

Neurologische Klinik und Poliklinik der  
Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Conrad)

**Dosisabhängiger Einfluss des  
NMDA-Antagonisten Ketamin auf die Schmerzwahrnehmung und –prozessierung**

Eine Untersuchung mittels  
funktioneller Magnet-Resonanz-Tomographie

Ralf Woltmann

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin  
der Technischen Universität München  
zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors für Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Dr. Th. R. Tölle
2. Univ.-Prof. Dr. B. Conrad

Die Dissertation wurde am 09.11.2005 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 08.02.2006 angenommen.

# **1 Einleitung**

## **1.1 Versuch einer Definition des Phänomens Schmerz**

## **1.2 Möglichkeiten der Charakterisierung von Schmerz**

## **1.3 Subjektive Schmerzmessung**

## **1.4 Das nozizeptive System**

### **1.4.1 Periphere Nozizeption und Weiterleitung auf spinaler Ebene**

### **1.4.2 Zerebrale Verarbeitung von Schmerzsignalen**

#### **1.4.2.1 Thalamus**

#### **1.4.2.2 Somatosensorischer Kortex**

#### **1.4.2.3 Cingulärer Kortex**

#### **1.4.2.4 Präfrontaler Kortex**

#### **1.4.2.5 Insulärer Kortex**

## **1.5 Ketamin**

### **1.5.1 Historisches**

### **1.5.2 Dissoziative Anästhesie**

### **1.5.3 Neuropharmakologische Wirkung**

### **1.5.4 Der NMDA-Rezeptor**

### **1.5.5 Klinische Anwendung**

## **1.6 Magnet-Resonanz-Tomografie (MRT)**

### **1.6.1 Grundlagen der Magnet-Resonanz-Tomografie (MRT)**

### **1.6.2 Die funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT)**

### **1.6.3 Aufbereitung und statistische Auswertung der Bilddatensätze**

## **1.7 Ziel der Studie**

# **2 Methodik**

## **2.1 Definition der Probanden**

## **2.2 Vitalparameter**

## **2.3 Medikation**

## **2.4 Schmerzstimulation, Schmerzschwellenbestimmung und Schmerzbeurteilung**

## **2.5 Der ABZ-Fragebogen**

## **2.6 Untersuchungsgerät**

## **2.7 Versuchsablauf**

### **2.7.1 Paradigma 1 – Schmerzhaftes Hitzereizung mit Placebo**

### **2.7.2 Paradigma 2, 3 und 4 – Schmerzhaftes Hitzereizung mit Ketamin**

## **2.8 Statistische Auswertung der MRT-Bilddatensätze**

2.8.1 Aufbereitung der fMRT-Daten

2.8.2 Gruppenanalyse

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Vitalparameter**

#### **3.2 Psychopathologische Veränderungen unter Einfluss von Ketamin**

3.2.1 Detaillierte Beschreibung eines einzelnen Probanden

3.2.2 Ergebnisse des ABZ-Fragebogens

#### **3.3 Schmerzbeurteilung auf der visuellen Analogskala**

#### **3.4 Ergebnisse der Bilddaten**

3.4.1 Schmerzaktivierungen unter Placebo-Bedingungen

3.4.2 Schmerzaktivierungen unter Ketamin

3.4.3 Regressionsanalyse

### **4 Diskussion**

#### **4.1 Dosisfindung und Veränderung der Schmerzempfindung**

#### **4.2 Veränderungen der Vitalparameter**

#### **4.3 Psychomimetische Veränderungen**

#### **4.4 Diskussion des Hitzeschmerzmodells**

#### **4.5 Diskussion der fMRT-Daten**

4.5.1 Schmerzspezifische Aktivierungen unter Placebobedingungen

4.5.1.1 Thalamus

4.5.1.2 Primär somatosensorischer Kortex

4.5.1.3 Insulärer Kortex

4.5.1.4 Präfrontaler Kortex

4.5.2 Schmerzspezifische Aktivierungen unter Einfluss von Ketamin

4.5.3 Regressionsanalyse

### **5 Zusammenfassung**

### **6 Literaturverzeichnis**

### **7 Danksagung**

### **8 Lebenslauf**

## Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 Schmerzkomponenten
- Abb. 2 VAS-Skala
- Abb. 3 Schmerzbahnen
- Abb. 4 Schmerzverarbeitende Strukturen
- Abb. 5 Strukturformel von Ketamin
- Abb. 6 Der NMDA-Rezeptor
- Abb. 7 Signalgewinnung durch Hochfrequenzimpulse
- Abb. 8 Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) Effect
- Abb. 9 Statistical parametric map
- Abb. 10 Platzierung der Thermode
- Abb. 11 MRT-Gerät
- Abb. 12 Versuchsablauf
- Abb. 13 Veränderung des Blutdrucks unter Ketamin
- Abb. 14 Ergebnisse des ABZ-Fragebogens
- Abb. 15 Schmerzintensität und –unangenehmheit unter Ketamin
- Abb. 16 Veränderung der Schmerzaktivierung unter Einfluss von Ketamin
- Abb. 17 Veränderung der Schmerzaktivierung unter Einfluss von Ketamin -  
Regressionsanalyse
- Abb. 18 Abnahme der BOLD-Signale in verschiedenen Regions of interest -  
Regressionsanalyse

### **Tabellenverzeichnis**

Tab. 1	Hauptindikationen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen von Ketamin
Tab. 2	Veränderung der Vitalparameter unter Ketamin
Tab. 3	Ergebnisse des ABZ-Fragebogens
Tab. 4	Schmerzaktivierungen unter Placezo-Bedingungen
Tab. 5	Schmerzaktivierungen unter Ketamin in geringer Dosis
Tab. 6	Schmerzaktivierungen unter Ketamin in mittlerer Dosis
Tab. 7	Schmerzaktivierungen unter Ketamin in höherer Dosis
Tab. 8	Ergebnisse von Bildgebungsstudien mit Hitzestimulation

**Abkürzungsverzeichnis**

ABZ	Außergewöhnliche Bewusstseinszustände
ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
ADP	Adenosindiphosphat
AIA	Angstvolle Ichauflösung
ASC	Altered State of Consciousness
ATP	Adenosintriphosphat
AVE	Auditive Veränderungen
BA	Brodmann Areal
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
EEG	Elektroenzephalographie
EPI	Echo Planar Imaging
FOV	Field of View
FA	Flip Angle
fMRT	funktionelle Magnet-Resonanz Tomographie
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
IASP	International Association for the Study of Pain
IC	Insulärer Kortex
MRT	Magnet-Resonanz Tomographie
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NRM	Nucleus raphe magnus
OSE	Ozeanische Selbstentgrenzung
PAG	Periaquäduktales Grau
PCC	Posteriorer cingulärer Kortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluss
rCBV	regionales zerebrales Blutvolumen
ROI	Region of interest
S1	Primär somatosensorischer Kortex
S2	Sekundär somatosensorischer Kortex
SD	Standardabweichung

SEM	Standardfehler
TR	Time of Repetition
TE	Time to Echo
SPM	Statistical Parametric Mapping
VAS	Visuelle Analogskala
VIR	Vigilanzreduktion
VUS	Visionäre Umstrukturierung

# 1 Einleitung

## 1.1 Versuch einer Definition des Phänomens Schmerz

„Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird.“ Auf diese Definition hat sich eine Kommission der „Internationalen Vereinigung zum Studium des Schmerzes“ (IASP) geeinigt (1979; Pain(6): 249-252). Sie benennt mit wenigen Worten die wesentlichen Aspekte eines äußerst komplexen Phänomens: Zum einen wird neben der sensorischen Komponente, der reinen Sinnesempfindung, auch die emotionale, als unangenehm erlebte Komponente der Schmerzwahrnehmung, berücksichtigt. Die Tatsache, dass die Sinnesempfindung Schmerz hier in einem Atemzug mit einem unangenehmen Gefühlserlebnis genannt wird, darf jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, dass beide Komponenten im Rahmen ein und desselben Schmerzerlebnisses vollkommen unterschiedlich erlebt und bewertet werden können (Schmidt et al. 1982).

Des Weiteren wird der subjektive Aspekt der Schmerzempfindung beschrieben. Die Intensität der Schmerzwahrnehmung muss nicht mit dem Ausmaß der zugrunde liegenden Läsion korrelieren, ein objektivierbarer Schmerzreiz kann sogar durchaus fehlen. Wichtig ist lediglich die subjektive Wahrnehmung. Dieser Aspekt spricht insbesondere das Leiden derjenigen chronischen Schmerzpatienten an, bei welchen keine ausreichende organpathologische Schädigung gefunden werden kann (Binzer et al. 2003).

Zur Behandlung des komplexen Phänomens Schmerz stehen heute neben physikalischen Maßnahmen wie Massagen oder Wärme- und Kälteanwendungen, der Akupunktur, psychologischen Verfahren, wie Psychotherapie oder Hypnose, sowie operativen Eingriffen verschiedene medikamentöse Ansätze zur Verfügung. Auf der anderen Seite bieten diese Maßnahmen insbesondere für die Behandlung chronischer Schmerzpatienten nach wie vor oft keine befriedigenden Lösungen. Zur Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten bietet ein besseres Verständnis der zentralen Schmerzverarbeitung eine wertvolle Grundlage. Hierfür hat die Entwicklung moderner bildgebender Verfahren eine wichtige Voraussetzung geschaffen.

## 1.2 Möglichkeiten der Charakterisierung von Schmerz

In der genannten Definition werden zwar wesentliche Aspekte des Schmerzerlebnisses, aber längst nicht alle Besonderheiten beschrieben. Nach der Dauer kann man akute von



chronischen Schmerzen unterscheiden. Akute Schmerzen haben meist eine Warnfunktion. Der Schmerz lässt sich in der Regel lokalisieren und nach Entfernung des Stimulus klingen die Beschwerden meist rasch wieder ab. Im Gegensatz dazu sind chronische oder chronisch-rezidivierende Schmerzen entweder auf eine dauerhafte Schädigung zurückzuführen oder die Beschwerden dauern auch nach Beseitigung der auslösenden Ursache weiter an, so dass man von einer Verselbständigung der Schmerzsymptome und von einem eigenständigen Krankheitsbild sprechen kann. Nicht selten lässt sich für chronische Schmerzen auch keine ausreichende organische Ursache finden.

Des Weiteren kann man in Abhängigkeit von der Lokalisation des Schmerzreizes sog. somatische von viszerale Schmerzen unterscheiden. Somatische Schmerzen gehen entweder von der Haut (Oberflächenschmerz) oder von Bindegewebe, Knochen, Muskulatur aus (Tiefenschmerz). Im Gegensatz zum Tiefenschmerz lässt sich der Oberflächenschmerz meist exakter beschreiben und lokalisieren. Viszerale Schmerzen haben ihre Ursache in einer Schädigung innerer Organe (Koliken, Angina pectoris etc.).

Bei der Schmerzwahrnehmung handelt es sich um ein mehrdimensionales Erlebnis, an dem mehrere Komponenten beteiligt sind (Melzack et al. 1968):

Die **sensorisch-diskriminative** Komponente ordnet einen Reiz in Abhängigkeit von der individuellen Schmerzschwelle eines jeden Menschen als schmerzhaft oder nicht schmerzhaft ein. Sie beschreibt mehrere Qualitäten der Sinnesempfindung Schmerz, wie Lokalisation, Zeitpunkt, Intensität und Charakter (stechend, brennend, stumpf etc.).

Im Unterschied zu anderen Sinnesempfindungen löst das Schmerzerlebnis fast immer unangenehme Gefühle aus. Dieser Aspekt der Schmerzempfindung wird als **affektiv-emotionale** Schmerzkomponente bezeichnet. Seine Bewertung ist von den äußeren Umständen sowie der Stimmungslage abhängig.

Über das autonome Nervensystem führt ein Schmerzreiz zu verschiedenen messbaren und zum Teil auch sichtbaren Veränderungen:

Über eine Gefäßdilatation kommt es zu einer Rötung des gereizten Hautareals, vasovagale oder adrenerge Reaktionen können zu Veränderungen der Vitalparameter wie Herzfrequenz, Blutdruck und Atmung führen, viszerale Schmerzen können Begleitreaktionen wie Erbrechen oder Schweißausbrüche auslösen. All diese Veränderungen werden als **vegetative Schmerzkomponente** bezeichnet.

Schmerzreize können zum Teil reflektorische zum Teil auch komplexere motorische Mechanismen auslösen. Im Rahmen eines Schutzreflexes führt dies zu einem raschen Wegziehen des betroffenen Körperteils von der Schmerzquelle. Bei Tiefenschmerz oder

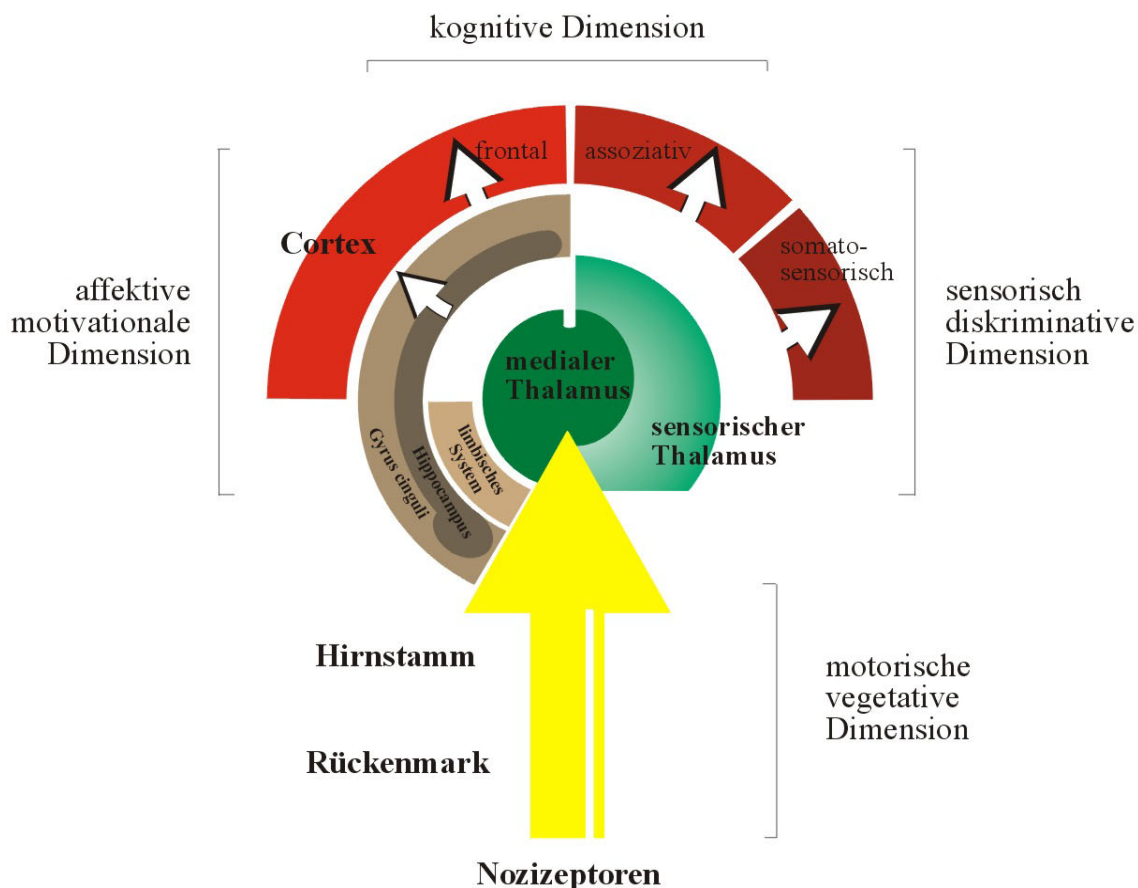
viszerale Schmerzen kann diese **motorische Schmerzkomponente** zu muskulären Verspannungen bzw. Kontraktionen der Muskulatur von Hohlorganen führen.

Die genannten Komponenten der Schmerzverarbeitung führen zu einer kognitiven Bewertung des Schmerzerlebnisses und werden zum Teil wiederum von dieser **kognitiven Schmerzkomponente** beeinflusst (s. Abb. 1). Diese Bewertung hängt sowohl von der Erfahrung und Verarbeitung bisher erlebter, vergleichbarer Schmerzereignisse ab, als auch von einer Reihe psychischer, sozialer und ethnischer Faktoren:

Aktuelle Stress- und Belastungssituationen können sowohl zu einer eher ignorierenden als auch zu einer aggravierenden Bewertung von Schmerzen führen, aber auch ethnische Herkunft, Geschlecht und Erziehung prägen die Bewertung und die Verarbeitung von Schmerzerlebnissen.

Die **psychomotorische Komponente** beschreibt schließlich den Ausdruck der empfundenen Schmerzen durch Mimik und Gestik sowie die Äußerungen in Zusammenhang mit dem Schmerzerlebnis wie Wehklagen, Jammern, Bedürfnis nach Zuwendung, Verlangen nach Medikamenten. Sie ist in starkem Maße vom persönlichen Charakter des Betroffenen abhängig.

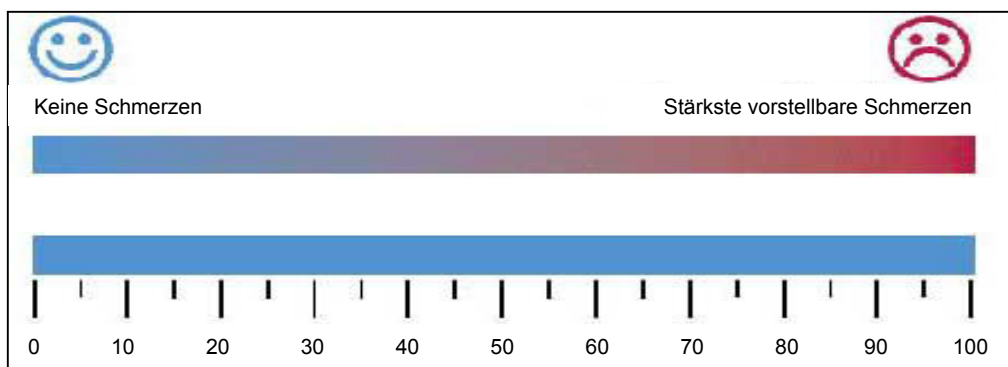
**Abb. 1 – Schmerzkomponenten**



### 1.3 Subjektive Schmerzmessung

Die Schmerzschwelle beschreibt diejenige Intensität, ab welcher ein Reiz als schmerzhaft empfunden wird. Sie kann individuell sehr unterschiedlich sein. Zur Messung subjektiv empfundener Schmerzen (subjektive Algesimetrie) werden klinisch sowohl Fragebögen wie der McGill-Pain-Questionnaire oder der Kieler Schmerzfragebogen, als auch Verhältnisschätzmethoden eingesetzt (Göbel 1992). Mit den genannten Schmerzfragebögen können alle Komponenten der Schmerzempfindung erfasst werden. Zur subjektiven Algesimetrie im experimentellen Bereich hat sich die visuelle Analogskala (VAS) etabliert. Der Proband trägt hier den empfundenen Schmerz auf einer Skala von 0 (nicht schmerzhaft) bis 100 (maximal vorstellbarer Schmerz) ein. Mit diesem Verfahren kann sowohl die Intensität (sensorisch-diskriminative Komponente) als auch die Unangenehmheit (affektiv-emotionale Komponente) des Schmerzerlebnisses quantifiziert werden.

**Abb. 2 – VAS-Skala**



### 1.4 Das nozizeptive System

#### 1.4.1 Periphere Nozizeption und Weiterleitung auf spinaler Ebene

Nach der Spezifitätstheorie verfügt der menschliche Organismus über spezielle Sinnesrezeptoren, welche nur durch noxische, also gewebeschädigende oder gewebebedrohende Reize aktiviert werden können. Es handelt sich dabei um sensorische Nervenendigungen afferenter Fasern, welche in Haut, Muskeln, Knochen, Gelenken und inneren Organen vorkommen. Sie werden als Nozizeptoren bezeichnet. Nozizeptoren reagieren meist auf mechanische, thermische und chemische Reize, sie sind also polymodal. Diejenigen neuronalen Strukturen, welche über diese Rezeptoren aktiviert werden, bilden das

nozizeptive System. Die Aufnahme, Weiterleitung und zentralnervöse Verarbeitung noxischer Reize wird demnach als Nozizeption bezeichnet.

Durch einen Transduktionsprozess werden noxische Signale in sog. Rezeptorpotentiale umgewandelt, aus welchen im Rahmen einer anschließenden Transformation Aktionspotentiale generiert werden. Die Schwelle der Nozizeptoren für noxische Reize kann durch Entzündungsmediatoren gesenkt werden, die Nozizeptoren werden sensibilisiert, so dass auch ursprünglich nicht nozizeptive Reize Schmerzempfindungen auslösen können. Diese Sensibilisierung spielt bei Hyperalgesien, welche bei neuropathischen Schmerzen auftreten können, eine wichtige Rolle.

Die eintreffenden noxischen Signale werden über schnelle, markhaltige sog. Gruppe III- oder A $\delta$ -Fasern oder langsamere, marklose sog. Gruppe IV- oder C-Fasern weitergeleitet.

Auf spinaler Ebene enden die afferenten Fasern der Nozizeptoren an den Neuronen des Hinterhorns. Auf dieser Ebene können über sog. Interneurone vegetative Reaktionen wie Aktivierung der Schweißdrüsen, Umverteilung der Durchblutung zu Gunsten der Skelettmuskulatur und zu Lasten der Haut und des Magen-Darm-Traktes sowie motorische Reaktionen im Sinne von Schutzreflexen generiert werden.

Über descendierende Bahnen, welche aus den supraspinal gelegenen Kerngebieten des periaquäduktalen Graus (PAG) sowie des Nucleus raphe magnus (NRM) stammen, können die im spinalen Hinterhorn eintreffenden, nozizeptiven Afferenzen inhibitorisch moduliert werden (Price 1988; Sandkühler 1996).

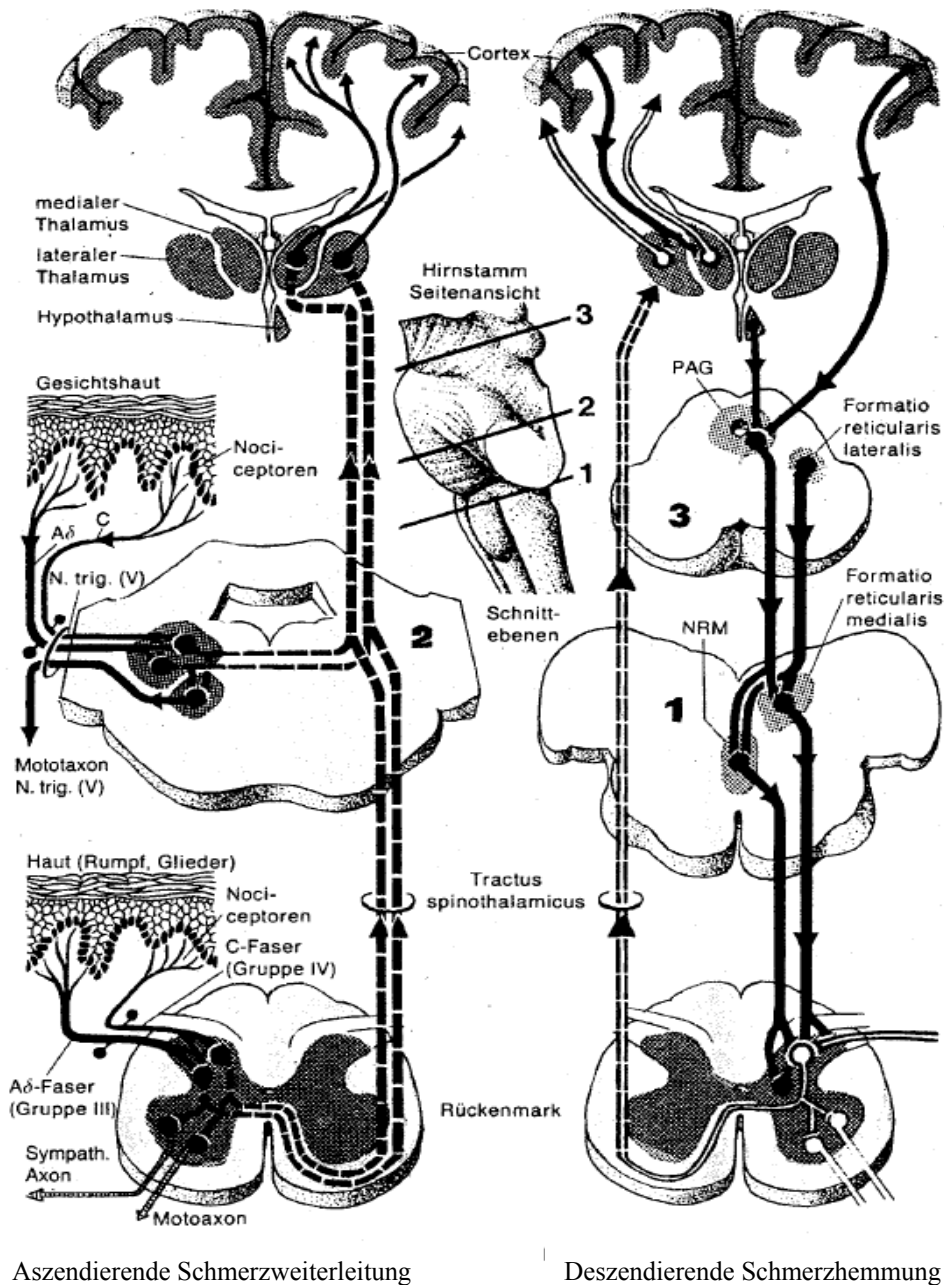
Die Afferenzen des 2. Neurons verlassen das Hinterhorn, kreuzen auf die kontralaterale Seite des Rückenmarks und ziehen in den ventral gelegenen Vorderseitenstrangbahnen, dem sog. Tractus spinothalamicus in Richtung Thalamus, wo sie nach Aufnahme der nozizeptiven Afferenzen des 5. Hirnnervs in die Neurone der Thalamuskern münden.

Lateral gelegene Thalamuskern projizieren in die sensorischen Kortexareale SI und SII. Dieses sog. laterale Schmerzsystem wird mit der Verarbeitung sensorisch-diskriminativer Funktionen assoziiert.

Die medialen Kernanteile des Thalamus projizieren überwiegend in limbische Strukturen, wie den cingulären Kortex. Diesem medialen System wird eine entscheidende Rolle bei der affektiv-emotionalen Verarbeitung von Schmerzsignalen zugeschrieben (Jones et al. 1996). Opiatrezeptoren, welche über ein endogenes Opioidsystem sowie über exogen verabreichte Opiate bekanntermaßen wesentlich zu einer Schmerzmodulation beitragen können, werden überwiegend im medialen System angetroffen (Jones et al. 1991; Zubieta et al. 2001).

Auf die zerebralen Strukturen, welche an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind, soll im Folgenden näher eingegangen werden.

Abb. 3 – Schmerzbahnen (Wörz 2001)



### 1.4.2 Zerebrale Verarbeitung von Schmerzsignalen

Die Vorstellung einer zentralen Struktur, welche im Sinne eines spezifischen „Schmerzzentrums“ für die Verarbeitung von Schmerzreizen auf zerebraler Ebene verantwortlich ist, wurde bereits durch die Ergebnisse verschiedener früherer Studien verworfen. Elektrische Stimulationsversuche am menschlichen Gehirn sowie die klinische

Beobachtung und post mortem Untersuchungen von Schmerzpatienten mit umschriebenen zerebralen Infarkten oder neurochirurgischen Eingriffen legten bereits die Vermutung nahe, dass es sich vielmehr um ein multilokuläres, neuronales Netzwerk handelt, dessen Schädigung bzw. Stimulation die Schmerzverarbeitung und –empfindung in unterschiedlicher Weise beeinträchtigt (Penfield et al 1937; Ploner et al 1998).

