

Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der
Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

**Hemmungsmechanismen der
 α -motoneuronalen Erregbarkeit
von Propofol, Sevofluran und Lachgas
im Rückenmark des Menschen**

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

Von

Falk von Dincklage

aus Friedrichshafen

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. B. Rehberg-Klug
 2. Prof. Dr. E. D. Schomburg
 3. Prof. Dr. rer. nat. H. Schwilden

Datum der Promotion: 19. September 2008

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Falk von Dincklage, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Hemmungsmechanismen der α -motoneuronalen Erregbarkeit von Propofol, Sevofluran und Lachgas im Rückenmark des Menschen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, sie ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Falk von Dincklage

Berlin, 30.6.2008

Danksagung

Meinen besonderen Dank möchte ich an Herrn PD Dr. Benno Rehberg sowie an Herrn Dr. Jan Baars richten. Unter ihrer Anleitung konnte ich umfangreiches Wissen in den Bereichen der wissenschaftlichen Arbeit sowie der Anästhesiologie aufbauen; darüber hinaus haben sie es mir auch durch die stets persönliche und freundschaftliche Atmosphäre leichtgemacht, mich für eine Zukunft in diesen Bereichen zu begeistern.

Des Weiteren möchte ich mich auch bei allen anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Neuromonitoring für viele konstruktive Diskussionen und fachliche Diskurse bedanken. Insbesondere Josephine Reiche und Michael Benzke danke ich auch für Kollegialität und Freundschaft bei allen erfolgreichen und auch weniger erfolgreichen Messsitzungen.

Den wohl größten Dank möchte ich schließlich an meine Eltern Herrn Dr. Ralph und Frau Uta von Dincklage sowie an meine Geschwister richten. Für Vergangenheit, Gegenwart und dafür, dass alles so ist, wie es ist.

Zu allerletzt möchte ich mich noch bei Herrn Dr. Klaus Juraschek und Herrn Arno Hoffmann bedanken. Ohne das Zutun des Ersteren hätte ich wohl niemals ein wirkliches Interesse an wissenschaftlicher Arbeit entwickelt und ohne die Anregungen des Zweiten wäre ich wohl nicht in der Lage gewesen, dieses Interesse zu erhalten und dabei auch nicht zu überschätzen.

.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung der Dissertation	6
1.1 Abkürzungsverzeichnis.....	6
1.2 Zusammenfassung	7
1.3 Einleitung und Zielstellung.....	8
1.4 Methodik.....	9
1.4.1 Elektrophysiologische Verfahren	9
1.4.2 Experimenteller Aufbau.....	11
1.5 Ergebnisse.....	13
1.5.1 Allgemeines	13
1.5.2 Rekrutierungskurven und Parameter der α -motoneuronalen Erregbarkeit	13
1.5.3 Heteronyme Fazilitation	14
1.6 Diskussion.....	15
1.6.1 Anteile von prä- und postsynaptischen Mechanismen an der Gesamthemmung der α -motoneuronalen Erregbarkeit	15
1.6.2 Abhängigkeit der H-Reflex-Verminderung von der Stimulations-Stromstärke.....	16
1.7 Referenzen	17
2 Publikationsliste.....	19
2.1 Publikationen der Promotion	19
2.2 Weitere Publikationen	19
2.3 Publierte Abstracts	20
3 Anteil des Promovenden an den Publikationen	21
4 Curriculum Vitae	23

Anhang - Sonderdruckexemplare der Publikationen der Promotion:

Studie A: Propofol increases presynaptic inhibition of Ia afferents in the intact human spinal cord.....	25
Studie B: H-reflex depression by propofol and sevoflurane is dependent on stimulus intensity	33
Studie C: Presynaptic and postsynaptic effects of the anesthetics sevoflurane and nitrous oxide in the human spinal cord.....	42

1 Zusammenfassung der Dissertation

1.1 Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispektralindex
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
Hmax	Maximale H-Welle
H-Reflex	Hoffmann-Reflex
Hslp	Lineare Regression zum Anstieg der H-Welle
Hz	Hertz
kHz	Kilohertz
M.	Musculus
mg/l	Milligramm pro Liter
Mmax	Maximale M-Welle
ms	Millisekunde
Mslp	Lineare Regression zum Anstieg der M-Welle
MW	Arithmetischer Mittelwert
N.	Nervus
OAA/S	Observer's Assessment of Alertness/Sedation Score
SF	Standardfehler
vol%	Volumenprozent

1.2 Zusammenfassung

Einleitung: Es wird angenommen, dass die Unterdrückung motorischer Reaktionen auf Schmerzreize durch Anästhetika zumindest teilweise über eine Abnahme der Erregbarkeit von α -Motoneuronen vermittelt wird. Diese Abnahme der Erregbarkeit kann eine Folge von prä- und/oder postsynaptischen Hemmungsmechanismen sein. Zur Bestimmung der relativen Anteile von prä- und postsynaptischen Mechanismen an der jeweiligen Gesamthemmung untersuchten wir am Menschen unter Einfluss von Propofol, Sevofluran und Lachgas im Vergleich zu Kontrollbedingungen: i) die Amplitude des maximalen H-Reflexes als einen direkter Parameter der α -motoneuronalen Erregbarkeit, welcher sowohl durch präsynaptische als auch durch postsynaptische Hemmungsmechanismen beeinflusst wird, und ii) die relative heteronyme Fazilitation des H-Reflexes als einen anti-proportionalen Parameter der alleinigen präsynaptischen Hemmung. Des Weiteren untersuchten wir die Abhängigkeit der Verminderung des H-Reflexes von der Stimulations-Stromstärke, welche zur Erzeugung des H-Reflexes verwendet wurde.

Methodik: Die Studien wurden an jeweils 10 Probanden für jedes der Medikamente durchgeführt. Der maximale H-Reflex sowie die Abhängigkeit der H-Reflexverminderung von der Stimulationsstärke wurden anhand von H-Reflex-Rekrutierungskurven des M. soleus untersucht. Die heteronyme Fazilitation des M. soleus H-Reflexes wurde anhand von Amplitudenänderungen nach zusätzlicher Stimulation des N. femoralis bestimmt. Veränderungen unter Einfluss der Anästhetika (2mg/l Propofol, 0.8vol% Sevofluran, 40vol% Lachgas) wurden mit Kontrollmessungen vor und nach Gabe des jeweiligen Stoffes verglichen.

