

Die Narkose – Effekte auf hierarchische neuronale Funktionen

Anaesthesia – Effects on hierarchical neuronal functions

D. Schwender und M. Dauderer

Klinik für Anästhesiologie, Universität München (Direktor: Prof. Dr. Dr. K. Peter)

Zusammenfassung: Effekte der Anästhetika auf die verschiedenen Systemebenen des Gehirnes erlauben eine Hypothesenbildung über die Anästhetikawirkung auf hierarchische neuronale Funktionen. Anästhetika haben nur geringe Effekte auf die Zellmembran. Die einzelnen Nervenzellen bleiben in ihrer Funktion auch während der Anästhesie weitgehend intakt. Anästhetika wirken auf die Systeme der zellulären Kommunikation, die Rezeptoren und die synaptische Übertragung. Am Rezeptor ist eine Verstärkung hemmender Systeme zu beobachten, die zur globalen Aktivitätsminderung beiträgt. Auf der Ebene der synaptischen Übertragung und der kleinen neuronalen Netze werden vor allem die auf kortikale Neuronen konvergierenden erregenden Aktivitäten unterdrückt. Hierbei sind polysynaptische Verschaltungen stärker betroffen als monosynaptische, was auf den Netzwerkeffekt der Anästhetika hinweist. Je komplexer ein neuronales Netz ist, je mehr synaptische Übertragungen beteiligt sind, desto wirksamer wird es durch das Anästhetikum blockiert. Dies bildet sich am Gesamtsystem sensorischer Informationsverarbeitung als Hemmung der primären kortikalen Verarbeitung von Sinnesreizen ab. Hierdurch werden höhere kortikale Funktionen wie Wahrnehmung, Bewusstsein und Gedächtnis ausgeschaltet.

Summary: A hypothesis on the effects of anaesthetics on hierarchical neuronal function is presented. General anaesthetics have only minor effects on cell membranes, and

Beschäftigt man sich mit der Frage, wie Anästhetika im Gehirn wirken, so erscheint die Betrachtung der verschiedenen Systemebenen des Gehirnes von der Zellmembran über die Rezeptoren, die synaptische Übertragung, die kleinen neuronalen Netzwerke, die regionalen Hirnfunktionen bis hin zum Gesamtorgan Zentralnervensystem sinnvoll. Ein Schema dieser Systemebenen ist in Abbildung 1 dargestellt. In den letzten Jahren sind zahlreiche Studien mit verschiedensten experimentellen Ansätzen durchgeführt worden, die Effekte der Anästhetika auf diese verschiedenen Systemebenen des Gehirnes untersuchten. Wir möchten im Folgenden daher anhand einiger Beispiele eine Hypothesenbildung aufzeigen, wie man sich die Wirkung der Anästhetika auf diese verschiedenen Ebenen der neuronalen Funktion vorstellen könnte. Hierbei ist es ein ganz besonderes Anliegen, den Blick für das Ganze zu erhalten, da erst die gleichzeitige Betrachtung aller Systemebenen des Gehirnes es ermöglicht, die auf jeder einzelnen Ebene gemachte Beobachtung in ihrer Bedeutung für das Gesamtsystem, also das zentrale Nervensystem, zu bewerten. Diese Betrachtung bildet die

general anaesthesia leaves the intrinsic function of single neurons largely intact. Anaesthetics impact on the cellular communication systems, receptors and synaptic transmissions. At the receptor level an increase in GABAergic inhibition can be observed that may contribute to the general decrease in neuronal activity under anaesthesia. At the level of synaptic transmission and small neuronal networks a decrease in excitatory postsynaptic potentials has been described, with polysynaptic transmission being more markedly affected than monosynaptic transmission. This underlines the network effects of anaesthetics. The more complex a neuronal network is, and the more synaptic transmissions are involved, the more effectively it is blocked by the anaesthetic. The investigation of sensory information processing by means of auditory evoked potential recording shows a marked inhibition of primary cortical processing of sensory stimuli. This is an expression of the inhibition of excitatory, postsynaptic potentials as observed in small neuronal networks. By blocking primary cortical processing, higher cortical function such as perception, consciousness and memory are also blocked.

Schlüsselwörter: Anästhesie – Neuronale Funktion – Synaptische Übertragung – Rezeptor – Akustisch Evozierte Potentiale

Keywords: Anaesthesia – Neuronal Function – Synaptic Transmission – Receptor – Auditory Evoked Potentials.

Grundlage dafür, eine semantische Linie von der grundwissenschaftlichen Erkenntnis bis zur klinischen Anwendung aufzuzeigen.

