

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

DISSERTATION

Vergleich der Effekte von Sevofluran und Propofol
im Vorder- und Hinterhorn des menschlichen Rückenmarks

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

René Mager

aus Leipzig

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. B. Rehberg-Klug
2. Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. H. Schwilden
3. Prof. Dr. B. W. Urban

Datum der Promotion: 04.02.2011

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Chirurgische Immobilität	2
1.2 Spinale Wirkorte von Anästhetika	3
1.3 Spinale Reflexe	4
1.3.1 Der H-Reflex	4
1.3.2 Der nozizeptive Flexions-Reflex.....	5
1.4 Zielsetzung der Arbeit	7
2. Methodik	8
2.1 Probanden	8
2.2 Ablauf der Studiennarkosen	10
2.2.1 Vorbereitung.....	10
2.2.2 Überwachung der Vitalparameter	10
2.2.3 Narkoseführung	11
2.2.4 Probandennachsorge.....	13
2.3 Elektrophysiologie	13
2.3.1 H-Reflex	13
2.3.2 H-Reflex Recruitment	15
2.3.3 RIII-Reflex	17
2.3.4 RIII Recruitment	18
2.3.5 Mehrfachstimulation des RIII-Reflexes	20
2.4 Auswertung und Statistik	22
3. Ergebnisse	23
3.1 Probanden	23
3.2 Vitalparameter	23
3.3 Cp₅₀ Tetanus und MAC_{Tetanus}	24
3.4 H-Reflex	24
3.5 RIII-Reflex Einzelstimulation	31
3.6 RIII-Reflex Mehrfachstimulation	37

4. Diskussion	39
4.1 H-Reflex und RIII-Reflex	39
4.2 Temporale Summation des RIII-Reflexes	42
4.3 Einschränkungen der Arbeit	42
4.4 Ausblick	44
5. Zusammenfassung	46
6. Literaturverzeichnis	47
Lebenslauf	54
Danksagung	55
Eidesstattliche Erklärung	56
Teilpublikationen	57

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	analysis of variance
BIS	Bispektralindex
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
Cp ₅₀	mittlere effektive Plasma-Konzentration
DNIC	diffuse noxious inhibitory controls
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
GABA	γ-Aminobuttersäure
H _{max}	höchste Amplitude des H-Reflexes
MAC	minimale alveoläre Konzentration
M _{max}	höchste Amplitude der M-Welle
NFR	nozizeptiver Flexions-Reflex
NMDA	N-methyl-D-aspartat
p-Wert	Die Wahrscheinlichkeit, fälschlicherweise die Nullhypothese zu verwerfen
TCI	target-controlled infusion
TIVA	total intravenöse Anästhesie

1. Einleitung

Chirurgische Immobilität, d.h. die Bewegungslosigkeit nach einem Schmerzreiz, ist neben Hypnose, Amnesie, Analgesie und der Dämpfung vegetativer Reflexe ein wesentlicher Endpunkt der Anästhetikawirkung. In der Geschichte der Anästhesie war das Augenmerk zunächst vor allem auf das Erreichen steuerbar reversibler Bewusstlosigkeit und Schmerzlosigkeit gerichtet. Mit den ersten experimentellen Anwendungen von Lachgas und Äther durch die Zahnärzte Horace Wells (1815-1848) und William Thomas Green Morton (1819-1868) Mitte des 19. Jahrhunderts begann die Entwicklung der modernen Anästhesie. Diese blieb nicht auf diese beiden inhalativen Anästhetika beschränkt. Durch den französischen Physiologieprofessor Pierre-Cyprien Oré (1828-1891) gelang 1872 die erste intravenöse Anästhesie mit Chloralhydrat. Das Verfahren intravenöser Anästhesie führte aber angesichts der Erfolge mit gut steuerbaren Inhalationsnarkosen ein Schattendasein. Ein Meilenstein für die Entwicklung der modernen intravenösen Anästhesie stellte die Entwicklung und erfolgreiche Anwendung von Hexobarbital im Jahr 1932 dar, das sich durch eine kurze Einschlafdauer unter Abwesenheit der bei inhalativen Anästhetika üblichen Exzitationsphase auszeichnete und damit den Grundstein für die Weiterentwicklung intravenöser Anästhesieverfahren legte. Als moderne Vertreter beider Anästhesieverfahren gelten das seit 1995 in Deutschland zugelassene volatile Inhalationsanästhetikum Sevofluran und das seit 1996 in Deutschland zugelassene Injektionshypnotikum Propofol. Sevofluran kann sowohl zur Einleitung als auch zur Aufrechterhaltung einer Narkose genutzt werden und ist dank seines niedrigen Blut/Gas- und Gewebe/Blut-Verteilungskoeffizienten sehr gut steuerbar. Wegen seines vergleichsweise angenehmen Geruchs kann Sevofluran als einziges Inhalationsanästhetikum auch zur Narkoseeinleitung verwendet werden. Propofol findet ebenfalls in der Narkoseeinleitung und in der Aufrechterhaltung einer Narkose im Rahmen einer total intravenösen Anästhesie (TIVA) Verwendung. Mit dem Beginn der Entwicklungen in der Anästhesie wurden die Wirkmechanismen von Anästhetika zum Forschungsgegenstand. Um das Jahr 1900 entdeckte Charles Ernest Overton (Overton, 1901) eine Korrelation zwischen der Potenz eines Anästhetikums und seiner Lipophilie. Daraus folgte die Aufstellung der Lipidtheorie, nach der Anästhetika über einen gemeinsamen unspezifischen Mechanismus wirken, indem sie sich in der Zellmembran von Neuronen lösen und dort die Struktur der Lipiddoppelschicht verändern. Erst 1984 kam u.a. durch die Arbeit von Franks und Lieb ein neuer theoretischer Ansatz hinzu, als diese die direkte Interaktion von Anästhetika mit membranständigen Proteinen zeigten (Franks and Lieb, 1984). In der letzten

Zeit beschäftige sich die Forschung verstärkt auf dem Gebiet der Wirkmechanismen von Anästhetika mit Effekten an Ionenkanälen der Nervenzellmembran. Für Propofol konnten in vitro Wirkungen nur am GABA_A-Rezeptor, für Sevofluran Effekte am Glycin- und ebenfalls am GABA_A-Rezeptor gezeigt werden (Grasshoff and Antkowiak, 2004).

1.1 Chirurgische Immobilität

In der modernen Anästhesie sind im Zuge der Entwicklung komplexer chirurgischer Verfahren Methoden zur Relaxation, d. h. zum Erreichen chirurgischer Immobilität auf die intraoperativen Schmerzreize entwickelt worden, um den Operateuren ein optimales Arbeitsfeld zu schaffen. Neben den in der Klinik verwendeten Muskelrelaxantien besitzen auch Anästhetika eine Immobilität auslösende Wirkung unterschiedlicher Stärke, welche überwiegend auf Ebene des Rückenmarks vermittelt wird. Diese macht man sich in der Quantifizierung der Wirkstärke und ihrer Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Anästhetika zunutze. Dafür wurde das Konzept der minimal alveolären Konzentration (MAC) entwickelt. Die MAC ist diejenige Anästhetika-Konzentration im Verteilungsgleichgewicht, bei der 50% der Patienten auf einen definierten Schmerzreiz eine zielgerichtete motorische Abwehrreaktion zeigen. Analog existiert für intravenöse Anästhetika die mittlere effektive Plasma-Konzentration (Cp₅₀). Der auf einen chirurgischen Hautschnitt bezogene MAC-Wert von Sevofluran beträgt (altersabhängig) 1,84 Vol% (Kato and Ikeda, 1998), die analoge Cp₅₀ von Propofol (ebenfalls altersabhängig) 6,8 µg/ml (Stuart et al., 2000) Damit ist die anästhetika-vermittelte Immobilität ein wichtiger Indikator für die Narkosetiefe. Für die Überwachung der Immobilität unter Narkose gibt es im Gegensatz zur Überwachung der Hypnosetiefe mittels Bispektralindex (BIS) und der Vitalparameter mittels Pulsoxymetrie, Kapnometrie, Blutdruckmessung und Elektrokardiogramm-Ableitung keinen adäquaten Monitor. Trotz der langjährigen Nutzung und Erforschung anästhesiologischer Medikamenteneffekte ist bislang unklar, ob volatile Anästhetika wie Sevofluran und das intravenöse Anästhetikum Propofol Immobilität durch den gleichen oder verschiedene Mechanismen auslösen. Bekannt ist bisher, dass sowohl Sevofluran also auch Propofol Bewegungen, die als Antwort auf schmerzhafte Reize erfolgen, hauptsächlich über ihre direkte Wirkung am Rückenmark (Antognini et al., 2000; Antognini and Carstens, 2002; Rampil and King, 1996) unterdrücken. Daneben zeigten Harris et al., dass Sevofluran und Propofol in einer Kombinationsnarkose additiv wirkend die Narkoseziele

Bewusstseinsverlust und Immobilität erreichen, und postulieren daher einen gleichen Mechanismus oder Wirkort für die beiden Anästhetika (Harris et al., 2006).

1.2 Spinale Wirkorte von Anästhetika

Das Rückenmark ist die zentrale Anlaufstation für taktile, propriozeptive und nozizeptive Reize. Die Afferenzen der epikritischen, protopathischen und propriozeptiven Sensibilität erreichen das Rückenmark als Fasern pseudounipolarer Neurone, deren Perikarya außerhalb des Rückenmarks in den Spinalganglien liegen. Diese Fasern unterschiedlicher Qualität erreichen über die hintere Spinalwurzel das Hinterhorn des Rückenmarks. Dem Hinterhorn des Rückenmarks sind die histologischen Laminae spinales I-V zugeordnet. Sie enthalten vor allem Interneurone mit überwiegend kleinen Perikarya, aber auch Strangzellen, deren Axone sowohl Verbindungen zwischen Neuronen des Rückenmarks, die an der reflektorischen Koordination von Bewegungen beteiligt sind, als auch zu auf- und absteigende Bahnen zwischen Rückenmark und Gehirn herstellen. So bildet sich der Tractus spinobulbaris aus Afferenzen der Oberflächen- und Tiefensensibilität ohne Umschaltung im ipsilateralen Hinterstrang und zieht zu den Hinterstrangkernen in der Medulla oblongata. Die Afferenzen der protopathischen Sensibilität werden dagegen im Hinterhorn oder in der Lamina spinalis VII auf ein zweites Neuron umgeschaltet und gelangen nach fast vollständiger Kreuzung in der Commissura alba in den kontralateralen Vorderseitenstrang, wo sie als Tractus spinothalamicus zum Nucleus posterolateralis des Thalamus ziehen. Das Vorderhorn des Rückenmarks entspricht den histologischen Laminae spinales VIII-IX, in denen Interneurone für die motorischen Systeme (Lamina VIII) bzw. somatoefferente Wurzelzellen (α - und γ -Motoneurone) liegen. Anhaltspunkte aus Studien mit Tieren deuten darauf hin, dass der dominierende Wirkort volatiler Anästhetika eher im Vorderhorn als im Hinterhorn des Rückenmarks liegt (Antognini and Carstens, 1999; Jinks et al., 2008). Die spinalen Mechanismen, über die Propofol seine unterdrückende Wirkung auf Bewegung nach schmerzhaftem Reiz ausübt, sind bisher größtenteils ungeklärt. Eine Tierstudie an Ratten zeigte, dass Propofol ähnlich wie Isofluran und Halothan die Antwort auf einen Schmerzreiz primär im Vorderhorn des Rückenmarks unterdrückt, wohingegen die Unterdrückung der Antwort im Hinterhorn zu vernachlässigen ist (Kim et al., 2007). Eine andere Studie dagegen ergab, dass Propofol einen direkten unterdrückenden Einfluss auf Schmerzreiz assoziierte Antworten im Hinterhorn des Rückenmarks von Ziegen hat (Antognini et al., 2000).

1.3 Spinale Reflexe

Um diese möglichen spinalen Wirkorte von Anästhetika zu differenzieren eignen sich spinale Reflexe, die sich in ihrer Verschaltung und ihrer anatomischen Lokalisierung unterscheiden. Der H-Reflex, der monosynaptisch im Vorderhorn des Rückenmarks verschaltet wird, stellt ein leicht messbares Äquivalent des Wirkortes Vorderhorn dar. Zur Wahrnehmung von Effekten auf das Hinter- und Vorderhorn des Rückenmarks bietet sich dagegen der polysynaptisch im Vorder- und Hinterhorn des Rückenmarks verschaltete RIII-Reflex an.

1.3.1 Der H-Reflex

Der H-Reflex, der nach seinem Entdecker Paul Hoffmann (Hoffmann P., 1918) benannt ist, entspricht einem elektrisch ausgelösten Muskeldehnungsreflex. Dabei werden im Nervus tibialis die Ia-Fasern der Muskelspindeln des Musculus soleus elektrisch gereizt, so dass eine reflektorische Antwort im Elektromyogramm (EMG) ableitbar ist, die mit einer Latenz von ca. 35 ms auftritt und bei zunehmender Reizstärke eine Vergrößerung der Amplitude des Reflexsummenpotentials erfährt, weil eine größere Anzahl von Ia-Fasern erregt und damit eine größere Anzahl an Motoneuronen rekrutiert wird. Sobald die Stromstärke so hoch ist, dass die im Nerv verlaufenden α -Motoaxone direkt stimuliert werden, erscheint mit einer Latenz von ca. 5 ms eine M-Welle im EMG, die aus der unmittelbaren Wirkung der erregten α -Motoaxone auf die motorische Endplatte resultieren. Bei weiter steigender Reizstärke nimmt parallel zur steigenden M-Welle das Amplitudenpotential der H-Welle ab, was auf Auslöschung durch antidrome Erregung der α -Motoaxone zurückgeführt wird. In der experimentellen Neurophysiologie stellt der H-Reflex ein einfach zu ermittelndes Maß für motoneuronale Erregbarkeit (Schieppati, 1987) dar. Obwohl schon 1967 eine Korrelation zwischen einer Unterdrückung des H-Reflexes und Muskelrelaxation unter Allgemeinanästhesie entdeckt wurde (De Jong et al., 1967), führten erst Ergebnisse, die nahelegten, dass Immobilität während einer Narkose mit der Unterdrückung von motoneuronaler Erregbarkeit im Zusammenhang steht (Rampil and King, 1996), zur weiteren Untersuchung von Anästhetika-Effekten auf den H-Reflex. Dabei konnte für Sevofluran eine dosisabhängige Suppression der motoneuronalen Erregbarkeit gezeigt werden (Kammer et al., 2002; Rehberg et al., 2004). Für die Wirkung von Propofol auf den H-Reflex ließ sich ebenfalls eine dosisabhängige Unterdrückung der motoneuronalen Erregbarkeit zeigen (Baars et al., 2006a; Kammer et al., 2002; Kerz et al., 2001).

1.3.2 Der nozizeptive Flexions-Reflex

Der nozizeptive Flexions-Reflex („nociceptive flexion reflex“ - NFR) ist ein polysynaptischer spinaler Fluchtreflex, der weite Verwendung in pathophysiologischen und pharmakologischen Studien zur Erforschung nozizeptiver Verschaltungen findet. Er entspricht dem alltagsbekannten Wegziehreflex nach Schmerzwahrnehmung z. B. am Fuß, der zur schnellen Entfernung des Noziseensors von der Schmerzursache dient. Für die Forschung bedeutendes Merkmal des Reflexes ist, dass die Stimulusintensität, die zum Erreichen der Reflexschwelle nötig ist, mit der subjektiven Schmerzempfindungsschwelle korreliert. Ebenso besteht eine Korrelation zwischen der messbaren Amplitude des NFR und der seitens des Probanden angegebenen Höhe der Schmerzstärke (Chan and Dallaire, 1989). Damit bietet sich der NFR als objektive Messgröße, die mit dem subjektiven Schmerzempfinden korreliert, für Studien zur Schmerzverarbeitung an. Der Reflexbogen wird über ein komplexes Netzwerk von spinalen Interneuronen (Burke, 1999; Jankowska, 1992; Jankowska, 2001; Shahani and Young, 1971), inklusive „wide dynamic range“ Neuronen (WDR) und multirezeptiven Neuronen der Lamina V des Rückenmarks vermittelt (Nishioka et al., 1995; Schouenborg and Dickenson, 1985; Schouenborg and Kalliomaki, 1990; You et al., 2003). Neben diesen Orten spinaler Kontrolle existieren Hinweise, dass der RIII-Reflex analog zu Flexionsreflexen bei Tieren auch von absteigenden Bahnen supraspinaler Strukturen beeinflusst wird (Schomburg, 1990; Shahani and Young, 1971). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die RIII-Komponente des NFR stark durch einen spinal-supraspinalen Rückkopplungsmechanismus der Teil des körpereigenen Systems der diffusen Schmerzhemmung ist („diffuse nocuous inhibitory controls“, - DNIC), moduliert wird (Bouhassira et al., 2003; De Broucker et al., 1990; Le Bars et al., 1979b; Le Bars et al., 1979a; Serrao et al., 2004; Villanueva and Le Bars, 1995; Willer et al., 1984a; Willer et al., 1989). Der NFR ist elektromyographisch über dem Musculus biceps femoris nach elektrocutaner Stimulation des ipsilateralen Nervus suralis ableitbar. Dabei zeichnet er sich durch eine frühe Antwort, den RII-Reflex mit einer Latenz von etwa 40-65 ms, und eine späte Antwort, den RIII-Reflex mit einer Latenz von 90-180 ms, aus. Während der RII-Reflex eine nicht-nozizeptive, rein somatosensorische A β -Faser vermittelte Antwort darstellt, ist der RIII-Reflex ein nozizeptiver A δ -Faser vermittelter Reflex (Boureau et al., 1978; Ertekin et al., 1975; Rossi and Decchi, 1994; Willer, 1977). Für den RIII-Reflex konnte bei wiederholter Stimulation mit Frequenzen von 0,2 Hz bis 1 Hz ein Frequenz bzw. Interstimulusintervall abhängiger Habituationseffekt gezeigt werden (Dimitrijevic and Nathan, 1970; Fuhrer, 1972; Fuhrer, 1973; Fuhrer, 1976). Höhere Frequenzen ab 2 Hz führen

über das Phänomen der zeitlichen Summation zur Erhöhung der RIII-Reflex Amplitude (Arendt-Nielsen et al., 1994; Petersen-Felix et al., 1995). Weitere Studien am Menschen zeigen, dass dieser Effekt durch Gabe von Ketamin, einem N-methyl-D-aspartat (NMDA) Rezeptorantagonist, verringert werden kann (Arendt-Nielsen et al., 1995; Guirimand et al., 2000), so dass von einer NMDA-Rezeptor Abhängigkeit der zeitlichen Summation im Rückenmark ausgegangen wird. Auch für das volatile Anästhetikum Sevofluran und für das intravenöse Narkotikum Propofol konnten Effekte am NMDA-Rezeptor gezeigt werden, die bei Ratten in vitro zur Reduktion von zeitlicher Summation im Rückenmark führen (Matute et al., 2004). Ein Zusammenhang zwischen der Verringerung von NMDA-Rezeptor abhängiger temporaler Summation und der durch volatile Anästhetika vermittelten Immobilität wurde von Dutton et al., 2003 im Experiment an Ratten hergestellt (Dutton et al., 2003).

Beeinflussung des RIII-Reflexes

Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass die komplexe Verschaltung und Kontrolle des RIII-Reflexes vielfältige Modulationen der Reflexamplitude und der Reflexschwelle durch innere und äußere Faktoren zulässt. So konnten einige Autoren für Hypnose (Danziger et al., 1998; Kiernan et al., 1995; Sandrini et al., 2000; Zachariae et al., 1998), Schlaf (Baldissera et al., 1966; Sandrini et al., 2001), Stress (Bathien, 1971; Willer, 1975; Willer et al., 1981) und Ablenkung (Bathien and Hugelin, 1969; Willer et al., 1979) Effekte einer steigenden Reflexschwelle oder reduzierten Reflexamplitude zeigen, währenddessen andere keinen bestimmten Einfluss von Stress (Terkelsen et al., 2004) oder Ablenkung (Dowman, 2001) auf Schwelle oder Amplitude des Reflexes erkennen konnten. Neue Arbeiten aus der Arbeitsgruppe um Rhudy geben Hinweise auf die emotionale Beeinflussbarkeit der Reflexamplitude des NFR (Rhudy et al., 2005; Rhudy et al., 2006; Rhudy et al., 2008). Zudem werden weitere Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, Zyklusphase und zirkadiane Rhythmik diskutiert. Neben diesen Wirkungen physiologischer und psychologischer Faktoren auf den RIII-Reflex sind zahlreiche modulierende Effekte von Medikamenten belegt. So führen serotoninerge Pharmaka über serotoninerge Bahnen der DNIC zur Hemmung der Erregbarkeit des RIII-Reflexes (Sandrini et al., 1993; Willer et al., 1982). Für Opioide konnte eine Naloxon reversible Hemmung des RIII-Reflexes gezeigt werden (Willer et al., 1981), wofür das endogene Opioidsystem auf spinaler Ebene und absteigende opioiderge schmerzhemmende Bahnen diskutiert werden (Basbaum and Fields, 1984). Für die in dieser

Arbeit verwendeten Anästhetika Propofol und Sevofluran sind bislang keine Effekte auf die RIII-Reflexamplitude veröffentlicht worden.