Ergebnisse: Unter allen Stoffen wurde der maximale H-Reflex in vergleichbarem Ausmaß signifikant vermindert (Linear Mixed Effect Modelle). Ebenfalls ergab sich unter allen Stoffen eine signifikante Verminderung der heteronymen Fazilitation des H-Reflexes, welche sich im Ausmaß signifikant zwischen den einzelnen Stoffen in der Reihenfolge Lachgas < Sevofluran < Propofol unterschied (Linear Mixed Effect Modelle). Eine signifikante Abhängigkeit der Verminderung des H-Reflexes von der Stimulations-Stromstärke zeigte sich bei allen Medikamenten (Jeweils Friedman-Test, $p < 0.001$).

Diskussion: Während Lachgas kaum präsynaptische Hemmung bei deutlicher Abnahme der α -motoneuronalen Erregbarkeit zeigt, ergeben sich für Sevofluran und Propofol starke prä- sowie postsynaptische Hemmungsanteile. Die unterschiedlichen Ausmaße der präsynaptischen Hemmung lassen sich durch die jeweiligen GABAergen Wirkungen der einzelnen Medikamente erklären: während für Lachgas kaum GABAerge Effekte bekannt sind, stellen diese ein Hauptziel der spinalen Wirkung von Sevofluran und Propofol dar. Die GABAergen Wirkungen von Sevofluran und Propofol scheinen daher für ihre Hemmung der α -motoneuronalen Erregbarkeit und somit für die Unterdrückung motorischer Reaktionen auf Schmerzreize durch diese Stoffe von Bedeutung zu sein. Die Abhängigkeit des Ausmaßes der H-Reflexverminderung von der Stimulationsstärke könnte neben ihrer methodischen Bedeutung Hinweise auf eine bevorzugte Wirkung der Stoffe auf kleine Motoneurone geben, was die Annahme eines spinalen Wirkungsortes der Medikamente bei der Verminderung des H-Reflexes unterstützen würde.

1.3 Einleitung und Zielstellung

Die Untersuchung spinaler Wirkungen von Anästhetika stellt einen Fokus des Forschungsinteresses dar, seitdem das Rückenmark vor mehr als einem Jahrzehnt als primäre Zielstruktur der Vermittlung der Unterdrückung motorischer Reaktionen auf Schmerzreize identifiziert wurde (Rampil *et al.* 1993; Rampil 1994). Doch obwohl in zellulären Experimenten GABA_A-, Glyzin- sowie Glutamat-Rezeptoren als primär verantwortliche Wirkungsstrukturen identifiziert werden konnten (Franks *et al.* 1994), bleiben die Mechanismen der Bewegungsunterdrückung im intakten motorischen System größtenteils unbekannt. Untersuchungen *in vitro* führten zu der Schlussfolgerung, dass eine Bewegungsunterdrückung auf Rückenmarksebene zumindest teilweise über eine Abnahme der Erregbarkeit von α -Motoneuronen vermittelt wird (King *et al.* 1994). Diese könnte sowohl durch präsynaptische als auch durch postsynaptische Hemmungsmechanismen im Umfeld der erregenden Synapsen der Motoneurone hervorgerufen werden (Cheng *et al.* 2002; Cheng *et al.* 2003).

Das Hauptziel zweier der hier vorgestellten Studien (Studien A, C) war, am intakten motorischen System des Menschen für verschiedene Medikamente die relativen Anteile von prä- und postsynaptischen Hemmungsmechanismen an der jeweiligen Gesamthemmung der α -motoneuronalen Erregbarkeit zu ermitteln. Hierzu bestimmten wir jeweils unter Einfluss von Propofol, Sevofluran und Lachgas im Vergleich zu Kontrollbedingungen die folgenden Parameter:

- i) die Amplitude des maximalen M. soleus H-Reflexes als einen direkten Parameter der α -motoneuronalen Erregbarkeit, welcher sowohl durch präsynaptische als auch durch postsynaptische Hemmungsmechanismen beeinflusst wird, und
- ii) die relative heteronyme Fazilitation des M. soleus H-Reflexes, erzeugt durch Stimulation des N. femoralis, als einen anti-proportionalen Parameter der reinen präsynaptischen Hemmung.

Wir erwarteten für die einzelnen Medikamente unterschiedliche Anteile der präsynaptischen Hemmungsmechanismen an der Gesamthemmung, in Abhängigkeit ihrer GABAergen Wirkungen.

Ein weiteres Ziel der hier vorgestellten Studien (Studien B, C) ergab sich daraus, dass bei früheren Untersuchungen unter Einfluss von Anästhetika teilweise widersprüchliche Resultate hinsichtlich des Ausmaßes der Verminderung des H-Reflexes festgestellt wurden (Kerz *et al.* 2001; Baars *et al.* 2006). Daher stellten wir die Vermutung auf, dass eine Abhängigkeit dieses Ausmaßes der Verminderung von der Stimulations-Stromstärke bei der Erzeugung des H-Reflexes besteht. Eine solche Abhängigkeit würde, neben ihrer methodischen Bedeutung für die Anwendung diverser elektrophysiologischer Untersuchungsverfahren, Hinweise auf eine selektive Wirkung der Anästhetika auf Motoneurone bestimmter Größe geben. Dieses würde wiederum die Annahme eines spinalen Wirkungsortes der Anästhetika bei der Verminderung des H-Reflexes unterstützen.

1.4 Methodik

1.4.1 Elektrophysiologische Verfahren

1.4.1.1 Der Hoffmann Reflex

Der Hoffmann-Reflex (H-Reflex) stellt ein weit verbreitetes Instrument zur elektrophysiologischen Untersuchung von α -Motoneuronen sowie ihrer afferenten und efferenten Fasern dar (Schieppati 1987). Zur Erzeugung des H-Reflexes wird der N. tibialis über äußerlich angebrachte 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 hier untersuchten 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.

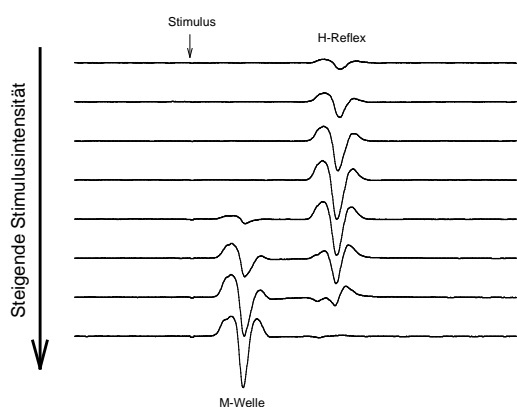


Abb. 1. Beispielableitungen bei verschiedenen Stimulationsstärken. Mit steigender Stimulusstärke wächst die Amplitude des H-Reflexes an, erreicht ein Maximum bei einem Stimulus im Bereich der Erregungsschwelle der M-Welle und fällt bei höheren Stimuli wieder ab.

