

Aus der Abteilung für Neurophysiologie am Physiologischen Institut

Direktor Prof. Dr. Dr. Burkhard Bromm

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Universität Hamburg

Zur „schmerzreduzierenden“ Wirkung von Clonidin:

Untersuchung mit dem intrakutanen Schmerzmodell am gesunden Probanden

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Silke Theisen, geborene Adam

aus Wittingen

Hamburg 2001

Hamburg, im August 2001

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 13. März 2002

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Dekan: Prof. Dr. C. Wagener

Referent: Priv. Doz. Dr. E. Scharein

Koreferent: Prof. Dr. Dr. B. Bromm

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	Fehler! Textmarke nicht definiert.
2	Methodik	6
2.1	Das Datenmaterial	6
2.2	Die Probanden	6
2.3	Der intrakutane Schmerzreiz	7
2.3.1	Reizschwellenbestimmung	8
2.3.2	Reizblöcke	8
2.4	Versuchsdesign	9
2.5	Das schmerzrelevante evozierte Potential	11
2.6	Die subjektive Schmerzbewertung	14
2.7	Statistik	14
3	Ergebnisse	16
3.1	Somatosensorisch evozierte Potentiale (SEP)	16
3.2	Subjektive Schmerzbewertung	29
4	Diskussion	35
4.1	Zu den Ergebnissen der somatosensorisch evozierten Potentiale	35
4.2	Zu den Ergebnissen der subjektiven Schmerzbewertung	36
4.3	Wirkung von Clonidin	37
4.3.1	Schmerzreduzierende Wirkung von Clonidin	37
4.3.2	Dosisabhängige Effekte von Clonidin	39
4.4	Vigilanzmindernde oder antinociceptive Wirkungsweise	40

5	Zusammenfassung	45
6	Literaturverzeichnis	47
7	Anhang	53
7.1	Randomisierungsliste	53
7.2	Einzelfalldarstellungen	54
7.3	Statistik	61
	Danksagung	67
	Lebenslauf	68
	Erklärung	69

1 Einleitung

Die Untersuchung der Schmerzwahrnehmung in klinischen Experimenten gestaltet sich schwierig, da sie von einer Vielzahl von Faktoren abhängig ist und vor allem eine subjektive Wahrnehmung darstellt. Über diese Faktoren gibt es eine umfassende Literatur, aus der hier nur einige Beispiele genannt werden sollen. So beeinflussen unter anderem das Geschlecht (z.B. Unruh, 1996), die Vorerfahrung, die Persönlichkeitsstruktur (Janssen und Arntz, 1996), die Tageszeit (z.B. Morawetz et al., 1984) und insbesondere die momentane Aufmerksamkeit (z.B. Miron et al., 1989) die Einschätzung der Schmerzhaftigkeit eines Reizes.

Clonidin, ein Alpha-2-Agonist, hat in der Anästhesiologie einen hohen Stellenwert zur Reduzierung von postoperativen Schmerzzuständen. Es wird perioperativ zur Verringerung des Anästhetika- und Analgetikabedarfes erfolgreich eingesetzt (Kulka et al., 1995; Sanderson und Eltringham, 1998). Clonidin ist ein Imidazolinderivat, dass Mitte der sechziger Jahre als Antihypertensivum (Catapresan®) zugelassen wurde, nachdem eine sympathikolytische Wirkung über die Stimulation zentral inhibitorisch wirkender Alpha-2-Adrenozeptoren nachgewiesen wurde (Reid,1985).

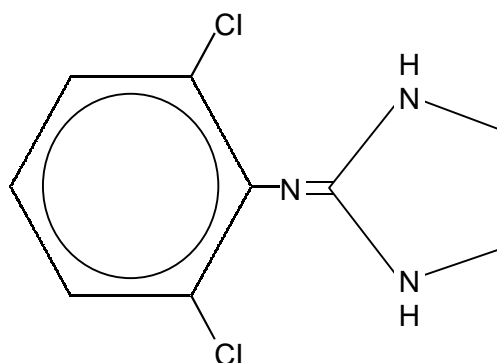


Abb. 1 Strukturformel Clonidin

Alpha-2-Adrenozeptoren lassen sich im Gehirn, Rückenmark und anderen Organen nachweisen (Scheinin und MacDonald, 1989). Es werden die drei Subtypen Alpha-2a, Alpha-2b und Alpha-2c unterschieden, die Alpha-2-Agonisten mit gleichen

Eigenschaften (Bylund, 1985) binden. Clonidin kann als lipophiler Alpha-Adrenozeptoragonist die Blut-Hirnschranke passieren und sich im ZNS verteilen (Van Zwieten et al., 1984). Weiterhin besitzt Clonidin im Gegensatz zu anderen Imidazolinderivaten eine ca. 200fach höhere Affinität zu Alpha-2-Adrenozeptoren als zu Alpha-1-Adrenozeptoren (Virtanen et al., 1988). Die Alpha-2-Adrenozeptoren finden sich präsynaptisch an den Endigungen der Noradrenalin freisetzenden postganglionären sympathischen Neuronen. Clonidin hemmt die Freisetzung von Noradrenalin und senkt so den Sympathikuseinfluß. Dadurch wird eine überschießende sympathikoadrenerge Streßantwort mit nachteiligen vegetativ-hämodynamischen Symptomen, wie Blutdruckanstieg und Tachykardie, unterdrückt. Heute wird es aufgrund seiner kreislaufstabilisierenden Wirkung und vor allem wegen seiner sedativen Komponente als Begleitmedikation in der Anästhesiologie verwendet.

Als Ursache der ausgeprägten sedierenden Effekte von Clonidin wird eine Interaktion mit zentralen Alpha-2-Adrenozeptoren vor allem im Locus coeruleus (stark noradrenalinhaltige Kerngruppe in der Pons, die in zahlreiche Kerngebiete projiziert) angenommen (Cederbaum und Aghajanian, 1977; De Sarro et al., 1987). Über inhibitorisch wirkende Alpha-2-Adrenozeptoren senkt Clonidin die Aktivität der vom Locus coeruleus ausgehenden noradrenergen Neurone und scheint so die Funktion der verschiedenen nachgeordneten Hirnareale in ihrer Empfindlichkeit zu beeinflussen (Unnerstall et al., 1984; Barnes und Pompeiano, 1991).

Aufgrund dieser sedierenden Eigenschaften wird Clonidin im Rahmen von Alkoholentzugsbehandlungen sowie beim Opiatentzug eingesetzt. Für die Prämedikation wird es in der Anästhesiologie zum einen wegen der sedierenden Komponente und zum anderen aufgrund der Einsparmöglichkeiten von Narkosemitteln angewendet. So konnte als Effekt eine Reduktion der erforderlichen Fentanyl dosierung in der Narkoseeinleitung nachgewiesen werden (Ghignone et al., 1986).

In Studien nach intrathekalen und epiduralen Applikationen (Filos et al., 1992, De Kock et al., 1997a) bei chirurgischen Eingriffen wurden analgetische Effekte postuliert. Auf spinaler Ebene bewirken Alpha-2-Adrenozeptoren antinociceptive Effekte über eine Inhibition der Neurotransmission, sowie funktionelle Interaktionen mit μ -Opioid-

rezeptoren (Eisenach et al., 1993). Darüber hinaus werden Modulationen absteigender medullo-spinaler noradrenerger Bahnen und eine Depolarisation von C-Fasern im Hinterhorn des Rückenmarks diskutiert (zur Übersicht Eisenach, 1997).

Die Unterscheidung von analgetischem Effekt, das heißt Schmerzreduktion über direkte Beeinflussung von nociceptiven Strukturen, und sedierendem Effekt über eine Verminderung der Vigilanz und damit verbundene reduzierte Wahrnehmung eines Schmerzreizes stellt ein Problem dieser Arbeit dar.

Es wurde gezeigt, das Clonidin antinociceptive Eigenschaften nach der direkten Injektion in den Locus coeruleus besitzt (Guo et al., 1996). Allerdings beruht diese Untersuchung, wie die meisten dieser Art, auf Tierexperimenten, deren Ergebnisse uneinheitlich sind und hier nicht weiter betrachtet werden.

Eine Bestimmung der schmerzreduzierenden Wirkung von Clonidin unter standardisierten experimentellen Bedingungen steht noch aus. Die standardisierten Bedingungen sind mit dem hier verwendeten, international eingeführten intrakutanen Schmerzmodell (zur Übersicht siehe Scharein und Bromm 1998) gegeben.

Das intrakutane Schmerzmodell wurde in der Abteilung für Neurophysiologie am Institut für Physiologie der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf entwickelt. Seine Aussagekraft wurde in zahlreichen Studien bestätigt, in denen z.B. Acetylsalizylsäure, Ibuprofen, Diazepam, Diclofenac, Ketamin, Imipramin, Meperidin, Naloxon, Tilidin, Tramadol und andere Medikamente in der Schmerzbekämpfung untersucht wurden (zur Übersicht siehe Scharein und Bromm, 1998). Es beruht darauf, dass kurze elektrische Stromimpulse intrakutan durch die Haut direkt an die freien Nervenendigungen nociceptiver Afferenzen herangeführt werden und damit eine spezifische Schmerzempfindung auslösen. Die durch diesen schmerzinduzierenden Reiz (nachfolgend kurz Schmerzreiz) ausgelösten Reaktionen werden zweifach gemessen. Auf der subjektiven Ebene erfolgt eine Bewertung durch die Probanden auf einer Analogskala (E-Werte). Auf der objektiven Meßebeine werden Komponenten im somatosensorisch evozierten Potential gemessen. Durch die standardisierte Versuchsdurchführung an vergleichbaren Probandenstichproben lassen sich

studienübergreifende Bewertungen der verschiedenen mit diesem Modell getesteten Substanzen durchführen.

Um zu einer objektiven Darstellung von experimentell hervorgerufenem Schmerz auf neurophysiologischer Grundlage zu gelangen, hat sich die Analyse von somatosensorisch evozierten Potentialen (SEP) etabliert (siehe Chudler und Dong, 1983; Bromm, 1985; Handwerker und Kobal, 1993; Bromm und Desmendt, 1995). Die späten Komponenten des somatosensorisch evozierten Potentials, die in Latenzbereichen zwischen 150 und 400 ms auftreten, beschreiben kognitive Verarbeitungsmechanismen des Gehirns (Kochs und Bischoff, 1994b). Unter Einhaltung konstanter Versuchsbedingungen und Benutzung multivariabler statistischer Analysetechniken gelang es Bromm und Scharein (1982b) erstmals, spezifische Komponenten herauszuarbeiten, die mit der Schmerzhaftigkeit eines Reizes variieren und daher als „schmerzrelevante“ cerebrale Potentiale in die Literatur eingeführt wurden.

Sie hängen von einer Vielzahl von experimentellen Randbedingungen ab, ganz besonders von der Aufmerksamkeit und der Vigilanz des Probanden. Wird er müde, sind die späten Komponenten der SEP trotz gleicher Reize reduziert.

Neuere Studien mittels Magnetencephalogramm (MEG) und elektrophysiologische Messungen mittels Elektroencephalogramm (EEG) konnten zeigen, dass die sensorisch-diskriminative Komponente der Schmerzempfindung auf den kontralateralen primären somatosensorischen Kortexarealen und bilateral auf den sekundären Arealen sowie die Insel projiziert wird. Die emotional-affektiven Reaktionen repräsentieren sich im vorderen Bereich des Gyrus cinguli, während die Fokussierung der Aufmerksamkeit und die affektive Bewertung des Schmerzes im posterioren Gyrus cinguli lokalisiert ist (zur Übersicht siehe Bromm et al., 2000). Die in dieser Studie bei Anwendung des intrakutanen Schmerzmodells über dem Vertex abgeleiteten schmerzrelevanten Potentiale spiegeln vor allem die im Gyrus cinguli verarbeitete emotional-aversive Komponente der Schmerzempfindung wieder.

In den letzten Jahren wurde zunehmend auf den inhärenten Zusammenhang zwischen Schmerzstärkeneinschätzung und Aufmerksamkeitszuwendung des Patienten auf das schmerzauslösende Ereignis hingewiesen. Als entscheidender

Interferenzort wurde der sekundäre somatosensorische Kortex herausgearbeitet. Schmerzhaft Reize erzeugen hier eine ausgeprägte neuronale Aktivität mit Latenzzeiten zwischen 80 und 160 ms, die unter sedierenden Behandlungen ebenso wie durch Ablenkung vom Reizereignis weitgehend zum Verschwinden gebracht werden können (Bromm et al., 2000). Umgekehrt kann erhöhte Zuwendung auf das schmerzhaft Ereignis Schmerz wesentlich verstärken und dadurch eine Chronifizierung initiieren. Gleiches gilt für die schmerzrelevanten Komponenten im intrakutanen Schmerzmodell (zur Übersicht siehe Bromm, 1995). Insofern lassen diese Komponenten nicht zwischen analgetischer oder anästhesierender Wirksamkeit unterscheiden, spiegeln dennoch den Grad einer subjektiv empfundenen Schmerzfremheit wider, sei es durch spezifisch analgetische oder unspezifisch vigilanzmindernde Mechanismen. Das wurde durch Studien aus der Anästhesiologie belegt (Kochs et al., 1990).

Um die bestehenden Erkenntnisse weitergehend zu untersuchen, betrachtet die vorliegende Arbeit die schmerzreduzierende Wirkung von Clonidin in zwei verschiedenen Dosierungen (1,5 µg/kg und 3,0 µg/kg) nach intravenöser Applikation mit dem intrakutanen Schmerzmodell und dadurch ausgelöste somatosensorisch evozierte Potentiale. Es wird das Ausmaß der schmerzreduzierenden Wirkung überprüft, zunächst ungeachtet der sedierenden oder direkt nociceptiven Wirkung. Darüber hinaus soll eine Unterscheidung dieser Wirkungsweisen versucht werden.

2 Methodik

2.1 Das Datenmaterial

Die vorliegende Arbeit wertet Teilaspekte einer umfangreichen Studie aus, die in Zusammenarbeit mit der Klinik für Anästhesiologie (Direktor Prof. Dr. J. Schulte am Esch) und dem Neurophysiologischen Institut (Direktor Prof. Dr. Dr. B. Bromm) am Universitäts-Krankenhaus Hamburg-Eppendorf durchgeführt wurde. Schwerpunkt dieser Studie waren magnetencephalographische Messungen, die sich in der Auswertung befinden. In dieser Arbeit werden parallel gemessene Daten, die somatosensorisch evozierten Potentiale in Reaktion auf schmerzinduzierende intrakutane Reize, ausgewertet. Zum Verständnis seien die Experimente nachfolgend beschrieben, bevor dann ausführlich auf die Erstellung und Auswertung der schmerzrelevanten cerebralen Potentiale eingegangen wird.

2.2 Die Probanden

Die Studie erfolgte nach Genehmigung der zuständigen Ethikkommission an sieben gesunden männlichen Versuchspersonen. Es bestand bei keinem der Versuchspersonen eine Systemerkrankung (ASA-Status I).

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

Tab. 1 Demographische Daten der Versuchspersonen

2.3 Der intrakutane Schmerzreiz

Um eine reliable und zuverlässige standardisierte Aktivierung des nociceptiven Systems zu gewährleisten, wird beim verwendeten Schmerzmodell ein intrakutan applizierter elektrischer Reiz verwendet. Dazu wird der Reizort in spezieller Weise präpariert. Es werden die oberflächlichen, keratinisierten Schichten der Epidermis auf der Kuppe des linken Mittelfingers mit Hilfe eines Zahnbohrers (\varnothing 1,2 mm) so abgetragen, dass das darunter liegende Stratum lucidum nicht beschädigt wird. In die entstandene Aushöhlung wird eine spezielle Elektrode versenkt und fixiert.

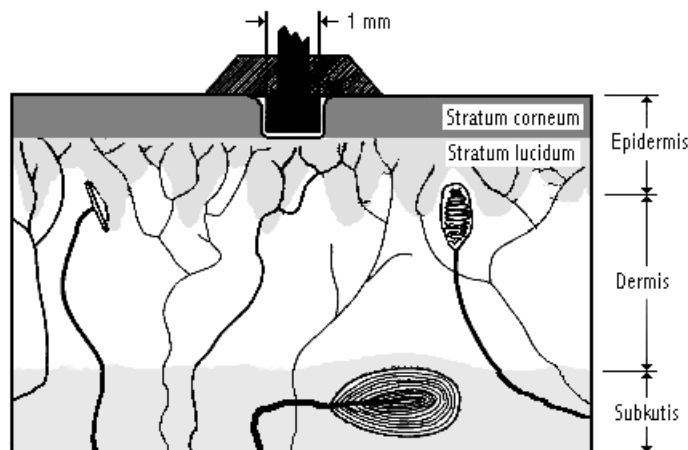


Abb. 2 Querschnitt durch die Haut. Dargestellt ist die Anlage der Reizelektrode unmittelbar in der Nähe der nociceptiven Fasern.

Mittels dieser Elektrode wird der Reiz in unmittelbarer Nähe unmyelinisierter C- oder dünn myelinisierter $A\delta$ -Fasern appliziert, die in ihrer Mehrzahl dem nociceptiven System angehören. Die Aktivierung induziert eine eindeutige, gut lokalisierbare, spitze, nadelstichartige Schmerzempfindung.

Bei der konventionellen kutanen Oberflächenreizung wird dagegen eine mit zunehmender Reizintensität immer aversiver getönte, dumpfe Parästhesie, die meist nicht mehr als eindeutig schmerzhaft empfunden wird, induziert. Zur Normierung der Elektrodenmontage bei den verschiedenen Probanden an den verschiedenen

Untersuchungstagen wurde eine Wahrnehmungsschwelle von 0,2 mA angestrebt. Wurde die Wahrnehmungsschwelle nicht erreicht, erfolgte eine erneute Hautpräparation. Als Erdungselektrode befand sich eine Metallschleife am Grundgelenk des entsprechenden Fingers.

Die Weiterleitung des Schmerzreizes erfolgt über das nociceptive System. Es wird durch die verschiedenen Arten von gewebsschädigenden Reizen (physikalisch, chemisch, thermisch) aktiviert. Verletzung von Gewebe führt zur Zellzerstörung und zur Freisetzung von lokalen Transmittern und Neuropeptiden, die aktivierend (Histamin, Serotonin, Bradykinin, Substanz P) oder sensitivierend (Prostaglandin E, Aspartat) auf nociceptive Afferenzen, d.h. unmyelinisierte C-Fasern oder dünne myelinisierte A δ -Fasern wirken. Die Leitgeschwindigkeit des nociceptiven Informationstransportes zum zentralen Nervensystem beträgt beim Menschen etwa 0,4 – 1,8 m/sec (C-Fasern) bzw. 4 –30 m/sec (A δ -Fasern) (z.B. Vallbo et al. 1979). Es werden Impulse auf das zweite Neuron der Schmerzbahn im Hinterhorn des Rückenmarks und von dort über das antero- und dorsolaterale System auf den Thalamus übertragen und zu verschiedenen Kortexarealen, unter anderem den primären und sekundären somatosensorischen Kortexen, weitergeleitet.