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Diese Arbeit hat zum Ziel, mit Hilfe des Vergleichs zwischen Sevofluran- und Propofol-Effekten auf die beiden spinalen Reflexe, H-Reflex und RIII-Reflex, Rückschlüsse auf den Wirkort der beiden Anästhetika im Rückenmark zu gewinnen. Maßgeblich ermöglicht dies der Umstand, dass der H-Reflex monosynaptisch ausschließlich im Vorderhorn, der RIII-Reflex hingegen polysynaptisch in Vorder- und Hinterhorn des Rückenmarks verschaltet wird. Über den Vergleich zwischen H-Reflex und RIII-Reflex könnten demnach die spinalen Wirkorte Anästhetika vermittelter Immobilität, Vorder- und Hinterhorn, voneinander abgegrenzt werden, woraus sich die erste Hypothese ergibt:

Hypothese 1: Propofol und Sevofluran wirken in unterschiedlichem Maße auf Vorder- und Hinterhorn.

Experimente an Ratten *in vitro* zeigten, dass die Hemmung NMDA-Rezeptor vermittelter zeitlicher Summation ein weiterer Mechanismus für das Erreichen Anästhetika vermittelter Immobilität sein könnte. Dabei wurde beobachtet, dass Sevofluran und Propofol auf NMDA-Rezeptoren wirken, wobei für Sevofluran ein deutlich stärkerer Effekt gemessen wurde (Matute et al., 2004). Unklar ist, welche Effekte beide Anästhetika auf die zeitliche Summation beim Menschen *in vivo* haben. Daraus folgt die zweite Hypothese:

Hypothese 2: Propofol und Sevofluran unterscheiden sich in ihren Effekten auf die zeitliche Summation des RIII-Reflexes.

Um diese Hypothesen zu prüfen wurde eine Studie an freiwilligen Probanden durchgeführt, die Narkosen mit den beiden Anästhetika Sevofluran und Propofol erhielten.

2. Methodik

2.1 Probanden

Nach Bewilligung durch die Ethikkommission des Landes Berlin und des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wurden vierzehn gesunde, volljährige und einwilligungsfähige Probanden in die Studie eingeschlossen, denen gemäß der American Society of Anaesthesiologists der ASA I Status zugeordnet wurde. Ihre demographischen Daten sind der Tabelle 1 zu entnehmen. Vor Studieneinschluss wurde jeder Proband zu einer Probemessung einbestellt. Diese war eine reine Wachmessung, mit dem Ziel den Probanden mit dem elektrophysiologischen Messablauf und der charakteristischen Schmerzbelastung vertraut zu machen und den Probanden hinsichtlich der Evozierbarkeit seiner Reflexe zu bewerten.

Vor Beginn der Probemessung wurde jeder Proband detailliert über Ziel, Zweck, Ablauf und Risiken seiner Studienteilnahme informiert. Des Weiteren bot die Probemessung Gelegenheit sowohl sämtliche Fragen des Probanden zu beantworten als auch dem Probanden anamnestische Fragen nach möglichen Risikofaktoren bzw. Ausschlusskriterien zu stellen. Als Ausschlusskriterien galten die nicht-evozierbarkeit des H-Reflexes, weibliches Geschlecht, systemische Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, neurologische oder muskuläre Erkrankungen sowie eine vorbekannte Unverträglichkeit gegen Disoprivan® und seine Hilfsstoffe oder Sevorane®.

Nach gewissenhafter Aufklärung gaben alle Probanden ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie.

Proband	Alter [a]	Gewicht [kg]	Größe [cm]	Sevofluran [Vol%]			Propofol [$\mu\text{g/ml}$]			
				Konzentration	Bewegung [+/-]	Reihenfolge	Berechnete Effekt-Konzentration	Gemessene Plasma-Konzentration	Bewegung [+/-]	Reihenfolge
A	21	85	176	1,6	-	1	3,75	2,86	+	4
B	29	68	174	1,2	+	11	3,75	5,45	-	13
C	27	84	184	1,4	+	12	3,75	3,18	+	6
D	22	64	182	1,4	-	2	4,5	6,43	-	7
E	25	68	178	1,2	+	3	Studienabbruch			
F	23	70	175	1,4	-	4	4,5	4,90	-	3
G	24	60	174	1,2	+	5	3,75	5,86	-	8
H	22	75	187	1,4	+	6	5,25	6,67	-	11
I	23	80	187	1,6	-	7	4,5	4,18	-	5
J	21	78	180	1,6	nicht bewertet	13	4,5	4,52	-	12
K	22	83	192	1,6	-	9	4,5	6,65	+	1
L	22	70	170	1,4	-	10	6	6,25	-	2
M	28	83	186	1,4	+	8	3	3,34	+	9
N	27	70	176	1,6	+	14	4,5	4,41	+	10

Tabelle 1: Demographische Daten der Probanden und ihre Einbettung in den Studienablauf.

2.2 Ablauf der Studienmarkosen

2.2.1 Vorbereitung

Die Studie wurde in Operationssälen oder Narkose-Einleitungsräumen der Charité am Campus Mitte durchgeführt. Alle Messungen starteten zur gleichen Nachmittagsstunde, um mögliche Einflüsse zirkadianer Rhythmen auf den RIII-Reflex auszuschließen (Sandrini et al., 1986). Für jeden Studienteilnehmer waren jeweils eine Sevofluran- und eine Propofol-Narkose vorgesehen, die mit einem Mindestabstand von 48 Stunden erfolgen sollten.

Am Messtag erschien der Proband unter Beachtung der sechsstündigen Nüchternzeit.

Anschließend erstellte der verantwortliche Anästhesist einen anästhesiologischen Status des Probanden, zu dem auch eine erneute Kurzaufklärung mit Raum für Fragen gehörte.

Im Falle einer akuten Infektion des Respirationstraktes wurde der Proband von der Narkosemessung zurückgestellt. Sollten sich entgegen aller Vorkehrungsmaßnahmen doch noch Anhaltspunkte für Ausschlusskriterien ergeben, wurde der Proband gänzlich von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Der Proband legte sich in ein einstellbares Klinikbett, das ihn in eine Position mit 120° Flexion im Hüftgelenk und 130° Flexion im Kniegelenk brachte. Da infolge der schmerzhaften Reflexmessungen mit motorischen Reaktionen zu rechnen war, und auch in der Aufwachphase von Spontanbewegungen ausgegangen werden musste, wurden alle Elektroden mit Mullbinden und Pflastern vor Dislokation gesichert. Bewegung im rechten Kniegelenk, an dem der H-Reflex stimuliert wurde, verhinderte eine justierbare Orthese.

2.2.2 Überwachung der Vitalparameter

Vor Beginn der Studienmessung wurde die übliche anästhesiologische Überwachung realisiert: Der Proband erhielt einen intravenösen Zugang über eine Unterarmvene und wurde mit den Oberflächenelektroden für die Elektrokardiogrammableitung, die Reflexableitung und die Bispektralindex-Ableitung, der Blutdruckmanschette, dem Pulsoxymeter und einer Narkosemaske für die Messung der endtidalen Kohlenstoffdioxid-Konzentration versehen. Während des gesamten Messverlaufs erfolgte eine kontinuierliche Überwachung und Aufzeichnung der Vitalparameter des Probanden. Elektrokardiogramm, Pulsoxymetrie, Kapnometrie und die nicht-invasive Blutdruckmessung waren über einen Überwachungsmonitor (Datex Ohmeda, GE Healthcare, Chalfont St. Giles, UK) stets präsent.

Zusätzlich wurde mit dem Bispektralindex (BIS) ein prozessiertes Elektroenzephalogramm (EEG) abgeleitet und einmal zur Überwachung der Hypnosetiefe, aber auch zur Bewertung der Anästhetikawirkung am supraspinalen Wirkort verwendet. Die EEG-Signale, die durch die frontal platzierten BIS-Elektrode (aspect medical systems, Norwood, MA, USA) abgeleiteten Hirnaktivität, wurden in den Überwachungsmonitor integriert. Der Bispektralindex stellt sich dort als ein Einzelwert zwischen 100 und 0 dar, wobei 100 die uneingeschränkte Wachheit des Patienten 0 hingegen ein Nulllinien-EEG repräsentiert.

Alle genannten Vitalparameter wurden während der Messungen durch ein mit dem Überwachungsmonitor verbundenes Notebook mit Hilfe der „s5 collect“- Software (Datex Ohmeda) aufgezeichnet.

2.2.3 Narkoseführung

Während der Studiennarkosen kamen das intravenöse Narkotikum Propofol (Disoprivan® 2%, AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland) und das Inhalationsnarkotikum Sevofluran (Sevorane®, Abbot GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Deutschland) zum Einsatz. Propofol, 2,6-Diisopropylphenol, (Abbildung 1A) ist schlecht wasserlöslich und wird daher in einer wässrigen Emulsion mit den Hilfsstoffen Sojaöl, Ei-Phosphatid und Glycerin anwendbar gemacht. Die intravenöse Propofolgabe erfolgte durch eine target-controlled infusion (TCI) Pumpe (Base primea, Fresenius, Bezins, France), die computergesteuert die Dosierung an die Zielkonzentration anpasste. Die Basis für die Berechnung der Dosierung bildete das pharmakokinetische Modell von Schnider, in das, neben der wählbaren Zielkonzentration, auch Alter, Größe, Geschlecht und Gewicht des Probanden einfließen (Schnider et al., 1998). Sevofluran (1,1,1,3,3,3-Hexafluor-2-(fluormethoxy)propan), ein mit sieben Fluoratomen substituierter Methyl-Äther, ist ein Inhalationsanästhetikum mit einem Siedepunkt von 58,5°C und einem Dampfdruck von 170 mmHg bei 20°C (Abbildung 1B).

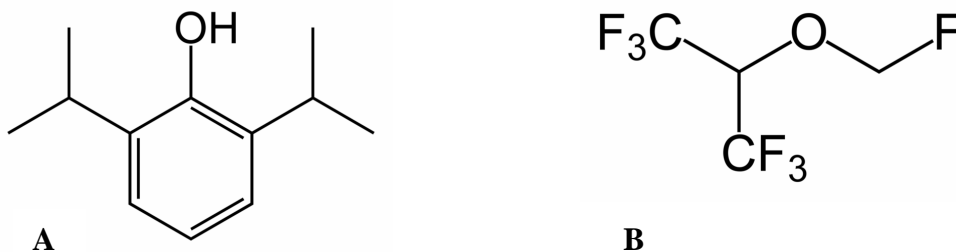


Abbildung 1: Strukturformeln von Propofol (A) und Sevofluran (B)

Es wurde über den Verdampfer eines Anästhesie-Arbeitsplatzes (Primus oder Zeus®, beide Dräger Medical, Lübeck, Deutschland) über die Gesichtsmaske zugeführt und anhand seiner endtidalen Konzentration dosiert. Die end-tidalen Sevoflurankonzentrationen wurden kontinuierlich mit Hilfe des spektrophotometrischen Infrarot-Analysators des Anästhesie-Monitors (iMM Anesthesia Monitor, Datex Ohmeda S/5 FM, Helsinki, Finnland) gemessen. Die Zielkonzentrationen der Messungen bewegten sich zwischen 6 µg/ml und 3 µg/ml Propofol bzw. 1,2 Vol% bis 1,6 Vol% Sevofluran. Um die Verteilung von Sevofluran zu beschleunigen wurden höhere Konzentrationen als die Zielkonzentrationen für die ersten fünf Minuten angesteuert. Um bei höheren Sevofluran- bzw. Propofolkonzentrationen Hypoventilation zu vermeiden, wurden die Luftwege mittels Esmarch-Handgriff oder, falls klinisch notwendig, mittels Guedel-Tubus freigehalten. Sollten Ventilationsschwierigkeiten andauern, wurde eine Larynxmaske platziert, was in einigen Fällen nötig wurde. Während der Narkosen atmeten alle Probanden spontan. Die end-tidale CO₂-Konzentration wurde konstant gehalten. Falls nötig, wurde manuell assistiert beatmet. Alle Messungen unter Anästhetikum wurden unter den Bedingungen eines Fließgleichgewichts durchgeführt. Bevor die Narkosemessungen begannen, wurden die end-tidale Sevoflurankonzentration bzw. die TCI-Zielkonzentration für Propofol für wenigstens 30 min. auf einer Konzentrationsstufe konstant gehalten, die durch Dixons up-down-Methode (Dixon, 1965) vorherbestimmt war. Die initiale Zielkonzentration der ersten Probandenmessung lag bei 4,5 µg/ml für Propofol und 1,6 Vol% für Sevofluran, weil von der Literatur her anzunehmen war, dass diese Konzentrationen im Bereich der MAC bzw. der Cp₅₀ liegen (Katoh and Ikeda, 1998;Stuart et al., 2000). In Abhängigkeit der Reaktion des vorhergehenden Probanden der vorhergehenden Messung mit gleichem Anästhetikum auf einen schmerzhaften tetanischen Reiz von 30 Sekunden (80 mA, 50 Hz) am Nervus ulnaris des ipsilateralen Unterarms, wurde die Zielkonzentration für die nächste Messung um 0,2 Vol% für Sevofluran bzw. um 0,75 mg/l (1,5 mg/l bei den ersten beiden Probanden) erhöht bzw. erniedrigt. Erfolgte auf den tetanischen Reiz hin eine motorische Abwehrreaktion, wurde die nächste Messung mit einer um 0,75 µg/ml höheren Konzentration für Propofol bzw. 0,2 Vol% höheren Konzentration für Sevofluran durchgeführt. Gab es keine Reaktion auf diesen Schmerzreiz, wurde die Zielkonzentration für den nächsten Probanden entsprechend gesenkt. Der tetanische Reiz wurde etwa zwei Stunden nach Narkoseeinleitung, nachdem alle Reflexmessungen durchgeführt waren, mit einem Relaxometer appliziert. Nur Massenbewegungen des Kopfes und der Extremitäten, den stimulierten Arm eingeschlossen, wurden als positive Reaktion bewertet. Das Ziel dieser up-and-down Methode bestand darin, die mittlere effektive Propofolkonzentration (Cp₅₀) bzw.

die minimale alveoläre Sevoflurankonzentration (MAC), bei der die motorische Abwehrbewegung bezogen auf den tetanischen Reiz von 50% der Probanden unterdrückt wurde, zu erreichen.

Der Verlauf der Propofoldosierung wurde von der TCI Steuersoftware dokumentiert und gespeichert. Die end-tidalen Sevoflurankonzentrationen wurde über einen Überwachungsmonitor (Datex Ohmeda, GE Healthcare, Chalfont St. Giles, UK) an die ss collect Software eines angeschlossenen Notebooks übertragen und dort aufgezeichnet.

Direkt nach der tetanischen Stimulation wurde eine Blutprobe aus einer peripheren Unterarmvene der Seite, die der Propofol-Infusion gegenüber liegend war, genommen. Die Blutprobe wurde bei 5°C gelagert, bis sie innerhalb von 2 Stunden zentrifugiert wurde. Nach der Auftrennung wurden die Plasmaproben bei -18°C eingelagert, bis sie innerhalb von 12 Wochen analog zu der von Pavan et al. beschriebenen Methode (Pavan et al., 1992) analysiert wurden. Die Proben wurden mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) mit dem Eluent Acetonitril getrennt und über einen 219nm Fluoreszenzdetektor (LC-6A, SPDM10avp, und RP-8rc; Shimadzu, Kyoto, Japan) analysiert. Für jede Blutprobencharge wurde eine Standardkurve berechnet, indem reines Propofol zu Propofol freiem Plasma gegeben wurde, bis Konzentrationen von 0, 0,1, 0,25, 1,0, 2,5 und 10,0 mg/l erreicht waren.

2.2.4 Probandennachsorge

Während der Aufwachphase wurden die Probanden kontinuierlich überwacht.

Gemäß den Leitlinien für ambulante Narkosen wurden die Probanden zwei Stunden nach der Narkose von Begleitpersonen nach Hause gebracht und darauf hingewiesen für 24 Stunden keine Verträge abzuschließen, Alkohol bzw. andere Sedativa einzunehmen oder aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen. Am selben Abend oder am Folgetag wurden die Probanden noch mal telefonisch kontaktiert, um sie nach ihrem Befinden zu befragen.

2.3 Elektrophysiologie

2.3.1 H-Reflex

Zum Evozieren des H-Reflexes war der Proband in Knie zu 120° und Hüfte zu 130° flektiert. Der Nervus tibialis des rechten Beins wurde in der Fossa poplitea durch den Digitimer DS7A (Digitimer Ltd., Welwyn Garden City, UK) mit einem Rechteckimpuls von einer

Millisekunde Dauer stimuliert. Dafür wurde als Kathode eine vergoldete Halbkugelelektrode mit einem Durchmesser von 7,5 mm in der Kniekehle oberhalb des Nervus tibialis platziert und nach Aufsuchen des optimalen Stimulationspunktes mit einem Gurt fixiert. Die Anode bestand aus einer Ag/AgCl-Elektrode (Medicotest “blue point”, Istrykke, Denmark). Sie wurde proximal der Patella positioniert. Zwei Ag/AgCl-Ableitelektroden wurden im Abstand von 2 cm oberhalb des Musculus soleus und der Achillessehne positioniert. Das abgeleitete Elektromyogramm wurde durch den Neuropack four mini (Nihon Kohden Corporation, Tokio, Japan) zwischen 1 kHz und 5 Hz gefiltert und 500-fach verstärkt. Anschließend wurden die Signale mit einer Samplerate von 5000 Hz digitalisiert (Mikro 1401 mk II; CED, Cambridge, England) und auf einer Festplatte zur weiteren Untersuchung gespeichert. Unter Verwendung von signal 3.01 (CED, Cambridge, England) erfolgte die online-Ausmessung der peak-to-peak Amplituden von H-Reflex und M-Wellen. In Vorbereitung der Elektrodenpositionierung wurden die Elektroden mit Leitpaste versehen und die betreffenden Hautstellen rasiert, entfettet und aufgeraut. Um die empfindlich eingestellte Position der Stimulationselektrode im Laufe der Messung nicht durch Spontanbewegungen des Probanden und damit die Messung des H-Reflexes zu gefährden, wurde dem Probanden eine Orthese zur Stabilisierung und relativen Immobilisierung des Beins im Kniegelenk und die Sicherung der Stimulationselektrode in der Kniekehle angelegt. Abbildung 2 skizziert den Messaufbau und den Reflexbogen.

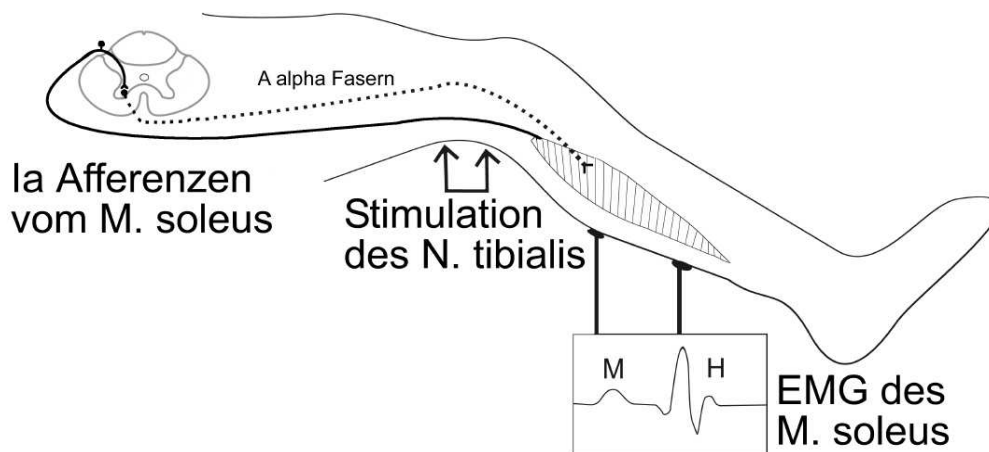


Abbildung 2: Messaufbau und Reflexbogen des H-Reflexes. Die Stimulationselektrode ist in der Kniekehle über dem N. tibialis platziert. Die EMG-Ableitung erfolgt über dem M. soleus. Einstellung der Beine mit 120° Flexion im Hüftgelenk und 130° Flexion im Kniegelenk. Stimulation der Ia-Muskelspindelafferenzen des M. soleus im N. tibialis führt zur Rekrutierung von α -Motoneuronen mit dem Ergebnis der H-Welle im EMG. Bei höherer Stimulation werden direkt α -Motoaxone erregt, was sich in der M-Welle ausdrückt.