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 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.

1.4.1.2 Rekrutierungskurve und Parameter der α -motoneuronalen Erregbarkeit

Die Rekrutierungskurve stellt den Verlauf der Amplituden der H- sowie der M-Welle bei unterschiedlichen Stimulations-Stromstärken dar. Somit kann anhand der Rekrutierungskurve der klassische elektrophysiologische Parameter der α -motoneuronalen Erregbarkeit bestimmt werden: die Amplitude der maximalen H-Welle (Hmax) normiert auf die Größe der maximalen M-Welle (Mmax).

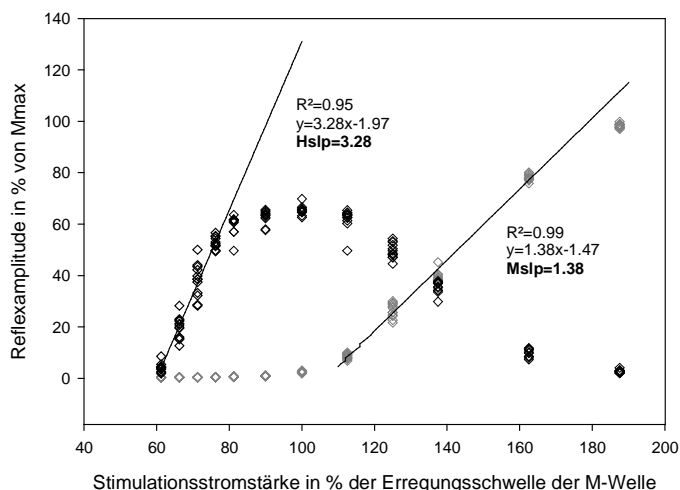


Abb. 2. Messwerte mehrerer Rekrutierungskurven eines einzelnen Probanden. Dargestellt sind die Verläufe der H-Wellen (schwarz), der M-Wellen (grau) sowie die Regressionen zu den jeweiligen Anstiegen. Aus diesen Regressionen können die Parameter Hslp sowie Mslp bestimmt werden.

1.4.1.3 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).

Ein weiterer Parameter der α -motoneuronalen Erregbarkeit wird durch die Steigung der linearen Regression zu dem Anstieg der H-Welle (Hslp), normiert auf die zu dem Anstieg der M-Welle (Mslp), definiert (Funase *et al.* 1994). Des Weiteren könnte es möglich sein anhand der Rekrutierungskurve selektive Einflüsse auf Motoneurone verschiedener Größen zu differenzieren, da möglicherweise nach dem Größenprinzip (Henneman 1991; Pierrot-Deseilligny *et al.* 2000) bei H-Wellen kleiner Amplitude vor allem die kleineren Motoneurone aktiviert würden, während bei H-Wellen höherer Amplitude verstärkt auch die größeren beteiligt wären.

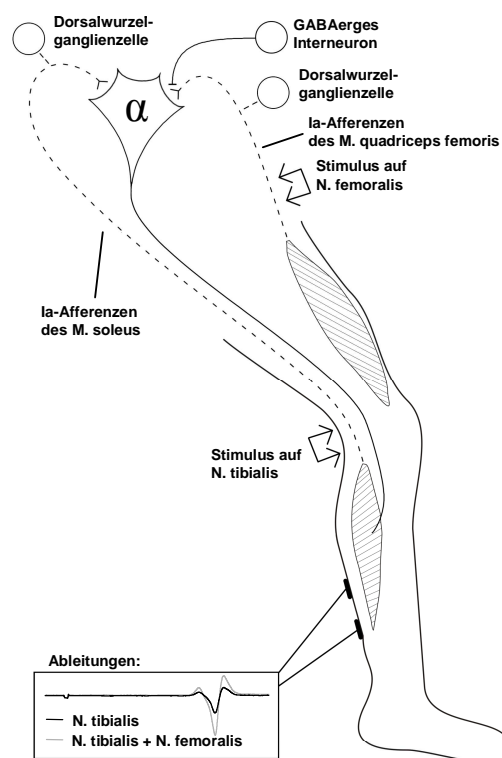


Abb. 3. Darstellung der heteronymen Fazilitation. Durch einen konditionierenden elektrischen Stimulus auf die Ia-Afferenzen des M. quadriceps femoris, welche im N. femoralis verlaufen, wird der durch einen Stimulus auf den N. tibialis erzeugte und über dem M. soleus abgeleitete H-Reflex verstärkt.

1.4.2 Experimenteller Aufbau

1.4.2.1 Probanden

Nach Zustimmung der Ethikkommission der Charité wurden die Studien an freiwilligen Probanden durchgeführt, welche über Ziel, Ablauf und Risiken der Studie aufgeklärt waren und ihr schriftliches Einverständnis gaben. Alle Studienteilnehmer wurden als American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status I klassifiziert. Untersuchungen der heteronymen Fazilitation wurden an 10 Probanden unter Propofol (Studie A), an 14 Probanden unter Sevofluran (Studie C) sowie an 17 Probanden unter Lachgas (Studie C) durchgeführt, um jeweils 10 vollständige Messungen zu erhalten. Detaillierte Untersuchungen der Rekrutierungskurven wurden an jeweils 10 Probanden für Propofol (Studie B), Sevofluran (Studien B, C) und Lachgas (Studie C) durchgeführt.

1.4.2.2 Messaufbau, Geräte und Prozeduren

Während des Messablaufes saßen die Probanden in einem Lehnstuhl mit einer Beinablage, wodurch konstante Winkel von 120° in der Hüfte, 160° im Knie und 110° im Fußgelenk sichergestellt wurden. Die Stimulation der Nerven erfolgte jeweils als Rechteck-Puls von 1 ms Dauer (Digitimer DS7A, Digitimer Limited, Welwyn Garden City, UK) mittels monopolarer Halbkugelelektroden, welche im Falle des N. tibialis in der Kniekehle und im Falle des N. femoralis im Leistendreieck befestigt wurden. Die Ableitung der Reflexe erfolgte mittels Klebeelektroden am Übergang des M. soleus in die Achillessehne. Die elektromyographische Antwort wurde 500fach verstärkt, mittels eines Bandpassfilters in einem Bereich von 20 Hz bis 2.5 kHz gefiltert (Neuropack 4 mini, Nihon Kohden, Tokyo, Japan), mit einer Abtastrate von 5 kHz digitalisiert und auf einem Computer zur weiteren Analyse gespeichert. Als Messwerte für H- sowie M-Welle wurden jeweils die Scheitel-zu-Scheitel-Werte der Amplituden mittels des Computerprogrammes Signal 3.01 bestimmt (CED Limited, Cambridge, UK).