2.3.1 Reizschwellenbestimmung

Individuell vor jeder Sitzung erfolgte eine Reizschwellenbestimmung. Dazu wurde mittels eines Batteriereizstromgerätes und der intrakutan platzierten Elektrode die Bestimmung der individuellen Empfindungsschwelle, bei der ein Reiz „gerade eben“ wahrgenommen wird, und der Schmerzschwelle, bei der zum ersten Mal eine ziehende, stechende, leicht schmerzhaft empfundene Empfindung wahrgenommen wird, vorgenommen. Diese Empfindung sollte der beim Herausziehen eines Hauthaares entsprechen.

2.3.2 Reizblöcke

In jedem der acht Meßblöcke wurden 60 Reize in Form von gleich starken Konstantstromimpulsen appliziert. Die Intensität der Stromimpulse war als zweifaches der

individuell vor jedem Experiment bestimmten Schmerzschwellenreizstärke so gewählt, dass die Reizbewertung vor der Medikamentengabe eindeutig im schmerzhaften Bereich lag. Um Habituationseffekte bei den Probanden zu minimieren, wurden die Stimulationen in randomisierter Abfolge mit einem Interstimulusintervall von acht bis zwölf Sekunden vorgenommen (Bromm und Scharein, 1982b). Die Probanden sollten die vermeintlich wechselnden Reizintensitäten bewerten. Dazu wurden sie 2,5 sec nach der Reizapplikation akustisch aufgefordert.

Um bei der Messung der evozierten Potentiale den genauen Triggerpunkt einer überschwelligeren Nozizeptoraktivierung bestimmen zu können, werden im intrakutanen Schmerzmodell kurze, 20 ms dauernde elektrische Rechteckimpulse appliziert (Bromm, 1985). Damit wird eine elektrophysiologische Objektivierung der Schmerzempfindung möglich.

2.4 Versuchsdesign

Die Applikation der Medikamente erfolgte jeweils randomisiert und doppelblind. Es fanden für jeden Probanden 5 Sitzungen in einem Zeitraum von 5 Wochen statt, wobei zwischen den Meßtagen immer eine zeitliche Pause von 1 Woche eingehalten wurde. In gleicher Sitzung wurde für andere Analysen das Magnetencephalogramm (MEG) mit aufgezeichnet, welches eine Lagerung in spezieller Weise nötig machte.

Die Versuche wurden ohne Placebo-Kontrolle durchgeführt. Eine placebokontrollierte Studie mit ähnlichen Versuchsbedingungen zeigte keine Veränderungen der ausgewerteten Variablen für die Placebogruppe (Kochs et al., 1996).

Zur Adaptation der Probanden an die experimentellen Bedingungen wurde am Anfang der Versuchsreihe eine Habituationssitzung durchgeführt. Daten dieser Habituationssitzung (erster Tag) wurden nicht mit in die Untersuchung einbezogen. Jeweils zu Beginn der insgesamt vier Meßtage wurde ein Habituationsblock durchgeführt, der ebenfalls nicht ausgewertet wird. Im ersten Untersuchungsabschnitt (zweiter und dritter Tag) erfolgte die intravenöse Medikamentenapplikation von

Ketamin-Razemat (0,5 mg/kg) und S-(+)-Ketamin (0,25 mg/kg). Dieser Untersuchungsabschnitt wird in dieser Arbeit nicht ausgewertet.

Der zweite Untersuchungsabschnitt (vierter und fünfter Tag) umfaßte die Medikamentenapplikation von 1,5 µg/kg und 3,0 µg/kg Clonidin intravenös über jeweils zwei Minuten. Die erhobenen Daten und ihre Auswertung sind Gegenstand dieser Untersuchung.

Jeder Untersuchungstag umfasste acht Messblöcke (Abbildung 3) über jeweils zehn Minuten. Die intravenöse Verabreichung der Medikamente erfolgte nach Ablauf der ersten Minute im ersten Postmedikationsblock (Post-1). Jeweils mit einer fünfminütigen registrierfreien Pause fand die kontinuierliche Aufzeichnung der weiteren Postmedikationsblöcke (Post-2: 15 bis 25 min, Post-3: 30 bis 40 min, Post-4: 45 bis 55 min) statt. Nach einer Messpause von 30 Minuten mit erlaubten Lagerungskorrekturen der Probanden wurden die beiden letzten Blöcke (Post-5: 90 bis 100 min und Post-6: 105 bis 115 min) zur Erfassung von Langzeiteffekten registriert, so dass ein Gesamtzeitraum von 115 Minuten untersucht wurde. Die Nachbeobachtungszeit betrug zwei Stunden.

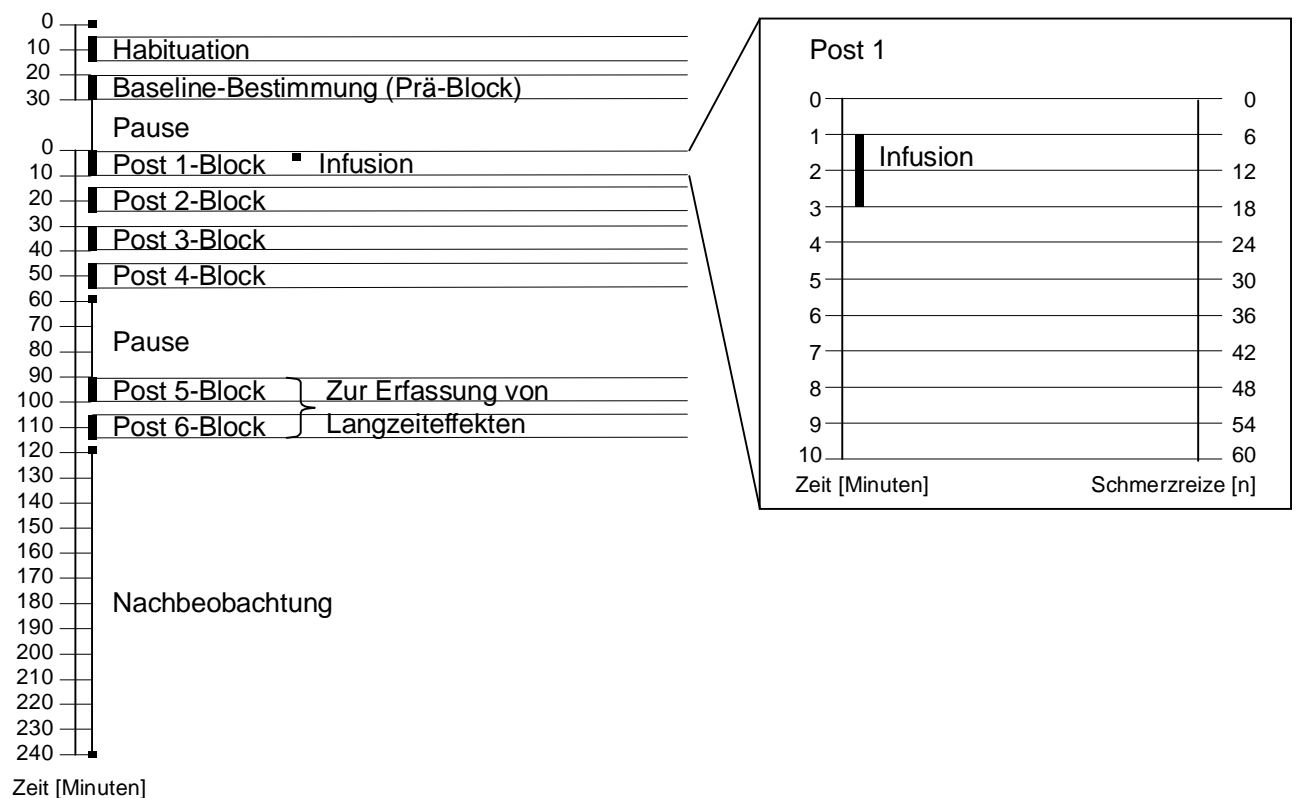


Abb. 3 Übersicht über den Ablauf der Untersuchung. Am Beispiel des ersten Post-medikationsblockes wird die Reizfolge (n = 60) eines einzelnen Stimulationsblockes dargestellt.

2.5 Das schmerzrelevante evozierte Potential

Das EEG wurde entsprechend dem 10-20 System der International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology (Jasper, 1980) abgeleitet. Die Referenzelektrode (A1) war am linken Ohrläppchen angebracht. Zusätzlich wurden die folgenden Elektrodenpositionen abgeleitet: FpFz, FC5, FC6, CP1, CP2, CP5, CP6.

Zur Artefaktkontrolle wurde das Elektrookulogramm (EOG) mit aufgezeichnet. Außerdem war ein elektrophysiologisch erfahrener Untersucher zur visuellen Kontrolle anwesend, eine weitere Kontrolle erfolgte computergestützt. Ein automatisches Detektionsprogramm filterte Übersteuerungen, Wackelkontakte, EMG- und EOG-Einstreuungen heraus, die verworfen wurden. Zur Erfassung wurden jeweils

EEG-Segmente von 0,5 sec Dauer unmittelbar nach dem intrakutan applizierten, elektrischen Schmerzreiz aufgezeichnet. Die Registrierung wurde mit einem Bandpass von 0,5 – 30 Hz (3 dB cut-off points, 24 dB/octave) analog gefiltert und mit einer Sampling-Rate von 200 Hz mit einem 12 Bit breiten A/D-Wandler digitalisiert auf Wechselplatten gespeichert.

Bei Ableitungen über dem Skalp sind die stimulationsinduzierten elektrischen Spannungsschwankungen des zentralen Nervensystems von den großen Amplituden des spontanen EEGs überlagert. Die um 10er Potenzen kleineren evozierten Potentiale, die in fester zeitlicher Beziehung zum Reiz stehen, müssen über computergestützte Verfahren aus dem spontanen EEG heraus gemittelt werden (Stöhr, 1996). Um Effekte des Spontan-EEG zu eliminieren, wurden die jeweils 60 pro Meßblock aufgezeichneten Poststimulussegmente des EEG für jede Elektrodenposition pro Proband gemittelt. So konnten die somatosensorisch evozierten Potentiale dargestellt werden.

Die ausgeprägtesten Veränderungen innerhalb dieser Mittelwerte lagen bei einer Negativität um 150 msec nach dem elektrischen Reiz (bezeichnet als N150) und einer Positivität bei etwa 250 msec nach dem Reiz (bezeichnet als P250). Diese beiden auffälligen Komponenten sind als cerebrale Korrelate der Schmerzempfindung zuzuordnen (Scharein, 1999). Die höchste SEP-Amplitude fand sich über der Elektrodenposition Cz.

Entsprechend dem zeitlichen Abstand zwischen Reizapplikation und Auftreten der evozierten Potentiale (Latenz) werden diese in frühe (< 30ms), mittlere und späte 'kognitive' (> 100ms) Komponenten unterteilt. Die frühen Komponenten stammen aus den primären sensorischen Projektionsfeldern. Eine Korrelation mit nociceptiver Reizung konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

Während in der klinischen Praxis vor allem die frühen Komponenten zur Kontrolle des afferenten Systems zwischen Reizort und Hirnrinde zur Anwendung kommen, wurden hier statt dessen die späten Komponenten als Korrelate der 'kognitiven' Reizverarbeitung ausgewertet. Da die Einschätzung der Schmerzstärke eines

applizierten Reizes eine kognitive Leistung ist, werden in der Schmerzforschung vor allem spätere Komponenten untersucht, die etwa 100 bis 500 msec nach Reizapplikation auftreten (zur Übersicht siehe Scharein, 1999). Aus historischen Gründen wird die Negativität, die als erstes erscheint, oben im Diagramm aufgezeichnet und die Positivität unten. Diese übliche Konvention wird auch in dieser Arbeit verwendet.

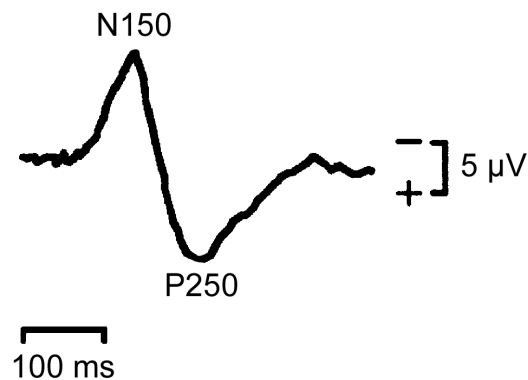


Abb. 4 Darstellung der charakteristischen Wellenform eines somatosensorisch evozierten Potentials mit der typischen Negativität bei 150 ms (N150) und der anschließenden Positivität bei 250 ms (P250).

An wachen Probanden konnte gezeigt werden, dass Veränderungen des Schmerzempfindens bzw. die Modulation der nociceptiven Transmission nach Medikamentenapplikation anhand später EP-Komponenten quantifizierbar sind (zur Übersicht Scharein und Bromm, 1998; Kochs, 1995; Bromm und Lorenz, 1998). Bei Reizung spezifischer schmerzleitender Strukturen (C-Fasern und A δ -Fasern) korrelieren die Amplituden der späten SEP-Komponenten sehr hoch mit der subjektiven Schmerzwahrnehmung. Sie werden vor allem in den parietal gelegenen kortikalen Assoziationsfeldern erzeugt. Eine Ableitung ist über dem gesamten Kortex bilateral symmetrisch möglich, am besten jedoch über dem Vertex. Diese entspricht Cz im internationalen 10/20-System. Eine Negativität bei 150 ms und die anschließende Positivität bei 250 ms stellen die charakteristische Wellenform eines somatosensorisch evozierten Potentials nach schmerzhafter Reizung des nociceptiven Systems dar. Durch die Peak-to-Peak-Amplitudendifferenzen zwischen beiden Komponenten werden sie quantifiziert.

2.6 Die subjektive Schmerzbewertung

Parallel zur elektrophysiologischen Objektivierung verwendet das intrakutane Schmerzmodell die subjektive Beurteilung der Probanden bezüglich der Schmerzhaftigkeit des Reizes. Die Beschreibung der experimentell induzierten Schmerzen wird anhand einer numerischen Skala abgefragt. Der Proband ordnet den von ihm empfundenen Schmerz einer Zahl zu (E-Werte). Wenn unter der Gabe von Clonidin ein vorher eindeutig als schmerzhaft skaliertes Reiz nicht mehr wahrgenommen wird, protokolliert der Untersucher mit $E = 0$.

Keine Reaktionsantwort	0
Eben wahrnehmbar	1
Deutlich wahrnehmbar	2
Stark wahrnehmbar, kein Schmerz	3
Eben, aber eindeutig schmerzhaft	4
Deutlich schmerzhaft	5
Stark schmerzhaft	6
Sehr stark schmerzhaft	7
Äußerst schmerzhaft	8

Tab. 2 E-Werteskala zur Einordnung der Schmerzhaftigkeit aufgrund der verbalen Äußerung der Probanden

Entsprechend beschreiben die Werte zwischen 1 und 3 die Reize als wahrnehmbar, jedoch nicht schmerzhaft, Werte über 3 beginnenden Schmerz. Die Schmerztoleranzgrenze wurde nicht bestimmt, sie würde bei etwa 10 liegen.

2.7 Statistik

Da die neurophysiologischen Daten und die Schmerzempfindungsangaben normalverteilt sind und auf Intervallskalenniveau liegen, wurde die statistische Auswertung mit parametrischen Methoden durchgeführt.

Interferenzstatistisch wurden die Daten zunächst mittels einer 2-faktoriellen Varianzanalyse mit Meßwiederholungen auf beiden Faktoren (Treatment: Clonidin 1,5 µg/kg und 3,0 µg/kg x 7 Blöcke) im Sinne eines 'over-all-Testes' evaluiert. Im Falle eines signifikanten Treatmenteffektes bzw. eines signifikanten Block-Effektes oder einer

signifikanten Interaktion zwischen Blöcken und Behandlung wurden die behandlungsbedingten Veränderungen von der Prä- zu den Postmedikationsperioden mittels eines T-Testes für gepaarte Stichproben separat für beide Clonidin-Dosierungen getestet.

Korrelative Beziehungen zwischen neurophysiologischen Daten und Schmerzempfindungsangaben wurden mittels des Pearson-Produktmoment-Korrelationskoeffizienten (r) und des Determinationskoeffizienten (r^2) quantifiziert. Der Vergleich von Häufigkeiten wurde mittels des 4-Felder- χ^2 -Testes (Sachs, 1992) durchgeführt.

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem SPSS-System (Norusis, 1999) durchgeführt. Eine Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leq 0,05$ angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Somatosensorisch evozierte Potentiale (SEP)

Es fanden sich an allen Untersuchungstagen gute EEG-Ableitbedingungen mit reproduzierbaren Effekten für alle Probanden, sowohl in den Ausgangsbedingungen als auch bei den jeweiligen Aufzeichnungen nach Medikamentengabe. Die Artefakt-rate, z.B. durch Augenbewegungen, Muskelzittern, Grundlinienschwankungen, EKG und arterielle Pulswellen lag unter 5% der Gesamtdaten. Nach Darstellung der einzelnen somatosensorisch evozierten Potentiale bei Reizung mittels elektrischem Impuls vor der Medikamentengabe und danach über der gesamten Kopfhaut fiel über der Ableitung Cz die deutlichste Amplitude auf. Aus diesem Grund wurden die über Cz abgeleiteten evozierten Potentiale zur elektrophysiologischen Objektivierung der Effekte von Clonidin herangezogen.

Um die somatosensorisch evozierten Potentiale auswerten zu können, wurden je 60 Poststimulussegmente des registrierten Elektroencephalogramms (EEG) pro Block und Proband für beide Behandlungen getrennt gemittelt. Es entstanden so 98 mittlere somatosensorisch evozierte Potentiale (7 Blöcke x 7 Probanden x 2 Behandlungen) mit ihrer typischen Signalform bei schmerzrelevanten Potentialen, die parameterisiert und statistisch evaluiert wurden. Die für die nociceptive Schmerzverarbeitung entscheidenden Komponenten, die Negativität bei 150 msec (N150) und die anschließende Positivität bei 250 msec (P250) konnten sicher identifiziert werden und fanden sich bei allen Versuchspersonen. Die Abb.5 zeigt die evozierten Potentiale gemittelt über alle Prämedikations-Werte (Grand-grand mean) über der Ableitung Cz.