Erst die technischen Fortschritte im Bereich der bildgebenden Diagnostik und insbesondere der Einsatz der funktionellen Magnet-Resonanz-Tomografie (MRT) sowie der Positronen-Emissions-Tomografie (PET) haben jedoch eine größere Anzahl von Untersuchungen ermöglicht und somit zu einem umfassenderen Verständnis der neuronalen Mechanismen der zentralen Schmerzverarbeitung sowie zur Identifikation der daran beteiligten zerebralen Strukturen beigetragen.

Die wesentlichen schmerzverarbeitenden Hirnstrukturen und deren Funktion soll im Folgenden näher beschrieben werden.

#### **1.4.2.1 Thalamus**

Der Thalamus bildet einen eiförmigen Komplex von über 100 Einzelkernen, welcher auf beiden Seiten des 3. Ventrikels gelegen ist. Die Kerngebiete werden durch Lamellen weißer Substanz von einander getrennt. Funktionell stellt der Thalamus die zentrale Schaltstelle für die Verarbeitung nicht nur nozizeptiver Reize, sondern sämtlicher sensorischer Impulse dar. Diese werden in den Thalamus somatotop projiziert, d. h. einzelne Neurone werden jeweils über die Stimulation umschriebener Körperareale aktiviert.

Für die Schmerzverarbeitung sind die spezifischen sensorischen Thalamuskern und insbesondere die Nuclei ventrales posteriores (VP) von besonderer Bedeutung. Seine lateralen Anteile projizieren wiederum somatotop in den somatosensorischen Kortex (SI und SII). Diesem lateralen System wird die Diskrimination von Schmerzreizen nach Intensität, Charakter und Lokalisation zugeschrieben (sensorisch-diskriminative Komponente). Die medialen Kernanteile projizieren in limbische Gebiete wie den cingulären und den insulären Kortex. Dieses mediale System ist für die affektiv-emotionale Komponente der Schmerzverarbeitung verantwortlich (Dong et al. 1978).

Bei Schädigungen des Thalamus (Thalamussyndrom) treten unter anderem schwer therapierbare Dauerschmerzen auf, welche sich bei emotionaler Erregung verstärken.

Schmerzaktivierungen im Thalamus konnten im Rahmen von MRT- und PET-Studien sowohl auf der kontralateralen Seite, aber auch bilateral und ipsilateral dargestellt werden (Wiech et al. 2001).

### 1.4.2.2 Somatosensorischer Kortex

Der primär somatosensorische Kortex ist im Gyrus postcentralis des Parietallappens lokalisiert (Brodmann-Area 1, 2 und 3). Durch seine somatotopische Gliederung, ähnlich wie im somatomotorischen Kortex, wird die genaue Lokalisation von Schmerzreizen gewährleistet. Seine schmerzspezifische Funktion liegt aber nicht nur in der Lokalisation, sondern auch in der Registrierung von Dauer, Art und Intensität der eingehenden Impulse (sensorisch-diskriminative Komponente) (Hudson 2000). Läsionen im Bereich des Gyrus postcentralis haben meist einen Verlust der sensorisch-diskriminativen Wahrnehmung in einem bestimmten Bereich zur Folge, wobei die Beeinträchtigung der Schmerzwahrnehmung oft am wenigsten ausgeprägt ist.

Bei der klinischen Untersuchung eines Patienten mit einer umschriebenen ischämischen Läsion im Bereich des somatosensorischen Kortex konnte eine Störung der Schmerzempfindung und -diskrimination bei erhaltener affektiver Schmerzkomponente beschrieben werden (Ploner et al. 1999). Bildgebungsstudien zeigen hinsichtlich des somatosensorischen Kortex heterogene Ergebnisse. Bushnell et al. führen dies auf den Einfluss kognitiver Faktoren wie Aufmerksamkeit und frühere Schmerzerfahrungen, auf die präzise somatotopische Gliederung, welche zum Teil Aktivierungen in sehr kleinen Bereichen zur Folge haben kann, sowie auf die unterschiedlichen Versuchsparadigmen der einzelnen Studien zurück (Bushnell et al. 1999).

Der sekundär somatosensorische Kortex (SII) ist im parietalen Operkulum oberhalb der Sylvischen Fissur lokalisiert. Als Operkula werden diejenigen Anteile des Frontal-, Parietal- und Temporallappen bezeichnet, welche die Insula im Bereich des Sulcus centralis bedecken. Makroskopisch lässt sich S II nur schwer von dem insulären Kortex differenzieren, so dass im Rahmen von Bildgebungsstudien Aktivierungen im Bereich von S II häufig zusammen mit Aktivierungen der posterioren Insula beschrieben werden. Die schmerzspezifische Bedeutung von S II erscheint weniger eindeutig als die des primär somatosensorischen Kortex. Greenspan und Winfield beschreiben eine höhere Schmerzschwelle für nozizeptive Reize im Bereich der kontralateralen Hand bei einem Patienten mit einem Tumor im Bereich des parietalen Operkulum bzw. der posterioren Insula, welche sich nach operativer Therapie wieder zurück gebildet hat (Greenspan et Winfield 1992). Untersuchungen an Primaten sowie MEG-Untersuchungen deuten darauf hin, dass SII weniger als SI an der Lokalisation und Diskrimination nozizeptiver Reize beteiligt ist (Dong et al. 1994; Timmermann et al. 2001). Möglicherweise scheint ihm eher eine Funktion bei der Wiedererkennung bzw. bei der Erinnerung an schmerzhaftere Ereignisse zuzukommen (Ploner et al. 1999; Schnitzler et al.

2000; Timmermann et al. 2001). In Bildgebungsstudien werden häufig keine bzw. heterogene Veränderungen der Aktivität von SII beschrieben (Hudson 2000).

### **1.4.2.3 Anteriorer cingulärer Kortex (ACC)**

Der cinguläre Kortex bildet einen schmalen Gürtel oberhalb des Corpus callosum. Unter funktionellen Gesichtspunkten wird er dem limbischen System zugerechnet. Anatomisch unterscheidet man einen anterioren (ACC) und einen posterioren Anteil (PCC).

In zahlreichen Studien konnte eine Beteiligung des ACC sowohl bei der Bewältigung sensorischer, motorischer und kognitiver Leistungen als auch bei der Koordination von Emotion und Motivation gezeigt werden (Bush et al. 2000; Paus et al 1993). Schädigungen des Gyrus cinguli führen dementsprechend zu gravierenden Persönlichkeitsveränderungen mit motorischen Störungen im Sinne einer Akinesie sowie psychomotorischen Störungen, welche sich in Form von Antriebslosigkeit und Gleichgültigkeit äußern. Deshalb wurde früher zur Therapie schwerster therapierefraktärer Angst- oder Aggressionszustände der Gyrus cinguli operativ entfernt (Cingulektomie) (Wilson and Chang 1974).

Der ACC hat Verbindungen zu den Amygdala, welchen eine wichtige Funktion bei der Speicherung emotionaler Erfahrungen zugeschrieben wird. Beide Strukturen könnten somit an der Entstehung eines emotionalen Gedächtnisses beteiligt sein (Schnitzler et al 2000).

Noxische Impulse erhält der ACC überwiegend aus den medialen Anteilen des Nucleus ventralis des Thalamus (Vogt et al. 1979).

Die klinische Beobachtung von Cingulektomie-Patienten oder von Patienten mit ischämischen Läsionen im Bereich des ACC deuten darauf hin, dass dieser eine entscheidende Struktur für die emotional-affektive Komponente der Schmerzverarbeitung darstellt. Diese Hypothese wurde durch eine Vielzahl von Bildgebungsstudien bestätigt. (Casey et al. 1994; Rainville et al. 1997; Tölle et al. 1999).

Es gibt jedoch auch Hinweise, welche für eine funktionelle Beteiligung des ACC an der Diskrimination der Reizintensität sprechen (Coghill et al 1999; Büchel et al 2002). Im Rahmen einer MRT-Studie konnten Büchel et al. mit Hilfe eines Paradigmas mit 4 unterschiedlichen Reizintensitäten eine Korrelation zwischen der Intensität des Stimulus und einer Veränderung der Aktivität in verschiedenen Bereichen des ACC zeigen. Tölle et al. lokalisieren die Codierung für die Schmerzintensität im Rahmen einer PET-Studie mit unterschiedlichen Stimulusintensitäten eher im PCC (Tölle et al. 1999).

Ebenso scheint der ACC eine entscheidende Rolle bei der Schmerzmodulation zu spielen. Rainville et al. verwendeten Hypnosetechniken um selektiv die Unangenehmheit von



schmerzhaften Hitzereizen zu verändern ohne dabei die empfundene Schmerzintensität zu beeinflussen. In den durchgeführten PET-Aufnahmen konnten sie, korrelierend mit der veränderten Unangenehmheit der Schmerzempfindung, auch eine Veränderung der Aktivität im ACC nachweisen. In anderen Strukturen, insbesondere SI kam es dabei zu keinen Aktivitätsänderungen.

Aber auch bei der Schmerzmodulation durch Analgetika oder durch das endogene Opiatsystem scheint der ACC entscheidend beteiligt zu sein (Nemoto et al. 2003; Zubieta et al. 2001).

#### **1.4.2.4 Präfrontaler Kortex**

Unter dem präfrontalen Kortex werden die neokortikalen Anteile des Frontalhirns rostral des prämotorischen Kortex bis zum Frontalpol zusammengefasst. Ihm wird eine Schlüsselrolle für das Arbeitsgedächtnis (working memory), aber auch eine Beteiligung an höheren psychischen und geistigen Leistungen zugeschrieben. So scheint er eine entscheidende Rolle bei der kognitiven Bewertung des Schmerzerlebens zu besitzen. Seine anatomische Größe sowie die Tatsache, dass er Verbindungen zu vielen kortikalen und subkortikalen Strukturen besitzt, machen es jedoch schwierig Rückschlüsse über seine genauen funktionellen Eigenschaften bei der Schmerzverarbeitung zu ziehen (Hudson 2000).

So liefern Aktivierungsstudien mittels MRT und PET für diese Region sehr unterschiedlich Ergebnisse.

Der orbitofrontale Anteil dieser Region wird mit der selektiven Aufmerksamkeit auf nozizeptive Impulse assoziiert. Eine Schmerzmodulation durch Ablenkung und Aufmerksamkeit führt zu einer vermehrten Aktivierung in diesem Bereich (Valet et al. 2004).

Pathologische Veränderungen im präfrontalen Kortex scheinen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung chronischer neuropathischer Schmerzen zu spielen (Witting et al. 2001; Casey et al. 2003). Die im Rahmen dieser Erkrankungen häufig auftretende Allodynie kann durch den Wirkstoff Capsaicin künstlich induziert werden. Auch nicht noxische Reize können dann zu Schmerzempfindungen führen. Casey et al. konnten bei einer experimentellen Allodynie Aktivitätsänderungen im präfrontalen Kortex nachweisen, welche sich von Aktivitätsänderungen unter gewöhnlicher Schmerzstimulation unterscheiden (Casey et al. 2003).

### 1.4.2.5 Insulärer Kortex

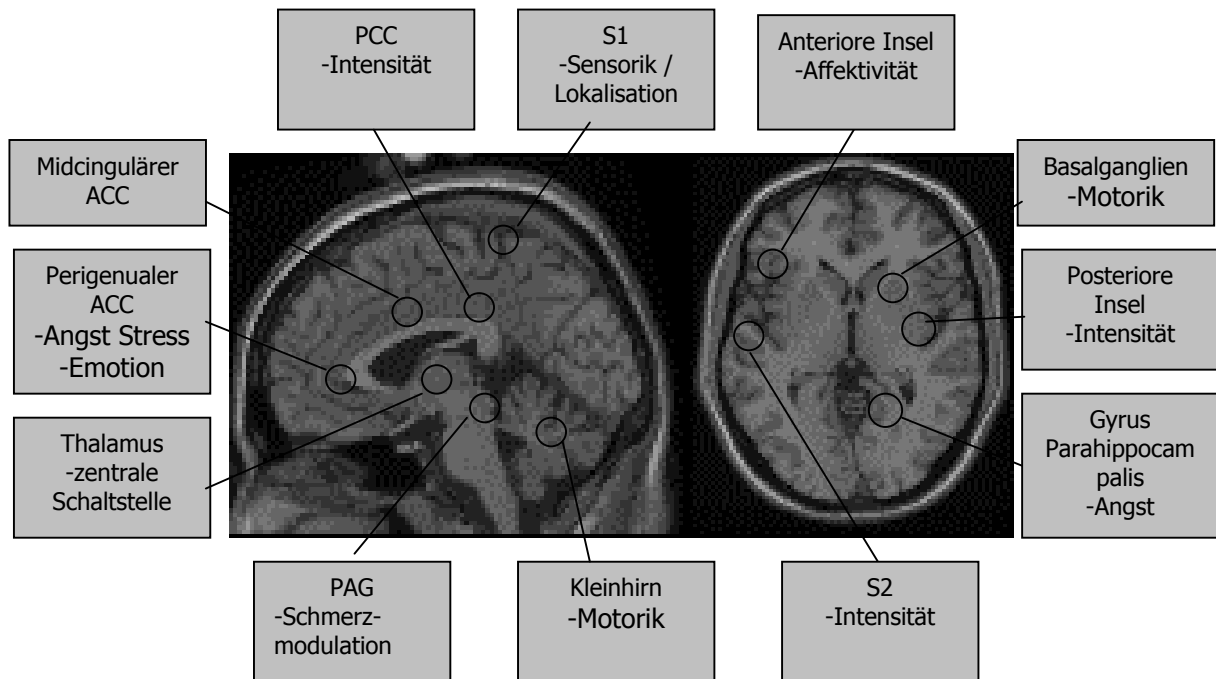
Der insuläre Kortex (Insula) ist eine phylogenetisch alte Struktur, welche von Teilen des Frontal-, Parietal- und Temporallappens (Operkula) bedeckt wird, und medial an die Basalganglien grenzt. Sie hat eine entscheidende Rolle bei der kortikalen Verarbeitung viszerosensibler Signale (Empfindung von Übelkeit, Hunger etc). Ebenfalls ist hier die primäre Verarbeitung der kortikalen Geschmacks- und Geruchswahrnehmung anzusiedeln (primärer gustatorischer Kortex). Aber auch viszeromotorische Impulse haben hier Ihren Ursprung und werden über die Amygdala und den Hypothalamus an den Hirnstamm gesendet (z.B. Magensaftsekretion, Blutdruckanstieg) (Hudson et al 2000).

Bei ischämischen oder traumatischen Schädigungen im Bereich der Insula wurde eine fehlende oder inadäquate emotionale Reaktion auf Schmerzreize beobachtet (Berthier et al 1988).

Der anteriore Anteil der Insula hat Verbindungen zu limbischen Strukturen wie dem ACC und den Amygdala. Diesem Bereich werden codierende Eigenschaften sowohl für die affektiv-emotionalen Komponente der Schmerzverarbeitung als auch für vegetative Begleitreaktionen auf Schmerzreize zugesprochen (Schnitzler et al. 2000). Der posteriore Anteil steht mit dem sensomotorischen Kortex sowie dem präfrontalen und orbitofrontalen Kortex in Verbindung und wird deshalb mit der sensorisch-diskriminativen Schmerzkomponente assoziiert (Hudson et al 2000; Peyron et al. 1999).

Ergebnisse aus Bildgebungsstudien weisen eine Aktivitätszunahme auf der kontralateralen Seite oder bilateral auf (Schnitzler et al. 2000; Wiech et al. 2001).

Neben den beschriebenen Regionen existieren noch weitere Strukturen, welche an einer oder mehreren Komponenten des komplexen Phänomens der Schmerzverarbeitung funktionell beteiligt sind oder auf diese modulierend einwirken. Diese sollen in Abbildung 4 veranschaulicht werden.

**Abb. 4 – Schmerzverarbeitende Strukturen**

## 1.5 Ketamin

### 1.5.1 Historisches

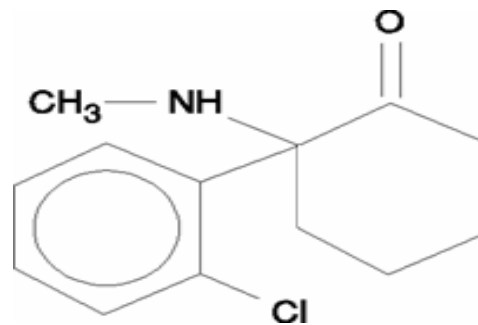
Ketamin wurde 1964 von McCarthy und Chen unter dem Namen CI-581 entwickelt. Auf der Suche nach einem kurzwirksamen und damit gut steuerbaren i.v.-Anästhetikum hatten sie eine Reihe von Derivaten der analgetisch und hypnotisch wirksamen Substanz Phencyclidin entwickelt und klinisch untersucht. Ziel dabei war es, unerwünschte kardiovaskuläre und respiratorische Effekte sowie insbesondere unangenehme psychomimetische Nebenwirkungen zu minimieren (McCarthy et al 1965).

Corssen und Domingo führten 1964 erste klinische Untersuchungen am Menschen durch (Corssen et al 1965). Seit 1969 wird der Wirkstoff unter dem Namen Ketamin in Deutschland klinisch eingesetzt.

Ketamin wurde ursprünglich als Razemat mit einem gleichwertigen Verhältnis der beiden möglichen Enantiomere S-(+)-Ketamin und R-(-)-Ketamin eingesetzt. 1980 wurde erstmals die Wirkung der beiden Isomere klinisch erprobt (White et al. 1980). Aufgrund der im Vergleich zum R-(-)-Isomer dreifach und im Vergleich zum Razemat zweifach höheren analgetischen und hypnotischen Potenz sowie der geringer ausgeprägten unerwünschten Nebenwirkungen kommt heute häufig das S-(+)-Ketamin zum Einsatz.

Die chemische Bezeichnung der Substanz lautet 2-(0-chlorophenyl)-2-methylamino-cyclohexanon HCl (s. Strukturformel).

**Abb. 5 – Strukturformel von Ketamin**



### 1.5.2 Dissoziative Anästhesie

Die Wirkungsweise von Ketamin wurde von Lassner in einem Selbstversuch beschrieben (Lassner 1969):

„Das Selbstgefühl, das Ich-Gefühl zog sich gewissermaßen mehr und mehr in die craniale Gegend zurück, bis schließlich das Selbstbewusstsein in eine Gegend um Stirn und Augen beschränkt war.“ Den Aufwachvorgang beschreibt Lassner wie folgt: „Das Wesentliche dabei war das Wiederkehren des Sprechvermögens zu einem Zeitpunkt, wo sowohl die Innenbeobachtung wie die optische Beobachtung durch das Sehen des Körpers zu erheblichen Störungen führte. Das Interessante war dabei, dass die vorhergesehenen Schmerzreize durch Einstechen von Nadeln ... als normal schmerzhaft empfunden wurden, aber in keiner Weise mit dem Körper in Zusammenhang zu bringen waren. Ketamine ist kein Analgeticum im üblichen Sinne ... Die Schwierigkeit zu sehen ist von einer besonderen Art. Die Gegenstände und Personen erscheinen so wie in Zerrspiegeln.“

Die anästhetische Wirkung von Ketamin wurde von Corssen et al. im Unterschied zu herkömmlichen Anästhetika als eine Art katalepsie-ähnlicher Zustand beschrieben. Die Beobachtung, dass die Substanz die Verarbeitung und Beurteilung sensorischer Reize zwar verändert, jedoch nicht blockiert sowie die Tatsache, dass motorische Reflexe erhalten bleiben, lässt darauf schließen, dass sie nicht zu einer sensorischen Blockade auf spinaler Ebene oder im Bereich des Hirnstamms führt, sondern vielmehr die Verarbeitung im Bereich assoziativer kortikaler Areale unterdrückt wird. Zur Beschreibung dieser Wirkungsweise wurde von Corssen et al. der Begriff der dissoziativen Anästhesie geprägt (Corssen et al 1969).

Untersuchungen der Ketamineffekte auf die elektroenzephalographische Aktivität sowie auf somatosensorisch evozierte Potentiale deuten ebenfalls darauf hin, dass sensorische Signale zwar die primären sensorischen kortikalen Areale erreichen, jedoch nicht zur Modulation an die assoziativen kortikalen Areale weitergeleitet werden. EEG-Befunde beschreiben ein verminderte kortikale Aktivität bei gleichzeitigem Anstieg der Eigenaktivität subkortikaler Strukturen, wie dem Thalamus und limbischen Strukturen, so dass eine funktionelle Entkopplung zwischen dem thalamo-neokortikalem und dem limbischen System postuliert wurde (Kochs et al 1988; Domino et al 1965).

### **1.5.3 Neuropharmakologische Wirkung**

Die Wirkung von Ketamin beruht nicht auf einer selektiven Interaktion mit einem bestimmten Rezeptortyp, sondern vielmehr auf seiner Affinität zu mehreren zentralen und peripheren Rezeptoren des Nervensystems. Neuere elektrophysiologische und molekularbiologische Methoden wie Patch-clamp-Messungen und Klonierungen von Rezeptor- und Kanalproteinen haben in den letzten Jahren erheblich zu einem besseren Verständnis der Wirkmechanismen sowie zur Lokalisation der Wirkorte des Ketamins beigetragen.

Neben den über glutaminerge Rezeptoren vermittelten Prozessen konnte in zahlreichen Studien eine Beteiligung von Opiat- und  $\sigma$ -Rezeptoren, von GABA-Rezeptoren sowie von cholinergen, noradrenergen, dopaminergen und serotoninergen Mechanismen an der Wirkung von Ketamin gezeigt werden (Kress 1997).

### **1.5.4 Der NMDA-Rezeptor**

Eine übergeordnete Bedeutung bei der analgetischen und anästhetischen Wirkung des Ketamins hat jedoch die nicht-kompetitive Blockade des N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptors. Die Wirkung des NMDA-Rezeptors liegt in einer Verstärkung der Wirkungsweise von Glutamat, dem wesentlichen exzitatorischen Neurotransmitter für nozizeptive und andere sensorische Reize. Der potenteste klinische Antagonist am NMDA-Rezeptor ist Ketamin. Weitere als Arzneimittel zugelassene Substanzen, welche am NMDA-Rezeptor wirken, sind Amantadin, Memantin und Dextrometorphan.

NMDA-Rezeptoren sind im zentralen Nervensystem ubiquitär vorhanden. Sie haben nicht nur bei der Schmerzverarbeitung, sondern auch bei verschiedenen kognitiven Funktionen wie Lernvorgängen und Gedächtnisleistungen sowie bei der Verarbeitung komplexer sensorischer Reize eine wichtige funktionelle Bedeutung. Diese komplexen Funktionen des NMDA-

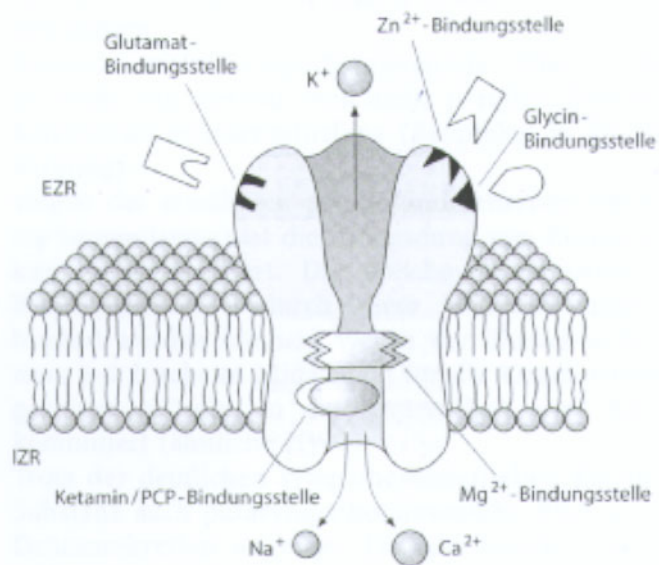
Rezeptors sowie die Affinität des Ketamins auf verschiedenste Rezeptoren erklärt dessen vielfältige Nebenwirkungen.

Neben dem NMDA-Rezeptor existieren weitere Glutamat-Rezeptoren, welche aufgrund ihres synthetischen Agonisten oder den nachgeschalteten Signaltransduktionswegen in verschiedene Subtypen eingeteilt werden können: Neben den ionotropen Rezeptoren, wie dem NMDA-, dem AMPA- oder Quisqualat und dem Kainat-Rezeptor, welche Ihre Wirkung über Ionenkanäle vermitteln, existieren metabotrope Rezeptoren (mGluR). Diese wirken über G-Proteine sowie unterschiedliche Second-messenger-Proteine inhibitorisch auf die Glutamatfreisetzung (Block et al. 2003).

Der NMDA-Rezeptor bildet einen Ionen-Kanal für Kalzium-, Natrium- und Kaliumionen. Er besitzt Bindungsstellen für Glutamat, Glycin, Magnesium- und Zinkionen sowie eine sog. PCP-Bindungsstelle, welche im Inneren des Kanals gelegen ist und die Bindungsstelle für Ketamin darstellt. Zu den endogenen Agonisten am NMDA-Rezeptor gehören Glutamat und Aspartat. Eine Reizung des Rezeptorkomplexes führt zu einer erhöhten Permeabilität des Ionenkanals. Diese ist von der koagonistischen Wirkung des Glycins abhängig.  $Mg^{2+}$  hingegen bewirkt als endogener Antagonist unter physiologischen Bedingungen eine spannungsabhängige Blockade des Rezeptors, welche nur bei ausreichender Depolarisation aufgehoben werden kann. Die Öffnung des Ionenkanals führt schließlich zu einer Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration und damit zu einer Aktivierung der  $Ca^{2+}$ -abhängigen zytosolischen Guanylcyclase (s. Abb. 6, S. 16).

Dem NMDA-Rezeptor wird eine Schlüsselrolle bei Vorgängen synaptischer Plastizität zugesprochen. Durch die Induktion schneller neuroplastischer Veränderungen können so bestimmte Lernvorgänge ermöglicht werden, aber auch neuropathische Schmerzen nach Nervenverletzungen generiert werden (Dubner et al. 1992).

### Abb. 6 – Der NMDA-Rezeptor



#### 1.5.5 Klinische Anwendung

Die einzigartige Kombination einer ausgeprägten analgetischen und bei höherer Dosierung auch hypnotischen Wirkung von Ketamin hat anfänglich zu einer Euphorie („Ketanest zur Einleitung vor jeder Anästhesie für jeden Patienten“, Firmenprospekt ) geführt, verknüpft mit der Hoffnung, ein ideales Monoanästhetikum gefunden zu haben. Diese ist relativ bald einer kritischen Würdigung gewichen.

Nach den ersten klinischen Erfahrungen und seiner Zulassung auf dem deutschen Markt 1969 wurde die Substanz Ketamin zunächst überwiegend in der Notfall- und Katastrophenmedizin eingesetzt (Adams et al. 1990). Aufgrund der Möglichkeit der i.m.-Injektion sowie der Herz-Kreislauf stabilisierenden Wirkung bei Schockpatienten bei erhaltener Spontanatmung und Schutzreflexen, wurden seine Vorteile als Anästhetikum bei Verbrennungsoptionen mit relativ geringem Risiko, insbesondere bei Kindern bald erkannt und werden auch heute noch geschätzt (Klose et al. 1973).

Auch bei Kurzzeit-Narkosen für Notfalleingriffe sowie zur Analgesie im Rahmen des Rettungsdienstes wird Ketamin heute insbesondere bei Kindern häufig eingesetzt, so dass es als eines der wichtigsten Anästhetika im außerklinischen Bereich gilt (Adams et al. 1990).