Messungen wurden jeweils zu drei Zuständen durchgeführt: vor Medikamentengabe, 30 Minuten nach Erreichen einer konstanten Medikamentenkonzentration sowie 30 Minuten nach Beendigung der Medikamentengabe. Zur Bestimmung der Rekrutierungskurven wurde die Stärke der alle 6 Sekunden erfolgenden Stimulation des N. tibialis schrittweise von unterhalb der Erregungsschwelle der H-Welle bis zu einer maximalen M-Welle erhöht. Jeweils 10 solcher Durchgänge wurden zu jedem der drei Zustände durchgeführt. Zur Bestimmung der heteronymen Fazilitation erfolgte eine Stimulation des N. tibialis alle 6 Sekunden mit einer Stromstärke, welche eine H-Reflexantwort von 15% der maximal erreichbaren M-Welle hervorrief. Als fazilitierender Stimulus wurde der N. femoralis mit einer Stromstärke erregt, welche 15% über der Erregungsschwelle der M-Welle lag. Der individuell unterschiedliche Zeitabstand zwischen Erregung des N. tibialis und des N. femoralis, um eine monosynaptische Fazilitation zu sichern, wurde jeweils vor Beginn der Messprozedur bestimmt. Zu jedem der drei Zustände wurden mindestens 45 fazilitierte und 45 H-Reflexe ohne Stimulation des N. femoralis in zufälliger Reihenfolge gemessen.

1.4.2.3 Applikation der Medikamente und Narkoseüberwachung

Vor Beginn der Messprozeduren wurden die Probanden zur Überwachung an ein nicht-invasives Blutdruckmessgerät, einen Pulsoxymeter, einen Elektrokardiographen sowie an ein Bispektralindex (BIS)-Gerät angeschlossen und mittels eines Anästhesiemonitors (iMM Anesthesia Monitor, Datex Ohmeda S/5 FM, Helsinki, Finnland) überwacht. Des Weiteren wurde ein intravenöser Zugang gelegt und eine Gesichtsmaske über Mund und Nase platziert, wodurch die end-tidale CO₂-Konzentration ebenfalls über den Anästhesiemonitor verfolgt werden konnte. Zur Bestimmung der Sedationstiefe wurde regelmäßig die Observer's Assessment of Alertness/Sedation-Punktzahl (OAA/S) ermittelt, die einen Bereich von 0 (Keine Reaktion auf Schmerzreiz) bis 5 (Prompte Reaktion auf Ansprache) umfasst.

Die Probanden in den Gruppen für Sevofluran und Lachgas erhielten die Medikamente über die Gesichtsmaske und atmeten dabei über ein Anästhesiebeatmungsgerät („Primus“ oder „Zeuss“, beide Dräger Medical, Lübeck, Deutschland) 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 Probanden in der Gruppe für Propofol erhielten das Medikament über den intravenösen Zugang computergesteuert über eine Infusionspumpe (Base primea, Fresenius, Bezins, Frankreich), programmiert mit dem gewichts- und alterskorrigierten pharmakokinetischen Parametersatz von Schnider et al. (Schnider *et al.* 1998). Die Zielkonzentration im Effektkompartiment betrug nach diesem konstant 2 mg/l.

1.4.2.4 Datenanalyse und statistische Auswertung

Für jeden Probanden wurde zu jedem der drei Zustände eine Rekrutierungskurve erstellt. Die relative Verminderung der H-Reflexamplitude bei unterschiedlichen Stimulations-Stromstärken wurde als die prozentuale Verminderung der unter Einfluss des jeweiligen Stoffes erhaltenen Kurve im Vergleich zur Mittelung der beiden Kontrollen bestimmt. Die statistische Signifikanz der Abhängigkeit dieser Verminderung von der Stimulations-Stromstärke wurde für jedes Medikament mittels eines Friedman Tests untersucht (Studien B, C). Hmax/Mmax und Hslp/Mslp wurden für die einzelnen Probanden zu jedem Zustand bestimmt. Veränderungen unter Einfluss von Propofol und Sevofluran wurden mittels Varianzanalysen mit Messwiederholung und Bonferroni Posttests statistisch geprüft (Studie B). Vergleichende statistische Untersuchungen der Einflüsse der drei Medikamente auf Hmax/Mmax wurden anhand von Linear Mixed Effect Modellen durchgeführt (Studie C). Die Größe der heteronomen Bahnung wurde für jeden einzelnen Probanden zu jedem Zustand bestimmt indem das arithmetische Mittel der fazilitierten Messwerte durch das arithmetische Mittel der ohne fazilitierenden Stimulus gemessenen H-Reflexe dividiert wurde. Die statistische Signifikanz der Veränderungen unter Einfluss von Propofol wurde anhand von individuellen Varianzanalysen mit Tukey Posttests untersucht (Studie A). Vergleichende statistische Untersuchungen der Einflüsse der drei Medikamente auf die heteronyme Bahnung wurden anhand von Linear Mixed Effect Modellen durchgeführt (Studie C).

1.5 Ergebnisse

1.5.1 Allgemeines

Die meisten Probanden unter Einfluss von Sevofluran und Propofol befanden sich in einem sedierten Zustand, was sich jeweils in einem medianen OAA/S von 2 (Bereich: Sevofluran 1-3, Propofol 1-4) reflektierte. Die Probanden unter Einfluss von Lachgas waren dagegen in der Mehrheit noch in der Lage auf Ansprache zu reagieren (Medianer OAA/S von 3, Bereich: 1-3). Der Bispektralindex (BIS) wurde unter Propofol auf einen medianen Wert von 57 (Bereich: 30-95) und unter Sevofluran auf einen medianen Wert von 67 (Bereich: 55-83) vermindert, während unter Lachgas keine Verminderung festgestellt werden konnte. Die überwachten Parameter Blutdruck, Herzfrequenz, arterielle Sauerstoffsättigung sowie die endtidale CO₂-Konzentration zeigten keine relevanten Veränderungen.