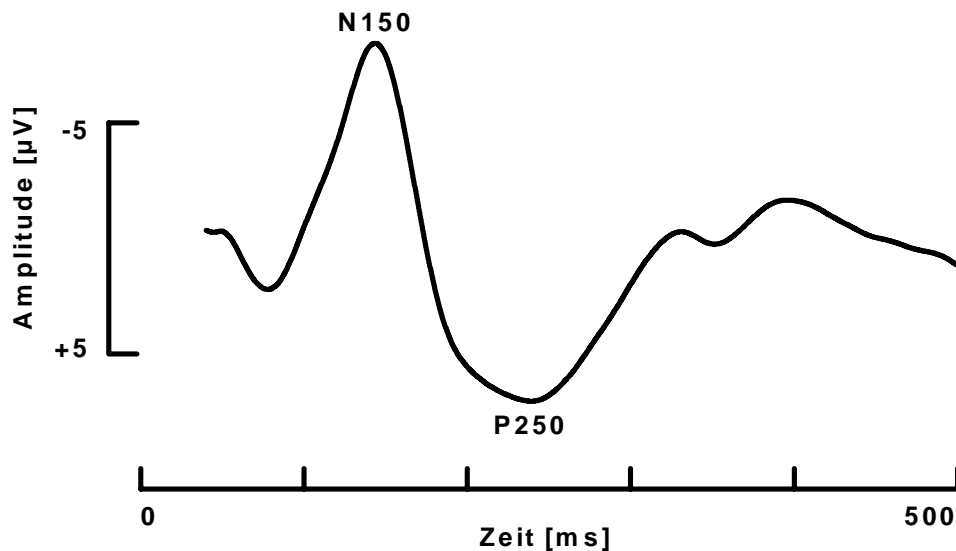


Abb. 5 Mittlere cerebrale Potentiale nach schmerzhafter intrakutaner Stimulation gemittelt über die beiden Prämedikationsblöcke aller Probanden (N=7) vor Gabe der zwei Clonidin-Dosierungen (Prämedikationsblock 1,5 µg/kg und 3,0 µg/kg) über der Ableitung Cz. Gut zu erkennen ist der typische Verlauf eines schmerzrelevanten SEPs mit Negativität (N150) und darauf folgender Positivität (P250).

Die Peakamplitude der N150-Komponente lag im Mittel über alle Probanden und Blöcke bei $-5,8 \mu\text{V} \pm 0,97$ (Mittelwert, Standardfehler des Mittelwertes) und die der P250-Komponente bei $5,9 \mu\text{V} \pm 1,07$. Die korrespondierenden Peak-Latenzen lagen bei $146 \text{ ms} \pm 6,4$ und $233 \text{ ms} \pm 11,3$. Das heißt, beide schmerzrelevanten Amplituden traten mit hoher zeitlicher Stabilität auf.

Deutliche interindividuelle Unterschiede fielen nach der visuellen Analyse der Ausgangsbefunde in der Signalform der einzelnen Probanden auf (siehe Abb. 6). Diese ließen sich jedoch im Einzelfall an den beiden Versuchstagen gut reproduzieren, so dass von einer hohen intraindividuellen Stabilität der schmerzreiz-evozierten Potentiale ausgegangen werden kann. Sie spiegeln die bekannte Tatsache wieder, dass jedes Individuum einen typischen Kurvenverlauf in individueller Ausprägung hat, die sich durch eine hohe Konstanz über Jahre hinweg auszeichnet (Niedermeyer und da Silva, 1993).

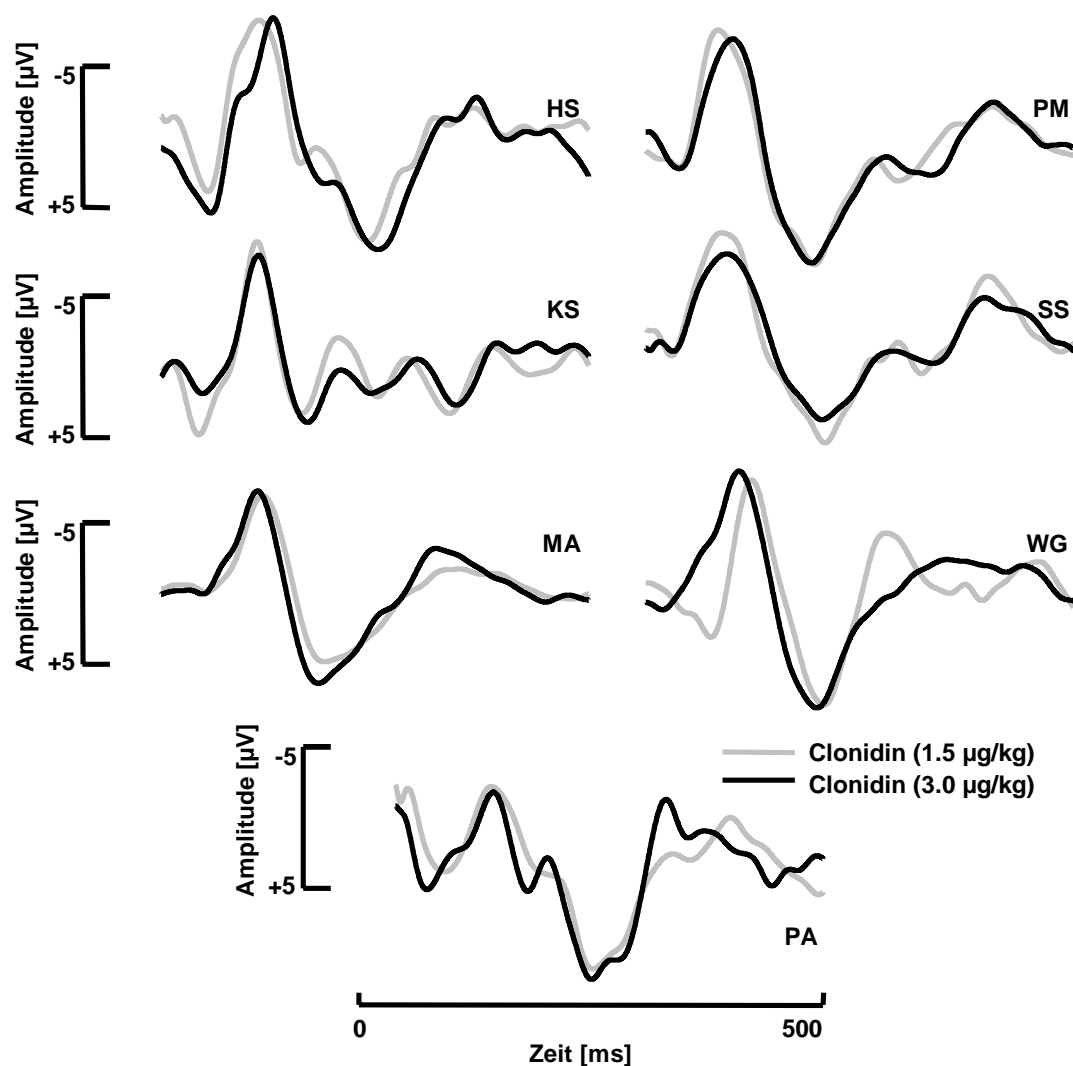


Abb. 6 Intraindividuelle Stabilität und interindividuelle Variabilität der schmerzrelevanten Potentiale. Dargestellt sind für alle Probanden der Stichprobe ($N = 7$) die mittleren evozierten Potentiale nach schmerzhafter intrakutaner Stimulation vor Gabe von $1,5 \mu\text{g}/\text{kg}$ Clonidin (grau) und $3,0 \mu\text{g}/\text{kg}$ Clonidin (schwarz). Deutlich erkennbar ist die hohe intraindividuelle Stabilität zwischen den im Abstand von einer Woche durchgeführten experimentellen Sitzungen. Trotz der interindividuellen Variabilität zeichnen sich die SEP aller Probanden durch eine vergleichbare Konfiguration der späten Komponenten N150 und P250 aus.

Exemplarisch für den Verlauf der Effekte unter experimentellen Bedingungen wird der Einzelfall des Probanden MA hier dargestellt und erläutert (Abb. 7). Die Darstellung beginnt nach dem Reizartefakt, der nicht zur Abbildung kommt. Die typische

Negativität um 150 ms und die sich anschließende Positivität um 250 ms sind für beide Dosierungen gut zu erkennen.

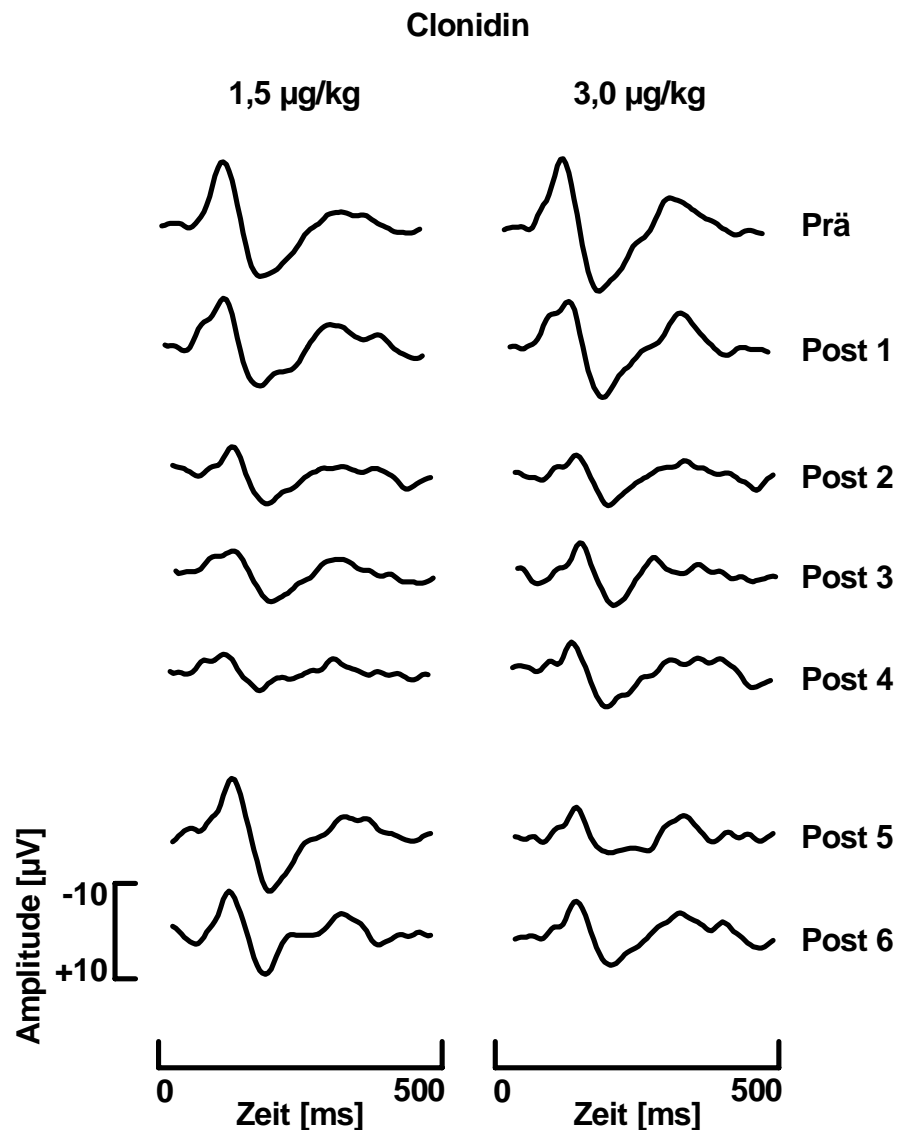


Abb. 7 Effekte nach der Gabe von Clonidin auf schmerzrelevante cerebrale Potentiale (Einzelfalldarstellung). Mittlere schmerzrelevante Potentiale vor und nach Gabe beider untersuchten Clonidindosierungen für Versuchsperson MA. Post-1 = 0-10 min, Post-2 = 15-25 min, Post-3 = 30-40 min, Post-4 = 45-55 min, Post-5 = 90-100 min, Post-6 = 105-115 min nach Medikation.

Im Vergleich zum Prämedikations-Block ist bereits im ersten Postmedikationsblock eine deutliche Minderung der Amplituden sichtbar, die sich im zweiten Postmedikationsblock verstärkt. Der maximale Effekt bezüglich der Amplitudendepression tritt in den zweiten bis vierten Postmedikationsblöcken, d.h. von der 15. bis zur 55. Minute nach Medikamentengabe auf. Diese Veränderungen verhalten sich bei beiden Dosierungen nahezu gleich. Einen sichtbaren Unterschied gibt es in den beiden letzten Blöcken. Hier ist die Reduktion der Amplituden für die höhere Dosierung noch deutlich bis zum letzten Postmedikationsblock (115. Minute) erhalten und stimmt somit mit den pharmakologischen Kenndaten, insbesondere mit der langen Eliminationshalbwertszeit von Clonidin überein. Die Darstellungen der weiteren einzelnen Probanden befinden sich im Anhang (siehe Anhang 7.2).

In der folgenden Tabelle (Tabelle 3) sind die Mittelwerte über alle Probanden dargestellt.

	Clonidin 1,5 µg/kg		Clonidin 3,0 µg/kg	
	Mean	SEM	Mean	SEM
Prä-Block	22,88	5,84	20,81	6,71
Post 1-Block	3,02	0,97	5,04	0,98
Post 2-Block	9,84	0,81	11,24	2,77
Post 3-Block	9,86	1,1,6	11,47	2,06
Post 4-Block	10,08	1,52	8,74	2,43
Post 5-Block	2,91	1,38	7,94	3,00
Post 6-Block	8,09	1,28	11,05	2,49

Tab. 3 Peak-to-Peak-Amplituden: Mittelwerte über alle Probanden vor Gabe von Clonidin in zwei Dosierungen (Prä-Block) sowie mittlere Amplitudenminderung der Postmedikationsblöcke 1 bis 6 zu den Prä-Blöcken

Für den in der Diskussion dargestellten Vergleich mit anderen analgetisch wirksamen Substanzen wurden die Mittelwerte über alle Probanden für den zweiten Postmedikationsblock in Prozent der Ausgangswerte ($=\Delta$ in [%]) berechnet. Bei Clonidin ergaben sich für die Amplitudenminderung folgende Werte: Clonidin 1,5 µg/kg: $\Delta = 43\%$ und Clonidin 3,0 µg/kg: $\Delta = 54\%$.

Auch in den Mittelwerten über alle Probanden zeigt sich eine Depression der reizkorrelierten evozierten Potentiale nach der intravenösen Gabe von Clonidin in den Dosierungen 1,5 µg/kg und 3,0 µg/kg. Analog wie im Einzelfall findet sich die größte Amplitudendepression in den zweiten bis vierten Postmedikationsblöcken (15. bis 55. Minute). Wie im Einzelfall bereits gezeigt, konnte eine Erholung der Clonidin-bedingten Amplitudendepression für die niedrige Dosierung nachgewiesen werden, die sich in der Mittelung nur im fünften Postmedikationsblock zeigt. Im sechsten Postmedikationsblock hingegen sind die Effekte beider Dosierungen wiederum sehr ähnlich. Es ist eine deutliche Amplitudendepression erkennbar, die sich in ihrer Größe nicht sicher voneinander unterscheidet, d.h. auch im sechsten Postmedikationsblock sind die pharmakologischen Effekte der beiden unterschiedlichen Clonidin-Dosierungen annähernd gleich.

Die Darstellung der Amplitudenverläufe nach der Mittelung aller Probanden zeigt die folgende Grafik (Abb. 8: Mittelwerte der SEP).

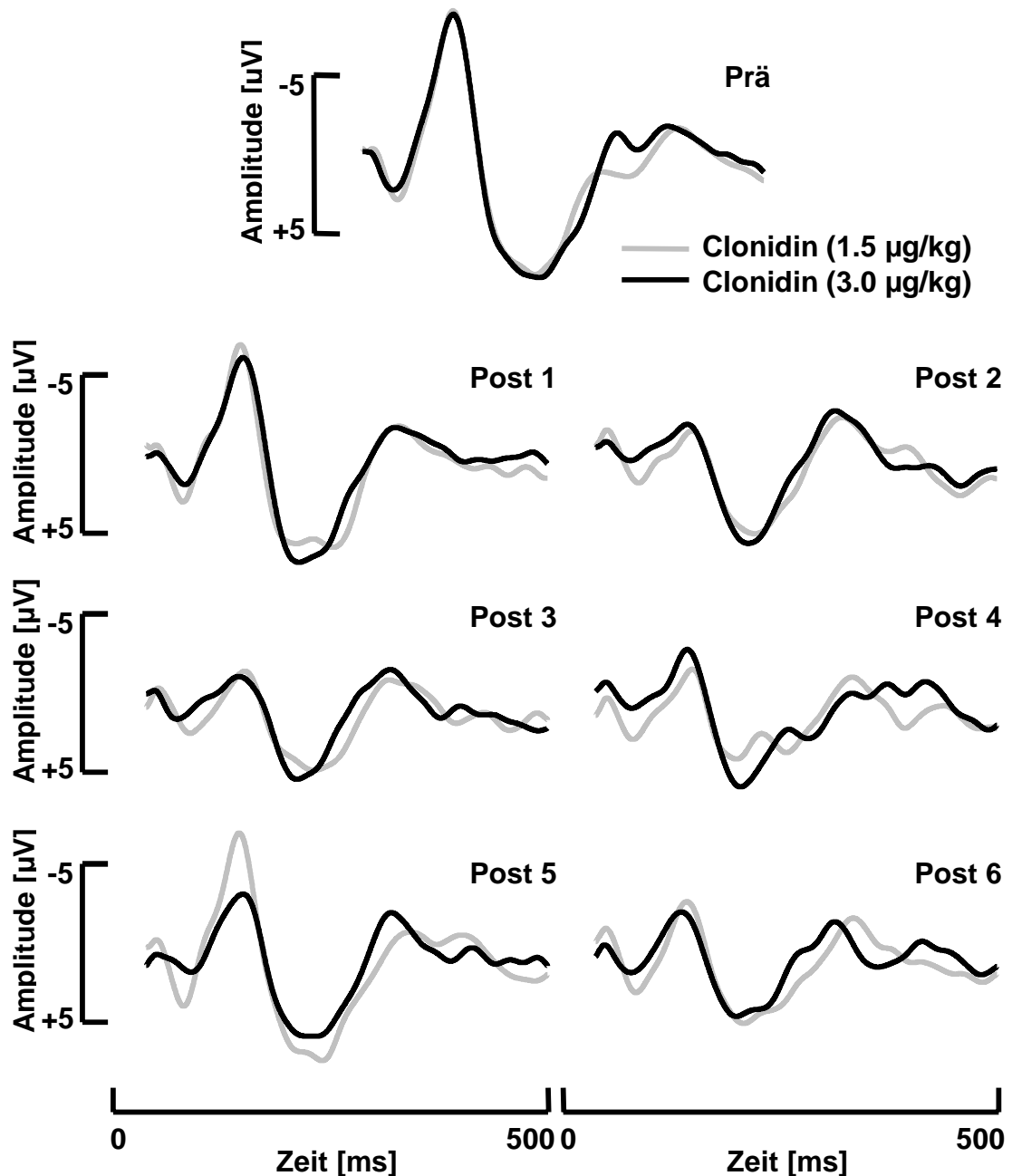


Abb. 8 Darstellung der somatosensorisch evozierten Potentiale nach Mittelung über alle Probanden pro Block, getrennt für beide Dosierungen von Clonidin vor und nach Medikamentengabe

Festzustellen ist eine Annäherung des Amplitudenverlaufs im fünften Postmedikationsblock an die Ausgangswerte. Vor Aufzeichnung des fünften Postmedikationsblocks fand eine Pause statt, in der die Versuchspersonen angesprochen wurden und die Gelegenheit hatten, sich zu bewegen.

