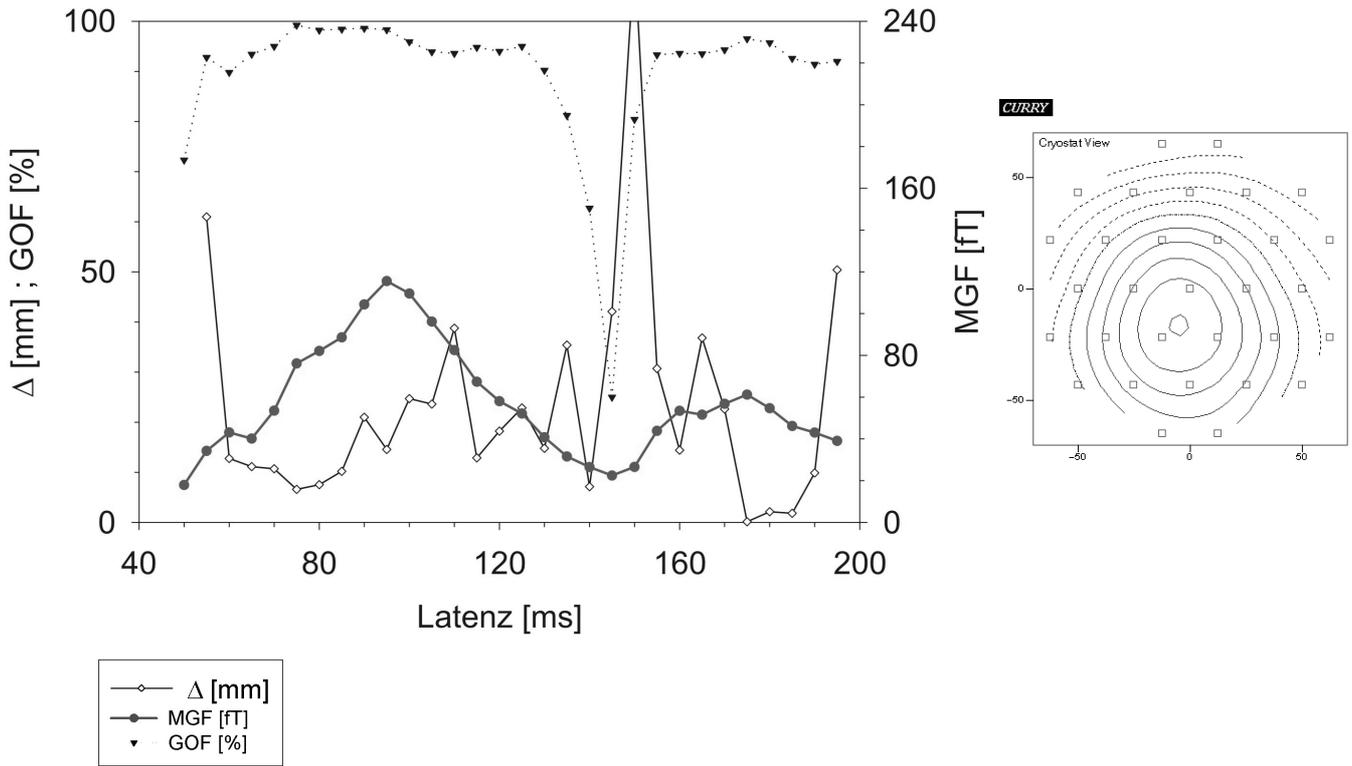
### Anhang 3a: Lokalisationen des Probanden PA

Dargestellt sind die Gütekriterien der Quellrekonstruktionen anhand des 4. Postmedikationsblockes am ersten Versuchstag und des Habituationsblockes der zweiten Sitzung. Es lagen gültige Lösungen vor in den Latenzbereichen von 120 – 130 ms, bzw. 115-125 ms. Die zugehörigen Quellen beider Rekonstruktionen waren medial der Inselregion lokalisiert.