Wegen der hohen analgetischen Potenz und der geringen fruchtschädigenden Nebenwirkungen wurde es bereits 1968 zur Sectio-Einleitung bei Schwangeren im Schockzustand angewendet (Stolp et al. 1968). Auch heute noch werden die Vorzüge des Ketamin zur Anästhesie bei einer Sectio geschätzt (Adams et al 2003).

Die beobachtete sympathikus-stimulierende Wirkung führte nicht nur zu einem erweiterten Einsatz zur Narkose bei Vorliegen von Hypotonie und Herzinsuffizienz mit der Möglichkeit einer zurückhaltenderen Applikation von Katecholaminen, auch der broncholytische Effekt sowie der direkte relaxierende Einfluss auf die Bronchialmuskulatur wurde nachgewiesen, so dass Ketamin zur Narkoseeinleitung bei Patienten mit Asthma bronchiale heute neben Propofol als Mittel der ersten Wahl gilt (Bremerich et al. 2000).

Der bei Schockpatienten gewünschte, ansonsten aber nicht unproblematische Blutdruckanstieg sowie die umfangreichen und in höherer Dosierung häufig auftretenden psychomimetischen Nebenwirkungen limitierten zunächst den breiten Einsatz von Ketamin. Neben unangenehmen Aufwachreaktionen und Traumerlebnissen werden auch Veränderungen der Stimmungslage und des Körperempfindens und manchmal sogar delirante Erlebnisse beschrieben. Diese unerwünschten Wirkungen konnten erst durch die Kombination mit Tranquilizern, heute in erster Linie Benzodiazepinen entschärft werden (Kreuscher et al. 1982). Mit der Entwicklung des S-(+)-Ketamin konnten diese Begleiterscheinungen noch zusätzlich minimiert werden, da diese überwiegend dem R-(-)-Isomer zugeschrieben werden (White et al 1985).

Heute ist der perioperative Einsatz von Ketamin in Kombination mit Opioiden zur Verminderung von postoperativen Schmerzen, eine seiner Hauptindikationen (Schmid et al. 1999; Guignard et al. 2002)

Die Wirksamkeit von Ketamin bei neuropathischen Schmerzen wie postzosterischen Neuralgien konnte ebenfalls belegt werden (Block et al. 2003). Ein breiter therapeutischer Einsatz wird jedoch durch die meist erforderliche Dauermedikation erschwert.

Aufgrund der psychomimetischen Wirkungen wird Ketamin auch als Droge eingesetzt. Sie besitzt ein erhebliches Abhängigkeitspotential und wird auch in amerikanischen Notfallambulanzen mittlerweile häufig angetroffen (Weiner et al. 2000). Zahlreiche Internetseiten, in denen über Erfahrungen mit der Droge berichtet wird und Ratschläge für „Neueinsteiger“ gegeben werden, zeugen ebenso von Ihrer gefährlichen Bedeutung.

Einen Überblick über die Hauptindikationen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen von Ketamin gibt Tabelle 1.



**Tab. 1 – Hauptindikationen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen von Ketamin**

Hauptindikationen	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Analgesie und Narkoseeinleitung bei Verbrennungsoptionen oder schwer zugänglichen Patienten im Rettungsdienst	Psyche: Alpträume, Halluzinationen etc.	Psychische Erkrankungen, insbesondere Angsterkrankungen und Depressionen
Narkosen bei kurzen operativen Eingriffen im Rettungsdienst	Erhöhung des Blutdrucks	Schlecht eingestellter Hypertonus
Transportanalgesie	Tachykardie	Angina pectoris
Narkoseeinleitung von Schockpatienten	Laryngospasmus	Erhöhter Hirndruck
Narkoseeinleitung von Patienten mit Asthma bronchiale	Erhöhung des Hirndrucks	Glaukom
Einleitung von Sectio-Narkosen	Hypersalivation	Unbehandelte Hyperthyreose
Analgesie bei geburtshilflichen Maßnahmen		
Analgesie bei schmerzhaften Verbandswechseln oder diagnostischen Eingriffen (z. B. Endoskopie)		
i.-m.-Sedierung oder Narkoseeinleitung bei unkooperativen Patienten oder Kindern		
Therapieresistenter Status asthmaticus		

## 1.6 Magnet-Resonanz-Tomografie (MRT)

### 1.6.1 Grundlagen der Magnet-Resonanz-Tomografie (MRT)

Die Magnetresonanz-Tomografie basiert auf dem sog. Kernspineffekt. Wie jede bewegte Ladung, so erzeugen auch die Protonen des Wasserstoffs (Protonen), welche im menschlichen Organismus ubiquitär und sehr häufig vorkommen, durch ihre Eigenrotation (Spin) ein atomares Magnetfeld (magnetischer Dipol). Im Ruhezustand haben diese Protonen keine geordnete Richtung, so dass der menschliche Körper als Ganzes nicht magnetisch ist.

Über ein von außen angelegtes, starkes, statisches Magnetfeld können die magnetischen Dipole parallel oder antiparallel zur Achse des Magnetfeldes ausgerichtet werden, wobei die parallele Ausrichtung energetisch etwas günstiger ist. Somit entsteht eine geringe

Gesamtmagnetisierung des Gewebes, welche die Grundlage für das im Rahmen der MRT gemessene Signal bildet. Die Stärke eines Magnetfeldes wird in der Einheit Tesla gemessen.

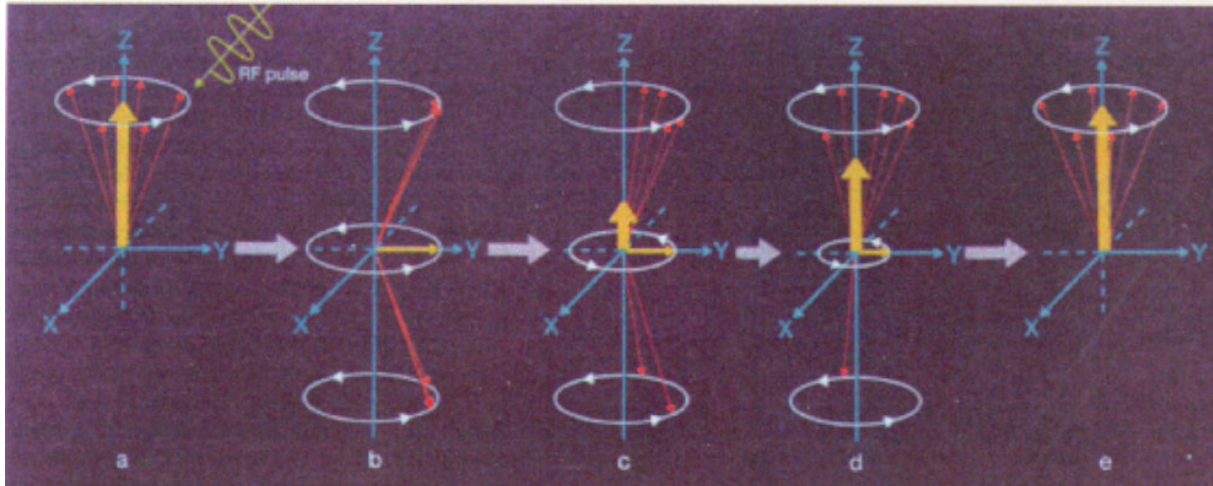
Die Protonen weisen neben der Drehung um die eigene Achse (Spin) noch eine Drehung um die Achse des Magnetfeldes auf. Diese wird als Präzession und die Frequenz dieser Drehung um die Magnetfeldachse als Präzessionsfrequenz oder Larmorfrequenz bezeichnet. Die Larmorfrequenz verhält sich proportional zur Stärke des äußeren Magnetfeldes und beträgt 42,5 MHz/Tesla.

Durch einen von außen über sog. Gradientenspulen gepulst eingestrahnten, hochfrequenten elektromagnetischen Anregungsimpuls, welcher senkrecht zum statischen Magnetfeld gerichtet ist, werden die Protonen aus Ihrer ursprünglichen longitudinalen Ausrichtung abgelenkt (transversale Ausrichtung). Während die Protonen im Normalzustand ungeordnet um die Achse des Hauptmagnetfeldes rotieren (Präzession), bewirkt der Hochfrequenzimpuls eine Synchronisierung dieser Protonenbewegungen.

Die Protonen lassen sich jedoch nur auslenken, wenn die Frequenz des Anregeimpulses genau der Präzessionsfrequenz gleicht. Dieses Phänomen wird als Resonanz (Mitschwingen) bezeichnet. Auf dieses Resonanzverhalten der Protonen ist auch der Name Magnetresonanztomographie des Verfahrens zurückzuführen.

Die von außen herbeigeführte Gesamtmagnetisierung des Gewebes lässt sich zum besseren Verständnis mit Hilfe von Vektorpfeilen darstellen (s. Abb. 7). Vor der Einstrahlung des Anregeimpulses zeigt der Vektor in Richtung der Gesamtmagnetisierung der Protonen entlang der Z-Achse des Hauptmagnetfeldes (Abb. 7a). Durch Einstrahlung eines Hochfrequenzimpulses im 90°-Winkel ergeben sich folgende Veränderungen:

- Die longitudinale Ausrichtung der Protonen wird in Richtung einer transversalen Ausrichtung ausgelenkt (Vektor der Z-Achse geht gegen null, Vektor entlang der Y-Achse nimmt zu)
- Die Rotation der Protonen um die Hauptmagnetfeldachse wird synchronisiert
- Ein Teil der parallel ausgerichteten Protonen wird in den energiereicheren antiparallelen Zustand überführt (Abb. 7b)

**Abb. 7 – Signalgewinnung durch Hochfrequenzimpulse**

Nach Abschalten des Hochfrequenzimpulses begeben sich die Protonen wieder in ihre Ausgangslage. Durch das Zurückfallen der antiparallelen Protonen in den energieärmeren parallelen Zustand entsteht wiederum ein Hochfrequenzsignal, welches dieselbe Frequenz hat wie der Anregeimpuls. Dieses Signal wird über eine sog. Empfangsspule registriert und kann nach entsprechender Transformation als MR-Bildpunkt sichtbar gemacht werden.

Das Zurückkehren der Protonen in ihre Ausgangslage wird auch als Relaxation bezeichnet. Dabei müssen zwei Vorgänge unterschieden werden:

- Die Wiederzunahme der Longitudinalausrichtung entlang der Hauptmagnetfeldachse ( $T_1$ -Relaxation)
- Abnahme der Transversalausrichtung ( $T_2$ -Relaxation)

Die Zeitkonstante für die  $T_1$ -Relaxation ( $T_1$ -Zeit, longitudinale Relaxationszeit) hängt davon ab, wie schnell die angeregten Protonen Energie an nicht angeregte Moleküle in der Umgebung („Gitter“) abgeben können. Sie wird deshalb auch als Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet.

Die Zeitkonstante für die  $T_2$ -Relaxation ( $T_2$ -Zeit, transversale Relaxationszeit) hängt von dem Ausmaß der Quermagnetisierung (transversale Ausrichtung) ab. Diese ist umso größer, je mehr Protonen noch synchronisiert um die Achse des Hauptmagnetfeldes rotieren. Dies ist wiederum davon abhängig, wie sehr die Protonen sich mit ihrem Spin gegenseitig beeinflussen. Je freier sich die Protonen bewegen können, desto länger bleibt die synchronisierte Rotation erhalten (Spin-Spin-Relaxation). Da die Protonen sich in flüssigem Milieu in ihrem Spinverhalten wenig stören, ist etwa die  $T_2$ -Zeit von Wasser relativ lang.

Da die  $T_2$ -Relaxation auch von der Molekülstruktur in der Umgebung sowie von deren Bewegung im Raum abhängig ist, weicht die reelle  $T_2$ -Zeit von der reinen Spin-Spin-

Relaxationszeit ab. Die um diesen Faktor korrigierte Relaxationszeit wird als  $T_2^*$ -Zeit bezeichnet (Schwartz et al. 1997).

Durch unterschiedliche Meßsequenzen kann der Einfluss der einen Zeitkonstante betont und der der anderen unterdrückt werden (Wichtung). Das errechnete Bild ist dann mehr  $T_1$ - oder  $T_2$ -bewichtet.

Der wichtigste Bestandteil eines MRT-Gerätes ist der Magnet. Die heute üblichen Tomographen besitzen meistens sog. supraleitende Magneten, welche als Ringmagneten installiert sind und mit Feldstärken zwischen 1,5 und 3 Tesla arbeiten. Diese supraleitenden Magnetspulen müssen ständig mit Hilfe von flüssigem Stickstoff gekühlt werden.

Die Hochfrequenzimpulse werden durch Gradientenspulen erzeugt, welche im Inneren des Hauptmagneten liegen. Die wieder abgestrahlten Signale werden über sog. Empfangspulen registriert.

Die Signalintensität eines MR-Bildes wird von mehreren Faktoren bestimmt:

- Gewebeparameter: Protonendichte ( $\rho$ ),  $T_1$ -Zeit und  $T_2$ -Zeit
- Apparative Parameter: Zeitabstand zwischen 2 Hochfrequenzimpulsen ( $TR = \text{time of repetition}$ ), Zeitabstand zwischen dem Hochfrequenzimpuls und dem von der Empfangspule registrierten Signal ( $TE = \text{time to echo}$ ), Grad der Auslenkung des Magnetisierungsvektors in Richtung der Transversalebene ( $FA = \text{flip angle}$ )
- Bildgebungssequenz: Zeitlich definiertes Zusammenspiel einer Hochfrequenzimpuls- und einer Gradientenfolge.

Neben sog. Spin-Echo-Sequenzen und Gradienten-Echo-Sequenzen hat sich insbesondere zur Abbildung zerebraler Prozesse das sog. Echoplanarverfahren etabliert. Da viele zerebrale Prozesse innerhalb weniger Minuten Habituations- und Ermüdungsprozessen unterworfen sind, sind kurze Untersuchungszeiten für Aktivierungsstudien äußerst wichtig. Mit Hilfe der sog. EPI (Echo planar imaging)-Sequenzen, welche über oszillierende Gradientenschaltungen erzeugt werden, können mit jedem Anregeimpuls mehrere Datenpunkte registriert werden. So gelingt es innerhalb weniger Sekunden Aufnahmen des kompletten Gehirns durchzuführen (Schwartz et al 1997).

### **1.6.2 Die funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT)**

Mittels der funktionellen Magnetresonanz-Tomografie lassen sich Veränderungen der Aktivierung einzelner Gehirnareale darstellen. Der Energiebedarf für die Membranrepolarisation und die Synthese von Neurotransmittern führen zu einem Anstieg des lokalen Glukoseverbrauchs, der einen Anstieg des regionalen zerebralen Blutflusses ( $rCBF$ ),

des Blutvolumens (rCBV) sowie der Oxygenierung nach sich zieht. Arteriell Blut ist nahezu 100%ig oxygeniert, das venöse Blut zu etwa 60%-70%. Dieser Oxygenierungsunterschied des Hämoglobins lässt sich mit Hilfe der fMRT messen.

1991 gelang es erstmals Gehirnfunktionen durch die Messung der Blutoxygenierung mittels Magnetresonanz abzubilden (Kwong et al. 1992). Dabei benutzt man die paramagnetischen Eigenschaften des desoxygenierten Hämoglobins. Dieses verursacht bei der Passage des von Hirnparenchym umgebenen Kapillarnetzes lokale Magnetfeldinhomogenitäten, sog. Suszeptibilitätsänderungen. fMRT-Untersuchungen benötigen also im Unterschied zu nuklearmedizinischen Verfahren kein Kontrastmittel, vielmehr fungiert das desoxygenierte Hämoglobin als intrinsisches Kontrastmittel (Schwartz et al. 1997)

Der Energiebedarf für die verstärkte neuronale Aktivität wird durch den sauerstoffabhängigen Aufbau von Adenosintriphosphat (ATP) aus Adenosindiphosphat (ADP) gedeckt. Dabei wird dem Hämoglobin  $O_2$  entzogen und Oxyhämoglobin ( $HbO_2$ ) zu Desoxyhämoglobin (Hb) reduziert. Durch die hydrolytische Spaltung von ATP zu ADP wird chemische Energie frei. Das freigesetzte ADP bewirkt eine reaktive Erweiterung der Kapillargefäße und somit einen Anstieg des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF). Dies ist wiederum mit einer vermehrten Bereitstellung von oxygeniertem Hämoglobin verbunden, wobei das Sauerstoffangebot höher ist als der eigentliche Bedarf (Luxusperfusion). Dies führt zu der paradoxen Situation, dass während einer fokalen Gehirnaktivität der Oxygenierungsstatus höher ist als unter Ruhebedingungen (Fox et al. 1986). Dies wurde zuerst von Penfield berichtet, der feststellte, dass sich die Farbe des venösen Blutes während fokaler Krampfanfälle der Farbe des arteriellen Blutes annäherte (Penfield und Jasper 1954).

Gehirnbereiche, welche stärker durchblutet sind, werden aufgrund der längeren Relaxationszeit signalintensiver dargestellt als normal durchblutete Areale. Diese Tatsache wurde 1990 erstmals von Ogawa als positiver BOLD Effekt („Blood Oxygenation Level Dependent“) beschrieben (Ogawa et al 1990). Aktivierte Regionen führen durch die Veränderung der Oxygenierung des Hämoglobins zu einer unterschiedlichen Kontrastierung in der MRT-Aufnahme (BOLD-Kontrast) (s. Abb. 8).

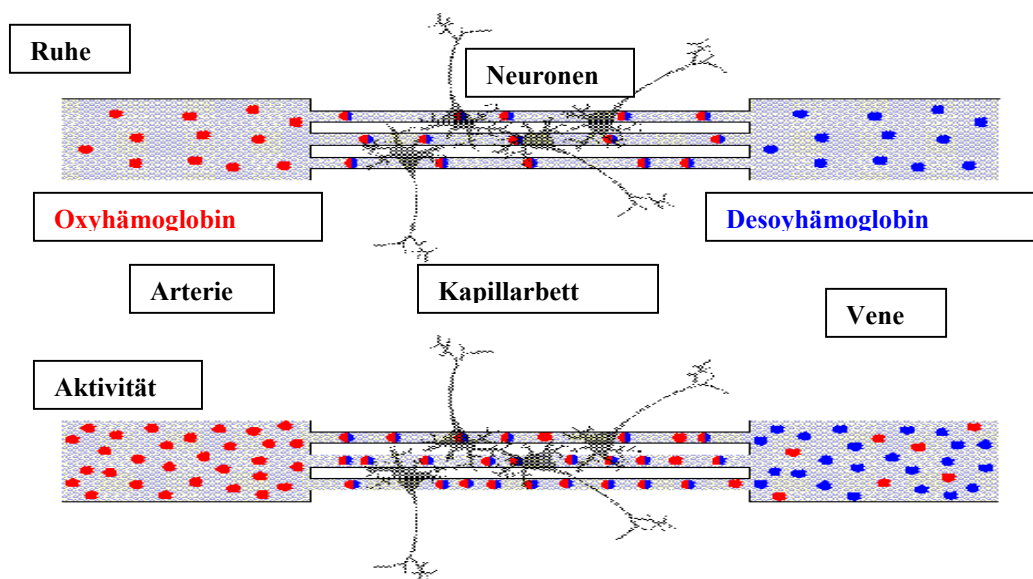
Da die beschriebenen Suszeptibilitätsänderungen bzw. die Konzentrationsänderungen des Desoxyhämoglobins nur sehr gering sind müssen diese durch eine entsprechende Datenaufbereitung und statistische Verarbeitung verstärkt werden, damit das positive BOLD-Signal als Kontrastunterschied sichtbar wird.

BOLD-Messungen werden heute dazu benutzt, den Einfluss bestimmter experimenteller Parameter auf die lokale neuronale Aktivierung darzustellen. Das BOLD-Signal wird deshalb

unter verschiedenen Bedingungen gemessen, welche sich nur in dem zu untersuchenden Aspekt der neuronalen Prozessierung unterscheiden sollten. Die sich ergebenden Unterschiede der gemessenen Signale müssen anschließend mit Hilfe statistischer Tests bewertet werden. Diejenigen Areale, in welchen sich Aktivitätsunterschiede darstellen lassen, können mit dem zu untersuchenden Parameter (z.B. Schmerz, Aufmerksamkeit, Medikamenteneinfluss) assoziiert werden.

fMRT-Aufnahmen haben im Vergleich zur Positronen-Emissions-Tomographie den Vorteil einer relativ hohen räumlichen Auflösung. Ein Tomograph mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla kann eine räumliche Auflösung von bis zu 1,5 mm erzielen. Hingegen ist die zeitliche Auflösung relativ gering. Dies liegt daran, dass die Veränderung der Blutoxygenierung im Verhältnis zu den sehr schnell ablaufenden Gehirnprozessen relativ viel Zeit benötigt. So kann mit der fMRT nur ein Mittelwertbild neuronaler Aktivität erreicht werden.

**Abb. 8 - Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) Effect**



Durch eine gesteigerte neuronale Aktivität kommt es zu einem Überangebot an Oxyhämoglobin (Luxusperfusion). Dadurch sinkt das Verhältnis von paramagnetisch wirksamem Desoxyhämoglobin zu Oxyhämoglobin, so dass ein positives BOLD-Signal entsteht.

### 1.6.3 Aufbereitung und statistische Auswertung der Bilddatensätze

Aufgrund der Art der Signalentstehung und -registrierung ist die MRT anfällig für Artefakte während der Untersuchung. Deshalb müssen die gewonnenen Daten zunächst aufbereitet werden. Um bei der statistischen Analyse falsche Ergebnisse durch die im Rahmen der mehrminütigen Aufnahmen zwangsläufig auftretenden geringen Kopfbewegungen des Probanden zu vermeiden, werden diese zunächst durch ein Interpolationsverfahren korrigiert.

Dabei werden alle Bilder eines Datensatzes in Ihrer Lage auf das erste Bild der Messung angepasst (Reorientierung, „Realignment“).

Da fMRT-Aufnahmen mit einer relativ geringen Kontrastierung und räumlichen Auflösung keine genaue anatomische Zuordnung erlauben, ist bei jeder fMRT-Untersuchung zur Abbildung zerebraler Prozesse eine hochaufgelöste T1-gewichtete anatomische Aufnahme erforderlich.

Um im Rahmen einer Gruppenanalyse einzelne interessierende Regionen (ROI = region of interest) interindividuell vergleichen zu können, müssen die im Hinblick auf die anatomische Individualität sowie auf die Position im Untersuchungsgerät unterschiedlichen Bilddatensätze genormt werden (stereotaktische Normalisierung). Dazu ist eine Transformation in einen standardisierten anatomischen Raum erforderlich. Talairach und Tournoux haben hierzu ein Gehirnmodell entwickelt, welches in ein genaues Koordinatensystem eingefügt ist und somit als Referenzraum dienen kann (Talairach et Tournoux 1988). Ein weiteres, gängiges Modell bietet der vom Montreal Neurological Institut (MNI) entwickelten Referenzraum, welcher in Anlehnung an den Atlas von Talairach, jedoch auf der Basis von MRT-Aufnahmen mehrerer Probanden entwickelt wurde (Mazziotta et al. 1995; Tzourio-Mazoyer et al. 2002).

Da sich die BOLD-Signale der zu vergleichenden MRT-Aufnahmen hinsichtlich Ihrer Intensität nur geringfügig unterscheiden und die Signalintensitäten zusätzlich von einem „Hintergrundrauschen“ überlagert werden, müssen die BOLD-Signale verstärkt und die Rauscheffekte unterdrückt werden („Smoothing“ = Glättung). Dies wird dadurch gewährleistet, dass ein aktiviertes Pixel mit ebenfalls aktivierten Pixeln aus einer definierten Umgebung nach einer Gaußschen Verteilungskurve geglättet werden. Die Größe dieses Gaußschen Feldes wird als Halbwertsbreite (FWHM = Full width at half maximum) bezeichnet. Es werden also nur diejenigen Voxel als signifikante Signaländerung anerkannt, welche in ihrer Umgebung ausreichend Voxel mit ebenfalls signifikanter Signaländerung aufweisen. Auf diese Weise wird der Einfluss von Pixeln, die nur durch Rauscheffekte aktiviert sind, vermindert.

Erst nachdem die Bilddatensätze wie beschrieben überarbeitet wurden, können sie hinsichtlich der zu untersuchenden Bedingungen miteinander verglichen werden und die Signifikanz der Ergebnisse statistisch bewertet werden. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass durch die beschriebene Glättung ein Aktivitätsmaximum um mehrere Millimeter von seinem eigentlichen Ort delokalisiert werden kann.

Um die relativ geringen Signalunterschiede verschiedener Versuchsbedingungen beurteilen zu können, werden die ermittelten Daten einer statistischen Analyse unterzogen werden. Im

Rahmen einer Subtraktionsanalyse werden die durch das Paradigma induzierten Signalveränderungen auf ihre Signifikanz hin überprüft. Um bei dieser Subtraktion Bewegungsartefakte zu minimieren, wird die Datenanalyse bildpunktorientiert durchgeführt, d. h. jedes aktivierte Pixel wird hinsichtlich der unterschiedlichen Versuchsbedingungen verglichen und die Signifikanz der Veränderungen mit Hilfe eines statistischen Tests, z. B. eines t-Tests bewertet. Das Ergebnis des Tests ( $p$ ) gilt nur dann als signifikant, wenn es unterhalb eines definierten Signifikanzniveaus ( $\alpha$ ) liegt. Wird etwa ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  festgelegt, so bedeutet dies, dass ein aktivierter Pixel nur dann als signifikant gilt, also kein falsch-positives Ergebnis vorliegt, wenn der  $p$ -Wert  $<0,05$  ist. Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt demnach 5%. Da bei der Analyse von fMRT-Daten jedoch mehrere Tausend Pixel statistisch bewertet werden müssen, liegt die Wahrscheinlichkeit falsch-positive Ergebnisse zu erhalten um ein Vielfaches höher. Wenn ein Gehirn etwa mit 20.000 Pixeln abgebildet wird, bedeutet dies, dass bei einem Signifikanzniveau von 5% bis zu 1000 Pixel fälschlich als aktiviert bezeichnet würden. Das Signifikanzniveau müsste also deutlich strenger gewählt werden. Um diesem Effekt zu begegnen, müssen die Ergebnisse der Datenanalyse korrigiert werden.

Bei der Bonferroni-Korrektur wird das Signifikanzniveau  $\alpha$  auf  $\alpha/n$  ( $n$  = Anzahl der untersuchten Pixel) erhöht (Genovese et al. 2001). Wegen der Vielzahl und der regionalen und zeitlichen Abhängigkeit der zu untersuchenden Pixel ist diese Korrekturmethode für die Analyse von Bilddaten sensorischer Paradigmen häufig zu streng. Eine weniger strenge und heute gängige Methode ist die FDR-(false discovery rate)-Korrektur.

Die FDR ist definiert als das Verhältnis von falsch-positiv aktivierten Pixeln zur Gesamtzahl aller aktivierter Pixel.

$$\text{FDR} = V_{ia} / D_a$$

$V_{ia}$ : falsch-positiv aktivierte Pixel

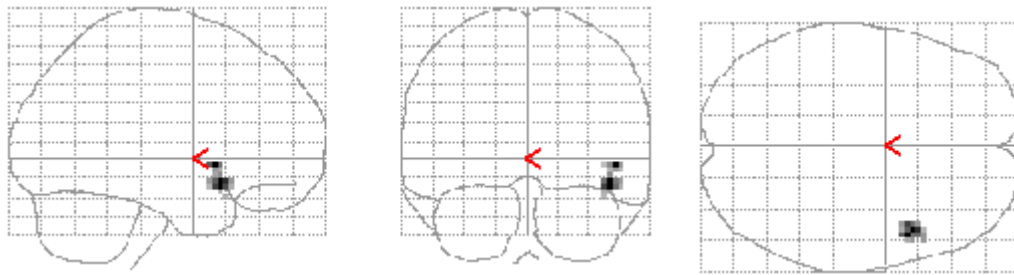
$D_a$ : Gesamtzahl aller aktivierten Pixel



Anders als bei der Bonferroni-Korrektur wird also bei der FDR-Korrektur das Signifikanzniveau nicht um den Faktor der Gesamtzahl aller aktivierten Pixel, sondern nur um den Faktor der FDR-Rate erhöht. Auf diese Weise werden falsch-positive Aktivierungen korrigiert ohne dabei echte Aktivierungen zu eliminieren (Genovese et al. 2001).