Um die pharmakologischen Effekte auf die späten Komponenten der somatosensorisch evozierten Potentiale numerisch zu bestimmen und statistisch auszuwerten, wurden die mittleren SEP mit Hilfe der Amplituden und Latenzen der beiden Komponenten N150 und P250 sowie der korrespondierenden Peak-to-Peak-Differenz quantifiziert. Dabei konnten signifikante Reduktionen für die Amplituden der Komponenten N150, P250 und die Peak-to-Peak-Werte festgestellt werden. Die Latenzen blieben annähernd stabil.

Um die pharmakologischen Effekte ohne eventuell bereits in den Prämedikationswerten vorhandene Unterschiede analysieren zu können, wurden für jeden Parameter die pharmakologisch bedingte Veränderung von den Prä- zu den Postmedikationswerten bestimmt und statistisch evaluiert. Die Ergebnisse der Varianzanalysen sind im Anhang (Kapitel 7.3 Statistik) aufgeführt. Die detaillierte Darstellung der pharmakologischen Effekte von den Prä- zu den Postmedikationswerten mittels gepaartem t-Test ist in der folgenden Grafik (Abb. 9) wiedergegeben. Die in den Einzelfalldarstellungen ebenso wie in der Mittelwertdarstellung gezeigte Erholung der Amplitudendepression spiegelt sich im signifikanten quadratischen Term wieder.

Abbildung 9 zeigt, dass unter beiden Behandlungen in allen Postmedikationsblöcken ein statistisch signifikanter Effekt im Sinne einer Amplitudendepression zu beobachten ist.

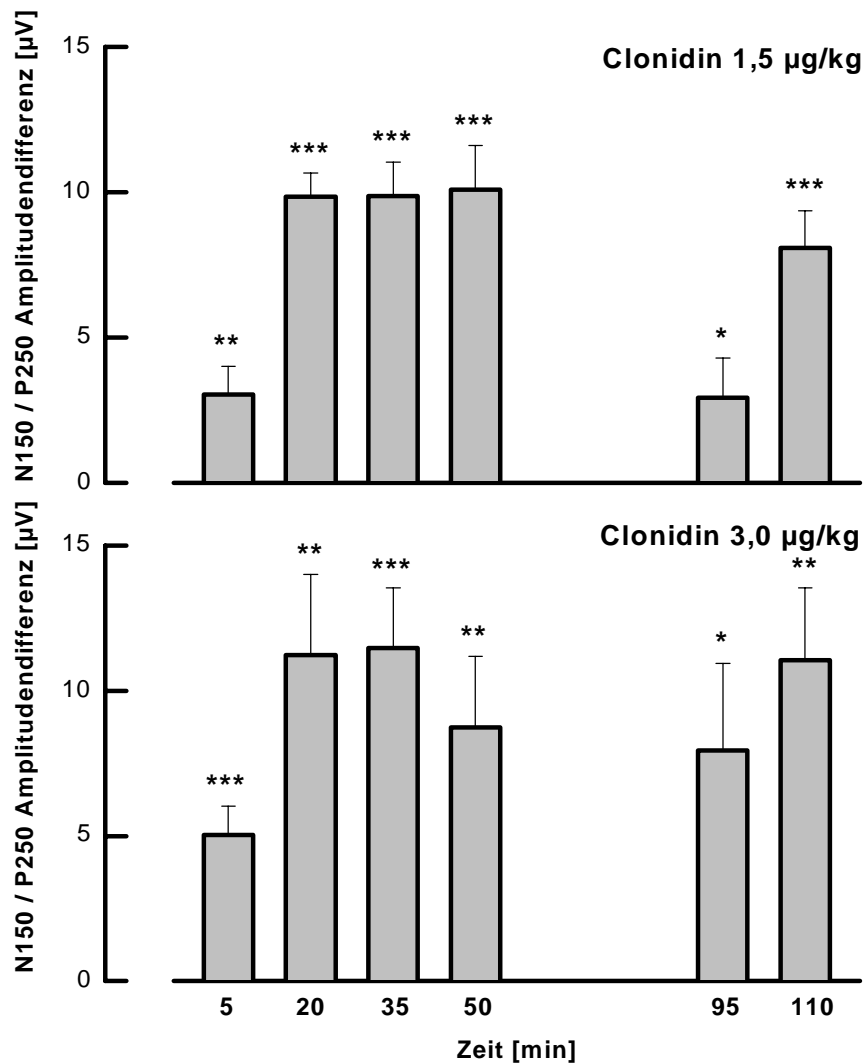


Abb. 9 Darstellung der Amplitudenabnahmen für die Peak-to-Peak-Werte. Gezeigt werden die Effekte und die entsprechende Signifikanz der Veränderungen. Die signifikanten Veränderungen von den Prämedikationswerten zu den Postmedikationswerten sind durch folgende Symbole markiert: keine Angabe = nicht signifikant; * = Signifikanz $p \leq 0,05$; ** = Signifikanz $p \leq 0,01$; *** = Signifikanz $p \leq 0,001$.

In dem Diagramm (Abb.9) ist die Amplitudenabnahme für die Peak-to-Peak-Differenz nach Abzug der Prämedikations-Werte dargestellt. Die parametrisierten Werte repräsentieren die für jede Versuchsperson gemessenen und dann über alle Versuchspersonen gemittelten Peak-to-Peak-Differenzen der SEP pro Block. Sie zeigen damit die Ergebnisse genauer als die Kurvendarstellung der SEP in der Mittelung. Bei der Kurvendarstellung kommt es aufgrund der vorhandenen Latenz-Variabilität zu einer Glättung der individuellen Amplituden der einzelnen Probanden und zu einer „Verschmierung“ der Information über größere Zeitbereiche. Daher sind

die Peak-to-Peak-Differenzen in den Balkendiagrammen größer als die korrespondierenden Werte in der gemittelten Kurvendarstellung.

Die folgenden Grafiken zeigen die pharmakologisch induzierten Effekte für die Negativität 150 (Abb. 10) und für die Positivität 250 (Abb.11) für beide Dosierungen.

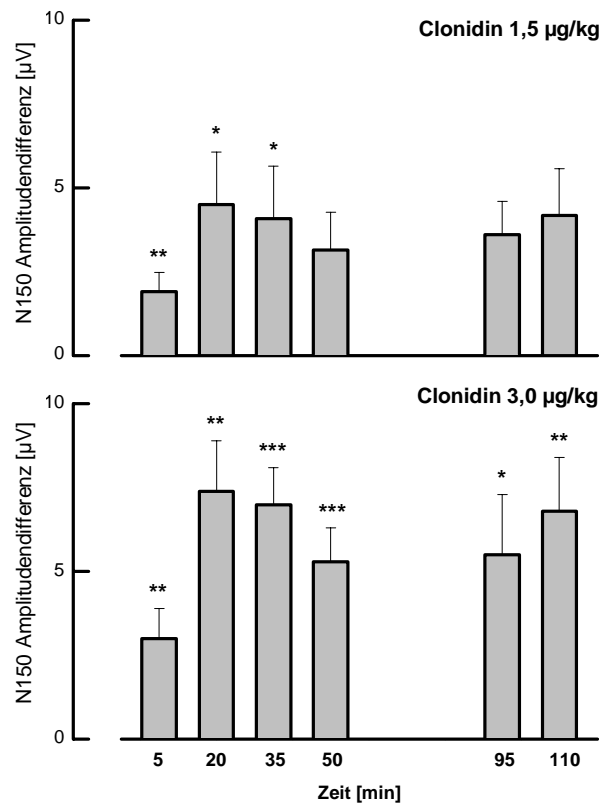


Abb. 10 Darstellung der Effekte nach Clonidingabe auf die somatosensorisch evozierten Potentiale für die Negativität 150 für beide Dosierungen. Gezeigt werden die signifikanten Veränderungen von den Prämedikationswerten zu den Postmedikationswerten und die entsprechende Signifikanz der Veränderungen. Die sind durch folgende Symbole markiert: keine Angabe = nicht signifikant; * = Signifikanz $p \leq 0,05$; ** = Signifikanz $p \leq 0,01$; *** = Signifikanz $p \leq 0,001$.

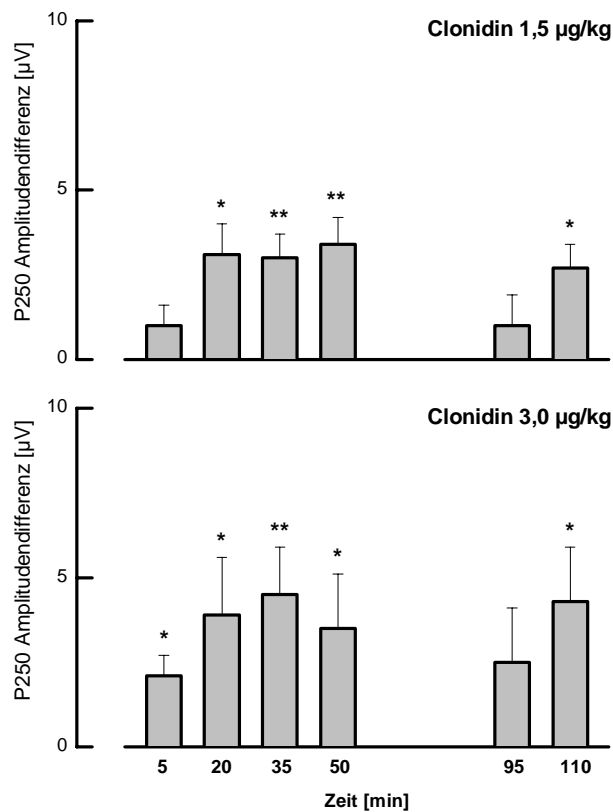


Abb. 11 Darstellung der Effekte nach Clonidingabe auf die somatosensorisch evozierten Potentiale für die Positivität 250 für beide Dosierungen. Gezeigt werden die signifikanten Veränderungen von den Prämedikationswerten zu den Postmedikationswerten und die entsprechende Signifikanz der Veränderungen. Die sind durch folgende Symbole markiert: keine Angabe = nicht signifikant; * = Signifikanz $p \leq 0,05$; ** = Signifikanz $p \leq 0,01$; *** = Signifikanz $p \leq 0,001$.

Statistisch, im Sinne eines „over-all“-Testes wurden die Effekte nach Clonidingabe mit Hilfe einer zweifaktoriellen Varianzanalyse nachgewiesen. Neben den deutlichen Effekten bei den Peak-to-Peak-Werten konnten auch für die Peakamplituden der einzelnen Komponenten N150 und P250 Effekte nachgewiesen werden, die signifikant waren. Die Ergebnisse der varianzanalytischen Auswertung für die Peak-to-Peak-Werte sind in Tabelle 4 wiedergegeben. Die Ergebnisse der übrigen varianzanalysierten Parameter befinden sich im Anhang (Kapitel 7.3 Statistik).

Varianzanalyse
Parameter: Peak-to-Peak [μV]

Effekte innerhalb der Probanden: Varianzquelle		DF	MS	F	p(F)
Behandlungen	linear	1	88.643	1.704	.240
Fehler (Behandlungen)		6	52.005		
Blöcke	linear	1	461.835	35.199	.001
Fehler (Blöcke)		6	13.121		
Blöcke	quadratisch	1	500.539	39.223	.001
Fehler (Blöcke)		6	12.761		
Behandlungen * Blöcke	linear	1	17.779	0.819	.400
Fehler (Behandlungen * Blöcke)		6	21.710		
Behandlungen * Blöcke	quadratisch	1	2.604	0.262	.627
Fehler (Behandlungen * Blöcke)		6	9.940		

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

Tab. 4 Tabellarische Zusammenstellung der Ergebnisse der 2-faktoriellen Varianzanalyse (2 Behandlungen*7 Blöcke) der Peak-to-Peak-Amplituden-Werte.

Die Varianzanalyse zeigt, ob die durch den experimentell kontrollierten Faktor (hier 2 Behandlungen mit unterschiedlichen Dosierungen, 7 Blöcke) erklärte Variabilität der Peak-to-Peak-Amplitude signifikant größer ist, als die Fehlervarianz in den Daten. Hierzu wurde die mittlere Quadratsumme (MS) eines jeden experimentellen Faktors durch die mittlere Quadratsumme des korrespondierenden Fehlerterms dividiert, um den F-Wert zu erhalten. Analog wurde die mittlere Quadratsumme (MS) der Interaktion zwischen beiden Faktoren (Behandlungen*Blöcke) durch die mittlere Quadratsumme des korrespondierenden Fehlerterms dividiert. Der resultierende F-

Wert gibt an, um wieviel größer ein Effekt als der korrespondierende Fehler ist. Die Irrtumswahrscheinlichkeit $p(F)$ wurde unter Berücksichtigung der Freiheitsgrade (DF) ermittelt. Die Freiheitsgrade bestimmen sich aus der Anzahl der zur Verfügung stehenden experimentellen Bedingungen -1 (hier 2 Behandlungen, entspricht 1, 7 Blöcke, entspricht 6).

Zwischen beiden Dosierungen konnte kein signifikanter Unterschied in den Effekten nachgewiesen werden ($F_{1,6} = 1,704$, $p(F) = 0,24$). Hingegen konnte ein hochsignifikanter Effekt beider Behandlungen über die Blöcke festgestellt werden ($F_{1,6} = 35,199$, $p(F) = 0,001$). Die Interaktion zwischen Dosierung und Blöcken war nicht signifikant ($F_{1,6} = 0,819$, $p(F) = 0,40$). Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen, aber hochsignifikante behandlungsbedingte Effekte über die Zeit.

Analog zu der Auswertung der Peak-to-Peak-Amplitude wurden die Veränderungen in den Verläufen der Komponenten N150 und P250 ausgewertet (siehe Anhang, Kapitel 7.3 Statistik). Auch hier zeigt sich ein hochsignifikanter Effekt beider Behandlungen über die Blöcke für N150 ($F_{1,6} = 30,812$, $p(F) = 0,001$) und P250 ($F_{1,6} = 9,743$, $p(F) = 0,021$).

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen signifikanten Effekten nach Gabe von Clonidin auf die Amplituden über die Zeit bleiben die aufgezeichneten Latenzen weitgehend stabil (siehe Tabelle 5). Hier fand sich bei keiner der Dosierungen eine signifikante Veränderung in der statistischen Auswertung. Die Ergebnisse der Varianzanalyse finden sich im Anhang (siehe Kapitel 7.3 Statistik). Aufgrund der Tatsache, dass die Varianzanalyse kein „over-all“ ergab, wurde keine detaillierte Evaluation der einzelnen Prä-/Postmedikationsdifferenzen durchgeführt. Die Latenz beider Komponenten wurde von den Behandlungen nicht signifikant beeinflusst (Latenz 1: $F_{1,6} = 1,429$, $p(F) = 0,277$, Latenz 2: $F_{1,6} = 1,962$, $p(F) = 0,211$).

	Clonidin 1,5 µg/kg				Clonidin 3,0 µg/kg			
	Latenz 1 (ms)		Latenz 2 (ms)		Latenz 1 (ms)		Latenz 2 (ms)	
	MEAN	SEM	MEAN	SEM	MEAN	SEM	MEAN	SEM
Prä-Block	140.0	5.3	240.7	8.3	142.1	4.1	239.3	9.2
Post 1-Block	150.0	4.4	232.9	11.6	149.3	4.1	232.1	8.0
Post 2-Block	142.9	7.8	235.0	14.6	142.1	11.4	225.7	11.4
Post 3-Block	147.9	4.7	239.3	8.4	150.7	7.0	230.7	9.5
Post 4-Block	137.9	8.7	243.6	14.4	150.7	6.5	212.1	15.4
Post 5-Block	140.7	5.2	234.3	9.2	150.0	5.1	227.1	13.4
Post 6-Block	146.4	3.9	237.1	11.3	157.9	10.7	225.7	13.9

Tab. 5 Somatosensorisch evozierte Potentiale: es zeigt sich, dass sich die Peak-Latenz der N150 und P250-Komponente vor und nach Gabe von den zwei Dosierungen Clonidin numerisch kaum verändert. Die mittleren Latenzen sind pro Block und Behandlung mit Standardfehlern dargestellt.

Zur weiteren Analyse der Effekte von Clonidin wurde neben den SEP die subjektive Schmerzbeurteilung ausgewertet.

3.2 Subjektive Schmerzbewertung

Die Ausgangsbedingungen in Form der elektrischen intrakutanen Stimulation nach individueller Schwellenbestimmung vor der Medikation wurden von den Probanden an allen Messtagen im Mittel als subjektiv schmerzhaft (Skalierung >4) eingestuft.

Die subjektive Schmerzbewertung der Probanden an Hand der in Tabelle 2 angegebenen Skalierung vor und nach Medikamentenapplikation ist in folgender Grafik dargestellt (Abb. 12).

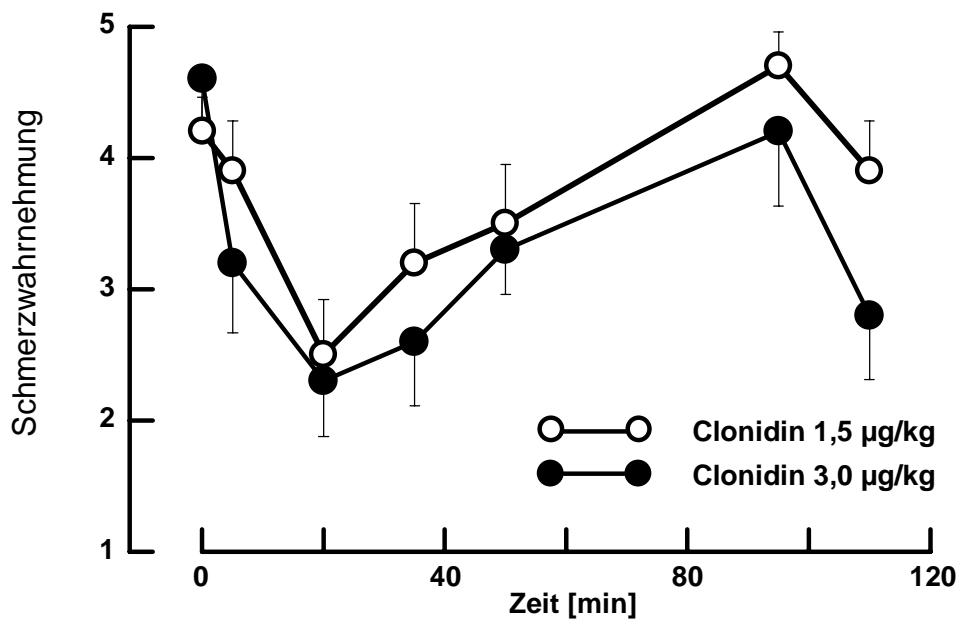


Abb. 12 Darstellung der subjektiven Schmerzwahrnehmung an Hand der vorgegebenen Skalierung gemittelt über alle Probanden vor und nach Gabe von beiden Clonidindosierungen mit Standardabweichung

Hier zeigt sich die deutlichste Abnahme nach der Medikamentengabe bei beiden Dosierungen im zweiten Postmedikationsblock. Die Mittelwerte der Schmerzangaben vor und nach der Medikation sind in Tabelle 6 dargestellt.

