

Bestimmung der analgetischen Tiefe während der Anästhesie

Rationale zum Einsatz somatosensorisch-evozierter Potentiale - eine Übersicht

Determination of analgesia during anaesthesia

Rational for the use of somatosensory evoked potentials - a survey

E. Freye, K. Grabitz und L. Latasch*

Klinik für Gefäßchirurgie und Nierentransplantation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. Sandmann)

* Institut für Anästhesiologie und Schmerztherapie, Nordwest Krankenhaus, Frankfurt/Main (Chefarzt: Prof. Dr. R. Dennhardt)

Zusammenfassung: Die hypnotischen Effekte von Anästhetika lassen sich direkt durch das Elektroenzephalogramm (EEG) und seine daraus abgeleiteten Wellenformen (alpha, beta, theta, delta) ableiten. Die Bestimmung der analgetischen Tiefe ist jedoch nur indirekter Natur, indem über vegetative Reaktionen des Kreislaufs (Blutdruck und/oder Herzfrequenz), Abwehrbewegungen, Schwitzen, Tränenfluß oder die Bestimmung von Stresshormonen eine unzureichende Analgesie erkannt werden kann. Seit der frühen Anwendung somatosensorisch-evozierter Potentiale (SEPs) im Rahmen von Schmerzmessungen bei Probanden ist bekannt, daß mit zunehmender Reizstärke von sowohl elektrisch- als auch laserstrahlinduzierter nichtschmerzhafter Reizung des N. medianus am Finger, am Unterarm und/oder der Zahnpulpa, die Amplitudenzunahme eine enge Beziehung zur individuellen Schmerzempfindung aufweist. Da sich die Amplitudenzunahme und individuelle Schmerzempfindung durch Analgetika vermindern lassen, scheinen beide eng miteinander gekoppelt zu sein. Die Ableitung sensorischer EPs im Rahmen der Anästhesie wird deshalb als eine Möglichkeit angesehen, die Analgesie während der Narkose zu bestimmen. Hinweise hierfür liefern Ergebnisse mit den μ -selektiven Opioiden Alfentanil, Fentanyl und Sufentanil, die beim wachen Tier eine dosisabhängige und naloxonreversible Amplitudenminderung auslösen. Dagegen weisen die Opiate Nalbuphin, Tifludom und Bremazocine mit selektiver κ -Interaktion keine Amplitudenminderung, sondern eine dosisproportionale Latenzverzögerung auf. Dieser Effekt ist weniger gut durch Naloxon, besser durch einen κ -spezifischen Antagonisten umkehrbar. Es werden die Auswirkungen von Opiaten auf das EP im Hinblick auf die im Rahmen der Schmerzverarbeitung relevanten Strukturen im ZNS und die in diesen Strukturen unterschiedliche Verteilung von Opiatbindestellen diskutiert. Die am Tier abgeleiteten Daten können durch klinische Ergebnisse untermauert werden, da Intubation oder Zug am Mesenterium neben einer Amplitudenzunahme auch zu einer Steigerung der kardiovaskulären Parameter führten.

Somatosensorische EPs gehören mittlerweile bei gefäßchirurgischen Eingriffen zur Routine, indem sie eine frühzeitige Gefährdung neuronaler Strukturen erkennen lassen. Zusätzlich scheint dieses Verfahren, ähnlich wie bei der Relaxometrie, durch "Reizung nozizeptiver Afferenzen" und Ableitung der spezifischen Antwort in Form des ereigniskorrelierten Potentials das Ausmaß einer Rezeptorbesetzung im Verlauf sensorischer Afferenzen zu reflektieren.

Schmerzmessung beim wachen Patienten

Sind Schmerzen die wahrscheinlich häufigste Ursache des Patienten, den Arzt aufzusuchen, so stellt ihre Messung und die Objektivierung der jeweiligen individuellen Schmerzintensitäten ein wesentliches Problem dar. Denn nur mit möglichst genauen und reproduzierbaren Methoden der Schmerzmessung können sowohl experimentelle als auch klinische Ergebnisse einer Effektivität einer Schmerzbehandlung ermittelt werden. So sind besonders solche Fragestellungen von Bedeutung, die nachweisen können, wie potent ein Analgetikum ist und wie lange seine Wirkung anhält. Hierbei macht man sich in der experimentellen Algesimetrie definierte Reize zur Schmerzerzeugung, wie z.B. elektrische, mechanische, chemische und thermische Reize, zunutze. Da jedoch jede dieser Methoden ihre Vor- und Nachteile besitzt (1), stellen sie nur eine Möglichkeit dar, Reiz-Antwortbeziehungen zu erstellen und die Effizienz eines Analgetikums für einen definierten Schmerzreiz zu bestimmen. So hat die Algesimetrie mit methodischen Schwierigkeiten zu kämpfen, da der Schmerz immer eine subjektive Erfahrung ist, die sich einer objektiveren Erfassung entzieht. Beim wachen Individuum existieren zwei methodisch verschiedene Ansätze, die sich in der individuellen Erfassung von Schmerzzuständen bewährt haben:

- Die visuellen Analogskalen (VAS), wo der Patient auf einer 10 cm langen Linie jenen Punkt aufzeigt, der seiner Schmerzintensität entspricht. Hiermit ist

Klinische Anästhesie

eine Quantifizierung der sensorischen (kein Schmerz bis extrem starker Schmerz) respektive der affektiven Komponente (Schmerz wird als neutral bis unerträglich empfunden) möglich.

- Die Multidimensions-Skalierung mit ihrem bekanntesten Vertreter, dem McGill-Questionnaire nach *Melzack*, wo mit 78 Adjektiven, aufgegliedert in 20 Untergruppen, sowohl sensorische als auch affektive, evaluative und gemischte Schmerzkomponenten erfaßt werden (2).

Schmerzbestimmung beim narkotisierten Patienten

Im Rahmen der Anästhesie werden dagegen zur objektiven Erfassung einer ausreichenden Blockade nozizeptiver Reize verschiedene physiologische Variablen herangezogen, die jedoch nur als indirekte Korrelate zur Schmerzverarbeitung angesehen werden können. Von diesen Variablen haben sich einige physiologische Parameter eingebürgert:

- Die Erfassung von Puls, Blutdruck, Atmung, Pupillendurchmesser und Hautleitfähigkeit (Plethysmographie) sind, wenn nicht unbedingt zuverlässige, so doch Methoden, die wegen fehlender besserer Objektivierbarkeit bis jetzt noch nicht ersetzt werden konnten. Nachteilig ist die Tatsache, daß insbesondere Patienten unter Calciumantagonisten und/oder β -Blockern eine verminderte bis fehlende Reaktion kardiovaskulärer Parameter auf einen nozizeptiven Reiz aufweisen.
- Die Erfassung nozizeptiver Fluchreflexe, die sich bei einem unrelaxierten Patienten in unbewußten Abwehrbewegungen manifestieren. Auf diesem Parameter beruht auch die Bestimmung der Potenzen verschiedener volatiler Anästhetika, indem bei einem Hautschnitt die mittlere alveoläre Konzentration (MAC) ermittelt wird, bei der 50% der Patienten keine Abwehrreaktion aufweisen. Dieses Konzept ist jedoch mit dem entscheidenden Nachteil behaftet, daß es sich hierbei um einen spinal ausgelösten Reflex handelt und die supraspinale Schmerzverarbeitung auf diesen Parameter keinen entscheidenden Einfluß hat. Hierauf verweisen Untersuchungen an dezerebrierten Ratten, bei denen eine spinale Abwehrreaktion auf einen Schmerzreiz an der Hinterpfote auslösbar war und konzentrationsproportional durch Ethrane gedämpft werden konnte (3).

Das Elektroenzephalogramm zur Bestimmung der Analgesie während der Narkose

Mehr Beachtung als die Messung der durch einen Schmerzreiz ausgelösten Fluchreflexe hat jedoch in den letzten Jahren die Ableitung der Aktivitäten im Elektroenzephalogramm erfahren (4). Ein im Elektroenzephalogramm sich darstellendes neurophysiologisches Korrelat schmerzreizbedingter Verände-

