Charité Centrum für Anästhesiologie, OP-Management und Intensivmedizin
Klinik für Anästhesiologie m. S. operative Intensivmedizin
Campus Charité Mitte / Campus Virchow Klinikum
Direktorin: Prof. Dr. med. C. Spies

Habilitationsschrift

Untersuchung der Wirkmechanismen von Anästhetika im Rückenmark des Menschen durch evozierte spinale Muskelantworten

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Anästhesiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

vorgelegt von

Dr. med. Jan H. Baars
geboren am 22.September 1972
in Leiden, Holland

Eingereicht: Mai 2010

Dekanin: Frau Prof. A. Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. J. Schüttler; Erlangen

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. K. Unertl; Tübingen

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 4

1.1 Klinischer Hintergrund 4

1.2 Das Rückenmark als Effektorgan zur Vermittlung von Immobilität 4

1.3 Molekulare Zielstrukturen für die Vermittlung von Immobilität durch Anästhetika im Rückenmark 6

1.4 Fragestellungen 9

1.5 Verwendete elektrophysiologische Methoden: 10

2 Originalarbeiten mit der Zusammenfassung der Ergebnisse 17

2.1 Unterdrückung des H-Reflexes durch Propofol beim Menschen: eine quantitative Analyse 17

2.2 Die Unterdrückung spinaler F-Wellen durch Propofol eignet sich nicht zur Vorhersage motorischer Immobilität gegenüber schmerzhafter Stimulation 19

2.3 Die Unterdrückung spinaler F-Wellen durch Sevofluran eignet sich nicht zur Vorhersage motorischer Immobilität gegenüber schmerzhafter Stimulation 21

2.4 Die Unterdrückung des H-Reflexes durch Propofol und Sevofluran ist abhängig von der Reflexgröße 23

2.5 Propofol erhöht die präsynaptische Inhibition von Ia-Fasern im intakten Rückenmark des Menschen 26

2.6 Prä- und postsynaptische Effekte der Anästhetika Sevofluran und Lachgas am menschlichen Rückenmark 28

2.7 Der Einfluss von Sevofluran und Propofol auf einen nozizeptiven Flexorreflex und den H-Reflex 30

3 Diskussion 32

3.1 H-Reflex, F-Welle und RIII-Reflex als Maß spinaler Erregbarkeit unter Anästhesie 32

3.2 Größenabhängige Empfindlichkeit von Motoneuronen gegenüber Anästhetika 33

3.3 Differenzierung spinaler oder supraspinaler Effekte der Anästhetika auf H-Reflex und F-Welle 34

3.4 Anteile von prä- und postsynaptischen Mechanismen an der Gesamthemmung der motoneuronalen Erregbarkeit 35

3.5 Mögliche molekulare Zielstrukturen der untersuchten Anästhetika im Rückenmark 36

3.6 Differenzierung zwischen Effekten auf das Vorderhorn und Hinterhorn 37

3.7 Klinische Eignung zur Vorhersage der Immobilität 38

4 Zusammenfassung 39

5 Literaturverzeichnis 41

6 Danksagung 50

7 Erklärung nach § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité 51

Abkürzungsverzeichnis

AMPA	α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure
ASA	American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispektralindex
CO_2	Kohlenstoffdioxid
EEG	Elektroenzephalogramm
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
H_{max}	Maximale H-Welle
H-Reflex	Hoffmann-Reflex
Hslp	Lineare Regression zum Anstieg der H-Welle
Hz	Hertz
kHz	Kilohertz
M.	Musculus
MAC	minimale alveoläre Konzentration
mg/l	Milligramm pro Liter
M_{max}	Maximale M-Welle
ms	Millisekunde
MW	Arithmetischer Mittelwert
N.	Nervus
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
SF	Standardfehler
s	Sekunde
Vol%	Volumenprozent

1 Einleitung

1.1 Klinischer Hintergrund

Jährlich werden allein in Deutschland zwölf Millionen operative Eingriffe durchgeführt. Um dem chirurgischen Partner ein sicheres Arbeiten zu ermöglichen, ist es zwingend notwendig, dass der narkotisierte Patient keine störenden Eigenbewegungen durchführt, die den Operateur behindern könnten.
Motorische Reaktionen auf Schmerzreize können bei einer klinisch üblichen Narkose, bestehend aus einem Hypnotikum und einem Opioid, auch Hinweise auf unzureichende Blockade der Schmerzperzeption liefern. So sinkt das Auftreten motorischer Reaktionen mit dem Anstieg der Opiatdosis (Guignard *et al.*, 2000;Singh *et al.*, 1999). Ergebnisse neuerer Untersuchungen unterstreichen die Relevanz einer adäquaten Analgesie sowohl während der Narkose als auch in der postoperativen Phase, um die Chronifizierung postoperativer Schmerzen zu mindern. Die Überwachung der Immobilität dient also nicht nur dem Ziel, ein ungestörtes chirurgisches Arbeiten zu erlauben, sondern möglicherweise auch eine ausreichende Analgesie zu gewährleisten.
Chirurgische Immobilität, also die Unterdrückung motorischer Reaktionen auf Schmerzreize, ist neben Analgesie, Amnesie, Hypnose und Kreislaufstabilität eine wesentliche Komponente der Narkose (Prys-Roberts, 1987). Immobilität hat eine Sonderstellung, da durch sie die Potenz eines Anästhetikums definiert wird. Der MAC-Wert, der diese Potenz beschreibt, ist die alveoläre Konzentration eines volatilen Anästhetikums, bei der von 50% der Patienten eine motorische Reaktion auf einen Schmerzreiz (Hautschnitt) in Form einer ungerichteten Bewegung unterdrückt wird (Eger *et al.*, 1965). Obwohl dieser auf Populationsuntersuchungen basierende Wert für verschiedene Anästhetika in unterschiedlichen Altersgruppen bestimmt wird, erlaubt er nur eine sehr unpräzise Einschätzung der Wahrscheinlichkeit, dass der individuelle Patient eine motorische Reaktion auf einen Hautschnitt zeigt. Bis heute gibt es kein valides Verfahren, mit dem sich chirurgische Immobilität, die nicht durch eine vollständige neuromuskuläre Blockade durch Muskelrelaxanzien erreicht wurde, zuverlässig voraussagen ließe.

1.2 Das Rückenmark als Effektorgan zur Vermittlung von Immobilität

Beobachtungen, dass das Ausbleiben motorischer Reaktionen auf Schmerzreize nicht mit Veränderungen der EEG Aktivität einhergeht (Rampil & Laster, 1992), generierte die Hypothese, dass die Unterdrückung motorischer Reaktionen auf Schmerzreize im Gegensatz zu Hypnose und Amnesie nicht im Prosencephalon, sondern überwiegend auf spinaler Ebene vermittelt wird. Erste wegweisende Untersuchungen wurden an Ziegen vorgenommen, bei denen das Gehirn aufgrund fehlender Vertebralarterien leicht isoliert perfundiert werden kann. In diesen Experimenten zeigte sich, dass zur Unterdrückung einer motorischen Reaktion auf einen Schmerzreiz die zerebrale Anästhetikakonzentration deutlich reduziert werden kann, wenn zugleich auch das Rückenmark mit dem Anästhetikum perfundiert wird. So beträgt der MAC-Wert für Isofluran bei Ganzkörperapplikation (Rückenmark und Gehirn) des Anästhetikums 1,2 Vol%, und erhöht sich auf fast 3% bei isolierter Hirnapplikation (Antognini & Schwartz, 1993). Bei Halothan ist diese Differenz noch deutlicher (Borges & Antognini, 1994). Dabei ergibt sich ein MAC-Wert von 0.9 Vol%

unter Kontrollbedingungen und 3.5 Vol% bei isolierter Hirnapplikation des Anästhetikums. Parallel zu den Untersuchungen an Ziegen zeigte sich an Ratten, dass weder eine Dezerebration**,** noch eine hohe Spinalisierung zu einer Änderung des MAC-Wertes führten (Rampil *et al.*, 1993;Rampil, 1994). Elektrophysiologische Messungen bei Ratten (Rampil & King, 1996) und auch Menschen (Zhou *et al.*, 1998) zeigten, dass das Ausbleiben motorischer Reaktionen auf Schmerzreize mit der Unterdrückung motoneuronaler Erregbarkeit korrelierte. Die motoneuronale Erregbarkeit wurde in diesen Untersuchungen durch so genannte F-Wellen, die durch rekurrente Erregungen der Motoneurone induziert werden (siehe Methoden), ermittelt. Diese vergleichbaren Ergebnisse, die bei verschiedenen Spezies und unter Anwendung unterschiedlicher experimenteller Methoden gewonnen wurden, legen den Schluss nahe, dass die Unterdrückung motorischer Reaktionen auf Schmerzreize durch volatile Anästhetika weitgehend auf Ebene des Rückenmarks vermittelt wird. Dieser Effekt scheint zumindest für volatile Anästhetika nur zu einem geringen Teil von kortikalen oder bulbären Effekten beeinflusst zu werden. Supraspinale Effekte variieren etwas in Abhängigkeit von dem Anästhetikum. Bei intravenösen Anästhetika wird Immobilität jedoch vornehmlich über supraspinale Einflüsse vermittelt, die insbesondere für Thiopental nachgewiesen wurden (Antognini *et al.*, 2002;Devor & Zalkind, 2001;Stabernack *et al.*, 2005) und für Propofol diskutiert werden.

1.2.1 Differenzierung zwischen Hinterhorn- und Vorderhorneffekten

Die Empfindlichkeit gegenüber volatilen Anästhetika erscheint für unterschiedliche funktionelle Schaltkreise, die sich in unterschiedlichen anatomischen Strukturen des Rückenmarks befinden, nicht gleich zu sein. Seit langem werden Neurone im Hinterhorn als Hauptwirkort der Anästhetika (Halothan, Lachgas) im Rückenmark angesehen (de Jong *et al.*, 1969). Auch jüngere in vivo Untersuchungen bestätigen, dass Konzentrationen volatiler Anästhetika, die zu einer Unterdrückung von schmerzevozierter Bewegung führen, dämpfende Effekte auf die Aktivität sensorischer und nozizeptiver Hinterhornneurone haben (Antognini & Carstens, 1999;Jinks *et al.*, 2003;Mitsuyo *et al.*, 2006). Gleiches wird auch für das intravenöse Anästhetikum Propofol beschrieben (Kim *et al.*, 2007;Uchida *et al.*, 1995) Es gibt Hinweise, dass Effekte auch teilweise indirekt durch supraspinale Einflüsse vermittelt werden (Jinks *et al.*, 1999). Die hemmenden Effekte auf Hinterhornneurone fallen im Vergleich zu den Effekten auf Vorderhornneurone deutlich geringer aus. Kim und Kollegen (Kim *et al.*, 2007) untersuchten an Ratten neuronale Antworten auf nozizeptive Reize im Vorderhorn und Hinterhorn des lumbalen Rückenmarks. Dabei zeigte sich bei einer Konzentrationserhöhung von 0.8 auf 1.2 des MAC-Wertes von Halothan oder Isofluran keine Änderung der Hinterhornaktivität, wohingegen die Voderhornaktivität um ca 50% reduziert wurde. Auch bei Propofol ergibt sich unter Anwendung einer ähnlichen Methode eine Unterdrückung der Vorderhornaktivität in ähnlicher Größenordnung (Kungys *et al.*, 2009). Diese Unterdrückung der Vorderhornaktivität durch Propofol fällt jedoch im direkten Vergleich mit dem volatilen Anästhetikum Isofluran deutlich geringer aus. In den oben genannten Studien wurden zur gleichzeitigen Bestimmung neuronaler Vorder- und Hinterhornaktivität die Feuerraten einzelner Neurone in diesen Bereichen während eines nozizeptiven Stimulus bestimmt. Es ist jedoch denkbar, dass durch eine anästhetikabedingte Modulation der Transmitterfreisetzung die Weiterleitung des nozizeptiven Reizes auf Vorderhornneurone innerhalb des Hinterhorns blockiert wird, ohne dass es zu einer Reduktion der Feuerraten von Hinterhornneuronen kommt. Aus diesem Grund haben Jinks und Kollegen eine Methode genutzt, mit der sich Vorderhornneurone und

dadurch Bewegungen unabhängig von einer Aktivierung von Hinterhornneuronen evozieren lassen (Jinks *et al.*, 2008). Durch Mikrostimulation einer motorischen Region im Mesencephalon werden nach synaptischer Verschaltung in der ventromedialen Medulla sogenannte „pattern generators“ im Vorderhorn des Rückemarks aktiviert. Diese Aktivierung wird durch rhythmische Schreitbewegungen aller Extremitäten sichtbar. Frequenz und Kraft dieser Bewegungen nehmen dosisabhängig mit einer Steigerung der Konzentration volatiler Anästhetika ab, bis es bei Konzentrationen, die den MAC-Wert um 10-20% überschreiten, zu einem Sistieren der Bewegungen kommt. Diese Ergebnisse verdeutlichen eindrucksvoll, dass volatile Anästhetika in Konzentrationen, die Immobilität induzieren, die Erregbarkeit neuronaler motorischer Schaltkreise im Vorderhorn des Rückenmarks direkt ohne Beteiligung von Hinterhornneuronen unterdrücken. Es liegt nahe zu vermuten, dass ein solcher Mechanismus maßgeblich bei der Vermittlung von Immobilität durch volatile Anästhetika beteiligt ist. Ungeklärt ist, inwieweit dieser Mechanismus auch für andere, insbesondere intravenöse Anästhetika oder Lachgas, eine Rolle spielt.

1.2.2 Effekte auf spinale Motoneurone

Motoneurone integrieren die Informationen aus den motorischen Schaltkreisen und bilden die Endstrecke einer motorischen Reaktion. In dieser Funktion könnten diese entscheidend bei der Vermittlung von Immobilität beteiligt sein. Anästhetikaeffekte auf spinale Motoneurone wurden insbesondere von der Arbeitsgruppe um J. Kendig detailliert *in vitro* an isolierten embryonalen Rückenmark-Präparaten untersucht (Kendig, 2002). Volatile Anästhetika (Kendig, 2002;Savola *et al.*, 1991) und Ethanol (Wong *et al.*, 1997) reduzieren nach Hinterwurzelstimulation die motoneuronale Erregbarkeit. In spinalen Schnittpräparaten lassen sich direkte postsynaptische Effekte auf das Motoneuron von präsynaptischen Effekten auf primäre Afferenzen und Interneurone getrennt untersuchen. In diesen Präparationen reduzieren sowohl Ethanol (Wang *et al.*, 1999) als auch volatile Anästhetika (Cheng & Kendig, 2000) glutamatinduzierte exzitatorische Ströme an Motoneuronen; ein Indiz, dass diese Substanzen direkt die Erregbarkeit von Motoneuronen reduzieren können. Neben der *postsynaptischen* Hemmung exzitatorischer Ströme, die über AMPA- und NMDA-Rezeptoren vermittelt werden (Cheng & Kendig, 2000), kommt es in Anwesenheit des volatilen Anästhetikums Enfluran auch zu einer *präsynaptischen* Hemmung glutamaterger Transmitterfreisetzung (Cheng & Kendig, 2003). Welchen relativen Anteil prä- bzw. postsynaptische Effekte an der Reduktion motoneuronaler Erregbarkeit spielen, bleibt offen.
Direkte Anästhetikaeffekte am Motoneuron beschränken sich nicht auf die Reduktion von exzitatorischen Einflüssen, sondern können auch eine Verstärkung von inhibitorischen Einflüssen bewirken. So steigern Anästhetika die Wirkung der inhibitorischen Neurotransmitter Glycin und GABA über eine Wechselwirkung mit an Glycin- bzw. GABA-Rezeptoren gebundenen Chloridkanälen.

1.3 Molekulare Zielstrukturen für die Vermittlung von Immobilität durch Anästhetika im Rückenmark

1.3.1 Propofol und Etomidat

Die Unterdrückung von spontanen oder stimulus-induzierten Bewegungen durch Anästhetika wird zum großen Teil über eine Reduktion neuronaler Erregbarkeit im Rückenmark vermittelt. Es bestehen eindeutige Hinweise, dass die intravenösen Anästhetika Propofol und auch Etomidat ihre immobilisierende Wirkung über

$GABA_A$–Rezeptoren vermitteln (Jurd *et al.*, 2003). So wird durch die systematische Gabe von Antagonisten die Wirksamkeit von Propofol, spinale Reflexe zu unterdrücken, deutlich reduziert (Sonner *et al.*, 2003b). Mutationen der β-Untereinheit des $GABA_A$-Rezeptors beeinflussen die Wirkung von Propofol und Etomidat. Dies impliziert, dass diese Untereinheit eine entscheidende Rolle bei der Wirkung dieser Substanzen spielt (Belelli *et al.*, 1999;Siegwart *et al.*, 2002). Studien an Mäusen, die Mutationen an den β_2- und β_3 –Untereinheiten des $GABA_A$-Rezeptors aufweisen, geben deutliche Hinweise, dass wohl fast ausschließlich $GABA_A$-Rezeptoren mit einer β_3-Untereinheit an der Unterdrückung schmerzinduzierter Bewegung unter Propofol- und Etomidatnarkose beteiligt sind (Jurd *et al.*, 2003;Reynolds *et al.*, 2003). Bezeichnenderweise sind im Rückenmark von Mäusen nur mRNA der β_3 –Untereinheit und keine mRNA der β_2 –Untereinheit, die die häufigste β-Untereinheit in $GABA_A$-Rezeptor des Gehirns darstellt, in signifikanten Konzentrationen nachweisbar (Wisden *et al.*, 1991). Allerdings konnten direkt auf spinalen Motoneuronen keine $GABA_A$-Rezeptoren mit β-Untereinheiten (weder β_2 noch β_3) nachgewiesen werden (Bohlhalter *et al.*, 1996). Dies legt die Vermutung nahe, dass propofolvermittelte Immobilität nicht direkt durch eine mögliche Wirkung am Motoneuron, sondern vielmehr durch Effekte an Interneuronen erreicht wird.