2.3.2 H-Reflex Recruitment

Der Einfluss der Anästhetika auf die motoneuronale Erregbarkeit wurde über die Messung von H-Reflex Recruitment-Kurven wach und unter Narkose ermittelt. Da die Höhe der Unterdrückung von der Stimulationsstärke abhängig sein könnte, wurden komplette Recruitment-Kurven erstellt. Ausgehend von der Stimulation des H-Reflexes unterhalb seiner Schwelle erfolgten alle zwölf Sekunden die Stimulation des H-Reflexes mit steigenden Stromstärken bis schließlich die maximale Reflexantwort des H-Reflexes erreicht war und die steigende M-Welle den H-Reflex zunehmend auslöschte. Der Punkt der maximalen H-Reflex-Amplitude fällt in der Regel mit dem Beginn der M-Antwort zusammen, die der direkten Erregung höherschwelliger motorischer Axone entspricht (Abbildung 3).

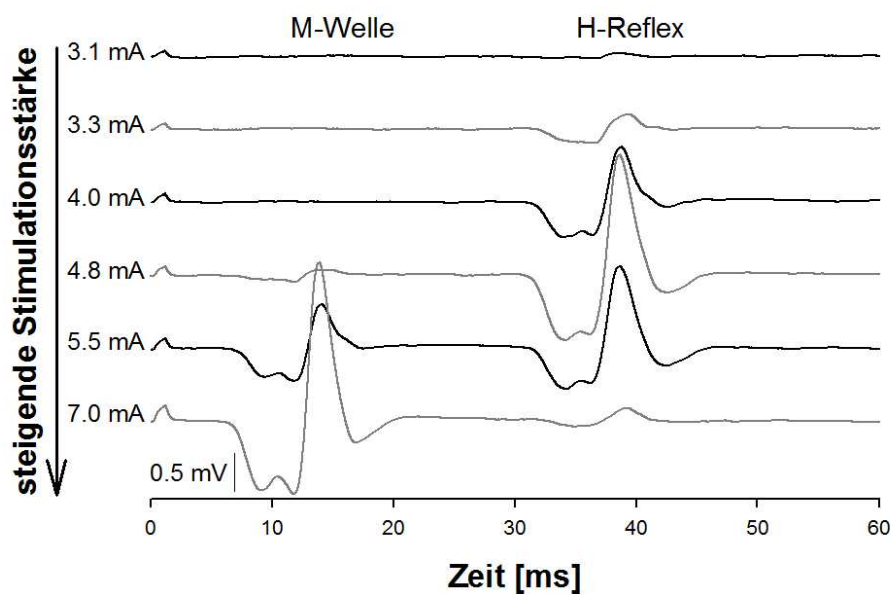


Abbildung 3: Aufzeichnung von Messspuren des H-Reflexes und der M-Welle bei verschiedenen Stimulationsstromstärken. Die H-Reflex Amplitude steigt bis zum Beginn der M-Welle, worauf sie sich wegen antidromer Auslöschung auf den 1α -Fasern bis zur Auslöschung verringert. Die M-Welle ist Folge direkter Stimulation der motoneuronalen 1α -Fasern, die den Musculus soleus innervieren.

Jede Kontroll- bzw. Narkosemessung beinhaltete das Erstellen von wenigstens drei Recruitment-Kurven. Vor und nach jeder H-Reflex-Recruitment-Messung wurde die maximale Muskelantwort (M-Welle, M_{\max}) gemessen, um anschließend die H-Reflex-

Amplituden auf die maximale Muskelantwort normieren zu können (H/M_{\max}). Dafür wurde ein einzelner supramaximaler Stimulationsreiz von über 60 mA verabreicht. Diese Normierung wurde vorgenommen, um die Recruitment-Kurven des Wachzustandes besser mit denen des Narkosestadiums vergleichen zu können und die Einflüsse interindividueller Variabilität zu senken (Abbildung 4).

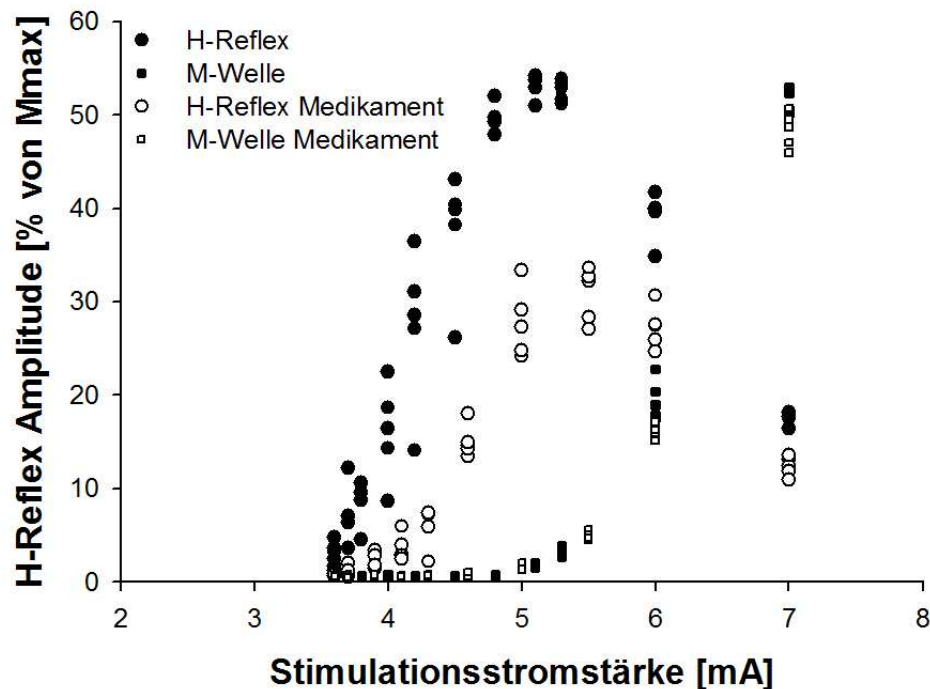


Abbildung 4: Exemplarische H-Reflex Recruitment-Kurven unter Kontrollbedingungen und Sevofluran-Narkose (Proband D, 1,4 Vol%). Die Amplituden von H-Reflex und M-Welle sind gegen die Stimulationsstromstärken aufgetragen. Zur Mittelwertbildung wurden mindestens drei Messungen bei jeder Stimulationsstromstärke durchgeführt. Nur die H-Reflex Amplituden, deren Mittelwert über alle drei Messdurchgänge die maximale mittlere H-Reflex Amplitude ergab, wurden in die statistische Analyse einbezogen.

Die Stimulusstromstärke wurde auf die Erregungsschwelle der M-Welle (Motorthreshold) normiert. Die M-Wellen-Schwelle war als der niedrigste Stimulus, der eine Amplitude im Zeitfenster für die M-Welle (5-30 ms post Stimulus) produziert, die sich signifikant vom statischen Rauschen unterscheidet, definiert. Nach der Normierung der Recruitment-Kurven für jeden einzelnen Probanden wurde eine mittlere Recruitment-Kurve aller Probanden erstellt, indem die Amplitude des H-Reflexes als eine Funktion der Stimulationsstärke dargestellt und

eine lineare Progression zwischen jeweils zwei gemessenen Punkten vorausgesetzt wurde. Die statistische Analyse basiert auf dem mittleren Verhältnis von H_{\max} und M_{\max} , welches der am Häufigsten genutzte Parameter für motorische Erregbarkeit darstellt (Funase et al., 1994). Dabei bezeichnet H_{\max} den höchsten Mittelwert, der in drei Durchgängen ermittelten H-Reflex Amplituden, bei einer bestimmten Stimulationsstromstärke.

2.3.3 RIII-Reflex

Der RIII-Reflex wurde am linken Bein abgeleitet. Dafür wurde der Nervus suralis am Malleolus lateralis des linken Fußes über eine retromalleolär und eine ca. 3 cm entfernt submalleolär platzierte Oberflächenelektrode mit einer Serie von fünf Rechteckimpulsen zu je einer Millisekunde Dauer und einem Abstand von vier Millisekunden bei 200Hz stimuliert (Digitimer DS7A, Digitimer Ltd., Welwyn Garden City, UK). Diese Stimulation von 5 Reizen wird als singuläres Stechen wahrgenommen und wird deshalb im Folgenden als Einzelstimulus bezeichnet. Die Ableitung erfolgte vom ipsilateralen Caput brevis musculi bicipitis femoris. Dafür wurden zwei Oberflächenelektroden angebracht, von denen die distale Elektrode am Muskel-Sehnen-Übergang und die proximale Elektrode etwa sieben Zentimeter weiter proximal auf den Muskelbauch platziert wurde. Eine oberflächliche Erdungselektrode wurde prätibial angeklebt. Den Messaufbau für den RIII-Reflex zeigt Abbildung 5.

Zur Aufzeichnung des RIII-Reflexes wurde der Verstärker Neuropack four mini (Nihon Kohden Corporation, Tokio, Japan) verwendet. Die eingehenden Signale wurden mit einem Tiefpassfilter (1kHz) und einem Hochpassfilter (5 Hz) gefiltert und 200-fach verstärkt. Anschließend erfolgte die Digitalisierung mit dem Analog-Digitalwandler (Mikro 1401 mk II; CED Ltd., Cambridge, England) bei einer Samplerate von 5000 Hz und die Weiterleitung an ein Notebook, wo die peak-to-peak Amplitude der Flexionsreflexantwort mit Hilfe der signal Software (signal 3.01; CED Ltd. Cambridge, England) im Bereich von 90 ms bis 180 ms nach Stimulation als RIII-Reflex ausgemessen wurde. Dieses Messfenster vermeidet Verfälschungen durch taktile monosynaptische Antworten, die β -Faser vermittelt zwischen 50 – 70 ms auftreten und durch Artefakte, die durch späte unfreiwillige Bewegungen etwa 250 ms nach Stimulus zu beobachten sind.

Um den Hautwiderstand zu senken wurden alle Elektroden vor der Anbringung mit Elektrodenleitpaste (GE Medical Systems, Freiburg, Deutschland), die betreffenden Hautstellen rasiert und mit Abrasionspapier (3M Health Care, Neuss, Deutschland) entfettet und aufgeraut.

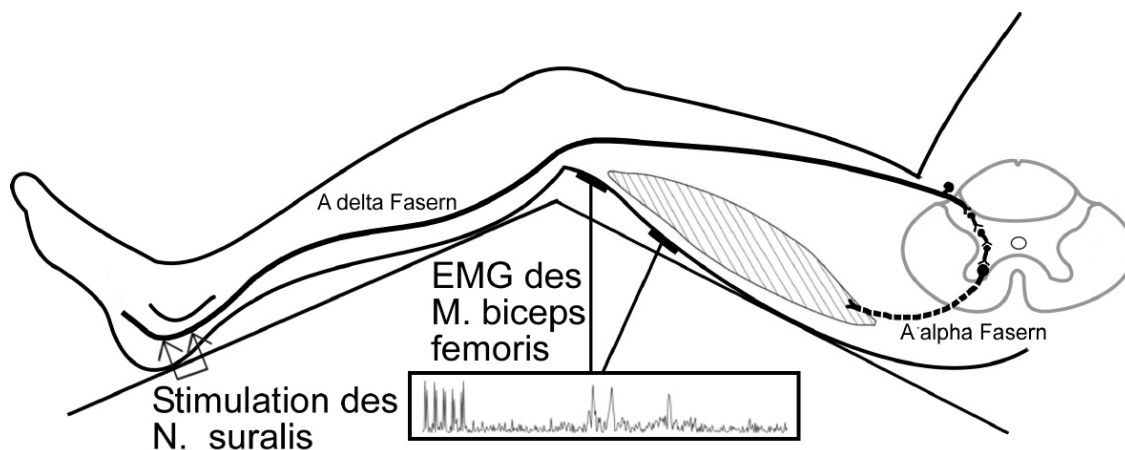


Abbildung 5: Messaufbau und Verschaltungsskizze des RIII-Reflexes. Transkutane elektrische Stimulation des N. suralis. Die EMG-Ableitung des M. biceps femoris macht die motorische Reaktion auf den Schmerzreiz sichtbar. Die Stimulation von A δ -Fasern führt über die polysynaptische Umschaltung im Vorder- und Hinterhorn des Rückenmarks zur Aktivierung von α -Motoneuronen, und damit zur motorischen Rückzugsreaktion mittels Flexion im Kniegelenk.

2.3.4 RIII Recruitment

Über das Erstellen von RIII-Recruitment-Kurven wurde die Erregbarkeit des am RIII-Reflex beteiligten Neuronenpools in Abhängigkeit von der Stimulationsstromstärke dargestellt. Dafür wurde zuerst die Schwelle des RIII-Reflexes mittels unter-schwelliger steigender Stimulationsstromstärke aufgesucht. Sobald die Stimulationsstromstärke hoch genug für die Auslösung eines RIII-Reflexes war, galt die Schwelle als erreicht, wenn der RIII-Reflex bei gegebener Stromstärke fünf Mal in Folge evozierbar war. Anschließend wurde bei der Stimulationsstromstärke, die gerade noch im unter-schweligen Bereich des RIII-Reflexes lag, mit der Recruitment-Kurve begonnen. Im Abstand von zwölf Sekunden erfolgten nun solange die Stimulationen bei um jeweils 2 mA steigenden Stimulationstärken, bis der reizstromabhängige RIII-Amplitudenanstieg in einem Plateau sistierte (Willer et al., 1984b) (Abbildung 6).

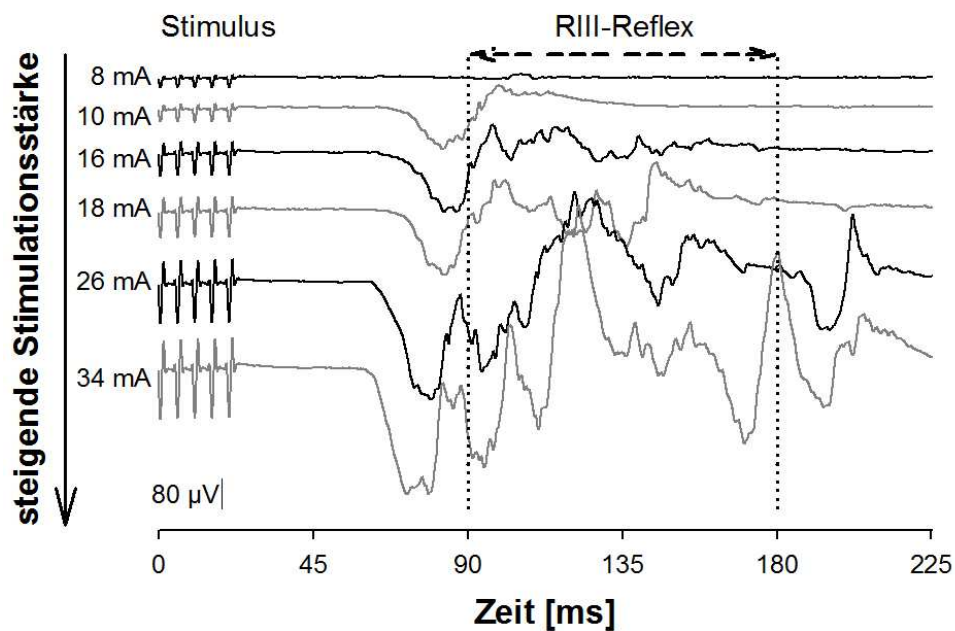


Abbildung 6: Messspuren des A δ -Faser vermittelten RIII-Reflexes bei verschiedenen Stimulationsstromstärken. Die EMG Reflexamplituden im Zeitfenster von 90 – 180 ms nach Stimulus wurden analysiert. Die EMG-Aktivität vor dem Messfenster stellt die RII-Komponente des NFR dar, die durch schneller leitende β -Fasern vermittelt ist.

Auch hier wurden jeweils mindesten drei Recruitment-Kurven in der Kontroll- und der Narkosemessung aufgezeichnet (Abbildung 7). Zwischen den Messungen der Recruitment-Kurven waren zweiminütige Pausen festgelegt, die der Erholung des Probanden und damit der Verhinderung von Habituations- oder Stresseffekten auf die RIII-Antwort dienten. Die Wirkung der Medikamente auf den RIII-Reflex bei unterschiedlichen Stimulationsstärken für beide Zustände (Narkose und Wachheit) wurde in Form einer gemittelten Kurve für alle Probanden unter der Annahme linearer Progression zwischen zwei Punkten sichtbar gemacht. Der statistischen Auswertung liegen die gemittelten RIII-Reflex Amplituden zu Grunde, die bei den fünf höchsten Stimulationsströmen während der Kontrollmessungen im Wachzustand aufgezeichnet wurden. Diese Punkte befanden sich im Plateau des RIII-Reflexes. Der gebildete Mittelwert wurde schließlich mit den gemittelten RIII-Reflex Amplituden bei den gleichen Stimulationsstärken unter Medikamentengabe verglichen.

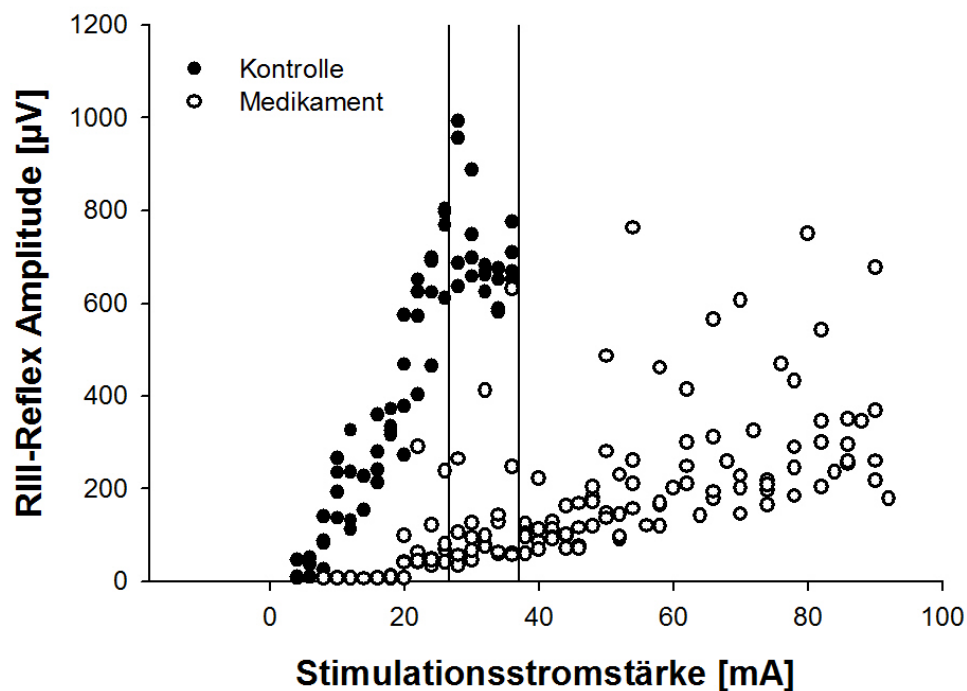


Abbildung 7: Exemplarische RIII-Reflex Recruitment-Kurve während Kontrollbedingungen und Propofolnarkose (Proband M, 3 µg/ml). Die resultierenden RIII-Reflex Amplituden sind gegen ihre Stimulationsströme aufgetragen. Der steigende Stimulationsstrom oberhalb der RIII-Reflex Schwelle führt zu einem linearen Anstieg der Reflexamplitude bis ein Plateau erreicht ist, bei dem trotz steigender Stimulationsstromstärke kein weiterer Amplitudenanstieg erfolgt. Es wurden mindestens drei Recruitment-Kurven pro Zustand (Kontrolle und Narkose) erstellt. Nur die RIII-Reflex Amplituden, die während der höchsten 5 Stimulationen unter Kontrollbedingungen aufgezeichnet wurden, gingen in die statistische Analyse ein. Sie wurden mit den unter Narkose evozierten Reflexantworten korrespondierender Stimulationsstromstärken verglichen. Dieser Bereich ist durch vertikale Linien eingezeichnet.