	Clonidin 1,5 µg/kg		Clonidin 3,0 µg/kg	
	Mean	SEM	Mean	SEM
Prä-Block	4,2	0,26	4,6	0,3
Post 1-Block	3,9	0,38	3,2	0,53
Post 2-Block	2,5	0,42	2,3	0,42
Post 3-Block	3,2	0,45	2,6	0,49
Post 4-Block	3,5	0,45	3,3	0,34
Post 5-Block	4,7	0,26	4,2	0,57
Post 6-Block	3,9	0,38	2,8	0,49

Tab. 6 Mittelwerte über alle Probanden der subjektiven Schmerzbewertung

Wie die Tabelle zeigt, ist die Schmerzbewertung in allen Postmedikationsblöcken bei der höheren Dosierung geringer als bei der niedrigeren Dosierung.

Ebenso wie bei den SEP ist der Effekt von Clonidin für beide Dosierungen im fünften Postmedikationsblock reduziert. Hier erreichen die Schmerzangaben die Höhe der Prämedikationswerte. Im sechsten Postmedikationsblock fallen sie wieder niedriger aus. Dem fünften Block vorausgegangen ist die längere Pause, in der die Probanden angesprochen, ggf. aufgeweckt wurden.

Nach der Medikamentenapplikation blieben verbale Reaktionsantworten der Versuchspersonen auf den Schmerzreiz nach akustischer Aufforderung aus, die mit Null registriert wurden. Die hohe Dosierung bewirkte bei allen Probanden im Untersuchungsverlauf ein zeitweises Ausbleiben der Reaktionsantworten, die niedrige Dosierung bewirkte es bei 6 der 7 Probanden. Jeweils im Verlauf des zweiten Postmedikationsblockes blieben die Reaktionsantworten für beide Dosierungen am häufigsten aus. Im zweiten Postmedikationsblock waren 840 Reizantworten möglich (60 Schmerzreize / Proband x 7 Probanden x 2 Dosierungen). Davon blieben 35% der Antworten aus (siehe Tabelle 7, Post 2-Block). Bei der höheren Dosierung war

festzustellen, dass die Reaktionsantworten in den letzten beiden Blöcken häufiger ausblieben als bei der niedrigeren Dosierung.

	Clonidin 1,5 µg/kg	Clonidin 3,0 µg/kg	Chi ²	p(Chi ²)
Post 1-Block	15	53	22.159	≤0.0001
Post 2-Block	145	147	0.017	0.8963
Post 3-Block	71	99	5.148	0.0233
Post 4-Block	45	44	0.012	0.9127
Post 5-Block	5	43	30.995	≤0.0001
Post 6-Block	24	125	75.342	≤0.0001
Gesamt	305	511	104.01	≤0.0001

Tab. 7 Anzahl der ausgebliebenen Reaktionsantworten auf die schmerzinduzierenden Reize. Angabe für alle Probanden zusammen und für beide Dosierungen. Signifikanz (p): die Häufigkeit der ausgebliebenen Reaktionsantworten wurde mit dem 4-Felder-Chi²-Test evaluiert.

Insgesamt über alle Blöcke sind 62,6% aller ausgebliebenen Reaktionsantworten unter der höheren Clonidin-Dosierung gesehen worden (511 von 816), bei der niedrigeren Dosierung waren es 37,4% (305 von 816).

Um den Zusammenhang zwischen subjektiv angegebener Schmerzreduktion (ΔE -Werte), Anzahl der ausgebliebenen Reaktionsantworten (Anzahl der Nullen) und Veränderung der schmerzrelevanten Komponenten in den evozierten Potentialen (Δ Peak-to-Peak-Amplituden) von den Prä- zu den Postmedikationsblöcken zu untersuchen, wurden die Korrelationen zwischen den Mittelwerten dieser Variablen über die sechs Postmedikationsblöcke bestimmt. Die Daten für diese Korrelationsbestimmungen wurden Tabelle 3, Tabelle 6 und Tabelle 7 entnommen und in der unten aufgeführten Tabelle zusammengefasst (siehe Tabelle 8).

		Δ E-Werte	Anzahl der Nullen	Δ Peak-to-Peak-Amplituden
Clonidin 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Post 1-Block	0,3	2,14	3,02
	Post 2-Block	1,7	20,71	9,84
	Post 3-Block	1,0	10,14	9,86
	Post 4-Block	0,7	6,43	10,08
	Post 5-Block	-0,5	0,71	2,91
	Post 6-Block	0,3	3,43	8,09
Clonidin 3,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Post 1-Block	1,4	7,57	5,04
	Post 2-Block	2,3	21,00	11,24
	Post 3-Block	2,0	14,14	11,47
	Post 4-Block	1,3	6,29	8,74
	Post 5-Block	0,4	6,14	7,94
	Post 6-Block	1,8	17,86	11,05

Tab. 8 Mittelwerte für die Veränderung der subjektiven Schmerzbewertung (E-Werte) und der Peak-to-Peak-Amplituden von den Prä- zu den Postmedikationsblöcken sowie für die Anzahl der ausgebliebenen Reaktionsantworten (Anzahl der Nullen) über alle Probanden (N=7) für die Postmedikationsblöcke für beide Dosierungen

Für die Berechnung der Korrelationen wurden die Werte aus beiden Dosierungen gepoolt, so dass für jede Korrelation 12 Wertepaare zur Verfügung (2 Clonidin-Dosierungen x 6 Blöcke) standen. Die entsprechenden Pearson'schen Korrelationskoeffizienten (r) und die zugehörigen zweiseitigen Irrtumswahrscheinlichkeiten sind in Tabelle 9 aufgeführt.

r(Δ E-Werte / Anzahl der Nullen)	0,885	p(r) < 0,001
r(Δ E-Werte / Δ Peak-to-Peak-Amplituden)	0,739	p(r) = 0,006
r(Anzahl der Nullen / Δ Peak-to-Peak-Amplituden)	0,749	p(r) = 0,005

Tab. 9 Korrelation zwischen den Veränderungswerten von den Prä- zu den Postmedikationsblöcken, basierend auf den Werten der Tabelle 8

Die Tabelle zeigt hohe Korrelationen zwischen den untersuchten Veränderungswerten über die Zeit.

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit ist es, die schmerzreduzierende Wirkung von Clonidin unter standardisierten experimentellen Bedingungen zu untersuchen. Dazu wurden die Effekte auf somatosensorisch evozierte Potentiale nach der intravenösen Gabe von 1,5 µg/kg und 3,0 µg/kg Clonidin an Probanden im intrakutanen Schmerzmodell betrachtet. Die Befunde wurden elektrophysiologisch mit Hilfe der somatosensorisch evozierten Potentiale objektiviert und die subjektive Schmerzeinschätzung der Versuchspersonen anhand einer Analogskala ermittelt.

Im folgenden werden die Ergebnisse der SEP und der subjektiven Schmerzbewertung zusammengefaßt, um sie anschließend zu diskutieren.

4.1 Zu den Ergebnissen der somatosensorisch evozierten Potentiale

Nach der Auswertung der somatosensorisch evozierten Potentiale wurden im zweiten bis vierten Postmedikationsblock (15. - 55. Minute nach Clonidininfusion) die Haupteffekte bei gesunden männlichen Probanden mit geschlossenen Augen als deutliche Amplitudenminderung für die schmerzrelevanten späten Komponenten N150 und P250 und somit auch für die Peak-to-Peak-Amplitude gesehen.

Es wurden die Unterschiede in der Wirksamkeit anhand von zwei Dosierungen, die von klinischer Relevanz sind, ermittelt. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl 1,5 µg/kg als auch 3,0 µg/kg Clonidin zu einer Abnahme der schmerzrelevanten Amplituden führen. Bei der größeren Dosierung von Clonidin fällt im Vergleich zur kleineren Dosierung die stärkere Amplitudenminderung im fünften Postmedikationsblock auf.

Im fünften Postmedikationsblock (90. – 100. Minute nach Clonidininfusion) ist die Amplitudendifferenz unter beiden Clonidindosierungen weniger stark ausgeprägt als in den Blöcken direkt davor und danach. Vor diesem Block wurden die Versuchspersonen angesprochen, damit ggf. aufgeweckt und hatten die Gelegenheit, sich zu

bewegen. Dadurch wurde die Vigilanz erhöht und der Effekt von Clonidin reduziert, was sich insbesondere unter der kleineren Dosierung zeigt.

In der statistischen Auswertung beider Dosierungen mittels Varianzanalyse und gepaartem t-Test konnte die Signifikanz der Abnahmen der einzelnen Amplituden N150 und P250 und für die Peak-to-Peak-Amplitude festgestellt werden. Am deutlichsten war der Effekt der pharmakologisch bedingten Depression in der Peak-to-Peak-Amplitude zu erkennen.

Somit wird die bekannte schmerzreduzierende Wirkung von Clonidin mit dem verwendeten intrakutanen Schmerzmodell bestätigt. Ob die Reduktion der SEP-Amplituden durch eine spezifisch antinociceptive Wirkung oder durch eine allgemein sedierende Wirkung zustande kommt, ist noch zu diskutieren.

4.2 Zu den Ergebnissen der subjektiven Schmerzbewertung

Mit der subjektiven Schmerzeinschätzung gaben die Versuchspersonen den Grad des empfundenen Schmerzes vor und nach Gabe von Clonidin an. Da die Antworten zur subjektiven Bewertung für beide Behandlungstage einander entsprachen, kann geschlossen werden, dass die Reizbedingungen vor beiden Behandlungen vergleichbar waren. Dies stimmt auch mit der hohen Konstanz der mittleren SEP-Werte vor der Medikation (siehe Abbildung 6) überein.

Nach der Gabe von Clonidin nahm die untersuchte subjektive Schmerzwahrnehmung gegenüber den Ausgangswerten signifikant ab. Die maximale Abnahme der Schmerzbewertung fand sich für beide Dosierungen im zweiten Postmedikationsblock (15.-25. Minuten nach dem Start der Clonidininfusion).

Für beide Dosierungen ist die Reduktion der subjektiven Schmerzwahrnehmung im fünften Postmedikationsblock annähernd aufgehoben, nachdem die Probanden angesprochen wurden und sich bewegen durften. Dies deutet auf eine Reduzierung eines vigilanzmindernden Effekts von Clonidin hin, was im folgenden näher betrachtet werden soll.

Es wurde für die höhere Dosierung eine stärkere Abnahme der subjektiven Schmerzbewertung und eine länger andauernde Reduzierung gefunden. Bereits im ersten Postmedikationsblock, unmittelbar nach den Clonidingaben, trat eine signifikante Abnahme der Schmerzbeurteilung ein. Für die höhere Dosierung konnte eine deutlichere Verminderung der Schmerzbewertung auch im fünften und sechsten Postmedikationsblock (90.-115. min) festgestellt werden. Die Schmerzbewertung lag unter dem Ausgangsniveau und unter der niedrigeren Dosis. Somit ergaben sich dosisabhängige Effekte (vgl. hierzu auch die Beurteilung der subjektiven Befindlichkeit durch die Probanden, untersucht von G. Schmidt, siehe Schmidt, 2000).

Wichtiges Ergebnis in der Betrachtung der subjektiven Schmerzbewertung ist, dass zeitweise unter der intravenösen Gabe von Clonidin die Reaktionsantworten ausgeblieben sind, also die Probanden eingeschlafen sind. Auch hier zeigt sich der vigilanzmindernde Effekt von Clonidin.

Da in einer Placebo-kontrollierten Studie mit ähnlichen Versuchsbedingungen (Kochs et al., 1996) bei der Placebo-Gruppe die Schmerzbewertung über die gesamte Untersuchungszeit stabil war, werden die ausgebliebenen Reaktionsantworten als Indikator für die Stärke der Clonidin-induzierten Sedierung verwendet.

Der Zusammenhang zwischen der Abnahme der subjektiven Schmerzbewertung und den Amplitudenminderungen in den SEP wurde statistisch bestätigt (siehe Tabelle 9).

4.3 Wirkung von Clonidin

4.3.1 Schmerzreduzierende Wirkung von Clonidin

Die schmerzreduzierende Wirkung von Clonidin konnte auf Basis sowohl der Auswertung der somatosensorisch evozierten Potentiale als auch der subjektiven Schmerzbewertung bestätigt werden. Der Haupteffekt findet sich in der 15. bis 25. Minute nach Clonidininfusion. Die schmerzreduzierende Wirkung von Clonidin hielt bis zum Ende der Untersuchung an (115. Minute).

Die bekannte ausgeprägte vigilanzmindernde Wirkung von Clonidin wird bestätigt durch die subjektive Schmerzbewertung. In der 15. bis 25. Minute nach Clonidininfusion sind 35% der möglichen Reaktionsantworten ausgeblieben, d.h. die Probanden sind eingeschlafen.

Durch Dishabituation wird der schmerzreduzierende Effekt von Clonidin erheblich gemindert. In der Untersuchung vor dem fünften Postmedikationsblock wurden die Probanden angesprochen und durften sich bewegen. Danach zeigten sowohl die SEP als auch die subjektive Schmerzbewertung eine deutliche Minderung der Effekte.

Zur Einschätzung der schmerzreduzierenden Wirkung von Clonidin erfolgte der Vergleich mit analgetisch wirksamen Substanzen, die mit dem gleichen intrakutanen Schmerzmodell und vergleichbaren Probandenstichproben erstellt wurde. Es wurde die Amplitudenminderung der N150/P250-Komponente zum Zeitpunkt der höchsten analgetischen Wirksamkeit in Prozent des korrespondierenden Prämedikationswertes herangezogen (Δ in [%]). Da die subjektive Schmerzbewertung im zweiten Postmedikationsblock ihr Minimum aufwies (siehe Tabelle 6), wurden die Werte aus diesem Block verwendet. Bei Clonidin ergaben sich die folgenden Werte zur Quantifizierung der pharmakologischen Effekte auf die schmerzrelevanten Potentiale: Clonidin 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$: $\Delta = 43\%$ und Clonidin 3,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$: $\Delta = 54\%$ (siehe Seite 19).

Die zum Vergleich herangezogenen Daten der analgetisch wirksamen Pharmaka wurden der Übersichtsarbeit von Scharein und Bromm (1998) entnommen. Es stellt sich heraus, dass Clonidin zu einer Schmerzreduktion führt, die in der stärkeren Konzentration (entspricht im Mittel 228,4 μg pro Proband bei Gabe von 3,0 μg pro kg, vgl. Gewichte der Probanden Tabelle 1, Seite 6) vergleichbar ist mit der analgetischen Wirkung nach der oralen Gabe von 150 mg Meperidin, einem synthetischen Opioid. Die niedrigere Dosierung des Clonidins mit gemittelt 114 μg pro Proband zeigt eine ähnlich hohe Schmerzreduktion wie Tilidin und Tramadol (Bromm, 1999). Es zeigt sich, dass die untersuchten intravenösen Clonidin-Dosierungen im μg -

Bereich eine schmerzreduzierende Wirkung haben, die hohen Dosierungen von opioidhaltigen Pharmaka im mg-Bereich nach oraler Applikation entspricht.

Die zum Vergleich herangezogenen Pharmaka wirken erwiesenermaßen antinociceptiv. Bei Clonidin muß von einer vigilanzmindernden Wirkungsweise ausgegangen werden. Somit ist der Vergleich dieser Medikamente nur bedingt zulässig. Eine Untersuchung mit Diazepam als vergleichbarer sedierender Substanz mit Hilfe der somatosensorisch evozierten Potentiale belegt, dass auch sedierende Pharmaka die Schmerzeinschätzung in relativ großem Umfang beeinflussen können. Ein direkter Vergleich ist jedoch nicht möglich, da die Untersuchung sich auf die Unterscheidung von Analgesie und Sedation mittels spontanem EEG und evozierten Potentialen anhand der Hauptkomponentenanalyse konzentriert und keine vergleichbaren Werte liefert (Scharein und Bromm, 1993).

4.3.2 Dosisabhängige Effekte von Clonidin

Von den beiden für die Klinik relevanten Dosierungen zeigte die Dosierung 3,0 µg/kg sowohl in den SEP als auch in der subjektiven Schmerzbewertung eine etwas höhere Wirkung als 1,5 µg/kg. Die statistische Auswertung der somatosensorisch evozierten Potentiale ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Dosierungen.

Clonidin hat bei 3,0 µg/kg eine deutlich höhere sedierende Wirkung. Über alle Blöcke fanden sich 62,6% aller ausgebliebenen Reaktionsantworten unter der Dosierung 3,0 µg/kg und 37,4% unter der Dosierung 1,5 µg/kg.

Die höhere sedierende Wirkung zeigt sich ebenfalls im fünften Postmedikationsblock. Nachdem die Probanden angesprochen wurden und die Gelegenheit hatten, sich zu bewegen, war unter der kleineren Dosierung die Amplitudendepression in den somatosensorisch evozierten Potentialen nicht so stark ausgeprägt wie unter der höheren Dosierung. In der subjektiven Schmerzbewertung zeigte sich für die kleinere Dosierung im fünften Postmedikationsblock eine Aufhebung des medikamentösen Effektes von Clonidin.

Diese Ergebnisse entsprechen denen in der Literatur. So wurde die schmerzreduzierende Wirkung von Clonidin nach periduraler und auch nach systemischer Gabe als dosisabhängig beschrieben (Eisenach et al., 1993; Gordh und Tamsen, 1983).

4.4 Vigilanzmindernde oder antinociceptive Wirkungsweise

Für den schmerzreduzierenden Effekt von Clonidin stehen zwei Wirkungsweisen zur Diskussion. Die Schmerzreduktion kann durch vigilanzmindernde Effekte hervorgerufen werden und / oder direkte antinociceptive Wirkung. Beide Wirkungsweisen führen für den Probanden zu einer verminderten Schmerzwahrnehmung.

Neuere Studien belegen die stark sedierenden Effekte von Clonidin. So konnte gezeigt werden, dass Clonidin anscheinend „natürlichen Schlaf“ induzierend wirkt. In einer Veröffentlichung von Bischoff et al. (2000) konnten im spontanen EEG natürliche Schlafspindeln identifiziert werden. Die Auswertung des spontanen EEG's in einem gesonderten Teil dieser Gesamtstudie ergab eine Supprimierung der als Ausgangsbefund dominierenden Alpha-Rhythmen und eine Aktivierung von niederfrequenten Wellen (Delta) mit niedriger Amplitude (Schmidt, 2000). So zeigte die multivariante Analyse der Topographie der Clonidin-induzierten Veränderungen im EEG die Abnahme im alpha-Band parieto-okzipital und die Zunahme im delta-Band zentro-parieto-okzipital. Diese Veränderungen in der spontanen EEG-Aktivität waren so hoch mit der pharmakologisch induzierten Schmerzreduktion korreliert, dass die Hypothese eines indirekten, über die Vigilanzreduktion vermittelten Effektes von Clonidin wahrscheinlich ist (Bischoff, 1999). Die nachfolgende Grafik zeigt den Zusammenhang zwischen EEG-Signaländerungen und subjektiver Schmerzbewertung (Abb. 13).

