

# Inhalationsanästhetika und Hirndurchblutung

## *Inhalational anaesthetics and cerebral blood flow*

C. Fütterer<sup>1</sup>, Ch. Lenz<sup>1</sup>, Th. Frietsch<sup>1</sup>, W. Kuschinsky<sup>2</sup> und K. F. Waschke<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Mannheim  
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. K. van Ackern)

<sup>2</sup> Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Ruprecht-Karl-Universität Heidelberg  
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H. Seller)

**Zusammenfassung:** Alle volatilen Anästhetika reduzieren den Hirnstoffwechsel, erhöhen den intrakraniellen Druck und besitzen das Potential zur Steigerung der Hirndurchblutung. Letzteres ist unter Halothan stärker ausgeprägt als unter Isofluran, Sevofluran und Desfluran, unter Lachgas stärker als unter Xenon. Als Folge der Koppelung der Hirndurchblutung an den reduzierten Stoffwechsel läßt sich jedoch bei Menschen unter Narkose mit den neueren volatilen Anästhetika in der Regel keine Veränderung oder sogar eine Verminderung der Hirndurchblutung beobachten. Unter dem Einfluß volatiler Anästhetika bleibt die CO<sub>2</sub>-Reaktivität der Hirngefäße erhalten, bei Dosierung im Bereich von 1 MAC auch die Autoregulation der zerebralen Durchblutung.

## Einleitung

Pharmakologische, physiologische und pathophysiologische Vorgänge können unter Allgemeinanästhesie den Hirnstoffwechsel, die Hirndurchblutung und den intrakraniellen Druck in erheblichem Maße beeinflussen. Die Narkoseführung bei Patienten, bei denen diese grundlegenden Vorgänge im Gehirn durch vorbestehende Erkrankungen oder den operativen Eingriff selbst beeinträchtigt sind, erfordert eine umfassende Kenntnis, in welchem Ausmaß einzelne der verwendeten Substanzen auf den Hirnstoffwechsel, die Hirndurchblutung und den intrakraniellen Druck einwirken. So können Anästhetika ausgewählt werden, die der Pathophysiologie des einzelnen Patienten gerecht werden. Grundsätzlich sind für neurochirurgische Patienten Anästhetika besonders geeignet, die die Koppelung zwischen Hirndurchblutung (CBF) und Hirnstoffwechsel und den Hirndruck während der Hypnose, Analgesie und der zentralen Senkung des Sympathikotonus nicht beeinflussen. Ein darüber hinausgehendes Wissen über die Auswirkungen einzelner Anästhetika auf das Gehirn erweitert jedoch deren Auswahl und ermöglicht es, im Einzelfall individuelle Vorzüge einiger Substanzen zu nutzen.

## Physiologische Grundlagen

### Metabolismus

Unter normalen Umständen wird der gesamte Stoffwechsel des Gehirns durch Oxidation von

Glukose zu Wasser, CO<sub>2</sub> und Energie (ATP) gedeckt. Dieser Prozeß spiegelt sich im Verbrauch von 35 bis 70 ml O<sub>2</sub>/min wider (18). Obwohl es noch einige weitere Alternativen zur Energiegewinnung gibt (z.B. Verbrennung von Phosphokreatin, Keton-Körpern und C<sub>2</sub>-Fettsäuren), erlauben diese jedoch keine Aufrechterhaltung der zerebralen Funktion und Integrität unter Abwesenheit von Sauerstoff oder Glukose. Diese hohe Rate des oxidativen Metabolismus ermöglicht:

- die kontinuierliche Aktivität der Ionenpumpen, um die transmembranösen und elektrochemischen Gradienten aufrecht zu erhalten,
- die Synthese von Proteinen, Aminen, Lipiden und Kohlenhydraten,
- intrazelluläre Transporte, Speicherungen, Abgabe und Wiederaufnahme von Molekülen,
- strukturelle und metabolische Funktionen.

Dies sind ca. 20% des gesamten Sauerstoff-Verbrauchs des Organismus (18). Im Ruhezustand werden ca. 15% des Herzzeitvolumens (HZV) zum Gehirn geleitet, um den Sauerstoffbedarf zu decken. Dabei ist der Energiebedarf in der grauen Substanz höher als in der weißen Substanz.

### Koppelung von Hirndurchblutung und Hirnstoffwechsel

Eine Steigerung der zerebralen Aktivität durch geistige und physische Arbeit oder die Verarbeitung von Sinneseindrücken geht einher mit einer Erhöhung des zerebralen Energieaufwandes. Dieser Mehrbedarf wird unter physiologischen Bedingungen durch eine Erhöhung der Hirndurchblutung und dem daraus resultierenden Mehrangebot von Sauerstoff und Glukose befriedigt (46). Im Gegenzug dazu ist der Energiebedarf bei weniger erregenden zerebralen Zuständen, in Ruhe, Schlaf oder Koma, erniedrigt, gekoppelt mit einer verminderten Hirndurchblutung. Diese Koppelung bleibt auch auf regionaler Ebene erhalten, obwohl in den einzelnen anatomischen Hirnregionen ein sehr heterogener Stoffwechselbedarf und eine dementsprechende Heterogenität der lokalen Hirndurchblutung beobachtet werden kann (25, 47). Die Koppelung zwischen Stoffwechsel und Durchblutung weist eine fast identische räumliche Zuordnung in den einzelnen Hirnarealen auf und erfolgt innerhalb einer Sekunde nach neuronaler Erregung im betreffenden Gebiet (30). Allerdings ist die Koppelung von Stoffwechsel und Durchblutung