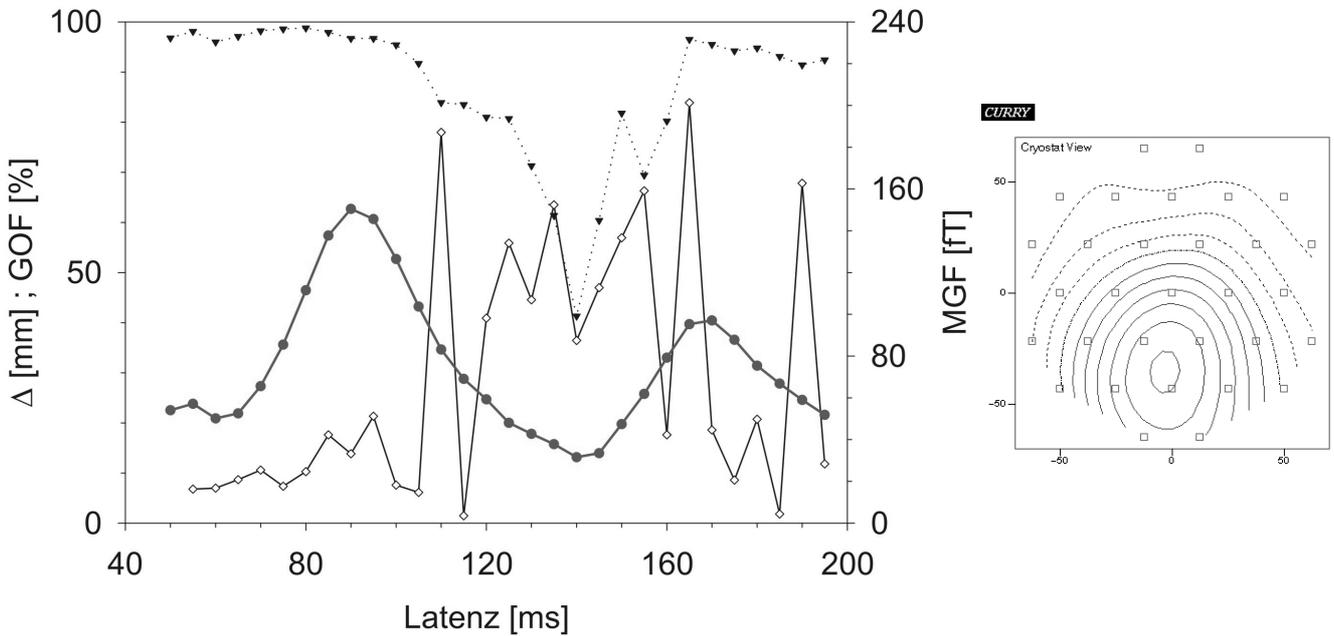
### S(+)-Ketamin



### 1. Versuchstag



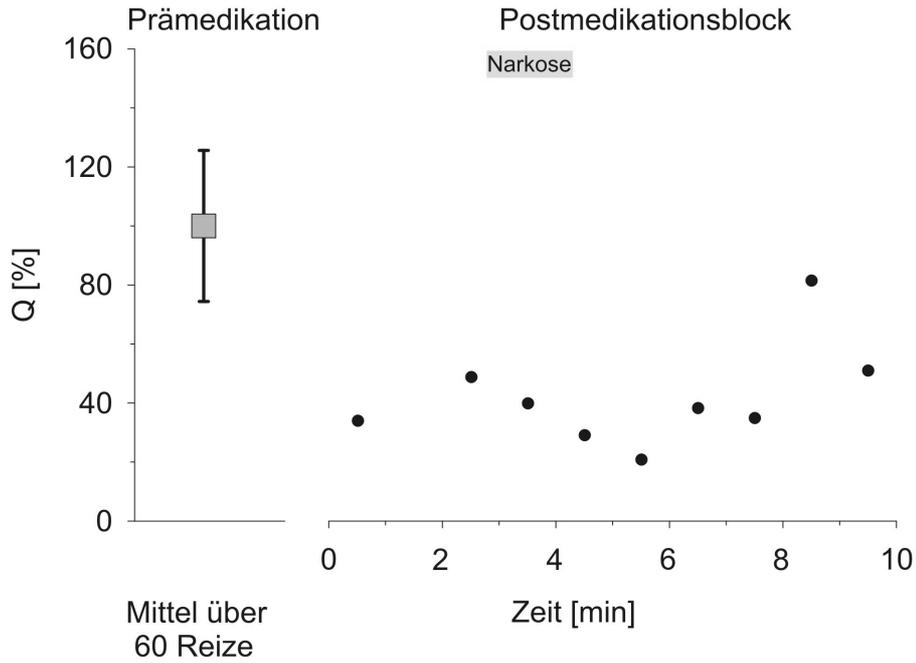
### 2. Versuchstag



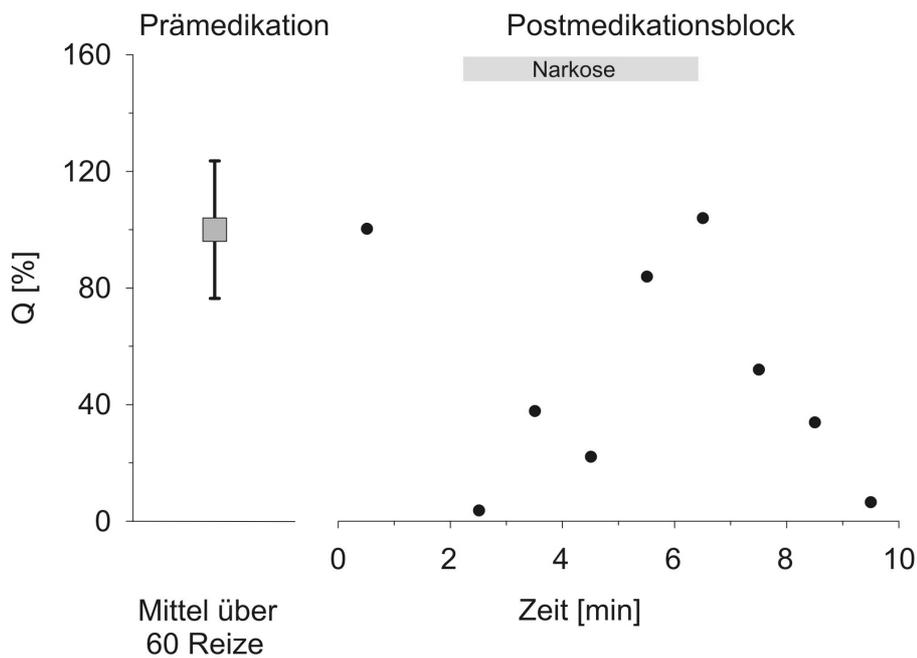
### Anhang 4a: Quellrekonstruktionen des Probanden PM

Dargestellt sind die Gütekriterien der Quellrekonstruktion anhand der Prämedikationsblöcke. Die MGF-Maxima nach