

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

DISSERTATION

**Der Effekt von Propofol auf inhibitorische spinale  
Mechanismen beim Menschen**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

von

Josephine Reiche

aus Hannover

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. B. Rehberg-Klug  
2. Prof. Dr. B. W. Urban  
3. Prof. Dr. E. D. Schomburg

Datum der Promotion: 21.11.2008

## **Meinen Töchtern**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>7</b>
1.1 Grundlagen spinaler Hemmungsmechanismen.....	9
1.1.1 Präsynaptische Inhibition.....	9
1.1.2 Postsynaptische Inhibition.....	12
1.2 Ziele der Arbeit.....	13
<b>2. METHODEN.....</b>	<b>18</b>
2.1 Probanden.....	18
2.2 Propofol.....	18
2.3 Technischer Aufbau zur Ableitung und Aufzeichnung der elektrophysiologischen Parameter.....	19
2.3.1 H-Reflex.....	19
2.3.2 Stimulation des N. femoralis.....	20
2.3.3 Stimulation des N. peroneus.....	20
2.3.4 Propofolzufuhr.....	21
2.3.5 Überwachung der Vitalparameter.....	21
2.4 Durchführung der Studie.....	22
2.4.1 Vorbereitung der Probanden.....	22
2.4.2 Durchführung der Messungen.....	22
2.4.2.1 Heteronyme Ia-Fazilitation.....	22
2.4.2.2 Recruitment-Messungen.....	27
2.4.2.3 Disynaptische reziproke Inhibition.....	29
2.4.3 Statistische Auswertungen.....	31
<b>3. ERGEBNISSE.....</b>	<b>33</b>
3.1 Untersuchte Probanden.....	33
3.2 Einfluss von Propofol auf den OAA/S- und den BIS-Wert.....	34

3.3 Einfluss von Propofol auf die H-Reflex-Amplitude.....	34
3.4 Einfluss von Propofol auf die heteronome Fazilitation des H-Reflexes.....	36
3.5 Veränderungen der Recruitment-Kurve unter Propofol.....	39
3.6 Einfluss von Propofol auf die disynaptische reziproke Inhibition.....	41
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>43</b>
4.1 Heteronome Ia-Fazilitation.....	44
4.2 Recruitment-Messungen.....	53
4.3 Disynaptische reziproke Inhibition.....	56
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>63</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>66</b>
<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>74</b>
<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>75</b>
<b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....</b>	<b>76</b>
<b>TEILPUBLIKATIONEN .....</b>	<b>77</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
ANOVA	Analysis of Variance, Varianzanalyse
ATP	Adenosintriphosphat
BIS	Bispektraler Index
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
cm	Zentimeter
EEG	Elektroenzephalogramm
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potential
Faz	Fazilitation
GABA	gamma-aminobutyric-acid ( $\gamma$ -Amino-n-Buttersäure)
H <sub>max</sub>	Maximum der H-Welle
H <sub>slp</sub>	H <sub>slope</sub> , Steigung der H-Kurve
Hz	Hertz
IN	Interneuron
Inh	Inhibition
IPSP	Inhibitorisches postsynaptisches Potential
kg	Kilogramm
l	Liter
m	männlich
M <sub>max</sub>	Maximum der M-Welle
mg	Milligramm
ms	Millisekunden
M <sub>slp</sub>	M <sub>slope</sub> , Steigung der M-Kurve
OAA/S	Observer's Assessment of Alertness and Sedation, Sedierungsskala
p	p-Wert, Wahrscheinlichkeit fälschlich einen Unterschied anzunehmen
PAD	Primäre afferente Depolarisation
PI	Präsynaptische Inhibition
r <sup>2</sup>	Bestimmtheitsmaß der Regression
seg SCEP	segmental spinal cord evoked potentials
SD	Standardabweichung eines Mittelwerts
w	weiblich
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 1. Einleitung

Die ersten Versuche der Durchführung einer intravenösen Anästhesie gehen bereits auf das 17. Jahrhundert zurück. Einer der Pioniere auf diesem Gebiet war der deutsche Arzt Johann Sigismund Elsholtz, der im Jahre 1665 zum Erlangen von Bewusstlosigkeit Opium intravenös applizierte. Seine Versuche waren jedoch wenig erfolgversprechend, da sie aufgrund ungeeigneter Medikamente und unausgereifter Technologie mit oft tödlichen Komplikationen einhergingen. Daraufhin vergingen über 200 Jahre, bis im Jahre 1872 dem französischen Physiologieprofessor Pierre-Cyprien Oré (1828-1891) die erste erfolgreiche intravenöse Anästhesie mit Chloralhydrat bei einem an Tetanus leidenden Patienten gelang. Angesichts des großen Erfolges, den jedoch Inhalationsanästhetika seit der ersten Demonstration einer Narkose mit Ether im Jahre 1846 verzeichneten, begann der Durchbruch der intravenösen Anästhesie erst im Jahre 1932 mit dem Einsatz von Hexobarbital. Aufgrund der geringen Einschlafdauer und des günstigen Wirkprofils dieses Medikaments wurde mit seiner Anwendung der Grundstein für die Entwicklung weiterer intravenöser Anästhetika gelegt.

Die Entdeckung des Medikaments Propofol war ein entscheidender Schritt bei der Weiterentwicklung intravenöser Hypnotika. Im Jahre 1977 berichteten Kay und Rolly erstmals von der Anwendung von Propofol, das ursprünglich in Cremophor gelöst vorlag (Kay and Rolly, 1977). Schon bald wurde der Lösungsvermittler Cremophor wegen häufiger anaphylaktoider Reaktionen gegen Sojabohnenöl ausgetauscht. Im Jahre 1989 erhielt Propofol schließlich die Zulassung in den USA und sieben Jahre später auch in Deutschland.

Obwohl Propofol inzwischen ein weit verbreitetes Medikament in der Anästhesie und Intensivmedizin darstellt, sind seine Wirkmechanismen und die daraus folgenden klinischen Effekte beim Menschen noch nicht vollständig aufgeklärt. Die Wirkmechanismen von Allgemeinanästhetika sind schon seit über 100 Jahren Gegenstand der Forschung und noch immer gibt es kontroverse Diskussionen über die der Anästhesie zugrundeliegenden Effekte. Im Jahre 1900 entdeckten Hans Horst Meyer (1853-1939) und Charles Ernst Overton (1865-1933) unabhängig voneinander, dass die Potenz von Anästhetika mit ihrer Wasserlöslichkeit korreliert (Meyer, 1899; Overton, 1901). Diese Erkenntnisse führten zur Aufstellung der Lipidtheorie, die besagt, dass Allgemeinanästhetika über einen gemeinsamen und unspezifischen Mechanismus wirken, indem sie sich in der Membran von

Nervenzellen lösen und so die Struktur der Lipiddoppelschicht verändern. Diese Theorie wurde über lange Zeit aufrechterhalten. Im Jahre 1984 konnten Franks und Lieb jedoch direkte Interaktionen von Allgemeinanästhetika mit membranständigen Proteinen zeigen (Franks and Lieb, 1984). Des Weiteren demonstrierten sie, dass die Potenz von optischen Isomeren verschiedener Anästhetika unterschiedlich hoch ist, was dem Vorhandensein eines unspezifischen Wirkmechanismus widerspricht (Franks and Lieb, 1994). Außerdem bewirken durch Temperaturänderung ausgelöste Einflüsse auf die Lipidkonformation keine anästhetischen Effekte, was den Autoren zufolge einen weiteren Anhaltspunkt für das Nichtzutreffen der Lipidtheorie darstellt (Franks and Lieb, 1982). In letzter Zeit hat sich die Forschung auf dem Gebiet der Anästhesiemechanismen jedoch vor allem den Effekten von Anästhetika auf verschiedene in Nervenzellmembranen lokalisierte Ionenkanäle zugewandt. Obwohl mehr als 30 verschiedene Ionenkanaltypen als molekulare Ziele von Anästhetika identifiziert werden konnten, ist in vielen Fällen noch immer unklar, welche dieser Ziele für bestimmte klinische Effekte verantwortlich sind (Campagna et al., 2003).

Für das in dieser Studie untersuchte Medikament Propofol konnten *in vitro* bereits Effekte auf GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren gezeigt werden, während die Beteiligung von Glycin-Rezeptoren noch ungeklärt ist. Das Ziel dieser Studie war es, die Effekte von Propofol auf GABA<sub>A</sub>- und Glycin-Rezeptoren am Menschen *in vivo* zu demonstrieren. Diesem Zweck dienten zwei elektrophysiologische Methoden auf Grundlage des monosynaptisch verschalteten H-Reflexes: Die Methode der heteronymen Ia-Fazilitation, mittels der der Einfluss präsynaptischer GABAerger Effekte gezeigt werden kann und die Methode der glycinerg-vermittelten disynaptischen reziproken Inhibition.

Da GABA-Rezeptoren bereits als primäre molekulare Zielstruktur von Propofol identifiziert wurden und diesen Rezeptoren zugleich eine große Bedeutung bei der Vermittlung der Anästhesiekomponente Immobilität (Unterdrückung motorischer Reaktionen auf Schmerzreize) im Rückenmark beikommt, soll außerdem der Frage nachgegangen werden, inwiefern der in dieser Studie untersuchte Mechanismus der GABAergen präsynaptischen Inhibition zu einem immobilisierenden Effekt von Propofol beitragen könnte.

## **1.1 Grundlagen spinaler Hemmungsmechanismen**

Im Folgenden werden zwei Hemmungsmechanismen des zentralen Nervensystems (ZNS), nämlich die prä- und die postsynaptische Inhibition, vorgestellt, da in der vorliegenden Arbeit ihre Modifikation durch das Medikament Propofol untersucht wurde. Das ZNS ist kontinuierlich einer Vielzahl von afferenten Impulsen aus den verschiedenen Sinnesorganen ausgesetzt, die seine Fähigkeit zur Informationsverarbeitung bei Weitem übersteigen. Demzufolge muss es über hemmende Mechanismen verfügen, die zu einer Reduzierung dieses Überangebots führen und zu einer Konzentration auf die relevanten afferenten Eingänge beitragen. Inhibitorische Einflüsse sind an jedem Punkt einer afferenten Bahn - vorzugsweise jedoch an dem frühest möglichen - auf dem Weg vom sensorischen Rezeptor zum ZNS denkbar. Beim Menschen ist eine Inhibition jedoch im Wesentlichen in zwei Bereichen zu finden: Einerseits an der Endigung der primären afferenten Faser und andererseits an der nachfolgenden Zelle. In räumlichem Bezug auf die Synapse zwischen diesen beiden Zellen wird die Inhibition nach ihrer Zielstruktur in eine präsynaptische für die primäre Afferenz und in eine postsynaptische für die nachfolgende Zelle unterteilt.

### **1.1.1 Präsynaptische Inhibition**

Das zentrale Nervensystem verfügt mit der präsynaptischen Inhibition über einen wirkungsvollen Hemmungsmechanismus, mit dem eingehende Informationen aus der Peripherie durch selektive Beeinflussung einzelner Nervenäste sehr präzise und frühzeitig gefiltert werden können.

Dieses Phänomen wurde erstmals 1957 von den Wissenschaftlern Frank und Fuortes beschrieben (Frank K and Fuortes MGF, 1957). Sie beobachteten nach Stimulation von afferenten Ia-Fasern eine Erniedrigung des monosynaptischen exzitatorischen postsynaptischen Potentials an den nachfolgenden Motoneuronen, ohne dabei gleichzeitig postsynaptische Potentialveränderungen oder Veränderungen der Erregbarkeit der Motoneurone feststellen zu können. Zwei Jahre später lieferte Frank zwei alternative Erklärungsansätze für diese Beobachtung: Entweder erfolgten postsynaptische inhibitorische Veränderungen an weit entfernten Dendriten oder die inhibitorischen Impulse interagierten mit den exzitatorischen, bevor letztere das Motoneuron erreichen konnten. Da diese beiden möglichen

inhibitorischen Mechanismen in großer Entfernung des Motoneuronensomas stattfanden, benannte Frank dieses Phänomen „entfernte Inhibition“ (remote inhibition).

Im Jahre 1961 wurde auf Grundlage dieser Erkenntnisse die Forschung auf dem Gebiet der „entfernten Inhibition“ von Eccles et al. (Eccles JC et al., 1962a; Eccles JC et al., 1962b) und Lundberg et al. (Lundberg A, 1964) fortgesetzt. Sie konnten zeigen, dass es trotz des geringeren EPSPs weder zu einer Änderung in seinem Zeitverlauf noch zu einer veränderten Leitfähigkeit der Membran der Motoneurone kam, wohingegen zur gleichen Zeit monosynaptische EPSPs mit Ursprung in absteigenden Bahnen in ihrer Größe unverändert blieben. Die Tatsache, dass die durch absteigende Bahnen in den gleichen Motoneuronen ausgelösten monosynaptischen EPSPs nicht durch dieselben konditionierenden Stimuli wie die EPSPs der Ia-Afferenzen unterdrückt wurden, galt als zwingender Beweis für den präsynaptischen Ursprung der Unterdrückung des Ia-EPSPs. Aufgrund dieses Nachweises wurde die „entfernte Inhibition“ nun „präsynaptische Inhibition“ genannt.

Die präsynaptische Inhibition wird durch den Neurotransmitter  $\gamma$ -Amino-n-Buttersäure (GABA) vermittelt, dessen Freisetzung aus dem präsynaptischen Axon eine verminderte Ausschüttung des im ZNS wichtigsten exzitatorischen Transmitters Glutamat aus der Endigung der afferenten Ia-Faser zufolge hat. Durch die Freisetzung von GABA aus dem präsynaptischen inhibitorischen Axon werden an der Endigung der primären Afferenz zwei verschiedene Typen von GABA-Rezeptoren aktiviert –Typ A und Typ B-, die sich sowohl in dem Mechanismus der Signalweiterleitung als auch in ihrem relativen Anteil an der Höhe der präsynaptischen Inhibition unterscheiden.

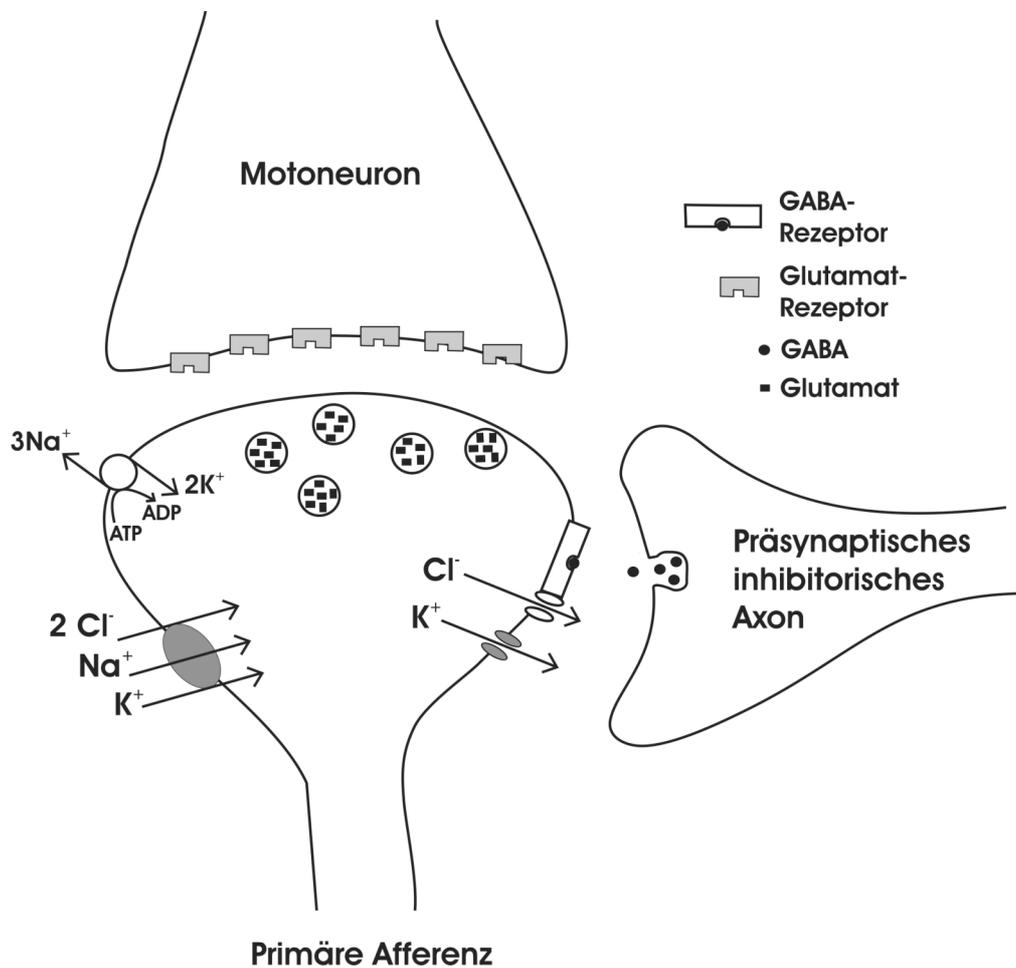
Der ionotrope  $GABA_A$ -Rezeptor stellt einen ligandenaktivierten Ionenkanal bestehend aus fünf Untereinheiten dar, der bei Aktivierung zu einer Erhöhung der Leitfähigkeit von Chloridionen-Kanälen führt. Bei Gabe der  $GABA_A$ -Rezeptor-Antagonisten Bicucullin und Picrotoxin konnte eine erhebliche, jedoch nicht komplette Aufhebung der präsynaptischen Inhibition festgestellt werden, was zu der Annahme einer zusätzlichen Beteiligung von  $GABA_B$ -Rezeptoren führte (Barker JL and Nicoll RA, 1973; Curtis, 1998; Davidoff RA, 1972; Eccles JC et al., 1963; Schmidt RF, 1963). Diese metabotropen Rezeptoren sind im Gegensatz zu dem Typ A-Rezeptor an ein G-Protein gekoppelt und bewirken in der Ia-Afferenz sowohl eine erhöhte Leitfähigkeit von Kalium als auch eine erniedrigte Leitfähigkeit von Kalzium. Auch bei

den Typ-B-Rezeptoren konnte durch Gabe eines Antagonisten eine Reduktion der präsynaptischen Inhibition verzeichnet werden, die jedoch geringer ausfiel als bei der Antagonisierung der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren. Daraus wurde geschlossen, dass die GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren den größten Anteil an der präsynaptischen Inhibition besitzen und aufgrund ihrer Fähigkeit zur Desensibilisierung vorwiegend für das schnelle Eintreten der Inhibition verantwortlich sind, während die Aktivierung von GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren den Erhalt der Inhibition bei längerem Kontakt axo-axonaler Synapsen bewirkt (Redman, 1998).

Die zellulären Mechanismen der präsynaptischen Inhibition können am deutlichsten anhand der GABAergen axo-axonalen Synapse der auf das Motoneuron projizierenden afferenten Ia-Faser gezeigt werden (s. Abb. 1). Diese zielen auf eine verringerte Ausschüttung des Transmitters Glutamat aus der primären Afferenz und damit auf eine Reduktion des EPSPs am Zielmotoneuron ab, unterscheiden sich jedoch hinsichtlich der Folgemechanismen je nach Aktivierung des GABA<sub>A</sub>- oder GABA<sub>B</sub>-Rezeptors. Bei Aktivierung von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren durch die Ausschüttung von GABA am präsynaptischen inhibitorischen Axon erfolgt an der Ia-Afferenz ein Ausstrom von Chlorid-Ionen entlang eines elektrochemischen Gradienten von intrazellulär nach extrazellulär (Davidoff RA and Hackman JC, 1983; Davidoff RA and Hackmann JC, 1984; Nicoll RA and Alger BE, 1979; Nistri A, 1983). Durch den Verlust negativer Ladungen kommt es zu einer Depolarisation der primären Afferenzen (primary afferent depolarisation = PAD), die einen Kalium- und osmotischen Wasserausstrom aus der Zelle zur Folge hat. Zur Wiederherstellung des Ionengradienten und des osmotischen Gleichgewichts existiert ein aktiver Natrium-Kalium-Chlorid-Kotransporter (Alvarez-Leefmans FJ et al., 1988; Alvarez-Leefmans FJ, 1990). Eine Konstanzhaltung der intrazellulären Natriumkonzentration wird bei dem sich daraus ergebenden Natrium-Überschuss durch eine ATP getriebene Natrium-Kalium-Pumpe gewährleistet.

Die primäre afferente Depolarisation der Ia-Faser führt darauf zu einer Abnahme der Amplitude des in der Peripherie der afferenten Faser ausgelösten Aktionspotentials, was eine geringere Aktivierung von Kalzium-Kanälen zur Folge hat. Der damit verbundene niedrigere intrazelluläre Anstieg der Kalzium-Konzentration verursacht eine geringere Ausschüttung von Glutamat und damit eine Reduktion des exzitatorischen postsynaptischen Potentials am Zielmotoneuron. Bei den GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren wird dieses Ziel durch die direkte G-Protein-vermittelte Reduktion des

Kalzium-Einstroms durch spannungsabhängige Kalzium-Kanäle an der primären Affferenz erreicht.



**Abb.1:** Schematische Darstellung der primären affferenten Depolarisation (PAD). Modifiziert nach F. J. Alvarez-Leefmanns (Alvarez-Leefmanns FJ et al., 1988; Alvarez-Leefmanns FJ, 1990).

### 1.1.2 Postsynaptische Inhibition

Die postsynaptische Inhibition stellt einen sehr viel weniger selektiven Hemmungsmechanismus im ZNS dar, da alle Einflüsse auf die nachfolgende Zelle vollständig reduziert werden. Sie entsteht, indem ein inhibitorischer Transmitter eine Hyperpolarisation im Bereich der postsynaptischen Membran vornehmlich in der Nähe des Axonhügels auslöst. Dadurch wird ein inhibitorisches postsynaptisches Potential (IPSP) erzeugt, so dass eine Erregung der postsynaptischen Membran durch präsynaptische Nervenendigungen erschwert ist. Im Rückenmark wird die

postsynaptische Inhibition durch Glycin vermittelt. Glycin-Rezeptoren sind ionotrope Rezeptoren, die bei Ligandenbindung die Leitfähigkeit für Chloridionen erhöhen.

## 1.2 Ziele der Arbeit

Für diese Arbeit wurden zwei Methoden angewendet, die sowohl die GABAergen Mechanismen der präsynaptischen Inhibition als auch die glycinergen Mechanismen der postsynaptischen Inhibition nutzten. Anschließend sollten anhand der Ergebnisse dem in dieser Arbeit untersuchten Medikament Propofol rezeptorspezifische Wirkungen beim Menschen zugeschrieben werden können.