2.3.5 Mehrfachstimulation des RIII-Reflexes

Zur Mehrfachstimulation des RIII-Reflexes blieben Stimulations- und Ableitort unverändert. Wegen der hohen Schmerzintensität dieses Protokolls erfolgte die Mehrfachstimulation nur unter Narkose. Anstelle des Einzelimpulses wurden 5 Einzelstimuli bestehend aus Rechteckimpulsen mit einer Frequenz von 2 Hz appliziert (Abbildung 8). Es ist bekannt, dass dieses Stimulationsparadigma mit nur 5 Einzelstimuli genügt, um zu einer maximalen

Erhöhung des RIII-Reflexes (wind-up) zu führen, und auch zusätzliche Einzelstimuli keine weitere Steigerung verursachen (Arendt-Nielsen et al., 1994).

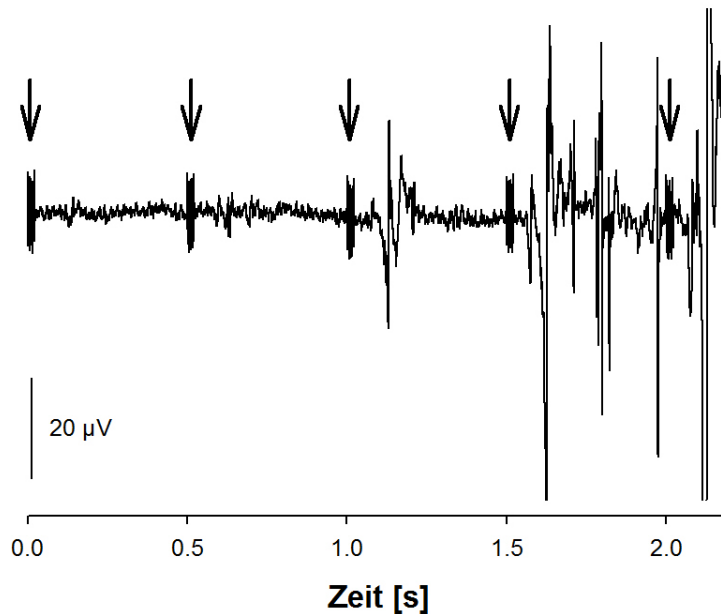


Abbildung 8: Mehrfachstimulation des RIII-Reflexes. Dargestellt ist die zeitliche Summation des RIII-Reflexes infolge repetitiver Stimulation des Nervus suralis. Die Pfeile zeigen die Stimulationen. Die EMG Antworten im Intervall von 90 bis 180 ms nach Stimulus wurden analysiert. In der exemplarischen Messspur ist die RIII Antwort, die dem ersten Reiz folgt, noch unterhalb der Schwelle. Der Effekt der zeitlichen Summation zeigt sich in der deutlich überschwelligen RIII-Reflex Antwort ab dem dritten Stimulus. Der wind-up Quotient wurde aus der maximalen RIII-Antwort des dritten, vierten oder fünften Stimulus und der RIII-Antwort nach dem ersten Stimulus gebildet, wenn diese oberhalb der RIII-Reflex Schwelle lag.

Anders als beim H- und RIII-Reflex-Recruitment wurde die Recruitment-Kurve der Mehrfachstimulation mit einem Interstimulusintervall von 36 Sekunden aufgezeichnet, um Habituationseffekte zu vermeiden und den Schmerz-Stress so minimal wie möglich zu halten. Der Stimulationsstrom wurde solange um 2-4 mA erhöht, bis trotz steigender Stromstärke kein weiteres Ansteigen der RIII-Reflex Amplitude nach dem fünften Stimulus zu verzeichnen war. Für die maximalen RIII-Reflex Antworten, die dem dritten, vierten und fünften Stimulus folgten wurden Recruitment-Kurven erstellt, aus denen eine mittlere Recruitment-Kurve für alle Individuen errechnet wurde. Zur Bestimmung des zeitlichen Summations-Effektes wurde die wind-up ratio, das Verhältnis aus maximaler RIII-Reflex

Amplitude nach dem dritten, vierten oder fünften Stimulus und der Amplitude des ersten Stimulus, gebildet.

Dabei wurde sichergestellt, dass die Amplitude des ersten Stimulus sich signifikant vom Grundrauschen unterschied. Die statistische Auswertung erfolgte auf Grundlage der gemittelten wind-up ratios bzw. Maximalamplituden aus dem Bereich des Plateaus der Recruitment-Kurve der RIII-Reflex Amplitudenmaxima.

2.4 Auswertung und Statistik

Die Messdaten wurden gemäß den Standards von good clinical practice und des Datenschutzbeauftragten der Charité gespeichert und archiviert. Die Datenauswertung erfolgte nach Synthese aller gemessenen Werte mittels Excel-Tabellenverarbeitungssoftware (Microsoft, Redmond, WA, USA).

Für die Auswertung der H-Reflex Messungen wurden die mittleren H_{\max}/M_{\max} Werte der Messungen unter Kontroll- und Narkosebedingungen beider Medikamente verglichen. Die mittleren RIII-Reflex Amplituden der höchsten fünf Stimulationsstromstärken wurden ebenfalls verglichen. Dafür kam die statistische Testung mittels Varianzanalyse für verbundene Stichproben (repeated measures ANOVA) zur Anwendung. Zur Vermeidung des Problems des steigenden α -Fehlers bei mehrfachen Tests erfolgte die Korrektur mittels Bonferroni's multiple comparison Test. Der Vergleich von Herzfrequenz, BIS und Blutdruck unter Kontrollbedingungen und unter dem Medikament folgte der gleichen Methode.

Mit einem t-Test für verbundene Stichproben wurden die bei der Mehrfachstimulation ermittelten Effekte von Propofol und Sevofluran auf die wind-up ratio verglichen.

In beiden statistischen Verfahren mussten die P Werte unter 0,05 liegen, um Signifikanz anzuzeigen.

Ein logistisches Regressionsmodell wurde benutzt, um die Cp_{50} - bzw. MAC-Werte für den Verlust der Bewegungsantwort auf den elektrischen Schmerzreiz zu bestimmen (SigmaPlot2001 für Windows 2001, Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland).

3. Ergebnisse

3.1 Probanden

13 Probanden beendeten die Studie und erhielten beide Medikamente (Tabelle 1). Einer davon, Proband (J), entwickelte nach abgeschlossener H-Reflex Messung unter Sevofluran-Gabe starken Husten, der wahrscheinlich durch die Aspiration von Speichel verursacht wurde. Die Studienmessung wurde abgebrochen, nachdem ein Propofol-Bolus nötig wurde, um den Hustenreiz zu durchbrechen und via Larynxmaske wieder eine suffiziente Beatmung zu ermöglichen. Nur die H-Reflex-Daten, nicht aber die RIII-Reflex-Messwerte dieses Probanden, konnten in die Studiauswertung und den Vergleich mit der zu einem früheren Zeitpunkt erfolgreichen Propofolmessung eingeschlossen werden. Ein vierzehnter Proband (E) verweigerte die Propofol-Narkose, nachdem er bereits mit Sevofluran gemessen wurde. Diese Absage erfolgte, als bereits der nächste Proband für Sevofluran in die Studie eingeschlossen worden war, so dass die up-and-down Methode fortgeführt wurde, als ob der Proband weiterhin an der Studie teilgenommen hätte.

3.2 Vitalparameter

Die Vitalparameter wurden kontinuierlich während der Zeitpunkte „wach“ und „Narkose“ aufgezeichnet. Dabei zeigten sich bei keiner Messung relevante Änderungen der arteriellen Sauerstoffsättigung oder der end-tidalen CO₂-Konzentration. Für Blutdruck, Herzfrequenz und BIS ergaben sich zwischen den Kontrollmessungen der beiden Gruppen im Wachzustand kein signifikanter Unterschied. Der BIS wurde von beiden Medikamenten signifikant unterdrückt, wobei für Propofol im Vergleich zu Sevofluran eine signifikant stärkere Unterdrückung beobachtet wurde (repeated measures ANOVA mit Bonferroni's multiple comparison Test $p < 0,001$). Die Herzfrequenz stieg unter Propofolgabe signifikant an ($p < 0,05$), was zu einem signifikanten Unterschied zwischen Propofol und Sevofluran führte ($p < 0,001$). Unterdessen blieb die Herzfrequenz unter Sevofluran-Narkose auf dem Niveau der Wachmessung. Beide Narkotika führten zu einer signifikanten Reduktion des nicht invasiv gemessenen Blutdrucks im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollmessungen ($p < 0,001$). Zwischen den Medikamenten gab es keinen signifikanten Unterschied in der Stärke der Blutdrucksenkung. Die Blutdruck-, Herzfrequenz- und BIS-Werte der Kontroll- und Narkosemessungen zeigt Tabelle 2.

	HF	NIBP _{mean}	BIS
Propofol Kontrolle	64.4 ± 10.7#	92.8 ± 6.7#	93.5 ± 7.6#
Sevofluran Kontrolle	62.9 ± 12.5	95.4 ± 8.4#	96.2 ± 1.8#
Propofol	70 ± 10.3*#	77.2 ± 8.3#	30.8 ± 8.7*#
Sevofluran	60.5 ± 10.9*	80 ± 5.3#	47.5 ± 5.7*#

Tabelle 2: Mittelwerte und Standardabweichung von Herzfrequenz (HF), nicht invasivem mittleren arteriellen Blutdruck (NIBP_{mean}) und Bispektralindex (BIS);* signifikanter Unterschied zwischen den Narkotika während korrespondierender Messzeitpunkte (Kontrolle und Narkose); # signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und Narkosemessung des jeweiligen Medikaments. Statistik: repeated measures ANOVA, Bonferroni's Multiple Comparison Test.

3.3 Cp₅₀ Tetanus und MAC_{Tetanus}

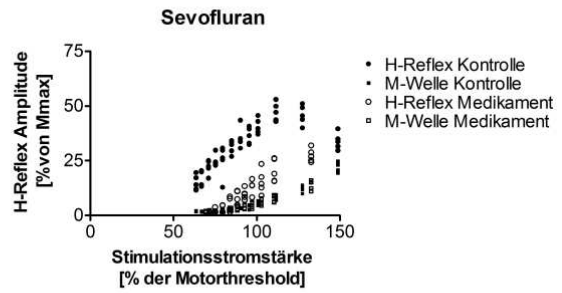
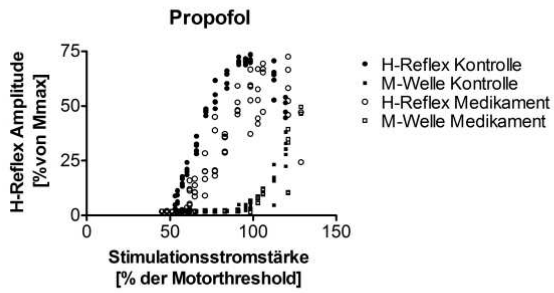
Der tetanische Reiz wurde nach Ende der Reflexmessungen bei 13 Probanden appliziert. Es kam unter Sevofluran-Narkose bei 7 unter Propofol-Narkose bei 5 Probanden zu einer motorischen Abwehrreaktion. Tabelle 1 zeigt die Konzentrationen von Sevofluran und Propofol, unter denen die jeweiligen Probanden positiv (+) oder negativ (-) auf den tetanischen Reiz reagierten. Die berechneten Konzentrationen lagen für Sevofluran zwischen 1,2 und 1,6 Vol%, für Propofol zwischen 3 und 6 mg/l. Für die 13 Sevofluran-Messungen ergaben sich im Kontext der up-and-down Methodik 7 Überkreuzpaarungen. Der Median der Messungen lag bei 1,4 Vol%. Unter den gewählten Propofolkonzentrationen kam es bei 13 Messungen ebenfalls zu 7 Überkreuzpaarungen. Der Median der Propofolkonzentration lag bei 4,5 mg/l. Mit Hilfe einer logistischen Regression errechneten sich ein MAC_{Tetanus} von 1,42 ± 0,20 Vol% für Sevofluran und für Propofol ein Cp₅₀ Tetanus von 4,10 ± 0,83 µg/ml (Plasma Konzentration).

3.4 H-Reflex

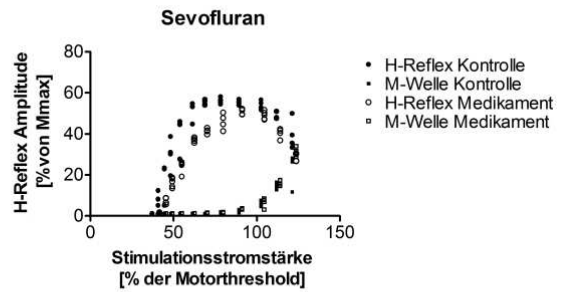
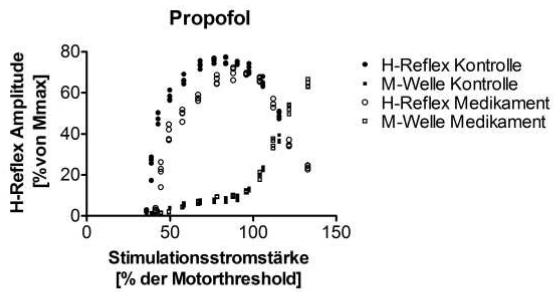
Die H-Reflex Recruitment-Messungen konnten bei 13 Probanden erfolgreich durchgeführt werden. Dabei zeigte sich bei steigenden Stimulationsstromstärken eine steigende H-Reflex

Amplitude. War die Schwelle der M-Welle, die aus der direkten Stimulation der 1α -Fasern resultiert, erreicht, führte die weitere Steigerung des Stimulationsstroms zur Erhöhung der M-Wellen Amplitude und über antidrome Auslöschung zum sukzessiven Verschwinden der H-Reflex-Antwort. Abbildung 9.A-D zeigt die Recruitment-Kurven der Probanden für die beiden Medikamente. Der Vergleich der H_{\max}/M_{\max} Quotienten zwischen Medikament und Kontrolle ergab eine mittlere Reduktion auf $87,53 \pm 14,02\%$ für Propofol und auf $66,22 \pm 17,17\%$ für Sevofluran. Diese Reduktion war nur für Sevofluran statistisch signifikant (repeated measures ANOVA mit Bonferroni's multiple comparison test $p < 0,001$). Beim Vergleich der Effekte beider Medikamente miteinander zeigte sich eine signifikant stärkere Abschwächung des H-Reflexes unter Sevofluran als unter Propofol (repeated measures ANOVA mit Bonferroni's multiple comparison test $p < 0,001$) bei nicht signifikant verschiedenen Kontrollwerten von $0,59 \pm 0,19$ für Propofol und $0,54 \pm 0,23$ für Sevofluran ($p > 0,05$). In Abbildung 10 ist der Vergleich der Mittelwerte und Standardfehler der H_{\max}/M_{\max} Quotienten dargestellt. Die gemittelte Recruitment-Kurve für die Kontroll- und Narkosemessungen aller Probanden ist in Abbildung 11 zu sehen. Sie zeigt, dass die im Vergleich zu Propofol stärkere Abschwächung der H-Reflex Amplituden unter Sevofluran nicht nur auf den Bereich der H_{\max}/M_{\max} Quotienten beschränkt ist, sondern über den ganzen aufsteigenden Teil der Kurve besteht. Auffällig ist das niedrigere Niveau der Reflexamplituden des H-Reflexes bei den Kontrollmessungen vor Sevofluran-Gabe. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant.

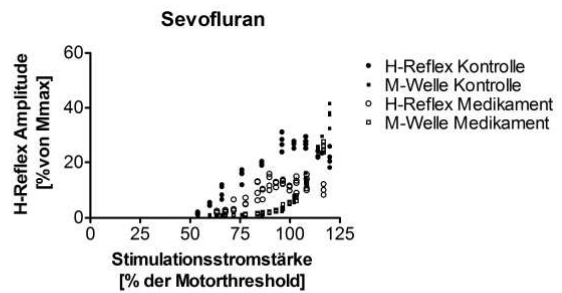
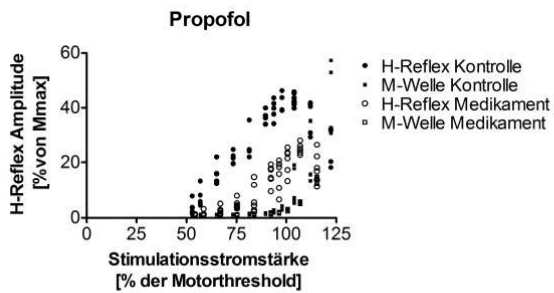
Proband A



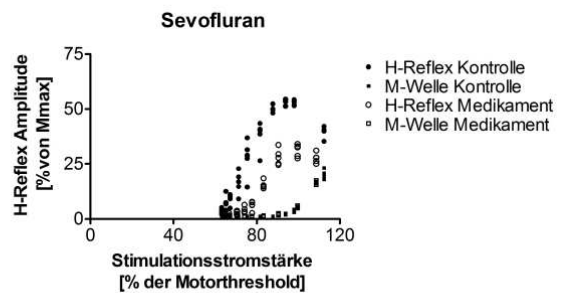
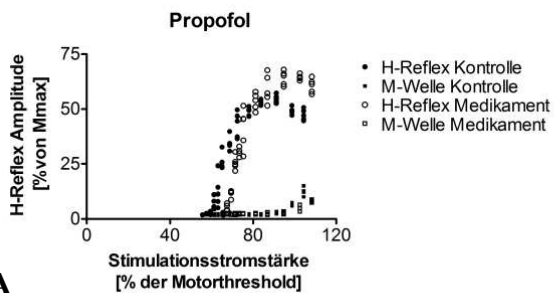
Proband B



Proband C

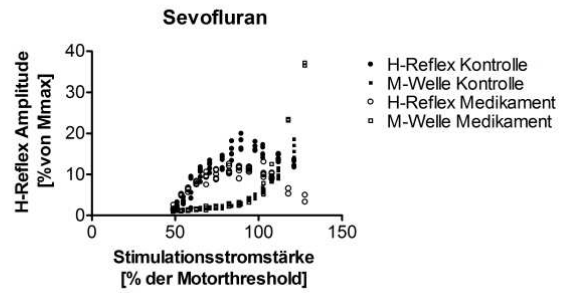
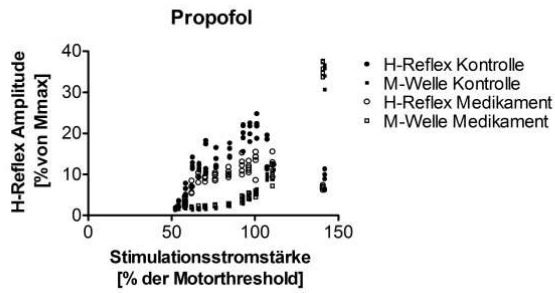


Proband D

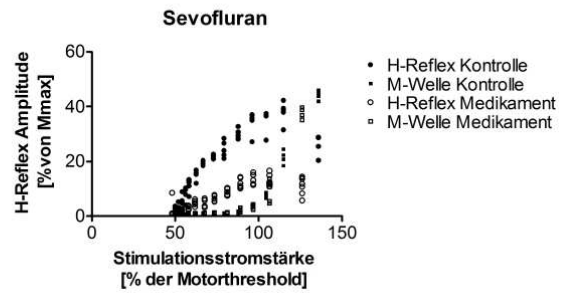
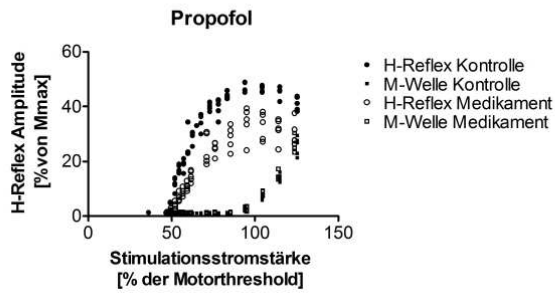


A

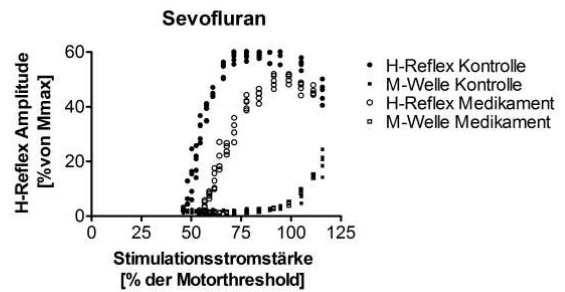
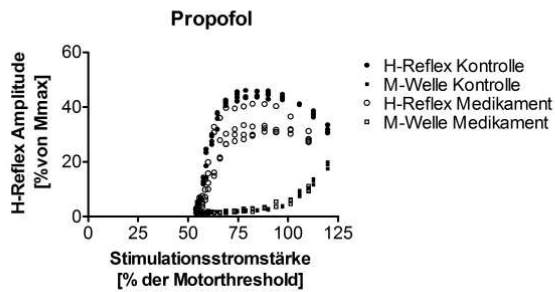
Proband F