rungen kann als höchste Repräsentation einer Sinneswahrnehmung interpretiert werden. So sind in vielen Fällen nach einem nozizeptiven Reiz charakteristische Veränderungen wie eine Amplitudenminderung und eine Frequenzzunahme nachzuweisen, die als schmerzbedingte Vigilanzzunahme interpretiert werden können (5, 6). Obgleich Schmerzintensitäten eine enge Korrelation zu den Veränderungen im EEG aufweisen (7), werden diese Veränderungen doch maßgeblich von dem jeweiligen Narkosemittel beeinflusst (8, 9). Erst sekundär kommt es zu schmerzbedingten Änderungen im EEG und in der Vigilanz. So induzieren z.B. Benzodiazepine und Propofol, insbesondere in der Anflutungsphase, eine Zunahme in den schnellen Beta-Aktivitäten des EEGs, die, obgleich der Patient einschläft, sonst als Weckreaktion interpretiert werden müßten (10-12). Auch induziert Ketamin eine Dominanz langsamer Theta-Aktivitäten (13, 14), ein Effekt, der sich erst unter der Zugabe von Lachgas, Benzodiazepinen oder hochdosierten Opioiden zu Gunsten einer Dominanz der langsameren Delta-Wellen verschiebt (15, 16). Bei den Opioiden dagegen kommt es initial, besonders bei der Verabreichung hoher Dosen, zu einer Dominanz langsamer Delta-Wellen, ein Effekt, der sich mit abfallendem Wirkspiegel im ZNS in Richtung einer Theta-Akzentuierung abzeichnet (17-20). Andererseits läßt sich eine durch den nozizeptiven Reiz einer Intubation bedingte Arousal-Reaktion nach Barbiturateinleitung im EEG sehr gut in Form einer Beta-Aktivierung dokumentieren (11, 21). Als Verfahren zur Messung der Narkosetiefe hat sich das EEG bis jetzt jedoch nicht durchsetzen können. Dies, obgleich neuere mikroprozessorgesteuerte Aufbereitungsmethoden des Roh-EEGs, wie der Bispektrale Index (BIS), bei reinen Inhalationsanästhesien in prospektiven Studien schmerzbedingte Weckreaktionen voraussagen konnten (22-24). Jedoch auch hier stellt sich über den Umweg des aktivierenden retikulären Systems (ARS) eine ungenügende Schmerzhemmung in Form einer Weckreaktion dar (25, 26). Somit ist auch der BIS nur ein indirekter Marker, ungenügende analgetische Effekte dadurch aufzudecken, daß Schmerzafferenzen über das ARS bei Patienten zu einer "Arousal"-Reaktion führen. Es ist dann diese "Weckreaktion", welche als Hinweis auf eine unzureichende Analgesie interpretiert werden kann (Abb. 1). Hierbei gilt es jedoch zu berücksichtigen, daß statt einer Frequenzzunahme durch den nozizeptiven Reiz auch sog. paradoxe Reaktionen in Form einer Delta-Aktivierung ausgelöst werden können (27), so daß eine einheitliche Reaktion des EEGs auf einen Reiz nicht immer erwartet werden kann. Solche Daten deuten zwangsläufig darauf hin, daß das EEG zur Bestimmung der analgetischen Tiefe keinen verlässlichen Parameter darstellt.

Evozierte Potentiale zur Bestimmung der Narkosetiefe

Im Rahmen der Narkosetiefenbestimmung wurde vermutet, daß die akustische Reizverarbeitung in beson-

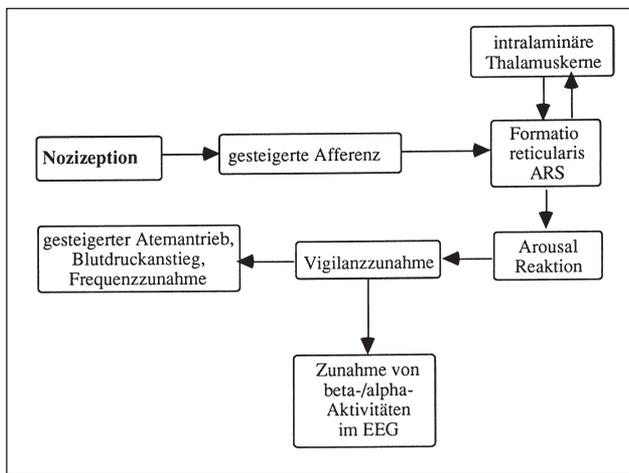


Abbildung 1: "Weckreaktion" nach einem nozizeptiven Reiz während der Narkose.

derem Maße die individuelle Wachheit unter einer Narkose widerspiegeln kann. Diese Annahme ist zwischenzeitig für mehrere Narkoseformen bestätigt worden, indem akustisch-evozierte Reize nicht nur die Integrität und die Funktionalität der zentralen Hörbahn, sondern auch die über den Hirnstamm und das darin integrierte ARS erfassen. So konnten mehrere Untersucher unabhängig voneinander nachweisen, daß Ketamin, Fentanyl oder Benzodiazepine das akustisch-evozierte Potential (AEP) mittlerer Latenz nicht beeinflußten (28-30), während volatile Anästhetika konzentrationsproportional im Energiespektrum des AEPs eine Dämpfung erkennen ließen. Dieser Effekt geht bei einer Weckreaktion insofern verloren, als eine Leistungszunahme nachweisbar wird (31). Ursächlich wird eine gesteigerte Bewußtseinslage diskutiert, so daß das AEP eine unter der Narkose auftretende "Awareness" aufzeigen kann (32). Akustisch-evozierte Potentiale mittlerer Latenzen stellen somit ein Korrelat der jeweiligen Narkosetiefe dar (33, 34); sie sind jedoch kein Hinweis auf die bei einem Patienten in Narkose vorliegende analgetische Tiefe.

Bei einer weiteren Reizmodalität, dem somatosensorisch-evozierten Potential (SEP), gibt es dagegen zahlreiche Hinweise, daß beim Menschen die späten Komponenten des SEPs recht gut mit der individuellen Schmerzempfindung korrelieren. So war bei Probanden nicht nur eine durch die Analgetika Tramadol und Tilidin/Naloxon evozierte zerebrale Potentialdämpfung nachweisbar. Vielmehr lag auch eine enge Korrelation mit dem subjektiven Schmerzempfinden vor (35, 36). Solche Quantifizierung analgetischer Wirkqualitäten mit Hilfe des sensorisch-evozierten Potentials konnte auch für das Opioid Pethidin und für das Antidepressivum Imipramin nachgewiesen werden (37), so daß im Rahmen der experimentellen Algesimetrie sich das neurophysiologische Korrelat eines Schmerzreizes mit Hilfe des somatosensorisch-evozierten Potentials (SEP) recht gut quantifizieren läßt (17, 38-43). Einheitlich wird hierbei von allen Untersuchern die Übereinstimmung

der individuellen und damit subjektiv gesteigerten Schmerzempfindung mit einer Zunahme der Amplitudenhöhe, insbesondere im späten evozierten Potential (> 100 ms), hervorgehoben (38, 41, 44). Da sich solche Effekte nicht nur durch schwache (Tilidin/Naloxon, Tramadol), sondern auch durch starke Analgetika wie Alfentanil (45) respektive Morphin und Fentanyl (46) umkehren ließen, konnten hiermit, im Gegensatz zur reinen subjektiven Beurteilung, die unterschiedlichen Wirkpotenzen verschiedener Analgetika quantitativ beurteilt werden (46) und ließ sich neben einer Dosis-Wirkbeziehung auch eine Zeit-Wirkbeziehung ableiten (36).

Anstatt über eine Vigilanzzunahme stellt somit die Funktionsminderung sensorischer Afferenzen eine Möglichkeit dar, eine unzureichende Analgesie frühzeitig dadurch zu erfassen, daß sich die durch Analgetika induzierte Leitungsdämpfung respektive Blockade quantifizieren läßt. Dadurch, daß ein sensorischer Reiz im Rahmen der Ableitung von SEPs nozizeptive Afferenzen auf seinem Weg zum Cortex benutzt, kann das Ausmaß der individuellen Funktionsminderung dargestellt werden. Der Schmerzreiz, der die gleichen Afferenzen benutzt, wird eine Aktivitätszunahme neuronaler Leitungsbahnen induzieren. Ein Opioid wird dann, je nach Rezeptoraffinität und Konformationsänderung, im Verlauf der Schmerzbahnen eine Dämpfung respektive eine Blockade auslösen. Bei ungenügender bis fehlender Analgesie wird der sensorische Impuls jedoch eine "Bahnung" respektive eine "Verstärkung" erfahren (47). Es werden die ungebremsten Afferenzen im sensorischen Cortex zu mehr Impulsen pro Zeiteinheit führen, die in Form einer Amplitudenzunahme der sensorischen Antwort dargestellt werden können (Abb. 2). Somit kann, ähnlich wie bei der Beurteilung einer neuromuskulären Blockade, anhand von abgeleiteten Potentialen das Ausmaß der Rezeptorbesetzung und die damit einhergehende Blockade der Erregungsübertragung bestimmt werden.

Validität somatosensorisch-evozierter Potentiale im Rahmen der Algesimetrie

Chapmann, Bromm und Carmon waren die ersten, die das SEP im Rahmen der experimentellen Algesimetrie nutzten, indem sie feststellten, daß nur die durch einen somatischen Reiz generierte, späte Komponente im evozierten Potential (> 100 ms) eng mit dem individuellen Schmerzempfinden korrelierte (35, 44, 48, 49). Diese Änderung im späten evozierten Potential wies interessanterweise keine Korrelation zur Reizintensität, sondern nur mit dem individuellen Schmerzempfinden auf, so daß dieses Verfahren besonders dafür geeignet zu sein schien, die Beeinflussung der individuellen Schmerzempfindung und des Schmerzgefühls nach Opioidgabe zu objektivieren (41, 44, 54, 55). Das frühe (< 50 ms) evozierte Potential weist unter der Gabe von Pharmaka dagegen eine Zunahme der Amplitude respektive keine Amplitudenänderung

Klinische Anästhesie

auf. Letzteres konnte nicht nur für Barbiturate und für die Hypnotika Propofol und Etomidat, sondern auch für das Opioid Fentanyl nachgewiesen werden (50, 51, 52). Diese relative Robustheit der frühen Komponente im sensorisch-evozierten Potential gegenüber Anästhetika wird deswegen als vorteilhaft angesehen, wenn es um die intraoperative Beurteilung einer möglichen Gefährdung neuronaler Strukturen geht (53).