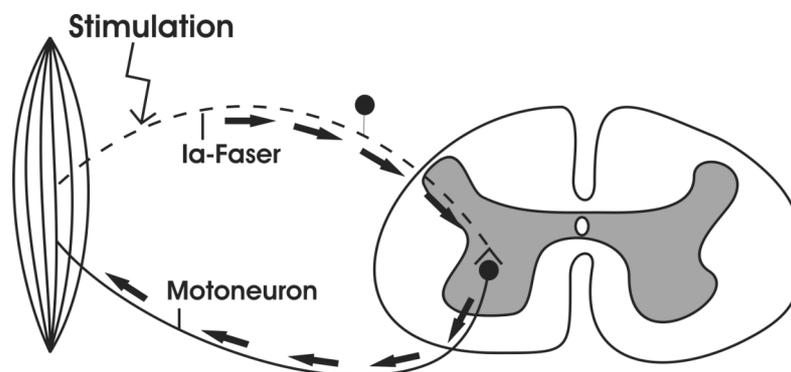
Propofol ist ein sehr potentes Anästhetikum, dessen Entwicklung in den 1970er Jahren begann und welches 1989 in den USA und 1996 in Deutschland für den klinischen Gebrauch zugelassen wurde. Seitdem wird es vorwiegend zur Einleitung und Aufrechterhaltung von Narkosen und zur Sedierung auf Intensivstationen eingesetzt.

*In vitro*-Untersuchungen an spinalen Schnittpräparaten zeigten, dass vor allem GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren die molekulare Zielstruktur von Propofol darstellen (Grasshoff and Antkowiak, 2004), jedoch gibt es auch Hinweise auf verstärkende Effekte an Glycin-Rezeptoren (Pistis et al., 1997; Belleli et al., 1999; Dong and Xu, 2002). Aus diesem Grund wurden für die vorliegende Arbeit zwei Methoden verwendet, mit denen spezifische und voneinander abgrenzbare GABAerge sowie mögliche glycinerge Effekte von Propofol gezeigt werden können.

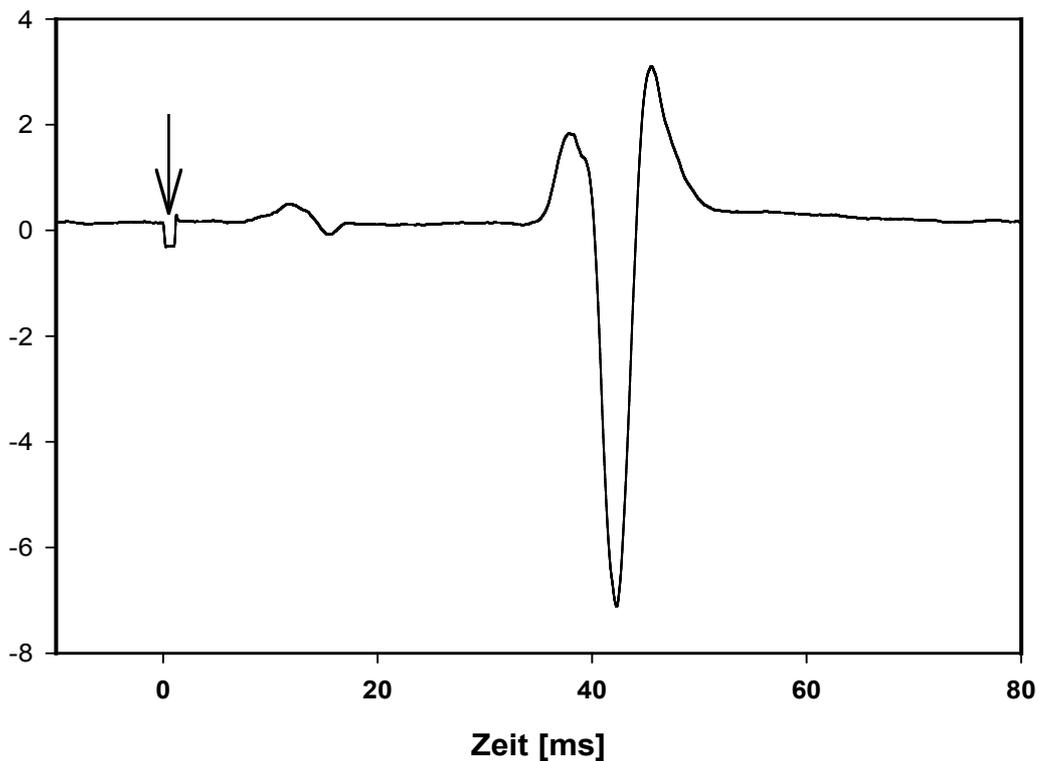
Die Grundlage beider Methoden stellt die Auslösung des H-Reflexes im M. soleus durch Stimulation des N. tibialis dar. Der H-Reflex wurde erstmals im Jahre 1918 durch den Physiologen Paul Hoffmann beschrieben (Hoffman P, 1918). Er zeigte, dass mittels elektrischer Reizung des N. tibialis in der Fossa poplitea ein Reflex ausgelöst werden kann, bei dem selektiv die aus den Muskelspindeln stammenden Ia-Afferenzen eines Nervs erregt werden. Die Impulse werden daraufhin im Rückenmark monosynaptisch auf die  $\alpha$ -Motoneurone umgeschaltet und lösen eine Kontraktion des M. soleus aus. Infolgedessen entspricht dieser Reflex dem Muskeldehnungsreflex unter Umgehung der sensiblen Nervenendigungen sowie der Muskelspindeln und ermöglicht eine Messung der neuronalen Komponenten unabhängig von der Sinnesorganaktivität.

Die selektive Erregung der Ia-Spindelafferenzen ist eng an eine geringe Reizstärke des stimulierten Nervs gekoppelt, da sie eine niedrigere Schwelle als die Fasern der  $\alpha$ -Motoneurone besitzen. Abhängig von der Höhe der Reizstärke lassen sich zwei Muskelantworten registrieren, die im Elektromyogramm mit unterschiedlichem Zeitabstand auftreten. Bei niedriger Reizstärke entsteht mit einer Latenzzeit von 30-35 ms als Ausdruck der Erregung der Ia-Afferenzen die H-Welle, deren Amplitude mit steigender Reizstärke bis zu einer bestimmten Höhe zunimmt und anschließend wieder abfällt. Mit beginnender Abnahme der H-Amplitude erscheint mit einer kürzeren Latenzzeit von 5-10 ms die M-Welle, die die direkte Erregung der höherschwelligeren motorischen Axone widerspiegelt und mit steigender Reizstärke bis zum Erreichen eines Plateaus zunimmt. Die Ursache für die Abnahme der H-Amplitude bei überschwelliger Erregung liegt darin begründet, dass die in den motorischen Axonen erzeugten Aktionspotentiale sowohl nach zentral als auch nach peripher geleitet werden. Dies führt zu einer Kollision der zentralwärts geleiteten, antidromen Impulse mit den reflektorisch ausgelösten Impulsen, was in einer gegenseitigen Auslöschung resultiert.

Magladery und MacDougal führten 1950 für diesen Reflex die Bezeichnung H-Reflex zu Ehren Paul Hoffmanns ein und bestätigten ein Jahr später seinen monosynaptischen Charakter (Magladery JW and McDougal DB, 1950). Heutzutage wird er vor allem in der Grundlagenforschung und klinisch zur Diagnostik von neurologischen Erkrankungen wie Plexopathien, Radikulopathien und peripheren Neuropathien einschließlich des Guillain-Barré-Syndroms eingesetzt (Fisher, 2002).



**Abb. 2:** Schematische Darstellung des H-Reflexes. Durch die Stimulation der sensorischen Ia-Fasern werden Aktionspotentiale zum Rückenmark geleitet und monosynaptisch im Vorderhorn auf die  $\alpha$ -Motoneurone umgeschaltet. Anschließend kann die Muskelantwort als H-Reflex im Zielmuskel abgeleitet werden.



**Abb. 3:** Elektromyographisch aufgezeichneter H-Reflex nach Stimulation des N. tibialis und Ableitung über dem M. soleus. Erkennbar sind zwei Muskelantworten: Die M-Welle nach direkter Stimulation der  $\alpha$ -Motoneurone nach etwa 10 ms und die H-Welle als monosynaptisch verschaltete Muskelantwort nach etwa 35 ms. Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Stimulation des N. tibialis.

Für die Demonstration des Effekts von Propofol auf GABA-Rezeptoren diente die von Hultborn et al. etablierte Methode der heteronymen monosynaptischen Ia-Fazilitation des M. soleus-H-Reflexes (Hultborn et al., 1987). Hierbei wird der H-Reflex im M. soleus durch Stimulation des N. tibialis ausgelöst und zusätzlich dazu der N. femoralis im Trigonum femorale stimuliert. Aufgrund der Existenz monosynaptischer Verschaltungen von Ia-Afferenzen des N. femoralis auf Motoneurone des M. soleus führt dieses Verfahren zu einer Vergrößerung der Amplitude des H-Reflexes im M. soleus und wird daher heteronyme Bahnung genannt. Zuvor ist es erforderlich einen Zeitabstand zwischen diesen beiden Stimuli zu ermitteln, der gewährleistet, dass die Impulse beider Nerven nahezu gleichzeitig die zum M. soleus führenden Motoneurone im Rückenmark erreichen. Es ist bekannt, dass die Ia-Fasern des N.

femoralis vor ihrer Umschaltung auf die Soleus-Motoneurone Gegenstand präsynaptischer Inhibition sind (Meunier et al., 1993). Bei Konstanthaltung der Größe des H-Reflexes und der Stimulationsstärke des N. femoralis können Veränderungen in der Höhe der Bahnung allein auf eine veränderte Höhe der präsynaptischen Inhibition zurückgeführt werden, sofern der monosynaptische Charakter der heteronymen Bahnung gewährleistet ist. Dementsprechend würde eine Abnahme der Bahnung auf eine Verstärkung der GABA-vermittelten präsynaptischen Inhibition hinweisen. Da der GABA<sub>A</sub>-Rezeptor bereits als primäre molekulare Zielstruktur von Propofol bei *in vitro*-Studien identifiziert wurde, soll diese Wirkungsweise nun auch am Menschen demonstriert werden. Diese Absicht führte zur Aufstellung der ersten Hypothese:

*Hypothese 1: Propofol bewirkt eine Verstärkung der präsynaptischen Inhibition an afferenten Ia-Fasern im Rückenmark und weist damit spezifische GABAerge Effekte beim Menschen auf.*

Bei der Durchführung der Methode der heteronymen Ia-Fazilitation ist es jedoch besonders wichtig, dass der unkonditionierte H-Reflex durch inhibitorische postsynaptische Einflüsse um nicht mehr als die Hälfte unterdrückt wird. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass eine in diesem Bereich verbleibende Unterdrückung des unkonditionierten H-Reflexes die Spitzenamplitude der monosynaptischen Ia-EPSPs nicht verändert, so dass Veränderungen des konditionierten H-Reflexes bei Propofolgabe weiterhin präsynaptischen Mechanismen zugeordnet werden können (Hultborn et al., 1987). Zu diesem Zweck wurde der H-Reflex in allen Messabschnitten mit verschiedenen Stimulationsstromstärken gemessen, woraufhin sogenannte Recruitment-Kurven erstellt und miteinander verglichen werden konnten.

Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass Propofol neben der Wirkung auf GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren auch verstärkende Effekte an Glycin-Rezeptoren zeigt (Pistis et al., 1997; Belleli et al., 1999; Dong and Xu, 2002). Zur Überprüfung dieser Möglichkeit nutzten wir die von Crone et al. etablierte Methode der disynaptischen reziproken Inhibition (Crone et al., 1985; Crone et al., 1987; Nielsen and Kagamihara, 1993). Hierbei wird –ebenso wie bei der zuvor beschriebenen heteronymen Ia-Fazilitation–

durch Stimulation des N. tibialis in der Fossa poplitea der H-Reflex im M. soleus ausgelöst. Zusätzlich werden hierbei die aus dem M. tibialis anterior stammenden Ia-Afferenzen im N. peroneus lateral des Tibiakopfes stimuliert. Die durch Stimulation des N. peroneus erregten Ia-Afferenzen projizieren im Rückenmark auf Interneurone, die wiederum inhibitorische Synapsen mit den Motoneuronen des antagonistisch arbeitenden M. soleus bilden. Diese in Hinblick auf die Synapse zwischen den Ia-Afferenzen des M. soleus und dem Motoneuron postsynaptische Inhibition ist glycinerg vermittelt. Bei Konstanthaltung aller Stimulationsparameter kann eine Veränderung der Amplitude des monosynaptischen Soleus-H-Reflexes auf eine veränderte Höhe der reziproken disynaptischen Inhibition und damit auf glycinerge Effekte zurückgeführt werden. Mittels dieser Methode soll deshalb die zweite Hypothese geprüft werden:

*Hypothese 2: Propofol bewirkt eine Verstärkung der disynaptischen reziproken Inhibition im Rückenmark und weist damit spezifische glycinerge Effekte beim Menschen auf.*

## 2. Methoden

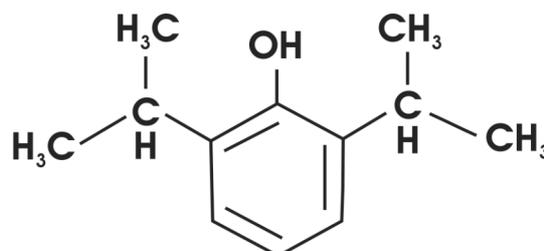
### 2.1 Probanden

Nach Einwilligung der Ethikkommission der Charité wurde die Studie an zehn gesunden, volljährigen und einwilligungsfähigen Probanden durchgeführt, die gemäß der American Society of Anaesthesiologists als Status 1 klassifiziert wurden. Alle Studienteilnehmer wurden zuvor zu einer Probemessung ohne Gabe von Propofol geladen. Hierbei musste als Teilnahmevoraussetzung an der Studie bei den Probanden ein H-Reflex ausgelöst werden können, der durch die zusätzliche Stimulation des N. femoralis um mindestens 15% gebahnt und durch Stimulation des N. peroneus signifikant gehemmt wurde. Des Weiteren hatten die Probanden hierbei die Möglichkeit, sich mit dem Messablauf vertraut zu machen und aufkommende Fragen zu stellen.

Vor Beginn der Probemessung wurden die Probanden über Ziel, Zweck, Ablauf und Risiken der Studie mündlich und schriftlich informiert. Alle Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Durchführung der Studie. Als Ausschlusskriterien wurden neurologische Erkrankungen, Einnahme ZNS-wirksamer Medikamente, Drogen oder Alkohol, Schwangerschaft, Stillzeit und bereits aufgetretene Unverträglichkeiten gegenüber Propofol festgelegt.

### 2.2 Propofol

In dieser Studie wurde das intravenöse Narkotikum Propofol (Disoprivan®) verwendet, das seit dem Jahre 1996 für den klinischen Gebrauch in Deutschland zugelassen ist. Chemisch betrachtet ist Propofol ein schlecht wasserlösliches 2,6-disubstituiertes Phenol. Seine Summenformel lautet  $C_{12}H_{18}O$ . In dem Handelspräparat ist das milchig aussehende Narkotikum zu 1% oder 2% in einer wässrigen Emulsion enthalten, der als Hilfsstoffe Sojaöl, Ei-Phosphatid und Glycerin zugesetzt sind.



**Abb. 4:** Strukturformel von Propofol (2,6-Diisopropylphenol)

Aufgrund seines schnellen Wirkungseintritts innerhalb einer Minute, der kurzen Verteilungshalbwertszeit von 2 bis 4 Minuten und einem schnellen Erwachen nach Injektionsende nach circa 2 bis 5 Minuten ist Propofol ein besonders gut steuerbares Narkotikum. Zur Einleitung von Narkosen wird es in einer Dosierung von 2-2,5 mg/kg Körpergewicht eingesetzt, für die Aufrechterhaltung von Narkosen werden 6-12 mg/kg/h benötigt. Im Rahmen einer Intensivbehandlung wird Propofol in subanästhetischen Dosierungen von 1-4 mg/kg/h zur Sedierung angewendet.

Die Wirkung von Propofol ist in hohem Maße auf eine direkte Aktivierung von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren und einer damit verbundenen Erhöhung der Leitfähigkeit von Chloridionen-Kanälen zurückzuführen, woraus Hara et al. den anästhetischen Effekt von Propofol folgerten(Hara et al., 1993). Jedoch gibt es auch Hinweise auf glycinerge Effekte von Propofol(Pistis et al., 1997;Belleli et al., 1999;Dong and Xu, 2002). Des Weiteren sollen exzitatorische Effekte unterdrückt werden, indem Propofol den NMDA-Rezeptor, einen Subtyp des Glutamat-Rezeptors, allosterisch hemmt(Hans et al., 1994;Orser et al., 1995). Ferner wurde eine Modulierung des Calciumeinstroms durch langsame Calciumkanäle, eine Hemmung spannungsabhängiger Natriumkanäle sowie eine leichte Reduktion der Kalium-Ströme an der Zelle beobachtet(Friederich and Urban, 1999;Lingamaneni and Hemmings, Jr., 2003;OuYang et al., 2003).

### ***2.3 Technischer Aufbau zur Ableitung und Aufzeichnung der elektrophysiologischen Parameter***

#### ***2.3.1 H-Reflex***

Der H-Reflex wurde mit einem Rechteckimpuls von 1 ms Dauer und einer Frequenz von 0,16 Hz mit dem Gerät „Digitimer DS7A“ der Firma Digitimer Ltd. (Welwyn Garden City, UK) ausgelöst. Dabei diente die Kathode, eine vergoldete monopolare Halbkugelelektrode mit einem Durchmesser von 7,5 mm, der Stimulation des N. tibialis in der Fossa poplitea. Nach Aufsuchen des besten Stimulationspunktes wurde die Elektrode mithilfe eines Gurtes, der über dem Knie geschlossen wurde, fixiert. Die Anode wurde proximal der Patella angebracht.

Der H-Reflex wurde über dem M. soleus abgeleitet. An den Ableitungs- und Stimulationspunkten wurde die Haut des Probanden mit einer Abrasiv-Paste (Omni-

Prep®-Paste, Weaver & Company, Aurora CO, USA) entfettet und aufgeraut. Als Stimulationselektrode für die Anode und als Ableitungselektroden dienten Ag/AgCl-Selbstklebeelektroden („blue sensor“ Medicotest S/A, Istock, Dänemark).

Zur Ableitung des Elektromyogramms wurde eine Messelektrode über dem Muskelbauch des M. soleus distal des M. gastrocnemius befestigt und eine zweite über der Achillessehne. Der Übergangswiderstand war stets kleiner als 5000 Ohm. Die Erdungselektrode wurde oberhalb der Patella an der medialen Seite des Oberschenkels befestigt. Die Aufzeichnung des H-Reflexes erfolgte mit dem Gerät Neuropack „four mini“ der Firma Nihon Kohden (Nihon Kohden Corporation, Tokio, Japan). Die eingehenden Signale wurden mit einem Tiefpassfilter (3 kHz) und einem Hochpassfilter (20 Hz) gefiltert und anschließend 500-fach verstärkt. Darauf folgte eine Digitalisierung mit einer Frequenz von 5000 Hz (Mikro 1401 mk II; CED Ltd. Cambridge, England). Die Daten wurden an ein Notebook gesendet, so dass anschließend die Amplitude des H-Reflexes mit dem Programm Signal 3.01 (CED Ltd. Cambridge, England) gemessen werden konnte.

### *2.3.2 Stimulation des N. femoralis*

Der konditionierende Stimulus wurde an dem ipsilateralen N. femoralis im Trigonum femorale ausgelöst. Dafür wurde die Kathode, eine vergoldete monopolare Halbkugelelektrode mit einem Durchmesser von 12,5 mm, lateral der A. femoralis angebracht und mit einem Gurt, der zur Stabilisierung um Oberschenkel und Hüfte gespannt wurde, befestigt. Die Anode wurde mittels einer Selbstklebelektrode an der Rückseite des Oberschenkels befestigt. Die Stimulation erfolgte mit einem Rechteckimpuls von 1 ms Dauer durch das Gerät Neuropack „four mini“ der Firma Nihon Kohden (Nihon Kohden Corporation, Tokio, Japan). Die Muskelantwort des M. quadriceps femoris wurde über zwei Selbstklebelektroden, die jeweils 5cm und 10cm proximal der Patella über dem Muskelbauch des M. quadriceps femoris befestigt wurden, aufgezeichnet und ebenso wie die Muskelantwort des M. soleus gefiltert, verstärkt, digitalisiert und an das Notebook gesendet.

### *2.3.3 Stimulation des N. peroneus*

Der N. peroneus wurde an dem ipsilateralen Bein hinter dem Fibulaköpfchen mit einer bipolaren Stabelektrode stimuliert. Die Stimulation erfolgte mit einem

Rechteckimpuls von 1 ms Dauer durch das Gerät Neuropack „four mini“ der Firma Nihon Kohden (Nihon Kohden Corporation, Tokio, Japan). Beim Aufsuchen des Stimulationpunktes musste sorgfältig darauf geachtet werden, dass lediglich die tiefen Äste des N. peroneus stimuliert wurden, die den M. tibialis anterior innervieren und keinesfalls die oberflächlichen Äste des N. peroneus, die die Mm. peronei versorgen. Einen Anhaltspunkt für die Stimulation der tiefen Äste lieferte die infolgedessen auftretende Supination und Dorsalflexion des Fußes. Die Muskelantwort des M. tibialis anterior wurde mittels zweier Selbstklebelektroden über seinem Muskelbauch abgeleitet und ebenso wie zuvor beim M. soleus und M. quadriceps femoris gefiltert, verstärkt, digitalisiert und an das Notebook gesendet.

#### *2.3.4 Propofolzufuhr*

Die Propofolzufuhr erfolgte durch ein computergesteuertes Infusionssystem (Base primea, Fresenius, Bezins, France), mit dem eine stabile Plasmakonzentration von 2mg/l aufrechterhalten wurde. Grundlage der Berechnung der Propofoldosierung bildete das pharmakokinetische Modell von Schnider, in das neben dem Alter und Geschlecht auch das Gewicht und die Größe der Probanden einfließen (Schnider et al., 1998).

#### *2.3.5 Überwachung der Vitalparameter*

Während der Propofolinfusion und der Kontrollmessungen wurden die anästhesiologisch üblichen Vitalparameter gemessen und aufgezeichnet. Dazu gehörten die Erfassung des Elektrokardiogramms, der Herzfrequenz, des Blutdrucks sowie die Pulsoxymetrie. Außerdem wurde der endtidale CO<sub>2</sub>-Partialdruck mittels einer eng anliegenden Gesichtsmaske alle drei Minuten ermittelt.

Des Weiteren wurde der Bispektralindex (BIS) während aller Messungen unter Propofol mit einem Aspect XP-Monitor (Aspect medical system, Newton, MA) aufgezeichnet. Der Bispektralindex ist ein von der Firma Aspect Medical Systems entwickelter kontinuierlich gemessener Einzelwert, der ein einheitliches Maß für die elektrische Hirnaktivität repräsentiert und frontal abgeleitet werden kann. Er berücksichtigt die bispektrale Analyse und die Komponenten Zeit und Frequenz des Elektroenzephalogramms (EEG) und wird als dimensionslose Zahl zwischen 0 und

100 dargestellt, wobei 100 vollständiger Wachheit und 0 einem Nulllinien-EEG entspricht.

Bei allen Probanden wurde vor und nach jeder Messung unter Propofol die Observer's Assessment of Alertness/Sedation-Punktzahl (OAA/S) ermittelt, die einen Bereich von 0 (keine Reaktion) bis 5 (prompte Reaktion auf Ansprache) umfasst (Chernik et al., 1990).