1.3.2 Volatile Anästhetika

Die Bedeutung des $GABA_A$-Rezeptors bei der Vermittlung von Immobilität erscheint bei volatilen Anästhetika geringer als bei Propofol. Die intravenöse Gabe des $GABA_A$-Rezeptor Antagonisten Picrotoxin erhöht den MAC-Wert von Isofluran zwar um 40% (Zhang *et al.*, 2001). Ein Effekt dieser Größenordnung tritt aber auch beim Antagonisieren einer Xenonnarkose auf, obwohl für Xenon keine Wechselwirkung mit dem $GABA_A$-Rezeptor nachweisbar ist (Zhang *et al.*, 2004). Es kann davon ausgegangen werden, dass es sich um einen indirekten Effekt von Picrotoxin handelt.

Transgene Mäuse, denen die β_3 –Untereinheit des $GABA_A$-Rezeptors fehlt, haben einen im Vergleich zu den Wildtypmäusen nur geringfügig erhöhten MAC-Wert (9% für Halothan und 26% für Enfluran, (Quinlan *et al.*, 1998). Mäuse, die Träger einer Punktmutation der β_3 –Untereinheit und weitgehend unsensibel gegenüber immobilisierenden Effekten von Propofol und Etomidat sind, zeigen eine Erhöhung des MAC-Wertes für Isofluran, Enfluran und Halothan von nur 20% (Liao *et al.*, 2005). Pharmakologische Studien ergaben, dass auch Glycinrezeptoren zur Vermittlung von Immobilität beitragen. So führt die intrathekale Gabe von Strychnin, einem Glycinrezeptorantagonisten, ebenfalls zu einem Anstieg des MAC –Wertes. Dieser Anstieg korreliert mit der Glycinrezeptoraffinität der verschiedenen volatilen Anästhetika (Halothan>Isofluran>Cyclopropan) (Zhang *et al.*, 2003). Selbst die Kombination intrathekaler Gaben von Strychnin und Picrotoxin führen nur zu einer 40%igen Erhöhung des MAC-Wertes, was darauf hinweist, dass auch noch andere molekulare Zielstrukturen als $GABA_A$- und Glycinrezeptoren daran beteiligt sind, Immobilität zu erreichen (Zhang *et al.*, 2001). Dazu zählen sog. Zwei-Porendomänen-K^+-Kanäle wie TREK-1, TREK-2, TASK-2, TASK-4, TRESK, die in klinischen Konzentrationen volatiler Anästhetika aktiviert werden (Franks & Honore, 2004). So zeigen TREK-1 Knock-out Mäuse einen moderaten Anstieg des MAC-Wertes von bis zu 48% bei Halothan (Heurteaux *et al.*, 2004), was als Hinweis für eine Beteiligung von TREK-1 bei der Vermittlung von Immobilität gilt. Andere K^+-Kanäle aus dieser Familie wie TASK-2 und TASK-3 (Pang *et al.*, 2009) scheinen eher bei der Vermittlung anderer Anästhetikaeffekte beteiligt zu sein.

Neben einer Verstärkung inhibitorischer Effekte können volatile Anästhetika auch eine Hemmung exzitatorischer Rezeptoren induzieren, um somit Immobilität zu erzeugen. Wie oben erwähnt, vermag Enfluran AMPA- und NMDA-Rezeptor-Ströme in Rückenmarksschnitten zu reduzieren (Cheng & Kendig, 2000). Dieser Effekt spiegelt sich bei intrathekaler Applikation eines NMDA-Rezeptorantagonisten *in vivo* in einer 30%igen Erhöhung des MAC-Wertes bei Ratten wider (Ishizaki *et al.*, 1995).
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Immobilität durch volatile Anästhetika über eine Vielzahl molekularer Strukturen vermittelt wird, die sich überwiegend im Rückenmark befinden.

1.3.3 Stickstoffmonoxid (Lachgas)

Im Gegensatz zu Propofol und den volatilen Anästhetika hat Lachgas keinen signifikanten Effekt am $GABA_A$-Rezeptor bei klinisch üblichen Dosierungen. Lachgas ist ein potenter Inhibitor des NMDA-Rezeptors (Jevtovic-Todorovic *et al.*, 1998). NMDA-Rezeptoren gehören mit AMPA- und Kainat-Rezeptoren zur Familie der exzitatorischen ionotropen Glutamat-Rezeptoren. Diese bilden die wichtigsten exzitatorischen neurotransmitterabhängigen Ionenkanäle im ZNS. Der Rezeptor besteht aus 4 Untereinheiten. In der Anwesenheit von Lachgas sowie von Xenon und Ketamin werden die NMDA-Rezeptor-assoziierten exzitatorischen postsynaptischen Ströme deutlich reduziert.
Lachgas alleine kann nur unter hyperbaren Bedingungen, die keine klinische Anwendung finden, Immobilität induzieren. Unter diesen Sonderbedingungen inhibiert Lachgas wie auch volatile Anästhetika die Aktivität des Vorderhorns stärker als die des Hinterhorns (Antognini *et al.*, 2007). Untersuchungen an transgenen Mäusen, denen eine Untereinheit des NMDA-Rezeptors fehlt, wiesen eine gewisse Resistenz gegenüber Immobilität und dem Verlust spinaler Reflexe auf (Sato *et al.*, 2005). Allerdings erhielten diese Tiere gleichzeitig das volatile Anästhetikum Sevofluran, was die Interpretation der Daten hinsichtlich der Wirkung von Lachgas deutlich erschwert.
Im Unterschied zu anderen Anästhetika besitzt Lachgas eine deutliche analgetische Komponente, die durch eine Aktivierung schmerzhemmender deszendierender Bahnen erfolgt. Lachgas aktiviert opioiderge Neurone im periaquäduktalen Grau (Fang *et al.*, 1997), die über interneuronale Disinhibition noradrenerge Neurone im Hirnstamm (locus coeruleus) tonisch aktivieren (Sawamura *et al.*, 2000). Diese noradrenergen Neurone projizieren in das Hinterhorn des Rückenmarks und hemmen direkt und über GABA-erge Interneurone die nozizeptive Transmission auf das zweite schmerzverarbeitende Neuron (Fujinaga & Maze, 2002). Der analgetische Effekt von Lachgas ist also abhängig von der deszendierenden Projektion aus dem Hirnstamm bzw. dem Mittelhirn und ist dementsprechend nach spinaler Transsektion nicht mehr nachweisbar (Zhang *et al.*, 1999). Unter kontinuierlicher Lachgasexposition gipfelt der analgetische Effekt bei Ratten - gemessen an der Unterdrückung nozizeptiver Reflexe (Fender *et al.*, 2000) - nach 30-45 min und fällt dann kontinuierlich ab, um nach ca. 120 min nicht mehr nachweisbar zu sein. Es erscheint sehr fraglich, ob der analgetische Effekt von Lachgas bei der Unterdrückung motorischer Reaktionen auf Schmerzreize beteiligt ist. Jüngst verglichen Jinks und Kollegen den MAC-Wert von Lachgas nach 35 minütiger Exposition (maximaler analgetischen Effekt) mit dem MAC-Wert nach 120 minütiger Exposition (nach Abklingen der analgetischen Wirkung) und stellten keine Unterschiede fest. Daraus folgern die Autoren eine nur unwesentliche Bedeutung der analgetischen Wirkung von Lachgas auf die Immobilität.

1.4 Fragestellungen

Aus tierexperimentellen Untersuchungen geht hervor, dass das Rückenmark das primäre Zielorgan bildet, über das verschiedene Anästhetika motorische Reaktionen auf Schmerzreize unterdrücken. Diese Erkenntnisse stammen überwiegend aus Untersuchungen an Nagern und Ziegen. Im Gegensatz zum Menschen besitzen diese Tiere jedoch keine monosynaptische Verschaltung zwischen kortikalem Motoneuron (Pyramidenbahnzelle) und spinalem Motoneuron. Diese anatomische Sonderstellung bei Primaten und Menschen bildet die Grundlage einer stärkeren kortikalen Kontrolle der Willkürmotorik. Eine ausgeprägte supraspinale Kontrolle des menschlichen Rückenmarks zeigt sich auch in der im Vergleich mit anderen Säugern deutlich stärkeren Beeinflussung durch deszendierende Bahnen (Hultborn & Nielsen, 2007). Es ist letztlich noch immer unklar, in welchem Ausmaß auch über diese deszendierenden Bahnen der immobilisierende Effekt der Anästhetika vermittelt wird (Campagna *et al.*, 2003). So besteht die Möglichkeit, dass bei Menschen mehr als bei anderen Spezies auch kortikospinale Bahnen an motorischen Reaktionen auf Schmerzreize unter Narkose beteiligt sein könnten, über die Anästhetika ihre immobilisierende Wirkung vermitteln könnten.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Parameter der spinalen Erregbarkeit zu identifizieren, mit denen spinale Effekte von Anästhetika bei klinisch üblichen Dosierungen untersucht werden können. Der pharmakokinetische Vergleich zwischen spinalen und kortikalen Anästhetikaeffekten sollte Hinweise auf tatsächlich unterschiedliche Wirkorte liefern. Unterschiede in der Latenz, mit der spinale bzw. kortikale Parameter einer Konzentrationsänderung des Anästhetikums folgen, wären ein Hinweis für unterschiedliche Wirkorte, über die die Effekte vermittelt werden. Dies wäre ein Argument, dass auch beim Menschen immobilisierende Effekte direkt am Rückenmark vermittelt werden.

Vorderhornneurone, insbesondere Motoneurone, sind besonders für volatile Anästhetika eine wichtiger Angriffspunkt bei der Vermittlung von Immobilität. Durch spezielle Stimulationsparadigmen sollen die Mechanismen der Unterdrückung der motoneuronalen Erregbarkeit durch Anästhetika beim Menschen weiter aufgeklärt werden. Die quantitative Erfassung spezifischer Anästhetikaeffekte mithilfe spinaler Reflexe soll einen zu *in-vivo* Tiermodellen komplementären Ansatz bilden. Neben der Frage, inwieweit die Empfindlichkeit der Motoneurone gegenüber Anästhetika durch ihre Größe beeinflusst wird, sollen die Anteile prä- und postsynaptischer Effekte verschiedener Anästhetika auf das Motoneuron verglichen werden. Darüber hinaus soll versucht werden durch spezifische Stimualtionsmethoden, die gemessenen Effekte von Anästhetika bekannten molekularen Mechanismen ($GABA_A$- oder NMDA-Rezeptor-vermittelt) zuzuordnen.

Neben dem motorischen Vorderhorn haben Anästhetika hemmende Effekte auf sensorische Hinterhornneurone, deren Aktivitätsänderungen im intakten Rückenmark eletrophysiologischen Untersuchungen nicht zugänglich sind. Eine parallele Ableitung eines Flexorreflexes, der Voder- und Hinterhornanteile integriert, und eines monosynaptischen Reflexes als Maß der Erregbarkeit des Vorderhorns gibt indirekt die Möglichkeit, Effekte auf das Hinterhorn abzuschätzen. Wir sind der Frage nachgegangen, inwieweit Anästhetika sich hinsichtlich ihrer relativen Wirkung auf Vorder- und Hinterhorn unterscheiden und welche Relevanz diese Effekte in Bezug auf die Unterdrückung motorischer Reaktionen auf Schmerzreize haben.

1.5 Verwendete elektrophysiologische Methoden:

1.5.1 Hoffmann Reflex (H-Reflex)

Bei dem Hoffmann-Reflex (H-Reflex) handelt es sich um ein Analogon des Muskeldehnungsreflexes, bei dem allerdings durch eine elektrische Stimulation die Muskelspindelafferenzen direkt erregt werden. Den afferenten Schenkel dieses Reflexes bilden die Muskelspindelafferenzen des M. soleus, die nach überwiegend monosynaptischer Verschaltung homonyme Motoneurone aktivieren, die den efferenten Schenkel des Reflexbogens bilden. Dieser Reflex stellt ein weit verbreitetes Instrument zur elektrophysiologischen Untersuchung der Erregbarkeit von α-Motoneuronen sowie ihrer afferenten und efferenten Fasern dar (Pierrot-Deseilligny & Mazevet, 2000). Zur Erzeugung des H-Reflexes wird der N. tibialis über Hautelektroden in der Kniekehle elektrisch stimuliert, wodurch unter anderem eine direkte Erregung von Ia-Muskelspindelfasern des M. soleus sowie von Axonen der korrespondierenden α-Motoneurone erfolgt Bei tonischen Muskeln wie dem M. soleus erfolgt die Erregung von Ia-Fasern bei niedrigeren Stromstärken im Vergleich zu α-motoneuronalen Axonen. Daher lassen sich Ia-Fasern in diesem Fall selektiv stimulieren, wobei durch die monosynaptische Verschaltung mit den entsprechenden Motoneuronen des M. soleus über diesem Zielmuskel ein elektromyographisches Potential mit einer Latenz zwischen 30 und 35 ms abgeleitet werden kann. Dieses Potential wird als H-Welle bezeichnet. Erfolgt die Stimulation mit einer höheren Stromstärke, kann zusätzlich ein weiteres muskuläres Potential mit einer Latenz zwischen 5 und 10 ms abgeleitet werden, welches auf die orthodrome Weiterleitung der Erregung der Axone der α-Motoneurone durch die direkte Stimulation zurückgeführt und als M-Welle bezeichnet wird. Da bei direkter

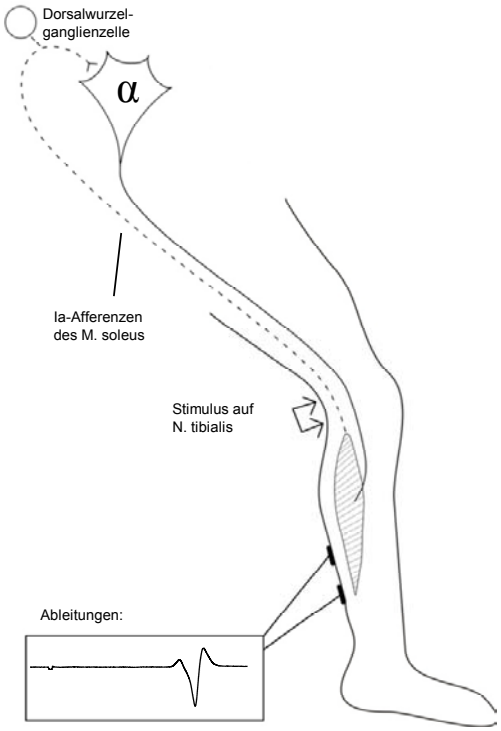

Abbildung 3. Darstellung des H-Reflexschaltkreises. Ein elektrischer Stimulus auf dem N. tibialis erregt die Fasern der Ia-Afferenzen des M. soleus. Diese projezieren monosynaptisch auf die homonymen Motoneurone und erregen diese, so das nach einer

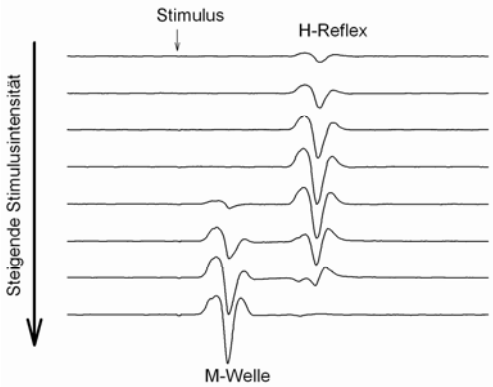

Abbildung 1. H-Reflexableitung bei verschiedenen Stimulationsstärken. Mit steigender Stimulusstärke wächst zunächst die Amplitude des H-Reflexes an, erreicht ein Maximum bei einem Stimulus im Bereich der Erregungsschwelle der M-Welle und fällt bei höheren Stimuli wieder ab.

Stimulation der Axone jedoch auch eine antidrome Weiterleitung der Erregung erfolgt und diese eine von den Ia-Fasern weitergeleitete, orthodrome Erregung auslöscht, nimmt die H-Welle bei weiter steigender Stimulations-Stromstärke ab, bis sie schließlich völlig erlöscht.

Die Rekrutierungskurve stellt den Verlauf der Amplituden der H- sowie der M-Welle bei unterschiedlichen Stimulations-Stromstärken dar. Anhand der Rekrutierungskurve kann der klassische elektrophysiologische Parameter der α-motoneuronalen Erregbarkeit bestimmt werden: die Amplitude der maximalen H-Welle (H_{max}) normiert auf die Größe der maximalen M-Welle (M_{max}).

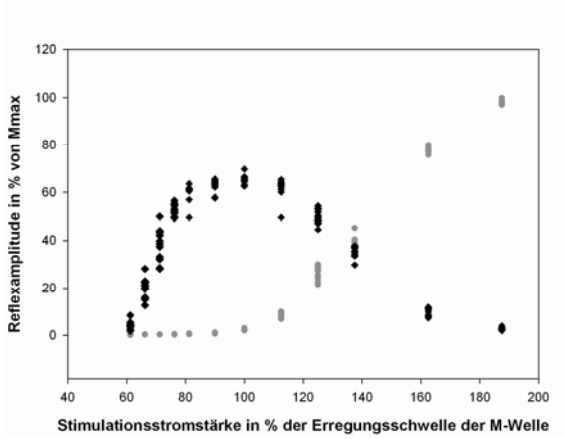

Abbildung 2. Amplituden mehrerer Rekrutierungskurven eines einzelnen Probanden. Dargestellt sind die Verläufe der H-Wellen (schwarz) und der M-Wellen (grau).