einer Latenzzeit von 95ms waren sehr genau reproduziert. Die zugehörigen Feldkarten zeigten zum Zeitpunkt das MGF-Maximums unipolare Feldverteilungen. Gültige Lösungsdipole konnten an beiden Versuchstagen nicht extrahiert werden.

## S(+)-Ketamin



## Ketamin-Razemat

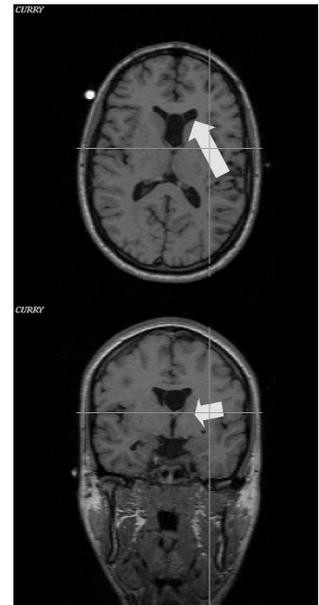
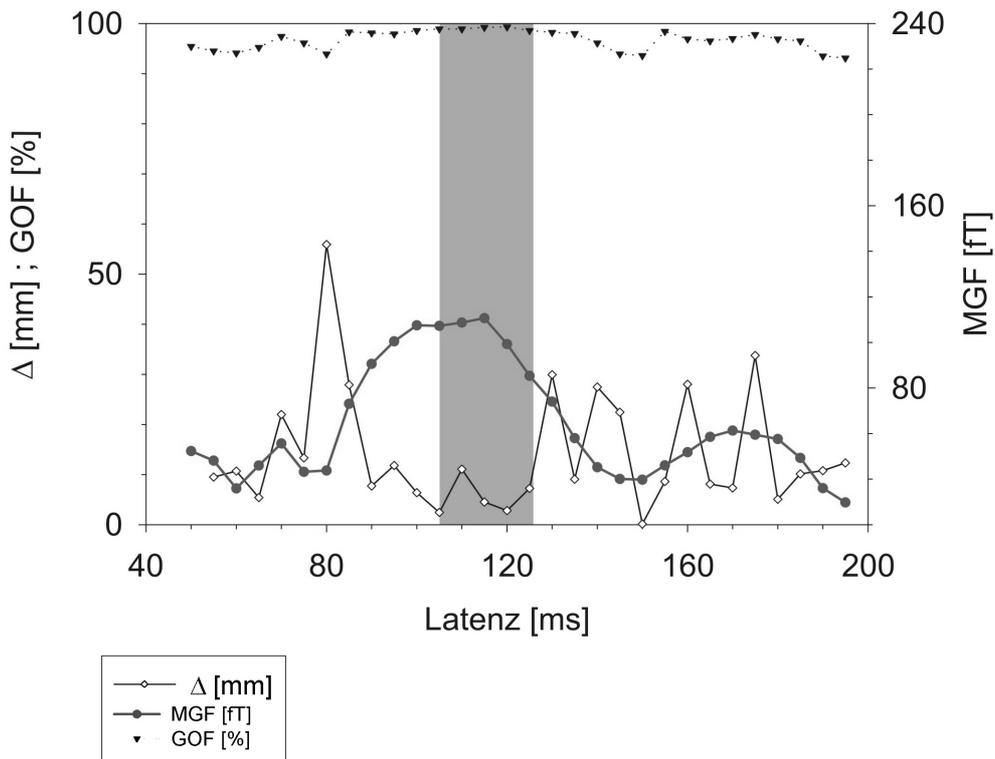