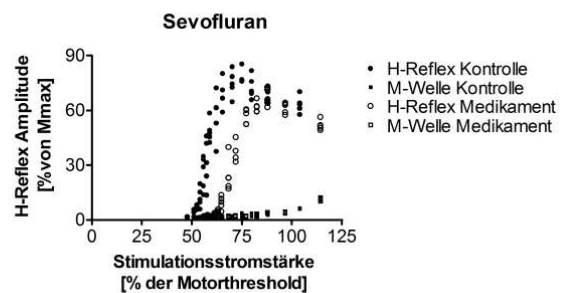
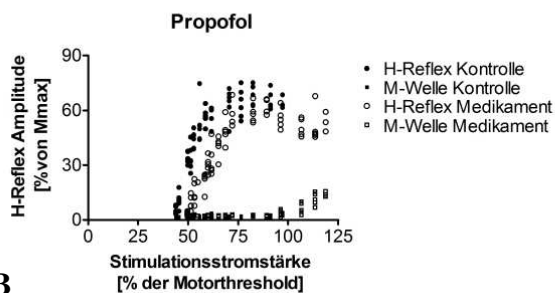
Proband G



Proband H

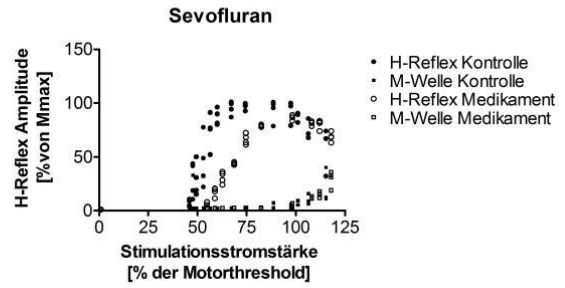
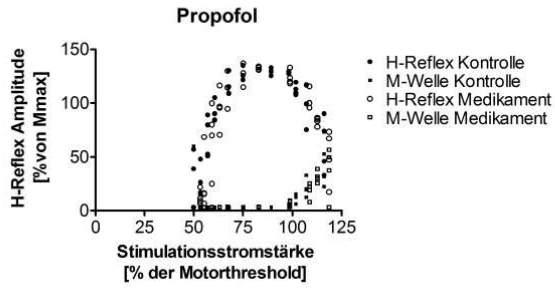


Proband I

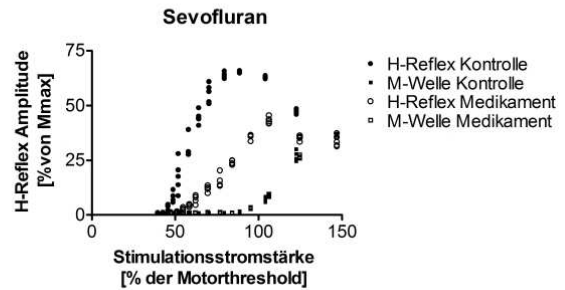
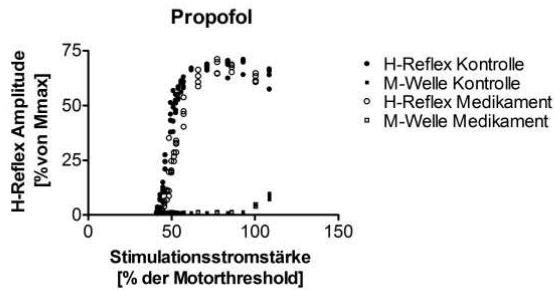


B

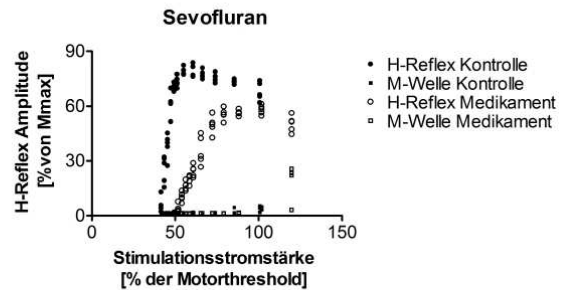
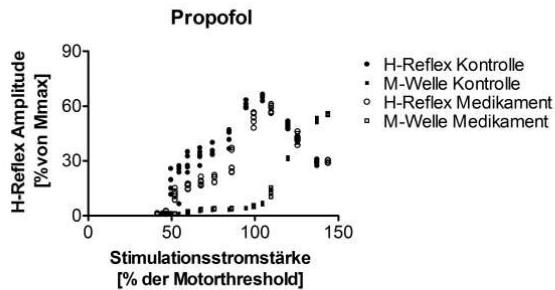
Proband J



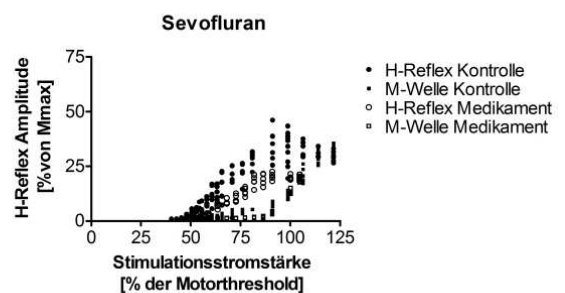
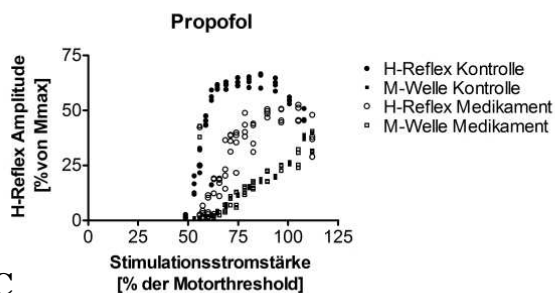
Proband K



Proband L



Proband M



C

Proband N

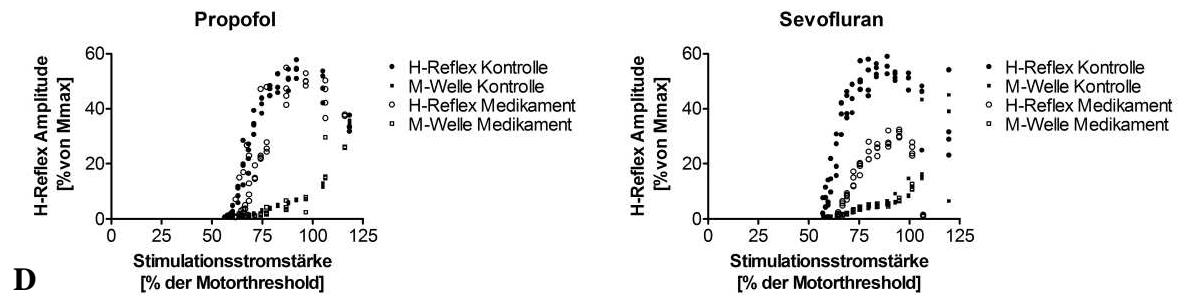


Abbildung 9: H-Reflex Recruitment-Messungen als Kontrolle und unter Narkose der Probanden A-D (A), F-I (B), J-M (C) und N (D). Die Ergebnisse der beiden Anästhetika (Propofol links, Sevofluran rechts) sind gegenübergestellt. Bei steigender Stimulationsstromstärke stieg die Amplitude des H-Reflexes bis zu einem Maximum an (H_{max}), weil die zunehmende Stimulusintensität mehr Ia-Afferenzen erregte, was zu einer stärkeren Rekrutierung von α -Motoneuronen führte. Sobald die Stimulationsstromstärke an der Motorthreshold die Schwelle für die direkte Stimulation der α -Motoaxone überschritt, erschien im EMG die M-Welle und der H-Reflex nahm als Folge antidromer Erregungsauslöschung ab.

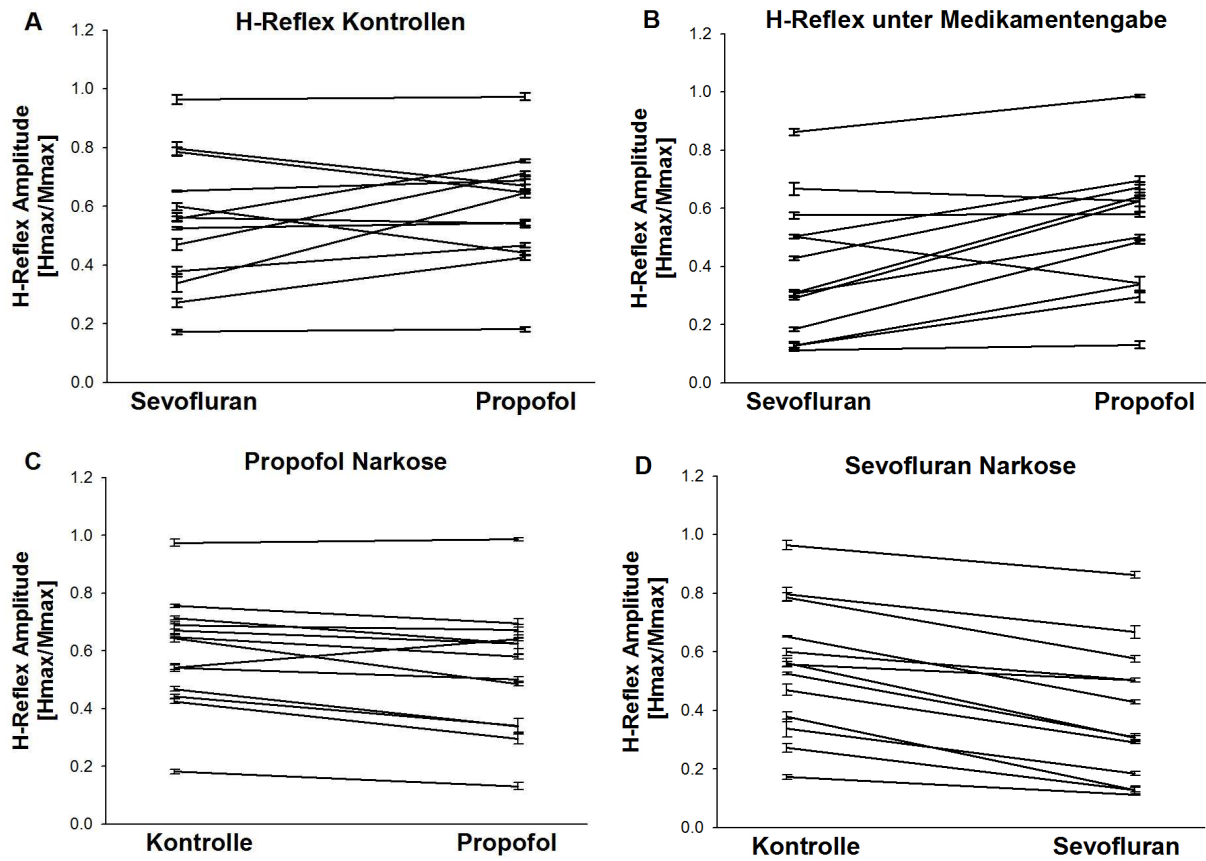


Abbildung 10: Gezeigt werden die gemittelten H_{\max}/M_{\max} Quotienten der 13 Probanden für die Kontrollmessungen (A), die Medikamentengabe (B), die Propofolnarkose (C) und die Sevoflurannarkose (D). Die Linien verbinden identische Individuen. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler.

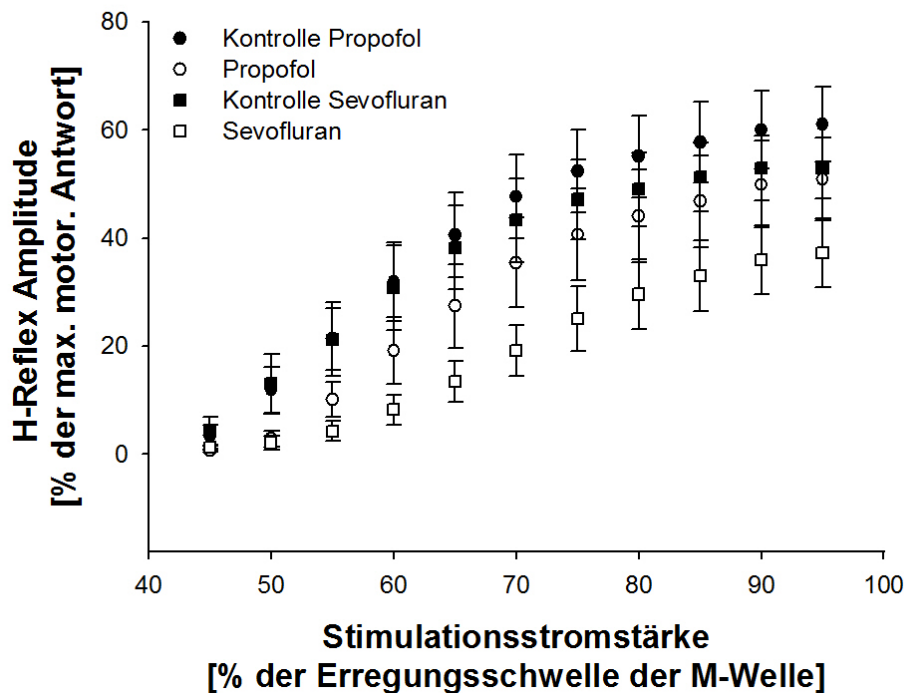


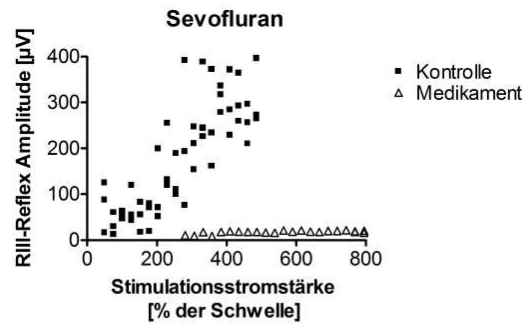
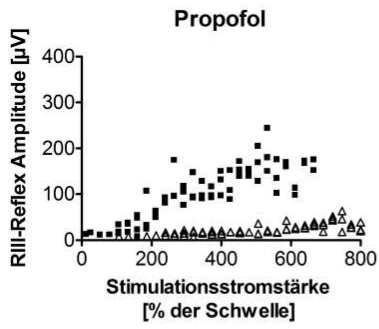
Abbildung 11: Gemittelte H-Reflex Recruitment-Kurve. Dargestellt ist der aufsteigende Teil der gemittelten H-Reflex Recruitment-Kurven für alle 13 Probanden vor und unter Medikamentengabe. Die H-Reflex Amplitude ist auf M_{\max} , die maximale motorische Antwort bei direkter Stimulation des Nervus tibialis normiert. Der Stimulationsstrom ist auf die Schwelle der M-Welle normiert. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler.

3.5 RIII-Reflex Einzelstimulation

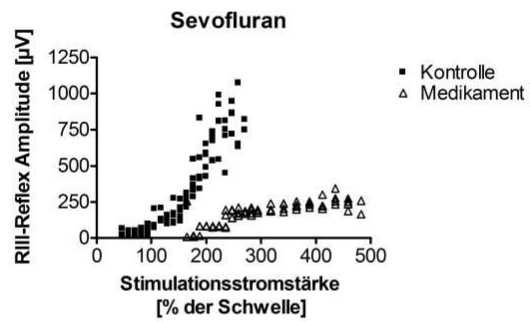
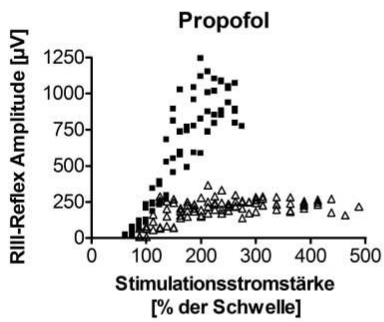
Die 12 erfolgreichen Recruitment-Messungen des RIII-Reflexes sind in der Abbildung 12 in Form von Recruitment-Kurven dargestellt. Dabei wurden die RIII Reflex Amplituden gegen die Stromstärken aufgetragen. Bei steigenden Stimulationsströmen zeigten sich zunehmende RIII-Reflex Amplituden. Der RIII-Reflex zeichnete sich durch interindividuelle und intraindividuelle Variabilität aus. So variieren die maximalen RIII-Reflex Amplituden die unter Kontrollbedingungen bei den jeweils höchsten Stromstärken gemessen wurden zwischen $1900 \mu\text{V}$ (Proband C) und $150 \mu\text{V}$ (Proband D). Ein Beispiel für die deutlich seltener beobachtete intraindividuelle Variabilität stellt Proband K dar, der bei seiner Kontrollmessung für Propofol eine maximale RIII-Reflex Amplitude von $250 \mu\text{V}$ im Rahmen der Sevofluran-Kontrolle aber Maximalamplituden von $1000 \mu\text{V}$ erreicht, wobei bei beiden Messungen bis zum 4-fachen der RIII-Schwelle stimuliert wurde. Die Mittelwerte und Standardfehler der RIII-Reflex Amplituden, die vor Medikamentengabe bei den 5 stärksten

Stimuli und während der Medikamentengabe bei den korrespondierenden Stromstärken aufgezeichnet wurden, sind in Abbildung 13 dargestellt. Die Varianzanalyse ergab für den Vergleich zwischen den Kontrollen keine signifikanten Unterschiede (repeated measures ANOVA mit Bonferroni's multiple comparison Test $p > 0,05$). Beide Medikamente unterdrücken den RIII-Reflex im Vergleich zu den Kontrollen statistisch signifikant ($p < 0,001$). Für Sevofluran zeigte sich mit einer RIII-Reflex Unterdrückung auf $19,07 \pm 10,47\%$ ein etwas stärkerer Effekt als unter Propofol-Narkose, wo eine Verringerung auf $27,31 \pm 12,07\%$ erreicht wurde. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($p > 0,05$). Bei einigen Messungen (Proband A: Sevofluran, Proband D: Propofol) führten die Medikamente annähernd zur Unterdrückung des RIII-Reflexes unter das Niveau des statischen Rauschens. Abbildung 14 stellt die aus allen Probanden gemittelte Recruitment- Kurve dar, in der die den RIII-Reflex in vergleichbarem Maße unterdrückenden Effekte beider Medikamente sichtbar werden.