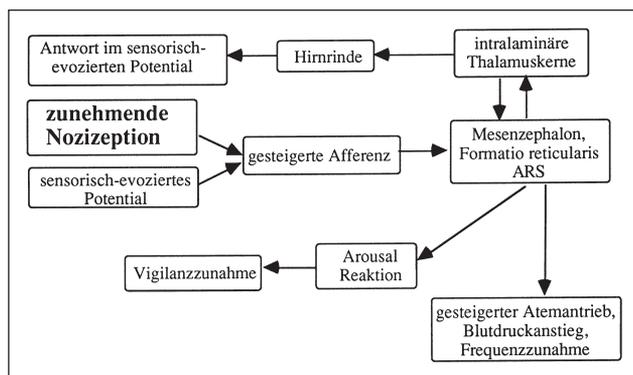


Abbildung 2: Durch einen sensorischen Reiz ("twitching the brain") wird das korrespondierende Antwortpotential abgeleitet und kann aus der Antwort das Ausmaß der Blockade im Verlauf der Afferenz dargestellt werden.

Blockade sensorischer Afferenzen durch Opiode und deren Nachweis mit Hilfe sensorisch-evozierter Potentiale

Bekanntlich binden Opiode an den in Synapsen liegenden Rezeptoren schmerzleitender Afferenzen und schmerzverarbeitender höherer Strukturen des ZNS. Hierdurch wird neben einer Weiterleitung der Erregung die Verarbeitung der Erregung gemindert, und es resultiert eine Analgesie. Indem ein künstlich gesetzter Reiz, das SEP, den gleichen Weg wie der nozizeptive Reiz benutzt, läßt sich das Ausmaß einer Rezeptorbesetzung und somit auch das Ausmaß einer Analgesie nach Registrierung der spezifischen Antwort erfassen. Diese Hypothese konnte in kontrollierten Untersuchungen am Tier insofern betätigt werden, als Opiode unterschiedlicher Wirkstruktur auf das somatosensorisch-evozierte Potential auch unterschiedliche Effekte auslösen. So wiesen die Vertreter der μ -Opiode, dargestellt durch Alfentanil, Fentanyl und Sufentanil, gegenüber einem Vertreter gemischt-wirkender Analgetika wie dem Nalbuphin, respektive der κ -Rezeptor angreifenden Liganden wie Bremazocine (56, 57) und Tifluadom (58), unterschiedliche Effekte im somatosensorisch-evozierten Potential auf. In allen Fällen ließ sich die opioidspezifische Beeinflussung somatosensorisch-evozierter Potentiale durch die selektiven Antagonisten, dem Naloxon respektive dem κ -Antagonisten Mr 2266 (59) nachweisen. Denn durch die Umkehr der Effekte im evozierten Potential mit Hilfe eines selektiven Antagonisten ließ sich der Nachweis einer über

Opioidrezeptoren bedingten Amplitudenänderung beweisen.

Während am Tier sich eine, unter kontrollierten Bedingungen Dosis-Wirkbeziehung erstellen läßt, können unter klinischen Bedingungen Hinweise auf eine verminderte Blockade der sensorischen Afferenz abgeleitet werden. Gleichzeitig kann abgeleitet werden, in welchem Ausmaß eine Amplitudenänderung mit den zur Bestimmung einer Analgesie verwendeten Parametern wie Blutdruck und Herzfrequenz korrelieren.

Methodik zur Ableitung somatosensorisch-evozierter Potentiale

Zur Generierung somatosensorisch-evozierter Potentiale, sowohl beim Tier als auch beim Menschen, wird alternierend ein Rechteckreiz mit einer Frequenz von 5 Hz, einer Dauer von 0.5 ms und einer Intensität von 1 mA oberhalb der motorischen Schwelle über dem N. medianus ausgelöst. Nach 256 Durchgängen (sweeps) wird das ereigniskorrelierte Potential aus der normalen Hintergrundaktivität des EEGs herausgemittelt (averaging), um anschließend nach Cursormarkierung der Peaks > 100 ms nach dem Reiz, die Amplitude (peak to peak) elektronisch zu errechnen (60). Zur Elimination eventueller Einstreuungen von Fremdfrequenzen durch äußere elektrische Felder wird eine Filtereinstellung für den Hochpassbereich von 0.3 und für den Tiefpassbereich von 30 Hz gewählt. Die Ableitung der ereigniskorrelierten Potentiale erfolgt über Ag/AgCl-Napfelektroden. Während beim Hund die Elektrodenpositionierung FpZ (Schnauze = inaktive Elektrode) und 2 cm lateral und dorsal der Interaurikularebene gewählt wird, erfolgt beim Menschen die Positionierung nach dem 10/20-System (61) an den Punkten FpZ (= inaktive Elektrode) und C3' respektive C4' (linke respektive rechte Hemisphäre) über dem Gyrus postzentralis. Hierdurch ist eine größtmögliche Darstellung der evozierten Peaks zu erreichen (Abb. 3).

Bei einer oberhalb der motorischen Schwelle induzierten Reizung des N. medianus werden zwar neben sensorischen A δ - und C-Fasern auch motorische Fasern erregt. Eine Potentialgenerierung aller dieser Strukturen hat den Vorteil, daß die korrespondierende kortikale Ableitung über dem Gyrus postzentralis auch ein ausreichend hohes Potential aufzeichnet, das sich in Form einer größtmöglichen Amplitude darstellen läßt (38, 62). Andererseits sind es gerade die C-Fasern, die eine schmerzrelevante Information zum limbischen System weiterleiten, wo der Reiz auch seine emotionale, affektive "Färbung" erhält. Da diese Fasern Informationen aufgrund ihrer um ein Vielfaches langsameren Leitungsgeschwindigkeit (~0.5-1 m/s) diese auch viel später weiterleiten, sind es speziell die späten Potentiale, die maßgeblich am Cortex zur quantitativen Schmerzbestimmung Anwendung finden. Die schnelleren A δ -Fasern dagegen sind maßgeblich an der Weiterleitung der Schmerzinformation beteiligt und beeinflussen den frühen Peak (< 50 ms).

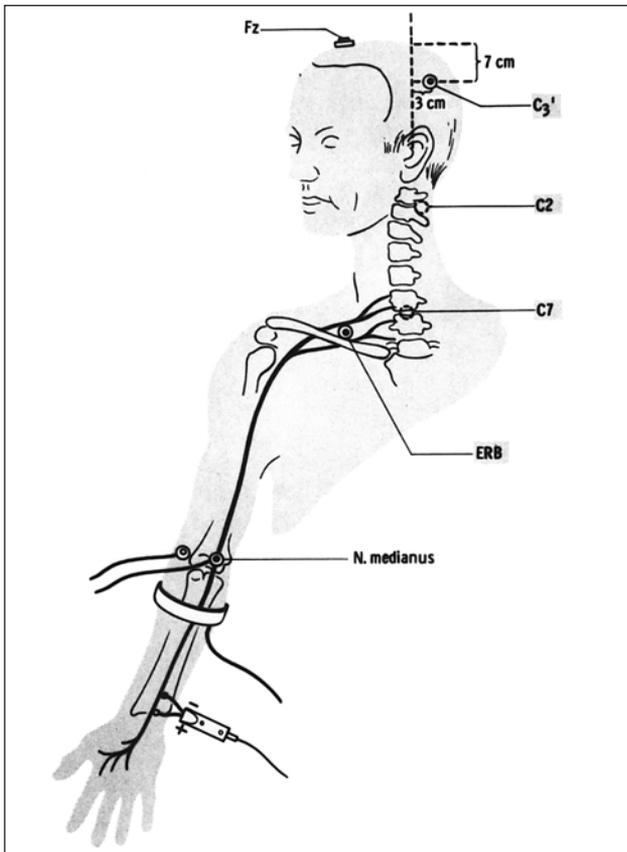


Abbildung 3: Elektrodenpositionierung für die Ableitung somatosensorisch-evozierter Potentiale beim Menschen unter Reizung des N. medianus.

Effekte μ - und κ -spezifischer Analgetika im somatosensorisch-evozierten Potential

Beim wachen, trainierten Hund induzierten steigende Dosen der Opiode Fentanyl (0.3-3-6-12 $\mu\text{g}/\text{kg}$) respektive Alfentanil (10-30-60-120 $\mu\text{g}/\text{kg}$) oder Sufentanil (0.3-0.6-1.2-2.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$) eine dosisabhängige Amplitudenminderung. In allen Fällen konnte eine Umkehr der Effekte durch den spezifischen Opioidantagonisten Naloxon (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) erreicht werden (Abb. 4).

Es kommt durch Naloxon zu einer postinhibitorisch überschießenden Reaktion, ein Effekt, der für Sufentanil nicht vorhanden ist, da dieses Opioid aufgrund seiner hohen Affinität zum Rezeptor teilweise immer noch bindet.