### Anhang 4b: Ketamineffekte bei Proband PM

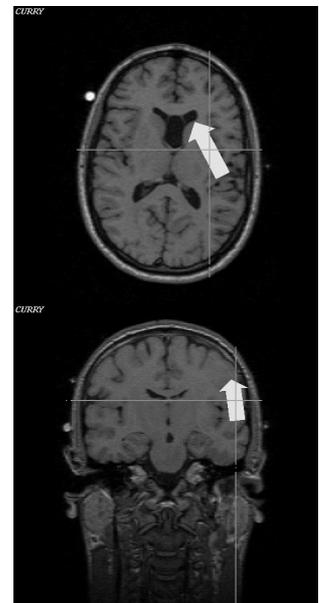
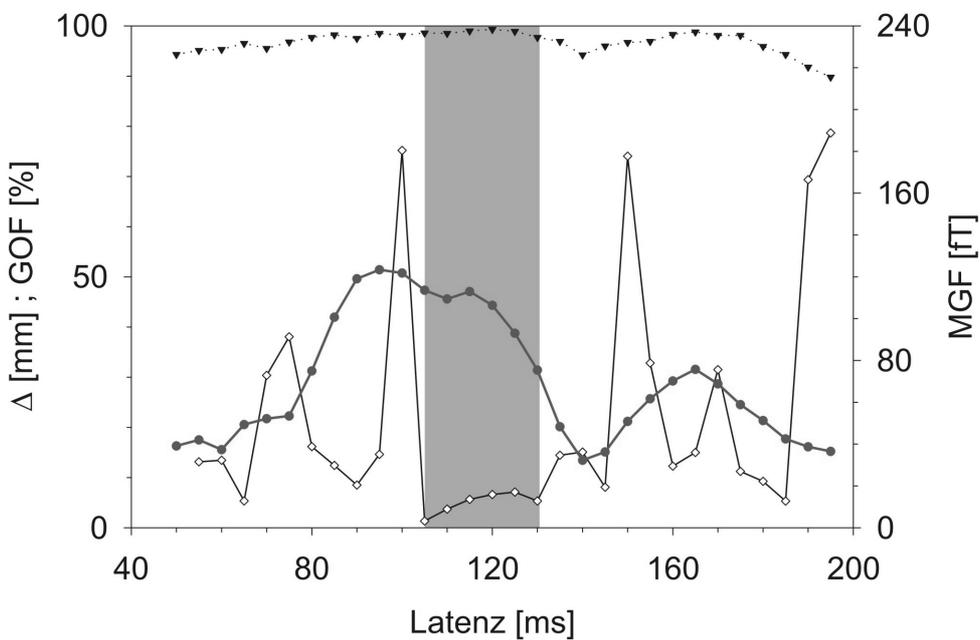
Dargestellt ist die Dipolstärke einer in SII fixierten Quelle als Funktion der Zeit unter Ketamin. Im Prämedikationsblock wurde über 60 Reize gemittelt, daher ließen sich sinnvoll Standardabweichungen angeben. Die schwarzen Punkte stellen die Mittelwerte über 6 Reize im Postmedikationsblock dar. Am oberen Rand der Schaubilder ist die Narkosedauer gekennzeichnet.