Die Zellmembran

Bis vor einigen Jahren war man noch der Überzeugung, dass Anästhetika direkt auf die einzelnen Nervenzellen einwirken, deren Funktion lähmen und hieraus das makroskopisch beobachtete Phänomen Allgemeinanästhesie resultiere. Grundlage dieser Vorstellung war das Modell der Zellmembran mit der Doppellipidschicht und den in die Membran eingebauten Ionenkanälen, vornehmlich den Natriumkanälen. Wird die Zellmembran depolarisiert, so öffnet sich der Ionenkanal und ein Aktionspotential wird ausgelöst. Etwas vereinfacht ausgedrückt stellte man sich die Wirkung der Anästhetika (und vor allem der volatilen Anästhetika) nun so vor, dass diese sich aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaften in die Zellmembran einlagern. Die hydrophilen Enden der Substanzen befinden sich in der Nähe der ebenfalls hydrophilen Kanalproteine und behindern somit deren

Öffnung. Die Behinderung bestand in erster Linie darin, dass die für die Kanalöffnung notwendige Konvertierung der kanalnahen Lipide von einer Flüssig- in eine Festphase unterdrückt wurde. Die Auslösung eines Aktionspotentials wird so blockiert, die einzelnen Zellen und Zellverbände werden gelähmt. Höhere Funktionen wie Wahrnehmung, Bewusstsein und Gedächtnis werden ausgeschaltet [1]. Dieses Modell hat jahrelang wertvolle Dienste geleistet und war mit vielen physikochemischen Eigenschaften der Anästhetika, wie der Lipidlöslichkeit, der Polarität und der Molekülgröße der verwendeten Substanzen gut vereinbar. Neue Befunde zeigen, dass man heute diese Betrachtungsweise nicht mehr in vollem Umfang aufrecht erhalten kann. Dies soll im Folgenden an einzelnen Beispielen illustriert werden. *B. Sutor* führte intrazelluläre Ableitungen an kortikalen Pyramidenzellen durch [2]. Wird über eine Elektrode ein Reizstrom auf die Zelle appliziert, so depolarisiert eine Zelle zunächst zur Depolarisationsschwelle, die Leitfähigkeit der Membran wird verändert und ein Aktionspotential wird über den schnellen Natriumeinstrom durch die Zellmembran ausgelöst. *Sutor* applizierte nun ein volatiles Anästhetikum in klinisch relevanten Dosierungen und zeigte, dass unter dem Einfluss des Anästhetikums das Aktionspotential unverändert auslösbar war. Auch das Stromspannungsverhalten der Nervenzelle, d.h. die Leitfähigkeit der membranständigen Ionenkanäle, war unter dem Einfluss des volatilen Anästhetikums nicht verändert [2]. Man kann hieraus den Schluss ziehen, dass volatile Anästhetika in klinisch relevanten Dosierungen keinen wesentlichen Einfluss auf die sogenannten „intrinsischen“ Eigenschaften der Nervenzelle ausüben. Im Gegenteil bleibt die einzelne Nervenzelle in ihrer Funktion auch während Allgemeinanästhesie weitgehend intakt.

Die Rezeptoren

Bedeutsamer ist der Einfluss der Anästhetika auf die Systeme der zellulären Kommunikation (synaptische Übertragung), insbesondere auf die prä- und postsynaptischen Rezeptoren. Grundsätzlich unterscheiden wir erregende und hemmende Rezeptorsysteme (Abb. 2). Erregende Systeme bedingen eine Steigerung, hemmende Systeme eine Dämpfung kortikaler Aktivität, wobei durch komplexe Verschaltungen via Interneurone auch hemmende Wirkungen letztlich zu einer erhöhten kortikalen Aktivität führen können und umgekehrt. Der Überträgerstoff, der am häufigsten an erregender Übertragung beteiligt ist, ist Glutamat. Der am meisten verbreitete, hemmend wirkende Botenstoff ist GABA. Wichtigste glutaminerge Rezeptoren der Erregung sind NMDA- und AMPA-Rezeptoren, die der Hemmung GABA-A und GABA-B. Grundsätzlich können die Anästhetika an zwei verschiedenen funktionellen Bereichen einer Synapse wirken. So können sie eine direkte Wirkung postsynaptisch auf den Rezeptor ausüben oder aber indirekt präsynaptisch die Freisetzung des Transmitters in den synaptischen Spalt beeinflussen.

Mit der Wirkung der Anästhetika auf die Rezeptoren haben sich vor allem die Mitarbeiter aus den Gruppen von *Franks, Lieb, Harrison* und *Mihic* [3 - 5] intensiv befasst. Sie konnten mit Untersuchungen an Oozyten exprimierter GABA-A-Rezeptoren mittels Patch-Clamp-Technik für verschiedene volatile Anästhetika (Enfluran, Isofluran) und auch intravenöse Anästhetika (Barbiturate, Etomidat und Propofol)



Abbildung 1: Systemebenen des Gehirns.