Bei den gleichen Tieren induzierten steigende Dosen der κ -spezifischen Opiode Bremazocine (5-10-20-40 $\mu\text{g}/\text{kg}$) (56) oder Tifluadom (20-40-80-160 $\mu\text{g}/\text{kg}$) (63) jedoch eine Latenzverschiebung des späten Peaks. Eine Umkehr der Wirkung war durch Naloxon nicht zu erreichen. Erst der zusätzlich eingesetzte κ -spezifische Antagonist Mr 2266 (59, 64) in einer Dosierung von 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ war in der Lage, die durch Bindung am κ -Rezeptor ausgelösten Effekte (65) (56, 66, 67) voll umzukehren (Abb. 5).

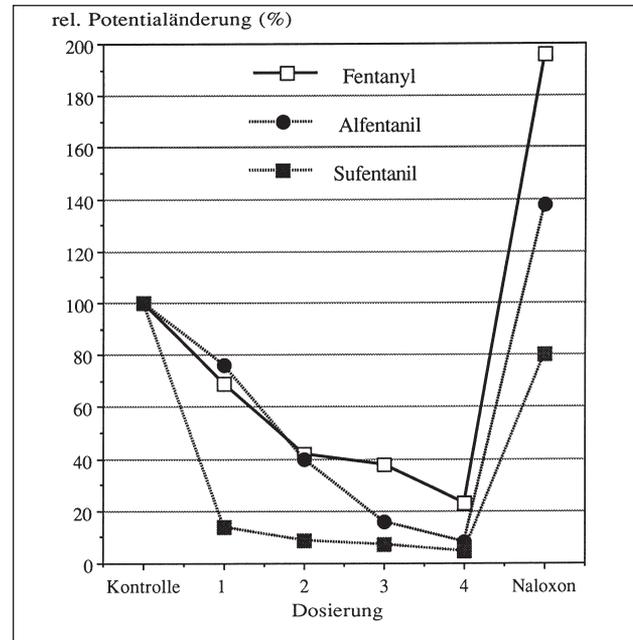


Abbildung 4: Relative Amplitudenminderung im sensorisch-evozierten Potential beim Hund ($n=6$) nach kumulativen Dosen von Alfentanil (10-30-60-120 $\mu\text{g}/\text{kg}$), Sufentanil (0.3-0.6-1.2-2.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$) und Fentanyl (0.3-3-6-12 $\mu\text{g}/\text{kg}$); modifiziert nach (68).

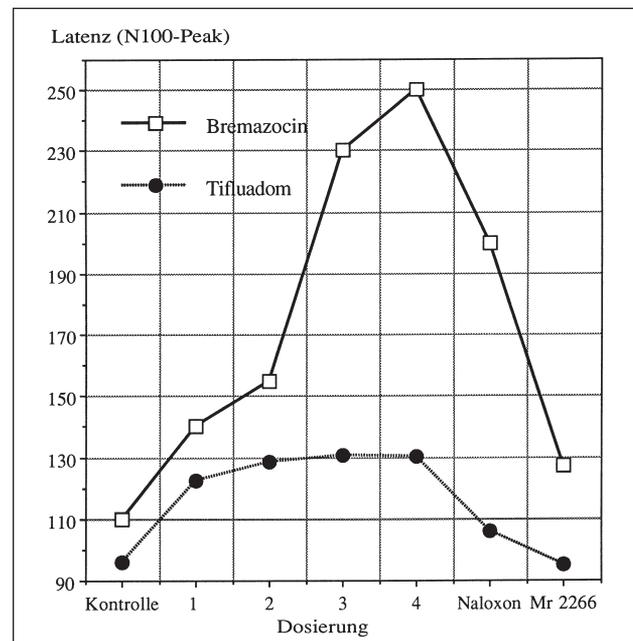


Abbildung 5: Dosisproportionale Latenzverschiebung im somatosensory evoked Potential durch kumulative Dosen von Bremazocine (5-10-20-40 $\mu\text{g}/\text{kg}$) und Tifluadom (20-40-80-160 $\mu\text{g}/\text{kg}$); modifiziert nach (57, 67, 69).

Somatosensorisch-evozierte Potentiale zur Bestimmung der nozizeptiven Blockade beim Menschen

Ein Opioid mit κ -spezifischem Wirkcharakter, das in der Klinik zum Einsatz kommt, ist der gemischtwir-

Klinische Anästhesie

kende Agonist/Antagonist Nalbuphin (66), der nicht nur im Rahmen der postoperativen Schmerztherapie bei Kindern Bedeutung erlangt hat (70), sondern auch zur Umkehr einer fentanylbedingten Atemdepression eingesetzt werden kann (71-73). Ähnlich wie beim Tier induziert das Pharmakon beim Menschen eine dosisproportionale Latenzverschiebung des N100-Peaks, ein Effekt, der mit einer deutlichen Toleranzschwellsenzunahme auf einen elektrischen Rechteckreiz (mA) einhergeht (Abb. 6).

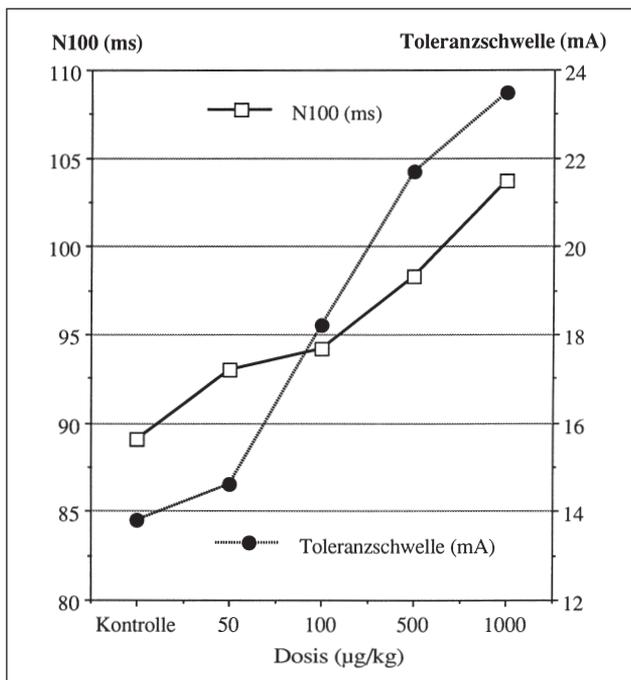


Abbildung 6: Toleranzschwellsenzunahme auf einen elektrischen Reiz und Latenzverschiebung des N100-Peaks im sensorisch-evozierten Potential unter kumulativen Dosen von Nalbuphin bei Probanden (n = 20). Es besteht eine enge Korrelation zwischen Latenzverschiebung und zunehmender Tolerierung eines elektrischen Reizes ($r^2 = 0.91$); modifiziert nach (74).

μ -Liganden führen - ähnlich wie beim Tier auch beim Menschen - zu einer Amplitudenminderung des späten evozierten Peaks. So induzieren Fentanyl respektive Sufentanil, im Rahmen der Narkoseeinleitung verabreicht, eine im Vergleich zum Ausgangswert signifikante Amplitudensuppression. Dieser Effekt wird durch den nozizeptiven Reiz einer Laryngoskopie & Intubation (L&I) in unterschiedlicher Weise durchbrochen. So ist im Gegensatz zu Fentanyl (7 µg/kg) nach Sufentanil (1 µg/kg) bei prämedizierten Patienten eine ausreichende Unterdrückung der sensorischen Antwort zu verzeichnen (Abb. 7), wobei die durch den Intubationsreiz ausgelöste rel. Amplitudenzunahme eine enge Korrelation ($r^2 = 8.35$) mit einem Anstieg im mittleren arteriellen Blutdruck und der Herzfrequenz aufweist (75).

Andererseits wurde das sensorisch-evozierte Potential dazu herangezogen, eine während der Narkose auftretende ungenügende nozizeptive Blockade aufzudecken. So war während einer Propofol-N₂O/O₂-

Relaxationsnarkose der Zug am Peritoneum dadurch charakterisiert, daß im evozierten Potential die Amplitude des späten Peaks eine hochsignifikante Zunahme (Mann-Whitney U-Test) aufwies. Dieser Effekt ist als ein vermehrter, afferenter Impulsstrom zu interpretieren und reflektiert eine ungenügende analgetische Tiefe. Gleichzeitig wird auch die schnelle Erholung, 10 Minuten nach Narkoseausleitung erkennbar, wo der Peak im evozierten Potential wieder seinen Ausgangswert erreicht hat (Abb. 8).