Die ersten Untersuchungen über den Einfluss von Narkose mit volatilen Anästhetika auf den H-Reflex am Menschen gehen zurück auf DeJong im Jahr 1967 (de Jong *et al.*, 1967). Er konnte zeigen, dass bei der Vertiefung der Narkose mit Halothan die Erschlaffung der Muskulatur mit einer Abnahme der H-Reflex-Amplitude korrelierte. Freund und Kollegen setzten erstmals die H-Reflex-Amplitude in Beziehung zu der Unterdrückung motorischer Reaktionen auf Schmerzreize. Sie stellten fest, dass eine Kombinationsnarkose aus 70 Vol% Lachgas und 0.3 Vol% Halothan in gleichem Maße die H-Reflex-Amplitude und die Bewegungswahrscheinlichkeit reduziert, wie eine Mononarkose aus 1,3 Vol% Halothan (Freund *et al.*, 1969). Die Autoren schlugen vor, den H-Reflex als Maß der anästhetischen Potenz zu nutzen. In jüngerer Zeit konnte die Korrelation zwischen H-Reflex-Amplitude und der Unterdrückung motorischer Reaktionen unter Isoflurannarkose bestätigt werden (Zhou *et al.*, 1998). Auch Propofol induziert eine Unterdrückung der H-Reflex-Amplitude, dessen Ausmaß jedoch zwischen Studien variiert. So konnten Kammer und Kollegen (Kammer *et al.*, 2002) schon bei einer Plasmapropofolkonzentration von 1.5 mg/l eine ca. 20%ige Amplitudenreduktion registrieren, während Kerz und Kollegen (Kerz *et al.*, 2001) erst bei hohen Plasmakonzentrationen von ca. 9 mg/l eine signifikante Reduktion der H-Reflex-Amplituden feststellten. Alle diese Studien nutzten Steady-State Konzentrationen der Anästhetika und erstellten keine vollständige Konzentrations-Wirkungs-Beziehung zwischen dem Anästhetikum und der H-Reflex Unterdrückung.

1.5.2 Heteronyme Fazilitation

Die heteronyme Fazilitation des H-Reflexes ist eine Methode zur Quantifizierung von bestehender präsynaptischer Hemmung auf Ia-Fasern. Im N. femoralis verlaufende Ia-Muskelspindelfasern des M. quadriceps femoris sind im Rückenmark mono- bis polysynaptisch mit Motoneuronen des M. soleus verschaltet. Aus diesem Grunde kann die Verstärkung einer mittels Stimulation des N. tibialis im M. soleus hervorgerufenen H-Welle durch Stimulation des N. femoralis erzielt werden. Bei Wahl eines geeigneten Zeitabstandes zwischen den auf N. tibialis und N. femoralis applizierten Stimuli kann eine monosynaptische Natur dieser Fazilitation gesichert werden. Eine Abnahme dieser monosynaptischen Fazilitation lässt als einzige mögliche Ursache auf eine Zunahme der präsynaptischen Hemmung auf die Ia-Afferenzen des N. femoralis schließen (Hultborn *et al.*, 1987). Präsynaptische Inhibition wird GABA-erg vermittelt. (Curtis, 1998;Todd & Maxwell, 2000). Mittlerweile konnten auch die betreffenden GABA-ergen Interneurone, die über axo-axonale Verbindungen die Ia-Fasern hemmen, identifiziert werden.(Hughes *et al.*, 2005)

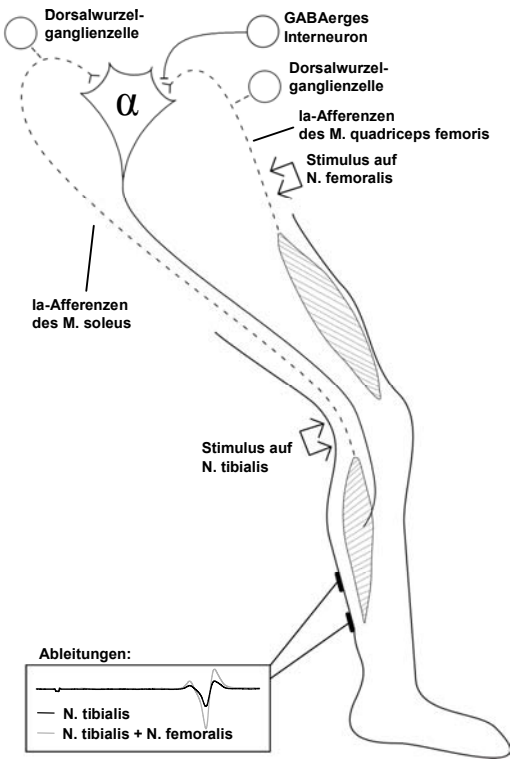

Abbildung 3. Darstellung der heteronymen Fazilitation. Durch einen konditionierenden elektrischen Stimulus auf die Ia-Afferenzen des M. quadriceps femoris, welche im N. femoralis verlaufen, wird der durch einen Stimulus auf den N. tibialis erzeugte und über dem M. soleus abgeleitete H-Reflex verstärkt.

Die Anwendung dieser Methode im Rahmen von pharmakologischen Studien beschränkt sich auf Untersuchungen mit dem $GABA_B$–Agonisten Baclofen (Azouvi *et al.*, 1993;Orsnes *et al.*, 2000), der bei deutlicher Reduktion der H-Reflex-Amplitude keine Veränderung der heteronymen Fazilitation induziert.

1.5.3 F-Wellen

Neben dem H-Reflex können auch sog. F-Wellen genutzt werden, um die Erregbarkeit spinaler Motoneurone abzuschätzen (Fisher, 1992). F-Wellen sind elektrische Muskelantworten niedriger und variabler Amplitude, die nach einer supramaximalen elektrischen Stimulation eines peripheren motorischen Nervs auftreten. Bei einer supramaximalen elektrischen Stimulation verläuft die Impulswelle im motorischen Axon nicht nur orthodrom zum Muskel, sondern auch antidrom zum Vorderhorn des Rückenmarks. Die orthodrome Ausbreitung führt zu einer direkten Muskelantwort (M-Welle). Die antidrome Erregungsausbreitung führt nach dem Erreichen der Motoneurone bei einigen wenigen Motoneuronen zu einer rekurrenten Erregung des Axons, die nach der M-Welle mit leicht variabler Latenz von 30-50ms am entsprechenden Muskel als sogenannte F-Welle abgeleitet werden kann.
Entscheidend für die Entstehung von F-Wellen ist die rekurrente Erregung am Axonhügel des Motoneurons. Dies setzt voraus, dass die Erregbarkeit in diesem Bereich nicht noch durch die antidrome Erregung refraktär ist. Es wird daher postuliert, dass F-Wellen überwiegend an größeren und schneller leitenden Motoneuronen generiert werden, die kürzer refraktär sind und somit wieder rascher am Axonhügel depolarisiert werden können (Espiritu *et al.*, 2003;Kimura *et al.*, 1984). Form und Latenz der F-Welle variiert von Ableitung zu Ableitung, da jeweils andere Motoneurone zu ihrer Entstehung beitragen (Abbildung 2).

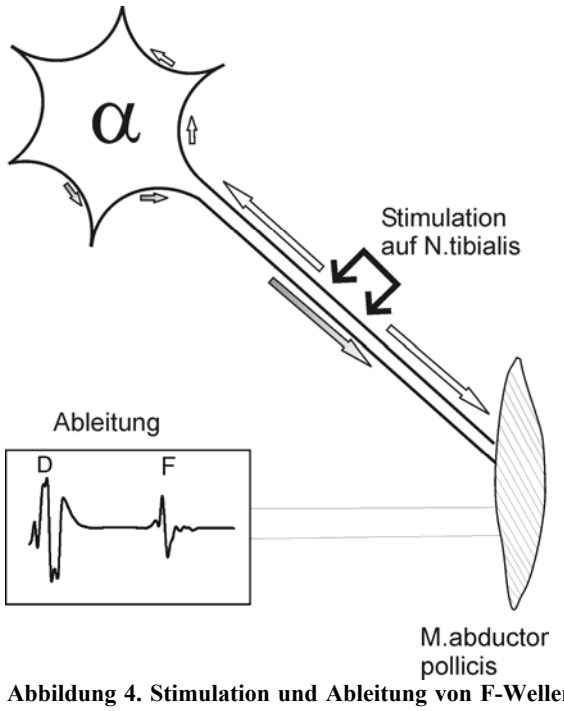

Abbildung 4. Stimulation und Ableitung von F-Wellen. Eine elektrische Stimulation des N. tibialis im Bereich des Außenknöchels erregt motorische Nervenfasern des M. abductor pollicis in ortho- und antidromer Richtung. Die orthodrome Erregung kann als D-Welle „direkt" über dem Muskel abgeleitet werden. Die antidrome Erregung führt nach erreichen des Somas des Motoneurons zu einer erneuten Erregung des Axons, und kann als F-Welle über dem Muskel abgeleitet werden.

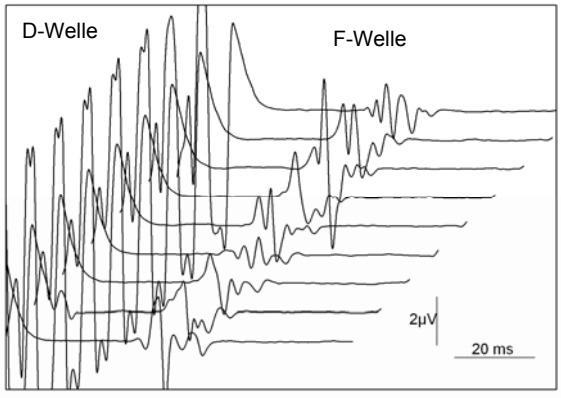

Abbildung 4. Wasserfalldarstellung von aufeinander folgenden D- und F-Wellen des M. abductor pollicis bei einem wachen Patienten.

In Abhängigkeit von dem untersuchten Muskel führt auch nicht jede elektrische Stimulation zu einer F-Wellenantwort. Neben den Amplituden der F-Wellen kann daher auch die Persistenz, also der Anteil der elektrischen Stimuli, die tatsächlich eine identifizierbare F-Welle generieren, bestimmt werden. Sie beträgt bei Stimulationen von N. medianus, N. ulnaris oder N. tibials zwischen 80% und 100%. Bei anderen Nerven wie dem N. peroneus reduziert sich die Persistenz auf ca. 5%. (Eisen & Fisher, 1999). Die Amplitude von F-Wellen ist variabel und beträgt üblicherweise weniger als 5% des maximalen Muskelpotentials des betreffenden Muskels. Dies ist darauf zurückzuführen, dass F-Wellen nur von etwa 1-2% des Motoneuronenpools der stimulierten Axone generiert werden (Dumitru & Zwarts, 2002). Der hemmende Einfluss von volatilen Anästhetika (Isofluran) auf die F-Wellenamplitude und Persistenz wurde am Menschen erstmals durch Zhou und Kollegen (Zhou *et al.*, 1998) untersucht. Sie fanden eine Korrelation zwischen der Abnahme der F-Wellenpersistenz und dem Auftreten von Bewegungen auf Schmerzreize. Für Propofol konnte eine dosisabhängige Unterdrückung der F-Wellen nachgewiesen werden (Dueck *et al.*, 2003;Kakinohana *et al.*, 2002;Kammer *et al.*, 2002). Weder die Untersuchung einer Korrelation mit der Unterdrückung motorischer Reaktionen auf Schmerzreize noch ein Vergleich mit der zeit- und konzentrationsabhängigen Veränderung von EEG-Parametern war Gegenstand dieser genannten Studien.

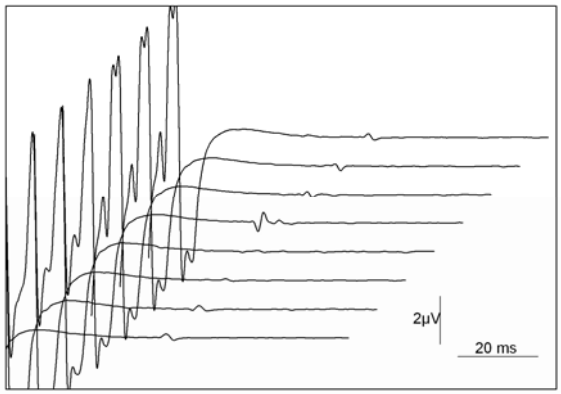

Abbildung 5. Wasserfalldarstellung von aufeinander folgenden F-Wellen des M. abductor pollicis bei demselben Patienten unter 1.3 Vol% Sevofluran. Die Amplitude der F-Wellen ist deutlich reduziert, während die Amplitude der D-Wellen unverändert ist . Bei der dritten und vierten Ableitung von vorne können keine F-Wellen registriert werden.

1.5.4 Flexorreflexe der unteren Extremität (RIII Reflex)

Flexorreflexe sind polysynaptische und multisegmentale spinale Reflexe, die komplexe Flexorsynergismen der stimulierten Extremität einleiten. Es resultiert eine rasche Fluchtbewegung der betroffen Extremität, um diese vor möglichen Verletzungen zu schützen. Während Flexorreflexe an der oberen Extremität nur spärlich untersucht sind, finden Flexorreflexe der unteren Extremität breite Anwendung in der Untersuchung von Schmerzverarbeitung. Der RIII-Reflex stellt ein nicht invasives Analogon des Flexorreflexes dar, das sich für Versuche am Menschen eignet. Seine Stimulation erfolgt nach dem Erstbeschreiber Willer (Willer, 1977) durch eine kurze schmerzhafte, transkutane elektrische Reizung des N. suralis im Bereich des Außenknöchels mit einer Stimulationsstromstärke von ca.10-60 mA. Die Reflexantwort wird elektromyographisch über dem M. biceps femoris mit einer Latenz von 90-180ms abgeleitet. Als Maß für die Größe des Reflexes kann die Amplitude des EMG-Signals in diesem Zeitintervall ermittelt werden. Die relativ hohen Stimulationsstärken lassen sich dadurch erklären, dass zur Generierung des Reflexes zwingend dünn myelinisierte Aδ-Fasern aktiviert werden müssen (Wiesenfeld-Hallin *et al.*, 1984), die den afferenten Schenkel des Reflexbogens bilden (Rossi & Decchi, 1994;Willer, 1977;Willer *et al.*, 1984). Allerdings führt eine Aktivierung von C-Fasern auch zu einer Bahnung der RIII-Reflexantwort, was eine Beteiligung dieser Fasern an der Reflexentstehung vermuten lässt. (Andersen *et al.*, 1999;Gronroos & Pertovaara, 1993;Schomburg, 1990) Die neuronale Verschaltung der Reflexes erscheint über ein komplexes Netzwerk von Interneuronen, die ausschließlich im Rückenmark lokalisiert sind, zu erfolgen (Burke, 1999;Jankowska, 1992;Jankowska, 2001). Die Annahme eines rein spinalen Reflexes beim Menschen wird dadurch unterstützt, dass Flexorreflexe auch nach teilweiser oder vollständiger Transsektion des Rückenmarkes generiert werden

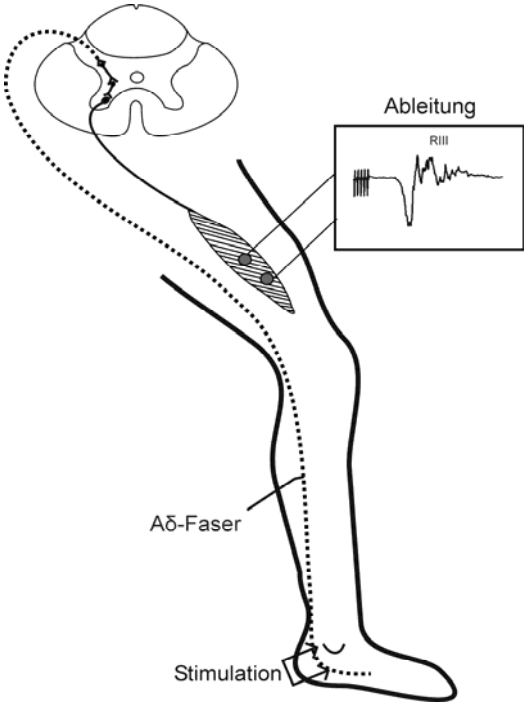

Abbildung 6. Stimulation und Ableitung des RIII-Reflexes. Die elektrische Stimulation erfolgt perkutan im Außenknöchelbereich.über dem rein sensorischen Suralnerven. Den afferenten Schenkel des Reflexe bilden dünn myelinierte Aδ-Fasern. Nach polisynaptischer Verschaltung im Rückenmark werden Motoneurone des M. biceps femoris erregt. Die Reflexantwort kann als EMG-Signal über dem Muskels registriert werden.