## **2.4 Durchführung der Studie**

### *2.4.1 Vorbereitung der Probanden*

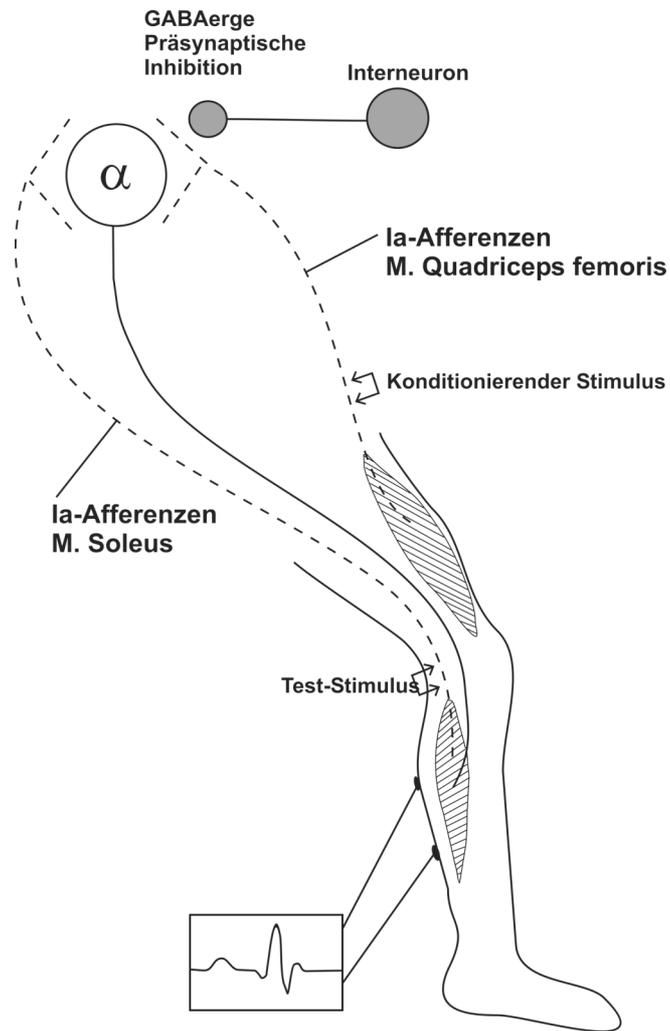
Alle Messungen wurden in einem Operationssaal der Charité durchgeführt und folgten einem festen Protokoll. Die nüchternen Probanden (Nahrungskarenz >6 Stunden) nahmen auf einem Stuhl Platz und legten ihre Beine auf zwei Schienen ab. Diese Beinschienen ermöglichten am Kniegelenk eine leichte Beugung von 160° und an den Füßen eine Dorsalflexion von 110°. Die Stuhllehne wurde so eingestellt, dass der Winkel in der Hüfte 120° betrug.

Die Probanden sollten sich nach Befestigung aller Elektroden und dem Legen einer Venenverweilkanüle für die Dauer der Messung nicht mehr bewegen und die Augen schließen. Zur Entspannung hörten sie Musik über Kopfhörer.

### **2.4.2 Durchführung der Messungen**

#### *2.4.2.1 Heteronyme Ia-Fazilitation*

Die von Hultborn et al. etablierte Methode der heteronymen Ia-Fazilitation beruht auf dem Vorhandensein monosynaptischer Verschaltungen von Ia-Afferenzen des N. femoralis zu Motoneuronen des M. soleus (Hultborn et al., 1987; Meunier et al., 1993). Aus diesem Grund kommt es bei Auslösung des H-Reflexes durch Stimulation des N. tibialis und anschließender Stimulation des N. femoralis zu einer Vergrößerung der Amplitude des H-Reflexes im M. soleus, da nun auch zuvor unterschwellige Motoneurone rekrutiert werden.



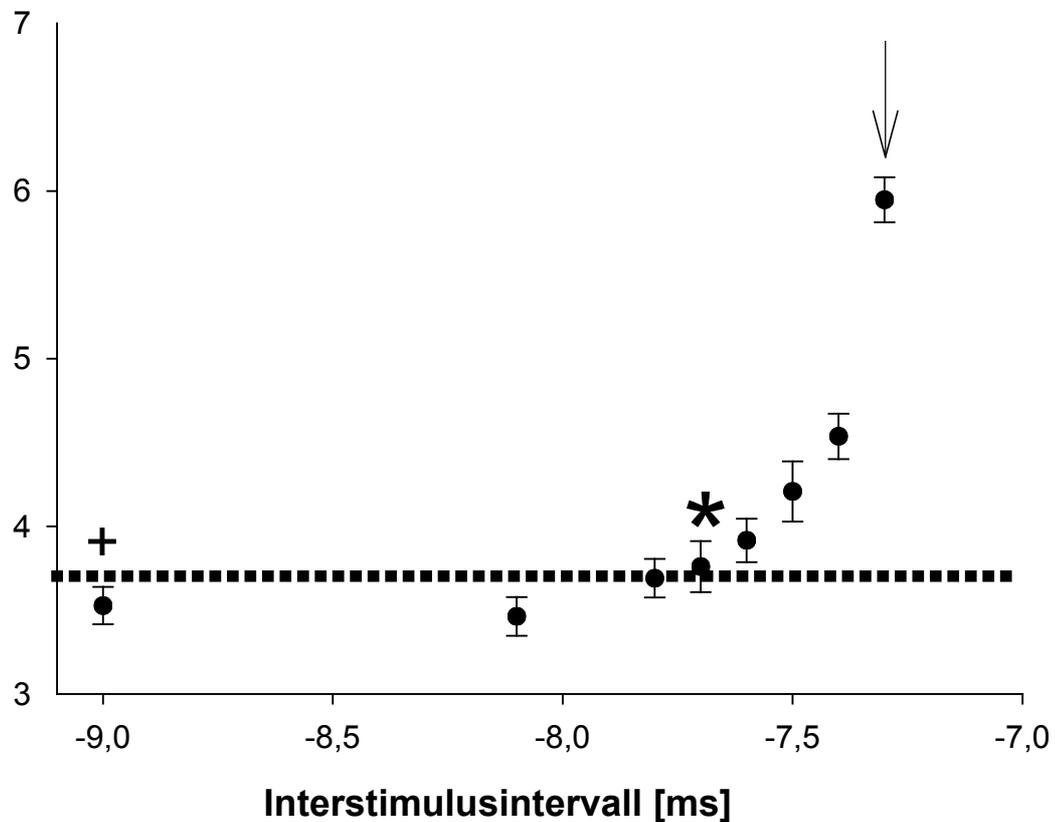
**Abb. 5:** Heteronyme Ia-Fazilitation. Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus: Durch Stimulation des N. tibialis in der Kniekehle wird der H-Reflex im M. soleus ausgelöst. Die zusätzliche Stimulation des N. femoralis im Trigonum femorale führt zu einer Bahnung des H-Reflexes, indem die Ia-Fasern des N. femoralis ebenfalls auf die  $\alpha$ -Motoneurone des M. soleus projizieren. Diese Ia-Fasern sind Gegenstand präsynaptischer Inhibition durch axo-axonale Kontakte GABAerger Interneurone.

Vorab ist es jedoch notwendig, einen Zeitabstand zwischen der Stimulation der beiden Nerven zu ermitteln, bei dem beide Stimuli etwa gleichzeitig das Rückenmark erreichen und eine Bahnung des H-Reflexes bewirken. Da der Abstand von der Fossa poplitea zum Rückenmark länger ist als der Abstand vom Trigonum femorale zum Rückenmark, erfolgte zuerst die Stimulation des N. tibialis und kurz darauf die

des N. femoralis. Der Interstimulusabstand ist daher konventionsgemäß negativ. Der Beginn der Bahnung ist definiert als der früheste Interstimulusabstand, bei dem sich die H-Reflex-Amplitude des konditionierten Reizes signifikant von der des Test-Reflexes unterscheidet. Zur Annäherung an diesen frühesten zu einer Bahnung des H-Reflexes führenden Interstimulusabstand wurde eine Serie mit fünf verschiedenen Zeitabständen und dem Testreflex in randomisierter Reihenfolge mindestens 30mal gemessen. Der genaue Beginn der Bahnung wurde daraufhin durch Verändern des Interstimulusabstandes in Schritten von 0,1 ms ermittelt.

Es ist bekannt, dass nur die ersten 0,5 ms der heteronymen Bahnung monosynaptisch verschaltet werden (Hultborn et al., 1987). Bei einem längeren Zeitabstand nach Beginn der Bahnung sind andere Effekte wie beispielsweise die I<sub>b</sub>-Inhibition oder oligosynaptische Verschaltungen nicht mehr auszuschließen. Dieses Erkenntnis führte dazu, dass für die Messungen ein Interstimulusabstand gewählt wurde, der 0,3-0,4 ms länger war als derjenige, der den Beginn der H-Reflex-Bahnung darstellte. Dies bedeutete praktisch, dass der N. femoralis zeitlich noch früher stimuliert werden musste. Dadurch konnte einerseits eine beträchtliche Bahnung des H-Reflexes ausgelöst werden und andererseits eine rein monosynaptische Übertragung des EPSPs von den Ia-Afferenzen des N. femoralis auf die Motoneurone des M. soleus sichergestellt werden. Der schließlich gewählte Interstimulusabstand zwischen dem N. tibialis und dem N. femoralis blieb bei allen Messungen eines Probanden unverändert. Die Abbildung 6 zeigt einen exemplarischen Zeitverlauf für einen durch Stimulation des N. femoralis konditionierten H-Reflex.

Ist demnach der monosynaptische Charakter der heteronymen Fazilitation sichergestellt und bleiben die Stimulationsstärken des N. tibialis und des N. femoralis konstant, so kann eine veränderte Höhe der Bahnung in den verschiedenen Messabschnitten wahrscheinlich auf eine Veränderung der präsynaptischen Inhibition zurückgeführt werden. Je niedriger die heteronyme Bahnung des H-Reflexes ausfällt, desto größer ist demzufolge die präsynaptische Inhibition anzunehmen.



**Abb. 6:** Bei Angabe des Interstimulusabstands zwischen der Stimulation des N. tibialis und des N. femoralis wird der Testreflex zeitlich in Bezug zum konditionierenden Stimulus angegeben. Da der Abstand zwischen dem Stimulationsort des N. tibialis (Kniekehle) weiter vom Rückenmark entfernt liegt als der Stimulationspunkt des N. femoralis (Trigonum femorale), ist das Interstimulusintervall in diesem Falle konventionsgemäß negativ. Das Kreuz kennzeichnet die H-Reflex-Amplitude, die der Amplitude des unkonditionierten H-Reflexes entspricht. Der Stern zeigt den Beginn der Bahnung an und der Pfeil deutet auf den Interstimulusabstand, bei dem die Messungen durchgeführt wurden. Die gestrichelte Linie stellt die H-Amplitude dar, die 5% über der unkonditionierten H-Amplitude liegt.

Zur Demonstration des Effektes von Propofol auf die heteronyme Ia-Fazilitation des M. soleus-H-Reflexes wurde die Studie in drei aufeinanderfolgende Abschnitte unterteilt: 1) Kontrollmessung vor Gabe von Propofol, 2) Messung während einer stabilen Propofol-Plasmakonzentration von 2 mg/l und 3) Zweite Kontrollmessung 35 Minuten nach Beendigung der Propofolinfusion. Jeder dieser drei Abschnitte

umfasste mindestens je 45 in zufälliger Reihenfolge gemessene unkonditionierte und konditionierte Reize, die mit einem Abstand von sechs Sekunden ausgelöst wurden. Um eine optimale Vergleichbarkeit dieser drei Messabschnitte zu erreichen, ist es notwendig den H-Reflex auf eine konstante Größe einzustellen. Vor jeder Messung in jedem Abschnitt wurde dafür die maximale Muskelantwort ( $M_{max}$ ) des M. soleus ermittelt, indem die Stimulationsstärke in Schritten von 10 mA so lange erhöht wurde, bis die Amplitude der M-Welle im Elektromyogramm nicht mehr anstieg. Der H-Reflex wurde anschließend durch Änderung der Stimulationsstromstärke auf 15% von  $M_{max}$  eingestellt. Dieses Verfahren ermöglicht zudem einen interindividuellen Vergleich der Messergebnisse unter den Probanden. Andernfalls wäre ein Vergleich der Höhe der H-Reflex-Bahnung nicht aussagekräftig, da seine Empfindlichkeit gegenüber Bahnung und Hemmung durch konditionierende Stimuli auch von seiner Größe abhängt (Crone et al., 1990). Die Höhe der Bahnung ist also nicht nur von der Intensität des konditionierenden Stimulus abhängig, sondern auch von der Höhe des Testreflexes. In Abhängigkeit von der Anzahl der zusätzlich rekrutierten Motoneurone nimmt die Bahnung des H-Reflexes bis zu einer Größe von 30% von  $M_{max}$  zu, bei höheren Amplituden nimmt sie jedoch wieder ab (Crone et al., 1990).

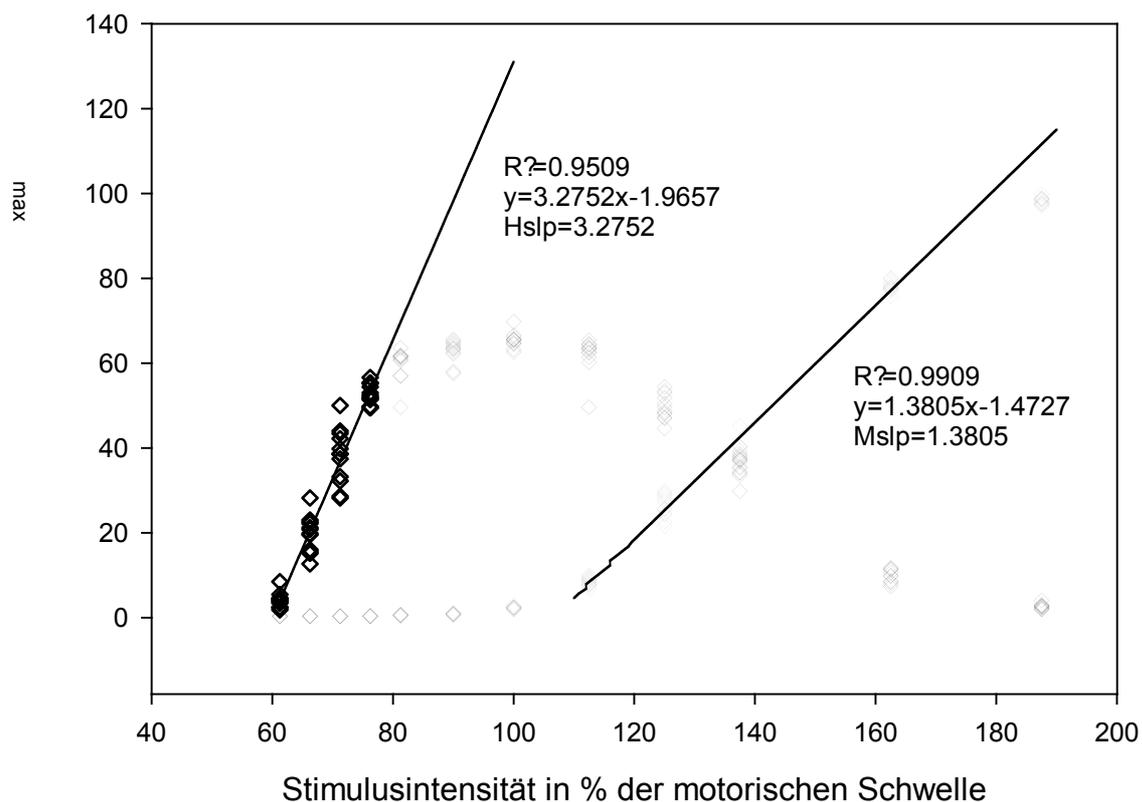
Für den konditionierenden Stimulus wurde eine Intensität gewählt, die dem 1,15-fachen Wert der motorischen Schwelle entsprach. Die motorische Schwelle ist definiert als die Stimulusintensität, bei der erstmals eine M-Welle auf dem Elektromyogramm sichtbar wird.

Zur Messung des unterdrückenden Effekts von Propofol auf den unkonditionierten H-Reflex wurde die maximale H-Antwort ( $H_{max}$ ) ermittelt, indem die Stimulationsstärke am N. tibialis bis zum Erreichen einer maximalen H-Reflex-Amplitude erhöht wurde. In jedem Messabschnitt wurden mindestens zehn  $H_{max}$ -Werte bestimmt und als Prozentsatz von  $M_{max}$  beschrieben. Dieses Verfahren diente ebenso wie die im folgenden Kapitel beschriebene Erstellung einer Recruitment-Kurve der Erfassung der spinalen motoneuronalen Erregbarkeit. Bei der Anwendung dieser spezifisch die Höhe der präsynaptischen Inhibition messenden Methode ist es essentiell, dass die Summe der heteronymen Ia-Fazilitation unverändert bleibt, auch wenn der Motoneuronenpool potentiellen postsynaptischen Effekten durch Propofol ausgesetzt ist. Hultborn et al. konnten tierexperimentell zeigen, dass bei mäßiger postsynaptischer Inhibition, die den Testreflex bis zu 50% erniedrigte, die Spitze des konditionierenden Ia-EPSPs davon unbeeinflusst blieb (Hultborn et al., 1987). Somit

ergab sich für diese Studie, dass die Messungen nur dann durchgeführt werden konnten, wenn der unconditionierte H-Reflex durch die Propofolgabe um nicht mehr als 50% reduziert wurde. Zu diesem Zweck wurde die Unterdrückung des H-Reflexes überwacht, indem in jedem der drei Messabschnitte die im folgenden Kapitel beschriebenen Recruitment-Messungen durchgeführt wurden.

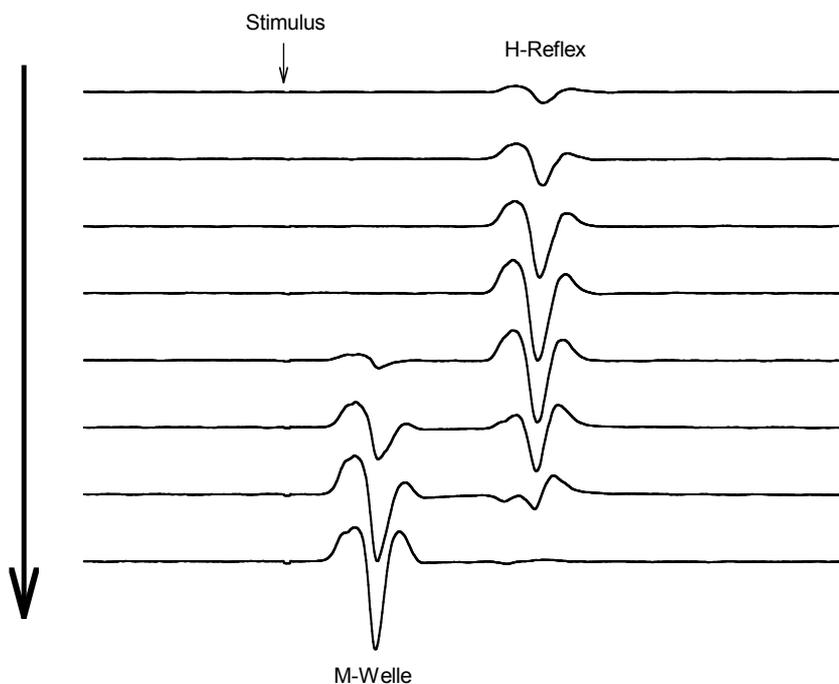
#### 2.4.2.2 Recruitment-Messungen

Mithilfe der Erstellung einer Recruitment-Kurve kann die Erregbarkeit eines Motoneuronenpools beurteilt werden. Dabei wird, wie Abbildung 7 zeigt, die Amplitude des H-Reflexes als eine Funktion von der Stimulationsstärke dargestellt, wobei eine lineare Progression zwischen jeweils zwei gemessenen Punkten vorausgesetzt wird.



**Abb. 7:** Exemplarische Recruitment-Kurve eines Probanden. Dargestellt sind außerdem die lineare Regression der Steigung der aufsteigenden Schenkel der H- und M-Welle,  $H_{slope}$  und  $M_{slope}$ . Der Quotient dieser beiden Werte dient der Erfassung der spinalen motoneuronalen Erregbarkeit.

Es zeigt sich, dass die Amplitude des H-Reflexes mit steigender Stimulationsstärke bis zu einem bestimmten Punkt zunimmt und danach trotz weiter steigender Stimulationsstärke wieder abfällt. Der Punkt der maximalen H-Antwort fällt in der Regel mit dem Beginn der M-Antwort zusammen, die die direkte Erregung der höherschwelligeren motorischen Axone widerspiegelt. Die Ursache für ein Abfallen der H-Reflex-Kurve und ein Ansteigen der M-Antwort-Kurve liegt in der nun direkten Erregung motorischer Axone, die dazu führt, dass die Aktionspotentiale sowohl nach peripher als aber auch nach zentral geleitet werden, wo sie mit den reflektorisch ausgelösten Impulsen kollidieren. Infolgedessen kommt es zu einer gegenseitigen Auslöschung und somit zu einer geringeren H-Antwort.



**Abb. 8:** Darstellung der elektromyographisch aufgezeichneten H- und M- Antworten bei steigender Stimulusintensität. Die Graphik zeigt, dass der H-Reflex bei steigender Stimulusintensität bis zum Beginn der M-Welle zu- und anschließend wieder abnimmt.

Die Rekrutierung der Motoneurone für die H-Antwort folgt dem sogenannten „Größenprinzip“ (Hennemann, 1981): Bei der Auslösung des H-Reflexes werden zuerst die kleinen Motoneurone rekrutiert, welche die langsamen motorischen Einheiten innervieren. Mit steigender Stimulationsstärke werden auch die großen

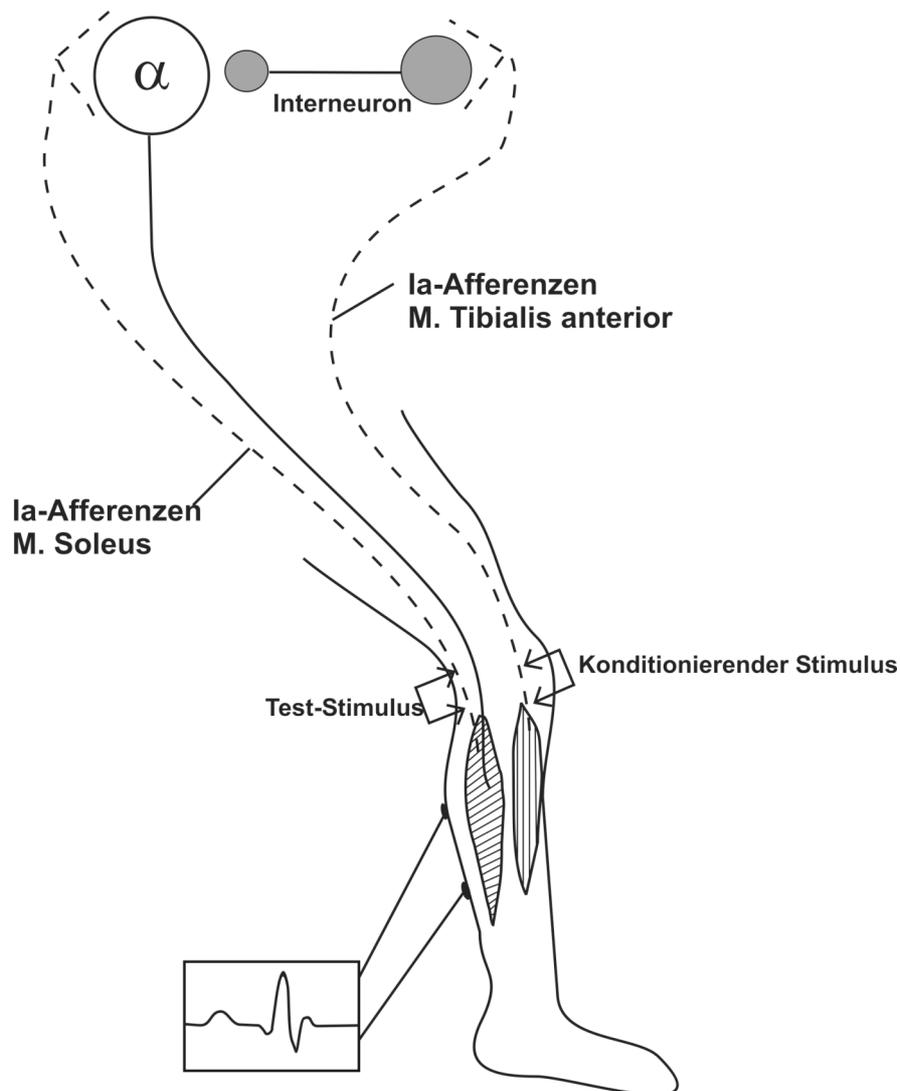
Motoneurone aktiviert, die die schnellen motorischen Einheiten innervieren. Da diese Reihenfolge auch bei exzitatorischen und inhibitorischen Einflüssen beibehalten wird, sind hiervon zunächst entweder die Motoneurone betroffen, die sich gerade noch nicht entladen konnten (Exzitation) oder diejenigen, die gerade rekrutiert wurden (Inhibition).