1.5.2 Rekrutierungskurven und Parameter der α -motoneuronalen Erregbarkeit

An den gemittelten Rekrutierungskurven für Propofol (Studie B), Sevofluran (Studie B) und Lachgas (Studie C) ließ sich erkennen, dass der H-Reflex unter Einfluss dieser Stoffe jeweils vermindert wurde, wohingegen weder Veränderungen an der Erregungsschwelle der M-Welle noch an der maximalen M-Welle zu beobachten waren. Während die Kontrollmessungen bei Sevofluran einen beinahe identischen Verlauf zeigten, unterschieden sich die Kurven vor und nach Gabe von Propofol sowie Lachgas auffallend, jedoch nicht signifikant (Siehe statistische Analysen für Hmax/Mmax).

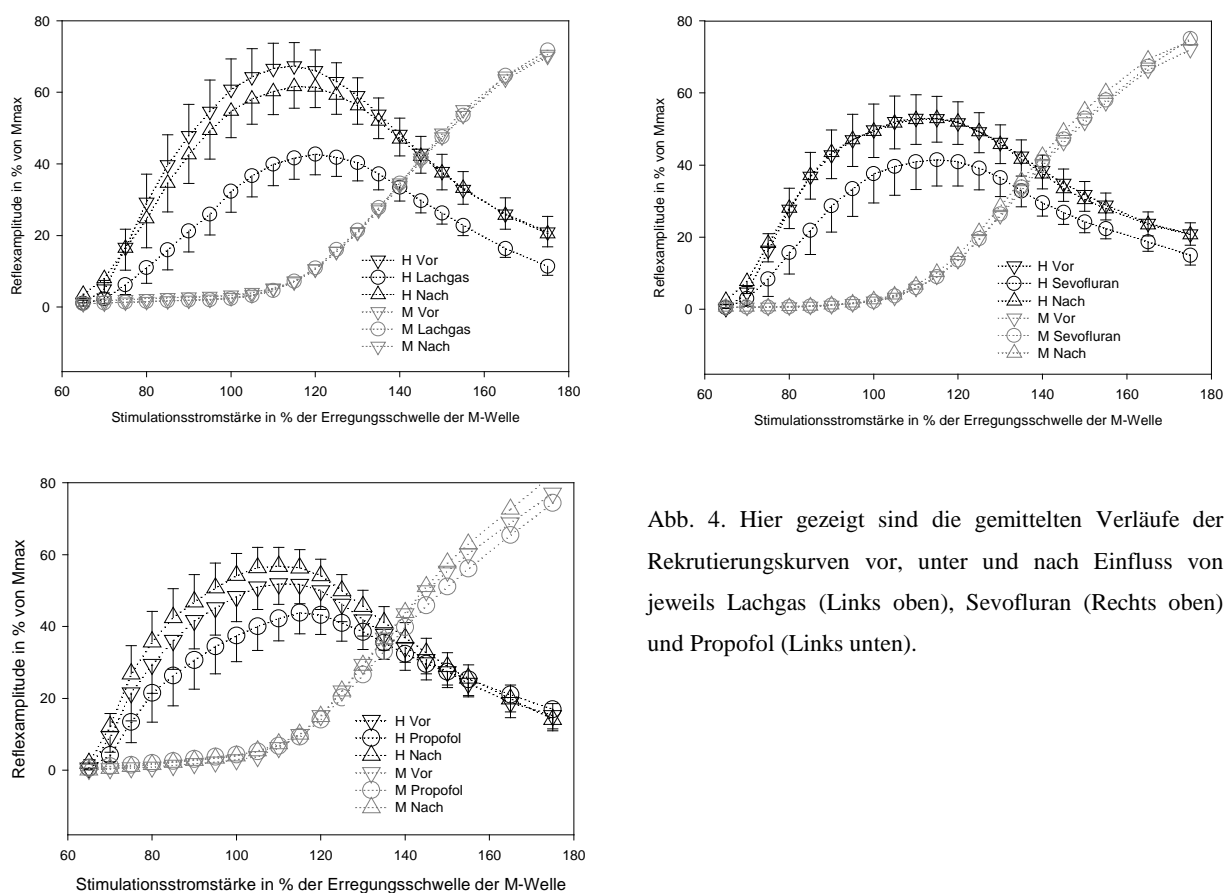


Abb. 4. Hier gezeigt sind die gemittelten Verläufe der Rekrutierungskurven vor, unter und nach Einfluss von jeweils Lachgas (Links oben), Sevofluran (Rechts oben) und Propofol (Links unten).

Der klassische Parameter der α -motoneuronalen Erregbarkeit Hmax/Mmax wurde unter Einfluss der Medikamente jeweils signifikant in vergleichbarem Ausmaß vermindert (Varianzanalysen mit Messwiederholung und Bonferroni Posttests für Propofol und Sevofluran, $p < 0.05$ (Studie B), Linear Mixed Effect Modelle für alle Medikamente (Studie C)). (Für die Ergebnisse der Untersuchungen von Hslp/Mslp siehe Studie B).

Die Verläufe der relativen Verminderung des H-Reflexes, bestimmt durch die prozentuale Verminderung der unter Einfluß der Medikamente erhaltenen Rekrutierungskurven im Vergleich zu den gemittelten Kurven der jeweiligen Kontrollmessungen, zeigten bei allen drei Medikamenten eine deutliche Abhängigkeit der Verminderung von der Stimulations-Stromstärke. Diese Abhängigkeit ist bei allen drei Medikamenten statistisch signifikant (Jeweils Friedman-Test, $p < 0.001$ (Studien B, C)).

1.5.3 Heteronyme Fazilitation

Die heteronyme Fazilitation des H-Reflexes wurde von Propofol sowie von Sevofluran deutlich und signifikant vermindert (Individuelle Varianzanalysen mit Tukey Posttests für Propofol, $p < 0.05$ (Studie A), „Linear Mixed Effect“ - Modell für alle Medikamente (Studie C)). Die Ausmaße der Verminderung durch die einzelnen Medikamente unterschieden sich hierbei signifikant in der Reihenfolge Lachgas < Sevofluran < Propofol („Linear Mixed Effect“ - Modell für alle Medikamente (Studie C)). Insgesamt ist eine starke Variabilität der Messwerte für die heteronyme Fazilitation zu bemerken, welche vor allem bei den Messwerten nach Narkose ausgeprägt ist.