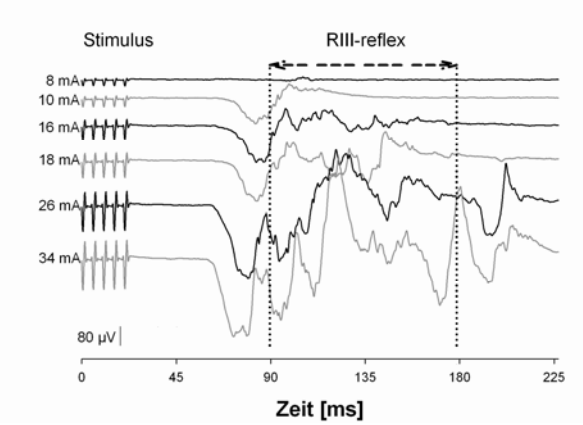

Abbildung 7. Reflexspuren des RIII-Reflexes bei unterschiedlichen Stimulationsstromstärken.
Die polymorphe schmerzspezifische RIII-Antwort erscheint im Bereich von 90-180 ms nach der Stimulation (5 Rechteckpulse). Potentialschwankungen vor diesem Intervall werden der Aktivierung von nicht nozizeptiven Afferenzen (z.B. Aβ-Fasern) zugeschrieben, die oligosynaptisch im Rückenmarkt verschaltet werden. Spätere Mukelantworten von mehr als 180ms unterliegen der der Willkürmotorik.

können (Shahani & Young, 1971). Das interneuronale Netzwerk unterliegt jedoch sowohl deutlichen supraspinalen als auch spinalen Einflüssen aus unterschiedlichen schmerzspezifischen wie auch nicht-schmerzspezifischen Afferenzen. Tierexperimentelle Untersuchungen weisen sogenannten WDR-Intereuronen (wide dynamic range) eine wesentliche Rolle bei der Generierung von Flexorreflexen zu (You *et al.*, 2003). Diese multirezeptiven Interneurone, die sich in der Lamina V des Vorderhorns des Rückenmarks befinden, werden durch verschiedene schmerzhafte und nicht schmerzhafte Stimuli aktiviert. Sie spielen eine Schlüsselrolle in der spinalen Schmerzverarbeitung, da auf diese Neurone verschiedene inhibitorische oder exzitatorische Einflüsse konvergieren.
Es besteht eine Korrelation zwischen der Reflexschwelle und der subjektiven Schmerzschwelle (Ellrich & Treede, 1998;Willer *et al.*, 1984). Ferner korreliert bei steigender Stimulationsstromstärke der Anstieg der Reflexgröße mit dem Anstieg des subjektiven Schmerzempfindens. Diese Beobachtungen führten dazu, den RIII-Reflex als „objektives“ Maß für experimentell erzeugen Schmerz zu nutzen.
Eine Reihe pharmakologischer Untersuchungen konnte zeigen, dass Opiate einen dosisabhängigen supprimierenden Effekt auf den RIII-Reflex haben (Chabal *et al.*, 1989;Willer, 1985), der durch Naloxongabe vollständig reversibel ist. Dieser Effekt tritt auch nach vollständiger Querschnittsläsion auf; ein Hinweis für einen direkten spinalen Effekt der Opioide (Sandrini *et al.*, 1986). Auch Anästhetika scheinen einen stark supprimierenden Effekt auf den RIII-Reflex zu besitzen. In einer Studie mit Isofluran an sechs Probanden konnten bei einer Isoflurankonzentration von 1,5 Vol% und einer Stimulationsstärke von 80 mA keine Reflexe nach Einzelstimulation abgeleitet werden (Petersen-Felix *et al.*, 1996a). Schon subanästhetische Konzentrationen von Propofol, bei denen die Kommunikationsfähigkeit der Probanden erhalten bleibt, führten in einer anderen Untersuchung zu einer Verdopplung der RIII-Reflexschwelle (Petersen-Felix *et al.*, 1996b). Diese Arbeiten befassten sich jedoch nicht mit der Frage nach dem möglichen Ort der Unterdrückung der Reflexamplitude innerhalb des Rückenmarkes.

2 Originalarbeiten mit der Zusammenfassung der Ergebnisse

2.1 Unterdrückung des H-Reflexes durch Propofol beim Menschen: eine quantitative Analyse

In vorhergehenden Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass unter Sevoflurannarkosen eine Korrelation zwischen der Reduktion der H-Reflex-Amplitude und der Unterdrückung motorischer Reaktionen auf Schmerzreize besteht. Somit ließ sich mit ausreichender Präzision voraussagen, ob sich ein Patient auf einen Schmerzreiz bewegt oder nicht (Rehberg *et al.*, 2004). Es ergab sich daraus die Frage, ob diese Ergebnisse einen spezifischen Effekt des verwendeten Anästhetikums widerspiegeln oder ob sie sich auch auf andere Anästhetika mit anderen molekulare Zielstrukturen und Wirkorten übertragen lassen. Ziel dieser Studie war es zu prüfen, ob sich I. der H-Reflex als Prädiktor der chirurgischen Immobilität unter Propofolnarkose eignet und II. inwieweit sich die Kinetik spinaler (H-Reflex) und kortikaler (EEG-Veränderung) Effekte unterscheidet. Unterschiedliche Zeitverläufe und unterschiedliche Konzentrationswirkungskurven beider Effekte wären ein Indiz für tatsächlich unterschiedliche Wirkorte, die an der Vermittlung der Effekte beteiligt sind.

In der Studie wurden an 18 Probanden unter Anwendung einer pharmakokinetisch/pharmakodynamischen Modellbildung Konzentrationswirkungskurven für den spinalen Effekt (Änderung der H-Reflex-Amplitude) und zwei kortikale Effekte (Bispektralindex und spektrale Eckfrequenz der 95% Perzentile SEF95) ermittelt. Bei dem Modell handelt es sich um ein sigmoidales E_{max}-Modell und beinhaltet als pharmakokinetischen Parameter die Berechnung einer Zeitkonstante $t_{½,ke0}$ für die Äquilibration zwischen dem zentralen (Blut-)-Kompartiment und Effektkompartiment für die einzelnen Effekte. Als pharmakodynamischer Parameter wird die Konzentration des halbmaximalen Effekts EC_{50} für die drei gemessenen Effekte bestimmt. Als Ergebnis zeigte sich, dass die Äquilibrationszeitkonstante für den spinalen Effekt H-Reflex-Amplitude mit einem Medianwert von 6,7 min deutlich und signifikant größer ist als für die beiden untersuchten EEG-Effekte mit Werten von 2,2 min für den Bispektralindex und von 2.8 min für die SEF95; d.h. die spinalen Effekte reagieren langsamer auf Konzentrationsänderungen von Propofol. Die Unterschiede der Äquilibrations-Halbwertzeiten für EEG-Parameter und spinale Parameter sind zwar kein Beweis für unterschiedliche Wirkorte der Anästhetika für diese Effekte, aber ein weiterer Hinweis darauf.

Im Gegensatz zu Sevofluran ist in dieser Studie mit Propofol der H-Reflex schon bei Konzentrationen, bei denen noch regelhaft motorische Reaktionen auf Schmerzreize beobachtet werden, fast vollständig ausgelöscht. Somit erscheint der H-Reflex zur Vorhersage chirurgischer Immobilität unter Propofolmononarkosen als ungeeignet.

Suppression of the human spinal H-reflex by propofol: a quantitative analysis.
Baars JH, Dangel C, Herold KF, Hadzidiakos DA, Rehberg B.
Acta Anaesthesiol Scand. 2006 Feb;50(2):193-200.

2.2 Die Unterdrückung spinaler F-Wellen durch Propofol eignet sich nicht zur Vorhersage motorischer Immobilität gegenüber schmerzhafter Stimulation

Neben dem H-Reflex wurden auch F-Wellen als ein möglicher Parameter zur Quantifizierung spinaler Effekte von Anästhetika vorgeschlagen (Antognini & Carstens, 2002). Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen zeigten, dass Propofol die F-Wellen-Amplitude (Dueck *et al.*, 2003) und auch die F-Wellen-Persistenz (Kakinohana *et al.*, 2002) zu reduzieren vermag. Diese beiden Arbeiten beschreiben weder komplette Konzentrationswirkungskurven noch eine Korrelation mit der Unterdrückung von Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize. Ziel dieser Studie war es, die zeit- und konzentrationsabhängige Unterdrückung der F-Wellen-Amplitude bzw. Persistenz und des zerebralen Parameters Bispektralindex zu untersuchen und diese mit der logistischen Regression der konzentrationsabhängigen Unterdrückung der Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize zu vergleichen. Der Vergleich der Effekte untereinander erfolgte in Analogie zur vorhergehenden Untersuchung über Konzentrationswirkungskurven, die für die einzelnen Effektparameter erstellt wurden. Zum Vergleich des Zeitverlaufs der gemessenen Effekte wurde die Zeitkonstante $t_{½ke0}$ für die Äquilibration zwischen dem zentralem (Blut-)-Kompartiment und Effektkompartiment berechnet. Darüber hinaus wurde der Einfluss eines nozizeptiven elektrischen Stimulus, der einen Hautschnitt am Arm simulierte, auf die Effektparameter untersucht. Um zu bestimmen, inwieweit die einzelnen Parameter mit der Unterdrückung motorischer Reaktionen auf Schmerzreize korrelieren, wurde die Vorhersagewahrscheinlichkeit (*prediction probability* Pk) bestimmt.

Die Studie wurde an 24 Patienten unmittelbar präoperativ durchgeführt. Es zeigte sich, dass die F-Wellen schon bei deutlich niedrigeren Propofolkonzentrationen unterdrückt werden, als dies für motorische Reaktionen auf einen simulierten Hautschnitt der Fall ist. So ergab die Propofol-Plasma-Konzentration des halbmaximalen Effekts für die F-Wellen-Amplitude 1,3 mg/l und die der Unterdrückung motorischer Reaktionen auf den definierten Schmerzreiz 3,75 mg/l. Damit erscheinen auch F-Wellen bei Propofolnarkosen ungeeignet, motorische Reaktionen auf Schmerzreize vorauszusagen.

In Analogie zu den Ergebnissen der H-Reflexstudie (2.1.1) ergab sich auch hier eine deutlich verlängerte Äquilibrationshalbwertszeit für die Änderung der F-Wellen-Amplitude und –Persistenz von ca. 5 min im Vergleich zum zerebralen Parameter Bisspektralindex von ca. 2,5 min.

Nur bei den Patienten, die sich auf den nozizeptiven Stimulus bewegten, führte dieser zu einer deutlichen Erhöhung der F-Wellen-Amplitude. Diese Amplitudenerhöhung blieb nur für 10 s bestehen und näherte sich dann wieder sukzessive dem Ausgangsniveau an. Ein solcher Effekt konnte bei den Patienten, die sich nicht auf den Schmerzreiz bewegten, nicht nachgewiesen werden. Die durch den Schmerzreiz induzierte Bewegungsreaktion der oberen Extremität scheint von einer generellen Aktivierung des Rückenmarks begleitet zu sein, die sich auch durch F-Wellenableitung am M. abductor pollicis detektieren lässt. Der Bispektralindex als EEG-Parameter zeigte keine so deutlichen Veränderungen bei der Reaktion auf den Schmerzreiz, obwohl es nach einer Latenz von 20-30s zu einem leichten Anstieg des Indexwertes sowohl bei den Patienten, die sich auf den Schmerzreiz bewegten als auch bei denen, die sich nicht bewegten, kam, was als Hinweis auf eine Weckreaktion interpretiert werden könnte.

The suppression of spinal F-waves by propofol does not predict immobility to painful stimuli in humans.
Baars JH, Tas S, Herold KF, Hadzidiakos DA, Rehberg B.
Br J Anaesth. 2006 Jan;96(1):118-26.

2.3 Die Unterdrückung spinaler F-Wellen durch Sevofluran eignet sich nicht zur Vorhersage motorischer Immobilität gegenüber schmerzhafter Stimulation

Die Effekte von Sevofluran auf F-Wellen wurden bislang noch nicht untersucht. Aus unseren Ergebnissen, dass Propofol sowohl den H-Reflex als auch die F-Welle schon bei vergleichbar niedrigen Konzentrationen unterdrückt, wohingegen unter Sevofluran bei peri-MAC-Konzentrationen noch H-Reflexe sicher ableitbar waren, ergab sich die Frage, ob sich dieser Unterschied zwischen Sevofluran und Propofol auch hinsichtlich der Effekte auf F-Wellen manifestieren sollte.

Die Methodik dieser Studie entspricht der vorherigen (2.1.2.). Die Grundlage des Vergleichs zwischen spinalen Effekten und den kortikalen Effekten bilden die Konzentrationswirkungskurven, die für die beiden Parameter F-Welle-Amplitude und Bispektralindex simultan erstellt wurden. Die Konzentrationswirkungskurven wurden in Relation zur logistischen Regression der konzentrationsabhängigen Unterdrückung der Bewegungsreaktionen auf den definierten Schmerzreiz betrachtet.

In Analogie zu den Ergebnissen von Propofol zeigte sich auch unter Sevofluran eine fast vollständige Auslöschung der F-Wellen bei Konzentrationen, bei denen motorische Reaktionen auf Schmerzreize nur geringfügig unterdrückt sind. So ergab sich ein fast doppelt so hoher EC50 Wert von 0,79 Vol% für die Unterdrückung der F-Wellen-Amplitude als für die Unterdrückung der motorischen Reaktion auf Schmerzreize von 1,5 Vol%. Auch hier bestätigten sich die deutlich längeren Äquilibrationshalbwertzeiten der spinalen Parameter und von im Mittel 6,8 min bei der F-Wellenamplitude bzw. 7.7 min bei der F-Wellenpersitenz gegenüber 3,9 min bei dem cerebralen Parameter Bispektralindex. Auch unter Sevofluran führte der schmerzhafte Stimulus zu einer Erhöhung der F-Wellen-Amplitude bzw. zu ihrem Erscheinen nach vollständiger Unterdrückung.

Concentration-dependent suppression of F-waves by sevoflurane does not predict immobility to painful stimuli in humans.
Baars JH, Kalisch D, Herold KF, Hadzidiakos DA, Rehberg B.
Br J Anaesth. 2005 Dec;95(6):789-97.

2.4 Die Unterdrückung des H-Reflexes durch Propofol und Sevofluran ist abhängig von der Reflexgröße

Aus physiologischen Untersuchungen ist bekannt, dass die Sensitivität des H-Reflexes gegenüber bahnenden oder hemmenden Einflüssen verschiedener heteronymer Afferenzen abhängig von seiner Reflexgröße ist (Crone *et al.*, 1990). Die Reflexgröße wiederum ist abhängig von der Stimulationsstromstärke, mit der der Reflex evoziert wird. So führt z.B. eine zeitversetzte elektrische Stimulation (konditionierender Stimulus) des N. femoralis zu einer Zunahme der Soleus-H-Reflex-Amplitude. Diese Zunahme fällt deutlich größer aus, wenn der unkonditionierte H-Reflex durch Justierung der Stimulationsstärke auf einen Wert von ca. 70% der maximalen H-Reflex-Amplitude eingestellt wird, als wenn er auf seine maximale Amplitude eingestellt wird. Obwohl es durchaus möglich erscheint, dass auch für hemmende bzw. bahnende pharmakologische Einflüsse auf den H-Reflex eine Abhängigkeit gegenüber der Reflexgröße besteht, blieb diese jedoch bislang bei pharmakologischen Untersuchungen völlig unberücksichtigt. Bei der Untersuchung des Effekts von Propofol auf den H-Reflex standen unsere Ergebnisse teilweise im Widerspruch zu den Ergebnissen von Kerz und Kollegen (Kerz *et al.*, 2001), die noch bei höheren Propofolkonzentrationen den H-Reflex ableiten konnten. Neben den angeführten pharmakokinetischen Gründen, die dieses divergente Ergebnis erklären könnten, ist es auch möglich, dass die unterschiedlichen Stimulationsstromstärken und die daraus resultierende Größe der H-Reflex-Amplitude für die Unterschiede in beiden Studien verantwortlich sind.

Ziel dieser Studie war es, durch die Ableitung von Rekrutierungskurven des H-Reflexes unter Propofol- bzw Sevoflurannarkosen eine mögliche Abhängigkeit zwischen dem Ausmaß der Unterdrückung des Reflexes und seiner Stimulationsstromstärke zu evaluieren. Darüber hinaus könnte es durch die Rekrutierungskurven möglich sein, eine etwaige größenabhängige Sensitivität der Motoneurone gegenüber Anästhetika zu prüfen. Bei steigenden Stimulationsstromstärken werden die Motoneuronen, die an der Generierung des H-Reflexes beteiligt sind, nach dem Größenprinzip von klein nach groß rekrutiert. Bei geringen Stromstärken und daher kleinen Reflexamplituden werden überwiegend kleine Motoneurone aktiviert, während bei steigender Stimulationsstärke und größerer Amplitude auch zunehmend größere Motoneurone beteiligt sind.

Die Studie wurde für beide Medikamente an jeweils zehn Probanden durchgeführt. Die Ableitung von Rekrutierungskurven des H-Reflexes erfolgte vor, während und nach der Anästhetikagabe von 2 mg/l Plasmapropofolkonzentration bzw. 0.8 Vol% Sevofluran. Die Stimulationsintensität des H-Reflexes wurde schrittweise von unterschwelligen Werten bis zu Werten, bei denen eine maximale M-Welle erreicht wird, erhöht. Als Ergebnis zeigte sich, dass das Ausmaß der Unterdrückung des H-Reflexes abhängig ist von der Stimulationsintensität. So ist die relative Unterdrückung der H-Reflex-Amplitude für niedrigere Stimulationsstärken höher als für höhere Stimulationsstärken. Dies kann als Hinweis dafür betrachtet werden, dass kleinere Motoneurone empfindlicher gegenüber der dämpfenden Wirkung von Anästhetika sind als größere Motoneurone.