Zur Erstellung einer Recruitment-Kurve wurden in jedem Messabschnitt unterschiedliche Stimulusintensitäten aus einem Bereich unterhalb der H-Reflex-Schwelle bis zur maximalen M-Antwort in steigender Reihenfolge mindestens zehnmal durchlaufen. Anschließend wurde zur Erfassung der spinalen motoneuronalen Erregbarkeit der Quotient aus der maximalen H- und M-Antwort ( $H_{\max}/M_{\max}$ ) sowie als noch präziserer Parameter der Quotient aus der Steigung der H- und der M-Kurve ( $H_{\text{slope}}/M_{\text{slope}}$ ) gebildet.

#### *2.4.2.3 Disynaptische reziproke Inhibition*

Die Methode der disynaptischen reziproken Inhibition nach Crone et al. basiert auf der Erkenntnis, dass der im M. soleus ausgelöste H-Reflex durch vorausgehende Stimulation des den antagonistischen M. tibialis anterior innervierenden N. peroneus verringert wird (Crone et al., 1985; Crone et al., 1987; Nielsen and Kagamihara, 1993). Diese Abnahme des H-Reflexes ist darauf zurückzuführen, dass Ia-Afferenzen des N. peroneus im Hinterhorn des Rückenmarks auf Interneurone projizieren, die wiederum im Vorderhorn inhibitorische Synapsen mit zum M. soleus verlaufenden  $\alpha$ -Motoneuronen bilden. Aufgrund der etwas längeren Distanz zwischen dem Stimulationsort und dem Rückenmark muss der N. peroneus einige Millisekunden vor dem N. tibialis stimuliert werden. Es wurde eine Serie von konditionierten (Stimulation N. peroneus und N. tibialis) Reizen mit Interstimulusabständen von 1 ms, 2 ms und 3 ms und von unkonditionierten (nur N. tibialis) Reizen gemessen, wobei in jedem dieser insgesamt vier Zustände mindestens 30mal stimuliert wurde. Gemäß der unmittelbar auf die Messung folgenden Auswertung der Ergebnisse wurde für die weiteren Messungen der Interstimulusabstand gewählt, bei dem das höchste Ausmaß an Inhibition des H-Reflexes festzustellen war. Die konditionierten Reize wurden darauf mit dem entsprechenden Interstimulusabstand mit den unkonditionierten Reizen in zufälliger Reihenfolge während folgender drei Zustände appliziert: 1) Kontrollmessung vor Gabe von Propofol, 2) Messung während einer

stabilen Propofol-Plasmakonzentration von 2 mg/l und 3) Zweite Kontrollmessung 35 Minuten nach Beendigung der Propofolinfusion. In jedem dieser drei Zustände wurden mindestens je 60 unkonditionierte und konditionierte Reize mit einem Abstand von sechs Sekunden ausgelöst.



**Abb. 9:** Disynaptische reziproke Inhibition. Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus: Durch Stimulation des N. tibialis in der Kniekehle wird der H-Reflex im M. soleus ausgelöst. Die zusätzliche Stimulation des N. peroneus lateral des Fibulaköpfchens führt zu einer Hemmung des H-Reflexes, indem die aus dem M. tibialis anterior stammenden Ia-Fasern auf ein Interneuron projizieren, das seine inhibitorische Wirkung am  $\alpha$ -Motoneuron des M. soleus entfaltet.

Ebenso wie bei der Methode der heteronymen Ia-Fazilitation musste der H-Reflex auch bei diesem Verfahren auf eine Größe eingestellt werden, die eine Vergleichbarkeit der drei Zustände untereinander sowie der Probanden untereinander zulässt. Hierfür wurde die maximale Muskelantwort ( $M_{\max}$ ) des M. soleus ermittelt, indem der N. tibialis in Schritten von 10 mA bis zum Erreichen der maximalen M-Antwort stimuliert wurde. Anschließend wurde der H-Reflex auf eine Größe von 25% von  $M_{\max}$  eingestellt.

Für die konditionierende Stimulation durch den N. peroneus wurde eine Intensität gewählt, die der motorischen Schwelle dieses Nerven entsprach.

#### *2.4.3 Statistische Auswertungen*

Die aufgezeichneten Daten wurden zur Planung des weiteren Messablaufs nach jeder Messung ausgewertet. Daten, die eindeutig mit einer Störung der Messung in Verbindung gebracht werden konnten, wie z. B. starke Bewegungen des Probanden, wurden vor der Auswertung manuell ausgeschlossen.

Bei der heteronymen Ia-Fazilitation war es notwendig, den Beginn der Bahnung des H-Reflexes zu definieren, um die Messungen anschließend in einem Bereich rein monosynaptischer Bahnung durchzuführen. Hierfür musste der früheste Interstimulusabstand zwischen dem N. tibialis und N. femoralis gefunden werden, bei dem sich die H-Reflex-Amplitude des konditionierten Reizes signifikant von der des unkonditionierten Reizes unterschied. Die statistische Signifikanz wurde zu diesem Zweck mithilfe einer Varianzanalyse, ANOVA (Graphpad Prism Version 3.0, San Diego, CA), und dem Dunnett-post-Test geprüft. Dabei wurde ein  $\alpha$  von 0,05 angenommen. Das gleiche statistische Verfahren wurde bei der disynaptischen reziproken Inhibition angewendet, um den kleinsten Interstimulusabstand zu ermitteln, ab dem eine signifikante Inhibition des H-Reflexes stattfand. Die Höhe der Bahnung bzw. der Hemmung wurde relativ zum jeweiligen gemittelten unkonditionierten H-Reflex ausgedrückt.

Nach Beendigung aller Messungen musste sowohl bei der heteronymen Ia-Fazilitation als auch bei der disynaptischen reziproken Inhibition geprüft werden, inwiefern sich die Mittelwerte der beiden Kontrollmessungen ohne Propofol von dem Mittelwert der Messung unter Propofol unterschieden. Dafür wurde ein t-Test mit unterschiedlicher Varianz für abhängige Stichproben durchgeführt.

Für die Auswertung der Recruitment-Kurve wurden die in jedem der drei Messabschnitte bei gleichen Intensitäten aufgezeichneten Werte der H-Reflex-Amplitude gemittelt und gegen die Stimulationsstärke aufgetragen. Zur Einschätzung der spinalen Erregbarkeit wurde bei jedem Probanden in jedem Messabschnitt der Quotient aus der maximalen H- und der maximalen M-Antwort ( $H_{\max}/M_{\max}$ ) gebildet. Als weiterer und präziserer Parameter für die spinale Erregbarkeit wurde die lineare Regression der Steigung der aufsteigenden Schenkel der H-Reflex-Kurve ( $H_{\text{slope}}$ ) und der M-Antwort-Kurve ( $M_{\text{slope}}$ ) mithilfe des Programms Excel (Microsoft, Redmond, WA) ermittelt und der Quotient aus beiden gebildet ( $H_{\text{slope}}/M_{\text{slope}}$ ). Die statistische Signifikanz des Effektes von Propofol auf  $H_{\max}/M_{\max}$  und  $H_{\text{slope}}/M_{\text{slope}}$  wurde mithilfe der Varianzanalyse (ANOVA/Repeated Measures) und dem Bonferroni-post-Test ermittelt.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Untersuchte Probanden**

Im Rahmen dieser Studie wurden zehn gesunde Probanden im Alter von 23 bis 32 Jahren unter Gabe von Propofol untersucht. Bei insgesamt 27 Probanden wurde eine Probemessung durchgeführt, jedoch konnten 14 Probanden nicht für die weiteren Messungen unter Propofol zugelassen werden. Bei diesen Probanden bestanden entweder Schwierigkeiten in der Auslösung des H-Reflexes und/oder des konditionierenden Reizes oder es konnte keine Bahnung von mindestens 15% bzw. keine signifikante Hemmung des H-Reflexes ausgelöst werden. Drei Probanden, die für die Messung mit Propofol zugelassen wurden, konnten nicht vollständig gemessen werden und fielen daher aus der Wertung. Bei zwei von ihnen konnte der H-Reflex unter Propofol aufgrund zu starker Unterdrückung nicht mehr auf 15% von  $M_{max}$  eingestellt werden und einer von ihnen bewegte sich während der Propofolinfusion so stark, dass die Durchführung der Messung nicht möglich war.

Von den zehn Probanden, die an einer vollständigen Messung mit Propofolgabe teilnahmen, konnte die Methode der heteronymen Bahnung des H-Reflexes bei allen angewendet werden. Die Methode der disynaptischen reziproken Inhibition konnte bei nur sieben Probanden durchgeführt werden. Ursächlich hierfür ist die notwendige Bedingung einer selektiven Stimulation der tiefen Äste des N. peroneus, die den M. tibialis anterior innervieren. Bei den Probanden, bei denen die Anwendung dieser Methode nicht gelang, war eine selektive Stimulation dieser tiefen Äste nicht möglich, so dass es bei ihnen zu einer Mitstimulation der Mm. peronei kam. Eine Messung unter diesen Bedingungen würde zu nicht aussagekräftigen Resultaten führen und wurde daher nicht ausgeführt.

Die demographischen Daten des Probandenkollektivs sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1: Probandenkollektiv

<b>Proband (m/w)</b>	<b>Alter (in Jahren)</b>	<b>Gewicht (in kg)</b>	<b>Größe (in cm)</b>	<b>Durchgeführte Messungen: Fazilitation (Faz) und Inhibition (Inh)</b>
AK (w)	23	56	164	Faz + Inh
JB (m)	32	67	176	Faz + Inh
VB (m)	23	75	183	Faz
IW (m)	25	72	186	Faz
HS (w)	23	57	168	Faz
RR (m)	24	80	180	Faz + Inh
PB (m)	31	77	188	Faz + Inh
FW (m)	26	78	195	Faz + Inh
CL (w)	23	54	173	Faz + Inh
MB (m)	23	68	180	Faz + Inh

### *3.2 Einfluss von Propofol auf den OAA/S- und den BIS-Wert*

Die Gabe von Propofol bewirkte bei neun der zehn Probanden einen Abfall der OAA/S- und BIS-Werte. Der OAA/S-Wert unter 2 mg/l Propofol lag bei den neun Probanden in einem Bereich von 1 bis 4 und betrug durchschnittlich 3. Der Bispektralindex nahm einen durchschnittlichen Wert von 66 an und lag bei allen zehn Probanden in einem Bereich von 31-95.

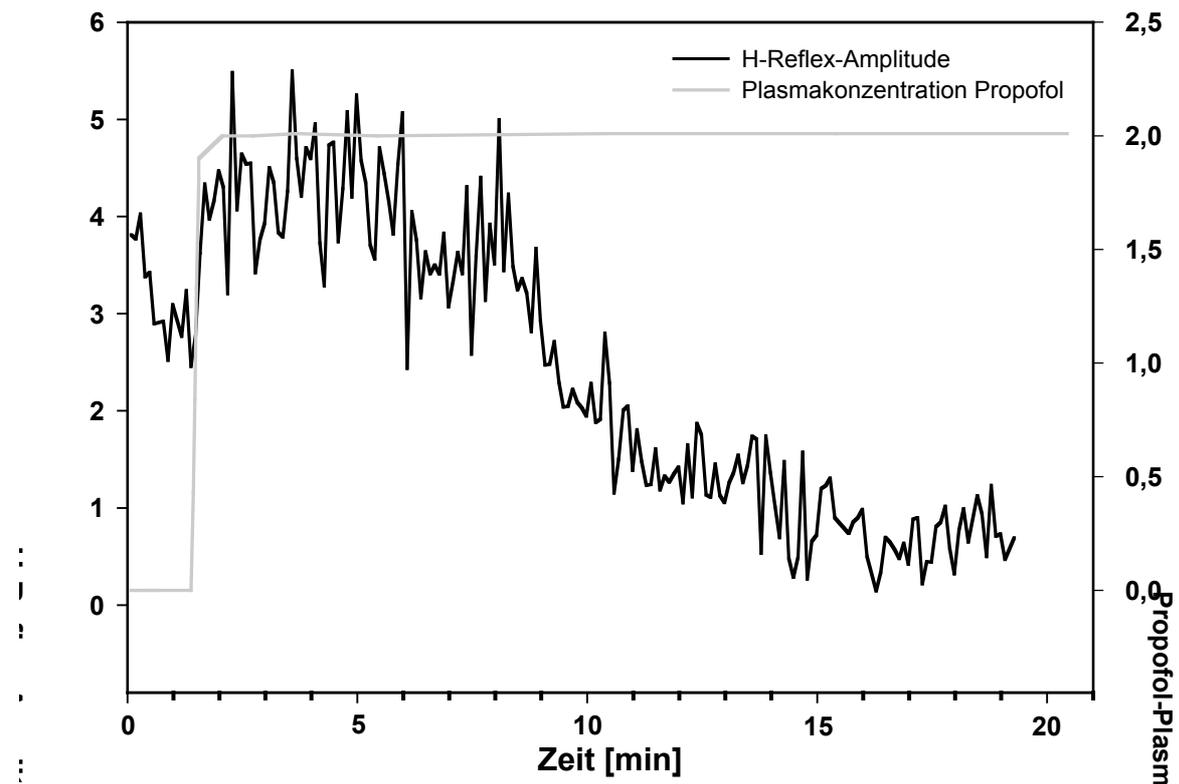
Das Ausmaß der Reduktion der heteronymen Fazilitation unter Propofol korrelierte nicht mit der Höhe der Erniedrigung von BIS- und OAA/S-Wert.

### *3.3 Einfluss von Propofol auf die H-Reflex-Amplitude*

Die maximale Amplitude des unkonditionierten H-Reflexes ( $H_{max}$ ) wurde bei der angestrebten Plasmakonzentration von 2 mg/l Propofol um  $24 \pm 18 \%$  (Mittelwert  $\pm$  SD) reduziert. Der Parameter der maximalen M-Wellen-Amplitude wurde in jedem Messabschnitt neu bestimmt, blieb jedoch innerhalb enger Grenzen weitgehend konstant.

Die Latenz des H-Reflexes blieb während der Propofolinfusion konstant.

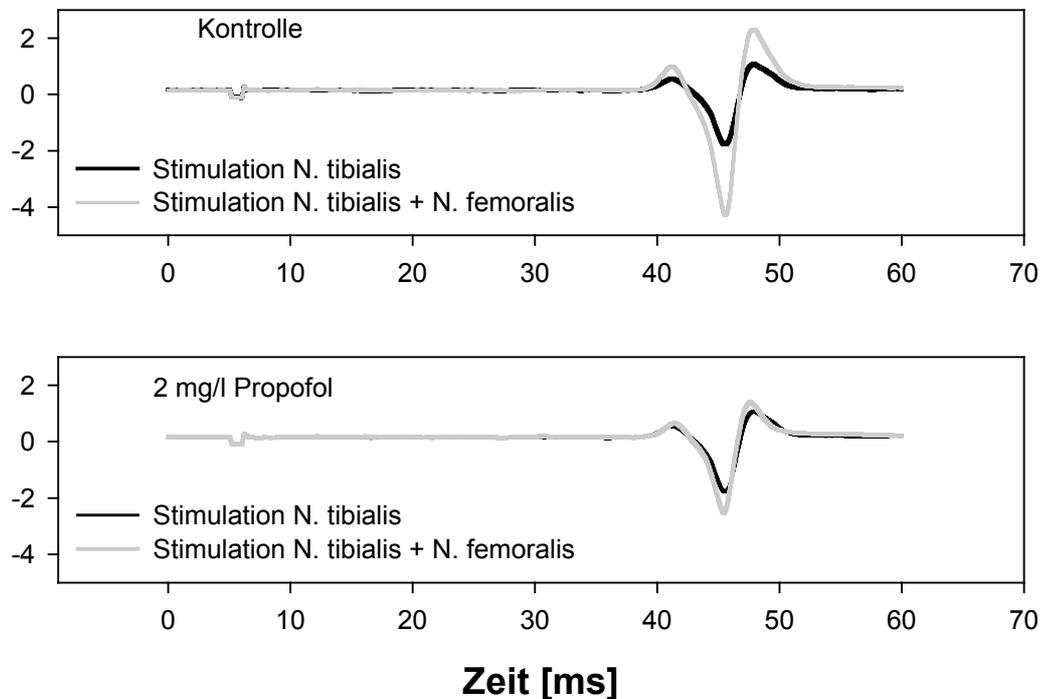
Die Abnahme der Amplitude des unkonditionierten H-Reflexes zu Beginn der Propofolinfusion zeigt Abbildung 10. Hierbei wird deutlich, dass die H-Amplitude nicht gleichzeitig mit dem Erreichen der Propofol-Zielplasmakonzentration von 2 mg/l abnimmt, sondern erst nach einigen Minuten beginnt abzufallen. Dies ist auf die längere Zeit zurückzuführen, die Propofol für die Diffusion in das Rückenmark benötigt.



**Abb. 10:** Zeitlicher Verlauf der H-Reflex-Amplitude und der Propofol-Plasmakonzentration während der Anflutung von Propofol. Die schnelle Anflutung von Propofol führt aufgrund der langsameren Diffusion in das Effektkompartiment erst nach einigen Minuten zu einer kontinuierlichen Abnahme der H-Reflex-Amplitude.

### 3.4 Einfluss von Propofol auf die heteronyme Fazilitation des H-Reflexes

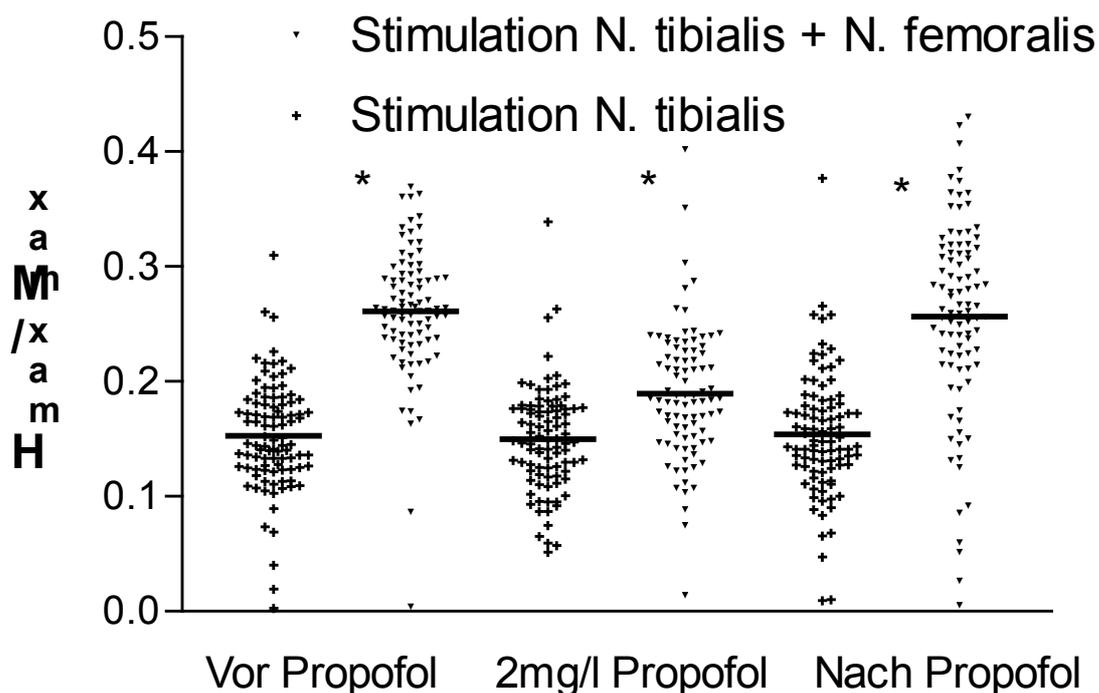
Eine exemplarische Originalspur des unconditionierten H-Reflexes und seiner heteronymen Bahnung vor/nach und unter Propofolgabe zeigt Abb. 11.



**Abb. 11:** Originalspuren des unconditionierten und konditionierten H-Reflexes während der Kontrollmessungen vor und nach Propofolgabe und der Messungen unter Propofolgabe von 2 mg/l. Die zusätzliche Stimulation des N. femoralis (graue Linie) führt zu einer Erhöhung der H-Reflex-Amplitude im Vergleich zum unconditionierten H-Reflex (schwarze Linie). Unter Propofolgabe wird die unconditionierte H-Reflex-Amplitude geringer. Da die Empfindlichkeit des H-Reflexes für bahnende Impulse auch von seiner Amplitude abhängt, musste die Stimulationsstärke des N. tibialis erhöht werden, damit die Amplitude des unconditionierten H-Reflexes unter Propofol die gleiche Größe wie vor der Propofolgabe einnimmt (die schwarzen Linien in beiden Spuren haben die gleiche Größe).