Unter S(+)-Ketamin zeigte sich eine Reduktion der schmerzevozierten Aktivität, gegen Ende des Blockes kehrte diese auf das Referenzniveau zurück. Unter Ketamin-Razemat konnten kurzzeitig reduzierte Aktivitäten beobachtet werden.

### 1. Versuchstag



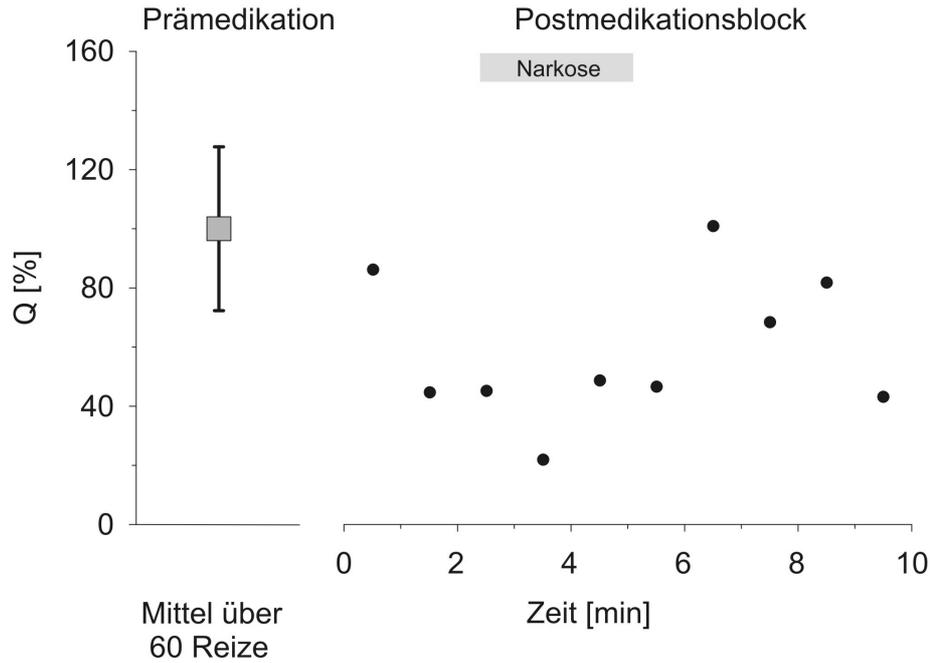
### 2. Versuchstag



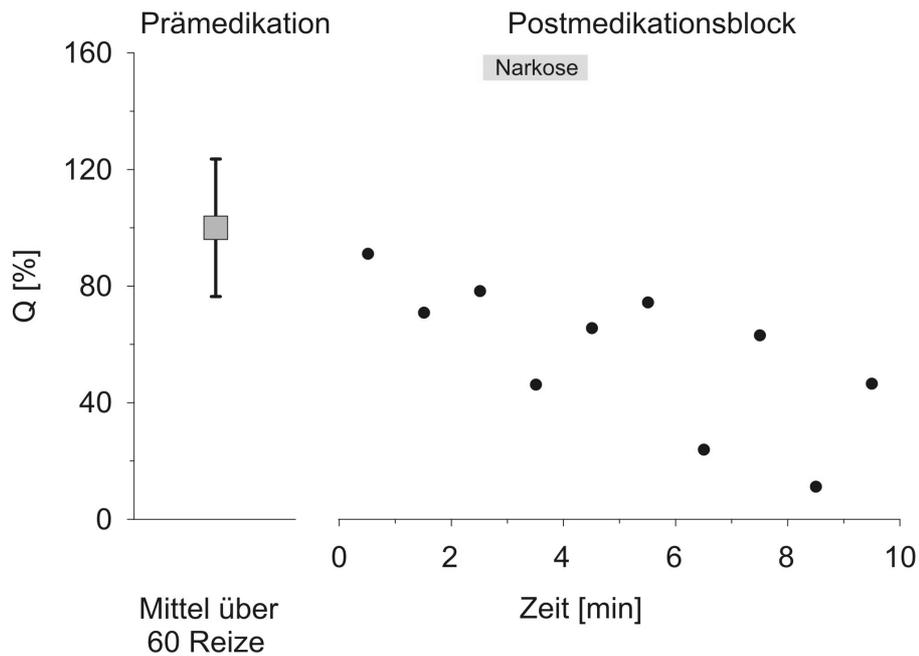
### Anhang 5a: Lokalisationen des Probanden SS