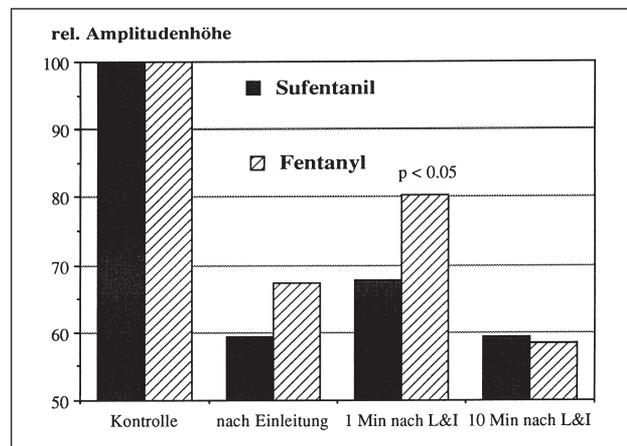


Abbildung 7: Relative Amplitude im sensorisch-evozierten Potential bei Patienten nach der Einleitung mit Sufentanil (1 µg/kg; n = 30) respektive Fentanyl (7 µg/kg; n = 30), gefolgt von Laryngoskopie und Intubation (L&I). Der nozizeptive Reiz der Intubation induziert nach Fentanyl einen, im Vergleich zu Sufentanil signifikanten Anstieg der Amplitudenhöhe (Mann-Whitney U-Test); modifiziert nach (75).

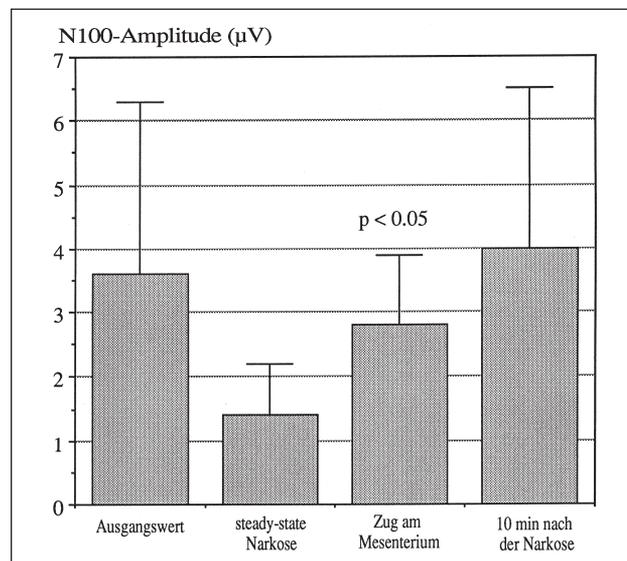


Abbildung 8: Zug am Mesenterium induziert einen nozizeptiven Reiz, der von einem, zum Vorwert signifikanten Anstieg der Amplitudenhöhe im evozierten Potential gefolgt wird. Propofol (100 µg/kg/min)-N₂O/O₂-Relaxationsnarkose (n=15; Mittelwerte ± SD); nach (52).

Daß somatosensorisch-evozierte Potentiale durch Inhalationsanästhetika eine Dämpfung erfahren, ist zwar bekannt. Ob sich hierdurch ein, wenn auch gerin-

ger analgetischer Anteil dieser eher hypnotisch wirkenden Klasse von Anästhetika nachweisen läßt, kann nur vermutet werden. Immerhin weisen Inhalationsanästhetika eine hervorstechende hypnotische Wirkung auf, und sie besetzen keine spezifischen Bindestellen im Verlauf der sensorischen Impulsleitung wie die Opioide. Jedoch weisen neuere Untersuchungen darauf hin, daß - ähnlich wie Alkohol - die Inhalationsanästhetika an den Bindestellen inhibitorischer Transmitter, wie der γ -Aminobuttersäure (GABA) und dem Glycin, eine Wirkverstärkung ausüben (77-79). Hiermit ließe sich der, wenngleich auch geringe, analgetische Effekt volatiler Anästhetika im Bereich des zentralen Nervensystems erklären.

Somatosensorisch-evozierte Potentiale (SEPs) im Rahmen der Anästhesie; Parameter zur Bestimmung der analgetischen Tiefe ?

Neurophysiologischer Unterbau

Ist das EEG nur in der Lage, die äußeren 2 cm der kortikalen Hirnrinde in ihrem Funktionszustand zu erfassen, so können mit dem evozierten Potential (EP) auch tiefere Hirnschichten, die Leitungsfunktionen des Rückenmarks und der peripheren, großkalibrigen sensorischen Nerven überprüft werden. Da das evozierte Potential die physiologische Antwort auf einen Reiz darstellt, können unterschiedliche sensorische Modalitäten dazu herangezogen werden, eine Funktionsbeeinträchtigung in der entsprechenden sensorischen Afferenz aufzuzeigen. So wird die Funktion optischer Leitungsbahnen und des visuellen Kortex mit Hilfe des visuell-evozierten Potentials (VEP) nachgewiesen. Das akustisch-evozierte Potential (AEP) bedient sich der Leitung des N. acusticus, um die Funktion von Hörnerven und die audiosensorische Nervenbahn im Stammhirn zu überprüfen. Da dieser Nerv seine Umschaltkerne im Hirnstamm hat, kann hiermit auch eine Funktionsbeurteilung des Stammhirns in Form der sog. BSEP (brain-stem evoked potentials) erreicht werden. Und schließlich dient das somatosensorisch-evozierte Potential (SEP) dazu, die sensorisch-aufsteigenden Leitungsfunktionen, angefangen von peripheren, sensorischen Nerven (N. medianus oder N. tibialis posterior) über die zentralen Afferenzen bis hin zum Kortex auf ihre Integrität hin zu überprüfen, so daß schon intraoperativ eventuelle Funktionseinbußen dieser Leitungsbahnen erfaßt werden können (Abb. 3).

Funktionseinbußen sind jedoch nicht nur aufgrund einer direkten Schädigung der Leitungsbahn zu erwarten. Vielmehr kann eine Funktionseinbuße auch pharmakologische Ursachen haben. Da speziell das sensorisch-evozierte Potential über mehrere Tausende von Synapsen rostralwärts zieht, um schließlich am Gyrus postcentralis als Antwortpotential abgeleitet zu werden, fällt bei einer Blockade in den sensorischen Afferenzen die Antwort auch geringer aus; es resultiert eine Impulsverringerng, die sich in einer Amplitudenminderung und/oder Latenzverlängerung

niederschlägt. Hierbei wird das frühe Antwortpotential, das sich im N₂₀-Peak widerspiegelt und als Generator den kortikalen Bereich aufweist (53), weniger durch Narkotika beeinflusst, so daß Amplitudenänderungen des N₂₀-Peaks ausbleiben bzw. eine Beeinträchtigung durch Narkosemittel nur gering ist. Dagegen wird der N₁₀₀-Peak, dessen Generator in den Assoziationszentren des Kortex zu suchen ist, in Abhängigkeit von dem Ausmaß einer Rezeptorbesetzung eine Amplitudenminderung erfahren. Gestützt wird diese Überlegung durch Untersuchungen von Hassler und Mitarbeiter (80), die bei stereotaktischen Operationen anhand von Reizversuchen intralaminärer Thalamuskern die Endigungen der dünnen marklosen, langsamleitenden C-Fasern des tractus spinothalamicus, im Grenzkern zwischen Mittelhirnhaube und Thalamus, dem Nucl. limitans, lokalisieren konnten. Denn bei Reizung des Nucl. limitans wurde vom Patienten ein schlecht lokalisierbares, sehr quälendes und unangenehmes bis alarmierendes Gefühl in der gegenüberliegenden Körperseite empfunden, das nicht zu ertragen war und dessen aufsteigende Fasern nicht nur ein Rindenfeld, sondern fast alle Assoziationsfelder einer Hemisphäre erfassen. Da sich in diesem Bereich und den anschließend vom Nucl. limitans zu den Stammganglien (äußeres Pallidumglied) weiterziehenden Fasern dichte Anreicherungen von Opioidbindestellen finden (81), wird nach Opioidgabe insbesondere das quälende und unangenehme bis alarmierende Gefühl von Schmerzen unterbunden. Es werden durch Opioidgabe alle Erregungen, die dieses Leitsystem benutzen, nicht nur um ein Vielfaches verspätet, sondern insbesondere in ihrer Intensität deutlich vermindert weitergeleitet. Die schnellleitenden, markhaltigen A δ -Fasern des Tractus spinothalamicus dagegen endigen in einem weiteren kleinen Kern, dem Nucl. ventro-caudalis-parvocellularis, der direkt zur hinteren Zentralwindung, dem Gyrus postcentralis projiziert (82). Über dieses schnelle, spinothalamische Leitsystem laufen die ersten Schmerzempfindungen und schlägt sich das sensorisch-evozierte Potential in Form der Generierung des frühen N₂₀-Peaks nieder.