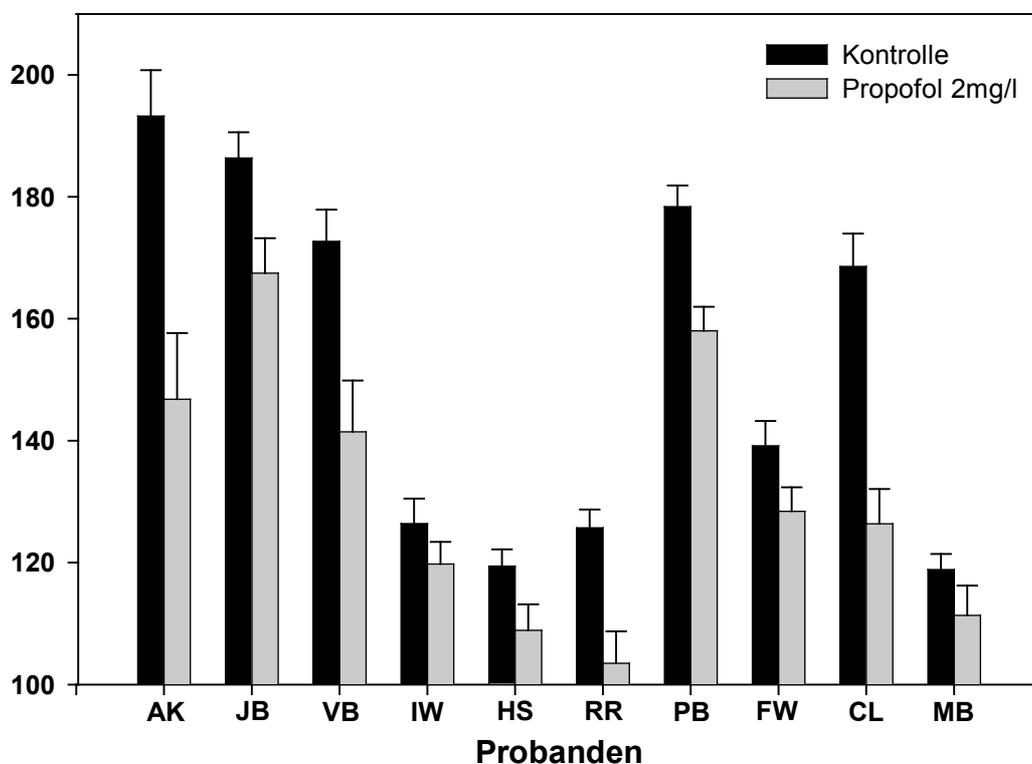
Die Stimulationsstärke des konditionierenden N. femoralis wurde in allen Messabschnitten konstant gehalten. Die Abbildung demonstriert, dass der konditionierende Stimulus in den Kontrollmessungen zu einer größeren Erhöhung der H-Reflex-Amplitude (Fazilitation) führt als während der Messung unter 2 mg/l Propofol (graue Linien).

Die mögliche Streuung der Messwerte, die für den unkonditionierten und konditionierten H-Reflex ermittelt wurden, wird in Abb. 12 für alle drei Messabschnitte am Beispiel eines Probanden dargestellt. Trotz der Unterschiede zwischen den einzelnen Werten zeigen sich bei 50 Stimuli in beiden Stadien eines Messabschnitts stabile Mittelwerte. Diese Abbildung zeigt auch, dass sich die Höhe der Fazilitation, die 35 Minuten nach Ende der Propofolinfusion gemessen wurde, der gemessenen Höhe der Fazilitation vor Propofolgabe stark annähert. Aus diesem Grund wurde die Höhe der Bahnung vor und nach Propofolgabe für jeden Probanden gemittelt und mit der Höhe der Bahnung während der Propofolinfusion verglichen. Diese Zusammenfassung der Messwerte vor und nach Propofolinfusion ist auch in Hinblick auf die intraindividuelle Variabilität der Höhe des unkonditionierten H-Reflexes, die bei Messung über einen Zeitraum von mehreren Stunden aufgrund von geringen Elektrodenverschiebungen besteht, sinnvoll.



**Abb. 12:** Exemplarische Darstellung der Messwerte der H-Reflex-Amplitude bei der heteronymen Ia-Fazilitation eines Probanden. Es werden die Ergebnisse von jeweils 50 Stimulationen in jedem Messabschnitt dargestellt, wobei die mit einem Kreuz dargestellten Werte ohne konditionierenden Stimulus und die mit einem Dreieck gekennzeichneten Messwerte mit konditionierendem Stimulus ermittelt wurden. Die horizontalen Linien kennzeichnen den Mittelwert der H-Reflex-Amplitude.

Bei allen zehn Probanden konnte eine Reduktion der heteronymen Fazilitation unter Propofol im Vergleich zu der gemittelten Bahnung vor und nach Propofolgabe verzeichnet werden. Bei allen Probanden fiel diese Reduktion signifikant aus (t-Test,  $p < 0,05$ ). Die durchschnittliche Abnahme der heteronymen Fazilitation aller Probanden betrug 41%. Die prozentuale Abnahme der Bahnung für jeden einzelnen Probanden zeigt Abbildung 13.

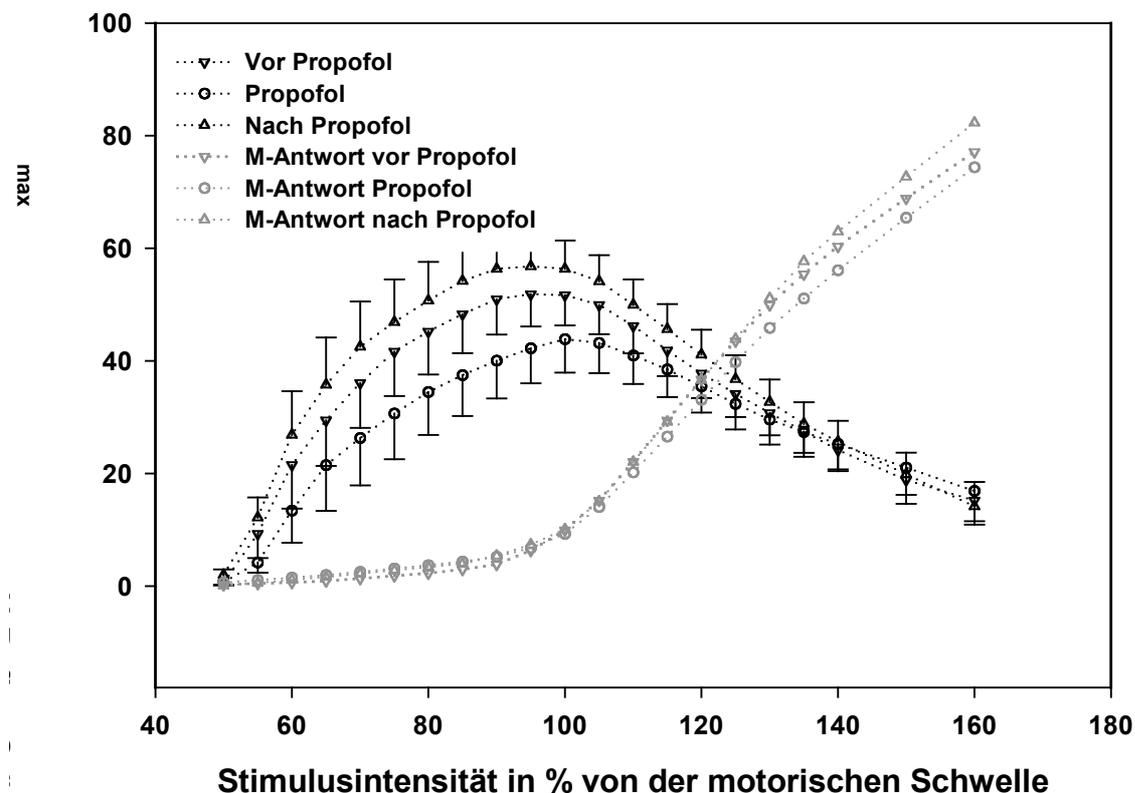


**Abb. 13:** Vergleich der heteronymen Ia-Fazilitation aller Probanden zwischen den Kontrollmessungen (vor und mindestens 35 Minuten nach Propofolinfusion) und der Gabe von 2 mg/l Propofol. Die Säulen kennzeichnen die Höhe der Bahnung des H-Reflexes, die durch zusätzliche Stimulation des N. femoralis ausgelöst wurde. Die Höhe der Bahnung wird bezugnehmend auf den unkonditionierten H-Reflex in Prozent ausgedrückt. Jede Säule stellt den Mittelwert für mindestens 90 Messungen unter Kontrollbedingungen (schwarze Säulen) und mindestens 45 Messungen während Propofolgabe (graue Säulen) dar.

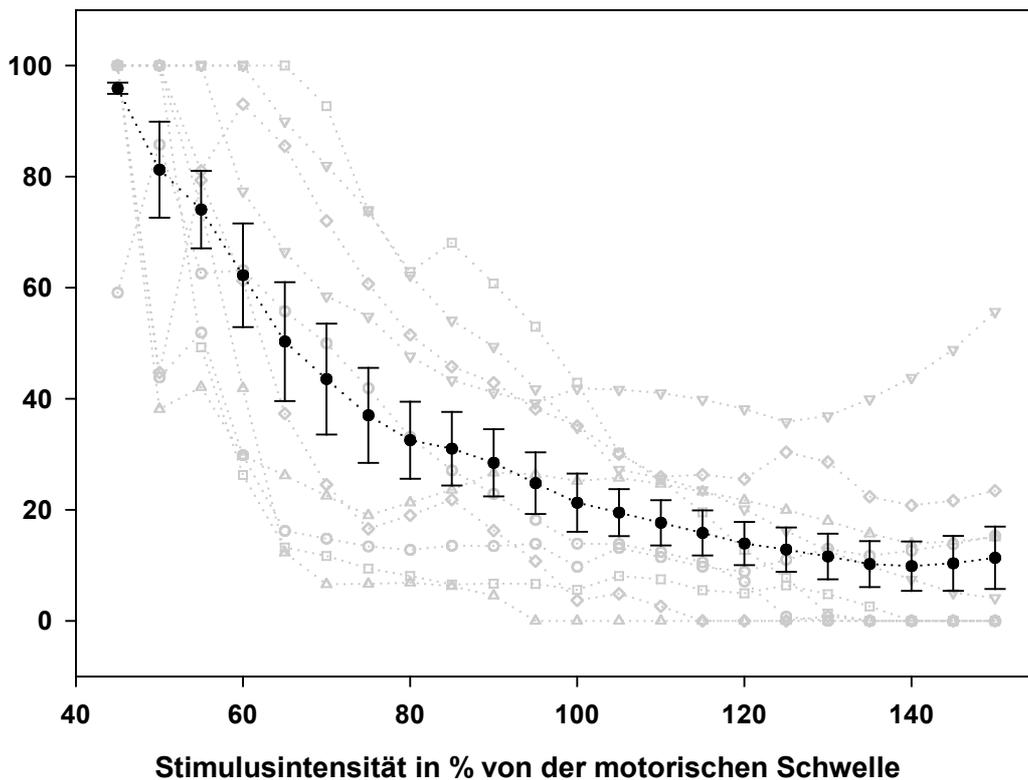
### 3.5 Veränderungen der Recruitment-Kurve unter Propofol

Die gemittelten Recruitment-Kurven, die aus den normalisierten Originalkurven aller Probanden in allen drei Messabschnitten entstanden sind, erscheinen durch den Einfluss von Propofol erniedrigt, jedoch in ihrem Verlauf nicht verschoben (Abb. 14). Obwohl die Recruitment-Kurven, die während der Kontrollmessungen vor und nach Propofolgabe ermittelt wurden, in ihrem Verlauf nicht identisch sind, besteht zwischen ihnen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei Betrachtung der Kurven ist zu erkennen, dass die relative Unterdrückung des H-Reflexes durch Propofol im Verlauf der Kurve nicht konstant, sondern abhängig von der Stimulationsstärke ist. Dabei findet sich bei niedrigen Stimulationsstärken eine größere relative Unterdrückung des H-Reflexes als bei höheren Intensitäten (Abb. 15). Diese Abhängigkeit der Unterdrückung des H-Reflexes von der Stimulationsstärke weist statistische Signifikanz auf (Friedman-Test für Messwiederholungen).



**Abb. 14:** Darstellung der gemittelten Recruitment-Kurven vor ( $\nabla$ ) unter ( $\circ$ ) und nach ( $\Delta$ ) Propofolgabe für die H- und die M-Welle. Die Abbildung zeigt, dass die ermittelten Kurven unter Propofol erniedrigt, jedoch in ihrem Verlauf nicht verschoben sind.



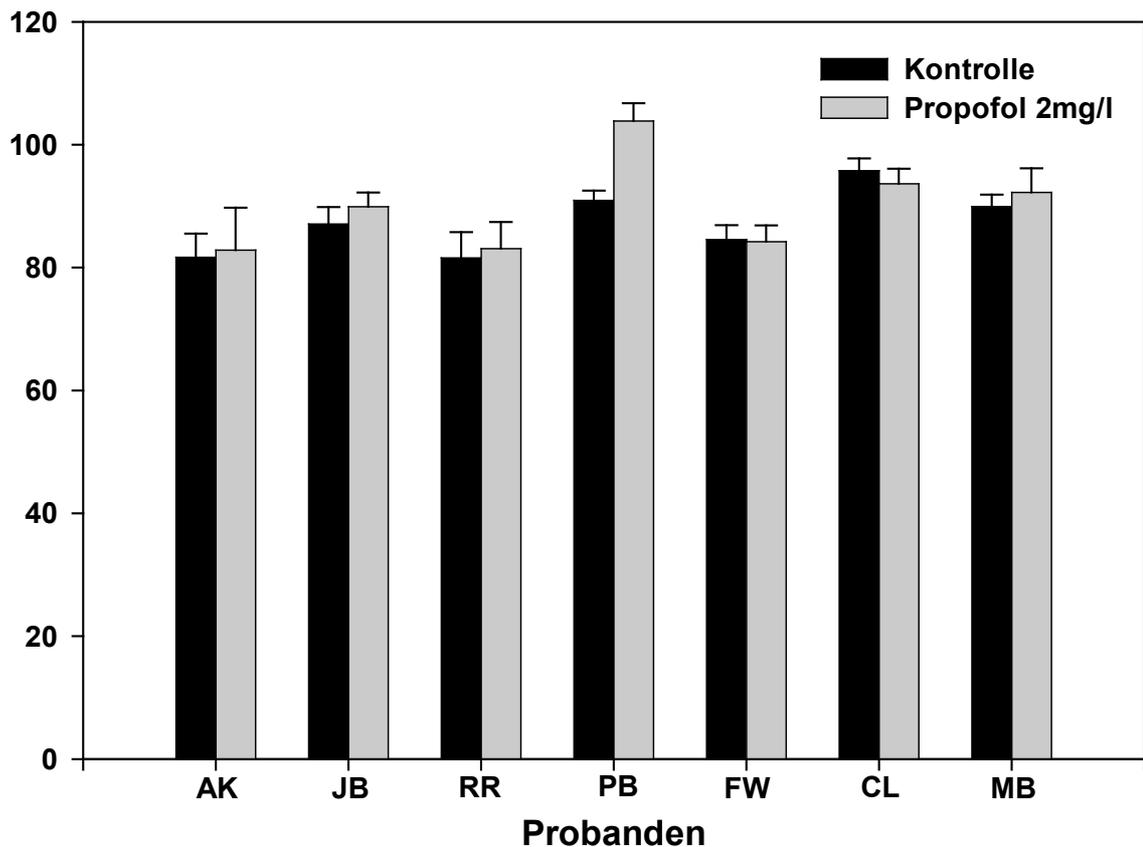
**Abb. 15:** Darstellung der relativen Unterdrückung des H-Reflexes bei unterschiedlichen Stimulationsstärken. Die grauen Kurven stellen die Unterdrückung des H-Reflexes bei allen zehn Probanden dar, die schwarze Kurve zeigt die gemittelte Unterdrückung. Die Abbildung veranschaulicht, dass der H-Reflex bei niedrigen Stimulationsstärken deutlich stärker unterdrückt wird als bei höheren.

Der Quotient aus der linearen Regression der Steigung der aufsteigenden Schenkel der H- und der M-Kurve ( $H_{slope}/M_{slope}$ ), der als Parameter zur Erfassung der spinalen motoneuronalen Erregbarkeit gilt, hat sich unter Propofolgabe verringert, jedoch ohne eine statistische Signifikanz aufzuweisen.

### *3.6 Einfluss von Propofol auf die disynaptische reziproke Inhibition*

Die Methode der disynaptischen reziproken Inhibition konnte bei sieben Probanden vollständig untersucht werden. Wie bei der Methode der heteronymen Fazilitation wurden die Messwerte der Kontrollmessungen vor und nach Propofolgabe gemittelt und mit den gemessenen Werten unter Propofolgabe verglichen. Bei zwei Probanden wurde die Amplitude des H-Reflexes unter Propofolgabe durch konditionierende Stimulation des N. peroneus im Vergleich zur gemittelten Kontrollmessung vor und nach Propofolgabe geringfügig erniedrigt. Bei vier Probanden kam es unter Propofol zu einer Abschwächung der disynaptischen reziproken Inhibition und bei einem Probanden zu einem völligen Verschwinden dieses Phänomens mit Umkehrung zu einem gebahnten H-Reflex. Bei diesem letzteren Probanden kam es unter Propofol zu einer signifikanten Veränderung des konditionierten H-Reflexes (t-Test,  $p < 0,001$ ), bei allen anderen sechs Probanden konnten keine signifikanten Ergebnisse verzeichnet werden.

Die prozentuale Veränderung der disynaptischen Inhibition für jeden einzelnen Probanden zeigt Abbildung 16.



**Abb. 16:** Vergleich der disynaptischen reziproken Inhibition zwischen den Kontrollmessungen (vor und mindestens 35 Minuten nach Propofolinfusion) und der Gabe von 2 mg/l Propofol. Die Säulen kennzeichnen die Höhe der Hemmung des H-Reflexes, die durch zusätzliche Stimulation des N. peroneus ausgelöst wurde. Die Höhe der Hemmung wird bezugnehmend auf den unconditionierten H-Reflex in Prozent ausgedrückt. Jede Säule stellt den Mittelwert für mindestens 90 Messungen unter Kontrollbedingungen (schwarze Säulen) und mindestens 45 Messungen während Propofolgabe (graue Säulen) dar.

#### 4. Diskussion

Das Medikament Propofol findet als das heute am weitesten verbreitete intravenöse Anästhetikum Anwendung in der Anästhesie und Intensivmedizin. *In vitro*-Studien an spinalen Schnittpräparaten haben den GABA<sub>A</sub>-Rezeptor als primäre molekulare Zielstruktur von Propofol identifizieren können (Grasshoff and Antkowiak, 2004), jedoch gibt es tierexperimentellen Daten zufolge auch Hinweise auf glycinerge Effekte (Pistis et al., 1997; Belleli et al., 1999; Dong and Xu, 2002). Das Ziel dieser Studie war es, die *in vitro* identifizierten Wirkungsmechanismen von Propofol am Menschen *in vivo* zu prüfen.

Diesem Zweck dienten zwei elektrophysiologische Methoden auf Grundlage des monosynaptischen H-Reflexes: Für die Darstellung der GABAergen Effekte wurde die von Hultborn et al. etablierte Methode der heteronymen monosynaptischen Iafazilitation des M. soleus-H-Reflexes angewendet (Hultborn et al., 1987). Mögliche glycinerge Effekte von Propofol beim Menschen sollten mittels der von Crone et al. etablierten Methode der disynaptischen reziproken Inhibition gezeigt werden (Crone et al., 1985; Crone et al., 1987; Nielsen and Kagamihara, 1993). Zur Bestimmung des Einflusses von Propofol auf die motoneuronale Erregbarkeit wurde der H-Reflex in allen drei Messabschnitten bei verschiedenen Stimulationsstromstärken ausgelöst, so dass sogenannte Recruitment-Kurven erstellt und miteinander verglichen werden konnten. Mittels der Recruitment-Messungen konnte eine über den validierten Bereich der Methode der präsynaptischen Inhibition hinausgehende Unterdrückung des H-Reflexes unter Propofol ausgeschlossen werden.

Für die hierfür nötigen Messungen unter Gabe von 2 mg/l Propofol wurde im Rahmen von Probemessungen ohne Medikamentengabe eine Vorauswahl von zehn Probanden getroffen, die eine Bahnung des H-Reflexes bei N. femoralis-Stimulation von mindestens 15% und außerdem eine signifikante Inhibition des H-Reflexes bei N. peroneus-Stimulation aufwiesen. Bei den Probemessungen zeigte sich, dass beide Vorbedingungen an einem Probanden sehr selten erfüllt werden konnten. Um eine ausreichend große Anzahl von Probanden untersuchen zu können, beschränkten wir uns auf die erste Vorbedingung (mindestens 15% Bahnung des H-Reflexes bei N. femoralis-Stimulation). Diese Vorauswahl stellte keine Beeinflussung der Ergebnisse dar, weil keine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der Bahnung bzw. Hemmung des H-Reflexes und der Höhe des Propofoleffekts bestand.

Vielmehr ist eine ausreichend hohe Bahnung bzw. Hemmung in Anbetracht der intraindividuellen Variabilität des unkonditionierten H-Reflexes eine notwendige Voraussetzung zur Untersuchung der Änderung der Bahnung bzw. Hemmung an sich.

#### *4.1 Heteronyme Ia-Fazilitation*

Bei allen zehn Probanden konnte eine signifikante Reduktion der heteronymen Fazilitation des H-Reflexes unter Propofolgabe verzeichnet werden, die im Durchschnitt 41% betrug. Die Reduktion der Fazilitation kann infolge der rein monosynaptischen Bahnung einer Erhöhung der präsynaptischen Inhibition auf die afferenten Ia-Fasern des N. femoralis zugeschrieben werden und stellt somit wahrscheinlich einen spezifischen GABAergen Effekt von Propofol dar. Folglich konnte die erste Hypothese bestätigt werden:

*Hypothese 1: Propofol bewirkt eine Verstärkung der präsynaptischen Inhibition an afferenten Ia-Fasern im Rückenmark und weist damit spezifische GABAerge Effekte beim Menschen auf.*

In der Literatur ist nur eine weitere Studie beschrieben, die den Einfluss von Propofol auf die GABAerge präsynaptische Inhibition untersucht. Shimizu et al. haben bei sieben Patienten unter einer Propofolgabe von 1 mg/kg i.v. den N. ulnaris auf Höhe des Handgelenks stimuliert und die Antwort als segmental im Rückenmark hervorgerufene Potentiale (seg SCEPs) auf Höhe von C7/Th1 intraepidural aufgezeichnet (Shimizu et al., 2002). Diese seg SCEPs setzen sich aus drei Komponenten zusammen, wobei die Komponente P2, eine zweite langsame positive Welle, die Höhe der primären afferenten Depolarisation widerspiegelt und somit als indirektes Maß für die GABAerge präsynaptische Inhibition gelten soll. Shimizu et al. konnten zeigen, dass sich die P2-Welle bei allen Patienten signifikant erhöhte und folgerten daraus eine Verstärkung der GABAergen präsynaptischen Inhibition durch Propofol. Diese Methode der Messung der seg SCEPs ist jedoch weniger etabliert als die in dieser Studie angewendete Methode der heteronymen Ia-Fazilitation, die Hultborn et al. tierexperimentell validieren konnten (Hultborn et al., 1987). Des

Weiteren können multisynaptische Effekte, die ebenfalls zu einer Erhöhung der P2-Welle führen können, nicht ausgeschlossen werden.