Die Abhängigkeit der H-Reflex-Unterdrückung von seiner Stimulationsstärke könnte also auch ein möglicher Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse der H-Reflex-Reduktion unter Propofol unserer Arbeit (s. 2.1.4) und der von Kerz und Kollegen sein. Während Kerz die Stimulationsstromstärke so gewählt hat, dass eine maximale H-Reflex-Antwort resultierte, haben wir eine Simulationsstromstärke gewählt, die in

einer Amplitude resultiert, die ca. 75% der maximalen H-Reflex-Amplitude beträgt. Bei dieser Amplitude besteht eine starke Sensitivität gegenüber physiologischen aber, wie diese Studie zeigt, auch pharmakologischen Einflüssen. Dies könnte die stärkere H-Reflex-Unterdrückung durch Propofol in unserer Untersuchung im Vergleich zu der Studie von Kerz und Kollegen (Kerz *et al.*, 2001) erklären.

H-reflex depression by propofol and sevoflurane is dependent on stimulus intensity.
von Dincklage F, Reiche J, Rehberg B, Baars JH.
Clin Neurophysiol. 2006 Dec;117(12):2653-60. Epub 2006 Oct 6.

2.5 Propofol erhöht die präsynaptische Inhibition von Ia-Fasern im intakten Rückenmark des Menschen

Eine wichtige Frage ist, an welchen Strukturen innerhalb des H-Reflexbogens die hemmende Wirkung der Anästhetika vermittelt wird, da die zugrundeliegenden Mechanismen auch bei der Unterdrückung motorischer Reaktionen unter Narkose beteiligt sein können. Die Ergebnisse der vorherigen Untersuchung zeigten, dass die M-Welle und das Rekrutierungsverhalten der peripheren motorischen Axone von Anästhetika unbeeinflusst sind. Es können also periphere Effekte von Anästhetika z.B. auf die Nervenfasern oder die neuromuskuläre Transmission weitgehend ausgeschlossen werden. Dem gegenüber kommen folgende zentrale Mechanismen für die Reflexunterdrückung durch Anästhetika in Betracht: 1. eine präsynaptische Inhibition der Ia –Afferenz, die monosynaptisch auf das Motoneuron projiziert 2. Effekte an der postsynaptischen Membran der Verbindung Ia-Afferenz - Motoneuron oder 3. Änderungen der motoneuronalen Erregbarkeit durch andere Einflüsse.

In dieser Studie wurde ein möglicher Mechanismus, nämlich präsynaptische inhibitorische Effekte auf die Ia-Afferenzen von Propofol, untersucht. Aus tierexperimentellen Untersuchungen ist bekannt, dass die präsynaptische Inhibition von Ia-Afferenzen einen spezifisch GABAergen Effekt darstellt, der fast ausschließlich über $GABA_A$-Rezeptoren vermittelt wird. Durch das von Hultborn und Kollegen (Hultborn *et al.*, 1987) entwickelte und validierte Verfahren der heteronymen Fazilitation des Soleus H-Reflexes durch Stimulation des N. femoralis ist es durch Aufgliederung des spinalen Schaltkreises möglich, die bestehende präsynaptische Inhibition und damit einen spezifisch GABAergen Effekt *in vivo* zu bestimmen. Unsere Hypothese war, dass Propofol durch die über $GABA_A$-Rezeptoren vermittelte Verstärkung GABAerger Effekte die präsynaptische Inhibition verstärkt, was sich durch eine Reduktion der homonymen Fazilitation des H-Reflexes manifestieren sollte.

Die Messungen des H-Reflexes und der heteronymen Fazilitation wurden an zehn Probanden jeweils während dreier Zustände durchgeführt: Vor Propofolgabe, 30 Minuten nach Erreichen einer konstanten Propofolkonzentration sowie 30 Minuten nach Beendigung der Medikamentengabe. Die Propofolzufuhr erfolgte durch eine TCI-Pumpe, mit der eine Zielplasmakonzentration von 2 mg/l angesteuert wurde.

Als Ergebnis fanden wir bei allen Probanden eine signifikante Abnahme der heteronymen Fazilitation unter Propofol im Vergleich zu den Kontrollwerten. Obwohl andere Ursachen für dieses Ergebnis wie z.B. supraspinale Einflüsse nicht ausgeschlossen werden können, erscheint die einfachstmögliche Erklärung der Ergebnisse eine propofolinduzierte Zunahme GABAerg vermittelter präsynaptischer Inhibition. Damit konnten erstmals präsynaptische Effekte und möglicherweise GABAerge Effekte am Menschen identifiziert werden.

Propofol increases presynaptic inhibition of ia afferents in the intact human spinal cord.
Baars JH, von Dincklage F, Reiche J, Rehberg B.
Anesthesiology. 2006 Apr;104(4):798-804

2.6 Prä- und postsynaptische Effekte der Anästhetika Sevofluran und Lachgas am menschlichen Rückenmark

In der vorherigen Untersuchung konnten wir zeigen, dass Propofol die präsynaptische Inhibition an Ia-Afferenzen verstärkt. Der Vergleich mit anderen Anästhetika sollte noch indirekt Hinweise liefern, inwieweit das Ausmaß der präsynaptischen Hemmung tatsächlich mit der GABAergen Wirkung der Substanzen korreliert.

In vitro-Untersuchungen an Rückenmarksschnitten haben gezeigt, dass die Reduktion motoneuronaler Erregbarkeit sowohl auf prä- als auch auf postsynanptische Effekte zurückzuführen ist. Das Hauptziel dieser Untersuchung war es daher, für Anästhetika unterschiedlicher molekularer Wirkmechanismen die relativen Anteile von prä- und postsynaptischen Hemmungsmechanismen an der jeweiligen Gesamthemmung der α-motoneuronalen Erregbarkeit zu ermitteln. Dazu wurde wie bei den beiden vorher beschrieben Studien mit Propofol auch hier zur Erfassung rein präsynaptischer Effekte die Methode der heteronymen Fazilitation des Soleus H-Reflexes und zur Erfassung der gesamten motoneuronalen Erregbarkeit die maximale H-Reflex-Amplitude bestimmt. Letztere wird sowohl durch präsynaptische als auch durch postsynaptische Hemmungsmechanismen determiniert. Durch die Kombination der Methodik aus beiden vorher beschriebenen Studien (s. Punkte 2.1.4 und 2.1.5) ergibt sich die Möglichkeit, die Effekte aller drei Substanzen Propofol, Sevofluran und Lachgas auf die erfassten Parameter zu vergleichen.

Die Probanden erhielten Sevofluran und Lachgas über eine Gesichtsmaske und atmeten dabei über ein Anästhesiebeatmungsgerät jeweils entweder ein Gemisch von 40 Vol% Lachgas mit 60 Vol% Sauerstoff oder 0.8 Vol% Sevofluran in einer Stickstoff-Sauerstoffmischung mit 60 Vol% Sauerstoff. Die Konzentrationen von Lachgas und Sevofluran waren anhand der Daten von Voruntersuchungen so gewählt, dass sich eine annähernd gleiche H-Reflex-Unterdrückung ergab. Die Messungen der Parameter erfolgten vor, während und nach der Gabe der Medikamente. Die elektrophysiologischen Messungen erfolgten frühestens 35 Minuten nach einer Konzentrationsänderung.

Während Sevofluran und Lachgas zu einer vergleichbaren reversiblen Reduktion der maximalen H-Reflex-Amplitude führten, waren die präsynaptischen Effekte beider Substanzen deutlich unterschiedlich. So führte Sevofluran zu einer durchschnittlich 30% igen Reduktion der heteronymen Fazilitation, während diese durch Lachgas nur um durchschnittlich 6% reduziert wurde. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass Sevofluran den H-Reflex durch prä- und postsynaptische Effekte reduziert, wohingegen Lachgas überwiegend postsynaptische inhibitorische Einflüsse hat.

Presynaptic and postsynaptic effects of the anesthetics sevoflurane and nitrous oxide in the human spinal cord.
Baars JH, Benzke M, von Dincklage F, Reiche J, Schlattmann P, Rehberg B.
Anesthesiology. 2007 Oct;107(4):553-62.

2.7 Der Einfluss von Sevofluran und Propofol auf einen nozizeptiven Flexorreflex und den H-Reflex

Neben dem motorischen Vorderhorn des Rückenmarks gilt auch das sensorische Hinterhorn als ein möglicher Angriffspunkt von Anästhetika bei der Vermittlung der Unterdrückung motorischer Reaktionen auf Schmerzreize. Da die sensorischen Neurone nur mit invasiven Verfahren zugänglich sind, kann ihre Aktivität beim Menschen nur indirekt abgeschätzt werden. Eine parallele Ableitung des H-Reflexes als Maß der motoneuronalen Erregbarkeit und des RIII-Reflexes, dessen Reflexbogen sensorische und motorische Neurone integriert, gibt eine Möglichkeit, indirekt verschiedene Anästhetika hinsichtlich ihrer relativen Wirkung auf beide Systeme zu vergleichen. Damit lässt sich ihre Relevanz in Bezug auf die Unterdrückung motorischer Reaktionen auf Schmerzreize ermitteln, was das Ziel dieser Arbeit war. Die beiden Anästhetika Propofol und Sevofluran wurden in Konzentrationen appliziert, bei denen motorische Reaktionen auf Schmerzreize in gleichem Maße unterdrückt werden. Als Schmerzreiz diente ein 30 s elektrischer tetanischer Reiz, der mit einer Stimulationsstromstärke von 70 mA am Unterarm des Probanden appliziert wurde. Im Falle einer Bewegung des Probanden in Reaktion auf den Schmerzreiz wurde die Konzentration des Anästhetikums für den nächsten Probanden, der das Medikament erhielt, erhöht. Im Falle des Ausbleibens einer Bewegungsreaktion wurde die Konzentration des Anästhetikums für den nächsten Probanden erniedrigt. Somit schwankten die Konzentrationen um den Populationsmittelwert, bei dem motorische Reaktionen auf Schmerzreize unterdrückt werden. Die elektrophysiologischen Messungen fanden vor und während der Anästhetikagabe unter konstanten Anästhetikakonzentrationen statt.
Für beide Reflexe zeigte sich an den 14 Probanden eine Reduktion der Reflexamplitude, die für den RIII-Reflex deutlich stärker ausfiel als für die maximale H-Reflex-Amplitude. Das Ausmaß der Unterdrückung des RIII-Reflexes unterschied sich für beide Anästhetika nicht signifikant. Jedoch war der H-Reflex unter Sevofluran deutlich stärker unterdrückt als unter Propofol. Diese Ergebnisse bestätigen am Menschen, dass die supprimierenden Effekte von Sevofluran auf das motorische Vorderhorn ausgeprägter sind als bei Propofol.

Effects of sevoflurane and propofol on the nociceptive withdrawal reflex and on the H reflex.
Baars JH, Mager R, Dankert K, Hackbarth M, von Dincklage F, Rehberg B.
Anesthesiology. 2009 Jul;111(1):72-81.

3 Diskussion

3.1 H-Reflex, F-Welle und RIII-Reflex als Maß spinaler Erregbarkeit unter Anästhesie

Tierexperimentelle Untersuchungen verdeutlichen, dass die Unterdrückung motorischer Reaktionen auf Schmerzreize durch Anästhetika zumindest teilweise durch eine verminderte Erregbarkeit von spinalen Motoneuronen erreicht wird (Sonner *et al.*, 2003a). Unsere Arbeiten bestätigen einen deutlichen Anästhetikaeffekt auf spinale Motoneurone am Menschen. Wir konnten eine dosisabhängige Reduktion der H-Reflex- und der F-Wellen-Amplitude, zweier unterschiedlicher Parametern motoneuronaler Erregbarkeit, durch Sevofluran und Propofol demonstrieren. Auch für Lachgas konnten wir eine Reduktion der H-Reflex-Amplitude beschreiben. Unsere ursprüngliche Annahme, dass bei peri-MAC Konzentrationen Propofol den H-Reflex stärker unterdrückt als Sevofluran, konnte in der letzten hier vorgestellten Studie von uns nicht bestätigt werden. Als wesentliche Ursache für die vermeintlich stärkere Unterdrückung ist die gewählte Stimulationsstromstärke, mit der der H-Reflex bei der Propofoluntersuchung (2.1.1) stimuliert wurde, anzuführen. Die Stimulationsstromstärke bei der hier nicht aufgeführten Sevofluranstudie (Rehberg *et al.*, 2004) wurde so gewählt, dass eine maximale H-Reflex-Amplitude resultierte, während die Reflexamplitude bei der Propofolstudie (2.1.1) so gewählt wurde, dass unter Kontrollbedingungen eine H-Reflex-Amplitude resultierte, die nur 75 % der maximalen H-Reflex-Amplitude betrug. Die Ergebnisse zeigen, dass das Ausmaß der anästhetikabedingten Verminderung von der Amplitude des zur Untersuchung verwendeten H-Reflexes abhängig ist. Niedrigere Stimulationsstärken führen zu einer stärkeren Unterdrückung des Reflexes. Die niedrigere Stimulationsstromstärke der Messung bei Propofolnarkosen führte damit zu einer stärken Unterdrückung des H-Reflexes. Mit dieser Erkenntnis lassen sich auch die Unterschiede unserer Ergebnisse mit den Ergebnissen von Kerz und Kollegen (Kerz *et al.*, 2001) erklären, die bei vergleichbaren Propofol-Konzentrationen eine deutlich niedrigere Verminderung des H-Reflexes feststellen konnten.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass F-Wellen wesentlich empfindlicher gegenüber der Anästhetikawirkung sind als der H-Reflex. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass zur Erzeugung maximaler F-Wellen-Amplituden beim Menschen in Abhängigkeit der untersuchten Muskeln nur 1-2% der Motoneurone des entsprechenden Motoneuronpools beteiligt sind (Dumitru & Zwarts, 2002). Die aktivierten Motoneurone ändern sich regelmäßig von Ableitung zu Ableitung. Die per se geringe Wahrscheinlichkeit, dass ein Motoneuron nach antidromer Stimulation eine F-Welle generiert, ist abhängig von der Summe verschiedenster exzitatorischer und inhibitorischer Einflüsse, die auf dieses wirken. Die durch Propofol oder Sevofluran induzierte Akzentuierung inhibitorischer Einflüsse reicht offensichtlich schon aus, um die Wahrscheinlichkeit zur Entstehung von F-Wellen zu minimieren. Umgekehrt vermag die als Folge des Schmerzreizes auftretende Bewegungsreaktion zu einem generalisierten Anstieg exzitatorischer Einflüsse führen, so dass kurzfristig unter Anästhetikagabe wieder F-Wellen ableitbar sind. Untersuchungen an Ratten ergaben nur eine moderate Reduktion der F-Wellen Amplitude. Bei Konzentrationen von 1.2 MAC Sevofluran konnten bei den Ratten noch F-Wellen mit einer Größe von 50% der Ausgangsamplitude abgeleitet werden (Rampil & King, 1996). Als ein wesentlicher Grund für diesen Unterschied kommt der bei Ratten um ein Vielfaches höhere Anteil von Motoneuronen am Gesamt-Motoneuronpool, die an der

Entstehung von F-Wellen beteiligt sind, in Frage. Das Verhältnis zwischen der Größe der F-Wellen Amplitude und der Amplitude der korrespondierenden direkten Muskelantwort wird genutzt, um die Größe des beteiligten Motoneuronenpools, der an der Generierung von F-Wellen beteiligt ist, abzuschätzen. Diese beträgt beim Menschen für den von uns untersuchten Muskel M. abductor pollicis 1,7-2,7 % (Mesrati & Vecchierini, 2004), während bei der Ratte bei 0.6 MAC für Sevofluran 31% gemessen wurden. Der Grund für diesen Speziesunterschied ist sehr wahrscheinlich die unterschiedliche Leitungsgeschwindigkeit von Ia-Fasern und motorischen Fasern. Bei kleinen Tieren erreicht der antidrome Impuls, der für die F-Wellenentstehung verantwortlich ist, das Motoneuron, bevor dieses monosynaptisch durch die homonyme Ia-Faser erregt wird. Je länger die Strecke zwischen Stimulationsort und Rückenmark ist, desto entscheidender ist die höhere Leitungsgeschwindigkeit der Ia-Faser gegenüber der Dauer der synaptischen Transmission zwischen Ia-Afferenz und Motoneuron. Sobald das Motoneuron zuerst durch die Ia-Afferenz aktiviert wird, wie dies für größere Tiere und Menschen der Fall ist, verhindert dies für die Dauer der Refraktärzeit eine Entstehung von F-Wellen. Aus diesem Grund geht man davon aus, dass F-Wellen beim Menschen überwiegend von großkalibrigen, schneller leitenden Motoneuronen produziert werden (Fisher, 2007).

3.2 Größenabhängige Empfindlichkeit von Motoneuronen gegenüber Anästhetika

Die Präferenz größerer Motoneurone könnte der Grund für die stärkere Empfindlichkeit von F-Wellen gegenüber Anästhetika sein. Die Vermutung, dass schneller leitende, also größere Motoneurone, stärker als andere Motoneurone durch Anästhetika inhibiert werden, bestätigte sich nicht in unseren Untersuchungen der H-Reflexrekrutierungskurven .