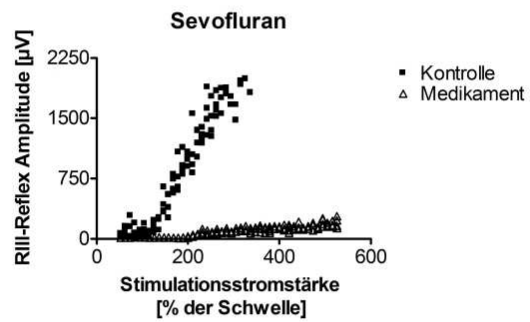
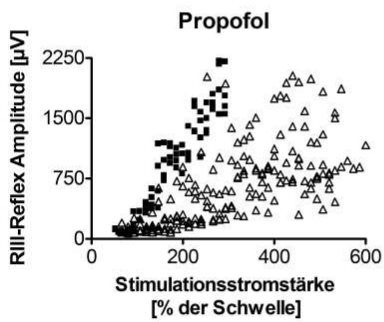
Proband A



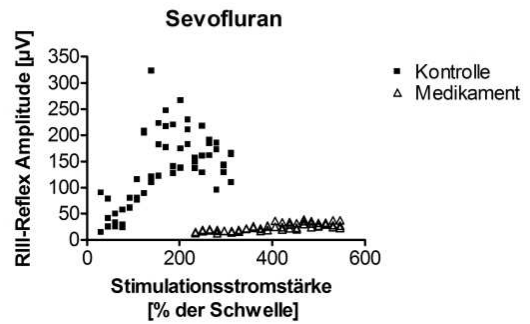
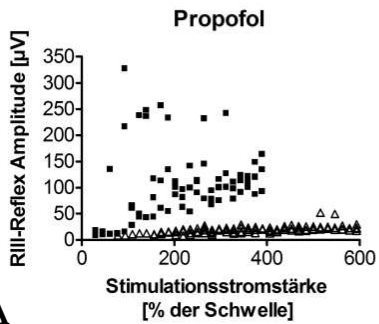
Proband B



Proband C

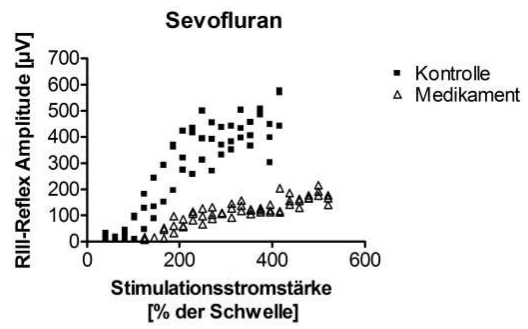
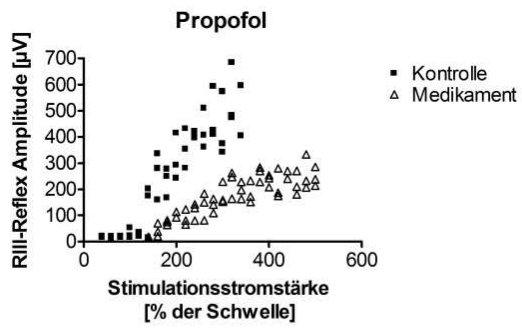


Proband D

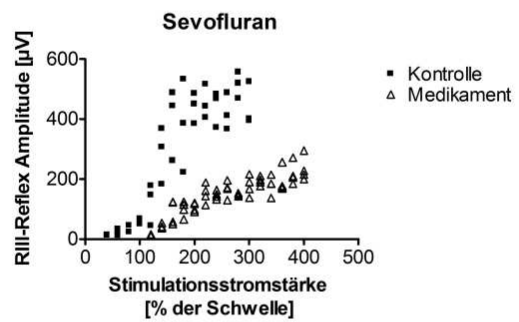
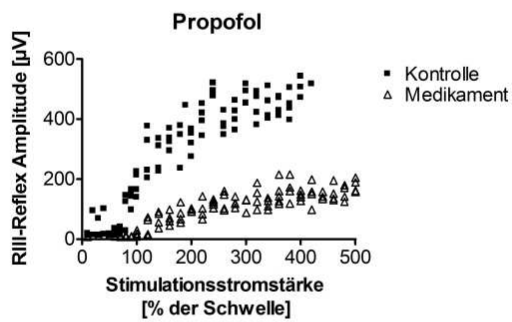


A

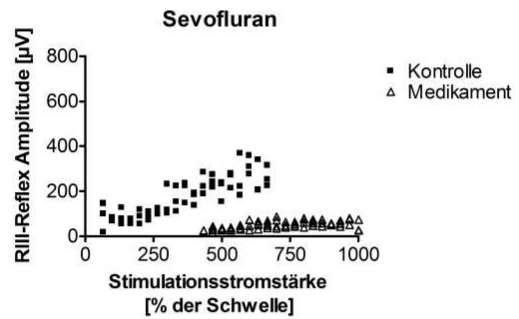
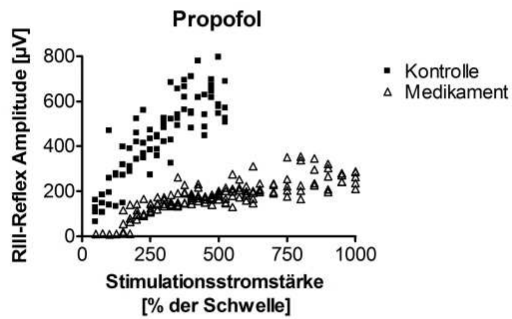
Proband F



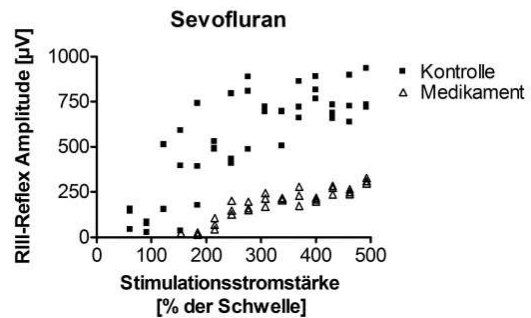
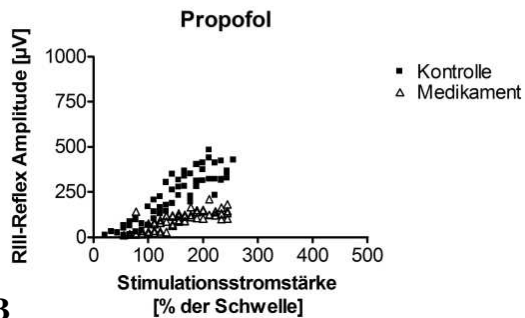
Proband G



Proband H

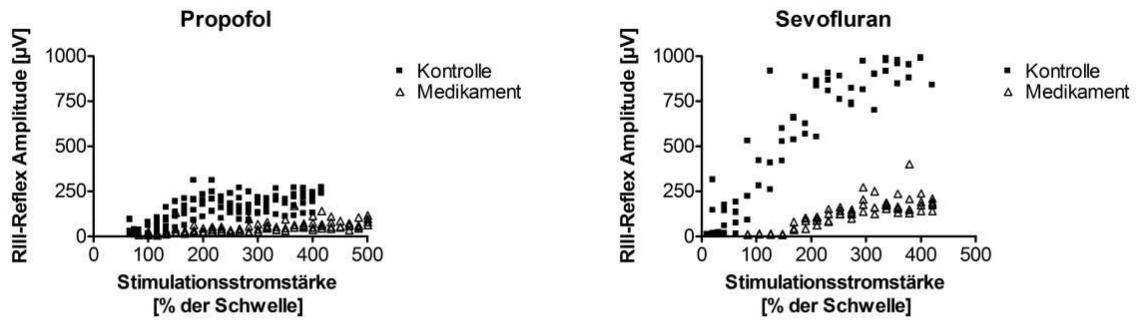


Proband I

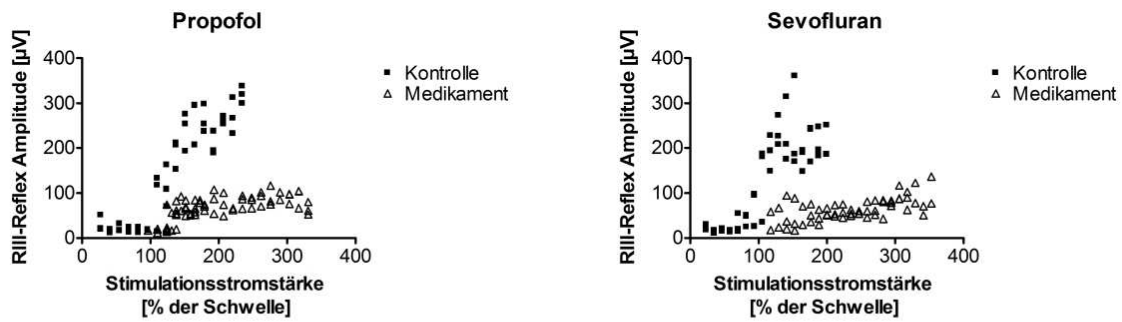


B

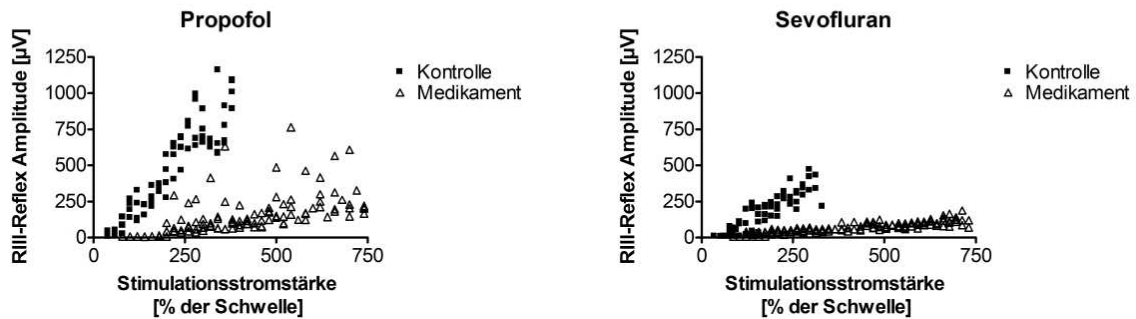
Proband K



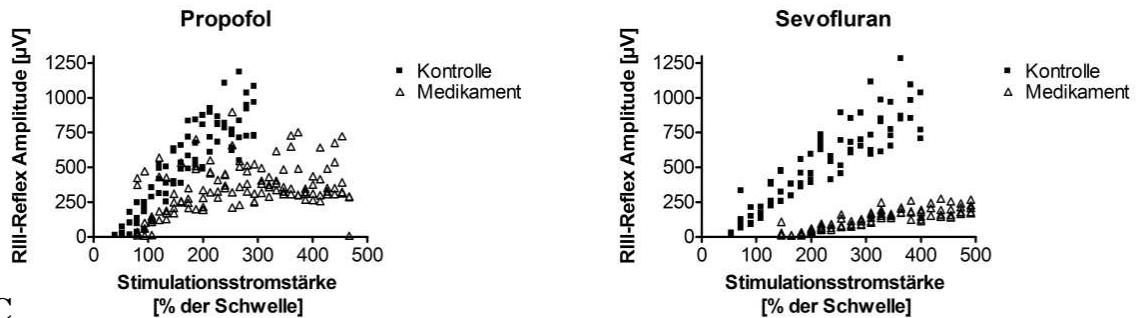
Proband L



Proband M



Proband N



C

Abbildung 12: RIII-Reflex Recruitment Messungen als Kontrolle und unter Narkose der

Probanden A-D (A), F-I (B) und K-N (C). Die Ergebnisse der beiden Anästhetika (Propofol links, Sevofluran rechts) sind gegenübergestellt.

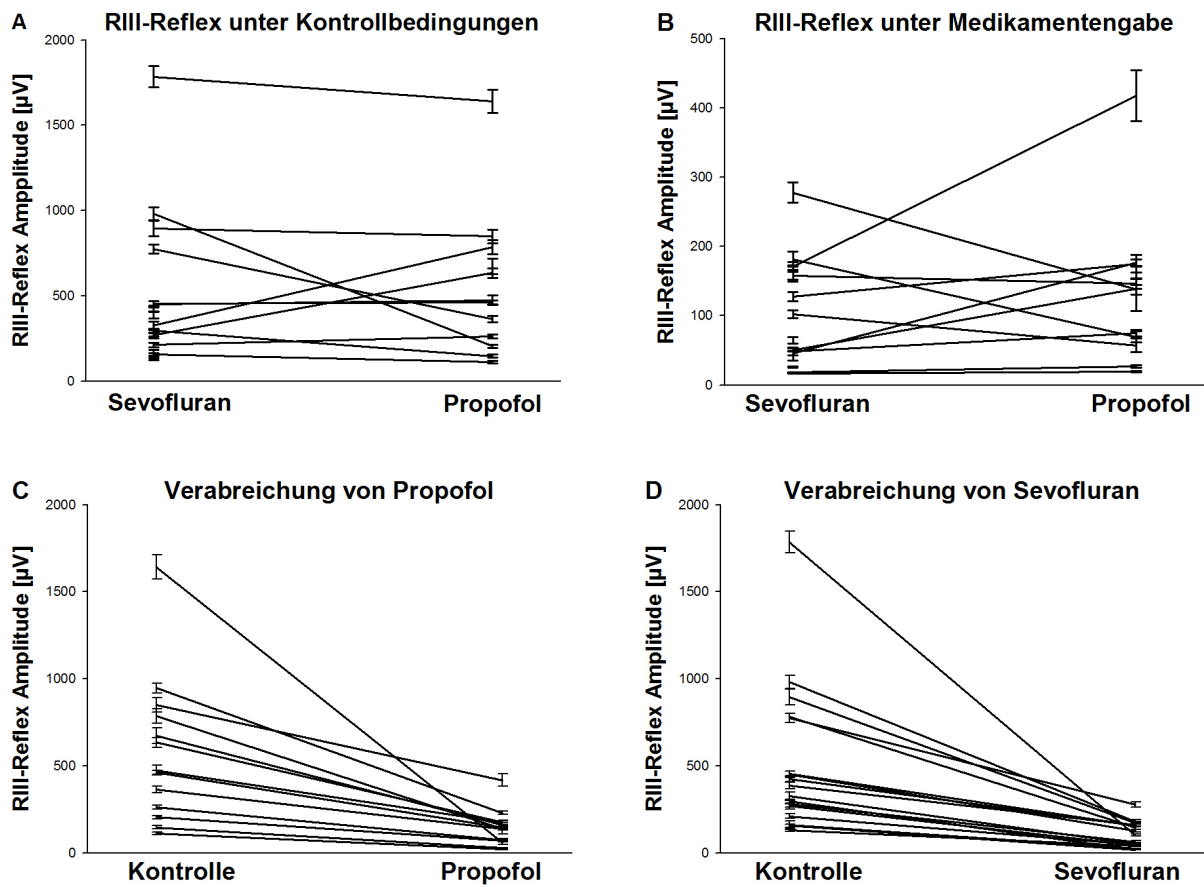


Abbildung 13: Gezeigt werden die gemittelten maximalen RIII-Reflex Amplituden der 12 Probanden für die Kontrollmessungen (A), die Medikamentengabe (B), die Propofolnarkose (C) und die Sevoflurannarkose (D). Die Linien verbinden identische Individuen. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler.

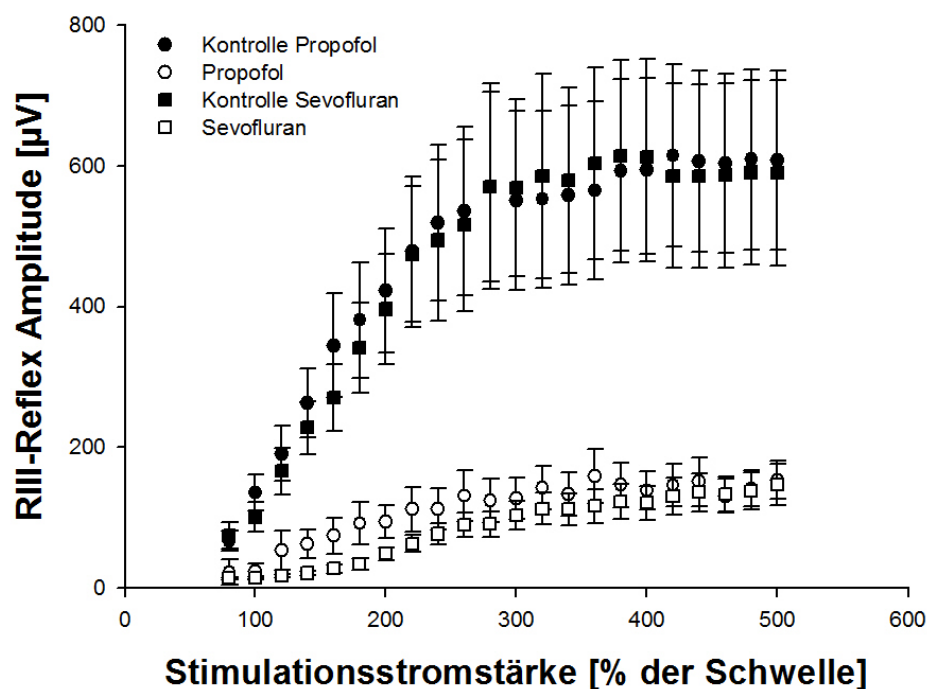


Abbildung 14: Gemittelte Recruitment-Kurven des RIII-Reflexes für die 12 Probanden unter Kontrollbedingungen und unter Propofol bzw. Sevofluran. Die RIII-Reflex Amplitude wird durch beide Medikamente unterdrückt. Die Stimulationsstromstärke ist auf die Stromstärke der RIII-Reflex Schwelle unter Kontrollbedingungen normiert. Die Fehlerbalken bilden den Standardfehler ab.

3.6 RIII-Reflex Mehrfachstimulation

Ebenfalls bei 12 Probanden konnte die Mehrfachstimulation des RIII-Reflexes unter Sevofluran- und Propofol-Narkose durchgeführt werden. Die gemittelten Recruitment-Kurven der Messungen unter Sevofluran und Propofol aller Probanden ist in Abbildung 15 zu sehen. Die Kurven ähneln sich stark. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Amplitudenmaxima des Plateaus bei beiden Medikamenten (t-Test für verbundene Stichproben $p > 0,05$). Die mittleren wind-up Werte aus dem Bereich des Plateaus der RIII-Reflex Amplitudenmaxima zeigt Abbildung 16 für jeden einzelnen Probanden. Der t-Test für verbundene Stichproben gab für die mittleren wind-up Werte keinen signifikanten Unterschied zwischen Propofol- und Sevofluran-Effekten zu erkennen ($p > 0,05$).

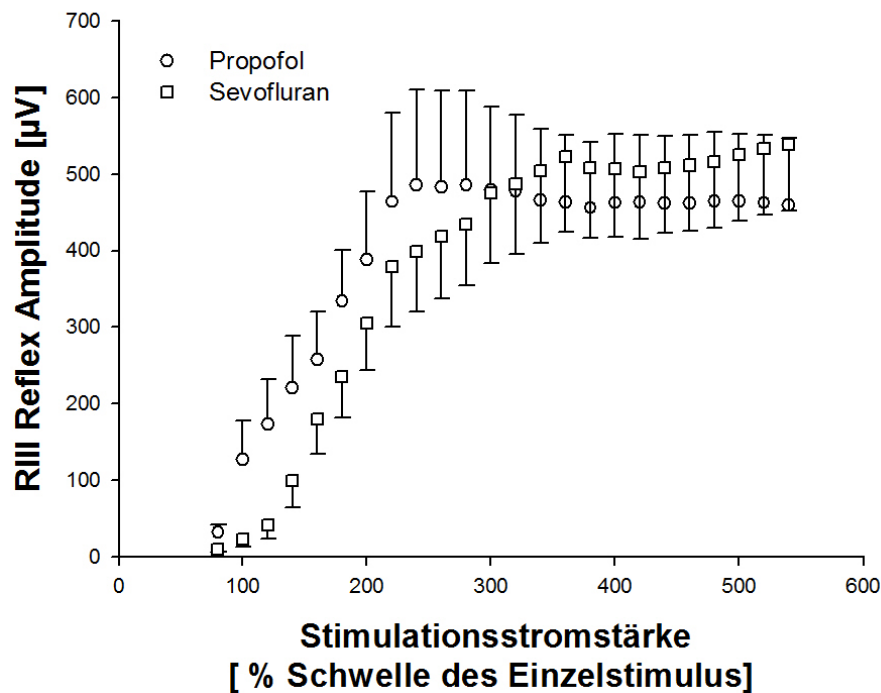


Abbildung 15: Gemittelte Recruitment-Kurven der 12 Probanden für Sevofluran (Kästchen) und Propofol (Kreise). Jeder Datenpunkt enthält den Mittelwert aller Probanden für die gemittelten maximalen RIII-Reflex Amplituden der Mehrfachstimulationsserie bei der jeweiligen Stimmulationsstromstärke.

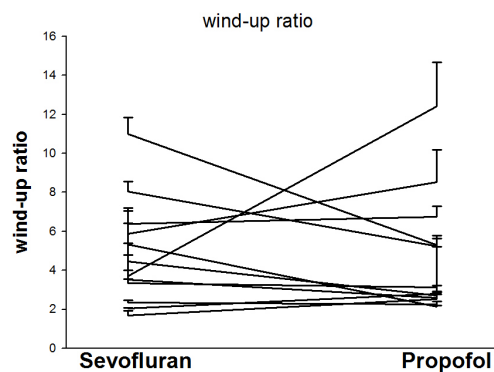


Abbildung 16: Mittelwerte der wind-up ratio für jeden der 12 Probanden unter Sevofluran- und Propofolnarkose. Der Mehrfachstimulus bestand aus einer Serie von fünf Einzelstimuli im Abstand von 0,5 Sekunden, die alle 36 Sekunden appliziert wurden. Die wind-up ratio ist die maximale Reflexamplitude des 3., 4. oder 5. Stimulus aus dieser Serie geteilt durch die RIII-Reflex Amplitude nach dem ersten Stimulus. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler an.