Proband	Heteronyme Fazilitation		
	Vor	Lachgas	Nach
VK	27.1%	35.1%	20.2%
FB	13.6%	11.6%	8.6%
VB	29.4%	30.9%	28.0%
CL	74.7%	34.8%	53.4%
VP	16.1%	12.6%	17.5%
VH	17.2%	20.0%	25.0%
JB	40.2%	31.4%	46.5%
TP	31.6%	22.1%	16.8%
FD	46.5%	31.2%	34.3%
PB	51.4%	37.0%	14.6%

Proband	Heteronyme Fazilitation		
	Vor	Sevofluran	Nach
VK	18.1%	13.3%	31.1%
FB	34.0%	17.8%	29.9%
VB	35.8%	22.3%	31.6%
CL	41.1%	17.7%	40.7%
VP	17.7%	16.8%	17.6%
VH	42.1%	37.3%	31.4%
JB	81.1%	41.3%	64.7%
FW	45.4%	39.5%	74.7%
BK	43.6%	33.2%	41.3%
HS	29.3%	26.7%	26.8%

Proband	Heteronyme Fazilitation		
	Vor	Propofol	Nach
AK	112.0%	47.0%	74.0%
JB	76.0%	67.0%	96.0%
VB	58.0%	41.0%	87.0%
IW	29.0%	20.0%	24.0%
HS	12.0%	8.0%	27.0%
RR	21.0%	4.0%	31.0%
PB	60.0%	58.0%	97.0%
FW	47.0%	28.0%	31.0%
CL	71.0%	26.0%	66.0%
MB	17.0%	12.0%	21.0%

Tabelle 1. Werte der heteronymen Fazilitation der einzelnen Probanden unter Lachgas (Links oben), Sevofluran (Rechts oben) und Propofol (Links unten). Angegeben ist jeweils in Prozent die Zunahme der Amplitude des M. soleus H-Reflexes durch Stimulation des N. femoralis.

Folgende Probanden wurden unter mehreren Medikamenten untersucht: VB, CL, JB unter allen 3 Medikamenten. VK, FB, VP, VH unter Lachgas und Sevofluran. FW, HS unter Sevofluran und Propofol. PB unter Lachgas und Propofol.

1.6 Diskussion

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

Es wird angenommen, dass die Unterdrückung motorischer Reaktionen auf Schmerzreize durch Anästhetika zumindest teilweise über eine Abnahme der Erregbarkeit von α -Motoneuronen vermittelt wird (King *et al.* 1994). Die weitere Differenzierung der Mechanismen, mittels welcher Anästhetika diese Abnahme der Erregbarkeit auf spinaler Ebene erreichen, erfordert insbesondere eine Trennung zwischen präsynaptischer Hemmung, welche Signale der afferenten erregenden Fasern beeinflusst, bevor diese auf α -Motoneurone übertragen werden, und postsynaptischer Hemmung, welche direkt auf α -Motoneurone einwirkt. Zur Unterscheidung, in welcher Relation diese Mechanismen durch die einzelnen Anästhetika verstärkt werden, untersuchten wir unter Einfluss von Propofol (Studie A), Sevofluran (Studie C) und Lachgas (Studie C) jeweils die folgenden Parameter: i) die Amplitude des maximalen M. soleus H-Reflexes H_{max}/M_{max} als einen Parameter der α -motoneuronalen Erregbarkeit, welcher sowohl durch präsynaptische als auch durch postsynaptische Hemmungsmechanismen beeinflusst wird, und 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.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass unter Lachgas kaum Veränderungen der präsynaptischen Hemmung bei einer deutlichen Abnahme der α -motoneuronalen Erregbarkeit festzustellen sind, also die Verminderung der Erregbarkeit der Motoneurone durch Lachgas praktisch ausschließlich über postsynaptische Hemmungsmechanismen vermittelt wird. Sevofluran und Propofol hingegen zeigen jeweils sowohl starke präsynaptische als auch postsynaptische Anteile der Hemmung. Der Vergleich zwischen den einzelnen Medikamenten anhand statistischer Linear Mixed Effect Modelle (Studie C) zeigt darüber hinaus, dass bei vergleichbarer Gesamtverminderung der α -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 α -motoneuronalen Erregbarkeit unter allen drei Stoffen kann eine entgegengesetzte Reihenfolge für die Anteile der postsynaptischen Hemmung angenommen werden.

Bei allen Untersuchungen ist jedoch zu beachten, dass eine starke Variabilität der Messwerte für die heteronyme Fazilitation einerseits und für den maximalen H-Reflex andererseits zu bemerken ist, welche vor allem in den Messungen nach Narkose ausgeprägt erscheint. Eine naheliegende Erklärung hierfür wären supraspinale Einflüsse, da die Probanden bedingt durch die lange Gesamtdauer der Experimente bei den Messungen nach Narkose zunehmend unruhiger erschienen. Auch wäre es möglich, dass die im

Körper noch verbliebenen Reste der Narkosemittel 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.

Da es allgemein akzeptiert ist, dass GABA als Mediator der präsynaptischen Hemmung bei axo-axonalen Synapsen fungiert (Curtis 1998; Todd *et al.* 2000), lassen sich die unterschiedlichen Anteile der präsynaptischen Hemmung am ehesten anhand der Wirkungen der einzelnen Medikamente auf GABAerge Strukturen erklären: Während bei Lachgas wenig bis gar keine Effekte auf GABA-Rezeptoren bekannt sind, stellen diese ein Hauptziel der spinalen Wirkung von Sevofluran und Propofol dar, wobei letzterer Stoff seine Effekte beinahe ausschliesslich über GABA_A-Rezeptoren vermittelt (Grasshoff *et al.* 2004). Es könnte also angenommen werden, dass die Wirkungen von Sevofluran und Propofol auf GABAerge Strukturen eine wichtige Rolle bei der Vermittlung der Hemmung der α -motoneuronalen Erregbarkeit spielen, einem Mechanismus, der zumindest teilweise für die Unterdrückung von motorischen Reaktionen auf Schmerzreize verantwortlich ist. Lachgas hingegen scheint seine Hemmung der α -motoneuronalen Erregbarkeit über andere Mechanismen zu erreichen.

Hierbei gilt jedoch zu beachten, dass anhand der hier vorgestellten Untersuchungen nicht differenziert werden kann, zu welchem Anteil Veränderungen supraspinaler Einflüsse die gemessenen Effekten bedingen. Für die Methode der heteronymen Fazilitation wurde zwar in zellulären Ableitungen an der Katze gezeigt, dass diese Methode relativ unempfindlich für Veränderungen der Einflüsse von absteigenden Bahnen ist (Hultborn *et al.* 1987), jedoch kann bei den komplexen Wirkmechanismen der hier untersuchten Stoffe ein Einfluss der Veränderungen in supraspinalen Zentren auf die gemessene Fazilitation nicht ausgeschlossen werden. Für die Veränderungen der α -motoneuronalen Erregbarkeit, gemessen am maximalen H-Reflex, ist ohnehin zu vermuten, dass diese vor allem auf supraspinalen Einflüssen beruhen, welche durch Modulation der absteigenden Bahnen die Erregbarkeit der α -Motoneurone regulieren. Hierbei könnte die Abnahme der Erregbarkeit sowohl durch eine verstärkte Hemmung als auch durch eine verminderte Förderung dieser verursacht sein.