Rezeptoren

Funktion	Transmitter	Rezeptortyp
exzitatorisch	Glutamat	NMDA, AMPA
inhibitorisch	GABA	GABA A, B
Wirkort Anästhetika	Transmitterfreisetzung	Rezeptor
	präsynaptisch (indirekt)	postsynaptisch (direkt)

Abbildung 2: Rezeptoren und Transmitter.

eine direkte Wirkung auf den GABA-A-Rezeptor belegen [3]. So wird von den Anästhetika im Wesentlichen eine Verstärkung der GABA-ergen Hemmung am Rezeptor bewirkt. Die in der Anwesenheit von GABA fließenden, hemmenden, hyperpolarisierenden, postsynaptischen Chloridströme werden verstärkt und verlängert. Die Wirkung der Anästhetika erfolgte bei den untersuchten Substanzen an verschiedenen Domänen des GABA-Rezeptors. Die Substanzen hatten im Wesentlichen qualitativ gleiche Effekte. Die Befunde wurden dahingehend interpretiert, dass die Verstärkung GABA-erger neuronaler Inhibition in der Summe eine allgemeine kortikale Dämpfung und das Phänomen Allgemeinanästhesie hervorruft [3, 5]. Es stellt sich nun die Frage, wie diese Beobachtung sich auf den nächst höheren Ebenen der synaptischen Übertragung und im kleinen neuronalen Netzwerk abbildet.

Die synaptische Übertragung im kleinen neuronalen Netzwerk

B. Sutor hat den Effekt volatiler Anästhetika auf die synaptische Übertragung von kleinen neuronalen Netzen an Hirnschnittpräparaten der Ratte untersucht [2, 6]. Ein Schema seines Versuchsaufbaus zeigt die Abbildung 3. Die Ableitung erfolgte intrazellulär in einer Pyramidenzelle des Kortex. Stimuliert wurde tiefkortikal oder subkortikal. Nach einer solchen Stimulation konvergieren verschiedene erregende und hemmende Einflüsse auf diese Pyramidenzelle des Kortex. Die schnelle monosynaptische Erregung erfolgt über Glutamat, AMPA und NMDA, eine langsamere polysynap-

tische Erregung (d.h. mehrfach umgeschaltet), ebenfalls über Glutamat und die AMPA- und NMDA-Rezeptoren. Für die Hemmung gibt es ebenfalls eine schnelle und langsame Fortleitung. Die schnelle erfolgt über GABA-A-Rezeptoren und die langsame über GABA-B und einen intrazellulären „second messenger“. Wird nun wie im Versuchsschema dargestellt stimuliert, so konvergieren von subkortikal nach kortikal verlaufende Erregungen und Hemmungen auf die kortikale Pyramidenzelle. In dieser kortikalen Pyramidenzelle kann man nun diese verschiedenen konvergierenden neuronalen Signale nach deren synaptischer Umschaltung mittels intrazellulärer Elektrode registrieren. Die auf diese Art abgeleiteten Potentiale werden postsynaptische Potentiale genannt. Man unterscheidet erregende und hemmende postsynaptische Potentiale. In anderen Worten ist ein postsynaptisches Potential das, was nach Stimulation und synaptischer Umschaltung im kortikalen Neuron an Aktivierung ankommt [2, 6].

Die Untersuchungen von *B. Sutor* [2, 6] hatten drei wesentliche Hauptergebnisse, aus denen mehrere bedeutsame Schlussfolgerungen gezogen werden konnten. Unter dem Einfluss eines volatilen Anästhetikums kam es zu einer leichten Abnahme hemmender postsynaptischer Potentiale. Eine dramatische Abnahme der Signalamplituden wurde für die erregenden postsynaptischen Potentiale beobachtet. Hierbei waren Potentiale nach polysynaptischer Verschaltung besonders stark gehemmt, wohingegen die Potentiale nach monosynaptischer Verschaltung nur geringfügig verändert waren. Die erste Beobachtung, die geringe Abnahme hemmender postsynaptischer Potentiale, scheint in einem gewissen Widerspruch zu den Befunden von *Harrison* [4], *Mihic* [5] und anderen zu stehen, die ja eine Potenzierung GABA-erger-Hemmung am Rezeptor beobachteten. Dieser scheinbare Widerspruch erklärt sich jedoch aus einer genauen Betrachtung des Netzwerkes (Abb. 3). Die hemmenden Systeme die auf GABA-Rezeptoren enden werden durch Interneurone angetrieben. Die Übertragung der Erregung durch Interneurone auf hemmende Systeme erfolgt über NMDA- und AMPA-Rezeptoren und Glutamat. Wird nun die Übertragung durch NMDA- und AMPA-Rezeptoren gehemmt, so erfolgt auch ein geringerer neuronaler Input in die hemmenden Systeme. Hieraus resultiert die beobachtete leichte Abnahme hemmender postsynaptischer Potentiale. Die Abnahme der hemmenden postsynaptischen Potentiale ist jedoch geringer ausgeprägt als die Verminderung erregender postsynaptischer Potentiale. Dieses könnte mit der von *Harrison et al.* beobachteten Potenzierung GABA-erger Hemmung am Rezeptor in Einklang gebracht werden. Hemmende postsynaptische Potentiale werden durch Anästhetika weniger vermindert als erregende postsynaptische Potentiale, da Anästhetika eine Verstärkung GABA-erger Inhibition am Rezeptor bewirken.