4. Diskussion

In dieser Studie wurden zum ersten Mal die Effekte zweier Klassen von Anästhetika auf Reflexe mit unterschiedlicher Verschaltung in Vorder- und Hinterhorn des Rückenmarks in vivo bei Konzentrationen, die motorische Antworten auf Schmerzreize unterdrücken, simultan verglichen. Dabei unterdrückten beide Anästhetika den RIII-Reflex mit Synapsen in Vorder- und Hinterhorn in vergleichbarer Stärke. Der nur im Vorderhorn verschaltete H-Reflex wurde von Propofol schwach, von Sevofluran hingegen unter Erreichen des Signifikanzniveaus unterdrückt. Das Erreichen von Immobilität ging unter Propofol-Anästhesie im Vergleich zu Sevofluran mit stärkerer Unterdrückung der EEG-Aktivität einher. Die Mehrfachstimulation konnte keine Unterschiede zwischen den Anästhetika aufzeigen.

4.1 H-Reflex und RIII-Reflex

Sowohl für den H-Reflex (Kerz et al., 2001; Rehberg et al., 2004) als auch für nozizeptive Rückzugsreaktionen (Mourisse et al., 2007) zeigte sich beim Menschen eine dosisabhängige Reduktion durch Sevofluran und Propofol. Die Studie konnte deutliche Unterschiede im Ausmaß der Unterdrückung beider Reflexe durch die beiden Anästhetika aufzeigen. Die relative Verminderung der Amplitude des polysynaptischen RIII-Reflexes war viermal stärker als die des H-Reflexes. Am Wahrscheinlichsten lässt sich dieser Unterschied auf die größere Anzahl von Neuronen in der RIII-Reflex Verschaltung im Vergleich zum H-Reflex Bogen zurückführen.

Der experimentelle Aufbau der Studie sollte die hauptsächlichen Wirkorte der jeweiligen Anästhetika im Rückenmark, die an der Vermittlung chirurgischer Immobilität beteiligt sind, unterscheidbar machen. Die Reduktion des H-Reflexes könnte die Folge dreier im Rückenmark ablaufender Mechanismen sein: (I) Die Minderung motoneuronaler Erregbarkeit durch Änderungen der prä- und postsynaptischen Einflüsse; (II) Die Verringerung der Neurotransmittermenge, die von den Ia-Endigungen in den synaptischen Spalt abgegeben wird; oder (III) die Veränderung der motoneuronalen Membranproteine. Die wesentlichen Stationen der Verschaltung des nozizeptiven Flexionsreflexes (NFR) liegen im Hinterhorn des Rückenmarks, wo sensorisch-afferente Informationen verarbeitet werden, und im Vorderhorn, welches der Ort der Verarbeitung der motorischen Efferenzen ist (Schomburg, 1990; Willis and Coggeshall, 1991), so dass die Reduktion des RIII-Reflexes durch Medikamenteneffekte entweder an einem oder an beiden Wirkorten hervorgerufen wird. Die Ergebnisse dieser

Studie zeigen eine stärkere Verringerung der H-Reflex Amplitude durch Sevofluran im Vergleich zu Propofol, währenddessen die Amplitude des NFR durch beide Anästhetika auf ein vergleichbares Niveau reduziert wird. Die ausgeprägtere Verminderung der H-Reflex Amplitude durch Sevofluran weist darauf hin, dass Sevofluran, zumindest in der verwendeten Konzentrations-Spanne, stärker hemmende Effekte auf die Erregbarkeit im Vorderhorn des Rückenmarks als Propofol besitzt. Im Kontext der ähnlich starken NFR-Unterdrückung deutet dieses indirekt auf einen vergleichbar stärkeren Effekt von Propofol auf das Hinterhorn des Rückenmarks hin. Diese Ergebnisse sind vereinbar mit denen, die von Matute und Kollegen beschrieben wurden. Sie untersuchten die Effekte von Propofol (1 μM) und Sevofluran auf mono- und polysynaptische nozizeptive Reflexe in isolierten Rückenmarkspräparaten neugeborener Ratten. Sevofluran (250 μM) unterdrückte Aktionspotentiale, die mittels repetitiver Aktivierung nozizeptiver Afferenzen ausgelöst wurden, währenddessen Propofol (1 μM) nur zu einer Reduktion von nahezu 50% der Kontrollwerte führte (Matute et al., 2004). Der monosynaptische Reflex wurde bei den angegebenen Anästhetika Konzentrationen durch Sevofluran stark unterdrückt, wohingegen Propofol keinen Effekt zeigte. Das monosynaptische Reflexe durch Propofol in vitro nicht vermindert werden, in dieser Studie in vivo jedoch leichte hemmende Effekte gezeigt werden konnten, führt zu der Frage, in welchem Maß Propofoleffekte auf die Erregbarkeit von Neuronen im Vorderhorn des Rückenmarks wirklich durch Wirkungen auf das Rückenmark vermittelt werden, oder aber verstärkten inhibitorischen Input supraspinaler Projektionen geschuldet sind. Eine neuere Studie, in der die motoneuronale Erregbarkeit mit Hilfe von F-Wellen festgestellt wurde, unterstützt die Theorie indirekter Propofoleffekte. Unter Propofolsedierung kam es zur Unterdrückung der F-Wellen, die jedoch nach Wiedererlangung des Bewusstseins durch leichte Stimulation, komplett reversibel war. Dieses führte zu der Annahme, dass der Effekt von Propofol auf die motoneuronale Erregbarkeit des Menschen eher durch den Grad der Bewusstlosigkeit bzw. die Tiefe der Hypnose als durch die Propofolplasmakonzentration bestimmt werde (Kakinohana and Sugahara, 2006). Selbst auf der Ebene physiologischer Veränderungen der Bewusstseinslage ist bereits seit langem ein Zusammenhang zwischen der H-Reflex Unterdrückung während des REM-Schlafs bekannt (Shimizu et al., 1966). Interessanterweise zeigen unsere Daten, dass unter Propofol-Anästhesie deutlich niedrigere BIS-Werte zum Erreichen von Immobilität auf Schmerzreize nötig sind als unter Sevoflurananästhesie. Ein ähnliches Ergebnis zeigt eine Studie zur Geschlechtsabhängigkeit des LOC (loss of consciousness, Bewusstseinsverlust) bei Sevofluran- bzw. Propofolgabe, wo zum Erreichen der LOC₅₀, definiert als fehlende Reaktion auf leichtes Stechen, für die

Propofol-Anästhesie ebenfalls niedrigere BIS-Werte erforderlich waren (Kodaka et al., 2005). In diesem Sinne könnte der unter Propofol deutlich niedrigere BIS-Wert als Indikator für supraspinal vermittelte Anästhetikawirkungen (Bruhn et al., 2006) ein zusätzliches Indiz für eine stärkere Abhängigkeit chirurgischer Immobilität unter Propofolanästhesie von der Hypnosetiefe darstellen. Ob es einen kausalen Zusammenhang zwischen der Immobilität bzw. der Unterdrückung der Reflexantworten und der tieferen Hypnose unter Propofol gibt, oder ob die Unterschiede zwischen beiden Anästhetika aus einem artifiziell erhöhten BIS unter Sevofluran infolge stärkerer EMG-Aktivität im Musculus frontalis resultieren, kann mit den erhobenen Daten nicht beantwortet werden.

Vorherige Studien der Arbeitsgruppe zeigten (Baars et al., 2006b; Baars et al., 2007), dass Propofol im Vergleich zu Sevofluran seine Wirkung viel stärker über präsynaptische Inhibition der Ia-Afferenzen des H-Reflexbogens vermittelt. Somit ist die Reduktion der H-Reflex Amplitude durch Propofol in viel größerem Umfang auf präsynaptische inhibitorische Effekte zurückzuführen als auf eine direkte Wirkung am Motoneuron. Begreift man das Motoneuron als Endpunkt der Verarbeitung von Antworten auf nozizeptive Stimuli, folgt daraus, dass die Reduktion der Erregbarkeit direkt an dieser Endstelle die stärkste Möglichkeit zur Beeinflussung solcher Antworten bietet. Die im Allgemeinen stärkere Einwirkung von Sevofluran auf die motoneuronale Erregbarkeit könnte ursächlich für die im Vergleich zu Propofol geringfügig stärkere Verringerung der RIII-Reflex Amplitude unter Sevoflurananästhesie sein.

In einer vorangegangenen Studie der Arbeitsgruppe (von Dincklage et al., 2006) wurden die H-Reflex Rekrutierungskurven bei niedrigeren Konzentrationen von Propofol (2 µg/ml) und Sevofluran (0,8 Vol%) als in dieser Studie gemessen. Es zeigten sich bei den Probanden, die beide Anästhetika erhalten hatten, eine vergleichbare Unterdrückung des H_{max}/M_{max} Verhältnisses von 15% für Propofol und 30% für Sevofluran. Im Hinblick auf die jetzt verwendeten höheren Konzentrationen wäre nun eine stärkere Unterdrückung zu erwarten gewesen. Neben der hohen interindividuellen Variabilität des H_{max}/M_{max} Quotienten, der hier, aber auch in anderen Studien sichtbar wurde (Aymard et al., 2000), kann als weitere Erklärung die Anwendung unterschiedliche Stimulationsfrequenzen dienen: In der aktuellen Studie wurde der H-Reflex alle zwölf Sekunden ausgelöst, in der Vorangegangenen alle sechs Sekunden. Bei dieser Frequenz kommt es bereits bei normal wachen Probanden zur frequenz-abhängigen Unterdrückung des H-Reflexes (Crone and Nielsen, 1989). Reduziert man die Stimulationsintervalle von zwölf auf sechs Sekunden wird eine Reduktion des H-Reflexes um 25% erwirkt (Crone and Nielsen, 1989). Die frequenzabhängige Unterdrückung des H-

Reflexes, die bei Stimulusintervallen von unter zwölf Sekunden auftritt steht vermutlich mit präsynaptischen Mechanismen an der Ia-Faser-Motoneuron-Synapse, die mit einer verringerten Neurotransmitterausschüttung aktiver Ia-Afferenzen einhergehen, in Verbindung (Hultborn et al., 1996). Es erscheint möglich, dass die Frequenz abhängige Unterdrückung des H-Reflexes infolge ihres präsynaptischen Ursprungs unter Einfluss von Anästhetika, die ebenfalls die Transmitterausschüttung beeinflussen dürften, sogar noch ausgeprägter sein könnte. Insgesamt konnte die erste Hypothese *„Propofol und Sevofluran wirken in unterschiedlichem Maße auf Vorder- und Hinterhorn“* bestätigt werden.

4.2 Temporale Summation des RIII-Reflexes

Die Effekte von Sevofluran und Propofol auf die zeitliche Summation des RIII-Reflexes nach repetitiver Stimulation, für welche die Interaktion mit NMDA-Rezeptoren verantwortlich gemacht werden (Arendt-Nielsen et al., 1995; Davies and Lodge, 1987; Guirimand et al., 2000), unterschied sich nicht zwischen den beiden Anästhetika. Dies war insofern überraschend, als dass die Gruppe um Matute für Sevofluran im Vergleich zu Propofol eine deutlich stärkere Unterdrückung der zeitlichen Summation beschreibt (Matute et al., 2004). Die fragliche Vergleichbarkeit der dafür verwendeten Rückenmarksschnitte von Ratten mit den in dieser Studie gemessenen menschlichen Probanden, könnte ursächlich für diese Diskrepanz sein. Eine neuere Studie zur temporalen Summation in Rückenmarksneuronen intakter Ratten (Ng and Antognini, 2006) zeigt zumindest für Propofol und Isofluran, ein inhalatives Anästhetikum, dessen Wirkung am NMDA-Rezeptor denen des Sevoflurans ähnelt (Solt et al., 2006), gleichartige Effekte. Die zweite Hypothese *„Propofol und Sevofluran unterscheiden sich in ihren Effekten auf die zeitliche Summation des RIII-Reflexes“* ließ sich somit nicht bestätigen.

4.3 Einschränkungen der Arbeit

Das Ausmaß von Medikamenteneffekten auf das Hinterhorn des Rückenmarks kann in Reflex-Studien am Menschen wie dieser nicht direkt bestimmt werden. Die Schlussfolgerung, dass Propofol eine stärkere Wirkung auf das Hinterhorn haben könnte als Sevofluran, verlangt, dass der zugrunde liegende Mechanismus, über den die beiden Reflexe im Vorderhorn gemindert werden, gleich ist. Nur unter der Richtigkeit dieser Hypothese würden die gleichstarke Unterdrückung des RIII-Reflexes, der Effekte am Vorder- und Hinterhorn

integriert, durch die beiden Medikamente und die schwächere Reduktion des, die Erregbarkeit des Vorderhorns anzeigenden, H-Reflexes durch Propofol eine stärkere Wirkung auf den nozizeptiven sensorischen Verschaltungsweg im Vorfeld des Motoneurons anzeigen. Theoretisch betrachtet ist es eher unwahrscheinlich, dass sich Anästhetika-Effekte auf die motoneuronale Erregbarkeit zwischen verschiedenen Muskelgruppen der unteren Extremität unterscheiden. Deshalb kann angenommen werden, dass die RIII-Reflex Unterdrückung im Vorderhorn in Form einer Reduktion der H-Reflex Amplitude gespiegelt wird. Deshalb sollten Veränderungen in der Erregbarkeit von Motoneuronen sowohl durch den RIII-Reflex als auch durch den H-Reflex feststellbar gewesen sein. In welchem Ausmaß sich präsynaptische Anästhetika-Effekte auf Ia-Afferenzen von Effekten auf Interneurone, die auf Motoneurone des RIII-Reflexes projizieren, unterscheiden, bleibt unklar. Wie oben erwähnt, ist einzig bekannt, dass präsynaptische Effekte von Propofol im Vergleich zu Sevofluran deutlicher ausfallen (Baars et al., 2007). Das bedeutet, dass beim Messen des H-Reflexes die Effekte des Propofols auf die Unterdrückung der motoneuronalen Erregbarkeit im Vergleich zu Sevofluran eher überschätzt werden (Baars et al., 2007).

Obwohl der Unterschied der Kontrollwerte des H_{max}/M_{max} -Verhältnisses nicht das Signifikanzniveau erreicht, ist es möglich, dass die geringfügig stärkere Unterdrückung des H_{max}/M_{max} -Verhältnisses durch Sevofluran zu einem gewissen Grad mit den niedrigeren Kontrollwerten der Sevofluran-Gruppe in Zusammenhang steht.

Beim Vergleich der zeitlichen Summation des RIII-Reflexes unter Sevofluran- und Propofolnarkose musste bei der Mehrfachstimulation auf das Messen von Kontrollwerten verzichtet werden. Trotz des Ergebnisses, dass es unter Narkose keinen Unterschied in den Effekten auf die temporale Summation gibt, kann aus diesem Grunde diese Studie keine genaueren Hinweise geben, welche Effekte der jeweiligen Anästhetika eine Änderung der zeitlichen Summation bewirken. Bedenkt man, dass sich auch in der Einzelstimulation die Effektstärke der Anästhetika auf den RIII-Reflex nicht voneinander unterscheidet, ist anzunehmen, dass bei der Mehrfachstimulation eben dieser Reflex-Verschaltung auch kein Unterschied besteht, solange es keine fundamentalen Wirkunterschiede der beiden Anästhetika an den für temporale Summation überwiegend verantwortlichen NMDA-Rezeptoren gibt.

In dieser Studie wurde eine 30 Sekunden dauernde tetanische elektrische Stimulation des Nervus ulnaris vorgenommen, um die Anästhetikakonzentration zu bestimmen, bei der motorische Reaktionen auf diesen Reiz bei 50% der Probanden unterdrückt wurden. Obwohl dieser Stimulus als adäquates Schmerz-Modell für chirurgische Schmerzen unter Anästhesie

gilt (Rantanen et al., 2007), liegt der ermittelte $MAC_{Tetanus}$ von 1,42 Vol% für Sevofluran unter dem von 1,84 Vol%, der für den Hautschnitt publiziert wurde (Kato and Ikeda, 1998). Auch der aus der gemessenen Propofolplasmakonzentration errechnete Cp_{50} -Wert für den tetanischen Stimulus von 4,1 $\mu\text{g/ml}$ ist kleiner als die von Stuart und Kazama veröffentlichten Cp_{50} -Werte von 6,8 $\mu\text{g/ml}$ bei berechneten Plasmakonzentrationen (Stuart et al., 2000) und von 10 $\mu\text{g/ml}$ bei gemessenen Plasmakonzentrationen (Kazama et al., 1997). Deshalb kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Unterschiede zwischen Sevofluran und Propofol bei der H-Reflex Unterdrückung unter Verwendung von Konzentrationen, bei denen die Bewegung auf einen Hautschnitt ausgelöscht worden wäre, niedriger ausgefallen wären. Allerdings ist die absolute Stärke und Qualität des Schmerzreizes nicht ausschlaggebend solange für beide Anästhetika der gleiche schmerzhafte Stimulus verwendet wird.

In der vorliegenden Studie ließ sich vor allem bei den RIII-Reflex Messungen eine hohe inter- und intraindividuelle Variabilität der Amplituden beobachten. Unterschiedliche Platzierungen der Klebeelektroden sowie differierende Hautwiderstände müssen dabei neben der Einwirkung neuropsychischer Einflussfaktoren wie Stress, Ablenkung und emotionale Faktoren als verursachend in Betracht gezogen werden.

4.4 Ausblick

In dieser Vergleichsstudie konnten die Immobilität erzeugenden Effekte von Sevofluran und Propofol mittels Messung zweier spinaler Reflexe direkt in-vivo am Menschen gezeigt werden. Dabei konnte unter Nutzung einer up-and-down Methode der Konzentrationsbereich, in dem 50% der Probanden auf einen elektrischen Schmerzreiz mit einer motorischen Abwehrreaktion antworteten, ermittelt und die $MAC_{Tetanus}$ - bzw. die $Cp_{50 Tetanus}$ -Werte, die niedriger als in der Literatur für den Hautschnitt berichtet ausfielen, berechnet werden. Bei diesen Konzentrationen führten beide Medikamente zu einer starken Unterdrückung des spinalen nozizeptiven Flexionsreflexes. Für den monosynaptischen H-Reflex ergab sich eine schwächere Unterdrückung durch die beiden Anästhetika, wobei Sevofluran den H-Reflex signifikant stärker unterdrückte als Propofol. Unter der Annahme, dass der H-Reflex hauptsächlich über das Vorderhorn des Rückenmarks vermittelt wird, ergeben unsere Daten, dass das Vorderhorn ein wichtigerer Wirkort volatiler Anästhetika beim Erreichen chirurgischer Immobilität ist als für Propofol, dessen Effekte am Vorderhorn deutlich begrenzt sind. Indirekt deuten die Ergebnisse der Arbeit darauf hin, dass Propofol über relativ stärkere Effekte im Hinterhorn des Rückenmarks zu Immobilität führt. Die Effekte von

Sevofluran und Propofol auf die zeitliche Summation des RIII-Reflexes nach repetitiver Stimulation zeigten entgegen der Anfangshypothese keine Unterschiede zwischen den Anästhetika auf. Deutlich fiel hingegen der Unterschied der BIS-Werte aus, unter denen Immobilität erlangt wurde. Die im Vergleich zu Sevofluran viel niedrigeren BIS-Werte unter Propofol deuten auf einen Zusammenhang zwischen Hypnosetiefe und chirurgischer Immobilität hin. Diese Studie liefert einen Baustein für ein besseres Verständnis der anästhetika-vermittelten Immobilität auf nozizeptive Reize unter Allgemeinanästhesie. Aus den Ergebnissen dieser Studie lässt sich ableiten, dass der RIII-Reflex die Unterdrückung motorischer Reaktionen auf Schmerzreize unabhängig von der Art des Anästhetikums anzeigt. Damit ließe sich ein Monitor konstruieren, der chirurgische Immobilität im OP und möglicherweise auch die Analgesie unter Analgosedierung auf der Intensivstation überwacht. Aufgrund der hohen Schmerzbelastung bei Nutzung der Reflexamplitude, wäre dafür die Reflexschwelle des RIII-Reflexes im klinischen Umfeld geeigneter. Zur Überprüfung, ob die RIII-Reflex Schwelle als Monitor für Immobilität anwendbar ist, sind bereits weitere Studien in der Durchführung (von Dincklage et al., 2009).

Für die weitere Aufklärung der Mechanismen, über die Anästhetika Immobilität vermitteln, wären Studien mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) sinnvoll, in denen die bisher untersuchten spinalen Mechanismen der Schmerzreflexunterdrückung mit zerebralen Effekten verglichen werden könnten.