1.6.2 Abhängigkeit der H-Reflex-Verminderung von der Stimulations-Stromstärke

Es ist bekannt, dass Propofol und Sevofluran den H-Reflex beim Menschen vermindern (Kerz *et al.* 2001; Kammer *et al.* 2002; Rehberg *et al.* 2004; Baars *et al.* 2006). Unsere Ergebnisse zeigen, dass wie vermutet das Ausmaß dieser Verminderung von der Amplitude des zur Untersuchung verwendeten H-Reflexes abhängig ist, welche wiederum von der Stimulations-Stromstärke abhängt. Mit dieser Erkenntnis lassen sich kontroverse Resultate von Studien erklären, bei welchen unter gleicher Propofolkonzentration eine unterschiedlich starke Verminderung des H-Reflexes festgestellt wurde (Kerz *et al.* 2001; Baars *et al.* 2006), da nun angenommen werden kann, dass unterschiedliche Stimulations-Stromstärken zur Erzeugung des H-Reflexes verwendet wurden.

1.7 Referenzen

Baars J. H., Dangel C., Herold K. F., Hadzidiakos D. A. & Rehberg B. Suppression of the human spinal H-reflex by propofol: a quantitative analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50:193-200.

Cheng G. & Kendig J. J. Pre- and postsynaptic volatile anaesthetic actions on glycinergic transmission to spinal cord motor neurons. *Br J Pharmacol* 2002; 136:673-684.

Cheng G. & Kendig J. J. Enflurane decreases glutamate neurotransmission to spinal cord motor neurons by both pre- and postsynaptic actions. *Anesth Analg* 2003; 96:1354-9.

Curtis DR. Two types of inhibition in the spinal cord: presynaptic inhibition and neural control. Edited by Rudomin P, Romo R, Mendell LM. New York, Oxford, Oxford University Press 1998; 150-77.

De Jong R. H., Hershey W. N. & Wagman I. H. Measurement of a spinal reflex response (H-reflex) during general anesthesia in man. Association between reflex depression and muscular relaxation. *Anesthesiology* 1967; 28:382-389.

Franks N. P. & Lieb W. R. Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature* 1994; 367:607-614.

Funase K., Imanaka K. & Nishihira Y. Excitability of the soleus motoneuron pool revealed by the developmental slope of the H-reflex as reflex gain. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1994; 34:477-489.

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

Haftel V. K., Prather J. F., Heckman C. J. & Cope T. C. Recruitment of cat motoneurons in the absence of homonymous afferent feedback. *J Neurophysiol* 2001; 86:616-628.

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

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

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

-
- Kerz T., Hennes H. J., Feve A., Decq P., Filipetti P. & Duvaldestin P. Effects of propofol on H-reflex in humans. *Anesthesiology* 2001; 94:32-37.
- King B. S. & Rampil I. J. Anesthetic depression of spinal motor neurons may contribute to lack of movement in response to noxious stimuli. *Anesthesiology* 1994; 81:1484-1492.
- Pierrot-Deseilligny E. & Mazevet D. The monosynaptic reflex: a tool to investigate motor control in humans. Interest and limits. *Neurophysiol Clin* 2000; 30:67-80.
- Rampil I. J. Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology* 1994; 80:606-610.
- Rampil I. J., Mason P. & Singh H. Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* 1993; 78:707-712.
- Rehberg B., Grunewald M., Baars J., Fuegener K., Urban B. W. & Kox W. J. Monitoring of immobility to noxious stimulation during sevoflurane anesthesia using the spinal H-reflex. *Anesthesiology* 2004; 100:44-50.
- Schieppati M. The Hoffmann reflex: a means of assessing spinal reflex excitability and its descending control in man. *Prog Neurobiol* 1987; 28:345-376.
- Schnider T. W., Minto C. F., Gambus P. L., Andresen C., Goodale D. B., Shafer S. L. & Youngs E. J. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 1998; 88:1170-1182.
- Somjen G., Carpenter D. & Henneman E. Selective depression of alpha motoneurons of small size by ether. *J Pharmacol Exp Ther* 1965a; 148:380-385.
- Somjen G., Carpenter D. O. & Henneman E. Responses of motoneurons of different sizes to graded stimulation of supraspinal centers of the brain. *J Neurophysiol* 1965b; 28:958-965.
- Todd AJ, Maxwell DJ. GABA in the nervous system: the view at fifty years. Edited by Martin DL, Olsen RW. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2000; 439-57.

2 Publikationsliste

2.1 Publikationen der Promotion

- A. Baars JH, von Dincklage F, Reiche J, Rehberg B. Propofol increases presynaptic inhibition of Ia afferents in the intact human spinal cord. *Anesthesiology* 2006 Apr; 104(4): 798-804.
- B. Von Dincklage F, Reiche J, Rehberg B, Baars JH. H-reflex depression by propofol and sevoflurane is dependent on stimulus intensity. *Clinical Neurophysiology* 2006 Dec; 117(12): 2653-60.
- C. Baars JH, Benzke M, von Dincklage F, Reiche J, Schlattmann P, Rehberg B. Presynaptic and Postsynaptic Effects of the Anesthetics Sevoflurane and Nitrous Oxide in the Human Spinal Cord. *Anesthesiology* 2007 Oct; 107(4): 553-562.

2.2 Weitere Publikationen

1. Von Dincklage F, Benzke M, Rehberg B, Baars JH. Ethanol reduces motoneuronal excitability and increases presynaptic inhibition of Ia afferences in the human spinal cord. *Brain Research* 2007 Oct; 1173:78-83.
2. Rehberg B, Ryll C, Hadzidiakos D, von Dincklage F, Baars JH. Variability comparison of the composite auditory evoked potential index and the bispectral index during propofol-fentanyl-anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* 2008 Jul; 107(1): 117-24.
3. Baars JH, Benzke M, von Dincklage F, Reiche J, Rehberg B. Sevoflurane reduces the glycinergic reciprocal Ia-inhibition in humans. *British Journal of Anaesthesia* 2008; Submitted.
4. Von Dincklage F, Hackbarth M, Schneider M, Baars JH, Rehberg B. Introduction of an Automated RIII Reflex Threshold Tracking Algorithm. *Journal of Pain* 2008; Submitted.
5. Von Dincklage F, Send K, Hackbarth M, Rehberg B, Baars JH. Comparison of the nociceptive flexion reflex threshold and the bispectral index as monitors of movement responses to noxious stimuli under propofol mono-anesthesia. *Anesthesiology* 2008; Submitted.