Ein weiterer wesentlicher Befund ist der, dass postsynaptische Potentiale nach polysynaptischer Verschaltung stärker gehemmt werden als nach monosynaptischer. Dies ist plausibel, da eine geringe Hemmung, wenn sie bei vielfacher Übertragung wirksam wird, einen großen Effekt in Summe entfalten kann, wenngleich der Einzeleffekt gering ist. Dieser Befund weist auf den ausgeprägten Netzwerkeffekt der Anästhetika hin. Je komplexer hierbei ein neuronales Netz ist, d.h. je mehr synaptische Übertragungen daran beteiligt sind, desto effektiver kann es durch das Anästhetikum

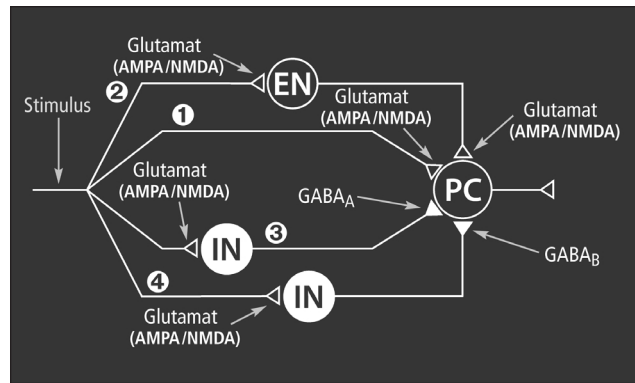


Abbildung 3: Kleines neuronales Netzwerk.

Reizung tiefkortikal (Stimulus), Registrierung: kortikale Pyramidenzelle.

1. Schnelle monosynaptische Erregung
2. Langsame polysynaptische Erregung
3. Schnelle Hemmung
4. Langsame Hemmung.

PC = Kortikale Pyramidenzelle, EN = Exzitatorisches Interneuron, IN = Inhibitorisches Interneuron, Δ = Erregende Synapse, \blacktriangle = Hemmende Synapse.

blockiert werden. Diese Beobachtung steht auch mit klinischen Alltagserfahrungen im guten Einklang. So weiß jeder Anästhesist, dass unter dem Einfluss der Anästhetika zunächst komplexe Funktionen wie Gedächtnis und Bewusstsein beeinflusst werden, wohingegen auch in tiefer Anästhesie durch weniger synaptische Übertragung geregelte Hirnstammfunktionen weitgehend stabil sind. Es scheint aber vor allem sehr plausibel, dass ein so komplexes neuronales System, wie es für die Entstehung von Bewusstsein notwendig ist und an dem Neuronen zusammengesetzt sind, die anatomisch weit auseinander liegen, eine geringe Störung der synaptischen Zusammenschaltung bereits erheblichen Einfluss auf die intakte Netzwerkfunktion haben kann. Neben der bekannten Verstärkung GABA-erger Hemmung durch direkte Rezeptorwirkung kann heute mit hinlänglicher Sicherheit angenommen werden, dass Anästhetika postsynaptische Potentiale hemmen. Polysynaptische Verschaltungen sind hierbei stärker gehemmt als monosynaptische. Diese Hemmung der von subkortikalen auf kortikale Neuronen konvergierenden Erregung bewirkt eine Dämpfung der kortikalen Aktivität und eine hieraus resultierende Ausschaltung komplexer kortikaler Funktionen, wie Wahrnehmung, Bewusstsein und Gedächtnis.