Dargestellt sind die Güteparameter der Quellrekonstruktionen anhand der Prämedikationsblöcke beider Messtage. Gültige Lösungsdipole lagen im Latenzbereich von 105 – 125 ms vor. Die Positionen der lokalisierten Quellen waren an beiden Messtagen etwas medial und frontal der Inselregion.

### S(+)-Ketamin



### Ketamin-Razemat



#### **Anhang 5b: Ketamineffekte bei Proband SS**

Dargestellt ist die Dipolstärke einer in SII fixierten Quelle als Funktion der Zeit unter Ketamin. Im Prämedikationsblock wurde über 60 Reize gemittelt, daher ließen sich sinnvoll Standardabweichungen angeben. Die schwarzen Punkte stellen die Mittelwerte über 6 Reize im Postmedikationsblock dar. Am oberen Rand der Schaubilder ist die Narkosedauer gekennzeichnet.

Unter S(+)-Ketamin war mit dem Beginn der Ketamininjektion (ab Minute 1) ein Rückgang der schmerzevozierten Aktivität zu erkennen, der für 5 Minuten anhielt und weitgehend mit der Narkosedauer in Einklang steht. Im Quellstärkeverlauf unter Einfluss mit Ketamin-Razemat war ein anhaltender Abwärtstrend zu erkennen, der Narkoseabschnitt ist hierin nicht abzugrenzen.

## **8. Danksagung**

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. Burkhard Bromm danke ich für die Bereitstellung des Themas, die ausführlichen Diskussionen und seine wertvollen Anregungen.

Den Mitarbeitern der Klinik für Anästhesiologie danke ich für die Erhebung und die freundliche Bereitstellung der Daten.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. Roger Zimmermann für die Einarbeitung in die elektronische Datenverarbeitung, seine kontinuierliche Unterstützung bei der Auswertung und seine Mithilfe bei der Darstellung der Ergebnisse.

Herrn PD Dr. E. Scharein danke ich für die hilfreiche Unterstützung bei statistischen Fragen.

Für die praktische Unterstützung bei der Auswertung möchte ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des MEG-Labors herzlich danken, insbesondere Frau Kriemhild Saha und Herrn Gerhard Steinmetz, für deren immer freundliche Zusammenarbeit und ihre über die Dissertation hinausgehende Unterstützung.

## 9. Lebenslauf

### Ulf Immo Titze

Geburtsdatum: 21. 09. 1975

Geburtsort: Schwäbisch Gmünd

Eltern: Barbara Titze, geb. Schikora, Lehrerin  
Kurt Titze, Lehrer

Familienstand: ledig

Schulbildung: 1982 – 1986 Grundschule in Sulzbach/Murr und Schwäbisch Gmünd  
1986 – 1995 Parlergymnasium, Schwäbisch Gmünd

Beruflicher Werdegang:

07/95-07/96	Zivildienst, Kath. Sozialstation, Schwäbisch Gmünd
10/96	Immatrikulation an der Universität Hamburg, Fachbereich Medizin
09/98	Ärztliche Vorprüfung
seit 1999	Doktorand in der Abt. f. Neurophysiologie des UKE bei Herrn Prof. Dr. Dr. B. Bromm, Thema: Quantitative MEG-Analyse der Effekte von Ketamin auf den sekun- där somatosensorischen Kortex.
09/99	1. Staatsexamen
04/02	2. Staatsexamen
04/02 - 04/03	Praktisches Jahr (Neurologie, Innere Medizin, Chirurgie)
05/03	3. Staatsexamen
11/03-11/04	AIP in der Abteilung für Immunologie an Universität Lübeck/Rheumaklinik Bad Bramstedt bei Herrn Prof. Dr. W. L. Gross
seit 11/04	Assistenzarzt im Institut für Pathologie der Universität Rostock bei Herrn Prof. Dr. H. Nizze

## **10. Eidesstattliche Versicherung**

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 oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.