Die voxelweise bestimmten und korrigierten statistischen Werte lassen sich mit Hilfe von Datenanalyseprogrammen in Form einer dreidimensionalen gläsern-durchsichtigen Hirnkarte darstellen („statistical parametric map“).

### Abb. 9 – Statistical parametric map



Die Abbildung zeigt eine Aktivierung im Bereich der rechten anterioren Insula in sagittaler, coronarer und transversaler Ansicht.

## 1.8 Ziel der Studie

Die Modulation der Schmerzprozessierung durch Medikamente oder andere Therapieverfahren bietet eine wertvolle Grundlage für ein besseres Verständnis der zentralen Schmerzverarbeitung (Rainville et al. 1997, Zubieta et al. 2001, Adler et al. 1997, Nemoto et al. 2003). Die analgetische Wirkung des NMDA-Rezeptor-Antagonisten Ketamin wird heute zur Therapie verschiedenster Schmerzformen genutzt.

Ziel dieser Studie soll es deshalb sein, den Einfluss von Ketamin auf das mehrdimensionale Erlebnis der Schmerzwahrnehmung sowie auf die zentrale Schmerzverarbeitung darzustellen, um so zu einem besseren Verständnis des komplexen Phänomens Schmerz beizutragen und die Wirkungsweise des Medikaments zu verstehen.

Aufgrund der Beobachtung, dass Ketamin im Sinne einer „dissoziativen Anästhesie“ eingehende sensorische Reize zwar verändert, jedoch nicht blockiert, wird vermutet, dass es überwiegend zur Reduktion der affektiv-emotionalen Komponente der Schmerzwahrnehmung führt. Dies soll durch die Analyse der Schmerzempfindung unter der Wirkung von Ketamin in verschiedenen Dosierungen näher untersucht werden.

Frühere Bildgebungsstudien zeigen einige wesentliche an der Schmerzverarbeitung beteiligte Gehirnstrukturen. Zunächst sollen diese Strukturen durch Schmerzstimulation mit einem Hitzereiz mit Hilfe der funktionellen Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) untersucht werden. Anschließend sollen spezifische Veränderungen der Schmerzprozessierung unter Ketamin-Einfluss dargestellt werden.

Die Hypothese dieser Studie geht dahin, dass zum einen diejenigen Regionen betroffen sind, welche im Rahmen früherer Studien überwiegend mit der Verarbeitung der affektiv-emotionalen Komponente des Schmerzerlebens assoziiert wurden, zum anderen wird aufgrund der beschriebenen Wirkungsweise von Ketamin vermutet, dass es im Bereich assoziativer kortikaler Areale zu Veränderungen kommt.

Schließlich soll eine Korrelation zwischen Veränderungen der Schmerzwahrnehmung unter Ketamineinfluss und den spezifischen Veränderungen der zentralen Schmerzverarbeitung dargestellt werden.

## 2 Methodik

### 2.1 Definition der Probanden

An der Studie nahmen 12 männliche, gesunde, rechtshändige Probanden teil. Die Rechtshändigkeit wurde mit Hilfe des Edinburgh-Tests erfasst (Oldfield et al. 1971). Internistische, neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen wurden jeweils ausgeschlossen. Das Alter der Probanden lag zwischen 23 und 36 Jahren ( $27 \pm 4,6$  Jahre; Durchschnittsalter  $\pm$  Standardabweichung). Das durchschnittliche Körpergewicht betrug  $75,2 \pm 8,6$  kg.

Alle Probanden hatten mindestens 6 Stunden vor Untersuchungsbeginn keine Mahlzeiten zu sich genommen.

Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München genehmigt. Alle 12 Probanden gaben gemäß der Deklaration von Helsinki nach ausführlicher Erläuterung des Versuchsablaufs und der gesundheitlichen Risiken ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Ein Rücktritt von der Studie war jederzeit möglich.

### 2.2 Vitalparameter

Die Herzfrequenz sowie die Sauerstoffsättigung wurden über ein Pulsoximeter mit Fingersensor kontinuierlich während des gesamten Versuchsablaufs gemessen. Des weiteren erfolgte eine nicht-invasive Blutdruckmessung in 5-minütigem Intervall. Die Messungen wurden über den S/5 MRI-Monitor der Firma Datex-Ohmeda<sup>TM</sup>, Freiburg, Deutschland registriert.

Sämtliche Vitalparameter wurden von einem ständig anwesenden Facharzt für Anästhesie überwacht. Um den Einfluss von Ketamin auf die verschiedenen Vitalparameter zu untersuchen, wurden die Werte unter Placebo-Bedingungen mit den Werten nach Ketamin-Infusion verglichen (15 Minuten nach jeder Dosisänderung). Die statistische Auswertung der Daten wurde mit Hilfe eines Friedmann-Tests (nicht parametrischer Test für mehrere verbundene Stichproben) sowie paarweise mit einem Wilcoxon-Test (nicht parametrischer Test für gepaarte Stichproben) durchgeführt, da aufgrund der relativ geringen Anzahl der Probanden eine Normalverteilung der Messwerte nicht vorausgesetzt werden kann.

### 2.3 Medikation

Über einen intravenösen Zugang und einen Perfusor wurde ein Plazebo (isotonische Kochsalzlösung) sowie S-(+)-Ketamin (Ketanest®) in folgenden Dosierungen verabreicht:

- $0,05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$
- $0,10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$
- $0,15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$

Die Schmerzreizung und die MRT-Aufnahmen erfolgten jeweils 30 Minuten nach der Dosisänderung.

Um möglichst selektiv den Einfluss von Ketamin auf die Schmerzwahrnehmung und –verarbeitung untersuchen zu können, wurden im Rahmen einer Pilotstudie an gesunden, männlichen Probanden diejenige Dosis und Applikationsform gesucht, welche bei möglichst geringen sedierenden und psychomimetischen Effekten dennoch eine deutliche Schmerzreduktion gewährleistet. Hierbei wurden Bolusinjektionen mit und ohne anschließender kontinuierlicher i.v.-Gabe sowie ausschließliche kontinuierliche i.v.-Gaben getestet. Als ideale Applikationsform erwies sich dabei die kontinuierliche Gabe mit einer maximalen Dosierung von  $0,15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  Ketamin, welche eine ausreichende Schmerzreduktion garantiert, ohne dabei die Schmerzwahrnehmung und -beurteilung durch psychopharmakologische, insbesondere sedierende Effekte nennenswert zu beeinflussen. Die angewendeten, o. g. Dosierungen liegen in einem subanästhetischen Bereich, für welchen im Rahmen mehrerer klinischer Studien eindeutige analgetische Effekte beschrieben wurden (Leung et al. 2001; Guignard et al. 2002).

### 2.4 Schmerzstimulation, Schmerzschwellenbestimmung und Schmerzbeurteilung

Die Schmerzstimulation erfolgte in Form von tonischen Hitzereizen, welche den Probanden über eine 3 x 3 cm große Thermode an der Volarseite des rechten Unterarms appliziert wurden (s. Abb. 10, S. 30). Zur Steuerung der Hitzereizung wurde das „Thermo-Sensory-Analyser 2001 System“ (TSA 2001) der Firma MEDOC™, Ramat Yishai, Israel eingesetzt. Durch unterschiedlich hohe Stromstärken sowie über einen integrierten Wasserkreislauf kann die Temperatur der Kontaktfläche, welche nach dem Peltierprinzip arbeitet sehr genau gesteuert werden (Frustorfer et al. 1976). Die aktuelle Temperatur der Thermode wird über eine integrierte Temperatursonde gemessen.

Es wurden jeweils 4 schmerzhafte Hitzereize und 4 nicht-schmerzhafte Hitzereize von jeweils 40 sec. Dauer verabreicht. Unter Berücksichtigung der Subjektivität der Schmerzempfindung

wurde für jeden Probanden eine individuelle Schmerzschwelle bestimmt. Hierzu wurde die Temperatur der Thermode ausgehend von einer Basaltemperatur von 35°C alle 10 Sekunden um 0,3°C stufenweise erhöht, bis der Reiz vom Probanden als nicht nur heiß, sondern schmerzhaft angegeben wurde. Um thermische Schädigungen der Haut zu vermeiden, wurden die thermischen Reize derart verabreicht, dass die Temperatur der Thermode mit einer Frequenz von 0,5 Hz und einer Amplitude von 1°C um die individuelle Schmerztemperatur oszilliert (Lautenbacher et al. 1995). Die maximal applizierte Temperatur wurde auf 47°C festgelegt. Die am gereizten Hautareal mitunter auftretenden Rötungen bilden sich in aller Regel innerhalb weniger Stunden wieder zurück. Die Temperatur der nicht-schmerzhaften Hitzestimuli betrug 3°C weniger als die individuelle Schmerzschwelle.

Zwischen den Stimuli wurde die Temperatur der Thermode auf die Basaltemperatur von 35°C heruntergekühlt. Durch die alternierenden schmerzhaften und nicht schmerzhaften Stimuli sollen im MRT schmerzspezifische von unspezifischen Aktivierungen unterschieden werden. Die Probanden waren prinzipiell über das Untersuchungsdesign jedoch nicht über Zeitpunkt und Dauer der Schmerzstimulation informiert.

Um eine Beeinflussung der Schmerzempfindung durch Muskelbewegungen zu vermeiden wurde der rechte Arm unterpolstert und fixiert.

Die Intensität sowie die Unangenehmheit der empfundenen Schmerzen wurde von den Probanden sowohl unter Placebobedingungen als auch nach Applikation der 3 Ketamindosierungen anhand einer VAS-Skala bewertet.

Die statistische Analyse der VAS-Werte erfolgte mit Hilfe einer linearen Regressionsanalyse.

#### **Abb. 10 – Platzierung der Thermode**



## 2.5 Der ABZ-Fragebogen

Um die in Kap. 1.4 beschriebenen psychomimetischen Wirkungen des Ketamins zu dokumentieren und mögliche Störeinflüsse auf die Schmerzbeurteilung und –verarbeitung zu erfassen, wurde der psychische Zustand der Probanden vor und nach der Untersuchung mit Hilfe eines Fragebogens für „außergewöhnliche Bewusstseinszustände“ (5D-ABZ) dokumentiert (Dittrich 1975, Dittrich et al. 1998).

Der ABZ-Fragebogen wurde entwickelt um „veränderte Wachbewusstseinszustände“ sog. ASCs (altered states of consciousness) unabhängig von deren Ursache standardisiert psychometrisch zu erfassen.

ASCs werden dabei wie folgt definiert:

- Umschriebene Veränderungen des subjektiven Erlebens oder der psychischen Funktionen eines normalen Individuums im Bezug auf den gewöhnlichen Wachzustand.
- Diese Veränderungen betreffen nicht nur die Stimmungslage oder den Antrieb des Individuums, wie etwa unter Alkoholeinfluss, sondern führen auch zu einem veränderten Selbsterleben bzw. zu einer veränderten Wahrnehmung der Umwelt. Die Wahrnehmung von Zeit und Raum als fundamentale Kategorien des menschlichen Erlebens sind dabei verändert.
- ASCs dauern im Unterschied zu psychischen Erkrankungen nur wenige Stunden an.
- ASCs sind entweder selbstverursacht oder ergeben sich aus den gewöhnlichen Lebensumständen. Sie sind nicht das Ergebnis einer Erkrankung oder bestimmter sozialer Umstände.
- Die Erlebnisse im Rahmen von ASCs werden gewöhnlich als „irrational“, „exotisch“ oder „pathologisch“ beschrieben.
- Bemerkenswert ist, dass die „veränderten Wachbewusstseinszustände“ unabhängig von deren Ursache und Intensität gewisse regelmäßig auftretende Gemeinsamkeiten, Dimensionen aufweisen, auch wenn bestimmte Dimensionen veränderter Bewusstseinszustände sicherlich als ätiologiespezifisch angesehen werden müssen, wie etwa Bewusstseinsstörungen unter Halluzinogenen.

Die zu dokumentierenden psychischen Veränderungen werden über sog. Items abgefragt. Diese wurden im Rahmen mehrerer Studien entwickelt, wobei aus etwa 800 Items diejenigen ausgewählt wurden, welche von den Probanden unabhängig von zugrunde liegenden Ursache (Halluzinogene, Hypnose etc.) als zutreffend bewertet wurden.

Die im Rahmen dieser Studie eingesetzte erweiterte Version des ABZ-Fragebogens (5D-ABZ) besteht aus dem ursprünglichen Fragebogen (OAV) sowie dem BETA-Fragebogen (Dittrich et al. 1998) und umfasst 94 Items, welche sich den 5 folgenden Dimensionen (Subskalen) zuordnen lassen:

- Unter der Subskala „Ozeanische Selbstentgrenzung“ (OSE; 27 Items) werden Derealisations- und Depersonalisationsphänomene zusammengefasst, begleitet von einem veränderten Gefühl für Raum und Zeit sowie einer gehobenen Stimmungslage, die von Zuständen besonderer Heiterkeit und Glücksgefühlen bis zu Größenideen reichen kann, z. B.:
  - „Ich fühlte mich wie in einer wunderbaren anderen Welt.“
  - „Ich fühlte mich körperlos.“
  - „Wie im Traum waren Raum- und Zeitgefühl verändert.“
- Der Begriff der „Angstvollen Ichauflösung“ (AIA; 21 Items) beschreibt Störungen der Selbstwahrnehmung und Denkstörungen, welche als beängstigend und bedrohend erlebt werden, z. B.:
  - „Ich fühlte mich dunklen Mächten ausgeliefert.“
  - „Ich fühlte mich gequält.“
  - „Ich hatte Angst, ohne genau sagen zu können weshalb.“
- Im Rahmen der Kategorie „Visionäre Umstrukturierung“ werden Veränderungen der visuellen Wahrnehmung, wie Illusionen, Halluzinationen, Pseudohalluzinationen und Synästhesien gemessen, sowie wahnhaftige Interpretationen von Wahrnehmungen gemessen (VUS; 18 Items), z. B.:
  - „Ich sah Dinge, von denen ich wusste, dass sie nicht wirklich waren.“
  - „Ich sah in völliger Dunkelheit oder mit geschlossenen Augen regelmäßige Muster.“
  - „Töne schienen das , was ich sah zu beeinflussen.“
- Unter der Subskala „Auditive Veränderungen“ (AVE; 16 Items) werden akustische Wahrnehmungsstörungen wie Stimmenhören, halluzinierte Klänge und Geräusche sowie deren wahnhaftige Interpretationen zusammengefasst, z. B.:
  - „Ich hörte einzelne Worte, ohne dass ich wusste, woher sie kamen.“
  - „Ich hörte meinen Gedanken, als ob ich laut gesprochen hätte.“
  - „Eine Stimme kommentierte alles, was ich dachte, obwohl niemand da war.“

- Die Kategorie „Vigilanzreduktion“ erfasst quantitative Bewusstseinsstörungen im Sinne von Veränderungen des Wachzustandes wie Benommenheit, Schläfrigkeit, und Apathie (VIR; 12 Items), z. B.:
  - „Meine Gedanken und Handlungen waren verlangsamt.“
  - „Ich fühlte mich schläfrig.“
  - „Ich fühlte mich wie betrunken.“

Jeder der 12 Probanden hat die Aussagen der 94 Items für sich auf einer visuellen Skala von 0 bis 100 als nicht zutreffend („Nein, nicht mehr als gewöhnlich“ = 0) oder als zutreffend („Ja, sehr viel mehr als gewöhnlich“ = 100) zu bewerten. Die Ergebnisse der einzelnen Items werden dann den jeweiligen Dimensionen zugeordnet und die daraus resultierende Punktzahl mit dem Ausgangswert unter Normalbedingungen verglichen.

Die statistische Analyse der veränderten Werte wurde einem Wilcoxon-Test (nicht parametrischer Test für gepaarte Stichproben) durchgeführt

Ketamin verursacht bekanntermaßen psychische Veränderungen gemäß der oben beschriebene Definition „veränderter Wachbewusstseinszustände“ (s. Kap. 1.4.), so dass der ABZ-Fragebogen als Instrument zur Dokumentation entsprechender Veränderungen unter Ketamineinfluss empfohlen wird (Dittrich 1998) und auch bereits im Rahmen von mehreren Ketaminstudien angewendet wurde (Vollenweider et al. 1997 und 2000). Neben Ketamin gibt es eine Reihe weiterer psychotroper Substanzen, welche „außergewöhnliche Bewusstseinszustände“ hervorrufen können, und deren Wirkung mit dem ABZ-Fragbogen quantifiziert werden können. Hierzu zählen u. a. Halluzinogene wie LSD, Mescaline oder THC (Hermle et al. 1998), aber auch bestimmte Hypnoseverfahren oder Meditationstechniken können entsprechende Zustände induzieren (Warmle 1978).

## **2.6 Untersuchungsparameter des MRT**

Die Untersuchung wurde mit einem Magnet-Resonanz-Tomographen des Typs Vision der Firma Siemens AG, Erlangen mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla durchgeführt. Die Hochfrequenzimpulse wurden durch ein Gradientensystem des Typs „PowerTrack 6000“ erzeugt. Um Signalverfälschungen durch Kopfbewegungen zu vermeiden, wurde der Kopf des Probanden innerhalb der Kopfspule durch eine spezielle Vorrichtung gepolstert und fixiert.



Der Proband war während der Untersuchung in dem magnetisch abgeschirmten Untersuchungsraum alleine, eine Kommunikation mit dem Kontrollraum war über eine Sprechanlage möglich. Die zur Kontrolle der Vitalparameter sowie zur Hitzestimulation erforderlichen Geräte befanden sich in einem Vorraum, Kabel wurden über eine Spezialöffnung in den Untersuchungsraum geleitet.

Zur genauen anatomischen Zuordnung wurde eine hochaufgelöste T1-gewichtete, transaxial geschichtete Aufnahme des gesamten Gehirns mit folgenden Parametern durchgeführt: Bildmatrix von 256x256 Punkten mit 80 Schichten und einer Voxel-Auflösung von 0,9x0,9x1,8 mm.

Zur Abbildung der funktionellen Abläufe im Gehirn wurden EPI-(Echo Planar Imaging)-Sequenzen gewählt. Die Gesamtdauer einer Sequenz beträgt etwa 9 Minuten. Sie umfasst insgesamt 220 Aufnahmen mit einer Repetitionszeit (TR) von 2510 ms, einer Echozeit (TE) von 50 ms und einem Flipwinkel (FA) von 90°. Die Gesamtaufnahme besteht aus 28 Schichten entsprechend einer Bildmatrix von 64x64 Punkten.

Die Größe der Bildelemente beträgt 3,0x3,0x5,0 mm bei einem Gesamtgewebewolumen (FOV=Field of View) von 230x230 mm.

**Abb. 11 – MRT-Gerät (Typ Vision, Siemens)**



## 2.7 Versuchsablauf

### 2.7.1 Paradigma 1 – Schmerzhaftes Hitzereizung unter Plazebobedingungen

Um den dosisabhängigen Einfluss von Ketamin auf die Schmerzwahrnehmung und –prozessierung dokumentieren zu können, wurden im ersten Paradigma die Effekte von schmerzhaften Hitzereizen unter „Normalbedingungen“ (Plazebo) untersucht (P1). Das erste Paradigma liefert gewissermaßen Vergleichswerte für die Messungen unter Ketamineinfluss. Der Ablauf der Versuche wurde im sog. „Blockdesign“ durchgeführt. Dabei wurden die schmerzhaften Hitzereize entsprechend der jeweiligen individuellen Schmerzschwelle im Wechsel mit nicht schmerzhaften Hitzereizen appliziert.

Die Schmerz- und Hitzereize wurden jeweils über eine Dauer von 40 sec. verabreicht, zwischen den Stimuli lag die Temperatur der Thermode für 20 sec. bei 35°C. Diese Temperatur dient als Basisstimulation um bei den MRT-Messungen wärmebedingte von schmerzbedingten Aktivierungen unterscheiden zu können.

Die Programmierung und Steuerung sowie die Synchronisation mit den MRT-Messungen erfolgte über einen externen Rechner mit der Software WINTSA Version 2.0 (Firma MEDOC™, Ramat Yishai, Israel).

Im Anschluss an jeden „Stimulationsblock“ bzw. an jeden MRT-Durchlauf wurde die Schmerzempfindung hinsichtlich der beiden Modalitäten Intensität und Unangenehmheit von den Probanden mit Hilfe der VAS-Skala beurteilt.

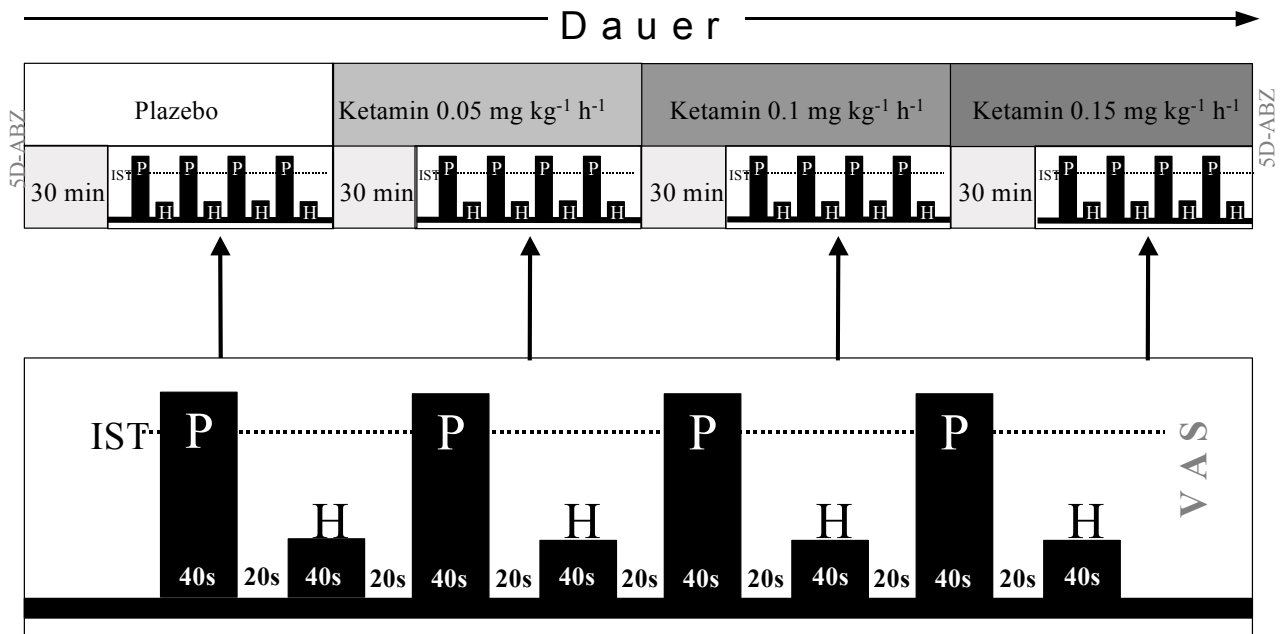
### 2.7.2 Paradigma 2, 3 und 4 – Schmerzhaftes Hitzereizung unter Ketaminbedingungen

Das zweite Paradigma wurde mit Ketamin in niedriger Dosierung ( $0,05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ) durchgeführt. Die Ketamininfusion wurde 30 Minuten vor Beginn der Schmerzstimulation bzw. vor den MRT-Messungen gestartet. Alle übrigen Versuchsparameter waren identisch mit denen im ersten Paradigma.

Im dritten Versuchsparadigma wurde die Ketamindosis auf  $0,10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  im vierten auf  $0,15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  bei ansonsten identischen Konditionen erhöht.

Die Schmerzbeurteilung durch die Probanden erfolgte jeweils direkt im Anschluss an einen Stimulationszyklus. Die Vitalparameter wurden jeweils 15 Minuten nach jeder Dosisänderung dokumentiert.

Abb. 12 – Versuchsablauf



IST = individuelle Schmerztemperatur, P = schmerzhafter Hitzereiz, H = nicht schmerzhafter Hitzereiz, 5D-ABZ = Dokumentation des psychischen Zustandes durch den ABZ-Fragebogen, VAS = Dokumentation der Schmerzempfindung mit Hilfe der Visuellen Analog Skala

## 2.8 Statistische Auswertung der MRT-Bilddatensätze

### 2.8.1 Aufbereitung und Analyse der fMRT-Daten

Die aufgenommenen Bilddaten wurden mit Hilfe des Datenanalyseprogramms Statistical Parametric Mapping (SPM2) vom Welcome Department of Imaging Neuroscience in London, Großbritannien aufbereitet und ausgewertet (Friston et al. 1995).

Die Korrektur von Bewegungsartefakten erfolgte durch ein Interpolationsverfahren, welches unter der Bezeichnung „Realignment“ in SPM2 integriert ist (s. Kap. 1.6.3). Bei Kopfbewegungen von mehr als 2 mm wurden die Datensätze verworfen bzw. wiederholt.

Anschließend wurden die Datensätze auf einen Referenzraum normalisiert (s. Kap. 1.6.3). SPM2 verwendet hierzu ein vom Montreal Neurological Institut (MNI) definiertes Gehirnmodell, das aus einem Normalkollektiv von 152 Probanden erhoben wurde (Mazziotta

et al. 1995; Tzourio-Mazoyer et al. 2002). Nach Transformation in diesen Referenzraum betrug die Voxelgröße 3x3x3 mm.

Schließlich wurden die Bilddaten wie in Kap. 1.6.3 beschrieben mit einer Gaußschen Halbwertsbreite (FWHM) von 10 mm geglättet („smoothing“), um Störungen durch individuelle Variationen der Neuroanatomie zu minimieren.

## 2.8.2 Gruppenanalyse

Die Gruppenanalyse der 4 Versuchsparadigmen erfolgte ebenfalls mit Hilfe von SPM2. Dabei wurde für sämtliche Aktivierungen eine FDR-Korrektur mit  $p < 0,05$  durchgeführt. Signifikant aktivierte Hirnareale mussten hierbei ein Clustervolumen von mindestens 10 zusammenhängenden Voxeln aufweisen.

Zusätzlich wurde eine Regressionsanalyse (P1->P4) durchgeführt, um eine abnehmende Schmerzaktivität unter steigender Ketamindosierung nachzuweisen. Hierbei wurden gezielt diejenigen Strukturen („region of interest“) betrachtet, welche im Rahmen von früheren Bildgebungsstudien als Teile eines schmerzverarbeitenden neuronalen Netzwerks definiert wurden. Hierzu zählen das anteriore und posteriore Cingulum (ACC und PCC), primär und sekundär somatosensorischer Kortex (SI und SII), Thalamus, Insula und präfrontaler Kortex (Rainville et al. 1997, Coghill et al. 1999, Tölle et al. 1999, Casey et al. 1996, Hudson et al. 2000). Es wird vermutet, dass es sowohl in Strukturen, welche mit der affektiv-emotionalen Komponente der Schmerzverarbeitung assoziiert werden, wie der ACC und die Insula als auch im sekundär somatosensorische Kortex zu einer Aktivitätsabnahme kommt.