Die regionale Hirnfunktion und das Gesamtsystem ZNS

Als Modell für ein Gesamtsystem sensorischer Informationsverarbeitung kann die akustische Reizverarbeitung genommen werden. An diesem Modell lassen sich Anästhetikaeffekte auf allen Hirnebenen vom peripheren Sinnesorgan bis zur komplexen Wahrnehmungs-, Bewusstseins- und Gedächtnisebene darstellen. Die Abbildung 4 zeigt ein Schema der aufsteigenden akustischen Reizleitung. Akustische Reize gelangen von der Cochlea über den Nervus cochlearis, den Hirnstamm und das Corpus geniculatum mediale in den primären akustischen Kortex des Temporal-lappens. Von dort ziehen Verbindungen zum frontalen Kortex. Ein akustisch evoziertes Potential (AEP), wie es im unteren Bildteil dargestellt ist, ist die spezifische Antwort des Gehirnes auf einen definierten akustischen Reiz. Es wird im Verlauf der aufsteigenden akustischen Reizverarbeitung generiert und ist an der Schädeloberfläche ableitbar. Nach

dem Zeitpunkt des Auftretens unterscheidet man frühe Potentiale, die von peripherer Hörbahn und Hirnstamm generiert werden. Die Potentiale mittlerer Latenz entstammen dem primären akustischen Kortex und sind Ausdruck der primären kortikalen Verarbeitung akustischer Informationen. Späte akustisch evozierte Potentiale kommen aus dem frontalen Kortex und bilden Kognition und Emotion, also Analyse und Bewertung der akustischen Information ab. Mit der Einführung dieses Modells in die Anästhesie sollte geklärt werden, auf welcher Ebene sich Anästhetikaeffekte am deutlichsten abbilden, ob es eine Dosiswirkungsbeziehung gibt und unter welchen Bedingungen komplexe kortikale Leistungen, wie Wahrnehmung, Bewusstsein und Gedächtnis ausgeschaltet werden [7]. Eine wichtige Verbindung zu den zuvor dargestellten grundlagenwissenschaftlichen Betrachtungen ist der Umstand, dass evozierte Potentiale die Summe postsynaptischer Potentiale darstellen, d.h. die Summe der synaptischen Übertragung und postsynaptischer Potentiale bildet ein evoziertes Potential. In zahlreichen Untersuchungen akustisch evozierter Potentiale an wachen Patienten und während Allgemeinanästhesie bilden sich die hemmenden Effekte der Anästhetika auf die erregenden postsynaptischen Potentiale ab.

In Abbildung 5 dargestellt sind beispielhafte Originalregistrierungen akustisch evozierter Potentiale im Wachzustand vor Narkose, während adäquater Allgemeinanästhesie, kurz vor und während einer intraoperativen Wachreaktion. Im Wachzustand ist die Hirnstammantwort und vor allem der Gipfel V deutlich identifizierbar. Ab 20 msec post stimulus bildet sich die frühe kortikale Reizantwort ab (Gipfel Na, Pa, Nb, P1). Diese hat beim wachen Patienten einen wellenförmigen Erregungsverlauf mit einer hohen Amplitude (obere Registrierung). Während Anästhesie (zweite Registrierung von oben) ist die Antwort des Hirnstammes weitgehend unverändert registrierbar, d.h. auch während der Anästhesie dringt akustische Information vom Innenohr in das Gehirn ein. Deutliche Veränderungen ergeben sich jedoch für die frühen kortikalen Potentiale, die akustisch evozierten Potentiale mittlerer Latenz während der Anästhesie. Diese sind unter entsprechenden Dosierungen der Allgemein-anästhetika weitgehend unterdrückt. Hier bildet sich also der zu erwartende Befund der Unterdrückung erregender postsynaptischer Potentiale durch Anästhesie am Summenpotential ab. In Situationen, in denen Patienten intraoperativ (untere zwei Registrierungen) erwachen, in denen sie sich postoperativ an intraoperative Ereignisse erinnern oder andere deutliche Zeichen der unzureichenden Narkostiefe und unzureichenden Bewusstseinsausschaltung in Erscheinung treten, ist die kortikale Reizantwort im akustisch evozierten Potential ähnlich wie im Wachzustand registrierbar [8 - 11], ähnlich wie es in der unteren Registrierung der Abbildung 5 dargestellt ist. Dieser Effekt der Anästhetika auf die frühe kortikale Reizantwort ist jedoch kein „Alles-oder-Nichts“-Phänomen, sondern abhängig von der verabreichten Dosierung für nahezu alle intravenösen und volatilen Anästhetika. Hier kommt es mit zunehmender Dosierung zu einer Abflachung der Signalamplitude [12, 13]. In Dosisbereichen, wie zur klinischen Anästhesie verwendet, sind diese kortikalen Reizantworten weitgehend unterdrückt, ähnlich wie in Abbildung 5 in der mittleren Registrierung dargestellt.