Jedoch können sowohl bei der Methode der seg SCEPs als auch bei der Methode der heteronymen Ia-Fazilitation supraspinale und insbesondere retikulospinale Einflüsse von Propofol auf die präsynaptische Inhibition nicht ausgeschlossen werden (Jankowska, 1992). Diese Möglichkeit erwägen auch Shimizu et al., indem sie zusätzlich eine Steigerung der Interneuron-Aktivität im Hinterhorn beschreiben, die sich als Zunahme der sogenannten ersten negativen N1-Welle im seg SCEP darstellt. Sie vermuten hierbei eine disinhibitorische Wirkung von Propofol auf inhibitorische deszendierende Bahnen, die auf präsynaptische Interneurone projizieren. Jedoch scheint diese Erklärung fragwürdig, da man nach reversibler Spinalisierung durch Kälteapplikationen an Katzen eine Erniedrigung des tonischen Niveaus an präsynaptischer Inhibition gefunden hat (Quevedo et al., 1993; Rudomin et al., 2004). Daraus ergibt sich, dass tonische supraspinale Effekte die präsynaptische Inhibition eher verstärken als hemmen und sich infolgedessen durch Propofol keine Disinhibition dieser Bahnen ergeben kann.

Eine aktivierende Wirkung von Propofol auf absteigende, die präsynaptische Inhibition verstärkende Bahnen oder direkt auf inhibitorische Interneurone scheint aufgrund seiner hemmenden GABAergen Effekte unwahrscheinlich. So bliebe als Möglichkeit für supraspinale Effekte auf die präsynaptische Inhibition noch der Einfluss durch die Sedierung, die Propofol bewirkt. Um dies auszuschließen, könnte man diese Methode mit einem Medikament wie Lachgas durchführen, das einen ähnlichen Sedierungsgrad wie Propofol auslöst, aber keine GABAergen Effekte aufweist. Würde die präsynaptische Inhibition hierunter reduziert werden, so wäre die Sedierung als supraspinaler Einfluss eine mögliche Erklärung. Unveröffentlichte Beobachtungen unserer Arbeitsgruppe weisen jedoch darauf hin, dass Lachgas zu keiner Reduktion der heteronymen Ia-Fazilitation des H-Reflexes führt. Zur weiteren Untersuchung der supraspinalen Einflüsse von Propofol auf die präsynaptische Inhibition könnte diese Studie an Probanden mit kompletter Hemi- oder Tetraplegie nach der Phase des spinalen Schocks durchgeführt und mit den bereits vorhandenen Ergebnissen verglichen werden.

Inhibitorische postsynaptische Einflüsse auf die heteronyme Ia-Fazilitation können aufgrund von tierexperimentellen Untersuchungen ausgeschlossen werden (Hultborn et al., 1987). Die Autoren führten an spinalisierten Katzen mit Berücksichtigung der

Unterschiede ihrer neuronalen Verschaltungen die Methode der heteronymen Ia-Fazilitation durch und untersuchten den Effekt konditionierender postsynaptischer Inhibition auf die monosynaptischen Ia-EPSPs mittels intrazellulärer Ableitungen an Motoneuronen. Dabei zeigte sich, dass die monosynaptischen Ia-EPSPs in ihrer Amplitude nicht verändert wurden, solange der Testreflex durch die konditionierenden postsynaptischen Stimuli auf nicht mehr als 90-25% seiner ursprünglichen Größe reduziert wurde. Die Autoren gaben infolge dieser Resultate die Empfehlung, eine maximale Reduktion des Testreflexes durch inhibitorische Einflüsse jeder Art von 50% nicht zu überschreiten, um Veränderungen der Bahnung des Test-Reflexes der präsynaptischen Inhibition zuschreiben zu können. Auf Grundlage dieser Ergebnisse wurde die Propofolkonzentration so gewählt, dass der unkonditionierte Testreflex durch Propofol um nicht mehr als 50% verringert wurde. Auf diese Weise können Änderungen in der Höhe der Bahnung des M. soleus-H-Reflexes unter Propofol einer Veränderung der präsynaptischen Inhibition zugeschrieben werden, die durch postsynaptische Effekte nicht moduliert wird.

Bei der hier angewendeten Methode der heteronymen Ia-Fazilitation wurde die Reduktion der Bahnung unter Propofol infolge der rein monosynaptischen Verbindung zwischen den Ia-Afferenzen des N. femoralis und den Motoneuronen des M. soleus der erhöhten präsynaptischen Inhibition zugeschrieben. Wir vermuten, dass dieser erhöhten präsynaptischen Inhibition GABAerge Effekte zugrunde liegen, da der GABA<sub>A</sub>-Rezeptor die primäre molekulare Zielstruktur von Propofol darstellt. Jedoch können zusätzliche Interaktionen von Propofol mit präsynaptischen Ionenkanälen, die durch andere Mechanismen zu einer reduzierten Transmitterfreisetzung aus den Ia-Afferenzen führen, nicht ausgeschlossen werden. Diese zusätzlichen Interaktionen beinhalten die Blockade von Natrium-, Kalium- sowie Calcium-Kanälen und führen wie die GABAerge präsynaptische Inhibition zu einer Reduktion der Glutamatausschüttung aus der präsynaptischen Endigung. Lingamaneni et al. untersuchten, welche präsynaptischen Effekte von Propofol zu einer verringerten Glutamatausschüttung in Synaptosomen aus dem Kortex von Ratten, Mäusen und Guineaschweinen sowie aus dem Striatum und Hippocampus von Ratten führten (Lingamaneni et al., 2001). Die endogene Glutamatausschüttung wurde nach der Depolarisation durch zwei Substanzen, Veratridin und Kaliumchlorid, gemessen und der Einfluss von Propofol hierauf untersucht. Das Alkaloid Veratridin

führt zur Öffnung spannungsabhängiger Natrium-Kanäle und nachfolgend zu einer Depolarisation der Plasmamembran, Calcium-Einstrom und Ausschüttung von Glutamat. Kaliumchlorid führt über eine Verschiebung des Kalium-Gleichgewichtspotentials zur Aktivierung von Calcium-Kanälen und nachfolgender Glutamatausschüttung. Es zeigte sich, dass die Natriumkanal-unabhängige Glutamatausschüttung bei Stimulation durch Kaliumchlorid unter Propofol unverändert blieb, wohingegen die Veratridin-induzierte und Natriumkanal-abhängige Glutamatausschüttung signifikant reduziert wurde. Durch die zusätzliche Gabe des GABA<sub>A</sub>-Antagonisten Bicucullin wurde die Veratridin-induzierte Glutamatausschüttung unter Propofol nicht verändert. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse folgerten Lingamaneni et al., dass Natrium-Kanäle gegenüber Propofol eine höhere Sensitivität als Calcium-Kanäle besitzen. Aufgrund der folgenlosen Applikation von Bicucullin lässt sich dieser Effekt nicht auf eine Potenzierung der Wirkung auf GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren, sondern auf die Beteiligung zusätzlicher Mechanismen zurückführen. Es wäre denkbar, dass Propofol auch auf Rückenmarksebene präsynaptische Effekte an Natrium-Kanälen aufweist. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass Synaptosomen aus homogenisierten Gehirnstrukturen gewonnene Nervenendigungen von Tieren darstellen und möglicherweise anders als intakte Synapsen im Rückenmark des Menschen reagieren.

Friederich und Urban haben mittels der Patch-Clamp-Technik die Interaktion verschiedener intravenöser Anästhetika mit spannungsabhängigen Kalium-Kanälen untersucht (Friederich and Urban, 1999). Für Propofol ergab sich eine geringe Verminderung der Kalium-Ströme an der Zelle.

In einer anderen Studie untersuchten Guertin et al. den Einfluss verschiedener nicht-volatiler Anästhetika eingeschlossen Propofol auf die Erregbarkeit spinaler Neurone, indem sie nach Blockade von Aktionspotentialen durch Tetrodotoxin den Einfluss von Propofol auf die L-Typ-Calcium-Kanal-vermittelten Plateaupotentiale untersuchten (Guertin and Hounsgaard, 1999). Durch die Gabe von Tetrodotoxin konnten die Effekte von Propofol auf Natrium-Kanäle in den Hintergrund treten. Es zeigte sich, dass es durch Propofol zu einer kompletten Unterdrückung der Plateau-Potentiale und damit zu einem Effekt an L-Typ-Calcium-Kanälen kam. Da Calcium-Kanäle eine wichtige Rolle bei der Transmitterausschüttung von Glutamat aus der

präsynaptischen Endigung spielen, wäre auch an dieser Stelle ein Einfluss von Propofol auf die präsynaptische Inhibition denkbar.

Zur exakteren Prüfung des Anteils GABAerger Effekte von Propofol an der präsynaptischen Inhibition bestünde die -aus ethischen Gründen jedoch nicht realisierbare- Möglichkeit, den Probanden während der Messung der heteronomen Ia-Fazilitation zusätzlich zur Propofolinfusion einen spezifischen GABA<sub>A</sub>-Antagonisten wie beispielsweise Bicucullin zu verabreichen. So ließen sich durch Blockierung der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren die GABAergen Effekte von Propofol ausschalten. Bei anhaltender Reduktion der heteronomen Ia-Fazilitation könnte somit auf die Höhe der Beteiligung anderer zellulärer Mechanismen an der präsynaptischen Inhibition geschlossen werden. Möglicherweise könnte diese Theorie tierexperimentell mit spinaler und/oder systemischer Gabe eines GABA<sub>A</sub>-Antagonisten umgesetzt werden. Des Weiteren könnten Tierexperimente durch simultane intrazelluläre Ableitungen aus den Ia-Afferenzen und den entsprechenden Motoneuronen einen *direkten* Nachweis für präsynaptische Effekte von Propofol liefern und somit den in dieser Studie erbrachten indirekten Nachweis belegen. Diese Tierexperimente könnten ähnlich konzipiert sein wie die zuvor beschriebenen von Hultborn et al. durchgeführten Experimente, die eine Validierung ihrer Methode zum Ziel hatten. Jedoch würden Tierexperimente nur einen weiteren Baustein für den Nachweis GABAerger präsynaptischer Effekte von Propofol darstellen, da sich bei der Anwendung des in dieser Studie befolgten Versuchsplans bei Tieren Schwierigkeiten ergeben könnten. Zum einen wäre es ethisch nicht vertretbar, bei den Tieren Daten unter Kontrollbedingungen ohne die Gabe eines Anästhetikums zu erheben und zum anderen müssten die anatomischen Unterschiede der neuronalen Verschaltungen des motorischen Systems bei Tieren berücksichtigt werden.

Die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass Propofol GABAerg vermittelte, präsynaptische inhibitorische Effekte im Rückenmark des Menschen aufweist. Untersuchungen von Sonner et al. an Ratten haben gezeigt, dass GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren hauptsächlich für den immobilisierenden Effekt von Propofol verantwortlich sind (Sonner et al., 2003b). Da GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren die wichtigste molekulare Zielstruktur von Propofol im Rückenmark darstellen, ergibt sich die Frage, ob die GABAerge präsynaptische Inhibition zu einem durch Propofol

hervorgerufenen Zustand der Immobilität beim Menschen beiträgt. Bevor dieser Frage genauer nachgegangen wird, soll die Anästhesiekomponente Immobilität und ihre Verbindung zu dem Medikament Propofol kurz dargelegt werden.

Immobilität ist neben den Anästhesiekomponenten Amnesie, Analgesie und Hypnose eine zentrale Eigenschaft von Allgemeinanästhetika und wird als Fehlen motorischer Reaktionen auf schmerzhafte Stimuli definiert. Im Gegensatz zu den amnestischen und hypnotischen Effekten wird Immobilität verschiedenen Studien zufolge nicht im Prosenzephalon, sondern im Rückenmark vermittelt. Antognini et al. verabreichten mit Isofluran narkotisierten Ziegen nacheinander separat in Rumpf und Gehirn Propofol und nahmen mittels Mikroelektroden die neuronale Hinterhornaktivität nach der Applikation schmerzhafter Stimuli auf (Antognini et al., 2000b). Auf das selektiv kranial verabreichte Propofol folgte keine Änderung der Neuronenaktivität im Hinterhorn, wohingegen bei Propofolapplikation in den Rumpf eine signifikante Erniedrigung der Hinterhornaktivität nach schmerzhaften Stimuli zu verzeichnen war. Daraus folgerten die Autoren die Überlegenheit spinaler gegenüber supraspinaler Effekte bei der Vermittlung von Immobilität. Diese Ergebnisse werden von zwei früheren Studien an Ratten gestützt, in denen sich zeigte, dass nach Durchtrennung des oberen thorakalen Rückenmarks die Fähigkeit volatiler Anästhetika zur Unterdrückung motorischer Reaktionen auf Schmerzreize kaum verändert war (Rampil et al., 1993; Rampil, 1994).

Die Wirkungen der Allgemeinanästhetika auf Rückenmarksebene können jedoch auch supraspinale Strukturen beeinflussen, indem die geringere Weiterleitung schmerzhafter Stimuli zu einem niedrigerem Erregungsniveau im Gehirn führt. Auf diese Weise können spinale Anästhetikaeffekte zu einer verlangsamten Aktivität im Elektroenzephalogramm führen und somit sedierende und hypnotische Effekte beeinflussen (Antognini et al., 2000a). Andererseits ist bekannt, dass von supraspinal deszendierende Bahnen auf das Rückenmark einwirken, so dass auch ein Einfluss auf immobilisierende Anästhetikaeffekte durch sie nicht ausgeschlossen werden kann (Ma et al., 2002).

Schmerzhafte Stimuli lösen im intakten Nervensystem von Tieren und Menschen schützende Bewegungen zur Gefahrenabwehr aus. Ein schmerzhafter Stimulus an der Haut oder im tiefer liegenden Gewebe führt zu einer Erregung peripherer Nozizeptoren, die über Nervenfasern (myelinisierte A $\delta$ - und nicht-myelinisierte C-Fasern) in das Hinterhorn des Rückenmarks projizieren. Im Hinterhorn des

Rückenmarks werden die Impulse auf sogenannte „second-order“-Neurone verschaltet, die über weitere exzitatorische Verschaltungen die zu den schützenden Bewegungen führenden Motoneurone erregen oder auch Verschaltungen zu supraspinalen Strukturen wie dem Thalamus aufweisen können. Dieser Reflexbogen unterliegt zusätzlich supraspinalen Einflüssen, insbesondere von Neuronen aus dem periaqueduktalem Grau und der rostralen ventromedialen Medulla (Fields et al., 1991). Ein Beispiel für die einfachste Form einer schützenden Bewegung stellt der segmental verschaltete Rückzugreflex dar, dessen Erweiterung in Form von komplexeren Rückzugsbewegungen wie dem Weglaufen mit Beteiligung mehrerer Extremitäten an spinalisierten Katzen beobachtet werden kann.

Anästhetika könnten Immobilität, also eine Unterdrückung dieser auf schmerzhafte Stimuli folgenden Bewegungen, nun an verschiedenen Stellen des Rückenmarks vermitteln, beispielsweise im Hinterhorn, wo sie die sensorische Verarbeitung beeinflussen würden, am Vorderhorn, wo sie einen Effekt auf die motorische Komponente hätten oder an beiden Orten. Es konnte gezeigt werden, dass es im Rückenmark keine einheitlichen Angriffspunkte für alle Anästhetika bezüglich der Immobilität gibt. Beispielsweise scheint die Immobilität bei Halothan an Hinterhornneuronen, bei Isofluran jedoch im vorderen Bereich des Rückenmarks vermittelt zu werden (Jinks et al., 2003). Ein Effekt von Anästhetika an peripheren Nozizeptoren sowie an peripheren Nerven und Muskeln kann weitgehend ausgeschlossen werden, da Anästhetika diese Lokalisationen in klinisch relevanten Dosierungen nicht beeinträchtigen (MacIver and Tanelian, 1990).

Anästhetika unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich der Lokalisationen ihres Wirkortes im Rückenmark, sondern auch bezüglich der molekularen Mechanismen. Während volatile Anästhetika vor allem über Glycinrezeptoren die spinale Erregbarkeit beeinflussen, wirken Etomidat und Propofol überwiegend an GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren (Sonner et al., 2003a). Die Bedeutung von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren bei der Vermittlung von Immobilität unter Propofol zeigt eine Studie, die an einem Tiermodell mit knock-in-Mäusen durchgeführt wurde (Jurd et al., 2003): Die knock-in-Mäuse besaßen eine Punktmutation in der  $\beta 3$ -Untereinheit des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors und wiesen auch unter Hochdosisgaben von Propofol (40 mg/kg) keinerlei Unterdrückung motorischer Reaktionen auf schmerzhafte Stimuli auf. Die Autoren folgerten hieraus die Abhängigkeit der immobilisierenden Propofol-Wirkung von intakten GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren.

Inwiefern kann nun die über GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren vermittelte präsynaptische Inhibition zu einer unter Propofol entstehenden Immobilität beitragen?

In der vorliegenden Studie konnte eine Verstärkung der präsynaptischen Inhibition bereits bei einer Dosis von 2 mg/l Propofol beobachtet werden. Jedoch beträgt die Konzentration, bei der bei 50% der Patienten motorische Reaktionen auf schmerzhafte Reize unterdrückt werden, mehr als 10 mg/l Propofol (Kazama et al., 1997). Außerdem waren bei allen Probanden während der Messungen unter Propofol spontane Bewegungen zu beobachten. Diese miteinander schwer zu vereinbarenden Beobachtungen, die einen präsynaptischen inhibitorischen Effekt an afferenten Ia-Fasern weit vor dem Eintreten eines immobilisierenden Effekts von Propofol demonstrieren, lassen einen Beitrag der GABAergen präsynaptischen Inhibition an der Anästhesiekomponente Immobilität unter Propofol fraglich erscheinen.

Jedoch muss berücksichtigt werden, dass diese Studie den Einfluss von Propofol auf die präsynaptische Inhibition an afferenten Ia-Fasern und nicht an den für die Immobilität relevanten schmerzvermittelnden A $\delta$ - und C-Fasern untersucht hat. Ein präsynaptischer Effekt von Propofol auf diese Fasern und ein damit verbundener Einfluss auf die Immobilität wäre denkbar, jedoch existiert kein experimenteller Versuchsplan, der diesen Effekt am Menschen demonstrieren könnte. In der Literatur findet sich wenig über präsynaptische GABAerge Effekte auf A $\delta$ - und C-Fasern. Schmidt und Schaible formulieren die Hypothese, dass an Schmerzfasern kaum „klassische“ präsynaptische Inhibition über axo-axonale Synapsen stattfinden könnte (Schmidt RF and Schaible HG, 1998). Sie begründen diese Annahme mit dem kleinen Durchmesser und der geringen Längenkonstanten zentraler Endigungen von Schmerzfasern, die einen Einfluss präsynaptischer Inhibition über axo-axonale Synapsen in hohem Maße erschweren würden. Es sind jedoch einige Studien durchgeführt worden, die tierexperimentell den Nachweis der Existenz primärer afferenten Depolarisation (PAD) an A $\delta$ - und C-Fasern erbringen konnten (Fitzgerald and Woolf, 1981; Whitehorn and Burgess, 1973). Die PAD in Schmerzfasern wird überwiegend durch den Transmitter GABA hervorgerufen und fällt in A $\delta$ -Fasern größer als in C-Fasern aus (Desarmenien et al., 1984). Ein weiterer GABAerger präsynaptischer Effekt an C-Fasern liegt bei der Freisetzung des Calcitonin Gene-Related Peptid (CGRP) vor. CGRP wird fast ausschließlich aus den Endigungen der

nicht-myelinisierten Afferenzen im Rückenmark freigesetzt. Diese Freisetzung steigt bei elektrischer Stimulation der afferenten Fasern sowie bei schmerzhafter mechanischer und thermischer Stimulation der Haut an und wird bei Applikation eines GABA<sub>A</sub>-Agonisten verringert (Bourgoin et al., 1992). Angesichts dieser Ergebnisse sowie der in der vorliegenden Studie gewonnenen Resultate erscheint es durchaus denkbar, dass eine Verstärkung der präsynaptischen Inhibition durch Propofol auch an Schmerzfasern stattfinden kann, was wiederum zu der unter Propofol auftretenden Immobilität beitragen könnte. Präsynaptische Inhibition an afferenten Fasern kann allerdings nicht direkt die spinale Erregbarkeit der Motoneurone modifizieren. Außerdem unterliegen einer Studie von Nielsen und Petersen zufolge auch kortikospinale Eingänge nicht der präsynaptischen Inhibition, so dass sie keinen Einfluss auf willkürliche Bewegungen ausüben kann (Nielsen and Petersen, 1994). Dennoch könnte die Propofol-induzierte gesteigerte präsynaptische Inhibition an afferenten Fasern für die beeinträchtigte motorische Koordination bei Patienten nach Allgemeinanästhesie mit Propofol verantwortlich sein.

Es ist möglich, dass Propofol die GABAerge präsynaptische Inhibition nicht nur im Rückenmark, sondern auch in unterschiedlichen Bereichen des Gehirns verstärkt. Isolierte Untersuchungen hierfür sind jedoch beim Menschen nicht durchführbar. Dennoch könnten auch GABAerge präsynaptische Effekte im Gehirn zu Propofol-vermittelten Effekten wie Immobilität, Hypnose und Amnesie beitragen.

Die inhibitorischen präsynaptischen Effekte von Propofol könnte sich auch der klinisch-neurologische Bereich im Rahmen der antispastischen Therapie zunutze machen. Obwohl die Pathophysiologie der spastischen Tonuserhöhung noch nicht vollständig geklärt ist, geht man momentan davon aus, dass ihr eine pathologisch gesteigerte Aktivität der  $\alpha$ -Motoneurone sowie der Interneurone zugrunde liegt. Als Ursache hierfür kommt einerseits ein Ausfall zentralmotorisch-hemmender Fasern infrage, andererseits kann es aber auch, der „Sprouting“-Theorie zufolge, durch aussprossende segmentale Afferenzen von Muskelspindeln zu einer übersteigerten Aktivierung von  $\alpha$ -Motoneuronen kommen (Malmsten, 1983). Die Aktivität in diesen aussprossenden Afferenzen könnte von Propofol durch eine Verstärkung der GABAergen präsynaptischen Inhibition minimiert werden. Eine Anwendung von Propofol in der antispastischen Therapie wäre insbesondere bei noch teilweise erhaltener Funktion kortikospinaler Bahnen günstig, da spinal vermittelte Reflexe

unterdrückt würden, während Willkürbewegungen unbeeinflusst wären und weiterhin durchgeführt werden könnten.

#### **4.2 Recruitment-Messungen**

Für die Anwendung der Methode der heteronymen Ia-Fazilitation ist es von großer Bedeutung, dass der unkonditionierte H-Reflex durch die Gabe von Propofol um nicht mehr als 50% abgeschwächt wird. Bei Berücksichtigung dieser Einschränkung kann davon ausgegangen werden, dass die Höhe des in den Ia-Afferenzen generierten monosynaptischen EPSPs nicht durch postsynaptische Einflüsse modifiziert wird, so dass eine Veränderung des konditionierten H-Reflexes unter Propofol auf präsynaptische Mechanismen zurückgeführt werden kann. Aus diesem Grund wurde der unkonditionierte H-Reflex während der drei verschiedenen Messabschnitte bei unterschiedlichen Stimulationsstärken gemessen, was einen Vergleich seiner Amplitude zwischen der Messung unter Propofol und den Kontrollmessungen ermöglichte. Da eine Messung des H-Reflexes bei unterschiedlichen Stimulationsstromstärken einen Anhaltspunkt für das Ausmaß und die Art der beteiligten Motoneurone darstellt, wird diese Messung Recruitment-Messung bezeichnet.