Wir konnten zeigen, dass die relative Reduktion des H-Reflexes bei niedrigen Stimulationsstärken ausgeprägter ist als bei hohen Stimulationsstärken. Vorausgesetzt, dass auch beim H-Reflex die Motoneurone bei steigenden Stimulationsstärken dem Größenprinzip der Rekrutierungsreihenfolge von klein nach groß unterliegen (Henneman, 1991;Pierrot-Deseilligny & Mazevet, 2000;Somjen *et al.*, 1965a), deuten unsere Ergebnisse, auf eine stärkere Empfindlichkeit kleiner Motoneurone gegenüber Anästhetika hin. Entsprechend der Rekrutierungsreihenfoge der Motoneurone von klein nach groß (Henneman, 1991) werden bei minimalen Stimulationsstromstärken nur die kleinsten Motoneurone aktiviert, um eine minimale H-Reflex-Amplitude zu generieren. Die Unterdrückung des Reflexes durch Sevofluran und Propofol bei sehr niedrigen Stimulationsstärken ist damit zu erklären, dass einige dieser kleinen Motoneurone nicht mehr aktiviert werden. Bei gradueller Erhöhung der Stimulationsstärke werden weitere größere Motoneurone erregt, was zu einer Zunahme der Reflexamplitude führt. Wären also die größeren Motoneurone genauso unterdrückt, sollte sich die Größe der relativen Abnahme der H-Reflex-Amplitude (relativ zur Kontrollmessung) bei unterschiedlichen Stimulationsstromstärken nicht unterscheiden. Unsere Ergebnisse zeigen jedoch für Sevofluran und Propofol eine deutlich stärkere relative Unterdrückung bei niedrigen als bei höheren Stimulationsstromstärken. Daher kann angenommen werden, dass größere Motoneurone gegenüber den untersuchten Substanzen weniger sensibel sind als kleinere Motoneurone.

Auch die Betrachtung der absoluten Differenz der H-Reflex-Amplitude zwischen Kontroll- und Anästhetikamessung lässt den Schluss einer größenabhängigen

Empfindlichkeit der Motoneurone gegenüber Anästhetika zu. Eine Erhöhung der Stimulationsstromstärke vergrößert die Anzahl aktivierter Motoneurone und damit die Reflexamplitude. Im Falle einer gleichnamigen und größenunabhängigen Empfindlichkeit der Motoneurone gegenüber Anästhetika sollte die Differenz der H-Reflex-Amplitude zwischen Kontroll- und Anästhetikamessung bis zum Erreichen der maximalen H-Reflex-Amplitude ansteigen. Unsere Ergebnisse zeigen jedoch, dass die maximale Differenz schon bei deutlich niedrigeren H-Reflex-Amplituden, bei denen noch nicht die größten Motoneurone involviert sind, erreicht ist.
Unsere Ergebnisse bestätigen die tierexperimentellen Daten von zellulären Ableitungen an Motoneuronen von Katzen *in vivo*. Diese Untersuchungen belegten eine bevorzugte Hemmung kleinerer Motoneurone durch Äther und Barbiturate (Somjen *et al.*, 1965a), wobei die Mechanismen dieses Effekts ungeklärt bleiben.

3.3 Differenzierung spinaler oder supraspinaler Effekte der Anästhetika auf H-Reflex und F-Welle

Obwohl H-Reflex und F-Wellen aufgrund ihrer Latenz spinalen Antworten zuzuordnen sind, unterliegen sie einer starken supraspinalen Modulation (Petersen *et al.*, 2003;Pierrot-Deseilligny & Mazevet, 2000). Es ist daher möglich, dass Anästhetika durch eine Aktivierung inhibitorischer oder durch eine Hemmung exzitatorischer Projektionen diese Antworten zumindest teilweise unterdrücken. Hinweise darauf geben jüngere Untersuchungen, die zeigen, dass F-Wellen zwar unter einer sehr geringen Propofolsedierung deutlich reduziert werden, dieser Effekt aber trotz unveränderter Propofolkonzentrationen unmittelbar nach einer Wachreaktion durch Ansprache und leichte Berührung vollkommen reversibel ist (Kakinohana & Sugahara, 2006). Auch physiologische Änderungen der Wachheit wie z.B. „rapid eye movement“-Schlaf führen zu einer Reduktion der motoneuronalen Erregbarkeit, ermittelt durch den H-Reflex (Shimizu *et al.*, 1966).
Um mögliche Effektkompartimente zu identifizieren, untersuchten wir den Zeitverlauf spinaler und zerebraler Effekte und bestimmten die Äquilibrationszeitkonstanten für verschiedene Effekte. Wir konnten feststellen, dass die Äquilibrationszeitkonstanten für alle untersuchten spinalen Parameter (H-Reflex-Amplitude, F-Wellen-Persistenz und F-Wellen-Amplitude) sowohl unter Sevofluran als auch unter Propofol signifikant größer als die der untersuchten Parameter des verarbeiteten EEGs (Bispektralindex BIS und spektrale Eckfrequenz SEF95) sind, d.h. die spinalen Parameter reagieren „langsamer“. So variieren die Mittelwerte der Parameter des verarbeiteten EEGs innerhalb der drei Studien von 2,5 bis 3,9 Minuten, während die Mittelwerte der spinalen Parameter zwischen 5,0 und 7,7 Minuten variieren. Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass die zerebralen Effekte unabhängig vom verwendeten Anästhetikum deutlich rascher eintreten als spinale Effekte, was ein Hinweis dafür ist, dass auch die spinalen Effekte nicht als Folgeeffekte kortikaler Aktivitätsänderungen betrachtet werden können, sondern tatsächlich über unabhängige Wirkorte vermittelt werden.
Klinisch könnte dies das Phänomen erklären, dass Patienten bei einer Maskeneinleitung zwar rasch das Bewusstsein verlieren, die Punktion mit einer Verweilkanüle aber erst viel später tolerieren. Umgekehrt könnte die postoperativ länger anhaltende Unterdrückung spinaler Reflexe die Gangunsicherheit der ansonsten bewusstseinsklaren Patienten erklären, ein gerade in der ambulanten Anästhesie nicht zu vernachlässigendes Problem (Song *et al.*, 2002). Gründe für eine längere Äquilibrationszeit zwischen EEG- und Reflex-Kompartiment können unterschiedliche Ein- bzw. Auswaschzeiten der Anästhetika für Gehirn und

Rückenmark sein, die auf einen verringerten Blutfluss im Rückenmark gegenüber dem Gehirn zurückzuführen sind (Archer *et al.*, 1994).
Zusätzliche Argumente für die Annahme, dass primär spinale Mechanismen bei der Reduzierung motoneuronaler Erregbarkeit beteiligt sind, ergeben sich aus der Unterdrückung der Rekrutierungskurven, bei der sich eine stärkere Suppression kleinerer gegenüber größeren Motoneuronen ergab. Einflüsse auf Motoneurone supraspinalen Ursprungs unterliegen wie auch andere physiologische Einflüsse dem Größenprinzip der Rekrutierung von klein nach groß (Haftel *et al.*, 2001;Somjen *et al.*, 1965b). Änderungen der supraspinal vermittelten Erregbarkeit sollten damit zuerst die großen innerhalb der Rekruierungsreihenfolge zuletzt aktivierten Motoneurone betreffen, die daher am empfindlichsten gegenüber inhibitorischen Einflüssen sind.
Bei einem Vergleich zwischen Sevofluran und Propofol fällt auf, dass sowohl bei Konzentrationen, die zu einer vergleichbaren Unterdrückung des H-Reflexes führen, als auch bei Konzentrationen, bei denen motorische Reaktionen auf Schmerzreize unterdrückt werden, unter Propofol immer deutlich niedrigere BIS-Werte registriert werden als bei Sevoflurannarkosen. Inwieweit dieser ausgeprägtere zerebrale Effekt für Propofol in einem kausalen Zusammenhang mit der Reduktion der H-Reflex-Amplitude bzw. der Unterdrückung motorischer Reaktionen auf Schmerzreize steht, bleibt ungeklärt.
Weder die Unterschiede der Äquilibrationshalbwertzeiten für EEG-Parameter und spinale Parameter noch die größenabhängige Unterdrückung eher kleinerer Motoneurone sind ein Beweis für unterschiedliche Wirkorte der Anästhetika für diese Effekte, aber ein weiterer Hinweis darauf. Damit bestätigen unsere Untersuchungen am Menschen tierexperimentelle Daten von Ziegen (Antognini & Schwartz, 1993) bzw. Nagern (King & Rampil, 1994), die direkt hemmende spinale Effekte auf motorische Schaltkreise des Rückenmark belegten. Dies war aufgrund der deutlich stärkeren kortikalen Kontrolle motorischer spinaler Schaltkreise nicht zwingend zu erwarten.

3.4 Anteile von prä- und postsynaptischen Mechanismen an der Gesamthemmung der motoneuronalen Erregbarkeit

Als Ursachen für die mit dem H-Reflex ermittelte Abnahme der motoneuronalen Erregbarkeit lassen sich sowohl hemmende präsynaptische Effekte, welche Signale der afferenten erregenden Fasern beeinflussen, bevor diese auf Motoneurone übertragen werden, als auch postsynaptische hemmende Effekte, welche direkt auf Motoneurone einwirken, differenzieren. Zur Unterscheidung, in welcher Relation diese Mechanismen durch die einzelnen Anästhetika verstärkt werden, wurde der Einfluss von Propofol, Sevofluran und Lachgas auf jeweils die folgenden Parameter untersucht: i) die Amplitude des maximalen M. soleus H-Reflexes Hmax/Mmax als einen Parameter der motoneuronalen Erregbarkeit, der präsynaptische und postsynaptische Hemmungsmechanismen integriert, ii) die relative heteronyme Fazilitation des M. soleus H-Reflexes, hervorgerufen durch Stimulation des N. femoralis, dessen Abnahme als Maß der Zunahme von präsynaptischer Hemmung auf Ia-Fasern interpretiert werden kann.
Es zeigte sich unter Lachgas eine nur unwesentliche Veränderung der präsynaptischen Hemmung bei gleichzeitig deutlicher Abnahme der motoneuronalen Erregbarkeit. Die Verminderung der Erregbarkeit der Motoneurone durch Lachgas wird praktisch ausschließlich über postsynaptische Hemmungsmechanismen vermittelt. Sevofluran und Propofol hingegen führen jeweils zu einer starken präsynaptischen wie auch postsynaptischen Hemmung. Der Vergleich zwischen den

einzelnen Medikamenten anhand statistischer Linear Mixed Effect Modelle zeigt darüber hinaus, dass bei vergleichbarer Gesamtverminderung der motoneuronalen Erregbarkeit der Anteil der präsynaptischen Hemmung unter Propofol signifikant größer ist als unter Sevofluran. Insgesamt ergibt sich für die Anteile der präsynaptischen Hemmung an der Gesamthemmung die Reihenfolge Lachgas < Sevofluran < Propofol. Aufgrund der vergleichbaren Gesamtverminderung der motoneuronalen Erregbarkeit unter allen drei Stoffen kann eine entgegengesetzte Reihenfolge für die Anteile der postsynaptischen Hemmung angenommen werden.
Besonders während der Auswaschmessungen nach der Narkose konnte eine starke Variabilität der Messwerte sowohl für die heteronyme Fazilitation als auch für den maximalen H-Reflex registriert werden. Eine naheliegende Erklärung hierfür wären supraspinale Einflüsse, bedingt durch Aufmerksamkeitsänderungen der Probanden. Während es den Probanden bei den Kontrollmessungen vor Narkose nach einer kurzen Gewöhnung an die Stimulation gelang, mit geschlossenen Augen entspannt zu sitzen, waren die Probanden bedingt durch die lange Gesamtdauer der Experimente bei den Messungen nach Narkose zunehmend unruhiger. Auch wäre es möglich, dass die Medikamente noch nach nicht vollständigem Auswaschen einen Einfluss auf die gemessenen Parameter zeigen oder dass durch die Narkose die Empfindlichkeit motorischer Netzwerke noch für einen über die reine Narkosezeit hinaus gehenden Zeitraum verändert wird.
Es muss berücksichtigt werden, dass insbesondere auch die präsynaptische Inhibition der Ia-Afferenzen teilweise durch supraspinale Effekte moduliert wird. Zwar wurde für die angewandte Methode der heteronymen Fazilitation in zellulären Ableitungen an der Katze gezeigt, dass dieses Verfahren relativ unempfindlich für Veränderungen der Einflüsse von absteigenden Bahnen ist (Hultborn et al. 1987). Andererseits gibt es aber auch Hinweise für tonische Bahnung von spinalen Schaltkreisen, die die präsynaptische Inhibition von Ia-Afferenzen vermitteln. Unter reversibler Spinalisierung kommt es zu einer reversiblen Abschwächung der präsynaptischen Inhibition von Ia-Afferenzen (Quevedo *et al.*, 1993;Rudomin *et al.*, 2004). Die beobachtete Verstärkung der präsynaptischen Inhibition durch Sevofluran und Propofol müsste unter der Annahme eines supraspianlen Effekts dementsprechend durch eine Verstärkung der supraspinalen tonischen Bahnung erklärt werden, ein Effekt, der zwar unwahrscheinlich erscheint, aber aufgrund der komplexen Wirkmechanismen der Anästhetika nicht ausgeschlossen werden kann.

3.5 Mögliche molekulare Zielstrukturen der untersuchten Anästhetika im Rückenmark

GABA fungiert als mit Abstand wichtigster Mediator der präsynaptischen Hemmung bei axo-axonalen Synapsen (Curtis, 1998;Todd & Maxwell, 2000). Damit lassen sich die unterschiedlichen Anteile der präsynaptischen Hemmung am ehesten anhand der Wirkungen der einzelnen Medikamente auf GABAerge Strukturen erklären: Während bei Lachgas keine Effekte auf GABA-Rezeptoren bekannt sind, stellen diese ein Hauptziel der spinalen Wirkung von Sevofluran und Propofol dar, wobei letzteres seine Effekte beinahe ausschließlich über $GABA_A$-Rezeptoren vermittelt (Grasshoff & Antkowiak, 2004). Die Reihenfolge der Affinität der untersuchten Anästhetika gegenüber dem $GABA_A$-Rezeptor Propofol>Sevofluran>Lachgas entspricht ihrem Potential, die präsynaptische Hemmung zu verstärken. Es könnte also angenommen werden, dass die Wirkungen von Sevofluran und Propofol auf GABAerge Strukturen eine wichtige Rolle bei der Vermittlung der Hemmung motoneuronaler Erregbarkeit spielen, einem Mechanismus, der zumindest teilweise für die Unterdrückung von

motorischen Reaktionen auf Schmerzreize verantwortlich gemacht wird. Lachgas hingegen scheint seine Hemmung des H-Reflexes und damit der motoneuronalen Erregbarkeit über andere Mechanismen zu erreichen. Die Reduktion des H-Reflexes bei nur unwesentlicher präsynaptischer Inhibition der Ia-Afferenz erlaubt den Rückschluss auf einen primär postsynaptischen Effekt. Es liegt nahe zu vermuten, dass bei diesem postsynaptischen Effekt eine Interaktion mit Glutamatrezeptoren beteiligt ist. Glutamat wurde als Neurotransmitter zwischen Ia-Afferenz und Motoneuron identifiziert (Jahr & Yoshioka, 1986;Ornung *et al.*, 1995). Ein antagonistischer Effekt von Lachgas auf Glutamatrezeptoren, insbesondere NMDA- (Jevtovic-Todorovic *et al.*, 1998;Mennerick *et al.*, 1998;Yamakura & Harris, 2000) und in geringerem Maße auf Nicht-NMDA-Rezeptoren, konnte ebenfalls nachgewiesen werden. Somit könnte also Lachgas direkt an der betreffenden Synapse den exzitatorischen Input der Ia-Afferenz hemmen oder durch die tonische Reduktion glutamatergen Inputs anderen Ursprungs die Erregbarkeit des Motoneurons reduzieren. Beide Effekte könnten die beobachteten Effekte von Lachgas erklären, und auch für Sevofluran wurde ein inhibitorischer Effekt auf Glutamatrezeptoren beschrieben.
Trotz der einfachen neuronalen Verschaltung von H-Reflex bzw. heteronymer Fazilitation erlauben die beschriebenen Untersuchungen keine spezifischen Aussagen über die molekularen Zielstrukturen der Anästhetika, sondern sind viel mehr vor dem Hintergrund pharmakologischer *in vivo* oder *in vitro* Untersuchungen zu betrachten. So sind neben der GABAerg vermittelten Inhibition auch andere präsynaptische Mechanismen und Zielstrukturen wie z.B. Effekte auf präsynaptische Natriumkanäle (Hemmings, Jr. *et al.*, 2005) denkbar, durch die Sevofluran bzw. Propofol die Transmitterfreisetzung aus den Ia-Afferenzen reduzieren könnte.

3.6 Differenzierung zwischen Effekten auf das Vorderhorn und Hinterhorn

Die Verschaltung des H-Reflexes von der Ia-Afferenz auf das Motoneuron erfolgt ausschließlich im Vorderhorn des Rückenmarks. Dem gegenüber integriert der RIII-Reflex eine sensorische Verarbeitungsebene im Hinterhorn sowie eine motorische Verarbeitungsebene im Vorderhorn des Rückenmarks (Schomburg, 1990). Die Unterdrückung des RIII-Reflexes durch Anästhetika kann dementsprechend innerhalb des Vorderhorns oder des Hinterhorns erfolgen. Bei Konzentrationen, die Bewegungsreaktionen auf Schmerzreize unterdrücken, ergibt sich unter Sevofluran eine deutlich stärkere Unterdrückung des H-Reflexes gegenüber Propofol, während beide Substanzen den RIII-Reflex vergleichbar stark reduzieren. Die stärkere Unterdrückung des H-Reflexes ist ein klares Indiz für eine stärkere Wirkung von Sevofluran auf das motorische Vorderhorn. Die vergleichbare Reduktion des RIII-Reflexes bei schwächerer Unterdrückung des H-Reflexes durch Propofol impliziert indirekt eine stärkere Wirkung von Propofol auf die sensorische Verarbeitungsebene im Rückenmark.
Auch tierexperimentelle Studien stützen unsere Ergebnisse. Matute und seine Mitarbeiter (Matute *et al.*, 2004) haben an Rückenmarkspräparaten neugeborener Ratten ebenfalls zeigen können, dass bei Konzentrationen, die *in vivo* motorische Reaktionen auf Schmerzreize unterdrücken, Propofol (1 µM) keinen signifikanten Effekt auf monosynaptische Reflexe ausübt, wohingegen Sevofluran (250 µM) diese deutlich unterdrückt. Hinterhorneffekte der Anästhetika wurden in dieser Untersuchung ebenfalls indirekt durch Bestimmung der Feuerrate der Motoneurone nach C-Faser-Stimulation bestimmt. Unter Propofol ergab sich bei den oben

genannten Konzentrationen eine 50%-ige Unterdrückung der Feuerrate, während unter Sevofluran die Feuerrate fast vollständig unterdrückt wurde.