Pharmakologische Hinweise

Erfolgt der Nachweis analgetischer Effekte von Pharmaka zu allererst am Tier mit Hilfe des Tail-flick-, hot-plate-, dem Writhing-Test oder der Skintwitch-Methode, so spielen sich die hierdurch ausgelösten nozizeptiven Reaktionen größtenteils auf spinaler Ebene ab. Bei Probanden und bei Patienten sind es jedoch supraspinale Prozesse, insbesondere die Bewertung des Reizes und die hierdurch ausgelöste psychische Verarbeitung, die eine bedeutsamere Rolle spielen, ob ein Analgetikum erfolgversprechend eingesetzt werden kann. Denn nur der Mensch ist in der Lage, seine Empfindungen zu verbalisieren, d.h. anzugeben, wie stark der Schmerz ist und wie erfolgreich das jeweilige Analgetikum in der Lage ist, diesen Schmerz zu unterdrücken. Hieraus ist zwanglos abzuleiten, daß jedes Analgetikum letztendlich seine Wirksamkeit am Patienten unter Beweis stellen

muß, bevor es erfolgreich eingesetzt werden kann. Die Schmerzintensität eines Patienten ist jedoch immer ein Einzelfall, da sie von dessen persönlichen Schmerzerfahrungen und dem sozialen Umfeld maßgeblich beeinflusst wird. Dabei stellt die Objektivierung einer Schmerzreduktion mit Hilfe der visuellen Analogskala nur ein ungefähres Maß der Effektivität dar. Genauere Meßmethoden liegen momentan nicht vor. Aus dem vorliegenden Datenmaterial kann jedoch abgeleitet werden, daß das somatosensorisch-evozierte Potential evtl. eine Methode darstellt, die Wirkeffektivität von Analgetika besser zu quantifizieren. Denn im somatosensorisch-evozierten Potential ist durch ein reines Hypnotikum wie Etomidat keine Amplitudenreduktion zu erreichen, hat Midazolam keine Auswirkungen auf den späten Peak (83), ist sowohl am wachen (46, 84) als auch am narkotisierten Individuum (83) (85) (86, 87) der Einsatz spezifisch wirkender Opioide durch eine Amplitudenreduktion charakterisiert und sind nach Lachgas (88) (89) und selbst nach einer Akupunktur Amplitudenminderungen beschrieben worden, wobei im letzten Fall die Freisetzung endogener Opioide (Endorphine, Enkephaline) diskutiert wird (48, 90).

Daß Opioide mit unterschiedlichem Wirkprofil (μ -, κ -Opioide) unterschiedliche Effekte im ereigniskorrelierten Potential bewirken, ist insofern verständlich, weil beide Gruppen eine unterschiedliche Präferenz von Bindestellen in verschiedenen Hirnarealen aufweisen. So sind die μ -Rezeptoren hauptsächlich in den multisynaptischen Leitungsbahnen der für Schmerzleitung und Schmerzidentifikation verantwortlichen tiefen Hirnschichten (Thalamus, periaquäduales Höhlengrau, limbisches System) nachzuweisen (92-95). κ -Rezeptoren dagegen finden sich hauptsächlich in den äußeren kortikalen Strukturen, von denen aus der neuronale Input zum Thalamus zentripetal beeinflusst wird (56, 94, 96, 97, 98, 99). Hierdurch läßt sich zu einem gewissen Teil erklären, warum μ -spezifische Liganden wie Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil und Morphin eine dosisproportionale Amplitudenminderung auslösen, während κ -Liganden wie Nalbuphin, Bremazocine und Tifluadom eine dosisproportionale Latenzverschiebung des späten Peaks verursachen (57, 67, 91).

Vergleicht man die Ergebnisse der verschiedenen Forschungsgruppen auf dem Gebiet der Algesiologie und des Neuromonitorings, so kommt man zu einer Übereinstimmung, wenn nicht im Detail, so doch in entscheidenden Punkten, die das Rationale für den Einsatz somatosensorisch-evozierter Potentiale im Rahmen der Anästhesie geben:

1. Von allen Modalitäten ist es allein das sensorisch-evozierte Potential, das mit der von Schmerzpatienten angegebenen Schmerzminderung nach Morphingabe eine enge Korrelation aufweist (100).
2. Beim wachen Patienten spiegelt der frühe Peak in sensorisch-evozierten Potentialen den Empfang der sensorischen Information und die Intensität des Reizes wider, während die späte Komponente

das vom Individuum empfundene Schmerzempfinden reflektiert.

3. Beim somatosensorisch-evozierten Potential des N. medianus kann im sowohl wachen als auch im narkotisierten Zustand die größte Amplitude im Vertexbereich und/oder von den Punkten C3' respektive C4', je nachdem, ob auf der linken oder rechten Seite gereizt wird, abgeleitet werden.
4. Durch Variationen der Reizintensität während der Narkose ändert sich nur die Amplitude, nicht aber die Latenz.
5. Die subjektive Schmerzskalierung im Wachzustand korreliert zuverlässig mit der Wellenamplitude im späten (< 100 ms) evozierten Potential. D.h., wenn das Schmerzempfinden ansteigt, nimmt auch die Amplitude der späten Komponente zu.
6. Die im somatosensorisch-evozierten Potential abgeleiteten Wellenstrukturen zeigen, trotz Unterschieden in Ableitungsort, Ableitungsmodus und den verschiedenen angewandten Reizmodalitäten (elektrischer Reiz, Laserreiz) sowohl im Wachzustand als auch bei Patienten in Narkose Ähnlichkeiten.
7. Bei einem gleichbleibenden hypnotischen Zustand beruht eine Amplitudenzunahme im evozierten Potential auf einer gesteigerten Afferenz nozizeptiver Impulse.
8. Evozierte Potentiale im Rahmen einer opioidbedingten Analgesie werden von subjektiven Faktoren weniger beeinträchtigt als verbale Schmerzangaben (101); sie sind somit um ein Vielfaches objektiver und können quantifiziert werden.

Summary: The hypnotic activity during anaesthesia can be monitored by means of the electroencephalogram either by using the native EEG or one of the descriptors being derived from the different frequency bands (alpha, beta, theta, delta). However, measurement of analgesia is not straight-forward, as cardiovascular parameters. Involuntary movements, stress hormone levels, sweating or lacrimation only serve as indirect indicators of insufficient analgesia.

During early use of evoked potentials (EPs) in pain measurement it has been noted that amplitudes in the EP closely correlate with increasing pain sensations, using either electrical or laser stimulation of the median nerve at the upper extremity, the forearm, the finger or the tooth pulp. As analgesics simultaneously attenuate respectively pain sensations and amplitude height, sensory EPs may provide a tool to measure the individual state of analgesia in patients during anaesthesia.

Proof of this hypothesis was brought forward by the effect of different μ -selective opioids (alfentanil, fentanyl and sufentanil) on the EP in a canine paradigm. All opioids depressed the late peak of the EP in a dose-related fashion which was reversible by naloxone, reflecting receptor specificity. In contrast, κ -selective opioids (nalbuphin, bremazocine and tifluadom) predominantly induced a dose-related increase of latency

of amplitude of the EP. As these effects could only be reversed by a κ -specific antagonist, differences of results are discussed in the light of different opioid receptor distribution in the various CNS structures being related in the mediation of pain.

Clinical data seem to corroborate the close interrelation of increase in noxious sensory nervous afferents and amplitude height of the late (> 100 ms) EP, both during intubation and traction at the mesenterium, with a simultaneous increase in cardiovascular parameters.

Routine measurement of somatosensory EPs in the clinical setting is increasingly used in vascular surgery in order to monitor the nervous tissue at risk. Such a device may be useful similar to the assessment of muscle relaxation. By "twitching the brain", EPs reflect the degree of receptor occupancy along the sensory tract within areas of the nervous system responsible to convey painful sensations.

Keywords:

**Evoked potentials, somatosensory;
Analgesia;
Narcotics;
Anaesthesia.**

Literatur

1. Wolff, B.B.: The role of laboratory pain induction methods in the systemic study of human pain. *Acupunct Electro-Therapeut Res Int*, (1977), 2: 271-305
2. Melzack, R.: Pain measurement and assessment. (1983), New York: Raven
3. Rampil, I., P. Mason, and H. Singh: Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures of the brain. *Anesthesiology*, (1993), 78: 707-712
4. Hill, H.F., et al.: Steady-state infusions of opioids in humans. II. Concentration-effect relationships and therapeutic margins. *Pain*, (1990), 43: 69-79
5. Koella, W.P.: Vigilanz- ihre Regulation und die Rolle der Neurotransmittersysteme. In: *Hirnorganische Psychosyn-drome im Alter - Konzepte und Modelle für die pharmakotherapeutische Forschung*, D. Bente, C. Coper, and S. Kanowski, Editors. (1982), Springer: Berlin, Heidelberg, New York. 199-219
6. Bente, D.: Vigilanzregulation, hirnorganisches Psychosyndrom und Alterserkrankungen. In: *Hirnorganische Psychosyn-drome im Alter*, D. Bente, H. Cooper, and S. Conowski, Editors. (1982), Springer: Berlin, Heidelberg, New York. 63
7. Levy, W.J.: Intraoperative EEG patterns: Implications for EEG monitoring. *Anesthesiology*, (1984), 60: 430-434
8. Freye, E.: Cerebral Monitoring in the Operating Room and the Intensive Care Unit. (1990), Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic Publishers. 1-196
9. Schwilden, H., Stoeckel, H.: Untersuchungen über verschiedene EEG-Parameter als Indikatoren des Narkosezustands. *Anästhesiologie Intensivther Notfallmed*, (1980), 15: 279-286
10. Freye, E., Fournell, A.: Postoperative Demaskierung einer überhängenden Vigilanzminderung nach Midazolam-einleitung durch den Antagonisten Flumazenil (Ro 15-1788). *Anaesthesist*, (1988), 37: 162-166
11. Wilder-Smith, O.H.G., Hagon, A., Tassonyi, E.: EEG arousal during laryngoscopy and intubation: comparison of thiopentone or propofol supplemented with nitrous oxide. *Br J Anaesth*, (1995), 75: 441-446
12. Viselis, R.A., et al.: The effects of midazolam on the EEG during sedation of critically ill patients. *Anaesthesia*, (1993), 48: 463-470
13. White, P.F., et al.: Clinical study of the optical isomers of ketamine. *Anesthesiology*, (1979), 51: S 33
14. Freye, E., et al.: Interaktion von S(+)-Ketamin mit Opiatrezeptoren - Effekte auf EEG, evoziertes Potential und Atmung am wachen Hund. *Anaesthesist*, (1994), 43(Suppl. 2): S52-S58.
15. Bovill, J.G., et al.: Electroencephalographic effects of sufentanil anaesthesia in man. *Br J Anaesth*, (1982), 54: 45-52
16. Bovill, J.G., et al.: Influence of high-dose alfentanil in anaesthesia on the electroencephalogram: Correlation with plasma concentrations. *Br J Anaesth*, (1983), 55: 199S-209S
17. Freye, E.: EEG und Evozierte Potentiale (EP) in der Anästhesie. In: *Neue Technologien in Infusionstherapie und Monitoring*, A. Doenicke and J. Kilian, Editors. (1990), B. Braun AG: Melsungen. 24-44
18. Pichlmayr, L. and U. Lips: EEG monitoring in anaesthesiology and intensive care. *Neuropsychobiology*, (1983), 10: 239-248
19. Scott, J.C., Ponganis, K.V., Stanski, D.R.: EEG quantification of narcotic effect: The comparative pharmacodynamics of fentanyl and alfentanil. *Anesthesiology*, (1985), 62: 234-241
20. Bowdle, T.A. and R.J. Ward: Induction of anesthesia with small doses of sufentanil or fentanyl: Dose versus EEG response, speed of onset, and thiopental requirement. *Anesthesiology*, (1989), 70: 26-30
21. Wilder-Smith, O.H.G., Freye, E.: Arousal due to laryngoscopy and intubation during cardiac anaesthesia with sufentanil or fentanyl: Cardiovascular and EEG effects. In: *11th World Congress of Anaesthesiologists*. (1996), Sydney/Australien: World Federation of Societies of Anaesthesiologists. 225
22. Kearse, L., et al.: Bispectral analysis of EEG may predict anesthetic depth during narcotic induction. *Anesthesiology*, (1991), 75: A175
23. Vernon, J., et al.: EEG bispectrum predicts movement at incision during isoflurane or propofol anesthesia. *Anesthesiology*, (1992), 77: A502
24. Sebel, P.S., et al.: EEG bispectrum predicts movement during thiopental/isoflurane anesthesia. *J Clin Monit*, (1995), 11: 83-91
25. Flashion, R., Sebel, P., Sigl, J.: Bispectral analysis of the EEG for monitoring hypnotic effects of propofol and propofol/alfentanil. *Anesthesiology*, (1995), 83: A506
26. Sakai, T., Mi, W.D., Matsuki, A.: Bispectral index of EEG does not predict hemodynamic responses to intubation under propofol or propofol/fentanyl induction of anesthesia. *Anesthesiology*, (1997), 87(3A): A498
27. Kochs, E., et al.: Surgical stimulation induces changes in brain electrical activity during isoflurane/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*, (1994), 80(1026-1034)
28. Landfield, P.W., et al.: Hippocampal cell death. *Science*, (1996), 272: p. 1249-1251
29. Reynold, M.L.; Fitzgerald, M.: Long-term sensory hyperinnervation following neonatal skin wounds. *J Comp Neurol*, (1995), 9: 89-95
30. Plotsky, P.M.; Meaney, M.J.: Early postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF), mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Mol Brain Res*, (1993), 18: 195-200
31. Taddio, A., et al.: Effect of neonatal circumcision on pain responses during vaccination of boys. *Lancet*, (1995), 345: 291-292

Klinische Anästhesie

32. *Caspi, A., et al.*: Temperamental origins of child and adolescent behavior problems: from age three to age fifteen. *Child Develop*, (1995). 66: 55-68
33. *Thornton, C., et al.*: Effects of halothane or enflurane with controlled ventilation on auditory evoked potentials. *Br J Anaesth*, (1984). 56: 315
34. *Thornton, C., et al.*: The effect of diprivan on the auditory evoked response. In: VII. Congress of Anaesthesiology, H. Bergmann, H. Kramar, and K. Steinbereithner, Editors. (1986), Wilhelm Maudrich: Wien, München, Bern. 201
35. *Bromm, B. and E. Scharein*: Cerebral responses in man evoked by electrical and mechanical stimuli. *Neurosci Lett*, (1979). Supplement 3: 257
36. *Bromm, N.B., Herrmann W.M., Scharein, E.*: Zwei effektive Analgetika im Wirkungsvergleich. *Fortschr Med*, (1989). 17: 385-389
37. *Pinto-Martin, J.A., et al.*: Cranial ultrasound prediction of disabling and nondisabling cerebral palsy at age two in a low birth weight population. *Pediatrics*, (1995). 95: 249-254
38. *Chapmann, C.R., Chen, A.C.N., Harkins, S.W.*: Brain evoked potentials as correlates of laboratory pain: A review and perspective, in *Advances in Pain Research and Therapy*, J.J. Bonica, J.C. Liebeskind, and D.G. Albe-Fessard, Editors. (1979), Raven Press: New York. 791-803
39. *Keidel, W.D.*: Is pain measurable? In: *Pain*, R. Janzen, et al., Editors. (1971), Thieme: Stuttgart, London
40. *Kubicki, S., Stölzel, R., Haas, R.*: Auslöschung des Fentanyl-Effektes durch Pentazocine im EEG und somatosensorisch evozierten Potential. In: *Postoperative Schmerzbehandlung*, W.F. Henschel, Editor. (1972), Schattauer: Stuttgart-New York. 103-110
41. *Rohdewald, P., et al.*: Quantifizierung der Dämpfung in der Schmerzempfindung mit Hilfe evozierter Potentiale nach Gabe schwacher Analgetika. *Z EEG-EMG*, (1980). 11: 199-204
42. *Freye, E.*: Somatosensorisch evozierte Potentiale (SEP) zur Algesiometrie. In: *Alfentanil - Ein neues, ultrakurzwirkendes Opioid*, M. Zindler and E. Hartung, Editors. (1985), Urban & Schwarzenberg: München-Wien-Baltimore. 17-23
43. *Rohdewald, P., et al.*: Changes in cortical evoked potentials as correlates of the efficacy of weak analgesics. *Pain*, (1982). 12: 329-341
44. *Carmon, A., Mor, J., Goldberg, J.*: Evoked cerebral responses to noxious thermal stimuli in humans. *Exp Brain Res*, (1976). 25: 103-112
45. *Johnston, C.C., et al.*: Developmental changes in pain expression in preterm, full-term, two- and four-month-old children. *Pain*, (1993). 52: 201-208
46. *Chapmann, C.R., et al.*: Profiles of opioid analgesia in humans after intravenous bolus administration: alfentanil, fentanyl and morphine compared on experimental pain. *Pain*, (1990). 43: 47-55
47. *Cook, A.J., et al.*: Dynamic receptive field plasticity in the rat spinal cord dorsal horn following C-primary afferent input. *Nature*, (1987). 325: 151-153
48. *Chapmann, C.R., et al.*: Event-related potential correlates of analgesia; comparison of fentanyl, acupuncture and nitrous oxide. *Pain*, (1982). 14: 327-337
49. *Anand, K.J.S., Craig, D.*: New perspectives on the definition of pain. *Pain*, (1966). 67: 3-6
50. *Mc Pherson, R.W., et al.*: Effects of enflurane, isoflurane and nitrous oxide on somatosensory evoked potentials during fentanyl anaesthesia. *Anesthesiology*, (1985). 62: 626-633
51. *Meaney, M.J., et al.*: Postnatal development and environmental regulation of hippocampal glucocorticoid and mineralocorticoid receptors in the rat. *Dev Brain Res*, (1988). 43: 158-162
52. *Freye, E., Hartung, E., Schenk, G.K.*: Somatosensory-evoked potentials during block of surgical stimulation with propofol. *Br J Anaesth*, (1989). 63: 357-359
53. *Grundy, B.L.*: Evoked potential monitoring. In: *Monitoring in Anesthesia and Critical Care Medicine*, C.D. Blitt, Editor. (1985), Churchill Livingstone: New York. 345-411
54. *Fitzgerald, M.*: Neurobiology of fetal and neonatal pain. In: *The textbook of pain*, P.D. Wall and R. Melzack, Editors. (1994), Churchill Livingstone: Edinburgh. 153-163
55. *Anand, K.J.S.*: Analgesia and sedation in ventilated neonates. *Neon Resp Dis*, (1995). 5: 1-10
56. *Römer, D., et al.*: Bremazocine: A potent, long-acting opiate kappa-agonist. *Life Sci*, (1980). 27: 971-978
57. *Freye, E., Hartung, E., Schenk, G.K.*: Bremazocine: An opiate which induces sedation and analgesia but no respiratory depression. *Anesth Analg*, (1983). 62: 483-488
58. *Schaal, M., Freye, E., Windelschmidt, A.*: Tifluadom, ein Benzodiazepin mit opioidartigem Wirkcharakter: Eine Untersuchung zum zentralen Wirkmechanismus an wachen Hunden. *Z EEG-EMG*, (1986). 17: 27-31
59. *Merz, H., et al.*: Structure-activity relationships in narcotic antagonists with N-furylmethyl substituents. In: *Narcotic Antagonists*. *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, M.C. Braude, et al., Editors. (1974), Raven: New York. 91-107
60. *Dawson, G.E.*: A summation technique for the detection of small evoked potentials. *Electroencephalog Clin Neurophysiol*, (1954). 6: 65
61. *Jasper, H.H.*: The ten twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, (1958). 10: 371-3875
62. *Zernikow, B., et al.*: Cerebral autoregulation of preterm neonates - a non-linear control system. *Arch Dis Child*, (1994). 70(F166-F173)
63. *Freye, E., Hartung, E., Schenk, G.K.*: Tifluadom (KC-5103) induces suppression and latency changes of somatosensory-evoked potentials which are reversed by opioid antagonists. *Life Sci*, (1983). 33: 537-540
64. *Magnan, J., et al.*: The binding spectrum of narcotic analgesic drugs with different agonist and antagonist properties. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, (1982). 319: 197-205
65. *Wood, P.L.*: K Agonists Analgesics: Evidence for μ_2 and delta opioid receptor antagonism. *Drug Dev Res*, (1984). 4: 429-435
66. *Schmidt, W.K., et al.*: Nalbuphine. *Drug Alcohol Depend*, (1985). 14: 339-362
67. *Freye, E., Boeck, A., Ciramelli, F.*: The benzodiazepine (+)tifluadom (KC-6128) and not its optical isomer (KC-5911) induces opioid kappa-receptor related EEG power spectra and evoked potential changes. *Pharmacology*, (1986). 33: 241-248
68. *Freye, E., Neruda, B., Wilder-Smith, O.*: Studies on the abstinence-like overshoot following reversal of the potent 19-isoamyl derivative of etorphine with naloxone - a comparison with the opioids fentanyl and alfentanil. *Drug Res*, (1997). 47(I)
69. *Freye, E., Buhl, R., Schenk, G.K.*: Somatosensory-evoked potentials (SEP) are effected differently by mu- and kappa-selective opioids in the dog. *Funct Neurol*, (1987). 2: 281-292
70. *Schäffer, J., et al.*: Nalbuphin und Tramadol zur postoperativen Schmerzbehandlung bei Kindern. *Anaesthesist*, (1986). 35: 408-413
71. *Freye, E., Hartung, E., Chariat, H.*: Nalbuphin antagonisiert EEG-Veränderungen und hebt die Beeinträchtigung der CO₂-Antwortkurve nach Fentanyl-Narkose auf. In: *Nalbuphin - ein neues Therapiekonzept in der postoperativen Phase*, R. Dudziak, Editor. (1984), Perimed: Erlangen. 44-60
72. *Freye, E., Hartung, E., Segeth, M.*: Nalbuphine reverses fentanyl-related EEG changes in man. *Acta Anaesth Belg*, (1984). 35: 25-36