Darüber hinaus zeigte sich in dieser Studie bei der Überwachung der Höhe des H-Reflexes, dass die relative Unterdrückung des H-Reflexes unter Propofol bei niedrigeren Stimulationsstärken größer ausfiel als bei höheren Intensitäten. Dies ist insofern von Interesse, als daraus auf motoneuronenspezifische Effekte des Anästhetikums geschlossen werden kann.

Die Erregung der Motoneurone beim H-Reflex unterliegt dem sogenannten Größenprinzip, das eine geordnete Rekrutierung beginnend bei den kleinen Motoneuronen hin zu den großen Motoneuronen mit steigender Stimulationsstärke besagt und auch während verschiedener exzitatorischer und inhibitorischer Einflüsse beibehalten wird. Diese geordnete Rekrutierung der Motoneurone wird auch durch selektive elektrische Stimulation von Ia-Fasern nicht und nur unbedeutend modifiziert. Bei steigender Stimulationsstärke werden Ia-Fasern mit größerem Durchmesser früher als Ia-Fasern mit kleinerem Durchmesser erregt. Es wäre denkbar, dass dieses Erregungsmuster durch den Abstand der einzelnen Fasern zur Stimulationselektrode modifiziert wird. Jedoch ist bekannt, dass auf jedes

Motoneuronen unabhängig von seiner Größe Endigungen aller Ia-Fasern des entsprechenden Muskels projizieren und dass sich die Dichte der synaptischen Kontakte an unterschiedlich großen Motoneuronen nicht unterscheidet (Mendell and Henneman, 1971).

Infolgedessen sind an der Entstehung eines niedrigen H-Reflexes bei geringen Stimulationsstärken bevorzugt die kleineren Motoneurone beteiligt. Findet bei diesen geringen Stimulationsstärken eine Unterdrückung des H-Reflexes statt, so ist dies auf einen Effekt von Propofol auf kleine Motoneurone zurückzuführen. Ein ebenso starker Effekt von Propofol auf größere Motoneurone müsste eine konstante Höhe der relativen Unterdrückung des H-Reflexes auch bei höheren Stimulationsstärken zur Folge haben. Die Ergebnisse der hier durchgeführten Recruitment-Messungen zeigen jedoch eine deutlich höhere relative Unterdrückung des H-Reflexes bei niedrigen Stimulationsstromstärken, so dass auf einen größeren Effekt von Propofol an kleinen als an größeren Motoneuronen geschlossen werden kann.

Eine vornehmliche Unterdrückung kleiner  $\alpha$ -Motoneurone konnte tierexperimentell bereits für die Anästhetika Äther und Thiopental mittels zellulärer Ableitungen an Motoneuronen der Katze nachgewiesen werden (Somjen et al., 1965a).

Die Rekrutierung der Motoneurone unterliegt auch in Anwesenheit von supraspinalen Einflüssen dem Größenprinzip (Somjen et al., 1965b). Daher würden supraspinalvermittelte unterdrückende Effekte zuerst die größeren, gerade erregten und für inhibitorische Einflüsse empfindlichsten Motoneurone betreffen. Folglich kann davon ausgegangen werden, dass die selektive Unterdrückung kleiner Motoneurone durch Propofol vielmehr einen spinalen als einen supraspinalen Effekt dieses Anästhetikums darstellt.

Mittels der Erstellung einer Recruitment-Kurve in allen drei Messabschnitten konnte also nicht nur eine über 50% hinausgehende Unterdrückung des H-Reflexes ausgeschlossen werden, sondern auch eine von der Stimulationsstärke abhängige Potenz zur Unterdrückung motoneuronaler Erregbarkeit von Propofol gezeigt werden. Dieses Phänomen kann auch als Erklärung für unterschiedliche Studienergebnisse bezüglich des Effekts von Propofol auf den H-Reflex dienen. Kerz et al. untersuchten, in welchem Maß Propofol bei unterschiedlichen Plasmakonzentrationen den H-Reflex unterdrückt und fanden erst bei einer Konzentration von 9  $\mu\text{g/ml}$  Propofol eine signifikante Unterdrückung des H-Reflexes (Kerz et al., 2001). Im Gegensatz dazu konnte in dieser Studie mithilfe der Erstellung

von Recruitment-Kurven bereits eine Unterdrückung des H-Reflexes bei 2µg/ml Propofol verzeichnet werden. Es ist wahrscheinlich, dass aufgrund der hoch gewählten Stimulationsstromstärken in der Studie von Kerz et al. kein Effekt bei niedrigen Propofol-Plasmakonzentrationen zu verzeichnen war, da in dem Fall schon die von Propofol weniger beeinflussten großen Motoneurone an der Reflexantwort beteiligt waren.

### **4.3 Disynaptische reziproke Inhibition**

Die Messung der disynaptischen reziproken Inhibition an sieben Probanden ergab in dieser Studie keine richtungsweisenden signifikanten Ergebnisse. Unter Propofol konnte eine Verstärkung der Inhibition bei nur zwei Probanden festgestellt werden, während die anderen Probanden eine Abschwächung bzw. einen kompletten Verlust der Inhibition zeigten.

In Anbetracht dieser Ergebnisse lässt sich keine eindeutige Aussage bezüglich der glycinergen Effekte von Propofol treffen. Die geringe Aussagekraft dieses Studienteils ist vermutlich auf die Schwierigkeit der Durchführung der Methode sowie auf die sich daraus ergebende geringere Probandenzahl zurückzuführen. Bei der Darstellung der Methodik ist bereits erwähnt worden, dass es von höchster Bedeutung war, lediglich die tiefen Äste des N. peroneus zu stimulieren, die den M. tibialis anterior innervieren, und keinesfalls die die Mm. peronei versorgenden oberflächlichen Äste. Aufgrund interindividuell unterschiedlicher anatomischer Gegebenheiten war dies jedoch nicht bei allen Probanden möglich. Da der Schwerpunkt dieser Arbeit auf dem Nachweis GABAerger Effekte und daher auf einer möglichst optimalen Durchführbarkeit der Methode der heteronymen Ia-Fazilitation lag, könnte die Problematik in zukünftigen Studien durch eine zielgerichtetere Auswahl geeigneter Probanden hinsichtlich dieser Methode behoben werden. Es stellte sich erst im Laufe der Studie heraus, dass nur wenige Probanden zur Verfügung standen, bei denen beide Methoden durchführbar waren. Somit wurde häufiger zugunsten der Methode der heteronymen Ia-Fazilitation entschieden.

Infolge der in diesem Teil der Studie gewonnenen Resultate kann die zweite Hypothese weder bestätigt noch abgelehnt werden:

*Hypothese 2: Propofol bewirkt eine Verstärkung der disynaptischen reziproken Inhibition im Rückenmark und weist damit spezifische glycinerge Effekte beim Menschen auf.*

In der Literatur ist keine Studie beschrieben, die glycinerge Effekte von Propofol am Menschen demonstriert hat. Auch *in vitro* gewonnene Erkenntnisse stimmen in ihren Schlussfolgerungen hinsichtlich möglicher Effekte von Propofol an Glycin-Rezeptoren nicht überein.

In einigen Studien konnten verstärkende Effekte von Propofol an Glycin-Rezeptoren demonstriert werden. Pistis et al. konnten insbesondere die  $\alpha_1$ -Untereinheit des ionotropen Glycin-Rezeptors in Oozyten des Krallenfrosches (*Xenopus laevis*) als einen Wirkort von Propofol identifizieren und bei hohen Propofolkonzentrationen nicht nur verstärkende, sondern auch direkt aktivierende Effekte auf Glycin-Rezeptoren beobachten (Pistis et al., 1997). In einer weiteren Studie untersuchten Dong et al. mittels der Patch-Clamp-Technik den Einfluss von Propofol auf Glycin-Rezeptoren in spinalen Hinterhornneuronen von Ratten (Dong and Xu, 2002). Auch in dieser Studie konnten die Autoren verstärkende glycinerge Effekte von Propofol zeigen. Grasshoff und Antkowiak kommen jedoch in einer anderen Studie zu dem Ergebnis, dass Propofol seine Wirkung fast ausschließlich (zu 96%) über GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren entfaltet und keinen Effekt an Glycin-Rezeptoren aufweist (Grasshoff and Antkowiak, 2004). Die Autoren haben den Einfluss von Propofol auf die spontane Entladungsrate an Vorderhorn-Interneuronen in Rückenmarksschnitten embryonaler Ratten untersucht. Dabei ergab sich bei hohen Propofolkonzentrationen eine nahezu komplette Hemmung der zuvor ausgelösten Aktionspotentiale. Die darauf folgende Applikation des GABA<sub>A</sub>-Antagonisten Bicucullin bewirkte ein fast vollständiges Wiedereintreten der Aktionspotentiale, während der Glycin-Antagonist Strychnin keinen Einfluss auf die Propofol-induzierte Abnahme der Aktionspotentiale ausübte. Angesichts dieser Ergebnisse vermuten Grasshoff und Antkowiak, dass Propofol nahezu ausschließlich an GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren wirkt und keine Effekte an Glycin-Rezeptoren zeigt.

In Anbetracht dieser zu unterschiedlichen Ergebnissen führenden Studien wird der hohe Nutzen einer Prüfung glycinerner Effekte von Propofol am Menschen offensichtlich. Eine Wiederholung dieses Studienteils mit einer bei den Probanden deutlicher nachweisbaren disynaptischen reziproken Inhibition unter Kontrollbedingungen und einer höheren Probandenzahl wäre daher erstrebenswert. Bei der Auswahl der Probanden sollte außerdem auf einen guten körperlichen Trainingszustand geachtet werden, da bei sportlichen Probanden mit mindestens fünf Stunden körperlicher Betätigung pro Woche eine durchschnittlich deutlich

höhere disynaptische reziproke Inhibition ausgelöst werden kann (Crone et al., 1985).

Für eine Demonstration glycinerner Effekte von Propofol am Menschen ist die Methode der disynaptischen reziproken Inhibition aufgrund ihrer gründlichen tierexperimentellen Validierung und ihrer sorgfältigen Prüfung am Rückenmark des Menschen gut geeignet. Die Methode beruht auf der Erkenntnis, dass Ia-Afferenzen eines antagonistischen Muskels (hier: M. tibialis anterior) auf sogenannte Ia-Interneurone projizieren, die wiederum die Motoneurone des agonistischen Muskels (hier: M. soleus) hemmen (s. Abb. 9). Der Transmitter an der inhibitorischen Synapse zwischen dem Ia-Interneuron und dem Motoneuron des agonistischen Muskels ist Glycin, so dass deutlich wird, dass mögliche glycinerge Effekte von Propofol zu einer Verstärkung der disynaptischen reziproken Inhibition führen sollten. Damit eine Verstärkung der Inhibition allein auf die glycinergen Effekte von Propofol zurückgeführt werden kann, ist es wichtig, andere die disynaptische Inhibition beeinflussende Faktoren und ihre Modulation durch Propofol zu kennen und zu interpretieren (s. Abb. 17). Eine zentrale Rolle spielen dabei die Ia-Interneurone, die sich im vorderen Bereich der Lamina VII im Vorderhorn des Rückenmarks befinden und je nach Zielmotoneuron über mehrere Segmente im Vorder- und Seitenstrang verlaufen können. Diese Interneurone können anhand dreier Kriterien gegenüber anderen Interneuronen abgegrenzt und identifiziert werden: 1. Sie werden monosynaptisch von Ia-Afferenzen erregt, 2. sie projizieren auf Motoneurone antagonistischer Muskeln und 3. sie werden disynaptisch *rekurrent* über Renshaw-Zellen von den Motoneuronen inhibiert, die von den gleichen Ia-Fasern erregt werden. Zur Inhibition eines Motoneurons werden circa 70 Interneurone benötigt, da jedes einzelne Interneuron nur ein relativ kleines IPSP in den Motoneuronen erzeugt (Jankowska and Roberts, 1972). Die einzigen anderen Interneurone, die von Ia-Interneuronen beeinflusst werden können, sind die benachbarten Ia-Interneurone (Hultborn et al., 1976a). Wie bereits beschrieben, stellen die Ia-Afferenzen den größten Teil des Einflusses auf Ia-Interneurone dar, jedoch üben auch absteigende Bahnen, insbesondere kortiko-, rubro- und vestibulospinale, einen Effekt auf sie aus (Hultborn et al., 1976b; Hultborn and Udo, 1972; Illert and Tanaka, 1978; Jankowska et al., 1976; LUNDBERG and VOORHOEVE, 1962). Die tonischen supraspinalen Einflüsse auf Ia-Interneurone sind Untersuchungen am spinalisierten Pavian zufolge

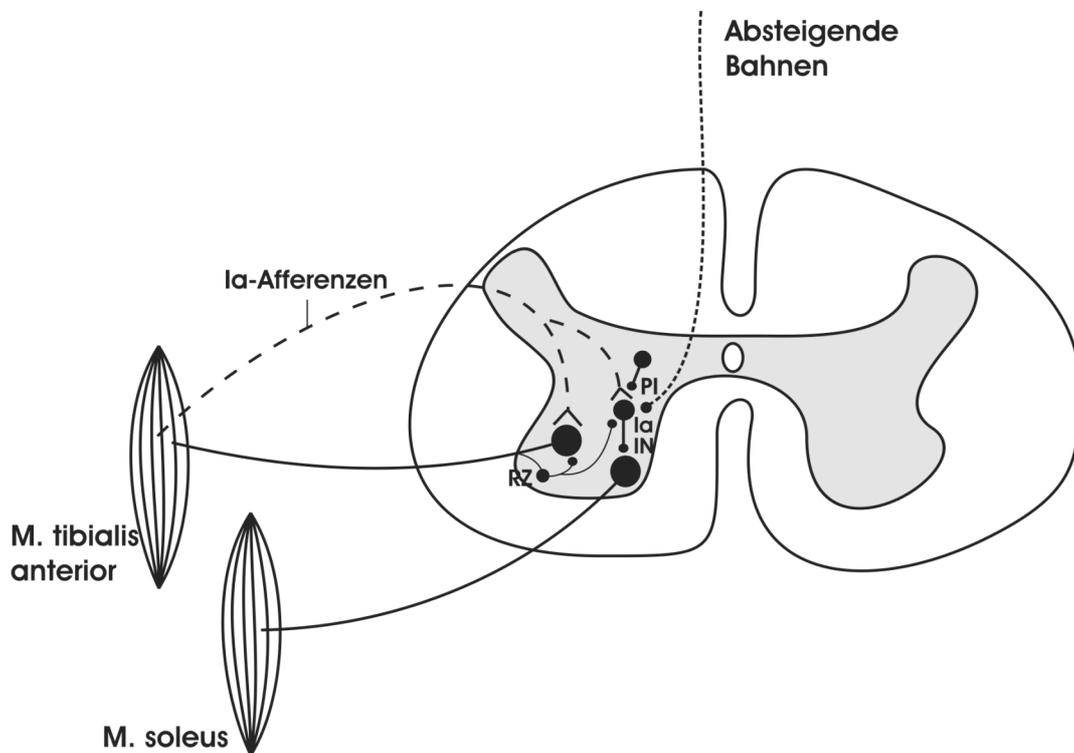
inhibitorischer Natur (Hongo et al., 1984). Für die Durchführung der Methode unter Propofol würde dies bei möglichen supraspinalen Effekten des Anästhetikums bedeuten, dass die inhibitorischen absteigenden Bahnen allenfalls disinhibiert werden könnten. Diese Disinhibition würde eher zu einer Abnahme der disynaptischen reziproken Inhibition führen, so dass eine Zunahme der Inhibition unter Propofol weiterhin einem glycinergen Effekt auf Ebene der Interneurone zugeordnet werden könnte.

Auch wenn das Vorhandensein des Transmitters Glycin an der inhibitorischen Synapse gesichert ist, darf eine mögliche parallele Ausschüttung anderer Transmitter wie GABA von den Endigungen der Ia-Interneurone nicht ausgeschlossen werden. Untersuchungen von Somogyi an Motoneuronen im unteren Rückenmark der Ratte ergaben, dass etwas mehr als die Hälfte der zum Motoneuron hin feigesetzten Vesikel GABA als Co-Transmitter enthielten (Somogyi, 2002). Inwiefern diese Erkenntnisse auch die Verhältnisse an den Ia-Interneuronen widerspiegeln, bleibt dabei offen. Effekte von Propofol auf GABA-Rezeptoren könnten so jedoch teilweise für eine verstärkte disynaptische reziproke Inhibition verantwortlich sein.

Des Weiteren könnte die inhibitorische Aktivität der Ia-Interneurone durch rekurrente Renshaw-Hemmung aus den Motoneuronen des M. tibialis anterior vermindert werden. Dies lässt sich jedoch durch eine die motorische Schwelle des N. peroneus nicht überschreitende Stimulation vermeiden.

Ein weiterer modulierender Einfluss auf die disynaptische reziproke Inhibition wäre an den den Ia-Interneuronen monosynaptisch vorgeschalteten Ia-Afferenzen im Sinne einer präsynaptischen Inhibition denkbar. Enriquez-Denton et al. konnten allerdings demonstrieren, dass präsynaptische Inhibition an den den Ia-Interneuronen vorgeschalteten Ia-Afferenzen nur bei konditionierender Stimulation von Flexoren auftritt, so dass dieses Phänomen bei der hier durchgeführten Stimulation der Afferenzen des Extensors M. tibialis anterior nicht zu erwarten wäre (Enriquez-Denton et al., 2000). Sollte an diesen Ia-Afferenzen dennoch eine GABAerg vermittelte präsynaptische Inhibition stattfinden, die unter Propofolapplikation weiter verstärkt wird, so würde diese zu einer Abnahme der disynaptischen reziproken Inhibition führen. Eine Zunahme der Inhibition unter Propofol könnte demnach weiterhin glycinergen Effekten auf Interneuronebene zugeordnet werden.

Eine Reduktion des M. soleus-H-Reflexes infolge hemmender Effekte von Ib- und II-Afferenzen aus dem N. peroneus kann durch eine niedrige, die motorische Schwelle nicht überschreitende Stimulationsstromstärke vermieden werden.



**Abb. 17:** Darstellung einiger möglicher Einflüsse auf die disynaptische reziproke Ia-Inhibition. Die inhibitorischen Ia-Interneurone (Ia IN) können sowohl von Renshaw-Zellen (Hultborn et al., 1971) als auch von absteigende Bahnen gehemmt werden. Präsynaptische inhibitorische Einflüsse (PI) an den Ia-Afferenzen aus dem M. tibialis anterior sind nicht auszuschließen.

Die Durchführung koordinierter Bewegungen beim Menschen hängt insbesondere von der Fähigkeit zur Hemmung antagonistisch arbeitender Muskeln ab, die durch die inhibitorischen Transmitter GABA und Glycin vermittelt wird. Der Transmitter Glycin spielt zahlreichen Untersuchungen zufolge eine zentrale Rolle bei der disynaptischen reziproken Inhibition antagonistischer Muskeln. Zur exakteren Untersuchung des glycinergen Anteils an der Hemmung antagonistischer Muskeln sind mehrere Studien mit an Hyperekplexie erkrankten Patienten durchgeführt worden. Die Hyperekplexie ist ein autosomal-dominant vererbbares Krankheitsbild,

bei dem Mutationen im Glycin-Rezeptor bestehen und das durch attackenförmig zunehmende Muskelhypertonie gekennzeichnet ist. Studien von Crone et al. und Nielsen et al. konnten ein vollständiges Fehlen der disynaptischen reziproken Inhibition bei Hyperekplexie-Patienten zeigen und damit die Abhängigkeit der Methode von Glycin-Rezeptoren am Menschen demonstrieren (Crone et al., 2001;Nielsen et al., 2002).

In Hinblick auf die zuvor erwähnte nicht auszuschließende parallele Ausschüttung von Glycin und GABA aus den Ia-Interneuronen könnte die Durchführung der Methode der disynaptischen reziproken Inhibition an Hyperekplexie-Patienten unter Gabe von Propofol mehr Klarheit bringen. Aufgrund der von Crone et al. und Nielsen et al. durchgeführten Studien wird der hohe Anteil glycinerner Mechanismen an dieser Methode bereits offensichtlich. Die Untersuchung der disynaptischen reziproken Inhibition unter Propofolgabe könnte bei einer Vergleichsstudie zwischen gesunden und an Hyperekplexie erkrankten Probanden weitere Klarheit über die eventuelle Beteiligung GABAerger Mechanismen bei einer möglichen verstärkten Inhibition liefern.

Des Weiteren könnte die Gabe von Propofol bei Hyperekplexie-Patienten nicht nur einen experimentellen Nutzen darstellen, sondern auch zu einer Verbesserung der neurologischen Symptomatik führen. Untersuchungen an Oozyten des Krallenfrosches mit mutierten Glycin-Rezeptoren zeigten verstärkende Effekte von Propofol, und bei transgenen Mäusen mit einer der Hyperekplexie ähnlichen Mutation des Glycin-Rezeptors konnte durch Propofolapplikation sogar eine Verbesserung der motorischen Symptomatik nachgewiesen werden (O'Shea et al., 2004).

Der potentielle Nutzen von Propofol in der antispastischen Therapie wurde bereits im Rahmen der verstärkten präsynaptischen Inhibition erwähnt. Wenn die tierexperimentell gezeigten glycinergen Effekte von Propofol bei einer Wiederholung des Studienteils der disynaptischen reziproken Inhibition auch am Menschen gezeigt werden könnten, so könnte auch dieser Effekt der antispastischen Therapie mit Propofol nützen. Zwei Studien, die die disynaptische reziproke Inhibition an unter Spastik leidenden Probanden untersuchten, konnten eine deutliche Reduktion bzw. ein Fehlen der Inhibition zeigen (Okuma et al., 2002;Perez et al., 2003). Bei Patienten, die eine asymmetrische Spastik aufwiesen, konnte dabei an der nicht betroffenen Seite eine deutlich höhere Inhibition gemessen werden. Diese

Ergebnisse lassen vermuten, dass der Mechanismus der reziproken disynaptischen Inhibition bei an Spastik erkrankten Patienten fehlreguliert oder nicht vorhanden ist. Da diese Form der Inhibition jedoch für eine reibungslose Durchführung von Bewegungen notwendig ist, könnte Propofol bei einem Nachweis glycinerner Effekte am Menschen auch an dieser Stelle einen positiven Effekt erzielen.

## 5. Zusammenfassung

Einleitung: Das Medikament Propofol findet seit 1996 breite Anwendung in der deutschen Anästhesie und Intensivmedizin, dennoch sind seine Wirkmechanismen und die sich daraus ergebenden klinischen Effekte noch nicht vollständig geklärt. *In vitro*-Studien an spinalen Schnittpräparaten identifizierten den GABA<sub>A</sub>-Rezeptor als primäre molekulare Zielstruktur, jedoch gibt es auch tierexperimentell gewonnene Hinweise auf verstärkende Effekte an Glycin-Rezeptoren. Das Ziel dieser Studie war es, die Effekte von Propofol auf GABA<sub>A</sub>- und Glycin-Rezeptoren **am Menschen** zu demonstrieren, wofür zwei elektrophysiologische Methoden auf Grundlage des monosynaptischen H-Reflexes angewendet wurden: Die Methode der heteronymen Ia-Fazilitation, die den Einfluss präsynaptischer GABAerger Effekte veranschaulichen kann und die Methode der glycinerg-vermittelten disynaptischen reziproken Inhibition. Des Weiteren sollte der Frage nachgegangen werden, inwiefern der hier untersuchte Mechanismus der GABAergen präsynaptische Inhibition einen Beitrag zu der ebenfalls GABAerg vermittelten Immobilität unter Propofol leisten kann.