Bei diesem a priori hypothesengesteuerten Untersuchungsansatz wurde auf eine FDR-Korrektur verzichtet. Statt dessen wurden die aktivierten Bildpunkte lediglich im Bezug auf eine Umgebung von 10 mm Durchmesser korrigiert („small volume correction“).

Schließlich wurde im Rahmen einer Korrelationsanalyse ein Zusammenhang hergestellt zwischen einer Abnahme der empfundenen Schmerzintensität bzw. –unangenehmheit einerseits sowie einer Aktivitätsabnahme in spezifischen „Regions of interest“ andererseits.

### 3 Ergebnisse

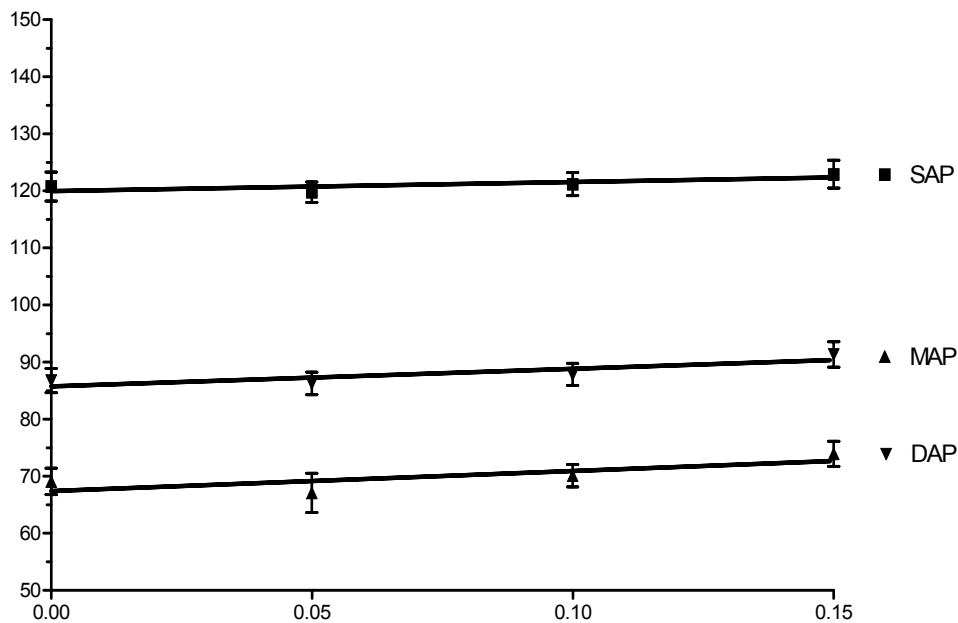
#### 3.1 Vitalparameter

Die Beobachtung der kontinuierlich erfassten Vitalparameter Blutdruck, Puls und Sauerstoffsättigung ergab zu keinem Zeitpunkt der Untersuchungen Werte, welche ein therapeutisches Handeln oder einen Abbruch der Untersuchung erforderlich gemacht hätten. Dennoch ergab die Analyse eine signifikante Erhöhung des diastolischen Blutdrucks (Wilcoxon-Test:  $p < 0,05$  für Placebo versus Ketamin  $0,15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  sowie für Ketamin  $0,05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  versus Ketamin  $0,15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ) sowie des arteriellen Mitteldrucks (Wilcoxon-Test:  $p < 0,05$  für Placebo versus Ketamin  $0,15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ , für Ketamin  $0,05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  versus Ketamin  $0,15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ , für Ketamin  $0,05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  versus Ketamin  $0,10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  sowie für Ketamin  $0,10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  versus Ketamin  $0,15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ). Der systolische Blutdruck, die Herzfrequenz sowie die Sauerstoffsättigung wiesen keine signifikanten Veränderungen unter Ketamineinfluss auf (s. Tab. 2 und Abb. 13).

**Tab. 2 – Veränderung der Vitalparameter unter Ketamin**

SAP (mmHg)	Med.	Min.	Max.	MW	SEM
Placebo	118	109	138	120,8	2,5
Ketamin $0,05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	117,5	111	132	119,8	1,8
Ketamin $0,10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	121,5	107	137	121,2	2,0
Ketamin $0,15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	121,5	112	144	122,9	2,4
DAP (mmHg)					
Placebo	<b>66</b>	56	80	69,1	2,3
Ketamin $0,05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	<b>70</b>	58	80	69,6	2,1
Ketamin $0,10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	<b>71,5</b>	59	79	70,1	1,9
Ketamin $0,15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	<b>74,5</b>	60	86	73,9	2,2
MAP (mmHg)					
Placebo	<b>82,5</b>	78	101	86,8	2,1
Ketamin $0,05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	<b>85</b>	77	98	86,3	2,0
Ketamin $0,10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	<b>86</b>	80	100	87,8	1,9
Ketamin $0,15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	<b>90,5</b>	80	107	91,3	2,2
HF/min					
Placebo	62	53	91	65,3	3,2
Ketamin $0,05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	59,5	51	75	61,2	1,9
Ketamin $0,10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	59,5	54	71	60,8	2,3
Ketamin $0,15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	60	47	74	60,7	1,8
SpO <sub>2</sub> (%)					
Placebo	98	89	99	96,8	0,9
Ketamin $0,05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	98	94	99	97,8	0,4
Ketamin $0,10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	98,5	96	99	97,9	0,4
Ketamin $0,15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	99	95	99	97,9	0,4

Abk.: SAP = systolischer arterieller Blutdruck, DAP = diastolischer arterieller Blutdruck, MAP = mittlerer arterieller Blutdruck, HF = Herzfrequenz, SpO<sub>2</sub> = Sauerstoffsättigung  
 Med. = Median, Min. = Minimum, Max. = Maximum, MW = Mittelwert, SEM = mittlerer Fehler des Mittelwertes  
 Die signifikanten Veränderungen sind fettgedruckt und mit Klammern versehen.

**Abb. 13 – Veränderung des Blutdrucks unter Ketamin**

Dargestellt sind die RR-Werte unter Placebobedingungen sowie unter den 3 verschiedenen Ketamindosierung in mmHg  
 Abk.: SAP = systolischer arterieller Blutdruck, MAP = mittlerer arterieller Blutdruck, DAP = diastolischer arterieller Blutdruck

### 3.2 Psychopathologische Veränderungen unter Einfluss von Ketamin

#### 3.2.1 Detaillierte Beschreibung eines einzelnen Probanden

Die Erlebnisse unter Schmerzreizung und Ketamineinfluss wurden von den Probanden am Tag nach der Untersuchung protokolliert. Ein Proband, welcher im Rahmen der Pilotstudie zur Dosisfindung Ketamin in einer höheren Dosis erhielt, hat diese Erfahrung besonders eindringlich beschrieben. Diese seien im Folgenden auszugsweise dargestellt:

„Bereit und verkabelt, beginne ich einen leichten Druck in meinem Kopf zu verspüren ... Farbige Bilder mit geradlinigen Mustern erscheinen. Ein zweidimensionales Koordinatensystem, bestehend aus Quadraten, die mit Punkten gefüllt sind, lenkt seine Aufmerksamkeit auf sich. Die Wirkung wird intensiver. Der zunehmende Schwindel beeinflusst meine Fähigkeit mich auf bestimmte Formen zu konzentrieren und vor allem meine Motivation deren Bedeutung zu interpretieren. Gefühle der Entfremdung und der Bewusstseinsveränderung nehmen zu ... Ich spüre einen Schmerzreiz. Ich habe Angst, dass die Konzentration auf diesen Reiz meine Fähigkeit mich auf die Bilder zu konzentrieren stören könnte. Gott sei Dank tut sie es nicht ... Alles, was in meinem Bewusstsein auftaucht kann ich auf einen Bildschirm projizieren ... Die nächsten Schmerzreize kommen. Ein eigenartiges Gefühl: Ich spüre den Schmerz, aber ich kann mich entscheiden, ob ich ihn

beachte oder nicht. In einer unebenen und rauen Mondlandschaft mit langweiligen Farben erscheint mir das dunkle Bildnis eines Piraten. Ich nähere mich und möchte unbedingt, dass dieser Pirat verschwindet. Ich packe den Captain beim Kragen, schlage ihn nieder und nachdem ich ihn in einem der Täler vergraben habe, ist er entgültig verschwunden. Ich bin mit meiner Arbeit sehr zufrieden.“

Diese Schilderung beschreibt sowohl Veränderungen der visuellen Wahrnehmung als auch Depersonalisations- und Derealisationserlebnisse. Mit Hilfe des ABZ-Fragebogen wurden derartige psychische Veränderungen für alle Probanden erfasst und quantifiziert.

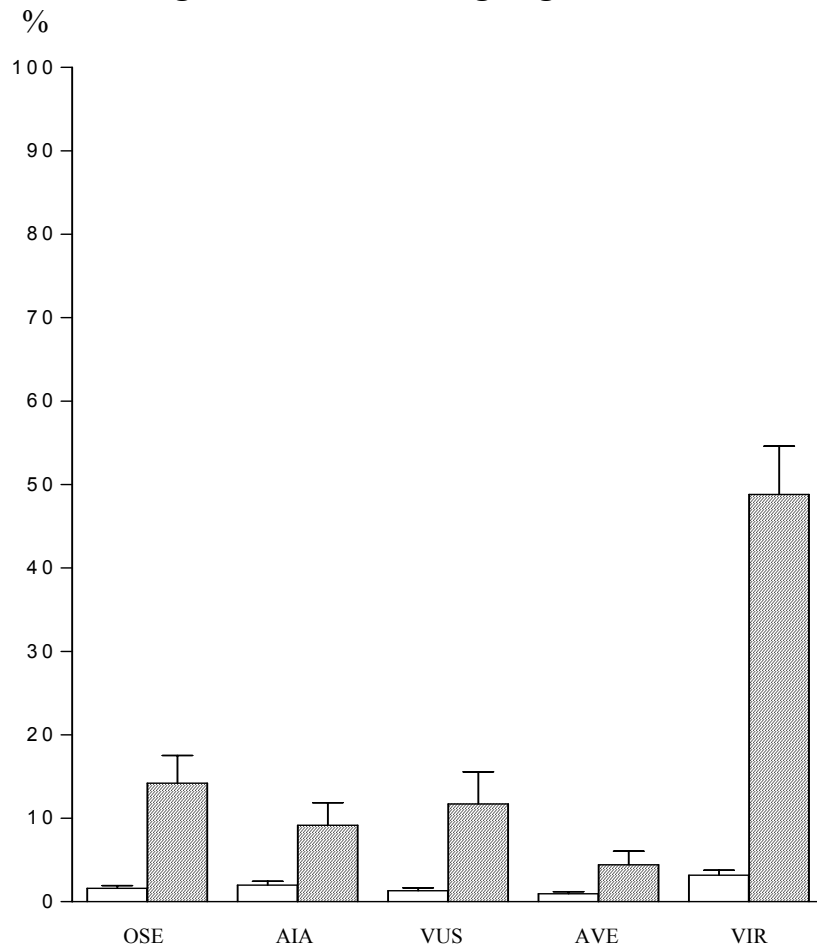
### 3.2.2 Ergebnisse des ABZ-Fragebogens

Die Ergebnisse des ABZ-Fragebogens unter Einfluss von Ketamin zeigen verschiedene psychopathologische Veränderungen der Probanden nicht nur im Sinne einer Vigilanzreduktion, sondern auch Depersonalisations- und Derealisationserlebnisse, Störungen des Gefühls für Raum und Zeit sowie Denk- und Wahrnehmungsstörungen. Die Analyse der erzielten Werte vor und nach der Untersuchung erbrachte signifikante Zunahmen auf allen Subskalen ( $p < 0,05$ ), außer im Bereich der „Auditiven Veränderungen“ (Wilcoxon-Test:  $p = 0,11$ ). Im einzelnen ergaben sich folgende Veränderungen (s. Tab. 3 und Abb. 14):

- Zunahme der Werte für „Ozeanischen Selbstentgrenzung“ (OSE) von 42 (1,6%) auf 384 (14%) von 2700 Punkten
- Zunahme der Werte für „Angstvolle Ichauflösung“ (AIA) von 42 (2,0%) auf 192 (9,2%) von 2700 Punkten
- Zunahme der Werte für „Visionäre Umstrukturierung“ (VUS) von 24 (1,3%) auf 211 (11,7%) von 2700 Punkten
- Zunahme der Werte für „Auditive Veränderungen“ (AVE) von 15 (0,9%) auf 70 (4,4%) von 2700 Punkten
- Zunahme der Werte für „Vigilanzreduktion“ (VIR) von 38 (3,2%) auf 586 (48,8%) von 2700 Punkten

**Tab. 3 – Ergebnisse des ABZ-Fragebogens**

Subskala	Median (%)	Minimum (%)	Maximum (%)	Mittelwert (%)	Standardfehler (%)
OSE Placebo	1,6	0	4,3	1,6	0,4
OSE Ketamin	11,4	0,6	34,1	14	3,2
AIA Placebo	2	0	5	2	0,5
AIA Ketamin	7,1	0,2	36,1	7,1	2,7
VUS Placebo	1,3	0	4,3	1,3	0,3
VUS Ketamin	8,4	0	47,2	11,7	3,9
AVE Placebo	0,9	0	3,3	0,9	0,3
AVE Ketamin	1,4	0	15,6	4,4	1,7
VIR Placebo	3,2	0	8,3	3,2	0,6
VIR Ketamin	47,8	6,4	75,5	48,8	5,8

**Abb. 14 – Ergebnisse des ABZ-Fragebogens**

Abgebildet sind die Mittelwerte sowie die Standardfehler der einzelnen Subskalen in Prozent jeweils unter Placebobedingungen (weiß) und Ketamin (schraffiert).

OSE = „Ozeanische Selbstentgrenzung“: Erhöhung von 42/2700 Punkten (1,6 %) auf 384/2700 Punkten (14,0 %),  $p < 0,05$

AIA = „Angstvolle Ichauflösung“: Erhöhung von 42/2100 Punkten (2,0 %) auf 192/2100 Punkten (9,2 %),  $p < 0,05$

VUS = „Visionäre Umstrukturierung“: Erhöhung von 24/1800 Punkten (1,3 %) auf 211/1800 Punkten (11,7 %),  $p < 0,05$

AVE = „Auditive Veränderungen“: Erhöhung von 15/1600 Punkten (0,9 %) auf 70/1600 Punkten (4,4 %),  $p < 0,11$

VIR = „Vigilanzreduktion“: Erhöhung von 38/1200 Punkten (3,2 %) auf 586/1200 Punkten (48,8 %),  $p < 0,05$



### 3.3 Schmerzbeurteilung auf der visuellen Analogskala

Die individuelle Schmerzschwelle bewegte sich zwischen 44,5 °C und 45,5 °C ( $44,9\text{ °C} \pm 0,3\text{ °C}$ ; Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung).

Unter dem Einfluss von Ketamin kam es zu einer annähernd linearen Reduktion der angegebenen VAS-Werte für die empfundene Schmerzintensität um (angegeben ist jeweils der Mittelwert sowie der mittlere Fehler des Mittelwertes; s. Abb. 15):

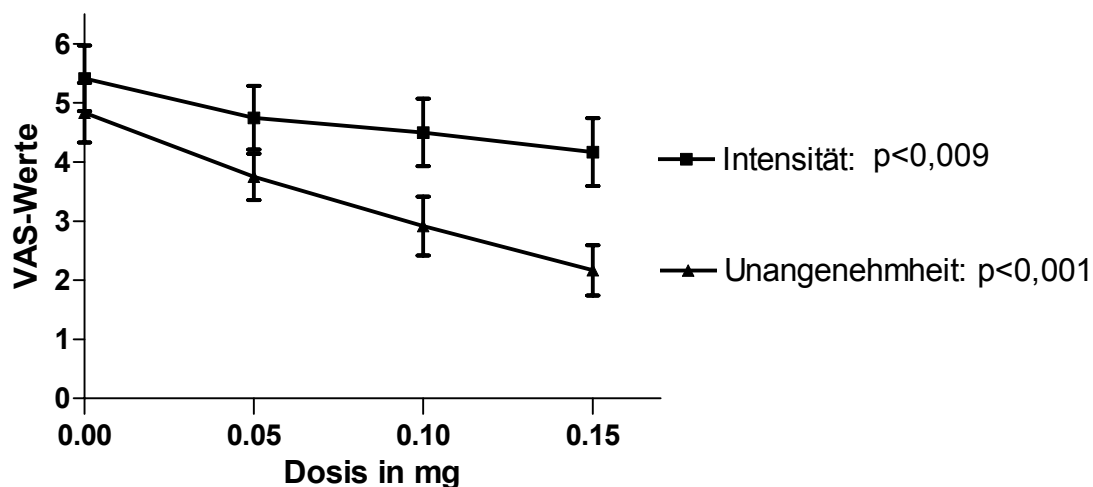
- 12,4% unter  $0,05\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  Ketamin (von  $54,2 \pm 6$  auf  $47,5 \pm 5$ )
- 17,0% unter  $0,10\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  Ketamin (von  $54,2 \pm 6$  auf  $45,0 \pm 6$ )
- 23,1% unter  $0,15\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  Ketamin (von  $54,2 \pm 6$  auf  $41,7 \pm 6$ )

Die Veränderung der empfundenen Schmerzunangenehmheit weist ebenfalls eine annähernd lineare Reduktion auf um:

- 22,4% unter  $0,05\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  Ketamin (von  $48,3 \pm 5$  auf  $37,5 \pm 4$ )
- 39,5% unter  $0,10\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  Ketamin (von  $48,3 \pm 5$  auf  $29,2 \pm 5$ )
- 55,1% unter  $0,15\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  Ketamin (von  $48,3 \pm 5$  auf  $21,7 \pm 4$ )

Die Auswertung mit Hilfe eines Greenhouse-Geisser-Tests ergab eine signifikante Reduktionen der empfundenen Unangenehmheit der Schmerzen ( $p < 0,001$ ) und eine ebenfalls signifikante jedoch geringere Reduktion der empfundenen Schmerzintensität ( $p < 0,009$ ).

**Abb. 15 – Schmerzintensität und –unangenehmheit unter Ketamin**



Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardfehler der VAS-Werte für Intensität und Unangenehmheit der Schmerzwahrnehmung in Abhängigkeit von der jeweiligen Ketamindosis.  $p < 0,009$  für Intensität,  $p < 0,0001$  für Unangenehmheit (Greenhouse-Geisser-Test)

### 3.4 Ergebnisse der Bilddaten

#### 3.4.1 Schmerzaktivierungen unter Placebobedingungen

Die Schmerzreizung unter Placebobedingungen führte zu deutlichen Aktivierungen (FDR-korrigiert,  $p < 0,05$ ) sowohl in Regionen des lateralen Schmerzsystems wie Thalamus, sekundär somatosensorischer Kortex, posteriore Insula als auch im Bereich des medialen Schmerzsystems (ACC, anteriore Insula, präfrontaler Kortex). Eine Aktivierung im Bereich des primär somatosensorischen Kortex konnte nicht dargestellt werden.

Eindrucksvoll waren insbesondere großflächige Aktivierungen im Bereich der anterioren Insula beidseits, sowie im Bereich der posterioren Insula bzw. sekundär somatosensorischen Kortex beidseits. Auch im präfrontalen Kortex kam es zu umfangreichen Aktivierungen. Im Bereich des ACC zeigten sich ebenfalls zwei deutlich aktivierte Regionen, welche sich den Brodmann-Areae 24 und 32 zuordnen lassen (s. Tab. 4 und Abb. 16 A).

**Tab. 4 – Schmerzaktivierungen unter Placebo-Bedingungen (FDR-korrigiert  $p < 0,05$ )**

Region	MNI-Koordinaten in mm (x, y, z)	max. Aktivierung (z-Wert)
Insula/S2	39, -18, 15	5,01
Insula	39, 15, -6	4,73
	-45, 9, 0	4,88
S2	51, -3, 6	4,48
	-57, 6, 3	4,02
PFC	54, 12, 45	3,47
	-42, 39, 15	4,61
Orbitofrontal	-39, 48, -3	4,52
	51, 39, -15	4,48
Frontal	0, 33, 36	3,99
ACC	3, 33, 21	3,62
	3, 24, 33	3,83
PCC	-3, 15, 30	3,51
Thalamus	6, -21, 9	4,62
Hirnstamm	-3, -21, -24	4,79
Basalganglien	30, 3, -9	4,89

Zerebellum	-36, -57, -33	5,12
	27, -63, -30	3,93
	-9, -66, -39	4,75
	-12, -45, -18	4,06

Dargestellt sind die Aktivitätsmaxima jeder Region. Die Koordinaten der Aktivitätsmaxima gemäß dem MNI-System sind in Millimetern ausgedrückt. Der x-Wert gibt die Lokalisation in Bezug auf die Sagittalebene (positives x = ipsilateral, neg. x = kontralateral), der y-Wert die Lokalisation in Bezug auf die Koronarebene an. Den Nullpunkt bildet die vordere Kommissur (positives y = anterior, neg. y = posterior). Der z-Wert gibt die Lokalisation in Bezug auf die Transversalebene an, den Nullpunkt bildet die Kommissurlinie (positives z = superior, neg. z = inferior).

Abkürzungen: S2 = sekundär somatosensorischer Kortex, ACC = anteriorer cingulärer Kortex, PCC = posteriorer cingulärer Kortex, PFC = präfrontaler Kortex

### 3.4.2 Schmerzaktivierungen unter Ketamin

Unter Einfluss von Ketamin in geringer Dosierung kam es zu einer Zunahme der Gesamtaktivierung. Insbesondere im Bereich der anterioren Insula nahmen die Anzahl der aktivierten Voxel sowie die Aktivitätsmaxima deutlich ab. Die Aktivierungen im Bereich von S2 verschwanden völlig. Eine signifikante Aktivierung im midcingulären Anteil des ACC war ebenfalls nicht mehr nachweisbar.

Unter Ketamin in mittlerer Dosierung waren nur geringfügige Veränderungen gegenüber der geringen Ketamindosierung festzustellen, unter der höheren Ketamindosierung waren jedoch bis auf eine kleine insuläre Aktivierung keine signifikanten Aktivierungen mehr nachweisbar (s. Tab. 5 – 7 und Abb. 16).

**Tab. 5 – Schmerzaktivierungen unter Ketamin in geringer Dosis (FDR-korrigiert  $p < 0,05$ )**

Region	MNI-Koordinaten in mm (x, y, z)	max. Aktivierung (z-Wert)
Insula/S2	39, -15, 15	4,07
Insula	45, 18, -12	4,92
	-48, 18, -9	4,14
PFC	51, 12, 45	3,77
	-36, 9, 42	3,70
Orbitofrontal	51, 39, -9	4,20
Frontal	0, 27, 45	3,85
ACC	12, 36, 21	3,86
Thalamus	6, -24, -3	3,26

Hirnstamm	-3, -24, -24	4,54
	-48, -72, -39	3,52
Zerebellum	27, -69, -36	3,93
	-18, -60, -42	4,20

Dargestellt sind die Aktivitätsmaxima jeder Region. Die Koordinaten der Aktivitätsmaxima gemäß dem MNI-System sind in Millimetern ausgedrückt. Der x-Wert gibt die Lokalisation in Bezug auf die Sagittalebene (positives x = ipsilateral, neg. x = kontralateral), der y-Wert die Lokalisation in Bezug auf die Koronarebene an. Den Nullpunkt bildet die vordere Kommissur (positives y = anterior, neg. y = posterior). Der z-Wert gibt die Lokalisation in Bezug auf die Transversalebene an, den Nullpunkt bildet die Kommissurlinie (positives z = superior, neg. z = inferior).  
Abkürzungen: S2 = sekundär somatosensorischer Kortex, ACC = anteriorer cingulärer Kortex, PCC = posteriorer cingulärer Kortex, PFC = präfrontaler Kortex

**Tab. 6 – Schmerzaktivierungen unter Ketamin in mittlerer Dosis (FDR-korrigiert  $p < 0,05$ )**

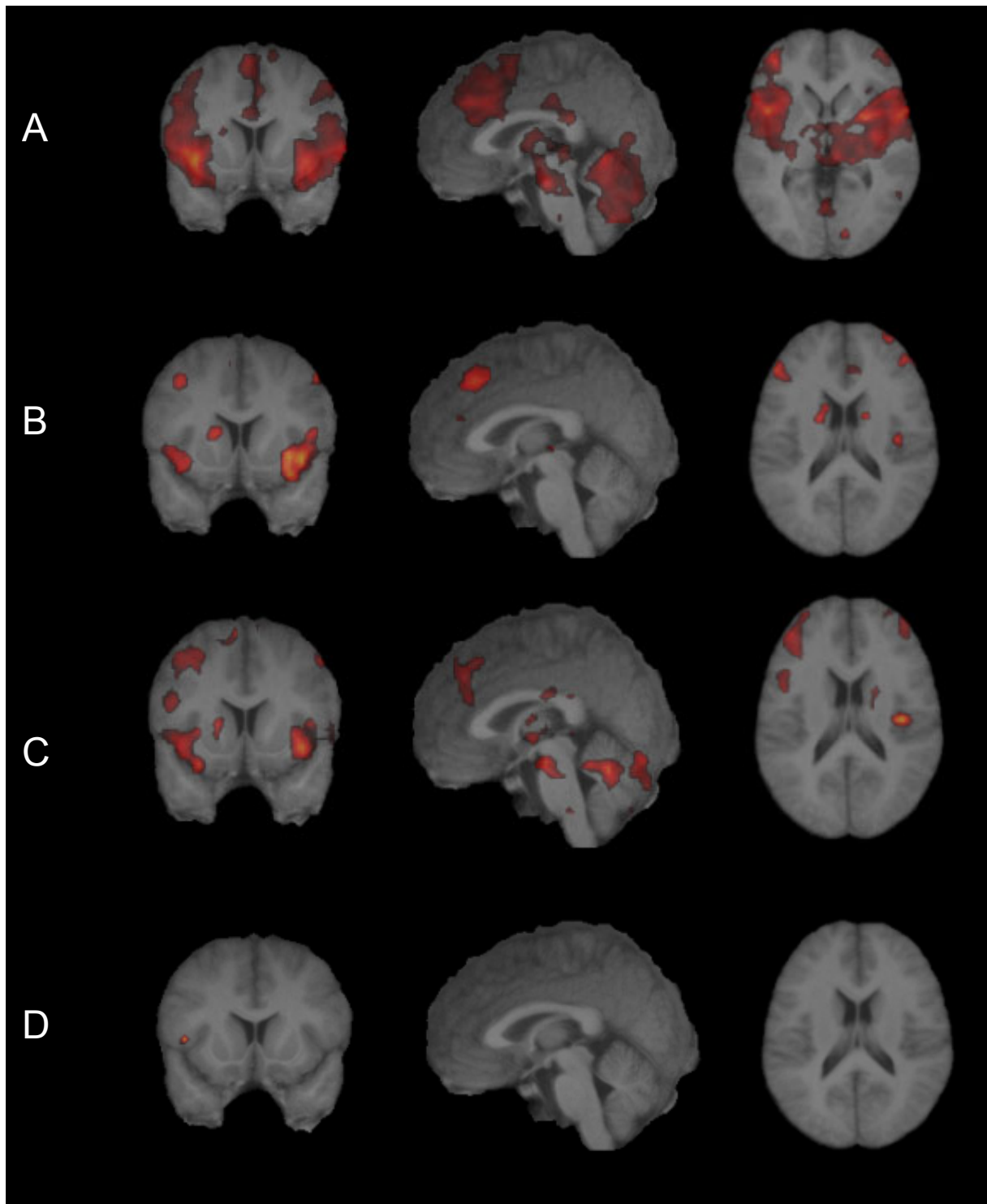
Region	MNI-Koordinaten in mm (x, y, z)	max. Aktivierung (z-Wert)
Insula/S2	39, -18, 15	4,69
Insula	39, 12, -9	4,47
	-48, 15, 0	4,04
PFC	51, 12, 45	3,26
	36, 9, 42	3,45
Frontal	-3, 36, 39	4,10
ACC	6, 30, 24	3,60
Thalamus	9, -21, 3	3,45
Hirnstamm	-6, -15, -18	5,16

Dargestellt sind die Aktivitätsmaxima jeder Region. Die Koordinaten der Aktivitätsmaxima gemäß dem MNI-System sind in Millimetern ausgedrückt. Der x-Wert gibt die Lokalisation in Bezug auf die Sagittalebene (positives x = ipsilateral, neg. x = kontralateral), der y-Wert die Lokalisation in Bezug auf die Koronarebene an. Den Nullpunkt bildet die vordere Kommissur (positives y = anterior, neg. y = posterior). Der z-Wert gibt die Lokalisation in Bezug auf die Transversalebene an, den Nullpunkt bildet die Kommissurlinie (positives z = superior, neg. z = inferior).  
Abkürzungen: S2 = sekundär somatosensorischer Kortex, ACC = anteriorer cingulärer Kortex, PFC = präfrontaler Kortex

**Tab. 7 – Schmerzaktivierungen unter Ketamin in höherer Dosis (FDR-korrigiert  $p < 0,05$ )**

Region	MNI-Koordinaten in mm (x, y, z)	max. Aktivierung (z-Wert)
Insula	-42, 15, 3	4,76

Die Koordinaten des Aktivitätsmaximums gemäß dem MNI-System sind in Millimetern ausgedrückt. Der x-Wert gibt die Lokalisation in Bezug auf die Sagittalebene (positives x = ipsilateral, neg. x = kontralateral), der y-Wert die Lokalisation in Bezug auf die Koronarebene an. Den Nullpunkt bildet die vordere Kommissur (positives y = anterior, neg. y = posterior). Der z-Wert gibt die Lokalisation in Bezug auf die Transversalebene an, den Nullpunkt bildet die Kommissurlinie (positives z = superior, neg. z = inferior).