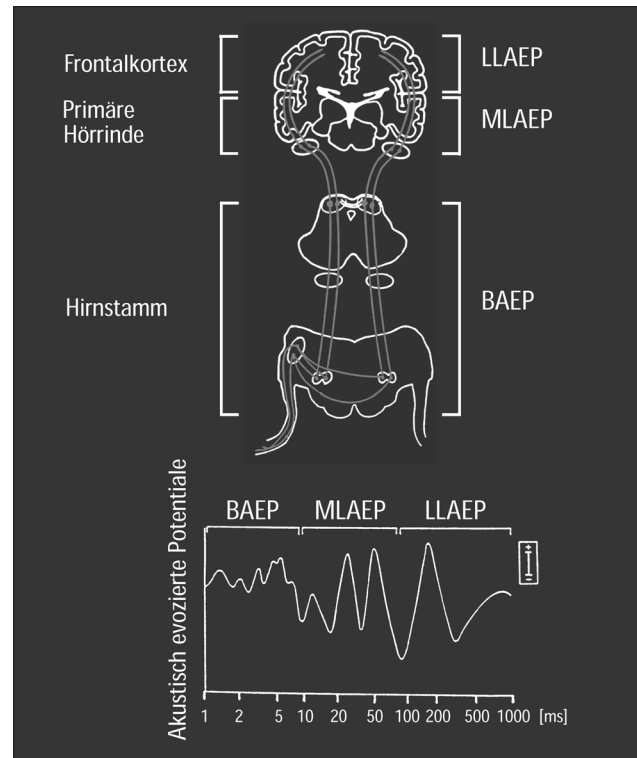


Abbildung 4: Aufsteigende Hörbahn und Akustisch Evozierte Potentiale. BAEP = brainstem auditory evoked potential, MLAEP = mid-latency auditory evoked potential, LLAEP = late-latency auditory evoked potential.

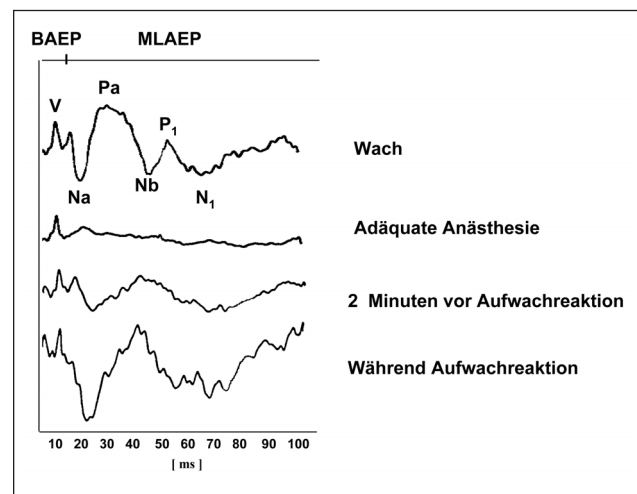
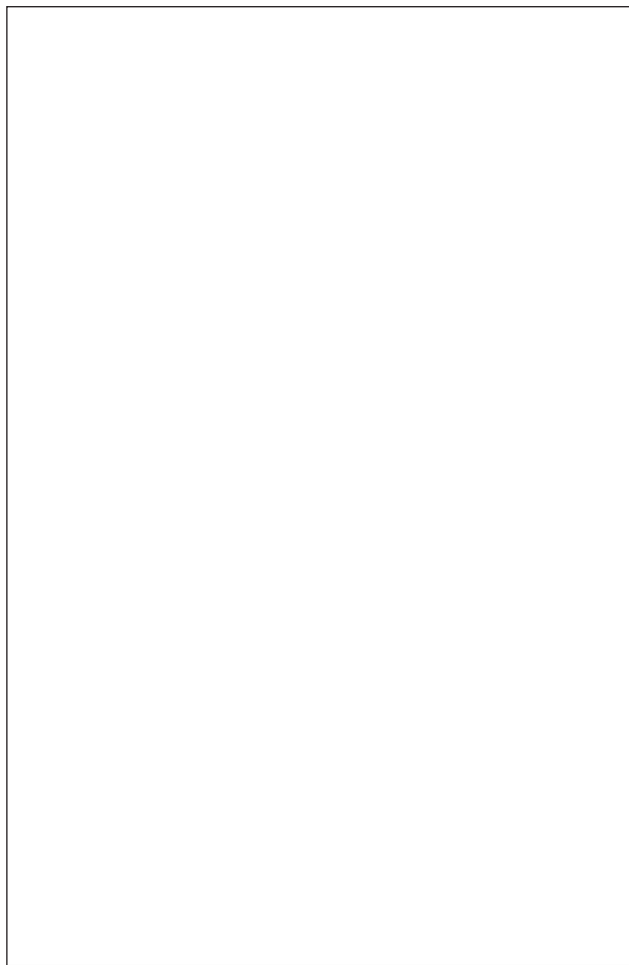


Abbildung 5: Akustisch Evozierte Potentiale bei Isofluran-Narkose. Ableitungen im Wachzustand, während adäquater Anästhesie, vor und während intraoperativer Aufwachreaktion.