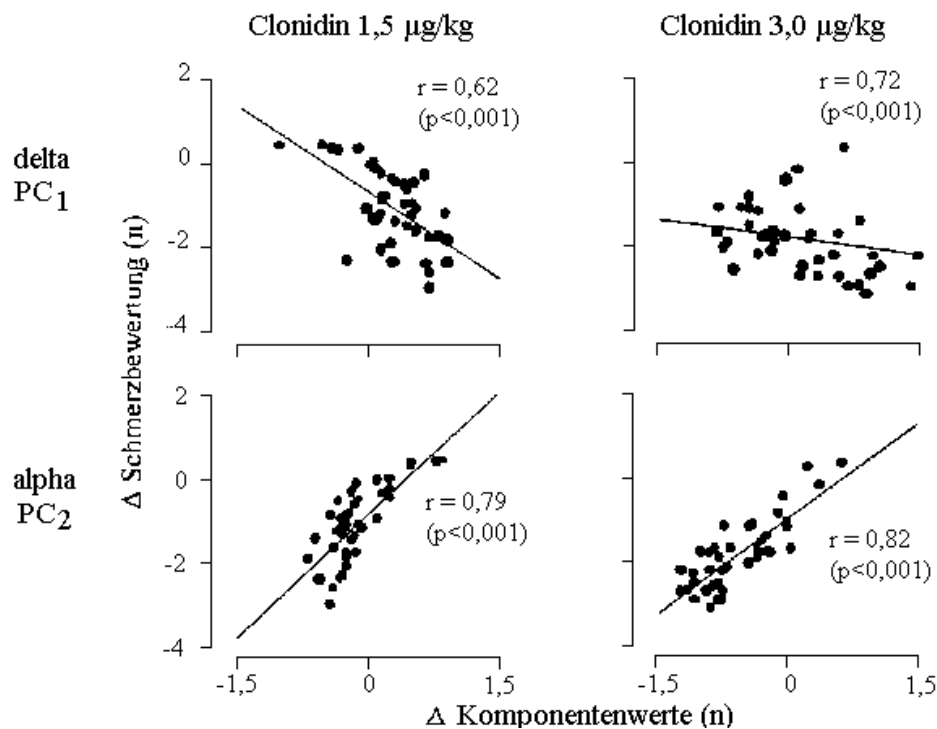


Abb. 13 Funktioneller Zusammenhang zwischen EEG-Signaländerungen (PCA = Hauptkomponentenanalyse extrahierte Komponenten) und subjektiver Schmerzbewertung. Nach Clonidingabe korrelierten die Leistungsdichten der Komponenten delta (PC₁) und alpha (PC₂) signifikant mit der Abnahme im subjektiven Schmerzerleben (Δ ; n). Die Daten entsprechen dem Untersuchungszeitraum der ersten vier Untersuchungsblöcke bis zur 45-55. min. (Bischoff , 1999)

Die Absicherung der Interpretierbarkeit der beobachteten EEG-Veränderungen als Ausdruck von Schmerzempfinden und dessen Beeinflussung durch sedierende und analgetische Substanzen wurde in verschiedenen Studien untersucht und bewiesen (z.B. Saarialho-Kere et al. 1986).

Mittels magnetencephalographischen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass Clonidin auf verschiedene subkortikale Strukturen wirkt, die die Vigilanz des Gehirns kontrollieren (Bromm et al., 2000). Es konnte gezeigt werden, dass Clonidin die schmerzrelevante Aktivität in sekundären somatosensorischen Kortexarealen dadurch beeinflusst, dass es die tonische Vorspannung von vigilanzsteuernden subkortikalen Strukturen reduziert und so weniger Schmerz empfunden wird.

Die vorliegende Studie bestätigt die starke Vigilanzminderung durch Clonidin. Die Reaktionsantworten sind zeitweise ausgeblieben, d.h. die Probanden sind eingeschlafen. Auch die Ergebnisse des fünften Postmedikationsblocks, also nachdem die Probanden ggf. aufgeweckt wurden und die Gelegenheit hatten, sich zu bewegen, weisen auf eine Veränderung des Vigilanzniveaus durch Clonidin hin.

Somit wird die schmerzreduzierende Wirkung von Clonidin zu einem Teil durch Vigilanzminderung erklärt. Es bleibt zu diskutieren, wieweit ein antinociceptiver Effekt zur Schmerzreduktion beiträgt.

Die durch Alpha-2-Agonisten wie Clonidin vermittelten schmerzreduzierenden Effekte sind bisher noch nicht vollständig geklärt. Auf spinaler Ebene wurden sowohl Opioid-Rezeptor abhängige wie auch Opioid-Rezeptor unabhängige Wirkmechanismen für die Regulation von analgetischen Effekten durch Clonidin beschrieben (Margalit und Segal 1979, Aghjanian und Wang 1987, Solomon und Gebhart 1988, Ossipov et al. 1989). Außerdem untersucht sind Inhibitionen von schmerzleitenden C-Fasern (Sullivan et al. 1987), die verminderte Freisetzung der nociceptiven Neurotransmittersubstanz P (Kuraishi et al. 1985), Interaktionen mit den serotonergen (Nakagawa et al. 1988) und cholinergen (Gordh et al. 1989, De Kock et al. 1997b) analgesie-vermittelnden Systemen. Sie alle werden für die analgetische Wirkung der Alpha-2-Agonisten verantwortlich gemacht.

Das intrakutane Schmerzmodell mit der Betrachtung der späten schmerzrelevanten Komponenten der somatosensorisch evozierten Potentiale wird zur Untersuchung von antinociceptiven Effekten verwendet. Um bei dieser Untersuchung Aussagen zur analgetischen Wirkung einer Substanz zu treffen, muß die Vigilanz der Probanden auch bei länger dauernden Versuchen konstant gehalten werden. Darauf wiesen Bromm und Scharein explizit bei der Entwicklung von algesimetrischen Verfahren mit evozierten Potentialen 1982 hin (Bromm und Scharein, 1982a).

Darauf basierende Erkenntnisse finden sich vielfach in der Literatur. Den Zusammenhang zwischen Schmerzempfindung, Aufmerksamkeit und schmerzkorrelierten cerebralen Komponenten untersuchte Miltner et al. (1989) in einer experimentellen

Studie mit dem intrakutanen Schmerzmodell. Dabei wurde festgestellt, dass die Ablenkung der Aufmerksamkeit die Komponente P250 und die subjektive Schmerzbewertung signifikant reduziert. Es ist bekannt, dass insbesondere die späten Komponenten reizevozierter cerebraler Potentiale stark von der Vigilanz bzw. dem Bewußtseinszustand der Probanden abhängen (z.B. Garcia-Larrea et al. 1995). So zeigen die späten Komponenten eine deutliche Veränderung bei Verschiebung der Bewußtseinslage innerhalb der Schlaf- und Wachperiodik. Auch bei einer leichten Vigilanzreduktion, wie z. B. während länger andauernden experimentellen Sitzungen, kommt es zu einer Amplitudenreduktion (z.B. Yamaguchi et al. 1994). Die evozierten Potentiale sind nach Gabe von Medikamenten, die die Vigilanz beeinflussen, stark reduziert, aber nachweisbar. Dies ist zum Beispiel unter flacher Narkose seit langem bekannt (Kochs et al., 1990).

Die Aufrechterhaltung der Vigilanz ist nach der Gabe von Clonidin gerade nicht gegeben. Somit läßt sich eine antinociceptive Wirkung von Clonidin mit dem intrakutanen Schmerzmodell anhand der SEP nicht ermitteln.

Diese Aussage findet sich auch bestätigt in der Korrelationsanalyse der mittleren pharmakologisch induzierten Veränderungswerte über die Zeit (siehe Ergebnisteil, Kapitel 3.2). In der Korrelation zwischen subjektiver Schmerzbewertung (E-Werte) und Anzahl der ausgebliebenen Reaktionsantworten (Anzahl der Nullen) ergab sich ein Korrelationskoeffizient von $r = 0,885$, $p(r) < 0,001$. Dies bedeutet, dass 78% ($= r^2$, Determinationskoeffizient) der Variabilität in den Veränderungswerten der subjektiven Schmerzbewertung durch die Anzahl der ausgebliebenen Reaktionsantworten erklärbar ist. Die ausgebliebenen Reaktionsantworten werden vor dem Hintergrund der entsprechenden MEG-Untersuchung (siehe Seite 40) als Ausdruck eines sedierenden Effekts interpretiert. Die hohe Korrelation deutet auf ein hohes Ausmaß an sedierenden Effekten in der subjektiven Schmerzbewertung hin. Ist keine Reaktionsantwort ausgeblieben, kann immer noch ein sedierender Effekt vorliegen. Also kann auch der Prozentsatz, der durch diese Korrelation noch nicht erklärt ist, trotzdem einen sedierenden Effekt beinhalten.

Die Korrelation zwischen ausgebliebenen Reaktionsantworten und der Clonidin-induzierten Reduktion der schmerzrelevanten Potentiale beträgt $r = 0,749$, $p(r) = 0,005$. Aufgrund der Höhe der Korrelation kann abgeschätzt werden, dass etwa 56% der genannten SEP-Reduktionen durch die ausgebliebenen Reaktionsantworten aufgeklärt werden kann. Auch hier kann der durch die Korrelation nicht erklärte Prozentsatz trotzdem einen sedierenden Effekt beinhalten. Die Korrelation zwischen der subjektiven Schmerzbewertung und den schmerzrelevanten Potentialen ist ebenfalls signifikant ($r = 0,739$, $p(r) = 0,006$).

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit ist die Objektivierung der schmerzreduzierenden Wirkung von Clonidin in zwei für die klinische Anwendung relevanten Dosierungen unter standardisierten experimentellen Bedingungen. Benutzt wurde hierzu das intrakutane Schmerzmodell. Ausgewertet wurden die komplexen Veränderungen der cerebralen Aktivität in Form von schmerzrelevanten somatosensorisch evozierten Potentialen und die Erhebung der subjektiven Schmerzbewertung.

In der Doppelblindstudie wurden nach Genehmigung der zuständigen Ethikkommission sieben gesunde männliche Probanden im Alter von 22 bis 29 Jahren untersucht. Ausgewertet wurden ein Meßblock vor und sechs Meßblöcke nach der intravenösen Gabe von Clonidin, die Untersuchungszeit betrug insgesamt 115 Minuten. Jeder Meßblock umfaßte sechzig elektrische Reize und dauerte zehn Minuten.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Clonidin nach intravenöser Applikation zu einer Abnahme der schmerzrelevanten Amplitude im somatosensorisch evozierten Potential führt. Die schmerzrelevanten Komponenten N150 und P250 konnten bei allen Probanden identifiziert werden. Dabei waren die Effekte bei Clonidin 3,0 µg/kg etwas größer. Die subjektive Schmerzbewertung nahm signifikant ab. Zeitweise war die Sedierung durch Clonidin so stark, dass die Reaktionsantworten bei allen Probanden ausgefallen sind.

Aufgrund der in dieser Arbeit ausgewerteten SEP-Veränderungen und der subjektiven Schmerzbewertung nach der intravenösen Gabe von Clonidin konnte ein überraschend starker schmerzreduzierender Effekt nachgewiesen werden. Es konnte gezeigt werden, dass dieser Effekt in hohem Maße durch die vigilanzmindernde Wirkungsweise von Clonidin zustande kommt.

Die Studie bestätigt erneut, dass die somatosensorisch evozierten Potentiale in analoger Weise wie die subjektive Schmerzeinschätzung einen Anhalt für das Ausmaß eines schmerzreduzierenden Effektes geben. Dabei ist unerheblich, ob

dieser Effekt auf einem direkten nociceptiven Impuls basiert oder indirekt über vigilanzmindernde Faktoren zustande kommt.

6 Literaturverzeichnis

Aghjanian, G.K., Wang, Y.Y. (1987). Common alpha 2- and opiate effector mechanisms in the locus coeruleus: intracellular studies in brain slices. *Neuropharmacology* 26: 793-799

Barnes, C.D., Pompeiano, O. (1991). *Neurobiology of the locus coeruleus: Progress in the Brain Research*. Vol.88, Elsevier, Amsterdam.

Bischoff, P. (1999). *Elektrophysiologische Untersuchungen zur Beurteilung der Narkosetiefe und zu Korrelaten sedativ-hypnotischer und analgetischer Effekte*. Hamburg: Habilitationsschrift

Bischoff, P., Scharein, E., Schmidt, G.N., von Knobelsdorff, G., Bromm, B., Schulte am Esch, J. (2000). Topography of Clonidine-induced Electroencephalographic Changes Evaluated by Principal Component Analysis. *Anesthesiology* 72: 1545-1552.

Bromm, B. (1985). *Evoked cerebral potentials and Pain*. *Pain Research and Therapy*. Vol. 9, Raven Press, New York.

Bromm, B. (1995). Consciousness, pain and cortical activity. In: Bromm, B. und Desmedt, J. (eds). *Pain and the Brain. From Nociception to Cognition*. *Advances in Pain Research and Therapy*, Vol.22. Raven Press, New York, pp 35-39.

Bromm, B., Desmedt, J. (eds., 1995). *Pain and the Brain. From Nociception to Cognition*. *Advances in Pain Research and Therapy*, Vol.22. Raven Press, New York.

Bromm, B., Lorenz, J. (1998). Neurophysiological evaluation of pain. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 107:227-253.

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

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

Bromm, B., Scharein, E., Vahle-Hinze (2000). Cortex areas involved in the processing of normal and altered pain. *Progress in Brain Research*, Vol. 129: 289-302.

Bylund, D.B. (1985). Heterogeneity of alpha-2adrenergic receptors. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 22: 835-843.

Cederbaum, J.M., Aghajanian, G.K. (1977). Catecholamine receptors on the locus coeruleus neurons: pharmacological characterization. *European Journal of Pharmacology* 44: 375-385.

Chudler, E.H., Dong, W.K. (1983). The assessment of pain by cerebral evoked potentials. *Pain*, 16: 221-224.

De Kock, M., Wiederkehr, P., Laghmiche, A., Scholtes, J.-L. (1997). Epidural Clonidine used as the sole analgesic agent during and after abdominal surgery. *Anesthesiology* 86: 285-292.

De Kock, M., Eisenach, J., Tong, C., Schmitz, A.L., Scholtes, J.L. (1997). Analgesic doses of intrathecal but not intravenous clonidine increase acetylcholine in cerebrospinal fluid in humans. *Anesth Analg* 84: 800-803.

De Sarro, G.B., Ascoti, C., Froio, F., Libri, V., Nistico, G. (1987). Evidence that the locus coeruleus is the site where clonidine and drugs acting at alpha-1 and alpha-2-adrenoceptors affect sleep and arousal mechanisms. *Br J Pharmacol* 90: 675-685.

Eisenach, J.C. (1997). Analgesic drug classes in the management of clinical pain: alpha-2agonists. In: Yaksh TL, et al. (Eds) *Biologic Foundations*, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1 Ed: 935-942.

Eisenach, J.C., Detweiler, D., Hood, D. (1993). Hemodynamic and analgesic actions of epidurally administered clonidine. *Anaesthesiology* 78: 277-287.

Filos, K.S., Goudas, L.C., Patroni, O., Polyzou, V. (1992). Intrathecal clonidine as sole analgesic for pain relief after cesarean section. *Anesthesiology* 77: 267-274.

Garcia-Larrea, L., Lukaszewicz, A.C. und Mauguière, F. (1995). Somatosensory responses during selective spatial attention: the N120-to-N140 transition. *Psychophysiol* 32: 526-537.

Ghignome, M., Quintin, L., Duke, P.C., Kehler, C.H., Calvillo, O. (1986). Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anaesthesia and endotracheal intubation. *Anaesthesiology* 64: 36-42.

Gordh, T., Jansson, I., Hartvig, P., Gillberg, P.G., Post, C. (1989). Interactions between noradrenergic and cholinergic mechanisms involved in spinal nociceptive processing. *Acta Aneesthesiol Scand* 33: 39-47.

Gordh, T., Tamsen, A. (1983). A study on the analgesic effect of clonidine in man. *Acta anaesthesiol Scand [Suppl]* 78: A 85.

Guo, T.Z., Jiang, J.Y., Buttermann, A.E., Maze, M. (1996). Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception. *Anesthesiology* 84: 873-881.

Handwerker, H.O., Kobal, G. (1993). Psychophysiology of Experimentally induced Pain. *Physiological Reviews*, 73: 639-671.

Janssen, S.A. und Arntz, A. (1996). Anxiety and pain: attentional and endorphinergic influences. *Pain* 66: 145-150.

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

Kochs, E. (1995). Überwachung der Hirnfunktion. In: Doenicke, A., Kettler, D., List, W.F. (Hrsg). *Lehrbuch der Anästhesiologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, pp 1223-1252.

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

Kochs, E., Bischoff, P. (1994b). Die Bedeutung evozierter Potentiale zur Objektivierung von Bewußtseinsausschaltung und Analgesie. *Anästh Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 35: 371-375.

Kochs, E., Scharein, E., Möllenberg, O., Bromm, B., Schulte am Esch, J. (1996). Analgesic Efficacy of Low-dose Ketamine. *Anesthesiology* 85: 304-314.

Kuraishi, Y., Hirota, N., Kaneko, S., Satoh, M., Takagi, H. (1985). Noradrenergic inhibition of the release of substance P from the primary afferents in the rabbit spinal dorsal horn. *Brain Res* 359: 177-182.

Kulka, P.J., Tryba, M., Zenz, M. (1995). Dose response effects of intravenous clonidine on stress response during induction of anaesthesia in coronary artery bypass graft patients. *Anesth Analg* 80: 263-268.

Margalit, D., Segal, M. (1979). A pharmacologic study of analgesia produced by stimulation of the nucleus coeruleus. *Psychopharmacology* 62: 169-173.

Miltner, W., Johnson, R. Jr, Braun, C. und Larbig, W. (1989). Somatosensory event-related potentials to painful and non-painful stimuli: effects of attention. *Pain* 38: 303-312.

Miron, D., Duncan, G.H. und Bushnell, M.C. (1989). Effects of attention on the intensity and unpleasantness of thermal pain. *Pain* 39: 345-352

Morawetz, R.F., Parth, P. und Pöppel, P. (1984). Influence of the pain measurement technique on the diurnal variation of pain perception. In: Bromm, B. (ed) *Pain measurement in man: neurophysiological correlates of pain*. Elsevier, Amsterdam, pp 409-430.

Nakagawa, I., Kitahata, L.M., Murata, K., Omote, K., Collins, J.G. (1988). Spinal mechanism of clonidine analgesia and the synergism with morphine. *Anesth Analg* 67: 175.

Niedermeyer, E., Lopes da Silva (1993). *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications, and related fields*. 3rd edn Williams & Wilkins, Baltimore.

Norusis, M.J. (1999). *SPSS for Windows, Release 9*, Chicago, SPSS

Ossipov, M.H., Suarez, L.J., Spaulding, T.C. (1989). Antinociceptive interactions between alpha 2-adrenergic and opiate agonists at the spinal level in rodents. *Anesth Analg* 68: 194-200.