**Abb. 16 – Veränderung der Schmerzaktivierung unter Einfluss von Ketamin**

Dargestellt sind Aktivierungen unter Plazebobedingungen (A), unter Ketamin in geringerer Dosierung ( $0,05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ , B), in mittlerer Dosierung ( $0,10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ , C) und in höherer Dosierung ( $0,15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ , D). Aktivierungen mit einem Aktivitätsmaximum von  $z < 4$  werden nicht dargestellt. Aktivierungen mit einem geringen z-Wert sind rot, solche mit einem hohen z-Wert gelb dargestellt.

### 3.4.3 Regressionsanalyse

Um gezielt diejenigen Strukturen darzustellen, welche unter steigender Ketamindosis eine Aktivitätsabnahme aufweisen, wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Im Rahmen dieser Analyse wurden nur diejenigen Regionen (ROI) betrachtet, welche bereits in früheren Studien als Bestandteile eines schmerzverarbeitenden Systems beschrieben wurden (Thalamus, S1 und S2, Insula, ACC und präfrontaler Kortex).

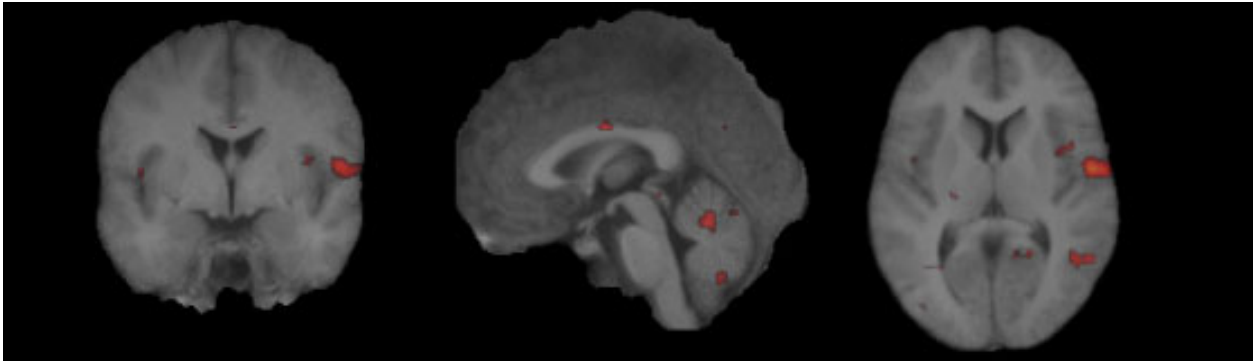
Dieser Untersuchungsansatz wurde unter der Hypothese durchgeführt, dass speziell diejenigen Regionen, welche mit der affektiv-emotionalen Komponente der Schmerzverarbeitung assoziiert werden durch Ketamin besonders beeinflusst werden. Zu diesen Regionen zählt insbesondere der anteriore cinguläre Kortex (ACC). Diese Hypothese stützt sich auf das Ergebnis dieser Studie, dass Ketamin die Unangenehmheit der Schmerzempfindung in einem stärkeren Masse beeinflusst als die Intensität der empfundenen Schmerzen. In einer jüngeren Studie über die Wirkung des Ketamin-Razemats auf kutane Schmerzreize wurde ebenfalls zwar eine signifikante Veränderung der affektiven Komponente der Schmerzempfindung nicht jedoch der Intensität beschrieben (Strigo et al. 2005).

Eine weitere Hypothese dieses Untersuchungsansatzes geht dahin, dass Ketamin aufgrund seiner Wirkungsweise, welche als „dissoziative Anästhesie“ beschrieben wird, insbesondere auf die assoziativen kortikalen Areale, wie den sekundär somatosensorischen Kortex (S2) Einfluss nimmt.

Diese hypothesengesteuerte Analyse zeigte im Ergebnis eine signifikante Abnahme der BOLD-Signale im Bereich von S2, Insula sowie im midcingulären Anteil des ACC (Brodmann-Area 24) (s. Tab. 17 und 18). Weitere Strukturen des medialen Schmerzsystems konnten nicht gefunden werden. Die Signifikanz dieser Ergebnisse wurde mit einer „small-volume-correction“ für einen Durchmesser von 20 mm bestätigt ( $p < 0,05$ ). Diese Regressionsanalyse wurde auch für die nicht schmerzhaften Hitzestimuli ausgewertet. Dabei wurden jedoch keine signifikanten Abnahmen der BOLD-Signal-Intensitäten festgestellt.

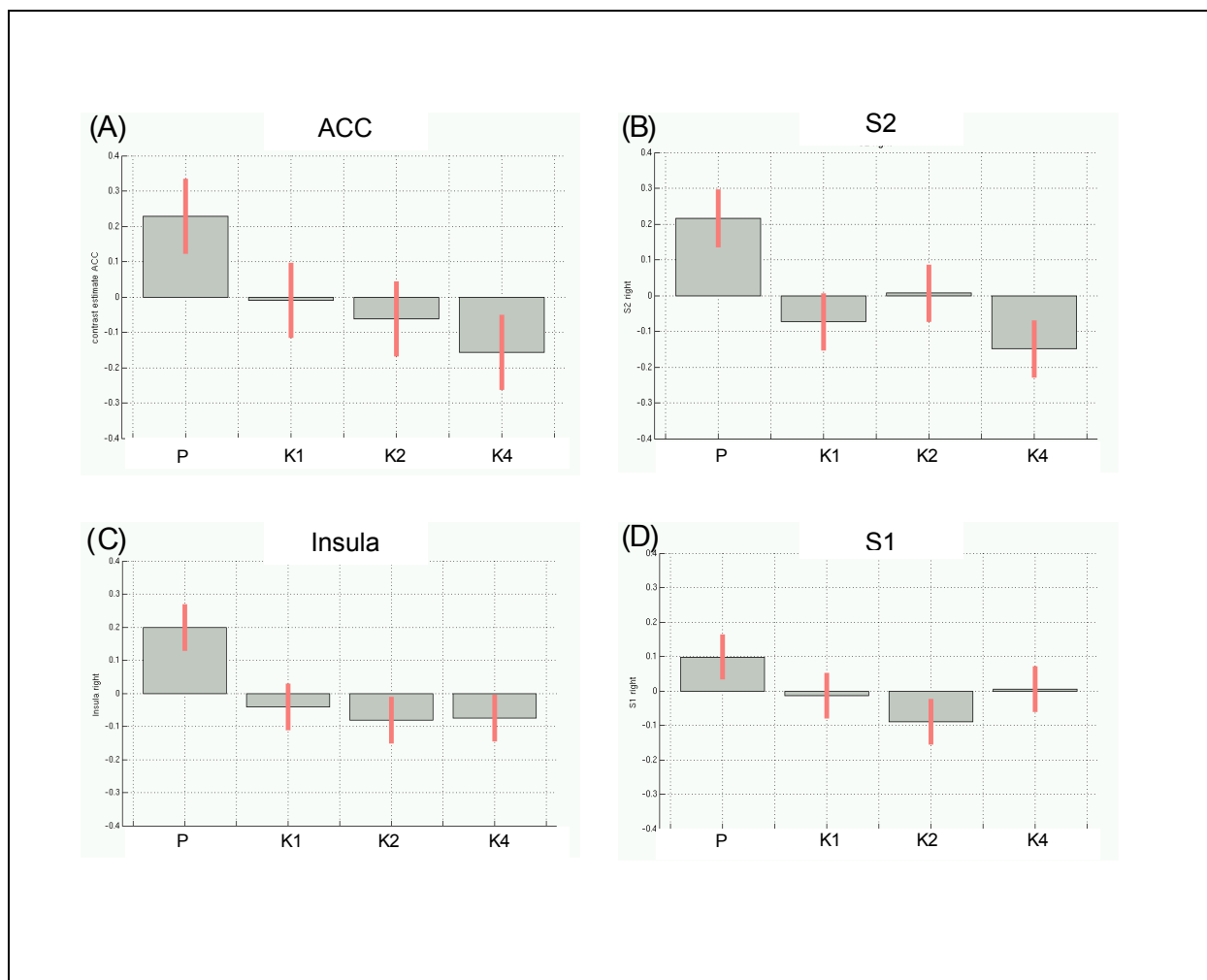
Durch eine Korrelationsanalyse ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der empfundenen Intensität der Schmerzempfindung durch die Probanden einerseits und einer Aktivitätsabnahme im Bereich der Insula sowie der S2-Region andererseits feststellen. Eine ähnliche Korrelation konnte für die Unangenehmheit der Schmerzempfindung und die Aktivitätsabnahme im ACC, S2 und Insula dargestellt werden.

**Abb. 17 – Veränderung der Schmerzaktivierung unter Einfluss von Ketamin - Regressionsanalyse**



Aktivierungen mit einem Aktivitätsmaximum von  $z < 4$  werden nicht dargestellt. Aktivierungen mit einem geringen  $z$ -Wert sind rot, solche mit einem hohen  $z$ -Wert gelb dargestellt. Zur besseren Veranschaulichung sind die Aktivierungen unkorrigiert abgebildet ( $p < 0,01$  unkorrigiert für illustrative Zwecke).

**Abb. 18 – Abnahme der BOLD-Signale in verschiedenen Regions of interest – Regressionsanalyse**



Dargestellt ist die dosisabhängige Veränderung des BOLD-Signals in den verschiedenen Regionen.

ACC = anteriorer cingulärer Kortex, S2 = sekundär somatosensorischer Kortex, S1 = primär somatosensorischer Kortex

P = Placebokondition, K1 = Ketamin in geringer Dosierung, K2 = Ketamin in mittlerer Dosierung, K4 = Ketamin in höherer Dosierung

A, B und C: statistisch signifikant, D: statistisch nichtsignifikant

## 4 Diskussion

Im Rahmen dieser Studie wurde der Einfluss von S-(+)-Ketamin auf die Wahrnehmung und die zentrale Verarbeitung von schmerzhaften, tonischen Hitzereizen untersucht. Die Applikation von S-(+)-Ketamin in subanästhetischen Dosierungen führte sowohl zu einer Reduktion der Intensität und Unangenehmheit der Schmerzempfindung als auch zu Veränderungen der Schmerzprozessierung, welche mit Hilfe der funktionellen Magnet-Resonanz-Tomografie dargestellt werden konnten. Die in Kapitel 3 beschriebenen Ergebnisse sollen im Folgenden ausführlich diskutiert werden.

### 4.1 Dosisfindung und Veränderung der Schmerzempfindung

Die verabreichten Ketamindosierungen wurden im Rahmen einer Pilotstudie so festgelegt, dass eine optimale Kombination von ausreichender analgetischer Wirkung einerseits und möglichst geringen psychomimetischen Effekten andererseits gewährleistet ist. Die von den Probanden empfundene Schmerzintensität und –unangenehmheit wurde mit Hilfe einer VAS-Skala dokumentiert. Diese ist neben dem McGill-Pain-Questionnaire ein in der Schmerzforschung häufig eingesetztes und valides Instrumentarium zur Beurteilung der Intensität und Unangenehmheit von Schmerzreizen (Price et al. 1983).

Die Ergebnisse zeigen eine deutliche Reduktion der Schmerzunangenehmheit und eine geringere, jedoch ebenfalls signifikante Reduktion der Intensität der Schmerzempfindung (s. Kap. 3.3).

Auch im Rahmen anderer klinischer Studien wurden für vergleichbare Dosierungen eindeutige analgetische Effekte beschrieben (Strigo et al. 2005). So konnte durch die intraoperative Applikation von  $0,12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  Ketamin-Razemat, welches eine deutlich geringere analgetische Potenz besitzt als S-(+)-Ketamin (Adler et al. 1992), der perioperative Bedarf an Opioiden im Rahmen größerer chirurgischer Eingriffe gesenkt werden (Guignard et al. 2002).

Die Analyse der VAS-Werte belegen jedoch nicht nur die analgetischen Effekte von S-(+)-Ketamin in sehr geringen Dosierungen, sondern deuten darauf hin, dass dieses die affektive Komponente der Schmerzwahrnehmung in einem stärkeren Maße beeinflusst als die empfundene Schmerzintensität.



## 4.2 Veränderungen der Vitalparameter

Die Gabe von Ketamin in den beschriebenen, subanästhetischen Dosierungen führte zu einer geringen, jedoch signifikanten Erhöhung des diastolischen und des mittleren arteriellen Blutdrucks (s. Kap. 3.1). Derartige Kreislaufveränderungen nach Ketamingabe sind hinlänglich bekannt und Grund für die Anwendungsbeschränkungen bei Vorliegen einer arteriellen Hypertonie. Ein Vergleich der Effekte auf die Blutdruckregulation zwischen dem Razemat und S-(+)-Ketamin ergab keine signifikanten Unterschiede (Adams et al 1992). Die beobachteten, geringen Veränderungen der RR-Werte sind sicherlich auf die subanästhetischen Dosierungen zurückzuführen, welche im Vergleich zu den in der Anästhesie üblichen, wesentlich höheren Dosierungen und den hiermit verbundenen hämodynamischen Veränderungen minimal sind. Vergleichbare Studien an gesunden Probanden, welche ebenfalls den Einfluss von Ketamin in subanästhetischen Dosierungen untersuchten, konnten ähnliche Ergebnisse darstellen (Sadove et al. 1971; Långsjö et al. 2003).

Die beobachteten Veränderungen des Kreislaufverhaltens lassen sich durch die zentralen sympathomimetischen Effekte von Ketamin erklären. Auch peripher-humorale Mechanismen, welche nach Ketamingabe im Rahmen einer körpereigenen Stressreaktion zu einer vermehrten Freisetzung von Katecholaminen wie Adrenalin und Noradrenalin führen, könnten für die beobachtete Blutdrucksteigerung verantwortlich sein (Adams et al 1992). Untersuchungen von Ivanovich et al., welcher im Tierexperiment Ketamin in ZNS-versorgende Arterien injizierte, legen jedoch nahe, dass die Herz-Kreislauf-Wirkung von Ketamin direkt auf die zentrale Sympathikusstimulation zurückzuführen ist (Ivanovich et al. 1974). Dieser Mechanismus könnte prinzipiell auch zu Veränderungen der Aktivierung im fMRT führen. Dies soll jedoch in Kapitel 4.5.2 und 4.5.3 diskutiert werden.

## 4.3 Psychomimetische Veränderungen

Im Unterschied zu anderen, hypnotisch wirksamen Anästhetika verursacht Ketamin eine Art katalepsie-ähnlichen Zustand. EEG-Untersuchungen deuten darauf hin, dass es keine Blockade des sensorischen Inputs bewirkt, sondern vielmehr die Reaktion des Kortex auf sensorische Reize durch eine Suppression der Verarbeitung im Bereich assoziativer kortikaler Areale verändert. Dies hat dazu geführt, dass die Wirkungsweise von Ketamin als „dissoziative Anästhesie“ bezeichnet wird (Corssen et al. 1966, Kochs et al. 1988).

Um mögliche Störeinflüsse auf die Schmerzverarbeitung und –prozessierung zu erfassen, wurden die psychomimetischen Effekte von Ketamin mit dem erweiterten Fragebogen für „außergewöhnliche Bewusstseinszustände“ (5D-ABZ) dokumentiert (Dittrich 1975, Dittrich et al. 1998).

In subanästhetischen Dosierungen kann Ketamin neben Vigilanzänderungen sowohl Ich-Störungen im Sinne von Derealisations- und Depersonalisationserlebnissen als auch Denk- und Wahrnehmungsstörungen wie optische und akustische Halluzinationen verursachen (Micallef et al. 2003, Vollenweider et al. 2000). Der 5D-ABZ ermöglicht eine Quantifizierung dieser psychischen Veränderungen. Die im Rahmen dieser Studie applizierten Ketamindosierungen führten wie erwartet zu signifikanten Veränderungen im Bereich aller Subskalen des 5D-ABZ-Fragebogens außer der auditiven Veränderungen.

Die deutlichste Veränderung zeigte sich im Bereich der Vigilanzreduktion. Diese Kategorie umfasst Fragen zu Schläfrigkeit, Gefühlen von Benommenheit oder Verlangsamung von Gedanken und Wahrnehmungen etc.. Der Mittelwert für diese Subskala unter Ketamin lag unter 50% des maximalen Wertes, so dass die erfassten Veränderungen als leichte Müdigkeit bzw. Schläfrigkeit interpretiert werden können. Ein Verlust des Wachbewusstseins wurde von keinem der Probanden beschrieben. Überträgt man die Ergebnisse zur Vigilanzreduktion auf Sedation Scores, welche in der Anästhesie angewendet werden, wie den Sedation Score der University of Iowa, so ergibt sich allenfalls eine leichtgradige Sedierung, entsprechend einem Sedierungsgrad 1 auf einer Skala von 0 – 4.

Auch für die Subskala der Ozeanischen Selbstentgrenzung, welche Derealisations- und Depersonalisationserlebnisse beschreibt, wurden zwar geringere jedoch signifikante Veränderungen festgestellt. Frühere Studien, welche die psychomimetischen Effekte von Ketamin gezielt zur Induktion Schizophrenie-ähnlicher Zustände einsetzten erzielten deutlich höhere Werte für diese Subskalen des ABZ-Fragebogens (Vollenweider et al. 1997 und 2000).

Ähnliches gilt für Störungen der Selbstwahrnehmung und als beängstigend oder bedrohlich erlebte Denkstörungen, welche im Rahmen der Subskala „Angstvolle Ichauflösung“ erfasst wurden, sowie für Veränderungen der visuellen Wahrnehmung (Subskala „Visionäre Umstrukturierung“). Auch im Bereich dieser Subskalen kam es zwar zu signifikanten Veränderungen, welche im Vergleich zu o. g. Studien jedoch deutlich geringer ausgefallen sind.

Insgesamt muss gesagt werden, dass die mit Hilfe des ABZ-Fragebogens dokumentierten psychischen Veränderungen so gering sind, dass störende Einflüsse auf die Schmerzbeurteilung nicht anzunehmen sind.

#### **4.4 Diskussion des Hitzeschmerzmodells**

Die Schmerzstimulation im Rahmen dieser Studie erfolgte durch tonische Hitzereize mit einer Dauer von 40 Sekunden. Tonische Hitzereize haben gegenüber kurzdauernden, phasischen Hitzereizen den Vorteil, dass während der längeren Stimulationsdauer mehrere Aufnahmen durchgeführt und dadurch robustere Ergebnisse erzielt werden können. Ein Nachteil der tonischen Hitzestimulation könnte darin liegen, dass die langdauernden Stimuli über Sensitivierungen oder durch Habituation zu erhöhten bzw. geringeren Schmerzempfindungen führen könnten. Untersuchungen, welche den Effekt von tonischen und phasischen Hitzereizen auf die individuelle Schmerzempfindung verglichen haben, konnten zwar bei Schmerzpatienten Veränderungen der individuellen Schmerzempfindung durch langdauernde oder repetitive Hitzestimulation im Sinne von Sensitivierungen feststellen, bei gesunden Probanden waren diese Veränderungen jedoch nicht nachweisbar (Kleinböhl et al. 1999, Granot et al. 2003).

#### **4.5 Diskussion der fMRT-Daten**

##### **4.5.1 Schmerzspezifische Aktivierungen unter Plazebobedingungen**

Nachdem Talbot et al. 1991 mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie funktionelle Veränderungen nach Schmerzstimulation beschrieben haben, haben sich eine Vielzahl von Studien damit beschäftigt, diejenigen Regionen zu identifizieren, welche im Sinne eines neuronalen Netzwerkes an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind. Mehr oder weniger einheitlich werden dabei die folgenden Regionen genannt: Thalamus, primär und sekundär somatosensorischer Kortex (S1 und S2), anteriorer cingulärer Kortex, insulärer Kortex und präfrontaler Kortex.

Bis auf S1 konnten all diese Strukturen auch im Rahmen dieser Studie durch Schmerzstimulation unter Plazebobedingungen aktiviert werden. Die Aktivierungen im ACC und in S2 werden in Kapitel 4.5.2 und 4.5.3 ausführlich diskutiert.

#### 4.5.1.1 Thalamus

Trotz seiner zentralen Funktion für die Schmerzverarbeitung liefern Bildgebungsstudien unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Aktivierung des Thalamus durch Schmerzreize. Es werden kontralaterale, ipsilaterale, bilaterale, zum Teil aber auch keine Aktivierungen beschrieben (s. Tab. 5, S. 55). Im Rahmen dieser Studie konnte unter Plazebobedingungen eine signifikante Aktivierung des Thalamus auf der kontralateralen Seite nachgewiesen werden.

Davis et al. konnten darstellen, dass taktile Reize überwiegend Aktivierungen der lateralen Kerngebiete induzieren, Schmerzreize hingegen zu einer Aktivierung von medialen und lateralen Regionen des Thalamus führen, welche allerdings unabhängig waren von der empfundenen Schmerzintensität der Probanden (Davis et al. 1998). In einer anderen Studie wurden bei taktilen Reizen keine, bei nozizeptiven Reizen jedoch signifikante Aktivierungen im Bereich des Thalamus gefunden (Coghill et al. 1994).

Ein Erklärung für die beschriebenen inkonsistenten Ergebnisse liegt wohl darin, dass schmerzinduzierte Reize zwar häufig zu deutlichen, jedoch ziemlich geringvolumigen Aktivierungen des Thalamus führen, welche durch PET-Untersuchungen mit einer geringeren räumlichen Auflösung nicht detektiert werden können. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass geringe Aktivitätsunterschiede zwischen den schmerzhaften und den nicht-schmerzhaften Stimulationen durch eine Subtraktionsanalyse ausgelöscht werden.

Da in dieser Studie lediglich eine Subtraktion von schmerzhaften Hitzereizen und sensorischen Reizen mit Basaltemperatur durchgeführt wurde und die gewählten technischen Parameter der MRT-Untersuchung eine hohe räumliche Auflösung gewährleisten, ist die gefundene Aktivierung sicherlich plausibel.

#### 4.5.1.2 Primär somatosensorischer Kortex

Aufgrund von anatomischen, neurophysiologischen und klinischen Untersuchungen ist die funktionelle Beteiligung des primär-somatosensorischen Kortex an der sensorisch-diskriminativen Komponente der Schmerzverarbeitung unstrittig. Dabei scheint dieser nicht nur bei der Stimulus-Lokalisation, sondern auch bei der Diskrimination hinsichtlich Intensität und Qualität des Reizes eine entscheidende Rolle zu spielen (Treede et al. 1999).

S1 erhält direkte Afferenzen aus den lateralen Kerngebieten des Thalamus (Gingold et al. 1991). Ploner et al. haben bei einem Patienten mit umschriebener Läsion im Bereich von S1 und S2 eine deutliche Hypästhesie bei erhaltenen affektiven Reaktionen auf Schmerzreize beschrieben (Ploner et al. 1999). Die Tatsache, dass im Rahmen dieser Studie sowie weiterer

Bildgebungsstudien (s. Tab. 5) keine Aktivierungen im Bereich von S1 gefunden wurden, steht mit dessen Funktion bei der Schmerzprozessierung scheinbar in Widerspruch.

Bushnell et al. führen diesen Widerspruch auf die somatotopie Anordnung der Neurone in S1 zurück (Bushnell et al. 1999). Durch diese Somatotopie werden durch einen umschriebenen Stimulus nur wenige Neuronen aktiviert. Durch anatomische Variationen zwischen den einzelnen Probanden können diese kleinvolumigen Aktivierungen im Rahmen von Gruppenanalysen noch zusätzlich herausgefiltert werden. Diese Hypothese wird unterstützt durch Stimulationsparadigma mit Hitzereizen wechselnder Lokalisation, welche zu robusten Aktivierungen in S1 führen (Talbot et al. 1991, Coghill et al. 1994).

In mehreren Bildgebungsstudien konnte gezeigt werden, dass die Aktivität in S1 sowohl von der Art des Stimulus (mechanisch, thermisch, elektrisch) als auch von dessen Größe und Intensität abhängt (Disbrow et al. 1998, Timmermann et al. 2001, Apkarian et al. 2000).

#### **4.5.1.3 Insulärer Kortex**

Neben dem ACC ist die Insula diejenige Struktur, welche in Bildgebungsstudien am häufigsten eine schmerzbezogene Aktivität zeigt (Treede et al. 1999). Aufgrund ihrer Zytoarchitektur und ihrer Verbindungen zu anderen kortikalen und subkortikalen Regionen lässt sich die Insula in einen anterioren, dysgranulären und einen posterioren, granulären Part unterteilen. Die anteriore Insula erhält Afferenzen aus dem Nucleus ventromedialis des Thalamus, sowie aus limbischen Strukturen wie den Amygdala und Brodmann-Area 24 des ACC. Des weiteren bestehen Verbindungen zum somatosensorischen Kortex (Coghill et al. 1994, Schnitzler et al. 2000, Hudson et al. 2000). Läsionen im Bereich der Insula führen zu einer fehlenden emotionalen Antwort auf Schmerzreize, wobei die sensorisch-diskriminative Komponente der Schmerzempfindung erhalten bleibt (Berthier et al. 1988). Die meisten fMRT- und PET-Studien lokalisieren schmerzbezogene Aktivierungen im anterioren Part der Insula (Talbot et al. 1991, Casey et al. 1994, Coghill et al. 1994, Derbyshire et al. 1997, Rainville et al. 1997, Davis et al. 1998, Tölle et al. 1999). Coghill et al. konnten durch schmerzhafte Hitzereize Aktivierungen im Bereich der anterioren, nicht jedoch der posterioren Insula auslösen (Coghill et al. 1994). Davis et al. fanden bei schmerzhafter Stimulation Aktivierungen der anterioren Region, bei nicht-schmerzhaften taktilen Reizen Aktivierungen der posterioren Region (Davis et al. 1998).