Einen geringen Einfluss auf die kortikale Reizantwort haben Substanzen, die vornehmlich analgetischen oder sedierenden Effekt ausüben, wie Opiode oder Benzodiazepine. Mit diesen Substanzen ist auch in höherer Dosierung keine Ausschaltung der kortikalen Reizantwort zu beobachten [14, 15]. Eine Sonderstellung nimmt weiterhin die Monosubstanz Ketamin ein. Hier wird kortikalen Reizantwort überhaupt nicht beeinflusst [16]. Dies wurde im Zusammenhang mit den häufig unter Ketamin beobachtbaren Wachepisoden und Alpträumen gewertet. Es liegt der Schluss nahe, dass mit Ketamin keine ausreichende Ausschaltung der Wahrneh-



mung und der auditiven Reizverarbeitung wie unter z.B. volatilen Anästhetika erreicht werden kann. Dies unterstreicht noch einmal die Sonderstellung dieser Substanz und lässt die unkritische Verabreichung, z.B. im Rahmen kleiner operativer Prozeduren, problematisch erscheinen.

Aus den Arbeiten mit diesem Modell können nun einige Schlüsse gezogen werden: Anästhetikaeffekte bilden sich auf der Ebene der primären kortikalen Verarbeitung von Sinnesreizen ab. Dieser Effekt ist dosisabhängig. Als unzureichende Blockade der Reizantwort sind höhere Funktionen wie Wahrnehmung, Bewusstsein und Gedächtnis aufzeigbar. Hieraus ergeben sich entscheidende Perspektiven für die klinische Praxis bei der Frage: Wie kann man beim individuellen Patienten die Narkosetiefe messen und eine adäquate individuelle Dosierung erzielen, um intraoperative Wachheit auf der einen Seite und Überdosierung auf der anderen Seite zu vermeiden? Auf dieser Grundlage konnte mittels AEP-Registrierung ein System entwickelt werden, mit dem routinemäßig die Narkosetiefe am Anästhesiearbeitsplatz gemessen werden kann [17]. Evozierte Potentiale haben ein hohes zeitliches Auflösungsvermögen, eine genaue räumliche Zuordnung neuronaler Aktivität ist jedoch nur begrenzt möglich.

Ausblick

Eine genauere räumliche Auflösung mit einer recht guten zeitlichen Zuordnung ist in der funktionellen Bildgebung mit hoch auflösenden Verfahren möglich. Als Ausblick sei

daher noch auf das immense experimentelle Potential der funktionellen Magnetresonanztomographie hingewiesen. Die funktionelle Magnetresonanztomographie nutzt den sog. BOLD-Effekt. Dieser beruht darauf, dass oxygeniertes Hämoglobin nicht paramagnetisch ist, Desoxyhämoglobin jedoch über paramagnetische Eigenschaften verfügt, d.h. ein von außen angelegtes Magnetfeld abschwächt. Kommt es nun zur Aktivierung einer Hirnstruktur, so ist diese in Sekunden gefolgt von einer Zunahme der regionalen Durchblutung. Diese bedingt einen Anstieg der kapillären Sauerstoffsättigung und eine Zunahme der Signalintensität.

Wir haben uns mit der funktionellen Magnetresonanztomographie einem anderen Modell zugewandt, nämlich der Erfassung integrativer Hirnleistungen am Modell Schmerz. Hierbei zeigten sich während thermischer schmerzhafter Stimulation Aktivierungen im Bereich der kontralateralen Postzentralregion. Diese stehen mit der diskriminativ taktilen Wahrnehmung, also der Lokalisation von Schmerz in Verbindung. In tieferen Schichten des präfrontalen Bereichs wurden Aktivierungen aufgezeigt, die während Neutralstimulation nicht sichtbar waren. Die Aktivierung im Frontalbereich ließ sich Regionen des cingulären Kortex zuordnen, die mit der affektiven emotionalen Bewertung des Schmerzgeschehens in Zusammenhang gebracht werden [18]. Für die Signalintensität ergibt sich ein Zusammenhang mit der klinischen Schmerzintensität. Darüber hinaus bildet sich der Effekt zentral wirksamer Analgetika, besonders durch eine Modulation der cingulären Reizantwort, ab. Mit

diesem Modell lassen sich vielleicht in noch genaueren Maße zeitlich räumliche Aktivierungsmuster unter dem Einfluss zentral wirksamer Substanzen aufzeigen und damit deren Wirkung auf modular repräsentierte Hirnfunktionen untersuchen.