Reid, J.L. (1985). Central alpha₂ receptors and the regulation of blood pressure in humans. *J Cardiovasc Pharmacol (Suppl 8)* 7: 45-50.

Saarialho-Kere, U., Mattila, M.J. und Seppaelae, T. (1986). Pentazocine and codeine: effects on human performance and mood and interactions with diazepam. *Med Biol* 64: 293-299.

Sachs, L., (1992). *Angewandte Statistik, 7. Auflage*, Springer-Verlag.

Sanderson, P.M., Eltringham, R. (1998). The role of clonidine in anaesthesia. *Hosp Med* 59: 221-223.

Scharein, E. (1999). *Schmerzrelevante cerebrale Potentiale: Statistische Identifikation und experimentelle Validierung*. Hamburg: Habilitationsschrift

Scharein, E., Bromm, B. (1993). Separation between analgesia and sedation by spontaneous and evoked EEG measures in man. *Europ J Physiol* 422, Suppl 1 R56

Scharein, E., Bromm, B. (1998). The intracutaneous pain model in the assessment of analgesic efficacy. *Pain Reviews* 1998; 50: 216-246.

Scheinin, M., MacDonald, E. (1989). An Introduction to the Pharmacology of Alpha-2-Adrenoceptors in the Central Nervous System. *Acta vet. scand.* 85: 11-19.

Schmidt, G. (2000). Pharmakodynamische Effekte von Clonidin quantifiziert mit Elektroencephalographie und subjektiver Schmerzempfindung-eine Experimentelle Studie an wachen Probanden.

Scholz, J., Tonner, P.H. (1996). Alpha-2-Adrenozeptoragonisten Pferd oder Esel? *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 31: 401-403.

Solomon, R.E., Gebhart, G.F. (1988). Intrathecal morphine and clonidine: antinociceptive tolerance and cross-tolerance and effects on blood pressure. *J Pharmacol Exp Ther* 245: 444-454.

Stöhr, M. (1996). Evozierte Potentiale. In Stöhr, M., Dichganz, J., Buettner, U.W., Hess, C.W., Altenmüller, E. (Hrsg). *Evozierte Potentiale: SEP-VEP-AEP-EKP-MEP*. 3. Auflage Springer, Berlin, Heidelberg, New York.

Sullivan, A.F., Dashwood, M.R., Dickenson, A.H. (1987). Alpha-2-adrenoceptor modulation of nociception in rat spinal cord: location, effects and interactions with morphine. *Eur J Pharmacol* 138: 169-177.

Unnerstall, J.R., Kopajtic, T.A., Kuhar, M.J. (1984). Distribution of alpha-2-agonist binding sites in the rat and human central nervous system: analysis of some functional, anatomic correlates of the pharmacologic effects of clonidine and related adrenergic agents. *Brain Res Rev* 7: 69-101.

Unruh, A.M. (1996). Gender variations in clinical pain experience. *Pain* 65: 123-164.

Vallbo, A.B., Hagbarth, K.E., Torebjörk, H.E. und Wallin, B.G. (1979). Somatosensory, proprioceptive and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiol Rev* 59: 919-957.

Van Zwieten, P.A., Thoolen, M.J., Timmermans, P.B. (1984). The hypotensive activity and site effects of methyldopa, clonidine and guanfacine. *Hypertension (Suppl 2)* 6: 28-33.

Virtanen, R., Savola, J.-M., Saano, V., Neyman, L. (1988). Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha2-adrenoceptor agonist. *European Journal of Pharmacology* 150: 9-14.

Yamaguchi, S., Tsuchiya, H. und Kobayashi, S. (1994). Electroencephalographic activity associated with shifts of visuospatial attention. *Brain* 117: 553-562.

7 Anhang

7.1 Randomisierungsliste

Tag	Proband		Substanz
3	KS	3,0 µg/kg	Clonidin
3	PA	1,5 µg/kg	Clonidin
3	WG	3,0 µg/kg	Clonidin
3	SS	1,5 µg/kg	Clonidin
3	PM	3,0 µg/kg	Clonidin
3	HS	1,5 µg/kg	Clonidin
3	MA	1,5 µg/kg	Clonidin
4	WG	1,5 µg/kg	Clonidin
4	PA	3,0 µg/kg	Clonidin
4	KS	1,5 µg/kg	Clonidin
4	SS	3,0 µg/kg	Clonidin
4	HS	3,0 µg/kg	Clonidin
4	PM	1,5 µg/kg	Clonidin
4	MA	3,0 µg/kg	Clonidin

Tab. 10 Randomisierungsliste mit Angaben von Meßtagen und Probanden

7.2 Einzelfalldarstellungen

Proband KS

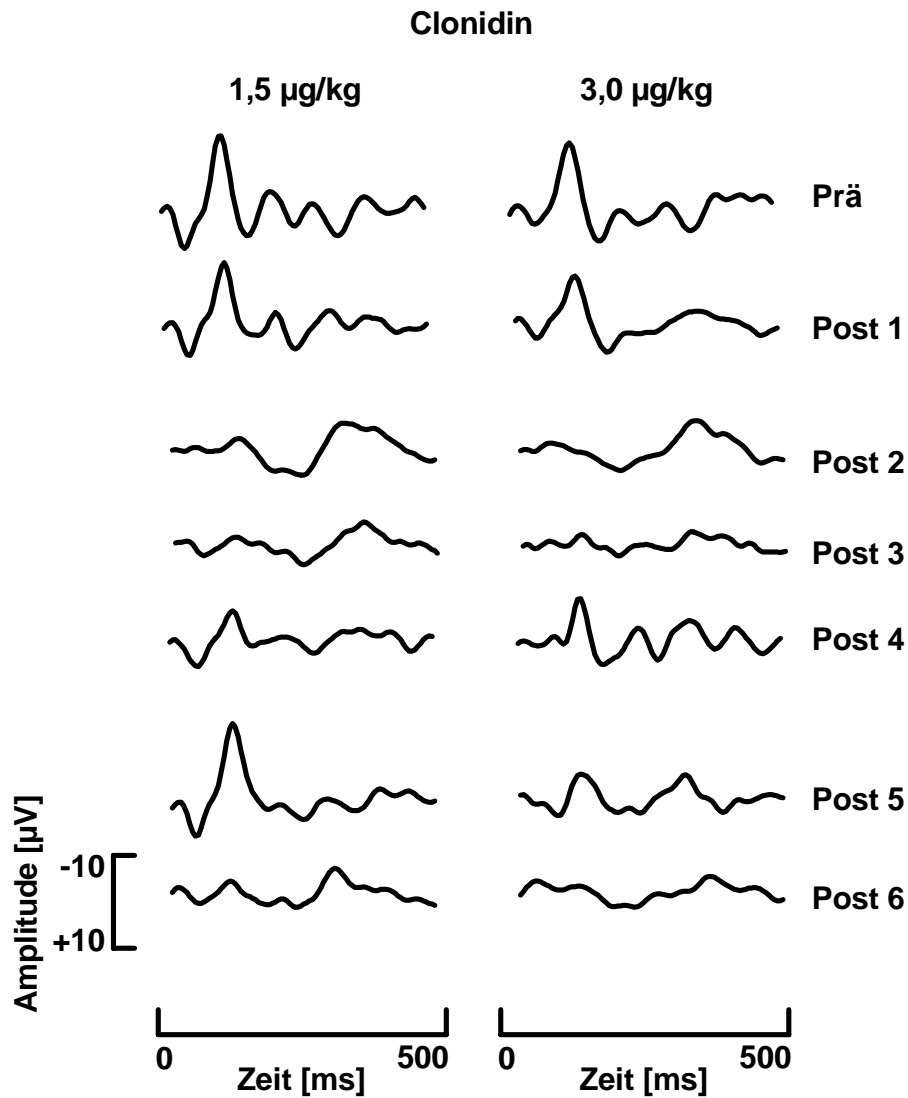


Abb. 13 Effekte nach der Gabe von Clonidin auf schmerzrelevante cerebrale Potentiale (Einzelfalldarstellung). Mittlere schmerzrelevante Potentiale vor und nach Gabe beider untersuchten Clonidindosierungen. Post-1 = 0-10 min, Post-2 = 15-25 min, Post-3 = 30-40 min, Post-4 = 45-55 min, Post-5 = 90-100 min, Post-6 = 105-115 min nach Medikation.

Proband WG

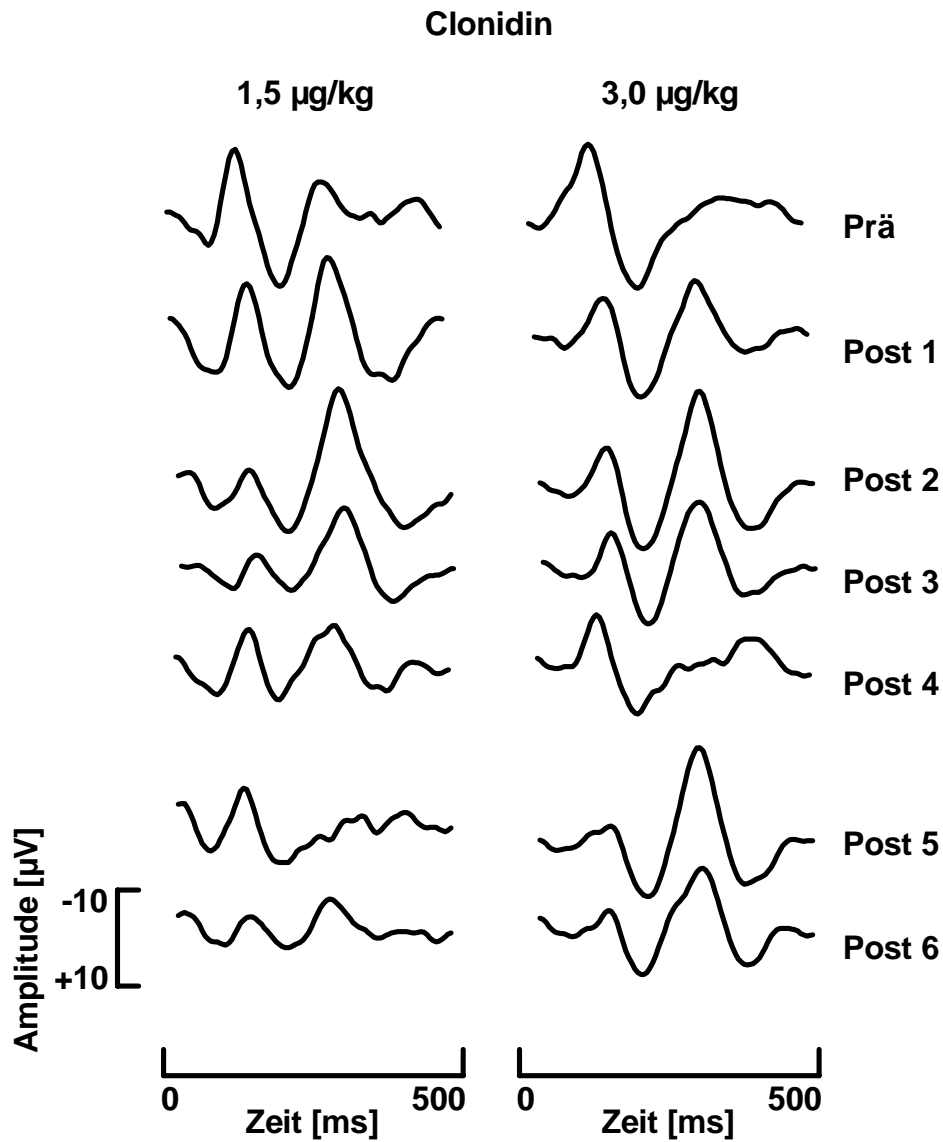


Abb. 14 Effekte nach der Gabe von Clonidin auf schmerzrelevante cerebrale Potentiale (Einzelfalldarstellung). Mittlere schmerzrelevante Potentiale vor und nach Gabe beider untersuchten Clonidindosierungen. Post-1 = 0-10 min, Post-2 = 15-25 min, Post-3 = 30-40 min, Post-4 = 45-55 min, Post-5 = 90-100 min, Post-6 = 105-115 min nach Medikation.

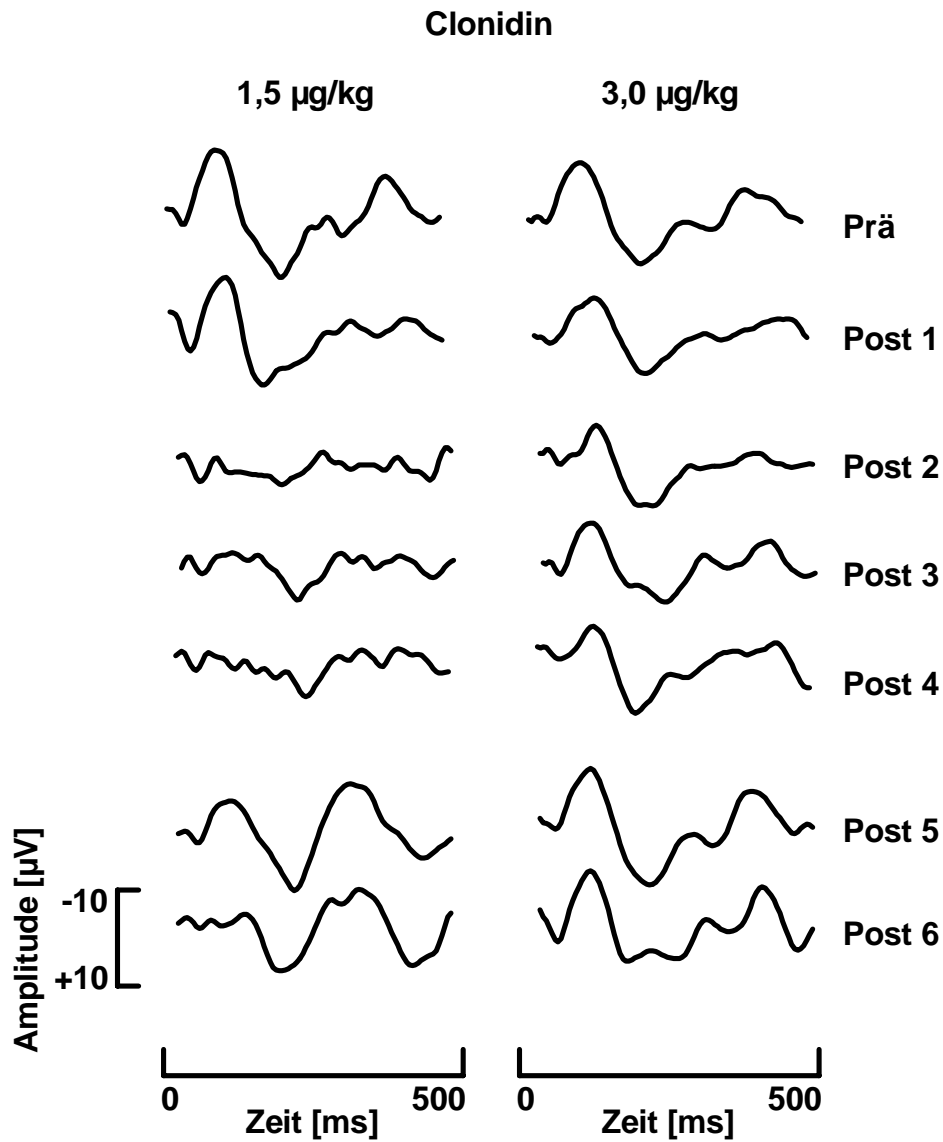


Abb. 15 Effekte nach der Gabe von Clonidin auf schmerzrelevante cerebrale Potentiale (Einzelfalldarstellung). Mittlere schmerzrelevante Potentiale vor und nach Gabe beider untersuchten Clonidindosierungen. Post-1 = 0-10 min, Post-2 = 15-25 min, Post-3 = 30-40 min, Post-4 = 45-55 min, Post-5 = 90-100 min, Post-6 = 105-115 min nach Medikation.

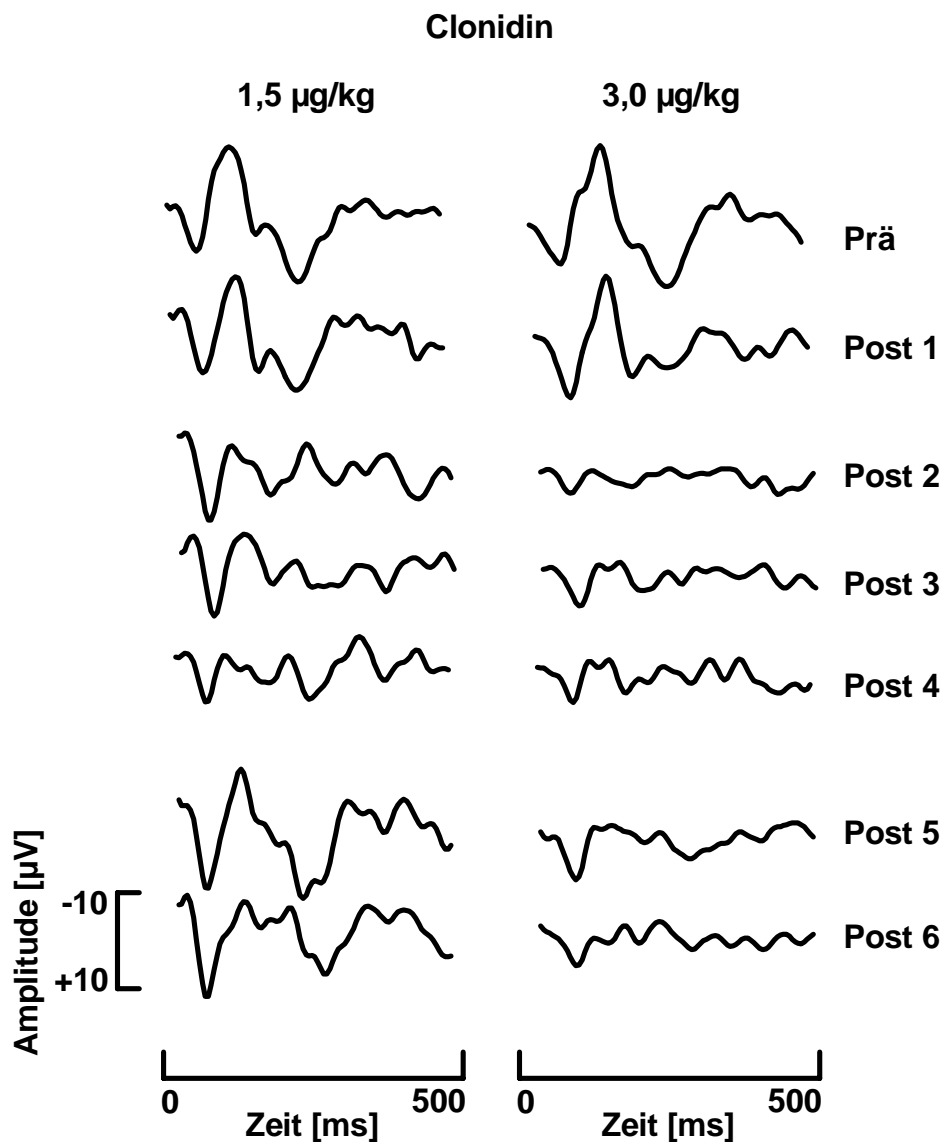


Abb. 16 Effekte nach der Gabe von Clonidin auf schmerzrelevante cerebrale Potentiale (Einzelfalldarstellung). Mittlere schmerzrelevante Potentiale vor und nach Gabe beider untersuchten Clonidindosierungen. Post-1 = 0-10 min, Post-2 = 15-25 min, Post-3 = 30-40 min, Post-4 = 45-55 min, Post-5 = 90-100 min, Post-6 = 105-115 min nach Medikation.