Im Rahmen dieser Studie konnten durch schmerzhafte Hitzereize unter Plazebobedingungen deutlich signifikante und großflächige Aktivierungen sowohl der anterioren als auch der posterioren Insula beidseits induziert werden. Die o. g. Befunde anderer Studien zeigen

deutliche anatomische und funktionelle Differenzen zwischen dem anterioren und dem posterioren Part, wobei die anteriore Insula wesentlich an der affektiv-emotionalen Schmerzverarbeitung beteiligt ist. Die im Rahmen dieser Studie gefundenen ausgeprägten Aktivierungen im Bereich der anterioren Insula, welche mit einer deutlichen Unangenehmheit der Schmerzempfindung durch die Probanden einhergehen, bestätigen diese Funktion.

Die funktionelle Beteiligung der posterioren, granulären Region an der Schmerzverarbeitung ist weniger eindeutig. Sie erhält Afferenzen aus den lateralen Kerngebieten des Thalamus und hat Verbindungen zum somatosensorischen (S1 und S2), präfrontalen und prämotorischen Kortex (Hudson et al. 2000), was eine Beteiligung an der sensorisch-diskriminativen Komponente der Schmerzverarbeitung nahelegt. Craig et al sprechen dieser Region sogar kodierende Eigenschaften für die Hitzeintensität eines Schmerzreizes zu (Craig et al. 2000).

#### **4.5.1.4 Präfrontaler Kortex**

Die Analyse des präfrontalen Kortex ergab großflächige Aktivierungen im Bereich des präfrontalen und orbitofrontalen Kortex beidseits.

Eine Interpretation dieser Ergebnisse ist schwierig. Die Tatsache, dass diese anatomisch sehr ausgedehnte Region zu nahezu allen kortikalen und vielen subkortikalen Strukturen afferente und efferente Verbindungen enthält (Hudson et al. 2000, Wiech et al. 2001), sowie die Resultate aus früheren Bildgebungsstudien, welche unterschiedliche und zum Teil auch keine Aktivierungen beschreiben, lassen nur Vermutungen über die Funktion des PFC bei der Schmerzverarbeitung zu. So könnte die entscheidende Funktion des PFC weniger in der direkten Verarbeitung nozizeptiver Stimuli liegen, als vielmehr in deren Modulation durch verschiedene Einflüsse. So wird etwa dem orbitofrontalen Kortex eine wichtige Rolle bei der Schmerzmodulation durch Aufmerksamkeit oder Ablenkung zugesprochen (Valet et al. 2004, Petrovic et al. 2000). Adler et al. beschrieben eine Zunahme der schmerzinduzierten Aktivität im PFC nach Gabe von Fentanyl und postulierten deshalb eine entscheidende Funktion bei der Schmerzmodulation durch Opioide (Adler et al. 1997). Lorenz et al. fanden durch eine Korrelationsanalyse heraus, dass die Aktivität im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) sowohl mit der empfundenen Schmerzintensität und –unangenehmheit als auch mit der Aktivität in zentralen schmerzverarbeitenden Strukturen wie Thalamus, Insula und ACC negativ korreliert. Dies deutet darauf hin, dass diese Struktur durch Modulation kortikaler und subkortikaler Strukturen eine Kontrolle der Schmerzwahrnehmung ausübt (Lorenz et al. 2003).

#### **Tab. 8 - Ergebnisse von Bildgebungsstudien mit Hitzestimulation**

Autoren	Methode	Stimulation	Thalamus	S1	S2/Insula	ACC	Insula	PFC
Talbot et al. 1991	PET	phas.Hitzereiz	-	<b>c</b> (-31, -31, 60)	<b>c</b> (-44, -23, 29)	<b>c</b> (-15, 1, 33)	-	-
Casey et al. 1994	PET	Ton. Hitzereiz	<b>c</b>	<b>c</b>	<b>b</b>	-	<b>c</b>	-
Coghill et al. 1994	PET	phas.Hitzereiz	<b>c</b> (11, 19, -3)	<b>c</b> (24, -31, 56)	<b>c</b> (36, -6, 18)	<b>c</b> (1, 1, 42)	<b>c</b> (38, 6, 9)	-
Rainville et al. 1997	PET	Ton. Hitzereiz	-	<b>c</b> (42, -18, 40)	<b>c</b> (44, -23, 20)	<b>c</b> (1, 5, 36)	<b>c</b> (42, -6, 12)	-
Adler et al. 1997	PET	Ton. Hitzereiz	<b>i</b> (-26, -20, 12)	-	-	<b>c</b> (8, 14, 36)	-	<b>i</b> (-42, 26, -4)
Derbshire et al. 1998	PET	Ton. Hitzereiz	<b>i</b> (6, -20, 0)	-	<b>c</b> (-40, -20, 16)	<b>b</b> (6, 20, 24) (-2, -22, 32)	<b>i</b> (38, 8, -4)	<b>i</b> (30, 44, 20)
Peyron et al. 1999	PET	Ton. Hitzereiz	-	<b>i</b> (42, -24, 60)	<b>c</b> (-32, 2, 6)	-	-	-
Tölle et al. 1999	PET	Ton. Hitzereiz	<b>c</b> (-3, -26, -4) (-6, -26, 2)	-	-	<b>i</b> (3, -4, 40)	<b>c</b> (-35, -6, 7)	<b>i</b> (42, 14, -2)
Tracey et al. 2000	FMRT	Ton. Hitzereiz	<b>c</b> (-18, 15, 6)	<b>c</b> (56, -12, 12) (31, -42, 59)	<b>c</b> (9, -36, 28)	<b>i</b> (-3, 12, 40) (-12, 12, 31)	<b>i</b> (-40, 18, 6)	<b>c</b> (37, 45, 3) (40, 21, 6)
Rogers et al. 2004	FMRT	phas.Hitzereiz	<b>b</b> (6, -20, 4) (-6, -18, 2)	<b>b</b> (36, -20, 60) (-62, -26, 28)	-	<b>i</b> (-2, 14, 32)	<b>b</b> (34, 26, -2) (-36, 10, -4)	<b>i</b> (36, 40, 14)

Dargestellt sind die Talairach-Koordinaten der jeweiligen Aktivitätsmaxima.

i = ipsilateral, c = contralateral, b = bilateral

#### 4.5.2 Schmerzspezifische Aktivierungen unter Einfluss von Ketamin

Nach der Schmerzstimulation und MRT-Aufnahme unter Plazebobedingungen wurde die Ketamininfusion gestartet, zunächst in einer geringen Dosis von  $0,05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ . Zwischen dem Start der Infusion bzw. der Dosissteigerung auf  $0,10$  und  $0,15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  wurde jeweils eine ausreichende Wartezeit von 30 Minuten eingehalten, damit sich der Wirkstoff im Gehirn verteilen und seine Wirkung entfalten kann. Holcomb et al. konnten darstellen, dass 6 Minuten nach Injektion von  $0,3 \text{ mg/kg}$  Ketamin der zerebrale Blutfluss in den aktivierten Gehirnstrukturen sein Maximum erreicht. Erste psychomimetische Effekte zeigen sich bereits nach 1-2 Minuten (Holcomb et al. 2001).

Eine Randomisierung der 4 verschiedenen Konditionen war leider nicht möglich, da dies ein äußerst zeitaufwendiges Studiendesign erforderlich gemacht hätte. Aufgrund der langen Wirkungsdauer des Ketamin hätte der Abstand zwischen den verschiedenen Dosierungen mehrere Tage betragen müssen, was wiederum zu Aktivierungsunterschieden zwischen den einzelnen Untersuchungstagen hätte führen können (Adams et al. 1992). Die Probanden wurden jedoch über die Reihenfolge und Höhe der jeweiligen Dosierungen nicht informiert.

Der Einfluss von Ketamin führte bereits in geringer Dosierung zu einer deutlichen Abnahme der Aktivierung in allen Regionen. Unter Einfluss von Ketamin in höherer Dosierung war lediglich noch eine kleine Aktivierung im Bereich der Insula kontralateral nachweisbar.

Will man spezifisch den Einfluss von Ketamin auf die zentrale Schmerzverarbeitung beschreiben, so müssen einige Faktoren berücksichtigt werden, welche ebenfalls die Aktivität

in schmerzverarbeitenden Strukturen beeinflussen könnten. Diese sollen im Folgenden eingehend diskutiert werden:

1. Durch die wiederholten Schmerzstimulationen könnte es zu einer verminderten (Habituation) oder gesteigerten (Sensitivierung) Empfindlichkeit gegenüber Schmerzreizen kommen, welche per se eine Veränderung der schmerzspezifischen Aktivierungen bewirken könnte, unabhängig vom Ketamineinfluss.

Des Weiteren könnten sich durch wiederholte MRT-Messungen Veränderungen der zerebralen Aktivität im Sinne von sogenannten Reihenfolgeeffekten ergeben, welche unabhängig von der Schmerzstimulation und der Ketaminwirkung auftreten könnten.

2. Der Wirkstoff könnte durch seine bekannten sympatikonen Eigenschaften Veränderungen des globalen oder regionalen Blutflusses und somit auch der BOLD-Signale bewirken. Dadurch könnten die vermuteten schmerzspezifischen Effekte, welche durch eine Modulation am NMDA-Rezeptor generiert werden, überlagert oder zumindest beeinflusst werden.

Ad1. Klinische Untersuchungen zeigen keine signifikanten Veränderungen der Schmerzempfindung durch wiederholte phasische oder tonische Hitzestimulation bei gesunden Probanden. Lediglich bei Schmerzpatienten wurde durch wiederholte Stimulation eine gesteigerte Schmerzempfindlichkeit im Sinne einer Sensitivierung beobachtet (Granot et al. 2003, Kleinböhl et al. 1999). Ibinson et al. stellten fest, dass schmerzhafte Stimuli zu einer konstanten Aktivierung schmerzverarbeitender Regionen und die BOLD-Signal-Intensitäten nicht abnehmen, wenn zwischen den einzelnen Sequenzen eine Pause von mindestens 4 Minuten eingehalten wird (Ibinson et al. 2004).

Ad2. Im Rahmen von 2 PET-Aktivierungsstudien konnte für Ketamin eine stimulus-unabhängige Steigerung des zerebralen Blutflusses in schmerzspezifischen kortikalen Strukturen wie dem ACC und dem präfrontalen Kortex festgestellt werden (Holcomb et al. 2001, Langsjö et al. 2003). Im Rahmen einer fMRT-Studie von Rogers et al. wurde der Effekt von Ketamin auf die stimulus-induzierte neuronale Aktivität näher untersucht. Sie konnten einen signifikanten Einfluss auf die Verarbeitung von Schmerzreizen und auditiven Reizen, nicht jedoch von motorischen Aufgaben in schmerzspezifischen zentralen Strukturen darstellen (Rogers et al. 2004). Abel et al. haben den Einfluss von Ketamin auf die zentrale Verarbeitung von kognitiven Aufgaben untersucht und fanden ebenfalls keine signifikanten Veränderungen der



zerebralen Aktivierung in schmerzverarbeitenden Regionen (Abel et al. 2003). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die veränderte neuronale Aktivität in schmerzverarbeitenden zerebralen Regionen unter Einfluss von Ketamin nicht auf systemische Effekte zurückzuführen ist, da diese Veränderungen sonst auch bei anderen Stimulusarten oder Aufgaben nachweisbar sein müssten. Insgesamt lässt sich also feststellen, dass die beschriebenen Veränderungen der Schmerzprozessierung unter Ketamineinfluss zumindest überwiegend durch dessen spezifisch analgetische Effekte induziert werden.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen unter Einfluss von S-(+)-Ketamin mit zunehmender Dosierung nahezu ein Verschwinden der in Kap. 4.5.2 beschriebenen und diskutierten schmerzspezifischen Aktivierungen. Eine Studie von Rogers et al., welche den Einfluss des Ketamin-Razemats auf die Schmerzprozessierung untersucht hat, liefert zum Teil deutlich unterschiedliche Ergebnisse, welche im Folgenden herausgearbeitet und diskutiert werden sollen (Rogers et al. 2004).

Im Rahmen einer hypothesen-gesteuerten Analyse, welche lediglich die Regionen betrachtet, die unter Plazebobedingungen eine Schmerzaktivierung aufweisen, fanden Rogers et al. eine signifikante Reduktion der Aktivierungen im Thalamus, insulären und präfrontalen Kortex, sowie subsignifikante Veränderungen in S1 und im ACC. Eine Aktivierung von S2 wurde nicht festgestellt, weil diese Region durch den hypothesengesteuerten Ansatz nicht weiter ausgewertet wurde. Eine weitere Erklärung für die Differenzen bezüglich der Aktivität im somatosensorischen Kortex zwischen dieser Studie und der Vergleichsstudie von Rogers et al. könnte in der unterschiedlichen Schmerzstimulation liegen, welche sich auch in den unterschiedlichen VAS-Werten unter Plazebobedingungen widerspiegelt. Rogers et al. verwendeten kurze Hitzereize mit höherer Intensität bei kleinerer Kontaktfläche der am Handrücken platzierten Thermode.

Einen weiteren wesentlichen Unterschied stellt sicherlich die Anwendung des Razemats dar, welches eine geringere analgetische Potenz besitzt (Adams et al. 1992). Zwar werden Unterschiede zwischen der Wirkung des Razemats bzw. des Isomers auf die verschiedenen Komponenten der Schmerzerfahrung in der Literatur nicht beschrieben, der im Rahmen dieser Studie beschriebene, stärkere Einfluss von S-(+)-Ketamin auf die Unangenehmheit der Schmerzempfindung (s. Abb. 15, S. 42) deutet jedoch darauf hin, dass S-(+)-Ketamin in einem höheren Masse die affektive Schmerzkomponente beeinflusst. Diese Hypothese wird unterstützt durch die deutliche Reduktion der Schmerzaktivierung im ACC durch S-(+)-

Ketamin in dieser Studie, wo hingegen für das Razemat nur eine subsignifikante Modulation der Schmerzprozessierung im ACC beschrieben wurde (Rogers et al. 2004).

### 4.5.3 Regressionsanalyse

S-(+)-Ketamin führt zu einer deutlichen Reduktion der affektiven Schmerzempfindung und zu einer geringeren Reduktion der empfundenen Schmerzintensität (s. Abb 15, S. 42). Diese unterschiedliche Wirkung von Ketamin auf die verschiedenen Komponenten der Schmerzempfindung wird auch von Strigo et al beschrieben. Diese konnten zeigen, dass das Ketamin-Razemat die empfundene Unangenehmheit, nicht jedoch die Intensität kutaner Schmerzreize signifikant beeinflusst (Strigo et al. 2005).

Der ACC ist eine Region, welcher eine Schlüsselrolle bei der Verarbeitung dieser affektiven Komponente der Schmerzerfahrung zugeschrieben wird (Rainville et al. 1997, Tölle et al. 1999). Wir führten deshalb eine Regressionsanalyse durch, um gezielt diejenigen zentralen Strukturen zu detektieren, welche unter Schmerzstimulation mit zunehmender Ketamindosierung eine signifikante Reduktion der BOLD-Signal-Intensitäten aufweisen. Bei dieser Analyse wurden nur diejenigen Strukturen berücksichtigt, welche im Rahmen früherer Studien als Komponenten des schmerzverarbeitenden Systems beschrieben wurden (ROI-Analyse). Dies sind Thalamus, primärer und sekundärer somatosensorischer Kortex, Insula, ACC und präfrontaler Kortex. Ein besonderes Augenmerk wurde auf den ACC gerichtet.

Eine zweite Region, war bei diesem hypothesengesteuerten Untersuchungsansatz von besonderem Interesse. Aufgrund der klinischen Beobachtung, dass Ketamin im Sinne einer dissoziativen Anästhesie sensorische Impulse nicht per se auf spinaler oder kortikaler Ebene blockiert, sondern vielmehr deren Verarbeitung in assoziativen sensorischen Arealen beeinflusst, wird vermutet, dass es unter zunehmendem Einfluss von Ketamin zu einer Reduktion der Aktivität im Bereich des somatosensorischen Kortex kommt. Da unter Placebobedingungen keine BOLD-Signale im Bereich von S1, jedoch eine deutliche Aktivierung in S2 festgestellt werden konnten, war besonders in dieser Region eine zunehmende Reduktion der Aktivität unter Ketamineinfluss zu erwarten.

Das Ergebnis der Regressionsanalyse zeigt eine signifikante Abnahme der BOLD-Signal-Intensitäten im ACC. Es ließ sich eine Aktivierung im mid-cingulären ACC identifizieren, welche mit zunehmender Ketamindosierung eine Reduktion der BOLD-Signal-Intensitäten aufweist. Diese Region ist in Brodmann-Area 24 lokalisiert und Ihre Koordinaten ( $x = 3$  mm,

= -9 mm, z = 27 mm) entsprechen ziemlich genau der Region, welche von Rainville et al. als für die schmerzspezifische Affektivität kodierend beschrieben wurde (Rainville et al. 1997). Aufgrund der Analyse der VAS-Werte kann deshalb postuliert werden, dass S-(+)-Ketamin insbesondere die Unangenehmheit der Schmerzempfindung beeinflusst und seine analgetischen Effekte über eine Modulation der Schmerzverarbeitung in eben der beschriebenen Region ausübt. Diese Hypothese wird gestützt durch das Ergebnis der Korrelationsanalyse, welche einen Zusammenhang zwischen der von den Probanden empfundenen Unangenehmheit der Schmerzreize und der BOLD-Signal-Reduktion im ACC aufzeigt.

Experimentelle Schmerzstimulationen an gesunden Probanden führen fast immer zu signifikanten Aktivierungen im ACC. Aufgrund der Afferenzen, welche der ACC aus den medialen Kerngebieten des Thalamus erhält, wird diese Region dem medialen Schmerzsystem zugerechnet. Tölle et al. konnten durch eine Korrelationsanalyse einen direkten Zusammenhang zwischen dem schmerzinduziert gesteigerten zerebralen Blutfluss im ACC und der empfundenen Unangenehmheit des Schmerzreizes herstellen (Tölle et al. 1999).

Der ACC ist jedoch nicht nur an der Verarbeitung affektiver Erlebnisse beteiligt, sondern nimmt auch sensorische, kognitive und motorische Aufgaben wahr (Büchel et al. 2002, Schnitzler et al. 2000).

So konnten Büchel et al. eine Korrelation zwischen der Intensität nozizeptiver Reize und der BOLD-Signalintensität im ventralen posterioren ACC darstellen. Des Weiteren fanden sie eine Region im dorsalen posterioren ACC, deren Aktivität von der Intensität nicht-nozizeptiver Reize abhängt. Der ACC ist also auch an der sensorischen Reizdiskrimination beteiligt (Büchl et al. 2002).

Auch die Erwartung eines schmerzhaften Reizes führt zu einer Aktivierung im Bereich des ACC. Dies konnten Sawamoto et al. durch ein Paradigma mit nozizeptiven und nicht-nozizeptiven Laserstimuli, welche randomisiert verabreicht wurden, darstellen (Sawamoto et al. 2000).

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Aktivität im ACC davon abhängt, ob die untersuchten Probanden ihre Aufmerksamkeit auf den Schmerzreiz lenken bzw. davon abgelenkt werden (Peyron et al. 1999, Longe et al. 2001, Valet et al. 2004).

Die Modulation der Schmerzverarbeitung durch psychotrope Substanzen bietet einen vielversprechenden Ansatz, um die Aufgaben dieser multifunktionalen Region weiter zu entschlüsseln:

Der Wirkstoff Fluvoxamin, ein selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, welcher zur Therapie depressiver Erkrankungen und Zwangsstörungen eingesetzt wird, führt bei gesunden Probanden nach einwöchiger Einnahme zu einer deutlichen Reduktion der schmerzinduzierten Aktivierung im ACC (Nemoto et al. 2003).

Casey et al. untersuchten den Einfluss des  $\mu$ -Rezeptor-Agonisten Fentanyl auf die Schmerzverarbeitung und fanden vergleichbar mit den Ergebnissen dieser Studie eine Veränderung der Aktivierung im Bereich des ACC (Casey et al. 2000). Eine Untersuchung von Zubieta et al. mit Hilfe eines radioaktiv markierten Opioid-Agonisten C11-Carfentanil stellte heraus, dass die Bindung des Agonisten an die endogenen Opioid-Rezeptoren im ACC durch Schmerzstimulation reduziert wird (Zubieta et al. 2001).

Zusammen mit der klinischen Beobachtung, dass Opioide in erster Linie die Unangenehmheit der Schmerzempfindung beeinflussen (Price et al. 1986) legen diese Ergebnisse die Vermutung nahe, dass auch Ketamin seine analgetischen Effekte und insbesondere seine Wirkung auf die affektive Schmerzkomponente über das endogene Opioid-System entfalten könnte. Diese Hypothese wird gestützt durch die Beobachtung, dass die analgetischen Effekte von Ketamin durch den Opioid-Antagonisten Naloxon abgeschwächt werden können (Finck et al. 1982)

Eine weitere Region, welche mit zunehmender Ketamindosierung eine Reduktion der Aktivität aufweist ist im Bereich des sekundär somatosensorischen Kortex lokalisiert. Die Ergebnisse früherer Studien liefern nur wenige Hinweise auf dessen Funktion bei der Schmerzverarbeitung. Unter experimenteller Schmerzstimulation werden zwar häufig Aktivierungen von S2 festgestellt (Talbot et al. 1991, Coghill et al. 1994, Derbyshire et al. 1996, Peyron et al. 1999), es gibt jedoch nur wenige Studien, welche eine Modulation der Schmerzverarbeitung durch Medikamente oder andere analgetisch wirksame Verfahren in dieser Region beschreiben. Rainville et al. konnten zeigen, dass sich die Aktivierung in S2 durch eine gesteigerte oder verminderte schmerzbezogene Affektivität, welche durch Hypnoseverfahren induziert wurde, nicht verändern lässt (Rainville et al. 1997). Studien, welche den Einfluss von Fentanyl bzw. Remifentanyl auf die Schmerzprozessierung untersuchten, konnten keine Veränderungen in S2 feststellen (Adler et al. 1997, Casey et al. 2000, Wise et al. 2001).

Durch Applikation von unterschiedlichen, schmerzhaften und nicht-schmerzhaften Stimulusintensitäten konnte jedoch gezeigt werden, dass sich in S2 im Unterschied zu S1 erst bei höheren Reizintensitäten signifikante Aktivierungen darstellen lassen. Dies deutet darauf

hin, dass S2 bei der Verarbeitung von schmerzhaften Reizen eine entscheidende Rolle spielt, wohingegen nicht-nozizeptive Reize mehr in S1 verarbeitet werden. Möglicherweise liegt die entscheidende Funktion der S2-Region dabei in der Erkennung von nozizeptiven Reizen bzw. in der Definition eines Stimulus als schmerzhaft (Talbot et al. 1991, Timmermann et al. 2001, Bornhövd et al. 2002). Elektrophysiologische Untersuchungen und klinische Studien über Läsionen im Bereich von S2 liefern jedoch eher Hinweise dafür, dass auch nicht nozizeptive Reize in S2 verarbeitet werden, allerdings in einem anderen nicht nozizeptiven Areal (Greenspan et al. 1999, Treede et al. 2000). Aufgrund der Tatsache, dass die S2-Region über direkte Verbindungen mit dem Thalamus und der Insula an einem Netzwerk beteiligt ist, welches auch den Hippocampus und die Amygdala einschließt, wird vermutet, dass S2 an der Speicherung von schmerzhaften Erlebnissen im Sinne eines „Schmerzgedächtnisses“ beteiligt sein könnte (Lenz et al. 1997, Treede et al. 2000, Schnitzler et al. 2000).

In diesem Zusammenhang scheint es sehr interessant, dass im Rahmen mehrerer klinischer Studien eine präventive Wirkung von Ketamin im Sinne einer Linderung postoperativer Schmerzen festgestellt wurde. Für verschiedene abdominal-chirurgische Eingriffe oder Kreuzband-Operationen wurde eine geringere Intensität postoperativer Schmerzen oder ein geringerer Bedarf an anderen Analgetika beschrieben (Menigaux et al. 2000, Guignard et al. 2002, Roytblat et al. 1993, Schmid et al. 1999). Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass dieser präventive analgetische Effekt von Ketamin möglicherweise auf dessen Modulation der Schmerzverarbeitung in der S2-Region im Sinne einer Blockierung des „Schmerzgedächtnisses“ zurückzuführen ist.

Zusammenfassend zeigt die Regressionsanalyse in Verbindung mit der Analyse der subjektiven Schmerzempfindung, dass die analgetischen Effekte von S-(+)-Ketamin auf einer Modulation von verschiedenen schmerzspezifischen Regionen bzw. auf einer Beeinflussung einzelner Komponenten der Schmerzverarbeitung beruht. Über eine Modulation des ACC beeinflusst S-(+)-Ketamin die affektive Schmerzkomponente, über eine Modulation der S2-Region wird möglicherweise die Ausbildung eines „Schmerzgedächtnisses“ unterdrückt. Diese spezifischen analgetischen Effekte von S-(+)-Ketamin könnten in Anlehnung an die als „dissoziative Anästhesie“ beschriebene anästhetische Wirkung als „dissoziative Analgesie“ bezeichnet werden.

## 5 Zusammenfassung

Schmerz ist ein multidimensionales Erlebnis, an dessen zentraler Verarbeitung mehrere kortikale und subkortikale Strukturen beteiligt sind. Die Modulation der Schmerzprozessierung durch Medikamente, psychotherapeutische und physikalische Verfahren bietet einen wertvollen Ansatz, um ein besseres Verständnis dieses komplexen Phänomens zu ermöglichen.

In der vorliegenden fMRT-Studie wurde die Schmerzempfindung und –verarbeitung von tonischen Hitzereizen sowie deren Veränderung unter Einfluss des NMDA-Antagonisten S-(+)-Ketamin untersucht. Ziel der Untersuchung war es, diejenigen zentralen Strukturen zu identifizieren, welche für diese Veränderungen verantwortlich sind.

Die Modulation durch S-(+)-Ketamin führte zu einer deutlichen, signifikanten Abnahme der subjektiv empfundenen Schmerzunangenehmheit und einer geringeren, ebenfalls signifikanten Reduktion der Schmerzintensität. Die Schmerzstimulation unter Plazebobedingungen führte zu Aktivierungen im Bereich von zentralen Regionen, welche aus früheren Studien als Schmerzmatrix im Sinne eines schmerzverarbeitenden neuronalen Netzwerks bekannt sind (Thalamus, S2, ACC, Insula und präfrontaler Kortex). Unter Ketamineinfluss in subanästhetischer Dosierung kam es zu einer Aktivitätsabnahme in allen schmerzverarbeitenden Regionen.

Durch eine Regressionsanalyse konnte eine lineare Abnahme der Aktivierungen mit steigender Ketamindosierung in S2, Insula und im ACC festgestellt werden. Diese Ergebnisse bestätigen die klinischen Erfahrungen mit der Wirkungsweise von Ketamin, welche als „dissoziative Anästhesie“ beschrieben wurde. Die analgetischen Effekte sind nicht auf eine Blockade von nozizeptiven Impulsen auf spinaler oder supraspinaler Ebene, sondern vielmehr auf eine Modulation der Schmerzverarbeitung in bestimmten schmerzspezifischen Strukturen zurückzuführen. Die deutliche Reduktion der schmerzbezogenen Unangenehmheit sowie die sukzessive Aktivitätsabnahme im ACC weisen darauf hin, dass S-(+)-Ketamin überwiegend die affektiv-emotionale Komponente der Schmerzerfahrung beeinflusst. Die dargestellten Veränderungen in der S2-Region, welcher eine funktionelle Beteiligung an Ausbildung eines Schmerzgedächtnisses zugeschrieben wird, deuten darauf hin, dass insbesondere die als präventive Analgesie bekannte Wirkung von Ketamin auf eine Modulation von S2 zurückzuführen sein könnte.