5. Zusammenfassung

Das Ausschalten von Abwehrbewegungen auf Schmerzreize in Narkose (sog. chirurgische Immobilität) wird durch Anästhetika v. a. über ihre Wirkung an Rückenmarksneuronen realisiert. Bisläng ist unklar, ob volatile Anästhetika und Propofol Immobilität durch den gleichen oder verschiedene Mechanismen auslösen. Während es für volatile Anästhetika scheint, dass sie Immobilität eher über Wirkungen am Vorderhorn des Rückenmarks als am Hinterhorn hervorrufen, besteht über den Wirkort oder den Mechanismus von Propofol keine Klarheit. Die Studie hatte zum Ziel über den Vergleich der Effekte von Sevofluran und Propofol auf den H-Reflex und den RIII Reflex, zwei unterschiedlich im Vorder- und Hinterhorn des Rückenmarks verschaltete spinale Reflexe, Hinweise auf deren Wirkorte oder Mechanismen für das Auslösen chirurgischer Immobilität zu erhalten. Im Rahmen von Sevofluran- und Propofolmononarkosen konnten bei 13 Probanden die Effekte von Sevofluran und Propofol auf die Amplitude des H-Reflexes, der ausschließlich im Vorderhorn verschaltet ist, und auf die Amplitude des RIII Reflexes, dessen Schaltkreis Vorder- und Hinterhorn-Neuronen integriert, verglichen werden. In jeder Gruppe wurden die Anästhetika-Konzentrationen ausgehend von 1,6 Vol% für Sevofluran bzw. 4,5 µg/ml für Propofol mittels Dixon's up-and-down Methode in Abhängigkeit der motorischen Reaktion auf einen schmerzhaften tetanischen Stimulus (30 s., 70 mA, 50 Hz) bestimmt. Die Konzentrationen von Sevofluran und die berechneten Propofol-Konzentrationen lagen zwischen 1,2 und 1,6 Vol%, beziehungsweise zwischen 3 und 6 µg/ml. Während unter Sevofluran-Narkose die H-Reflex Amplitude auf 66 ± 17 % der Kontrollwerte signifikant reduziert wurde, erreichte die Reduktion durch Propofol auf 87 ± 14 % der Kontrollwerte keine Signifikanz. Die RIII-Reflex Amplitude wurde durch Sevofluran auf 19 ± 10 %, durch Propofol auf 27 ± 12 % der Kontrollwerte signifikant verringert, wobei der Unterschied der Reduktion durch die beiden Medikamente nicht signifikant war. Die Verminderung des RIII-Reflexes, welche die Abschwächung des monosynaptischen H-Reflexes bei weitem übersteigt, ist vermutlich in seiner polysynaptischen Verschaltung begründet. Sevofluran erzeugt eine stärkere Hemmung des H-Reflexes als Propofol, was das Vorderhorn als seinen dominierenden Wirkort bestätigt. Propofol-Effekte am Vorderhorn sind hingegen eher begrenzt. Die Ergebnisse der Studie weisen für Propofol somit indirekt auf eine relativ stärkere Wirkung am Hinterhorn des Rückenmarks hin. Die medikamenten-unabhängige Unterdrückung des RIII-Reflexes, die mit der Immobilität korreliert, könnte den RIII-Reflex zum Monitoring der Immobilität qualifizieren.

6. Literaturverzeichnis

- Antognini JF, Carstens E (1999) Increasing isoflurane from 0.9 to 1.1 minimum alveolar concentration minimally affects dorsal horn cell responses to noxious stimulation. *Anesthesiology* 90:208-214.
- Antognini JF, Carstens E (2002) In vivo characterization of clinical anaesthesia and its components. *Br J Anaesth* 89:156-166.
- Antognini JF, Wang XW, Piercy M, Carstens E (2000) Propofol directly depresses lumbar dorsal horn neuronal responses to noxious stimulation in goats. *Can J Anaesth* 47:273-279.
- Arendt-Nielsen L, Brennum J, Sindrup S, Bak P (1994) Electrophysiological and psychophysical quantification of temporal summation in the human nociceptive system. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 68:266-273.
- Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S, Fischer M, Bak P, Bjerring P, Zbinden AM (1995) The effect of N-methyl-D-aspartate antagonist (ketamine) on single and repeated nociceptive stimuli: a placebo-controlled experimental human study. *Anesth Analg* 81:63-68.
- Aymard C, Katz R, Lafitte C, Lo E, Penicaud A, Pradat-Diehl P, Raoul S (2000) Presynaptic inhibition and homosynaptic depression: a comparison between lower and upper limbs in normal human subjects and patients with hemiplegia. *Brain* 123 (Pt 8):1688-1702.
- Baars JH, Benzke M, von DF, Reiche J, Schlattmann P, Rehberg B (2007) Presynaptic and postsynaptic effects of the anesthetics sevoflurane and nitrous oxide in the human spinal cord. *Anesthesiology* 107:553-562.
- Baars JH, Dangel C, Herold KF, Hadzidiakos DA, Rehberg B (2006a) Suppression of the human spinal H-reflex by propofol: a quantitative analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 50:193-200.
- Baars JH, von DF, Reiche J, Rehberg B (2006b) Propofol increases presynaptic inhibition of Ia afferents in the intact human spinal cord. *Anesthesiology* 104:798-804.
- Baldissera F, Broggi G, Mancina M (1966) Monosynaptic and polysynaptic spinal reflexes during physiological sleep and wakefulness. *Arch Ital Biol* 104:112-133.
- Basbaum AI, Fields HL (1984) Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci* 7:309-338.
- Bathien N (1971) Human spinal reflexes and attention levels. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 30:32-37.
- Bathien N, Hugelin A (1969) Monosynaptic and polysynaptic reflexes in man during attention. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 26:604-612.
- Bouhassira D, Danziger N, Attal N, Guirimand F (2003) Comparison of the pain suppressive effects of clinical and experimental painful conditioning stimuli. *Brain* 126:1068-1078.

- Boureau F, Willer JC, be-Fessard D (1978) Role played in man by myelinated fibers of different diameters for the evocation of a nociceptive flex reflex and the accompanying pain sensation. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D* 286:1375-1378.
- Bruhn J, Myles PS, Sneyd R, Struys MM (2006) Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next? *Br J Anaesth* 97:85-94.
- Burke RE (1999) The use of state-dependent modulation of spinal reflexes as a tool to investigate the organization of spinal interneurons. *Exp Brain Res* 128:263-277.
- Chan CW, Dallaire M (1989) Subjective pain sensation is linearly correlated with the flexion reflex in man. *Brain Res* 479:145-150.
- Crone C, Nielsen J (1989) Methodological implications of the post activation depression of the soleus H-reflex in man. *Exp Brain Res* 78:28-32.
- Danziger N, Fournier E, Bouhassira D, Michaud D, De BT, Santarcangelo E, Carli G, Chertock L, Willer JC (1998) Different strategies of modulation can be operative during hypnotic analgesia: a neurophysiological study. *Pain* 75:85-92.
- Davies SN, Lodge D (1987) Evidence for involvement of N-methylaspartate receptors in 'wind-up' of class 2 neurones in the dorsal horn of the rat. *Brain Res* 424:402-406.
- De Broucker T, Cesaro P, Willer JC, Le BD (1990) Diffuse noxious inhibitory controls in man. Involvement of the spinoreticular tract. *Brain* 113 (Pt 4):1223-1234.
- De Jong RH, Hershey WN, Wagman IH (1967) Measurement of a spinal reflex response (H-reflex) during general anesthesia in man. Association between reflex depression and muscular relaxation. *Anesthesiology* 28:382-389.
- Dimitrijevic MR, Nathan PW (1970) Studies of spasticity in man. 4. Changes in flexion reflex with repetitive cutaneous stimulation in spinal man. *Brain* 93:743-768.
- Dixon WJ (1965) The up-and-down method for small samples. pp 967-978.
- Dowman R (2001) Attentional set effects on spinal and supraspinal responses to pain. *Psychophysiology* 38:451-464.
- Dutton RC, Zhang Y, Stabernack CR, Laster MJ, Sonner JM, Eger EI (2003) Temporal summation governs part of the minimum alveolar concentration of isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 98:1372-1377.
- Ertekin C, Ertekin N, Karcioglu M (1975) Conduction velocity along human nociceptive reflex afferent nerve fibres. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 38:959-965.
- Franks NP, Lieb WR (1984) Do general anaesthetics act by competitive binding to specific receptors? *Nature* 310:599-601.
- Fuhrer MJ (1972) Habituation of skin conductance responses and flexor withdrawal activity mediated by the functionally transected human spinal cord. *Brain Res* 42:353-366.
- Fuhrer MJ (1973) Dishabituation of flexor withdrawal activity mediated by the functionally transected human spinal cord. *Brain Res* 63:93-102.

- Fuhrer MJ (1976) Interstimulus interval effects on habituation of flexor withdrawal activity mediated by the functionally transected human spinal cord. *Arch Phys Med Rehabil* 57:577-582.
- Funase K, Imanaka K, Nishihira Y (1994) Excitability of the soleus motoneuron pool revealed by the developmental slope of the H-reflex as reflex gain. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 34:477-489.
- Grasshoff C, Antkowiak B (2004) Propofol and sevoflurane depress spinal neurons in vitro via different molecular targets. *Anesthesiology* 101:1167-1176.
- Guirimand F, Dupont X, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D (2000) The effects of ketamine on the temporal summation (wind-up) of the R(III) nociceptive flexion reflex and pain in humans. *Anesth Analg* 90:408-414.
- Harris RS, Lazar O, Johansen JW, Sebel PS (2006) Interaction of propofol and sevoflurane on loss of consciousness and movement to skin incision during general anesthesia. *Anesthesiology* 104:1170-1175.
- Hoffmann P. (1918) Über die Beziehung der Sehnenreflexe zur willkürlichen Bewegung zum Tonus. *Z Biol* 68:351-370.
- Hultborn H, Illert M, Nielsen J, Paul A, Ballegaard M, Wiese H (1996) On the mechanism of the post-activation depression of the H-reflex in human subjects. *Exp Brain Res* 108:450-462.
- Jankowska E (2001) Spinal interneuronal systems: identification, multifunctional character and reconfigurations in mammals. *J Physiol* 533:31-40.
- Jankowska E (1992) Interneuronal relay in spinal pathways from proprioceptors. *Prog Neurobiol* 38:335-378.
- Jinks SL, Bravo M, Hayes SG (2008) Volatile anesthetic effects on midbrain-elicited locomotion suggest that the locomotor network in the ventral spinal cord is the primary site for immobility. *Anesthesiology* 108:1016-1024.
- Kakinohana M, Sugahara K (2006) Level of consciousness affects the excitability of spinal motor neurones during propofol sedation in humans. *Br J Anaesth* 96:742-746.
- Kammer T, Rehberg B, Menne D, Wartenberg HC, Wenningmann I, Urban BW (2002) Propofol and sevoflurane in subanesthetic concentrations act preferentially on the spinal cord: evidence from multimodal electrophysiological assessment. *Anesthesiology* 97:1416-1425.
- Katoh T, Ikeda K (1998) The effects of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 88:18-24.
- 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.

Kiernan BD, Dane JR, Phillips LH, Price DD (1995) Hypnotic analgesia reduces R-III nociceptive reflex: further evidence concerning the multifactorial nature of hypnotic analgesia. *Pain* 60:39-47.

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

Kodaka M, Johansen JW, Sebel PS (2005) The influence of gender on loss of consciousness with sevoflurane or propofol. *Anesth Analg* 101:377-81, table.

Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM (1979a) Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain* 6:283-304.

Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM (1979b) Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain* 6:305-327.

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

Mourisse J, Lerou J, Struys M, Zwarts M, Booij L (2007) Multi-level approach to anaesthetic effects produced by sevoflurane or propofol in humans: 2. BIS and tetanic stimulus-induced withdrawal reflex. *Br J Anaesth* 98:746-755.

Ng KP, Antognini JF (2006) Isoflurane and propofol have similar effects on spinal neuronal windup at concentrations that block movement. *Anesth Analg* 103:1453-1458.

Nishioka K, Harada Y, Kitahata LM, Tsukahara S, Collins JG (1995) Role of WDR neurons in a hind limb noxious heat evoked flexion withdrawal reflex. *Life Sci* 56:485-489.

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

Pavan I, Buglione E, Massiccio M, Gregoretti C, Burbi L, Berardino M (1992) Monitoring propofol serum levels by rapid and sensitive reversed-phase high-performance liquid chromatography during prolonged sedation in ICU patients. *J Chromatogr Sci* 30:164-166.

Petersen-Felix S, rendt-Nielsen L, Bak P, Roth D, Fischer M, Bjerring P, Zbinden AM (1995) Analgesic effect in humans of subanaesthetic isoflurane concentrations evaluated by experimentally induced pain. *Br J Anaesth* 75:55-60.

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

Rantanen M, Ypparila-Wolters H, van GM, Yli-Hankala A, Huiku M, Kymalainen M, Korhonen I (2007) Tetanic stimulus of ulnar nerve as a predictor of heart rate response to skin incision in propofol remifentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth* 99:509-513.

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

- Rhudy JL, Williams AE, McCabe KM, Nguyen MA, Rambo P (2005) Affective modulation of nociception at spinal and supraspinal levels. *Psychophysiology* 42:579-587.
- Rhudy JL, Williams AE, McCabe KM, Rambo PL, Russell JL (2006) Emotional modulation of spinal nociception and pain: the impact of predictable noxious stimulation. *Pain* 126:221-233.
- Rhudy JL, Williams AE, McCabe KM, Russell JL, Maynard LJ (2008) Emotional control of nociceptive reactions (ECON): do affective valence and arousal play a role? *Pain* 136:250-261.
- Rossi A, Decchi B (1994) Flexibility of lower limb reflex responses to painful cutaneous stimulation in standing humans: evidence of load-dependent modulation. *J Physiol* 481 (Pt 2):521-532.
- Sandrini G, Alfonsi E, Bono G, Facchinetti F, Montalbetti L, Nappi G (1986) Circadian variations of human flexion reflex. *Pain* 25:403-410.
- Sandrini G, Milanov I, Malaguti S, Nigrelli MP, Moglia A, Nappi G (2000) Effects of hypnosis on diffuse noxious inhibitory controls. *Physiol Behav* 69:295-300.
- Sandrini G, Milanov I, Rossi B, Murri L, Alfonsi E, Moglia A, Nappi G (2001) Effects of sleep on spinal nociceptive reflexes in humans. *Sleep* 24:13-17.
- Sandrini G, Ruiz L, Capararo M, Danilov A, Beretta A, Nappi G (1993) Effects of dothiepin on nociceptive flexion reflex and diffuse noxious inhibitory controls in humans. *Eur J Pharmacol* 243:99-102.
- Schieppati M (1987) The Hoffmann reflex: a means of assessing spinal reflex excitability and its descending control in man. *Prog Neurobiol* 30:345-376.
- 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.
- Schomburg ED (1990) Spinal sensorimotor systems and their supraspinal control. *Neurosci Res* 7:265-340.
- Schouenborg J, Dickenson A (1985) Effects of a distant noxious stimulation on A and C fibre-evoked flexion reflexes and neuronal activity in the dorsal horn of the rat. *Brain Res* 328:23-32.
- Schouenborg J, Kalliomaki J (1990) Functional organization of the nociceptive withdrawal reflexes. I. Activation of hindlimb muscles in the rat. *Exp Brain Res* 83:67-78.
- Serrao M, Rossi P, Sandrini G, Parisi L, Amabile GA, Nappi G, Pierelli F (2004) Effects of diffuse noxious inhibitory controls on temporal summation of the RIII reflex in humans. *Pain* 112:353-360.
- Shahani BT, Young RR (1971) Human flexor reflexes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 34:616-627.

- Shimizu A, Yamada Y, Yamamoto J, Fujiki A, Kaneko Z (1966) Pathways of descending influence on H reflex during sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 20:337-347.
- Solt K, Eger EI, Raines DE (2006) Differential modulation of human N-methyl-D-aspartate receptors by structurally diverse general anesthetics. *Anesth Analg* 102:1407-1411.
- Stuart PC, Stott SM, Millar A, Kenny GN, Russell D (2000) Cp50 of propofol with and without nitrous oxide 67%. *Br J Anaesth* 84:638-639.
- Terkelsen AJ, Andersen OK, Molgaard H, Hansen J, Jensen TS (2004) Mental stress inhibits pain perception and heart rate variability but not a nociceptive withdrawal reflex. *Acta Physiol Scand* 180:405-414.
- Villanueva L, Le Bars D (1995) The activation of bulbo-spinal controls by peripheral nociceptive inputs: diffuse noxious inhibitory controls. *Biol Res* 28:113-125.
- von Dincklage F, Reiche J, Rehberg B, Baars JH (2006) H-reflex depression by propofol and sevoflurane is dependent on stimulus intensity. *Clin Neurophysiol* 117:2653-2660.
- von Dincklage F, Send K, Hackbarth M, Rehberg B, Baars JH (2009) Comparison of the nociceptive flexion reflex threshold and the bispectral index as monitors of movement responses to noxious stimuli under propofol mono-anaesthesia. *Br J Anaesth* 102:244-250.
- Willer JC (1975) The influence of anticipation of pain on heart and respiratory rates and on the pain reflex in man. *Physiol Behav* 15:411-415.
- Willer JC (1977) Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 3:69-80.
- Willer JC, Boureau F, Le Fessard D (1979) Supraspinal influences on nociceptive flexion reflex and pain sensation in man. *Brain Res* 179:61-68.
- Willer JC, De BT, Le BD (1989) Encoding of nociceptive thermal stimuli by diffuse noxious inhibitory controls in humans. *J Neurophysiol* 62:1028-1038.
- Willer JC, Dehen H, Cambier J (1981) Stress-induced analgesia in humans: endogenous opioids and naloxone-reversible depression of pain reflexes. *Science* 212:689-691.
- Willer JC, Roby A, Gerard A, Maulet C (1982) Electrophysiological evidence for a possible serotonergic involvement in some endogenous opiate activity in humans. *Eur J Pharmacol* 78:117-120.
- Willer JC, Roby A, Le BD (1984b) Psychophysical and electrophysiological approaches to the pain-relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli. *Brain* 107 (Pt 4):1095-1112.
- Willer JC, Roby A, Le BD (1984a) Psychophysical and electrophysiological approaches to the pain-relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli. *Brain* 107 (Pt 4):1095-1112.
- Willis WD, Coggeshall RE (1991) *Sensory Mechanisms of the Spinal Cord*. New York: Plenum Press.

You HJ, Dahl MC, Chen J, Arendt-Nielsen L (2003) Simultaneous recordings of wind-up of paired spinal dorsal horn nociceptive neuron and nociceptive flexion reflex in rats. *Brain Res* 960:235-245.

Zachariae R, Andersen OK, Bjerring P, Jorgensen MM, Arendt-Nielsen L (1998) Effects of an opioid antagonist on pain intensity and withdrawal reflexes during induction of hypnotic analgesia in high- and low-hypnotizable volunteers. *Eur J Pain* 2:25-34.

Lebenslauf

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

Danksagung

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

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Benno Rehberg-Klug für die freundliche Überlassung des Themas. Ohne seine unkomplizierte und wohlwollende Beratung, seine konstruktive Kritik und sein organisatorisches Wirken im Hintergrund wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Unabdingbar für den Erfolg der Arbeit war Dr. med. Jan Baars, bei dem ich mich besonders für seine intensive Betreuung und verantwortungsvolle Anleitung bedanken möchte. Außerdem gilt mein Dank Dr. med. Falk von Dincklage für seine hilfreiche und geduldige Unterstützung. Auch möchte ich mich bei Dr. med. Mark Hackbarth bedanken, der mit Rat und Tat zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Katharina Dankert für die erfolgreiche Zusammenarbeit beim Rekrutieren und Messen der Probanden und ihre Hilfestellung bei der Einarbeitung bedanken.

Außerordentlichen Dank möchte ich den vielen freiwilligen Probanden aussprechen, ohne die diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, meinem Bruder und meiner Frau, deren Anteilnahme und Unterstützung mich fortwährend begleiteten.

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, René Mager, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Vergleich der Effekte von Sevofluran und Propofol im Vorder- und Hinterhorn des menschlichen Rückenmarks“ 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

Zeitschriftenartikel

Baars JH, Mager R, Dankert K, Hackbarth M, von Dincklage F, Rehberg B (2009) Effects of Sevoflurane and Propofol on the Nociceptive Withdrawal Reflex and on the H Reflex. *Anesthesiology* 111:72-81.

Poster

Mager R, von Dincklage F, Dankert K, Rehberg B, Baars JH (2008)
Sevofluran und Propofol lösen Immobilität durch unterschiedliche Mechanismen aus.
10. Hauptstadtkongress der DGAI für Anästhesiologie und Intensivmedizin 2008
Anästhesiologie & Intensivmedizin 2008; 7: 216