Proband PM

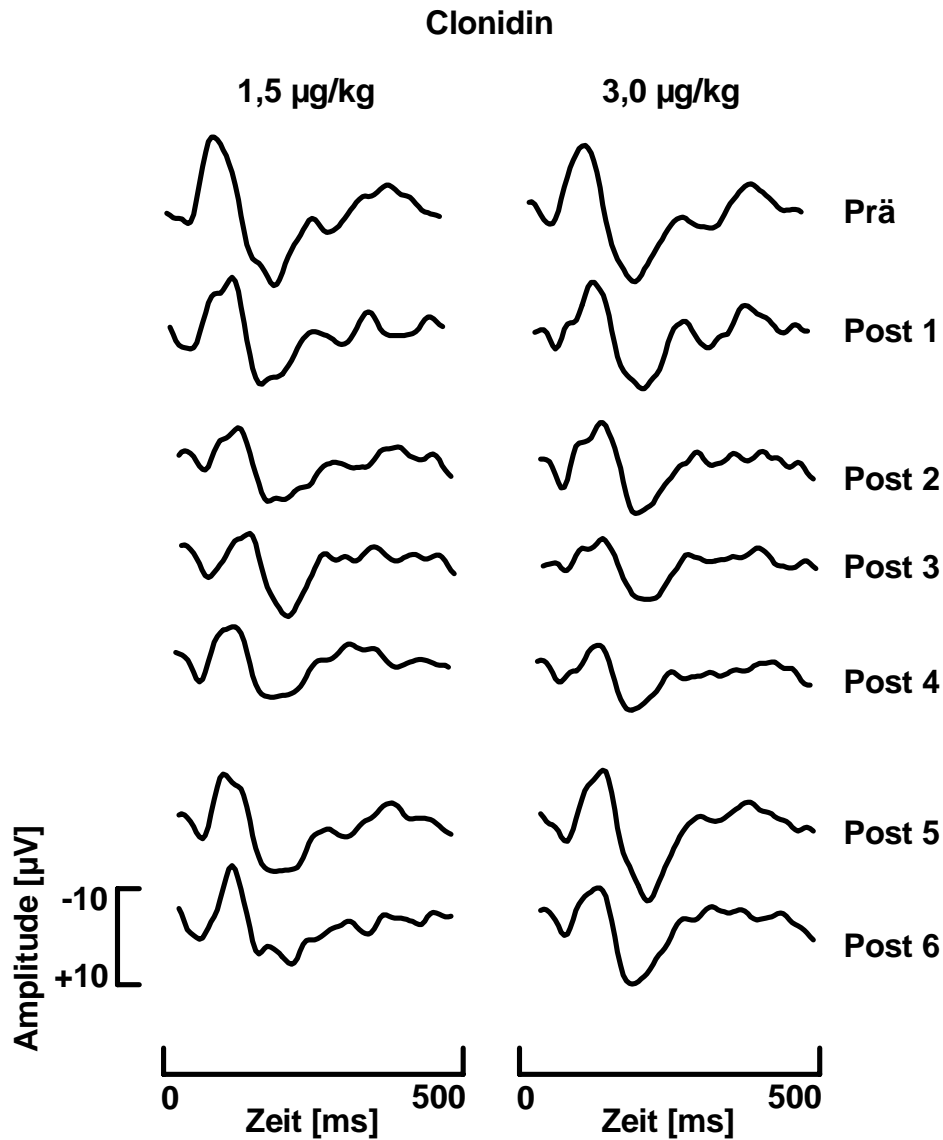


Abb. 17 Effekte nach der Gabe von Clonidin auf schmerzrelevante cerebrale Potentiale (Einzelfalldarstellung). Mittlere schmerzrelevante Potentiale vor und nach Gabe beider untersuchten Clonidindosierungen. Post-1 = 0-10 min, Post-2 = 15-25 min, Post-3 = 30-40 min, Post-4 = 45-55 min, Post-5 = 90-100 min, Post-6 = 105-115 min nach Medikation.

Proband PA

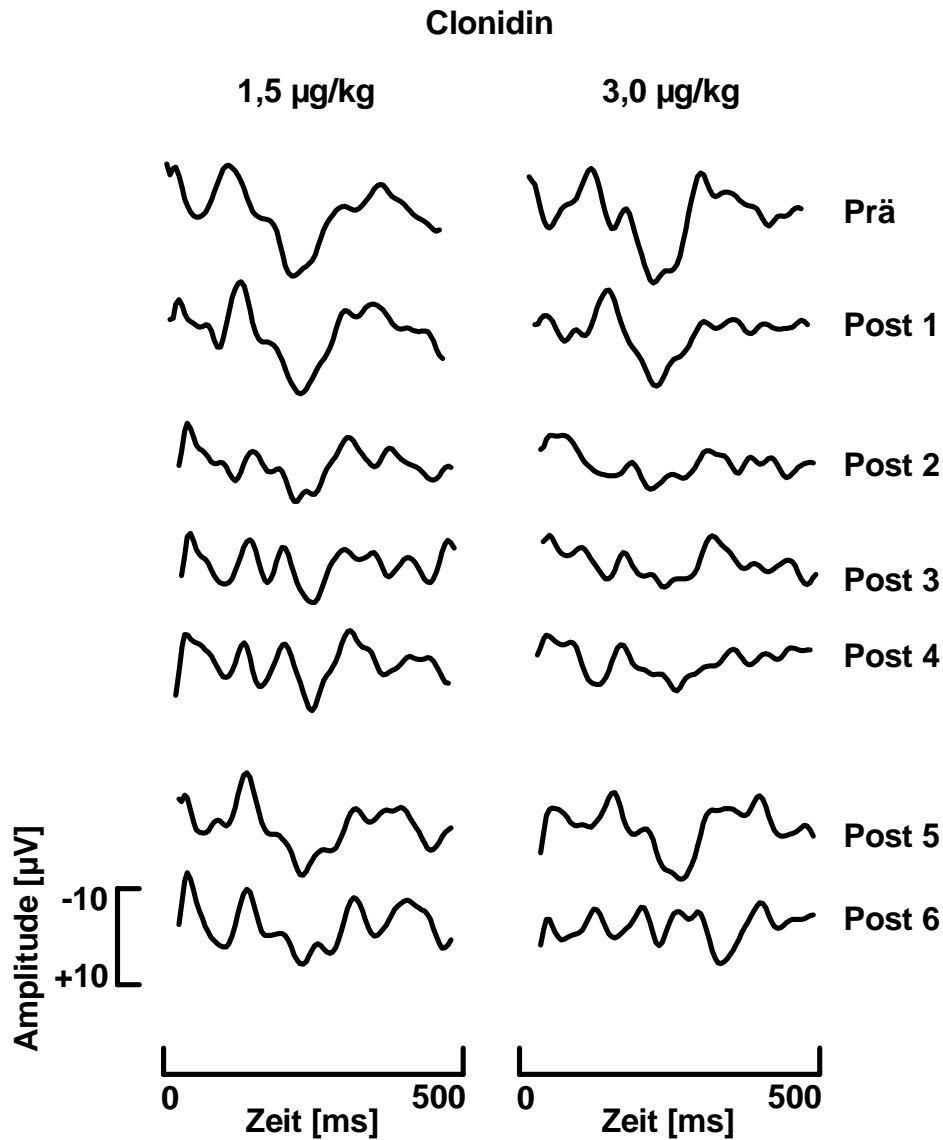


Abb. 18 Effekte nach der Gabe von Clonidin auf schmerzrelevante cerebrale Potentiale (Einzelfalldarstellung). Mittlere schmerzrelevante Potentiale vor und nach Gabe beider untersuchten Clonidindosierungen. Post-1 = 0-10 min, Post-2 = 15-25 min, Post-3 = 30-40 min, Post-4 = 45-55 min, Post-5 = 90-100 min, Post-6 = 105-115 min nach Medikation.

Proband MA

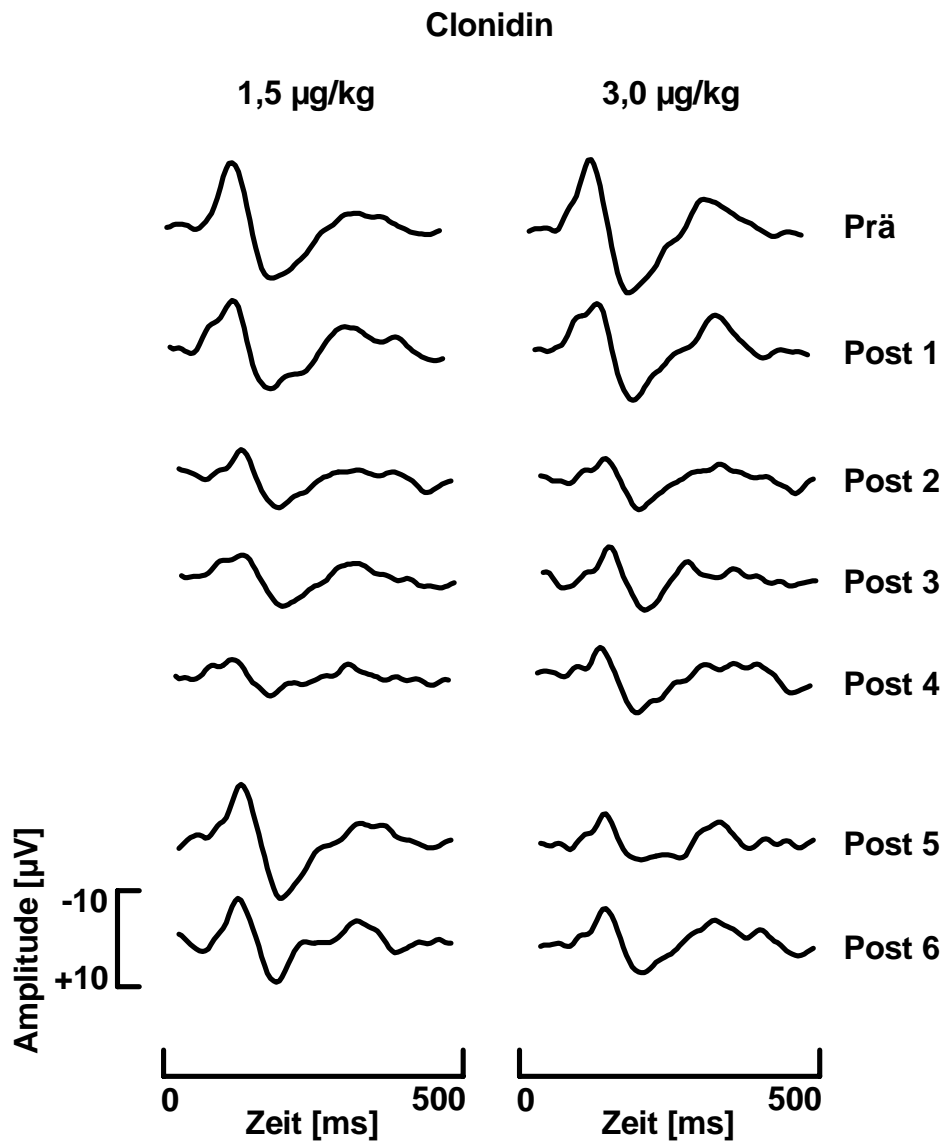


Abb. 19 Effekte nach der Gabe von Clonidin auf schmerzrelevante cerebrale Potentiale (Einzelfalldarstellung). Mittlere schmerzrelevante Potentiale vor und nach Gabe beider untersuchten Clonidindosierungen. Post-1 = 0-10 min, Post-2 = 15-25 min, Post-3 = 30-40 min, Post-4 = 45-55 min, Post-5 = 90-100 min, Post-6 = 105-115 min nach Medikation.

7.3 Statistik

Varianzanalyse Parameter: Amplitude 1, N150 [μV]

Effekte innerhalb der Probanden					
Varianzquelle		DF	MS	F	p(F)
Behandlung	linear	1	9.340	0.840	.395
Fehler (Behandlung)		6	11.119		
Blöcke	linear	1	189.955	30.812	.001
Fehler (Blöcke)		6	6.165		
Blöcke	quadratisch	1	213.506	55.310	.000
Fehler (Blöcke)		6	3.860		
Behandlung * Blöcke	linear	1	6.711	0.959	.365
Fehler (Behandlung * Blöcke)		6	6.997		
Behandlung * Blöcke	quadratisch	1	2.133	0.730	.426
Fehler (Behandlung * Blöcke)		6	2.923		

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

Tab. 11 Varianzanalyse Parameter: Amplitude 1, N150 [μV]

Varianzanalyse Parameter: Amplitude 2, P250 [μ V]

Effekte innerhalb der Probanden					
Varianzquelle		DF	MS	F	p(F)
Behandlung	linear	1	36.490	1.749	.234
Fehler (Behandlung)		6	20.864		
Blöcke	linear	1	56.985	9.743	.021
Fehler (Blöcke)		6	5.849		
Blöcke	quadratisch	1	56.030	9.979	.020
Fehler (Blöcke)		6	5.615		
Behandlung * Blöcke	linear	1	3.186	0.435	.534
Fehler (Behandlung * Blöcke)		6	7.318		
Behandlung * Blöcke	quadratisch	1	0.015	0.006	.939
Fehler (Behandlung * Blöcke)		6	2.396		

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

Tab. 12 Varianzanalyse Parameter: Amplitude 2, P250 [μ V]

Varianzanalyse Parameter: Latenz 1, [ms]

Effekte innerhalb der Probanden					
Varianzquelle		DF	MS	F	p(F)
Behandlung	linear	1	689.769	1.429	.277
Fehler (Behandlung)		6	482.653		
Blöcke	linear	1	349.235	3.744	.101
Fehler (Blöcke)		6	93.282		
Blöcke	quadratisch	1	12.245	0.055	.822
Fehler (Blöcke)		6	221.074		
Behandlung * Blöcke	linear	1	471.684	3.934	.095
Fehler (Behandlung * Blöcke)		6	119.898		
Behandlung * Blöcke	quadratisch	1	16.667	0.107	.755
Fehler (Behandlung * Blöcke)		6	156.052		

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

Tab. 13 Varianzanalyse Parameter: Latenz 1, [ms]

Varianzanalyse Parameter: Latenz 2, [ms]

Effekte innerhalb der Probanden					
Varianzquelle		DF	MS	F	p(F)
Behandlung	linear	1	2450.000	1.962	.211
Fehler (Behandlung)		6	1248.810		
Blöcke	linear	1	505.166	1.912	.216
Fehler (Blöcke)		6	264.243		
Blöcke	quadratisch	1	301.042	0.895	.381
Fehler (Blöcke)		6	336.409		
Behandlung * Blöcke	linear	1	528.125	1.738	.235
Fehler (Behandlung * Blöcke)		6	303.869		
Behandlung * Blöcke	quadratisch	1	353.763	0.855	.391
Fehler (Behandlung * Blöcke)		6	413.931		

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

Tab. 14 Varianzanalyse Parameter: Latenz 2, [ms]

Varianzanalyse Parameter: Peak-to-Peak, [μV]

Effekte innerhalb der Probanden					
Varianzquelle		DF	MS	F	p(F)
Behandlung	linear	1	88.643	1.704	.240
Fehler (Behandlung)		6	52.005		
Blöcke	linear	1	461.835	35.199	.001
Fehler (Blöcke)		6	13.121		
Blöcke	quadratisch	1	500.539	39.223	.001
Fehler (Blöcke)		6	12.761		
Behandlung * Blöcke	linear	1	17.779	0.819	.400
Fehler (Behandlung * Blöcke)		6	21.710		
Behandlung * Blöcke	quadratisch	1	2.604	0.262	.627
Fehler (Behandlung * Blöcke)		6	9.940		

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

Tab. 15 Varianzanalyse Parameter: Peak-to-Peak, [μV]

Varianzanalyse Parameter: Amplitudendifferenz, [μV]

Effekte innerhalb der Probanden					
Varianzquelle		DF	MS	F	p(F)
Behandlung	linear	1	13.912	0.141	.721
Fehler (Behandlung)		6	98.896		
Blöcke	linear	1	18.583	2.181	.190
Fehler (Blöcke)		6	8.521		
Blöcke	quadratisch	1	92.415	10.226	.019
Fehler (Blöcke)		6	9.037		
Behandlung * Blöcke	linear	1	5.462	0.685	.439
Fehler (Behandlung * Blöcke)		6	7.972		
Behandlung * Blöcke	quadratisch	1	16.913	4.315	.083
Fehler (Behandlung * Blöcke)		6	3.919		

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

Tab. 16 Varianzanalyse Parameter: Amplitudendifferenz, [μV]

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. Dr. B. Bromm und Herrn Prof. Dr. J. Schulte am Esch für die Bereitstellung des Themas, sowie die Bereitstellung der Daten und für die zahlreichen Anregungen im Verlauf der Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. E. Scharein und Frau PD Dr. P. Bischoff für die wissenschaftliche Betreuung, die kompetente Anleitung und die wertvolle Unterstützung insbesondere in Bezug auf die statistische Auswertung und die Präsentation der Daten.

Schließlich bedanke ich mich bei meinem Ehemann Hanno Theisen, der mich bei dieser Arbeit vielfach unterstützt und angespornt hat, sowie bei meinen Eltern, die mir diesen Werdegang erst ermöglicht und mich immer unterstützt haben.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtstag 27. November 1965, Wittingen
Familienstand verheiratet

Schulbildung

1972-1978 Grundschole und Orientierungsstufe Wittingen
1978-1985 Gymnasium Hankensbüttel
18.06.85 Abschluß Abitur

Beruflicher Werdegang

1985-1988 Ausbildung Krankenschwester
Allgemeines Krankenhaus Celle
1990-1992 Weiterbildung zur Fachkrankenschwester für
Anästhesie und Intensivmedizin
Städtisches Krankenhaus Darmstadt
1993-1998 Tätigkeit als Fachkrankenschwester UKE Hamburg

Studium

1993-1999 Studium der Medizin an der Universität Hamburg

Ärztin im Praktikum

1999-2000 DRK-Krankenhaus Rissen, Medizinische Abteilung
B, Innere Medizin, anthroposophisch ergänzte
Medizin

Approbation

08.01.2001

Weiterbildungsassistentin

01.03.01-31.08.01 Chirurgische Praxis Dr. med. W. Dehoust
01.09.01-31.08.02 Allgemeinmedizinische Praxis
Dr. med. G. Schulze und H. Forchhammer

Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe, Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.