Diese spezifische analgetische Wirkung könnte in Anlehnung an die als „dissoziative Anästhesie“ bekannte Wirkung als „dissoziative Analgesie“ bezeichnet werden.

## 6 Literaturverzeichnis

Abel KM, Allin MP, Kucharska-Pietura K, Andrew C, Williams S, David AS and Phillips ML

Ketamine and fMRI BOLD signal: Distinguishing between effects mediated by change in blood flow versus change in cognitive state

*Hum. Brain Mapping* 18 (2003) 135-145

Abel KM, Allin MP, Kucharska-Pietura K, David A, Andrew C, Williams S, Brammer MJ and Phillips ML

Ketamine alters neural processing of facial emotion recognition in healthy men: an fMRI study

*Neuroreport* 14 (2003) 387-391

Adams HA and Hempelmann G

20 Jahre Ketamin – ein Rückblick

*Anaesthesist* 39 (1990) 71-76

Adams HA, Mexer P, Stoppa A, Muller-Goch A, Bayer P and Hecker H

Anästhesie zur Sectio caesarea. Ein Vergleich von zwei Verfahren der Allgemeinanästhesie sowie der Spinalanästhesie

*Anaesthesist* 52 (2003) 23-32

Adams HA, Thiel A, Jung A, Fengler G und Hempelmann G

Untersuchungen mit S-(+)-Ketamin an Probanden

*Anaesthesist* 41 (1992) 588-596

Adler LJ, Gyulai FE, Diehl DJ, Mintun MA, Winter PM and Firestone LL

Regional brain activity changes associated with fentanyl analgesia elucidated by positron emission tomography

*Anesth Analg* 84 (1997) 120-126

Apkarian AV, Gelnar PA, Krauss BR and Szeverenyi NM

Cortical responses to thermal pain depend on stimulus size: a functional MRI study

*J Neurophysiol* 83 (2000) 3113-3122

Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S, Fischer M, Bak P, Bjerring P and Zbinden AM

The effect of N-methyl-D-aspartat antagonist (ketamine) on single and repeated nociceptive stimuli: a placebo-controlled experimental human study

*Anesth Analg* 81 (1995) 63-68

Berthier M, Starkstein S and Leiguarda R

Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrom

*Ann Neurol* 24 (1988) 41-49

Binzer M, Almay B and Eisemann M

Chronic pain disorder associated with psychogenic versus somatic factors: a comparative study

*Nord J Psychiatry* 57 (2003) 61-66

Block F and Habermeyer B  
Glutmatantagonisten bei neuropathischen Schmerzen  
*Schmerz* 17 (2003) 261-267

Bovill JG and Dundee JW  
Alteration in response to somatic pain associated with anaesthesia  
*Brit J Anaesth* 43 (1971) 496-498

Bornhövd K, Quante M, Glauche V, Bromm B, Weiller C and Büchel C  
Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study  
*Brain* 125 (2002) 1326-1336

Bremerich DH  
Aesthesie bei Asthma bronchiale  
*Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzmed* 35 (2000) 454-558

Büchel C, Bornhövd K, Quante M, Glauche V, Bromm B and Weiller C  
Dissociable neural responses related to pain intensity, stimulus intensity and stimulus awareness within the anterior cingulate cortex: a parametric single-trial laser functional magnetic resonance imaging study  
*J Neurosci* 22 (2002) 970-976

Bush G, Luu P and Posner MI  
Cognitive and emotional influence in anterior cingulate cortex  
*Trends Cogn Sci* 4 (2000) 215-222

Bushnell MC, Duncan GH, Hofbauer RK, Ha B, Chen JI and Carrier B  
Pain perception: Is there a role for primary somatosensory cortex?  
*Proc Natl Acad Sci USA* 96 (1999) 7705-7709

Casey KL, Minoshima S, Berger KL, Koeppe RA, Morrow TJ and Frey KA  
Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli  
*J Neurophysiol* 71 (1994) 802-807

Casey KL, Svensson P, and Morrow TJ  
Selective opiate modulation of nociceptive processing in the human brain  
*J Neurophysiol* 84 (2000) 525-533

Casey KL, Lorenz J and Minoshima S  
Insights into the pathophysiology of neuropathic pain through functional brain imaging  
*Experimental Neurology* 184 (2003) 80-88

Chen AC  
Human brain measures of clinical pain: a review  
*Pain* 54 (1993) 133-144

Chen AC  
New perspectives in EEG/MEG brain mapping and PET/fMRI neuroimaging of human brain  
*Int J Psychophysiol* 42 (2001) 147-159



- Clements JA and Nimmo WS  
Pharmakokinetik und analgetische Wirkung von Ketamin beim Menschen  
*Br J Anesth* 53 (1981) 27-30
- Coghill RC, Sang CN, Maisog JM and Iadarola MJ  
Pain intensity processing within the human brain: a bilateral distributed mechanism  
*J Neurophysiol* 82 (1999) 1934-1943
- Coghill RC, Talbot JD, Evans AC, Meyer E, Gjedde A, Bushnell MC and Duncan GH  
Distributed processing of pain and vibration by the human brain  
*J Neurosci* 14 (1994) 4095-4108
- Corssen G and Domino EF  
Dissoziative Anaesthetika: weitere pharmakologische Studien und erste klinische Erfahrungen mit dem Phencyclidin-Derivat Cl-581  
*Anesth Analg* 45 (1966) 29-39
- Craig AD, Chen K, Bandy D and Reiman EM  
Thermosensory activation of insular cortex  
*Nat Neurosci* 3 (2000) 184-190
- Davis KD, Kwan CL, Crawley AP and Mikulis DJ  
Funktionelle MRI-Studie der thalamischen und kortikalen Aktivierungen, die durch cutane Wärme, Kälte und taktile Stimuli hervorgerufen werden  
*J Neurophysiol* 80 (1998) 1533-1546
- Derbshire SW und Jones AK  
Cerebrale Reaktionen auf einen kontinuierlichen tonischen Schmerzreiz, gemessen mit Positronenemissionstomographie  
*Pain* 76 (1998) 127-135
- Disbrow E, Baron R und Baron Y  
Untersuchung der Rolle des cerebralen Kortex bei der Schmerzwahrnehmung mittels funktioneller Magnetresonanztomographie  
*Curr Rev Pain* 3 (1999) 281-290
- Dittrich A  
Zusammenstellung eines Fragebogens (APZ) zur Erfassung abnormer psychischer Zustände  
*Z Klin Psychol Psychother* 23 (1975) 12-20
- Dittrich A  
Die standardisierte psychometrische Bewertung von veränderten Bewusstseinszuständen (ASCs) beim Menschen  
*Pharmacopsychiat* 31 (1998) 80-84
- Dong WK, Ryu H und Wagmann IH  
Nociceptive Reaktionen von Neuronen im medialen Thalamus und deren Beziehung zu spinothalamischen Bahnen  
*J Neurophysiol* 41 (1978) 1592-1613

- Dong WK, Chudler EH, Sugiyama K, Roberts VJ and Hayashi T  
Somatosensory, multisensory and task-related neurons in cortical area 7b (PF of unanesthetized monkeys)  
*J Neurophysiol* 72 (1994) 542-564
- Dubner R and Ruda MA  
Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation  
*Trends Neurosci* 15 (1992) 96-103
- Edwards ND, Fletscher A, Cole JR, and Peacock JE  
Combines infusions of morphine and ketamine for postoperative pain in elderly patients  
*Anaesthesia* 48 (1993) 124-127
- Eide PK, Jørum E, Stubhaug A, Bremnes J and Breivik H  
Relief of postherpetic neuralgia with the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo  
*Pain* 58 (1994) 347-354
- Felsby S, Nielsen J, Arendt-Nielsen L and Jensen TS  
NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride  
*Pain* 64 (1995) 283-291
- Finck AD and Ngai SH  
Opiate receptor mediation of ketamine analgesia  
*Anesthesiology* 56 (1982) 291-297
- Fox PT and Raichle ME  
Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects  
*Proc Natl Acad Sci USA* 83 (1986) 1140-1144
- Friedmann DP, Murray EA, O'Neill JB and Mishkin M  
Cortical connetions of the somatosensory fields of the lateral sulcus of macaques: evidence for corticolimbic pathway for touch  
*J Comp Neurol* 252 (198) 323-347
- Frustorfer H, Lindblom U and Schmidt WC  
Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients  
*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39 (1976) 1071-1075
- Fulbright RK, Troche CJ, Skudlarski P, Gore JC and Wexler BE  
Functional MR imaging of regional brain activation associated with the affective experience of pain  
*Am J Roentgenol* 177 (2001) 1205-1210
- Genovese CR, Lazar NA and Nichols T  
Thresholding of statisticl mps in functional neuroimaging using the false discovery rate  
*Neuroimage* 15 (2002) 870-878

Gingold SI, Greenspan JD and Apkarian AV

Anatomic evidence of nociceptive inputs to primary somatosensory cortex: relationship between spinothalamic terminals and thalamocortical cells in squirrel monkeys

*J Comp Neurol* 308 (1991) 467-490

Göbel H

Schmerzmessung und Schmerzdokumentation

*TW Neurologie/Psychiatrie* 9 (1995) 482-488

Granot M, Sprecher E and Yarnitsky D

Psychophysics of phasic and tonic heat pain stimuli by quantitative sensory testing in healthy subjects

*Eur J Pain* 7 (2003) 139-143

Graven-Nielsen T, Aspegren Kendall S, Henriksson KG, Bengtsson M, Sörensen J, Johnson A, Gerdle B and Arendt-Nielsen L

Ketamine reduces muscle pain, temporal summation and referred pain in fibromyalgia patients

*Pain* 85 (2000) 483-491

Greenspan JD and Winfield JA

Reversible pain and tactile deficits associated with a cerebral tumor compressing the posterior insula and parietal operculum

*Pain* 50 (1992) 29-39

Guignard B, Coste C, Costes H, Sessler DI, Lebrault C, Morris W, Simonnet G and Chauvin M

Supplementing desflurane-remifentanyl anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements

*Anesth Analg* 95 (2002) 103-108

Haines DR and Gaines SP

Effect of 1 randomised controlled trials of oral ketamine in patients with chronic pain

*Pain* 83 (1999) 283-287

Hartvig P, Valtysson J, Lindner K-J, Kristensen J, Karlsten R, Gustafsson LL, Persson J, Svensson JO, Øye I, Antoni G, Westerberg G and Långström B

Central nervous system effects of subdissociative doses of (S)-Ketamine are related to plasma and brain concentrations measured with positron emission tomography in healthy volunteers

*Clin Pharmacol Ther* 58 (1995) 165-173

Holcomb HH, Lahti AC, Medoff DR, Weiler M, Tamminga CA

Sequential regional cerebral blood flow brain scans using PET with H<sub>2</sub><sup>15</sup>O demonstrate ketamine actions in CNS dynamically

*Neuropsychopharmacol* 25 (2001) 165-172

Hudson AJ

Pain perception and response: central nervous system mechanisms

*Can J Neurol Sci* 27 (2000) 2-16

- Hughes AM, Rhodes J, Fisher G, Sellers M and Growcott  
Assessment of the effect of dextromethorphan and ketamine on the acute nociceptive threshold  
an wind-up of the second pain response in healthy male volunteers  
*Br J Clin Pharmacol* 53 (2002) 604-612
- Iadarola MJ, Berman KF, Zeffiro TA, Byas-Smith MG, Gracely RH, Max MB and Bennett GJ  
Neural activation during acute capsaicin-evoked pain and allodynia assessed with PET  
*Brain* 121 (1998) 931-947
- Ibinson JW, Small RH and Algaze A  
Functional magnetic resonance imaging studies of pain: an investigation of signal decay  
during and across sessions  
*Anesthesiology* 101 (2004) 960-969
- Jaksch W, Lang S, Reichhalter R, Raab G, Dann K and Fitzal S  
Perioperative small-dose S(+)-ketamine has no incremental beneficial effects on postoperative  
pain when standard-practice opioid infusions are used  
*Anaesth Analg* 94 (2002) 981-986
- Johansen JP, Fields HL and Manning BH  
The affective component of pain in rodents: direct evidence for a contribution of the anterior  
cingulate cortex  
*Proc Natl Acad Sci USA* 98 (2001) 8077-8082
- Jones AK, Qi LY, Fujirawa T, Luthra SK, Ashburner J, Bloomfield P, Cunningham VJ, Itoh M, Fukada H and Jones T  
In vivo distribution of opioid receptors in man in relation to the cortical projections of medial  
and lateral pain systems measured with positron emission tomography  
*Neurosci Lett* 126 (1991) 25-28
- Kawamata T, Omote K, Sonoda H, Kawamata M and Namiki A  
Analgesic mechanisms of ketamine in the presence and absence of peripheral inflammation  
*Anesthesiology* 93 (2000) 520-528
- Kleinböhl D, Hölzl R, Möltner A, Rommel C, Weber C and Osswald PM  
Psychophysical measures of sensitization to tonic heat discriminate chronic pain patients  
*Pain* 81 (1999) 35-43
- Klose R und Peter K  
Klinische Untersuchungen über Mononarkosen mit Ketamine bei Brandverletzten  
*Anaesthesist* 22 (1973) 121-129
- Kochs E, Scharein E, Mollenberg O, Bromm B and Schulte-Esch J  
Analgesic efficacy of low-dose ketamine. Somatosensory-evoked responses in relation to  
subjective pain ratings  
*Anesthesiology* 85 (1996) 304-331

Kochs E, Blanc I, Werner C und Schulte-Esch J  
Elektroenzephalogramm und somatosensorisch evozierte Potentiale nach intravenöser Gabe von 0,5 mg/kg Ketamin  
*Anaesthesist* 37 (1988) 625-630

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

Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskopf, RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS and Turner R  
Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation  
*Proc Natl Acad Sci USA* 89 (1992) 5675-5679

Langsjö JW, Kaisti KK, Aalto S, Hinkka S, Aantaa R, Oikonen V, Sipilä H, Kurki T, Silvanto M and Scheinin H  
Effects of subanesthetic doses of ketamine on regional cerebral blood flow, oxygen consumption and blood volume in humans  
*Anesthesiology* 99 (2003) 614-623

Lassner J  
Erfahrungen mit Ketamine im Selbstversuch  
In: "Bericht über das internationale Symposium am 23. Und 24. Februar 1968 in Mainz. Anaesthesiologie und Wiederbelebung",  
Kreuscher H (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New-York 40 (1969) 250

Lautenbacher S, Roscher S and Strian F  
Tonic pain evoked by pulsating heat: temporal summation mechanisms and perceptual qualities  
*Somatosens Mot Res* 12 (1995) 59-70

Lehmann KA and Klaschik M  
Klinische Untersuchung über die präemptive Analgesie durch niedrig dosiertes Ketamin  
*Schmerz* 15 (2001) 248-253

Leung A, Wallace MS, Ridgeway B and Yaksh T  
Concentration-effect relationship of alfentanil and ketamine on peripheral neurosensory thresholds, allodynia and hyperalgesia of neuropathic pain  
*Pain* 91 (2001) 177-187

Longe SE, Wise R, Bantick S, Lloyd D, Johansen-Berg H, McGlone F and Tracey I  
Counter-stimulatory effects on pain perception and processing are significantly altered by attention: an fMRI study  
*Neuroreport* 12 (2001) 2021-2025

Max MB, Byas-Smith MG, Gracely RH and Bennett GJ  
Intravenous infusion of the NMDA Antagonist Ketamine in chronic posttraumatic pain with allodynia: a double-blind comparison to alfentanil and placebo  
*Clin Neuropharmacol* 4 (1995) 360-368

- Mazziotta JC, Toga AW, Evans A, Fox P and Lancaster J  
A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM)  
*Neuroimage 2 (1995) 89-101*
- McCarthy DA and Chen GM  
General anesthetic action of 2-(0-chlorophenyl) 2-methyl-aminocyclohexanone HCL (CI-581) in rhesus monkey  
*Fed Proc 24 (1965) 268*
- Melzack R and Casey K  
Sensory, motivational and central control determinants of pain: a new conceptual model  
*In: "The skin senses", Springfield 1968*
- Menigaux C, Fletcher D, Dupont X, Guignard B, Guirimand F and Chauvin M  
The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair  
*Anesth Analg 90 (2000) 129-135*
- Micallef J, Tardieu S, Gentile S, Fakra E, Jouve E, Sambuc R and Blin O  
Effects of a subanaesthetic dose of ketamine on emotional and behavioral state in healthy subjects  
*Neurophysiologie clinique 33 (2003) 138-147*
- Nemoto H, Toda H, Nakajima T, Hosokawa S, Okada Y, Yamamoto K, Horiuchi R, Endo K, Ida I, Mikuni M and Goto F  
Fluvoxamine modulates pain sensation and affective processing of pain in human  
*Neuroreport 14 (2003) 791-797*
- Ng KC and Ang SY  
Sedation with ketamine for paediatric procedures in the emergency department – a review of 500 cases.  
*Singapore Med J 43 (2002) 300-304*
- Nikolajsen L, Hansen CL, Nielsen J, Keller J, Arendt-Nielsen L and Jensen TS  
The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input  
*Pain 67 (1996) 69-77*
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR and Tank DW  
Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation  
*Proc Natl Acad Sci USA 87 (1992) 9868-9872*
- Oldfield RC  
The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory  
*Neuropsychologia 9 (1971) 97-113*
- Oshiro Y, Fujita N, Tanaka H, Hirabuki N, Nakamura H and Yoshiya I  
Functional mapping of pain related activation with echo-planar MRI: Significance of the SII-insular region  
*Neuroreport 9 (1998) 2285-2289*

- Owen H, Reekie RM, Clements JA, Watson R and Nimmo WS  
Analgesia from morphine and ketamine. A comparison of infusions of morphine and ketamine for postoperative analgesia  
*Anaesthesia* 42 (1987) 1051-1056
- Paus T, Petrides M, Evans AC and Meyer E  
Role of the human anterior cingulate cortex in control of oculomotor, manual and speech responses: a positron emission tomography study  
*J Neurophysiol* 70 (1993) 453-469
- Penfield W and Boldrey E  
Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation  
*Brain* 60 (1937) 389-443
- Penfield W and Jasper H  
Epilepsy and the functional anatomy of the human brain  
*Boston: Little, brown and company, 1954*
- Peyron R, Garcia-Larrea L, Gregoire MC, Costes N, Convers P, Lavenne F and Mauguiere F, Michel D and Laurent P  
Haemodynamic brain responses to acute pain in humans  
*Brain* 122 (1999) 1765- 80
- Petrovic P, Petersson KM, Ghatan PH, Stone-Elander S and Ingvar M  
Pain related cerebral activation is altered by distracting cognitive task  
*Pain* 85 (2000) 19-30
- Ploner M, Freund HJ and Schnitzler A  
Pain affect without pain sensation in a patient with postcentral lesion  
*Pain* 81 (1999) 211- 214
- Price DD, McGrath PA, Rafii A and Buckingham B  
The validation of visual analogue scale measures for chronic and experimental pain  
*Pain* 17 (1983) 45-56
- Price DD  
Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain  
*Science* 288 (2000) 1769-1772
- Rabben T  
Effects of the NMDA Receptor Antagonist ketamine in electrically induced A $\delta$ -Fiber pain  
*Methods Find Exp Clin Pharmacol* 22 (2000) 185-189
- Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B and Bushnell MC  
Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex  
*Science* 277 (1997) 968-971

- Rogers R, Wise RG, Painter DJ, Longe SE and Tracey I  
An investigation to dissociate the analgesic and anesthetic properties of ketamine using functional magnetic resonance imaging  
*Anesthesiology* 100 (2004) 292-301
- Roytblat L, Korotkoruchko A, Katz J, Glazer M, Greemberg L and Fisher A  
Postoperative Pain: The effect of low-dose ketamine in addition to general anaesthesia  
*Anesth Analg* 77 (1993) 1161-1165
- Sadove MS, Shulman M, Hatano N and Fevold N  
Analgesic Effects of Ketamine administered in subdissociative Doses  
*Anesth Analg* 50 (1971) 452-457
- Sandkühler J  
The organization and function of endogenous antinociceptive systems  
*Pro neurobiol* 50 (1996) 49-81
- Schmid RL, Sandler AN and Katz J  
Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes  
*Pain* 82 (1999) 111-125
- Schmitdt RF und Struppler A  
Der Schmerz, Ursachen, Diagnose, Therapie  
*Piper-Verlag, München* 1983
- Schnitzler A and Ploner M  
Neurophysiology an functional neuroanatomy of pain perception  
*J Clin Neurophysiol* 17 (2000) 592-603
- Schultz A, Schultz B, Zachen B und Pichlmayr I  
Ketamineffekte im Elektroenzephalogramm – typische Muster und Spektraldarstellungen  
*Anaesthesist* 39 (1990) 222-225
- Schwartz A, Kischka U und Rihs F  
Funktionelle bildgebende Verfahren  
*In: "Methoden der Hirnforschung", Spektrum Akademischer Verlag* 1997, 295-318
- Sethna NF, Liu M, Gracely R, Bennett GJ and Max MB  
Analgesic and cognitive effects of intravenous ketamine-alfentanil combinations versus either drug alone after intradermal capsaicin in normal subjects  
*Anesth Analg* 86 (1998) 1250-1256
- Sikes RW and Vogt BA  
Nociceptive neurons in Area 24 of the rabbit cingulate cortex  
*J Neurophysiol* 68 (1992) 1720-1732
- Stolp W, Langrehr D und Sokol K  
Zur Anwendung von Ketamine in der geburtshilflichen Anästhesie  
*Geburtsh Gynäkol* 169 (1968) 198-205



Strigo I, Duncan G and Bushnell M

The effects of racemic ketamine on painful stimulation of skin and viscera in human subjects  
*Pain* 113 (2005) 255-264

Talairach J and Tournoux P

Coplanar stereotaxic atlas of the human brain

*Thieme-Verlag, Stuttgart 1988*

Talbot JD, Marrett S, Evans AC, Meyer E, Bushnell MC and Duncan GH

Multiple representations of pain in human cerebral cortex

*Science* 251 (1991) 1355-1358

Timmermann L, Ploner M, Haucke K, Schmitz F, Baltissen R and Schnitzler A

Differential coding of pain intensity in human primary and secondary somatosensory cortex

*J Neurophysiol* 86 (2001) 1499-1503

Tölle TR, Kaufmann K, Siessmeier T, Lautenbacher S, Berthele A, Munz F, Zieglgänsberger W, Willoch f, Schwaiger M, Conrad B and Bartenstein P

Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis

*Ann Neurol* 45 (1999) 40-47

Tracey I, Becerra L, Chang I, Breiter H, Jenkins L, Borsook D and Gonzalez RG

Noxious hot and cold stimulation produce common patterns of brain activation in humans: a functional magnetic resonance imaging study

*Neurosci Lett* 238 (2000) 159-162

Tracey I, Ploghaus A, Gati JS, Clare S, Smith S, Menon RS and Matthews PM

Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans

*J Neurosci* 22 (2002) 2748-2752

Treede RD, Kenshalo DR, Gracely, RH and Jones AK

The cortical representation of pain

*Pain* 79 (1999) 105-111

Valet M, Sprenger T, Boecker H, Willoch F, Rummeny E, Conrad B, Erhard P and Tölle TR

Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain - an fMRI analysis

*Pain* 109 (2004) 399-408

Vogt BA, Rosene DL and Pandya DN

Thalamic and cortical afferents differentiate anterior from posterior cingulate cortex in monkeys

*Science* 204 (1979) 205-207

Vollenweider FX, Leenders KL, Scharfetter C, Antonini A, Maghira P, Missimer J and Angst J

Metabolic hyperfrontality and psychopathology in the ketamine model of psychosis using positron emission tomography (PET) and [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose (FDG)

*European Neuropsychopharmacol* 7 (1997) 9-24

- Vollenweider FX, Vontobel P, Oye I, Hell D and Leenders KL  
Effects of (S)-ketamine on striatal dopamine: a [<sup>11</sup>C]raclopride PET study of a model psychosis in humans  
*J psychiatric research* 34 (2000) 35-43
- Weiner AI, Vieira LM, McKay CA and Bayer MJ  
Ketamine abusers presenting to the emergency department: a case series  
*J Emerg Med* 18 (2000) 447-451
- White PF, Ham J, Way WL and Trevor AJ  
Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients  
*Anesthesiology* 52 (1980) 231-239
- Wiech K, Preissl H and Birbauer N  
Neuronale Netzwerke und Schmerzverarbeitung: Ergebnisse bildgebender Verfahren  
*Anaesthesist* 50 (2001) 2-12
- Wilson DH and Chang AE  
Bilateral anterior cingulectomy for the relief of intractable pain. Report of 23 patients.  
*Confin Neurol* 36 (1974) 61-68
- Witting N, Kupers RC, Svensson P, Arendt-Nielsen L, Gjedde A and Jensen TS  
Experimental brush-evoked allodynia activates posterior parietal cortex  
*Neurology* 57 (2001) 1817-1824
- Wörz R.  
Differenzierte medikamentöse Schmerztherapie  
*Urban & Fischer, München-Jena* 2001 S. 35
- Xu X, Fukuyama H, Yazawa S, Mima T, Hanakawa T, Magata Y, Kanda M, Fujiwara N, Shindo K, Nagamine T and Shibasaki H  
Functional localization of pain perception in the human brain studied by PET  
*Neuroreport* 8 (1997) 555-559
- Zacny JP, Coalson D, Young C, Klafta J, Rupani G, Thapar P, Choi M and Apfelbaum JL  
A dose-response study of the effects of intravenous midazolam on cold pressor-induced pain  
*Anesth Analg* 80 (1995) 521-525
- Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Jewett DM, Meyer CR, Koeppe RA and Stohler CS  
Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain  
*Science* 293 (2001) 311-15

## 7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bedanken bei:

- Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Thomas R. Tölle für die interessante Themenstellung
- Dr. Till Sprenger, Dr. Michael Valet und Dr. Klaus Wagner für die engagierte Betreuung und das unermüdliche Korrekturlesen
- meinem Arbeitgeber der Lebensversicherung von 1871 a. G. München für die berufliche Freistellung zur Fertigstellung der Arbeit
- meiner Familie für die geduldige Unterstützung, den Zuspruch und die viele Zeit

## 8 Lebenslauf

Name	Woltmann
Vorname	Ralf
Geburtstag	17. Februar 1969
Geburtsort	Hamburg
Familienstand	verheiratet, 3 Kinder
Schulbildung:	1975 - 1979 Grundschule an der Krenmoosstraße Karlsfeld 1979 - 1988 Wittelsbacher Gymnasium München
Zivildienst:	1/89-8/90 II. Medizinische Klinik, Klinikum Rechts der Isar der TU München
Studium:	1990 - 1998 Studium der Humanmedizin an der LMU München
Famulaturen:	1993 <u>Innere Medizin</u> An der Medizinischen Klinik des Kreiskrankenhauses Dachau 1994 <u>Chirurgie</u> Am Deutschen Herzzentrum München 1995 <u>Pathologie</u> Am Pathologischen Institut der LMU München 1996 <u>Neurologie</u> Am Neurologischen Krankenhaus München-Schwabing
Praktisches Jahr:	1997 - 1998 <u>Innere Medizin</u> An der I. Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing <u>Chirurgie</u> In der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Dritter Orden in München <u>Neurologie</u> Am Friedrich-Bauer-Institut der LMU München
Arzt im Praktikum:	7/98-12/99 Innere Abteilung des Kreiskrankenhauses Erding
Derzeitige Tätigkeit:	seit 1/00 Versicherungsmediziner bei der Lebensversicherung von 1871 a. G. München