73. *Magruder, M.R., DeLaney, R.D., DiFazio, C.A.*: Reversal of narcotic-induced respiratory depression with nalbuphine hydrochloride. *Anesthesiol Rev*, (1982). 9: 34-37
74. *Freye, E., Buhl, R.*: Somatosensory-evoked potentials for the evaluation of analgesic properties of nalbuphine in man. *Anesth Analg*, (1986). 65: 551
75. *Freye, E., Hartung, E.*: Kardiovaskuläre und zentralnervöse Effekte unter Fentanyl versus Sufentanil bei der Intubation herzchirurgischer Patienten. *Anästhesie Aktuell*, (1993). 9: 3-14
76. *Freye, E., Hartung, E., Buhl, R.*: Alfentanil als letzte Dosis (on-top) in der Neuroleptanalgesie mit Fentanyl. *Anaesthesist*, (1986). 35: 231-237
77. *Mihic, S., et al.*: Sites of alcohol and volatile anaesthetics on GABA_A and glycine receptors. *Nature*, (1997). 389: 385-389
78. *Downie, D.L., et al.*: Effects of inhalational general anaesthetics on native glycine receptors in rat medullary neurones and recombinant receptors in *Xenopus* oocytes. *Br J Pharmacol*, (1996). 118: 493-502
79. *Harrison, N.L., et al.*: Positive modulation of human gamma-aminobutyric acid type A and glycine receptors by the inhalation anaesthetic isoflurane. *Mol Pharmacol*, (1993). 44: 628-632
80. *Hassler, R.*: Über die antagonistischen Systeme der Schmerzempfindung und des Schmerzgefühls im peripheren und zentralen Nervensystem. In: Pentazocin im Spiegel der Entwöhnung, S. Kubicki and G.A. Neuhaus, Editors. (1976), Springer: Berlin, Heidelberg, New York. 1-17
81. *Kuhar, M.J., Pert, C.B., Snyder, S.H.*: Regional distribution of opiate receptor binding in monkey and human brain. *Nature*, (1973). 245: 447-450
82. *Hassler, R.*: Wechselwirkungen zwischen dem System der schnellen Schmerzempfindung und dem des langsamen, nachhaltigen Schmerzgefühl. *Arch Klin Chir*, (1976). 342: 47
83. *Kohrt, A., et al.*: Effects of etomidate, midazolam, and thio-pental on median nerve somatosensory evoked potentials and the additive effects of fentanyl and nitrous oxide. *Anesth Analg*, (1988). 67: 435-441
84. *Grunau, R.V.E., et al.*: Early pain experience, child and family factors as precursors of somatization: a prospective study of extremely premature and fullterm children. *Pain*, (1994). 56: 353-359
85. *Sebel, P.S., De Brujin, N., Neville, W.K.*: Median nerve somatosensory evoked potentials during anesthesia with sufentanil or fentanyl. *Anesthesiology*, (1988). 69(A312)
86. *Low, J.A., et al.*: Hypotension and hypoxemia in the pre-term newborn during the four days following delivery identifies infants at risk of echosonographically demonstrable cerebral lesions. *Clin Invest Med*, (1992). 15: 60-65
87. *Anand, K.J.S.*: Relationships between stress responses and clinical outcome in newborns, infants, and children. *Crit Care Med*, (1993). 21: S358-S359
88. *Chapman, C.R., Benedetti, C.*: Nitrous oxide effects on cerebral evoked potentials to pain: partial reversal with a narcotic antagonists. *Anesthesiology*, (1979). 51: 135-138
89. *Jacobson, B., et al.*: Perinatal origin of adult self-destructive behavior. *Acta psychiat Scand*, (1987). 76: 364-371
90. *Anand, K.J.S. and P.J. McGrath*: Future directions. In: *Pain in neonates*, K.J.S. Anand and P.J. McGrath, Editors. (1993), Elsevier: Amsterdam. 321-333
91. *Freye, E., Buhl, R., Ciaramelli, F.*: Somatosensory-evoked potentials as predictors of the analgesic efficacy of nalbuphine, a mixed narcotic analgesic. *Pain Clin*, (1987). 1: 225-231
92. *Czlonkowski, A., et al.*: Opioid receptor binding in human spinal cord. *Brain Res*, (1983). 267: 392-396
93. *Goodman, R.R., et al.*: Differentiation of delta and mu opiate receptor localization by light microscopic autoradiography. *Proc Natl Acad Sci USA*, (1980). 77: 6239-6243
94. *Wood, P.L.*: Multiple opiate receptors: Support for unique mu, delta and kappa sites. *Neuropharmacology*, (1982). 21: 487-497
95. *Maurer, R., et al.*: Multiple opiate receptors in human brain. *Life Sci*, (1983). 17: 231-234
96. *Foot, R.W., Maurer, R.*: Autoradiographic localization of opiate kappa-receptors in the guinea pig brain. *Eur J Pharmacol*, (1982). 85: 99-103
97. *Souza, E.B., Schmidt, W.K., Kuhar, M.J.*: Nalbuphine: an autoradiographic opioid receptor binding profile in the central nervous system on an agonist/antagonist analgesic. *J Pharmacol Expt Ther*, (1987). 244: 391-402
98. *Goodman, R.R., Snyder, S.H.*: Autoradiographic localization of kappa opiate receptors to deep layers of the cerebral cortex may explain unique sedative and analgesic effects. *Life Sci*, (1982). 31: 1291-1294
99. *Della Bella, D., Casacci, F., Sassi, A.*: Opiate receptors: Different ligand affinity in various brain regions. *Adv Biochem Psychopharmacol*, (1978). 18: 271-277.
100. *Lorenz, J., Beck, H., Bromm, B.*: Cognitive performance, moderate and experimental pain before and during morphine-induced analgesia in patients with chronic non-malignant pain. *Pain*, (1997). 73: 369-375
101. *Buchsbaum, M.S., Davis, G.C., Bunney, W.E.*: Naloxone alters pain perception and somatosensory evoked potentials in normal subjects. *Nature*, (1977). 270: 620-622.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Enno Freye
Hamannstraße 37
D-40882 Ratingen.