3.7 Klinische Eignung zur Vorhersage der Immobilität

Es stellt sich die Frage, ob es mit den hier untersuchten Verfahren klinisch möglich wäre, intraoperativ während einer balancierten Anästhesie oder TIVA (mit Opioiden) die Wahrscheinlichkeit motorischer Reaktionen auf chirurgische Stimuli bei nicht muskelrelaxierten Patienten zu bestimmen. Unsere Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass die Parameter motoneuronaler Erregbarkeit wie H-Reflex und F-Welle dafür nicht geeignet sind. Neben der Tatsache, dass die Ableitung des H-Reflexes sehr sensibel gegenüber nur kleinsten Lageveränderungen der Stimulationselektroden ist, sind diese Parameter auch nicht empfindlich gegenüber der Wirkung von Opioiden. Dies konnte für den H-Reflex bei intrathekaler Fentanylapplikation gezeigt werden (Chabal *et al.*, 1989). Da Opioide die Wahrscheinlichkeit des Auftretens motorischen Reaktionen auf Schmerzreize beeinflussen, erscheint der RIII-Reflex, dessen Schwelle und Amplitude sich konzentrationsabhängig unter Opiateinfluss ändert, für die klinische Anwendung weitaus besser geeignet. Tatsächlich konnten mit Hilfe der RIII-Reflexschwelle an Probanden, die eine Kombinationsnarkose aus Propofol und Remifentanil erhielten, Vorhersagewahrscheinlichkeiten von 84% bei klinisch üblichen Narkosen erreicht werden (von Dincklage F. *et al.*, 2010). Weitere Untersuchungen müssen zeigen, inwieweit spinale Flexorreflexe wie der RIII-Reflex, deren Stimulation und Ableitung deutlich einfacher ist als für den H-Reflex, sich auch in der klinischen Anwendung im Operationssaal oder auf der Intensivstation eignen, nicht nur um motorische Reaktionen auf Schmerzreize vorauszusagen, sondern auch die Analgesie als wichtige Komponente der Narkose zu überwachen.

4 Zusammenfassung

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass Anästhetika motorische Reaktionen auf Schmerzreize überwiegend auf Ebene des Rückenmarks unterdrücken. Als ein wesentlicher Angriffspunkt von Anästhetika innerhalb des Rückenmarks wurde das motorische Vorderhorn identifiziert, in dem die Erregbarkeit von spinalen Motoneuronen von Anästhetika reduziert wird. Das erste Ziel dieser Arbeit war es, am Menschen verschiedene spinale Parameter zu identifizieren, mit denen spinale Effekte unterschiedlicher Anästhetika systematisch untersucht und mit kortikalen Parametern des verarbeiteten EEGs verglichen werden konnten.

Als Parameter zur Quantifizierung von Anästhetikaeffeken auf das Vorderhorn nutzten wir F-Wellen und den H-Reflex. Dabei zeigte sich, dass F-Wellen, die durch antidrome Erregung von Motoneuronen generiert werden, sehr stark durch die Anästhetika Propofol und Sevofluran unterdrückt werden und schon bei klinisch üblichen Konzentrationen der Anästhetika vollständig ausgelöscht werden. Bei dem Vergleich des Zeitverlaufs der dosisabhängigen Veränderung zwischen den spinalen Parametern H-Reflex und F-Welle mit den EEG-Parametern ergab sich für beide spinalen Parameter ein signifikanter Unterschied. Die spinalen Parameter reagierten gegenüber den EEG-Parametern verzögert auf die Konzentrationsänderungen der Anästhetika unabhängig von dem untersuchten Anästhetikum Sevofluran oder Propofol. Dies erlaubt den Rückschluss, dass auch beim Menschen, trotz einer deutlich ausgeprägteren supraspinalen Kontrolle als bei anderen Spezies, die Reduktion der motoneuronalen Erregbarkeit nicht indirekt durch kortikale Effekte, sondern primär auf spinaler Ebene vermittelt wird.

F-Wellen werden überwiegend von großen Motoneuronen generiert, wohingegen bei der Generierung des H-Reflexes das gesamte Größenspektrum von Motoneuronen beteilig ist. Um eine Erklärung für die stärkere Empfindlichkeit von F-Wellen gegenüber Anästhetika zu finden, sind wir Frage nachgegangen inwieweit die Empfindlichkeit der Motoneurone gegenüber Anästhetika durch ihre Größe beeinflusst wird. Die Auswertung der Rekruiterungskurven des H-Reflexes unter Propofol, Sevofluran und Lachgasnarkosen zeigte eine stärkere relative Unterdrückung bei niedrigen Stimulationsstärken. Dies könnte neben ihrer methodischen Bedeutung Hinweise auf eine bevorzugte Wirkung der Stoffe auf kleinere Motoneurone geben.

Die Abnahme der motoneuronalen Erregbarkeit, die durch die Verringerung der H-Reflexamplitude gezeigt wurde, kann eine Folge von prä- und/oder postsynaptischen Hemmungsmechanismen sein. Es ergab sich somit die Frage, die relativen Anteile von prä- und postsynaptischen Mechanismen an der jeweiligen Gesamthemmung zu bestimmen. Dafür untersuchten wir die Effekte von Propofol, Sevofluran und Lachgas auf i) die Amplitude des maximalen H-Reflexes, welcher sowohl durch prä- als auch postsynaptische Hemmungsmechanismen beeinflusst wird und ii) die relative heteronyme Fazilitation des H-Reflexes als einen Parameter der präsynaptischen Hemmung. Die untersuchten Anästhetika reduzierten im vergleichbaren Ausmaß den maximalen H-Reflex. Ebenfalls kam es bei allen Medikamenten zu einer signifikanten Verminderung der heteronymen Fazilitation, welche sich im Ausmaß signifikant zwischen den einzelnen Stoffen in der Reihenfolge Lachgas << Sevofluran < Propofol unterschied. Diese Reihenfolge entspricht der Affinität der einzelnen Stoffe gegenüber dem $GABA_A$-Rezeptor. Während für Lachgas kaum GABAerge Effekte bekannt sind, stellen diese ein Hauptziel der spinalen Wirkung von Sevofluran und Propofol dar. Da die präsynaptische Inhibition der beteiligten Ia-Afferenzen durch präsynaptische $GABA_A$-Rezeptoren vermittelt wird, liegt es nahe anzunehmen, dass

die Anästhetika über diesen Hauptangriffspunkt diesen physiologischen Effekt verstärken.
Neben dem motorischen Vorderhorn üben Anästhetika auch hemmende Einflüsse auf das sensorische Hinterhorn aus. Zur Beantwortung der Frage nach der relativen Wirkung von Anästhetika auf Vorder- bzw. Hinterhorn nutzten wir eine parallele Ableitung eines Flexorreflexes und des H-Reflexes. Der Reflexbogen des Flexorreflexes integiert Hinterhornanteile (Schmerzafferenzen und sensorische Interneurone) und Vorderhornanteile (Motoneuron), wohingengen der H-Reflex, ausschließlich im Vorderhorn verschaltet wird. Wir konnten bei Konzentrationen, bei denen motorische Reaktionen auf Schmerzreize unterdrückt werden, zeigen, dass Sevofluran den H-Reflex signifikant stärker reduziert als Propofol, während beide Substanzen den untersuchten Flexorreflex vergleichbar unterdrückten. Dies erlaubt den direkten Rückschluss, dass Sevofluran einen stärker hemmenden Effekt auf das Vorderhorn ausübt als Propofol. Umgekehrt sollte dann Propofol einen stärkeren Effekt auf den sensorischen Schenkel des Flexorreflexes im Hinterhorn haben als Sevofluran.
Die Interpretation unserer Ergebnisse hinsichtlich möglicher Wirkmechanismen kann nur vor dem Hintergrund tierexperimenteller bzw. *in vitro*-Studien erfolgen und diese ergänzen. Trotz der weitgehenden Aufklärung über die beteiligten Transmittersysteme innerhalb der „einfachen“ monosynaptischen Verschaltung des H-Reflexes oder der heteronymen Fazilitation ergeben sich letztendlich vielfältige Möglichkeiten, durch die Anästhetika die Reizübertragung möglicherweise hemmen könnten. Diese können jedoch durch Studien am Menschen nicht aufgeklärt werden.

5 Literaturverzeichnis

Andersen OK, Sonnenborg FA, & Arendt-Nielsen L (1999). Modular organization of human leg withdrawal reflexes elicited by electrical stimulation of the foot sole. *Muscle Nerve* **22**, 1520-1530.

Antognini JF, Atherley RJ, Dutton RC, Laster MJ, Eger EI, & Carstens E (2007). The excitatory and inhibitory effects of nitrous oxide on spinal neuronal responses to noxious stimulation. *Anesth Analg* **104**, 829-835.

Antognini JF & Carstens E (1999). Increasing isoflurane from 0.9 to 1.1 minimum alveolar concentration minimally affects dorsal horn cell responses to noxious stimulation. *Anesthesiology* **90**, 208-214.

Antognini JF & Carstens E (2002). In vivo characterization of clinical anaesthesia and its components. *Br J Anaesth* **89**, 156-166.

Antognini JF, Carstens E, & Atherley R (2002). Does the immobilizing effect of thiopental in brain exceed that of halothane? *Anesthesiology* **96**, 980-986.

Antognini JF & Schwartz K (1993). Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* **79**, 1244-1249.

Archer DP, Ewen A, Roth SH, & Samanani N (1994). Plasma, brain, and spinal cord concentrations of thiopental associated with hyperalgesia in the rat. *Anesthesiology* **80**, 168-176.

Azouvi P, Roby-Brami A, Biraben A, Thiebaut JB, Thurel C, & Bussel B (1993). Effect of intrathecal baclofen on the monosynaptic reflex in humans: evidence for a postsynaptic action. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **56**, 515-519.

Belelli D, Pistis M, Peters JA, & Lambert JJ (1999). General anaesthetic action at transmitter-gated inhibitory amino acid receptors. *Trends Pharmacol Sci* **20**, 496-502.

Bohlhalter S, Weinmann O, Mohler H, & Fritschy JM (1996). Laminar compartmentalization of GABAA-receptor subtypes in the spinal cord: an immunohistochemical study. *J Neurosci* **16**, 283-297.

Borges M & Antognini JF (1994). Does the brain influence somatic responses to noxious stimuli during isoflurane anesthesia? *Anesthesiology* **81**, 1511-1515.

Burke RE (1999). The use of state-dependent modulation of spinal reflexes as a tool to investigate the organization of spinal interneurons. *Exp Brain Res* **128**, 263-277.

Campagna JA, Miller KW, & Forman SA (2003). Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Engl J Med* **348**, 2110-2124.

Chabal C, Jacobson L, & Little J (1989). Intrathecal fentanyl depresses nociceptive flexion reflexes in patients with chronic pain. *Anesthesiology* **70**, 226-229.

Cheng G & Kendig JJ (2000). Enflurane directly depresses glutamate AMPA and NMDA currents in mouse spinal cord motor neurons independent of actions on GABAA or glycine receptors. *Anesthesiology* **93**, 1075-1084.

Cheng G & Kendig JJ (2003). Enflurane decreases glutamate neurotransmission to spinal cord motor neurons by both pre- and postsynaptic actions. *Anesth Analg* **96**, 1354-9, table.

Crone C, Hultborn H, Mazieres L, Morin C, Nielsen J, & Pierrot-Deseilligny E (1990). Sensitivity of monosynaptic test reflexes to facilitation and inhibition as a function of the test reflex size: a study in man and the cat. *Exp Brain Res* **81**, 35-45.

Curtis DR (1998). Two Types of Inhibition in the Spinal Cord. In *Presynaptic Inhibition and Neural Control*, eds. Rudomin P, Romo R, & Mendell LM, pp. 150-177. Oxford University Press, New York, Oxford.

de Jong RH, Hershey WN, & Wagman IH (1967). Measurement of a spinal reflex response (H-reflex) during general anesthesia in man. Association between reflex depression and muscular relaxation. *Anesthesiology* **28**, 382-389.

de Jong RH, Robles R, & Morikawa KI (1969). Actions of halothane and nitrous oxide on dorsal horn neurons ("The Spinal Gate"). *Anesthesiology* **31**, 205-212.

Devor M & Zalkind V (2001). Reversible analgesia, atonia, and loss of consciousness on bilateral intracerebral microinjection of pentobarbital. *Pain* **94**, 101-112.

Dueck MH, Oberthuer A, Wedekind C, Paul M, & Boerner U (2003). Propofol impairs the central but not the peripheral part of the motor system. *Anesth Analg* **96**, 449-55, table.

Dumitru D & Zwarts MJ (2002). Special nerve conduction techniques. In *Electrodiagnosic Medicine*, eds. Dumituru D, Amato AA, & Zwards MJ, pp. 225-256. Hanley and Belfus, Philadelphia.

Eger EI, Saidman LJ, & Brandstater B (1965). Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* **26**, 756-763.

Eisen A & Fisher M (1999). The F wave. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* **52**, 255-257.

Ellrich J & Treede RD (1998). Convergence of nociceptive and non-nociceptive inputs onto spinal reflex pathways to the tibialis anterior muscle in humans. *Acta Physiol Scand* **163**, 391-401.

Espiritu MG, Lin CS, & Burke D (2003). Motoneuron excitability and the F wave. *Muscle Nerve* **27**, 720-727.

Fang F, Guo TZ, Davies MF, & Maze M (1997). Opiate receptors in the periaqueductal gray mediate analgesic effect of nitrous oxide in rats. *Eur J Pharmacol* **336**, 137-141.

Fender C, Fujinaga M, & Maze M (2000). Strain differences in the antinociceptive effect of nitrous oxide on the tail flick test in rats. *Anesth Analg* **90**, 195-199.

Fisher MA (2007). F-waves--physiology and clinical uses. *ScientificWorldJournal* **7**, 144-160.

Fisher MA (1992). AAEM Minimonograph #13: H reflexes and F waves: physiology and clinical indications. *Muscle Nerve* **15**, 1223-1233.

Franks NP & Honore E (2004). The TREK K2P channels and their role in general anaesthesia and neuroprotection. *Trends Pharmacol Sci* **25**, 601-608.

Freund FG, Martin WE, & Hornbein TF (1969). The H-reflex as a measure of anesthetic potency in man. *Anesthesiology* **30**, 642-647.

Fujinaga M & Maze M (2002). Neurobiology of nitrous oxide-induced antinociceptive effects. *Mol Neurobiol* **25**, 167-189.

Grasshoff C & Antkowiak B (2004). Propofol and sevoflurane depress spinal neurons in vitro via different molecular targets. *Anesthesiology* **101**, 1167-1176.

Gronroos M & Pertovaara A (1993). Capsaicin-induced central facilitation of a nociceptive flexion reflex in humans. *Neurosci Lett* **159**, 215-218.

Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, & Chauvin M (2000). The effect of remifentanil on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg* **90**, 161-167.

Haftel VK, Prather JF, Heckman CJ, & Cope TC (2001). Recruitment of cat motoneurons in the absence of homonymous afferent feedback. *J Neurophysiol* **86**, 616-628.

Hemmings HC, Jr., Yan W, Westphalen RI, & Ryan TA (2005). The general anesthetic isoflurane depresses synaptic vesicle exocytosis. *Mol Pharmacol* **67**, 1591-1599.

Henneman E (1991). The size principle and its relation to transmission failure in Ia projections to spinal motoneurons. *Ann N Y Acad Sci* **627**, 165-168.

Heurteaux C, Guy N, Laigle C, Blondeau N, Duprat F, Mazzuca M, Lang-Lazdunski L, Widmann C, Zanzouri M, Romey G, & Lazdunski M (2004). TREK-1, a K+ channel involved in neuroprotection and general anesthesia. *EMBO J* **23**, 2684-2695.

Hughes DI, Mackie M, Nagy GG, Riddell JS, Maxwell DJ, Szabo G, Erdelyi F, Veress G, Szucs P, Antal M, & Todd AJ (2005). P boutons in lamina IX of the rodent spinal cord express high levels of glutamic acid decarboxylase-65 and originate from cells in deep medial dorsal horn. *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**, 9038-9043.

Hultborn H, Meunier S, Morin C, & Pierrot-Deseilligny E (1987). Assessing changes in presynaptic inhibition of I a fibres: a study in man and the cat. *J Physiol* **389**, 729-756.

Hultborn H & Nielsen JB (2007). Spinal control of locomotion--from cat to man. *Acta Physiol (Oxf)* **189**, 111-121.