Literatur

1. Koblin DD. Mechanisms of Action. In: Miller RD (ed.). Anesthesia. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002:48-73.
2. Ostermeier AM, Schwender D, Sutor B. Enflurane depresses glutamatergic and GABAergic postsynaptic potentials in rat neocortical neuron in vitro. Br J Anaesth 1999;82:A295 (abstract).
3. Franks NP, Lieb WR. Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. Nature 1994;367:607-614.
4. Harrison NL. Optical Isomers Open a new Window on Anesthetic Mechanism. Anesthesiology 1998;88:566-568.
5. Mihic SJ, Ye Q, Wick MJ, Koltchine VV, Krasowski MD, Finn SE, et al. Sites of alcohol and volatile anaesthetic action on GABAA and glycine receptors. Nature 1997;389:385-389.
6. Ostermeier AM, Schlosser B, Schwender D, Sutor B. Activation of mu- and delta-opioid receptors causes presynaptic inhibition of glutamatergic excitation in neurocortical neurons. Anesthesiology 2001;93:1053-1063.
7. Schwender D, Klasing S, Madler C, Peter K, Pöppel E. Mid-latency auditory evoked potentials and cognitive function during general anesthesia. Int Anesth Clinics 1993;31:89-106.
8. Schwender D, Klasing S, Madler C, Pöppel E, Peter K. Mid-latency auditory evoked potentials and purposeful movements after thiopental bolus injection. Anaesthesia 1994;49:99-104.
9. Schwender D, Faber-Züllig E, Klasing S, Pöppel E, Peter K. Motor signs of wakefulness during general anaesthesia with propofol, isoflurane and flunitrazepam/fentanyl and mid-latency auditory evoked potentials. Anaesthesia 1994;49:476-484.
10. Schwender D, Kaiser A, Klasing S, Peter K, Pöppel E. Mid-latency auditory evoked potentials and explicit and implicit memory in cardiosurgical patients. Eur.J.Anaesth. 1994;11:145-146.
11. Schwender D, Madler C, Klasing S, Pöppel E, Peter K. Mid-latency auditory evoked potentials and wakefulness during caesarean section. Eur J Anaesth 1995;12:171-179.
12. Schwender D, Conzen P, Klasing S, Finsterer U, Pöppel E, Peter K. The effects of anesthesia with increasing end-expiratory concentrations of sevoflurane on midlatency auditory evoked potentials. Anesth Analg 1995;81:817-822.
13. Schwender D, Klasing S, Conzen P, Finsterer U, Pöppel E, Peter K. Mid-latency auditory evoked potentials during anaesthesia with increasing end-expiratory concentrations of desflurane. Acta Anaesth Scand 1996;40:171-176.
14. Schwender D, Rimkus P, Haessler R, Klasing S, Pöppel E, Peter K. Effects of increasing doses of alfentanil, fentanyl and morphine on mid-latency auditory evoked potentials. Br J Anaesth 1993;71:622-628.
15. Schwender D, Klasing S, Madler C, Pöppel E, Peter K. Effects of benzodiazepines on mid-latency auditory evoked potentials. Can J Anaesth 1993;40:1148-1154.
16. Schwender D, Klasing S, Madler C, Pöppel E, Peter K. Mid-latency auditory evoked potentials under ketamine in humans. B J Anaesth 1993;71:629-632.
17. Schwender D, Daunderer M, Mulzer S, Klasing S, Finsterer U, Peter K. Midlatency auditory evoked potentials predict movements during anesthesia with isoflurane and propofol. Anesth Analg 1997;85:164-173.
18. Leinsinger GL, Daunderer M, Krolak C, Nicolai M, Heiss D, Schwender D, Hahn K. Evaluation of cerebral cortical activation during pain processing using functional MR imaging. Radiology 2001;221: 483 (abstract).

Korrespondenzadresse:

Dr. med. *Michael Daunderer*
 Klinik für Anästhesiologie
 Klinikum der Universität München
 Nussbaumstraße 20
 D-80336 München
 Tel.: 089 / 5160 2691
 Fax: 089 / 5160 4446
 E-Mail: Michael.Daunderer@med.uni-muenchen.de