Methodik: Nach Zustimmung der Ethikkommission und schriftlicher Einwilligung wurden zehn Probanden in die Studie eingeschlossen, bei denen die Anwendbarkeit der Methoden durch vorangegangene Probemessungen gewährleistet war. Eine stabile Propofol-Plasmakonzentration von 2 mg/l wurde mittels eines computergesteuerten Infusionssystems angesteuert und aufrechterhalten. Der H-Reflex wurde alle sechs Sekunden durch Stimulation des N. tibialis in der Fossa poplitea ausgelöst und über dem M. soleus abgeleitet. Die Fazilitation des H-Reflexes bei der Methode der heteronymen Ia-Fazilitation wurde durch Stimulation des N. femoralis distal des Leistenbandes im Trigonum femorale erreicht. Vor der Durchführung der Messungen musste dabei ein Zeitabstand zwischen beiden Reizen gefunden werden, bei dem beide Stimuli zeitgleich das Rückenmark erreichen und eine rein monosynaptische Fazilitation des H-Reflexes bewirken. Bei Konstanthaltung aller Parameter kann eine veränderte Höhe der Fazilitation des H-Reflexes auf eine Veränderung der GABAergen präsynaptischen Inhibition zurückgeführt werden. Die motoneuronale Erregbarkeit wurde mittels Recruitment-

Messungen überwacht. Die glycinerg-vermittelte reziproke disynaptische Inhibition des H-Reflexes wurde durch zusätzliche Stimulation des N. peroneus lateral des Fibulaköpfchens ausgelöst. Auch hier wurde der Interstimulusabstand so gewählt, dass beide Reize das Rückenmark gleichzeitig erreichten. Konditionierte und unkonditionierte Reize wurden in zufälliger Reihenfolge ausgelöst und während dreier Zustände gemessen: 1) Vor Gabe von Propofol (Kontrolle), 2) Während einer stabilen Plasmakonzentration von 2 mg/l Propofol und 3) 35 Minuten nach Ende der Propofolinfusion (Kontrolle).

Ergebnisse: Die Studie wurde an zehn Probanden im Alter von 23 bis 32 Jahren durchgeführt. Die Methode der heteronymen Ia-Fazilitation konnte bei allen Probanden untersucht werden, während die Methode der disynaptischen reziproken Inhibition bei nur sieben Probanden durchführbar war. Bei neun der zehn Probanden kam es unter Propofol zu einem Abfall der OAA/S- und BIS-Werte, wobei diese durchschnittlich jeweils bei 3 und 66 lagen. Die maximale Amplitude des unkonditionierten H-Reflexes ( $H_{max}$ ) wurde unter Propofol um  $24 \pm 18$  % (Mittelwert  $\pm$  SD) reduziert, seine Latenz veränderte sich dabei nicht. Bei allen zehn Probanden konnte eine signifikante Reduktion der heteronymen Ia-Fazilitation unter Propofol im Vergleich zu den Kontrollmessungen vor und nach Propofolgabe verzeichnet werden (t-Test,  $p < 0,05$ ), die durchschnittlich 41% betrug. Die Recruitment-Messungen zur Erfassung der motoneuronalen Erregbarkeit zeigten eine deutliche Abhängigkeit der relativen Unterdrückung des H-Reflexes von der Höhe der Stimulationsstromstärke. Die Methode der disynaptischen reziproken Inhibition ergab sehr variable Ergebnisse ohne Signifikanz.

Schlussfolgerung: Die Studie zeigt, dass die Gabe von Propofol zu einer signifikanten Reduktion der heteronymen Ia-Fazilitation des M. soleus-H-Reflexes führt. Dieses Resultat kann aufgrund der rein monosynaptischen Fazilitation einer Verstärkung der präsynaptischen Inhibition an afferenten Ia-Fasern des N. femoralis zugeschrieben werden und stellt somit wahrscheinlich einen spezifischen GABAergen Effekt von Propofol beim Menschen dar. Die Messung der glycinerg-vermittelten disynaptischen reziproken Inhibition ergab keine richtungsweisenden signifikanten Ergebnisse, jedoch wäre eine Wiederholung dieses Studienteils mit geeigneteren Probanden sinnvoll. Die Recruitment-Messungen ergaben einen

größenabhängigen Einfluss von Propofol auf den H-Reflex, so dass ein stärkerer Effekt des Anästhetikums auf kleine Motoneurone angenommen werden kann.

Mit dieser Studie konnte ein wahrscheinlich spezifischer GABAerger Effekt von Propofol beim Menschen gezeigt werden. Aufgrund der Komplexität neuronaler Netzwerke *in vivo* sollten weitere -insbesondere tierexperimentell und *in vitro*-Studien die vorliegenden Resultate ergänzen und möglichen glycinergen Effekten von Propofol nachgehen.

## 6. Literaturverzeichnis

Alvarez-Leefmans FJ (1990) Intracellular Cl regulation and synaptic inhibition in vertebrate and invertebrate neurons. In: Chloride channels and carriers in nerve, muscle, and glial cells (Alvarez-Leefmans FJ, Russell JM, eds), pp 109-158. New York: Plenum Press.

Alvarez-Leefmans FJ, Gamiño S, Giraldez F, Noguerón I (1988) Intracellular chloride regulation in amphibian dorsal root ganglion neurones studied with ion-selective microelectrodes. *J Physiol* 406:225-246.

Antognini JF, Wang XW, Carstens E (2000a) Isoflurane action in the spinal cord blunts electroencephalographic and thalamic-reticular formation responses to noxious stimulation in goats. *Anesthesiology* 92:559-566.

Antognini JF, Wang XW, Piercy M, Carstens E (2000b) Propofol directly depresses lumbar dorsal horn neuronal responses to noxious stimulation in goats. *Can J Anaesth* 47:273-279.

Barker JL, Nicoll RA (1973) The pharmacology and ionic dependency of amino acid responses in the frog spinal cord. *J Physiol* 228:259-277.

Bourgoin S, Pohl M, Benoliel JJ, Mauborgne A, Collin E, Hamon M, Cesselin F (1992) gamma-Aminobutyric acid, through GABAA receptors, inhibits the potassium-stimulated release of calcitonin gene-related peptide- but not that of substance P-like material from rat spinal cord slices. *Brain Res* 583:344-348.

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

Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, Schwam EM, Siegel JL (1990) Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 10:244-251.

Crone C, Hultborn H, Jespersen B (1985) Reciprocal Ia inhibition from the peroneal nerve to soleus motoneurons with special reference to the size of the test reflex. *Exp Brain Res* 59:418-422.

Crone C, Hultborn H, Jespersen B, Nielsen J (1987) Reciprocal Ia inhibition between ankle flexors and extensors in man. *J Physiol* 389:163-185.

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.

Crone C, Nielsen J, Petersen N, Tijssen MA, van Dijk JG (2001) Patients with the major and minor form of hyperekplexia differ with regards to disynaptic reciprocal inhibition between ankle flexor and extensor muscles. *Exp Brain Res* 140:190-197.

Curtis DR (1998) Two Types of Inhibition in the Spinal Cord. In: *Presynaptic Inhibition and Neural Control* (Rudomin P, Romo R, Mendell LM, eds), pp 150-161. New York.

Davidoff RA (1972) Gamma-aminobutyric acid antagonism and presynaptic inhibition in the frog spinal cord. *Science* 175:331-333.

Davidoff RA, Hackmann JC (1983) Drugs, chemicals, and toxins: their effects on the spinal cord. In: *Handbook of the spinal cord* (Davidoff RA, ed), pp 409-478. New York, Basel.

Davidoff RA, Hackmann JC (1984) Spinal inhibition. In: *Handbook of the spinal cord* (Davidoff RA, ed), pp 385-459. New York, Basel.

Desarmenien M, Santangelo F, Loeffler JP, Feltz P (1984) Comparative study of GABA-mediated depolarizations of lumbar A delta and C primary afferent neurones of the rat. *Exp Brain Res* 54:521-528.

Dong XP, Xu TL (2002) The actions of propofol on gamma-aminobutyric acid-A and glycine receptors in acutely dissociated spinal dorsal horn neurons of the rat. *Anesth Analg* 95:907-14, table.

Eccles JC, Kostyuk PG, Schmidt RF (1962a) Central pathways responsible for depolarization of primary afferent fibres. *J Physiol* 161:257.

Eccles JC, Kostyuk PG, Schmidt RF (1962b) Presynaptic inhibition of the central actions of flexor reflex afferents. *J Physiol (Paris)* 161:258-281.

Eccles JC, Schmidt RF, Willis WD (1963) Pharmacological studies on presynaptic inhibition. *J Physiol* 168:500-530.

Enriquez-Denton M, Nielsen J, Perreault MC, Morita H, Petersen N, Hultborn H (2000) Presynaptic control of transmission along the pathway mediating disynaptic reciprocal inhibition in the cat. *J Physiol* 526 Pt 3:623-637.

Fields HL, Heinricher MM, Mason P (1991) Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annu Rev Neurosci* 14:219-245.

Fisher MA (2002) H reflexes and F waves. *Fundamentals, normal and abnormal patterns*. *Neurol Clin* 20:339-60, vi.

Fitzgerald M, Woolf CJ (1981) Effects of cutaneous nerve and intraspinal conditioning of C-fibre afferent terminal excitability in decerebrate spinal rats. *J Physiol* 318:25-39.

Frank K, Fuortes MGF (1957) Presynaptic and postsynaptic inhibition of monosynaptic reflexes. *Fed Proc* 16:39-40.

Franks NP, Lieb WR (1982) Molecular mechanisms of general anaesthesia. *Nature* 300:487-493.

Franks NP, Lieb WR (1984) Do general anaesthetics act by competitive binding to specific receptors? *Nature* 310:599-601.

Franks NP, Lieb WR (1994) Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature* 367:607-614.

Friederich P, Urban BW (1999) Interaction of intravenous anesthetics with human neuronal potassium currents in relation to clinical concentrations. *Anesthesiology* 91:1853-1860.

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

Guertin PA, Hounsgaard J (1999) Non-volatile general anaesthetics reduce spinal activity by suppressing plateau potentials. *Neuroscience* 88:353-358.

Hans P, Bonhomme V, Collette J, Albert A, Moonen G (1994) Propofol protects cultured rat hippocampal neurons against N-methyl-D-aspartate receptor-mediated glutamate toxicity. *J Neurosurg Anesthesiol* 6:249-253.

Hara M, Kai Y, Ikemoto Y (1993) Propofol activates GABAA receptor-chloride ionophore complex in dissociated hippocampal pyramidal neurons of the rat. *Anesthesiology* 79:781-788.

Hennemann E (1981) Recruitment of motoneurons: the size principle. In: *Progress in Neurophysiology* (Desmedt JE, ed), pp 27-60. Basel: Karger.

Hoffman P (1918) Über die Beziehungen der Sehnenreflexe zur willkürlichen Bewegung zum Tonus. *Z Biol* 68:351-370.

Hongo T, LUNDBERG A, Phillips CG, Thompson RF (1984) The pattern of monosynaptic Ia-connections to hindlimb motor nuclei in the baboon: a comparison with the cat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 221:261-289.

Hultborn H, Jankowska E, Lindström S (1971) Recurrent inhibition from motor axon collaterals of transmission in the Ia inhibitory pathway to motoneurons. *J Physiol* 215: 591-612

- Hultborn H, Jankowska E, Lindström S (1971) Recurrent inhibition of interneurons monosynaptically activated from group Ia afferents. *J Physiol* 215: 613-636
- Hultborn H, Jankowska E, Lindström S (1971) Relative contribution from different nerves to recurrent depression of Ia IPSPs in motoneurons. *J Physiol* 215: 637-664
- Hultborn H, Illert M, Santini M (1976a) Convergence on interneurons mediating the reciprocal Ia inhibition of motoneurons. I. Disynaptic Ia inhibition of Ia inhibitory interneurons. *Acta Physiol Scand* 96:193-201.
- Hultborn H, Illert M, Santini M (1976b) Convergence on interneurons mediating the reciprocal Ia inhibition of motoneurons. III. Effects from supraspinal pathways. *Acta Physiol Scand* 96:368-391.
- Hultborn H, Meunier S, Morin C, Pierrot-Deseilligny E (1987) Assessing changes in presynaptic inhibition of Ia fibres: a study in man and the cat. *J Physiol* 389:729-756.
- Hultborn H, Udo M (1972) Convergence in the reciprocal Ia inhibitory pathway of excitation from descending pathways and inhibition from motor axon collaterals. *Acta Physiol Scand* 84:95-108.
- Illert M, Tanaka R (1978) Integration in descending motor pathways controlling the forelimb in the cat. 4. Corticospinal inhibition of forelimb motoneurons mediated by short propriospinal neurons. *Exp Brain Res* 31:131-141.
- Jankowska E (1992) Interneuronal relay in spinal pathways from proprioceptors. *Prog Neurobiol* 38:335-378.
- Jankowska E, Padel Y, Tanaka R (1976) Disynaptic inhibition of spinal motoneurons from the motor cortex in the monkey. *J Physiol* 258:467-487.
- Jankowska E, Roberts WJ (1972) Synaptic actions of single interneurons mediating reciprocal Ia inhibition of motoneurons. *J Physiol* 222:623-642.
- 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.
- Kay B, Rolly G (1977) I.C.I. 35868, a new intravenous induction agent. *Acta Anaesthesiol Belg* 28:303-316.

Kazama T, Ikeda K, Morita K (1997) Reduction by fentanyl of the Cp50 values of propofol and hemodynamic responses to various noxious stimuli. *Anesthesiology* 87:213-227.

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.

Lingamaneni R, Birch ML, Hemmings HC, Jr. (2001) Widespread inhibition of sodium channel-dependent glutamate release from isolated nerve terminals by isoflurane and propofol. *Anesthesiology* 95:1460-1466.

Lingamaneni R, Hemmings HC, Jr. (2003) Differential interaction of anaesthetics and antiepileptic drugs with neuronal Na<sup>+</sup> channels, Ca<sup>2+</sup> channels, and GABA(A) receptors. *Br J Anaesth* 90:199-211.

Lundberg A (1964) Supraspinal control of transmission in reflex paths to motoneurons and primary afferents. In: *Physiology of the spinal neurons* (Eccles JC, Schadé JP, eds), pp 197-221. Amsterdam.

LUNDBERG A, VOORHOEVE P (1962) Effects from the pyramidal tract on spinal reflex arcs. *Acta Physiol Scand* 56:201-219.

Ma J, Shen B, Stewart LS, Herrick IA, Leung LS (2002) The septohippocampal system participates in general anesthesia. *J Neurosci* 22:RC200.

MacIver MB, Tanelian DL (1990) Volatile anesthetics excite mammalian nociceptor afferents recorded in vitro. *Anesthesiology* 72:1022-1030.

Magladery JW, McDougal DB (1950) Electrophysiological studies of nerve and reflex in normal man. *Bull Johns Hopkins Hosp* 86:265-290.

Malmsten J (1983) Time course of segmental reflex changes after chronic spinal cord hemisection in the rat. *Acta Physiol Scand* 119:435-443.

Mendell LM, Henneman E (1971) Terminals of single Ia fibers: location, density, and distribution within a pool of 300 homonymous motoneurons. *J Neurophysiol* 34:171-187.

Meunier S, Pierrot-Deseilligny E, Simonetta M (1993) Pattern of monosynaptic heteronymous Ia connections in the human lower limb. *Exp Brain Res* 96:534-544.

Meyer H (1899) Welche eigenschaft der anästhetica bedingt ihre narkotische wirkung? *Arch Exp Pathol Pharmakol* 42:109-118.

Nicoll RA, Alger BE (1979) Presynaptic inhibition: transmitter and ionic mechanisms. *Int Rev Neurobiol* 21:217-258.

Nielsen J, Kagamihara Y (1993) Differential projection of the sural nerve to early and late recruited human tibialis anterior motor units: change of recruitment gain. *Acta Physiol Scand* 147:385-401.

Nielsen J, Petersen N (1994) Is presynaptic inhibition distributed to corticospinal fibres in man? *J Physiol* 477 ( Pt 1):47-58.

Nielsen JB, Tijssen MA, Hansen NL, Crone C, Petersen NT, Brown P, van Dijk JG, Rothwell JC (2002) Corticospinal transmission to leg motoneurons in human subjects with deficient glycinergic inhibition. *J Physiol* 544:631-640.

Nistri A (1983) Spinal cord pharmacology of GABA and chemically related amino acids. In: *Handbook of the spinal cord* (Davidoff RA, ed), pp 45-104. New York, Basel.

O'Shea SM, Becker L, Weiher H, Betz H, Laube B (2004) Propofol restores the function of "hyperekplexic" mutant glycine receptors in *Xenopus* oocytes and mice. *J Neurosci* 24:2322-2327.

Okuma Y, Mizuno Y, Lee RG (2002) Reciprocal Ia inhibition in patients with asymmetric spinal spasticity. *Clin Neurophysiol* 113:292-297.

Orser BA, Bertlik M, Wang LY, MacDonald JF (1995) Inhibition by propofol (2,6 di-isopropylphenol) of the N-methyl-D-aspartate subtype of glutamate receptor in cultured hippocampal neurones. *Br J Pharmacol* 116:1761-1768.

OuYang W, Wang G, Hemmings HC, Jr. (2003) Isoflurane and propofol inhibit voltage-gated sodium channels in isolated rat neurohypophysial nerve terminals. *Mol Pharmacol* 64:373-381.

Overton E (1901) *Studien über die Narkose, zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie*. Jena: Gustav Fischer.

Perez MA, Field-Fote EC, Floeter MK (2003) Patterned sensory stimulation induces plasticity in reciprocal Ia inhibition in humans. *J Neurosci* 23:2014-2018.

Pistis M, Belelli D, Peters JA, Lambert JJ (1997) The interaction of general anaesthetics with recombinant GABA<sub>A</sub> and glycine receptors expressed in *Xenopus laevis* oocytes: a comparative study. *Br J Pharmacol* 122:1707-1719.

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.

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

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

Redman SJ (1998) The Relative Contributions of GABA-A and GABA-B Receptors to Presynaptic Inhibition of Group Ia EPSPs. In: *Presynaptic Inhibition and Neural Control* (Rudomin P, Romo R, Mendell LM, eds), pp 162-177. New York.

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.

Schmidt RF (1963) Pharmacological studies on the primary afferent depolarization of the toad spinal cord. *Pflügers Arch* 277:325-346.

Schmidt RF, Schaible HG (1998) Modulation of nociceptive information at the presynaptic terminals of primary afferent fibres. In: *Presynaptic Inhibition and Neural Control* (Rudomin P, Romo R, Mendell LM, eds), pp 424-439. New York.

Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, Youngs EJ (1998) The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 88:1170-1182.

Shimizu M, Yamakura T, Tobita T, Okamoto M, Ataka T, Fujihara H, Taga K, Shimoji K, Baba H (2002) Propofol enhances GABA(A) receptor-mediated presynaptic inhibition in human spinal cord. *Neuroreport* 13:357-360.

Somjen G, CARPENTER D, Henneman E (1965a) SELECTIVE DEPRESSION OF ALPHA MOTONEURONS 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.

Somogyi J (2002) Differences in ratios of GABA, glycine and glutamate immunoreactivities in nerve terminals on rat hindlimb motoneurons: a possible source of post-synaptic variability. *Brain Res Bull* 59:151-161.

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.

Whitehorn D, Burgess PR (1973) Changes in polarization of central branches of myelinated mechanoreceptor and nociceptor fibers during noxious and innocuous stimulation of the skin. *J Neurophysiol* 36:226-237.

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei all denjenigen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein großer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Benno Rehberg-Klug für die Überlassung des interessanten Themas dieser Dissertation und für seine stets freundliche Beratung und konstruktive Kritik.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Jan Baars, der meine Arbeit betreut und ermöglicht hat. Seiner verantwortungsvollen Anleitung, stetigen Hilfe, konstruktiven Kritik und wissenschaftlichen Begeisterung verdanke ich zwei erkenntnisreiche und produktive Jahre.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Falk von Dincklage für die gute und lehrreiche Zusammenarbeit sowie für seine große Hilfsbereitschaft und Geduld.

Diese Dissertation wäre ohne die vielen freiwilligen Probanden nicht zustande gekommen. Für ihre Teilnahme an unserer Studie möchte ich mich auch an dieser Stelle noch einmal herzlich bedanken.

Nicht zuletzt bin ich meiner Familie, meinem Freund und meinen Freunden mit großem Dank verbunden. Sie haben die Entstehung meiner Dissertation mit Anteilnahme und ständiger Unterstützung begleitet und so in hohem Maße zu ihrem Gelingen beigetragen. Ohne ihre liebevolle Aufmunterung und ständige Gesprächsbereitschaft wären mein Fortkommen orientierungslos und meine Bemühungen fruchtlos geblieben. Dafür meinen Dank auszudrücken überfordert diese Zeilen.

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich, Josephine Reiche, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Der Effekt von Propofol auf inhibitorische spinale Mechanismen beim Menschen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

## Teilpublikationen

1. J.H. Baars, F. von Dincklage, J. Reiche, B. Rehberg  
*Propofol increases presynaptic inhibition of Ia afferents in the intact human spinal cord*  
Anesthesiology 2006 Apr;104(4):798-804
2. F. von Dincklage, J. Reiche, B. Rehberg, J.H. Baars  
*H-reflex depression by propofol and sevoflurane is dependent on stimulus intensity*  
Journal of Clinical Neurophysiology [im Review-Verfahren]

## Poster

1. F. von Dincklage, J. Reiche, J.H. Baars, B. Rehberg  
*Propofol verstärkt die GABAerge präsynaptische Ia-Inhibition beim Menschen*  
Hauptstadtkongress für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Juni 2005  
(2. Posterpreis)  
Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung 2005; 2
2. J.H. Baars, F. von Dincklage, J. Reiche, B. Rehberg  
*Propofol enhances GABAergic presynaptic Ia inhibition in humans*  
Joint Meeting of The Physiological Society and The Federation of European Physiological Societies, Bristol, Juli 2005  
Journal of Physiology 567P, PC201
3. J. Reiche, F. von Dincklage, J.H. Baars, B. Rehberg  
*Propofol enhances GABAergic presynaptic Ia inhibition in humans*  
16th European Students' Conference Berlin, Oktober 2005
4. J.H. Baars, M. Benzke, F. von Dincklage, J. Reiche, B. Rehberg  
*Sevofluran hemmt die Depolarisation von Ia-Afferenzen beim Menschen über präsynaptische Mechanismen*  
20. Wissenschaftliche Arbeitstage der DGAI in Würzburg, Februar 2006
5. F. von Dincklage, J.H. Baars, M. Benzke, J. Reiche, B. Rehberg  
*Propofol und Sevofluran unterdrücken bevorzugt die Erregbarkeit kleiner Motoneurone*  
Hauptstadtkongress für Anästhesiologie und Intensivtherapie, April 2006  
Journal für Anästhesie und Intensivbehandlung 2006; 2: 82