Ishizaki K, Yoon DM, Yoshida N, Yamazaki M, Arai K, & Fujita T (1995). Intrathecal administration of N-methyl-D-aspartate receptor antagonist reduces the minimum alveolar anaesthetic concentration of isoflurane in rats. *Br J Anaesth* **75**, 636-638.

Jahr CE & Yoshioka K (1986). Ia afferent excitation of motoneurones in the in vitro new-born rat spinal cord is selectively antagonized by kynurenate. *J Physiol* **370**, 515-530.

Jankowska E (2001). Spinal interneuronal systems: identification, multifunctional character and reconfigurations in mammals. *J Physiol* **533**, 31-40.

Jankowska E (1992). Interneuronal relay in spinal pathways from proprioceptors. *Prog Neurobiol* **38**, 335-378.

Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Mennerick S, Powell S, Dikranian K, Benshoff N, Zorumski CF, & Olney JW (1998). Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med* **4**, 460-463.

Jinks S, Antognini JF, Carstens E, Buzin V, & Simons C (1999). Isoflurane can indirectly depress lumbar dorsal horn activity in the goat via action within the brain. *Br J Anaesth* **82**, 244-249.

Jinks SL, Bravo M, & Hayes SG (2008). Volatile anesthetic effects on midbrain-elicited locomotion suggest that the locomotor network in the ventral spinal cord is the primary site for immobility. *Anesthesiology* **108**, 1016-1024.

Jinks SL, Martin JT, Carstens E, Jung SW, & Antognini JF (2003). Peri-MAC depression of a nociceptive withdrawal reflex is accompanied by reduced dorsal horn activity with halothane but not isoflurane. *Anesthesiology* **98**, 1128-1138.

Jurd R, Arras M, Lambert S, Drexler B, Siegwart R, Crestani F, Zaugg M, Vogt KE, Ledermann B, Antkowiak B, & Rudolph U (2003). General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABA(A) receptor beta3 subunit. *FASEB J* **17**, 250-252.

Kakinohana M, Fuchigami T, Nakamura S, Kawabata T, & Sugahara K (2002). Propofol reduces spinal motor neuron excitability in humans. *Anesth Analg* **94**, 1586-8, table.

Kakinohana M & Sugahara K (2006). Level of consciousness affects the excitability of spinal motor neurones during propofol sedation in humans. *Br J Anaesth* **96**, 742-746.

Kammer T, Rehberg B, Menne D, Wartenberg HC, Wenningmann I, & Urban BW (2002). Propofol and sevoflurane in subanesthetic concentrations act preferentially on the spinal cord: evidence from multimodal electrophysiological assessment. *Anesthesiology* **97**, 1416-1425.

Kendig JJ (2002). In vitro networks: subcortical mechanisms of anaesthetic action. *Br J Anaesth* **89**, 91-101.

Kerz T, Hennes HJ, Feve A, Decq P, Filipetti P, & Duvaldestin P (2001). Effects of propofol on H-reflex in humans. *Anesthesiology* **94**, 32-37.

Kim J, Yao A, Atherley R, Carstens E, Jinks SL, & Antognini JF (2007). Neurons in the ventral spinal cord are more depressed by isoflurane, halothane, and propofol than are neurons in the dorsal spinal cord. *Anesth Analg* **105**, 1020-6, table.

Kimura J, Yanagisawa H, Yamada T, Mitsudome A, Sasaki H, & Kimura A (1984). Is the F wave elicited in a select group of motoneurons? *Muscle Nerve* **7**, 392-399.

King BS & Rampil IJ (1994). Anesthetic depression of spinal motor neurons may contribute to lack of movement in response to noxious stimuli. *Anesthesiology* **81**, 1484-1492.

Kungys G, Kim J, Jinks SL, Atherley RJ, & Antognini JF (2009). Propofol produces immobility via action in the ventral horn of the spinal cord by a GABAergic mechanism. *Anesth Analg* **108**, 1531-1537.

Liao M, Sonner JM, Jurd R, Rudolph U, Borghese CM, Harris RA, Laster MJ, & Eger EI (2005). Beta3-containing gamma-aminobutyric acidA receptors are not major targets for the amnesic and immobilizing actions of isoflurane. *Anesth Analg* **101**, 412-8, table.

Matute E, Rivera-Arconada I, & Lopez-Garcia JA (2004). Effects of propofol and sevoflurane on the excitability of rat spinal motoneurones and nociceptive reflexes in vitro. *Br J Anaesth* **93**, 422-427.

Mennerick S, Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Shen W, Olney JW, & Zorumski CF (1998). Effect of nitrous oxide on excitatory and inhibitory synaptic transmission in hippocampal cultures. *J Neurosci* **18**, 9716-9726.

Mesrati F & Vecchierini MF (2004). F-waves: neurophysiology and clinical value. *Neurophysiol Clin* **34**, 217-243.

Mitsuyo T, Dutton RC, Antognini JF, & Carstens E (2006). The differential effects of halothane and isoflurane on windup of dorsal horn neurons selected in unanesthetized decerebrated rats. *Anesth Analg* **103**, 753-760.

Ornung G, Ragnarson B, Grant G, Ottersen OP, Storm-Mathisen J, & Ulfhake B (1995). Ia boutons to CCN neurones and motoneurones are enriched with glutamate-like immunoreactivity. *Neuroreport* **6**, 1975-1980.

Orsnes G, Crone C, Krarup C, Petersen N, & Nielsen J (2000). The effect of baclofen on the transmission in spinal pathways in spastic multiple sclerosis patients. *Clin Neurophysiol* **111**, 1372-1379.

Pang DS, Robledo CJ, Carr DR, Gent TC, Vyssotski AL, Caley A, Zecharia AY, Wisden W, Brickley SG, & Franks NP (2009). An unexpected role for TASK-3 potassium channels in network oscillations with implications for sleep mechanisms and anesthetic action. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**, 17546-17551.

Petersen NT, Pyndt HS, & Nielsen JB (2003). Investigating human motor control by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* **152**, 1-16.

Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Bak P, Fischer M, Bjerring P, & Zbinden AM (1996a). The effects of isoflurane on repeated nociceptive stimuli (central temporal summation). *Pain* **64**, 277-281.

Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Bak P, Fischer M, & Zbinden AM (1996b). Psychophysical and electrophysiological responses to experimental pain may be influenced by sedation: comparison of the effects of a hypnotic (propofol) and an analgesic (alfentanil). *Br J Anaesth* **77**, 165-171.

Pierrot-Deseilligny E & Mazevet D (2000). The monosynaptic reflex: a tool to investigate motor control in humans. Interest and limits. *Neurophysiol Clin* **30**, 67-80.

Prys-Roberts C (1987). Anaesthesia: a practical or impractical construct? *Br J Anaesth* **59**, 1341-1345.

Quevedo J, Eguibar JR, Jimenez I, Schmidt RF, & Rudomin P (1993). Primary afferent depolarization of muscle afferents elicited by stimulation of joint afferents in cats with intact neuraxis and during reversible spinalization. *J Neurophysiol* **70**, 1899-1910.

Quinlan JJ, Homanics GE, & Firestone LL (1998). Anesthesia sensitivity in mice that lack the beta3 subunit of the gamma-aminobutyric acid type A receptor. *Anesthesiology* **88**, 775-780.

Rampil IJ (1994). Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology JID - 1300217* **80**, 606-610.

Rampil IJ & King BS (1996). Volatile anesthetics depress spinal motor neurons. *Anesthesiology JID - 1300217* **85**, 129-134.

Rampil IJ & Laster MJ (1992). No correlation between quantitative electroencephalographic measurements and movement response to noxious stimuli during isoflurane anesthesia in rats. *Anesthesiology JID - 1300217* **77**, 920-925.

Rampil IJ, Mason P, & Singh H (1993). Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology JID - 1300217* **78**, 707-712.

Rehberg B, Grunewald M, Baars J, Fuegener K, Urban BW, & Kox WJ (2004). Monitoring of immobility to noxious stimulation during sevoflurane anesthesia using the spinal H-reflex. *Anesthesiology* **100**, 44-50.

Reynolds DS, Rosahl TW, Cirone J, O'Meara GF, Haythornthwaite A, Newman RJ, Myers J, Sur C, Howell O, Rutter AR, Atack J, Macaulay AJ, Hadingham KL, Hutson PH, Belelli D, Lambert JJ, Dawson GR, McKernan R, Whiting PJ, & Wafford KA (2003). Sedation and anesthesia mediated by distinct GABA(A) receptor isoforms. *J Neurosci* **23**, 8608-8617.

Rossi A & Decchi B (1994). Flexibility of lower limb reflex responses to painful cutaneous stimulation in standing humans: evidence of load-dependent modulation. *J Physiol* **481 (Pt 2)**, 521-532.

Rudomin P, Lomeli J, & Quevedo J (2004). Tonic differential supraspinal modulation of PAD and PAH of segmental and ascending intraspinal collaterals of single group I muscle afferents in the cat spinal cord. *Exp Brain Res* **159**, 239-250.

Sandrini G, gli Uberti EC, Salvadori S, Margutti A, Trasforini G, Tomatis R, Nappi G, & Pansini R (1986). Dermorphin inhibits spinal nociceptive flexion reflex in humans. *Brain Res* **371**, 364-367.

Sato Y, Kobayashi E, Murayama T, Mishina M, & Seo N (2005). Effect of N-methyl-D-aspartate receptor epsilon1 subunit gene disruption of the action of general anesthetic drugs in mice. *Anesthesiology* **102**, 557-561.

Savola MK, Woodley SJ, Maze M, & Kendig JJ (1991). Isoflurane and an alpha 2-adrenoceptor agonist suppress nociceptive neurotransmission in neonatal rat spinal cord. *Anesthesiology* **75**, 489-498.

Sawamura S, Kingery WS, Davies MF, Agashe GS, Clark JD, Kobilka BK, Hashimoto T, & Maze M (2000). Antinociceptive action of nitrous oxide is mediated by stimulation of noradrenergic neurons in the brainstem and activation of [alpha]2B adrenoceptors. *J Neurosci* **20**, 9242-9251.

Schomburg ED (1990). Spinal sensorimotor systems and their supraspinal control. *Neurosci Res* **7**, 265-340.

Shahani BT & Young RR (1971). Human flexor reflexes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **34**, 616-627.

Shimizu A, Yamada Y, Yamamoto J, Fujiki A, & Kaneko Z (1966). Pathways of descending influence on H reflex during sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **20**, 337-347.

Siegwart R, Jurd R, & Rudolph U (2002). Molecular determinants for the action of general anesthetics at recombinant alpha(2)beta(3)gamma(2)gamma-aminobutyric acid(A) receptors. *J Neurochem* **80**, 140-148.

Singh H, Sakai T, & Matsuki A (1999). Movement response to skin incision: analgesia vs. bispectral index and 95% spectral edge frequency. *Eur J Anaesthesiol* **16**, 610-614.

Somjen G, Carpenter DO, & Henneman E (1965a). Selective depression of alpha montoneurons of small size by ether. *J Pharmacol Exp Ther* **148**, 380-385.

Somjen G, Carpenter DO, & Henneman E (1965b). Responses of motoneurons of different sizes to graded stimulation of supraspinal centers of the brain. *J Neurophysiol* **28**, 958-965.

Song D, Chung F, Wong J, & Yogendran S (2002). The assessment of postural stability after ambulatory anesthesia: a comparison of desflurane with propofol. *Anesth Analg* **94**, 60-4, table.

Sonner JM, Antognini JF, Dutton RC, Flood P, Gray AT, Harris RA, Homanics GE, Kendig J, Orser B, Raines DE, Rampil IJ, Trudell J, Vissel B, & Eger EI (2003a). Inhaled anesthetics

and immobility: mechanisms, mysteries, and minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesth Analg* **97**, 718-740.

Sonner JM, Zhang Y, Stabernack C, Abaigar W, Xing Y, & Laster MJ (2003b). GABA(A) receptor blockade antagonizes the immobilizing action of propofol but not ketamine or isoflurane in a dose-related manner. *Anesth Analg* **96**, 706-12, table.

Stabernack C, Zhang Y, Sonner JM, Laster M, & Eger EI (2005). Thiopental produces immobility primarily by supraspinal actions in rats. *Anesth Analg* **100**, 128-136.

Todd AJ & Maxwell DJ (2000). *GABA in the Nervous System: The View at Fifty Years*, pp. 439-457. Lippincott Williams &Wilkins, Philadelphia.

Uchida H, Kishikawa K, & Collins JG (1995). Effect of propofol on spinal dorsal horn neurons. Comparison with lack of ketamine effects. *Anesthesiology* **83**, 1312-1322.

von Dincklage F., Hackbarth M, Mager R, Rehberg B, & Baars JH (2010). Monitoring of the responsiveness to noxious stimuli during anaesthesia with propofol and remifentanil by using RIII reflex threshold and bispectral index. *Br J Anaesth* **104**, 201-208.

Wang MY, Rampil IJ, & Kendig JJ (1999). Ethanol directly depresses AMPA and NMDA glutamate currents in spinal cord motor neurons independent of actions on GABAA or glycine receptors. *J Pharmacol Exp Ther* **290**, 362-367.

Wiesenfeld-Hallin Z, Hallin RG, & Persson A (1984). Do large diameter cutaneous afferents have a role in the transmission of nociceptive messages? *Brain Res* **311**, 375-379.

Willer JC (1985). Studies on pain. Effects of morphine on a spinal nociceptive flexion reflex and related pain sensation in man. *Brain Res* **331**, 105-114.

Willer JC (1977). Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain* **3**, 69-80.

Willer JC, Roby A, & Le BD (1984). Psychophysical and electrophysiological approaches to the pain-relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli. *Brain* **107 (Pt 4)**, 1095-1112.

Wisden W, Gundlach AL, Barnard EA, Seeburg PH, & Hunt SP (1991). Distribution of GABAA receptor subunit mRNAs in rat lumbar spinal cord. *Brain Res Mol Brain Res* **10**, 179-183.

Wong SM, Fong E, Tauck DL, & Kendig JJ (1997). Ethanol as a general anesthetic: actions in spinal cord. *Eur J Pharmacol* **329**, 121-127.

Yamakura T & Harris RA (2000). Effects of gaseous anesthetics nitrous oxide and xenon on ligand-gated ion channels. Comparison with isoflurane and ethanol. *Anesthesiology* **93**, 1095-1101.

You HJ, Morch CD, Chen J, & rendt-Nielsen L (2003). Differential antinociceptive effects induced by a selective cyclooxygenase-2 inhibitor (SC-236) on dorsal horn neurons and spinal withdrawal reflexes in anesthetized spinal rats. *Neuroscience* **121**, 459-472.

Zhang C, Davies MF, Guo TZ, & Maze M (1999). The analgesic action of nitrous oxide is dependent on the release of norepinephrine in the dorsal horn of the spinal cord. *Anesthesiology* **91**, 1401-1407.

Zhang Y, Laster MJ, Hara K, Harris RA, Eger EI, Stabernack CR, & Sonner JM (2003). Glycine receptors mediate part of the immobility produced by inhaled anesthetics. *Anesth Analg* **96**, 97-101, table.

Zhang Y, Sonner JM, Eger EI, Stabernack CR, Laster MJ, Raines DE, & Harris RA (2004). Gamma-aminobutyric acidA receptors do not mediate the immobility produced by isoflurane. *Anesth Analg* **99**, 85-90.

Zhang Y, Wu S, Eger EI, & Sonner JM (2001). Neither GABA(A) nor strychnine-sensitive glycine receptors are the sole mediators of MAC for isoflurane. *Anesth Analg* **92**, 123-127.

Zhou HH, Jin TT, Qin B, & Turndorf H (1998). Suppression of spinal cord motoneuron excitability correlates with surgical immobility during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* **88**, 955-961.

6 Danksagung

Es ist mir ein zutiefst wichtiges Bedürfnis, mich an erster Stelle bei Herrn Prof. Dr. Benno Rehberg für seine hervorragende wissenschaftliche Anleitung sowie seine scharfsinnige und motivierende Unterstützung zu bedanken. Durch seine stets präsente Hilfe bei der Planung von Studien und Durchsicht der Manuskripte war es mir möglich, mit so großer Freude meine Forschungsarbeiten erfolgreich voranzubringen.

Für die Einräumung von Forschungszeit und beispielhaften strukturellen Rahmenbedingungen zur Durchführung klinischer Studien möchte ich mich ganz besonders bei Frau Prof. Dr. Claudia Spies, Direktorin der Klinik für Anästhesiologie m.S. operative Intensivmedizin, bedanken.

Mein außerordentlicher Dank für anregende wissenschaftliche Diskussionen sowie unermüdliche und effiziente Zusammenarbeit bei der Durchführung und Auswertung der Studien gilt dem Kollegen Dr. Falk von Dincklage.

Darüber hinaus möchte ich mich bei allen Patienten und unerschrockenen Probanden, die trotz zum Teil schmerzhafter Reize ihr Einverständnis zur Durchführung der Studien gegeben haben, bedanken. Ich danke auch den anästhesiologischen Pflegekräften für Ihre hilfreiche Mitarbeit.

Nicht zuletzt fühle ich mich meiner Ehefrau Dr. Josephine Reiche und unseren Töchtern Jolanda und Laurentia für ihre Motivation und geduldige Unterstützung meiner Arbeit zu größtem Dank verpflichtet. Auch meinen Eltern, die mich immer bei der Durchführung meiner Wünsche und Ideen unterstützt und beraten haben, gilt der Dank dafür, dass Sie letztlich die Grundlagen für diese Arbeit geschaffen haben.

7 Erklärung nach § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, Mai 2010