2.3 Publierte Abstracts

1. Pelz J, Rau J, von Dincklage F, Digweed M. Challenge of basic science education is met by students of the Reformstudiengang Medizin at the Charité Berlin. Conference of the Association for Medical Education in Europe 2004.
2. von Dincklage F, Reiche J, Baars JH, Rehberg B. Propofol verstärkt die GABAerge präsynaptische Ia-Inhibition beim Menschen. Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung 2005. ISSN 0941-4223. 2-2005: 192.
3. Baars JH, von Dincklage F, Reiche J, Rehberg B. Propofol enhances GABAergic presynaptic Ia-inhibition in humans. The Journal of Physiology 2005. 567 P, PC 201.
4. von Dincklage F, Baars JH, Benzke M, Reiche J, Rehberg B. Propofol und Sevofluran unterdrücken bevorzugt die Erregbarkeit kleiner Motoneurone. Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung 2006. ISSN 0941-4223. 2-2006: 82.
5. Baars JH, von Dincklage F, Reiche J, Rehberg B. Sevofluran hemmt die Depolarisation von Ia-Afferenzen beim Menschen über präsynaptische Mechanismen. Anesthesiologie und Intensivmedizin 2006. ISSN 0170-5334. 47: 407-8.
6. Von Dincklage F, Hackbarth M, Send K, Schneider M, Mager R, Baars JH, Rehberg B. Korrelation der RIII-Reflexschwelle des M. biceps femoris mit motorischen Reaktionen auf Schmerzreize unter Einfluß von Propofol. Deutscher Anästhesiecongress 2008.
7. Von Dincklage F, Hackbarth M, Send K, Mager R, Baars JH, Rehberg B. Correlation between the RIII reflex threshold of the biceps femoris muscle and movement on painful stimuli under influence of the anesthetic propofol. 6th FENS Forum of European Neuroscience. D53.
8. Rehberg B, Schneider M, Hackbarth M, von Dincklage F, Baars JH. Validation of an automated tracking algorithm for the threshold of the nociceptive flexion reflex. 6th FENS Forum of European Neuroscience. D49.

3 Anteil des Promovenden an den Publikationen

Der Promovend Falk von Dincklage hatte folgenden Anteil an den eingereichten Publikationen:

Publikation A:

Baars JH, von Dincklage F, Reiche J, Rehberg B. Propofol increases presynaptic inhibition of Ia afferents in the intact human spinal cord. *Anesthesiology* 2006 Apr; 104(4): 798-804. (IF 2006: 4.207).

Anteil: 25 Prozent.

Beitrag im Einzelnen:

- Beitrag zu Planung und Entwicklung des Messaufbaus
- Entwicklung des Stimulationsprotokolls
- Probandenrekrutierung
- Selbständige Durchführung von Probe- und Hauptmessungen
- Entwicklung eines Computerprogrammes zur automatisierten Datenauswertung
- Datenverarbeitung, Datenauswertung und statistische Auswertung
- Erstellung von Diagrammen und Graphiken für die Publikation
- Beitrag zur Ausformulierung der Publikation
- Beitrag zur Diskussion mit den Reviewern von *Anesthesiology*

Publikation B:

Von Dincklage F, Reiche J, Rehberg B, Baars JH. H-reflex depression by propofol and sevoflurane is dependent on stimulus intensity. *Clinical Neurophysiology* 2006 Dec; 117(12): 2653-60. (IF 2006: 2.718).

Anteil: 50 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

- Beitrag zu Planung und Entwicklung des Messaufbaus
- Entwicklung des Stimulationsprotokolls
- Probandenrekrutierung
- Selbständige Durchführung von Probe- und Hauptmessungen
- Entwicklung eines Computerprogrammes zur automatisierten Datenauswertung
- Datenverarbeitung, Datenauswertung und statistische Auswertung
- Erstellung von Diagrammen und Graphiken für die Publikation
- Selbständige Ausformulierung der Publikation
- Durchführung der Diskussion mit den Reviewern von *Clinical Neurophysiology*

Publikation C:

Baars JH, Benzke M, von Dincklage F, Reiche J, Schlattmann P, Rehberg B. Presynaptic and Postsynaptic Effects of the Anesthetics Sevoflurane and Nitrous Oxide in the Human Spinal Cord. *Anesthesiology* 2007 Oct; 107(4): 553-562. (IF 2006: 4.207).

Anteil: 20 Prozent

Beitrag im Einzelnen:

- Beitrag zu Planung und Entwicklung des Messaufbaus
- Entwicklung des Stimulationsprotokolls
- Probandenrekrutierung
- Selbständige Durchführung von Probe- und Hauptmessungen
- Entwicklung eines Computerprogrammes zur automatisierten Datenauswertung
- Datenverarbeitung, Datenauswertung und statistische Auswertung
- Erstellung von Diagrammen und Graphiken für die Publikation
- Beitrag zur Ausformulierung der Publikation
- Beitrag zur Diskussion mit den Reviewern von *Anesthesiology*

4 Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Studie A: Propofol increases presynaptic inhibition of Ia afferents in the intact human spinal cord

Baars JH, von Dincklage F, Reiche J, Rehberg B. Propofol increases presynaptic inhibition of Ia afferents in the intact human spinal cord. *Anesthesiology* 2006 Apr; 104(4): 798-804. (IF 2006: 4.207).

Studie B: H-reflex depression by propofol and sevoflurane is dependent on stimulus intensity

Von Dincklage F, Reiche J, Rehberg B, Baars JH. H-reflex depression by propofol and sevoflurane is dependent on stimulus intensity. *Clinical Neurophysiology* 2006 Dec; 117(12): 2653-60. (IF 2006: 2.718).

Studie C: 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. Presynaptic and Postsynaptic Effects of the Anesthetics Sevoflurane and Nitrous Oxide in the Human Spinal Cord. *Anesthesiology* 2007 Oct; 107(4): 553-562. (IF 2006: 4.207).