## Klinische Anästhesie

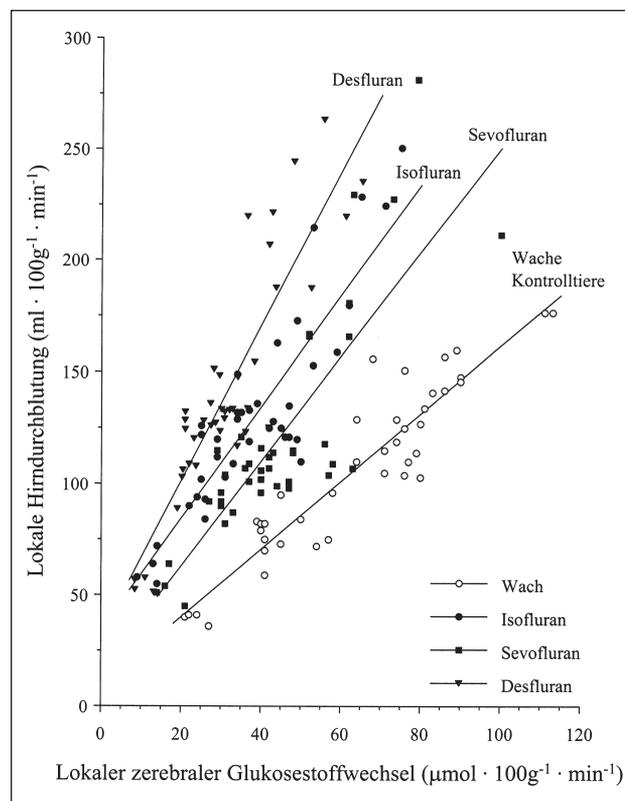
nicht immer von gleichem Ausmaß (23). So ist sie unter dem Einfluß volatiler Anästhetika zwar erhalten, durch Erhöhung der Hirndurchblutung und Verminderung der Stoffwechselrate wird deren Verhältnis aber auf ein höheres Niveau gehoben (Abb. 1) (49, 50).

### Autoregulation

Einer der wichtigsten regulatorischen Mechanismen der Hirndurchblutung besteht in der Fähigkeit der zerebralen Gefäßmuskulatur, die Hirndurchblutung über einen weiten Bereich des zerebralen Perfusionsdruckes konstant zu halten (Autoregulation). Dies dient zum Schutz des Gehirns bei extremen Abfällen oder Anstiegen des zerebralen Perfusionsdruckes vor Hypoxie, Hyperämie, Gefäßschäden und Ödemen. Die Autoregulation der Hirndurchblutung (CBF) kann als ein Mechanismus gesehen werden, in dem eine Veränderung des Gefäßwiderstandes (CVR) erfolgt als Antwort auf eine Veränderung des zerebralen Perfusionsdruckes (CPP, wobei  $CBF = CPP/CVR$ ). Da sich der zerebrale Perfusionsdruck aus der Differenz zwischen dem mittleren arteriellen und dem intrakraniellen Druck ergibt, führt jede Veränderung eines dieser beiden Parameter zu einer entsprechenden Antwort der Autoregulation.

In einem Bereich des CPP von 60 - 150 mm Hg erfolgt eine effektive Autoregulation der Hirndurchblutung (73). Eine fortschreitende Erniedrigung des Blutdruckes oder Erhöhung des intrakraniellen Druckes führt zu einer proportionalen zerebrovaskulären Dilatation, um eine konstante Hirndurchblutung zu gewährleisten. Eine autoregulatorische Vasodilatation erhöht das zerebrale Blutvolumen und kann dadurch bei Patienten mit pathologischen intrakraniellen Druck-Volumen-Verhältnissen zu weiteren Erhöhungen des intrakraniellen Druckes führen (10, 20). Fällt der zerebrale Perfusionsdruck unter den Bereich, bei dem schon die maximale Vasodilatation erfolgt ist, wird die Hirndurchblutung druckpassiv erniedrigt und die  $O_2$ -Extraktion zur Kompensation erhöht. Neurologische Defizite erscheinen dann, sobald diese Kompensation nicht mehr ausreicht und der zerebrale Perfusionsdruck zu niedrig ist, um die Hirndurchblutung oberhalb des ischämischen Schwellenwertes zu halten.

Eine progressive Erhöhung des Blutdruckes oder Erniedrigung des intrakraniellen Druckes führen zu einer Vasokonstriktion, um eine konstante Hirndurchblutung aufrecht zu erhalten. Damit ist eine Abnahme des Blutvolumens verbunden, was aber nicht gleichzeitig zu einer Abnahme des intrakraniellen Druckes führen muß (10). Bei maximal erreichter Vasokonstriktion führt eine weitere Erhöhung des zerebralen Perfusionsdruckes zu einer druckpassiven Erhöhung der Hirndurchblutung, einhergehend mit vaskulärer Dilatation, Hyperämie und erhöhtem zerebralem Blutvolumen. Dies kann letztendlich zu einer Aufhebung der Blut-Hirn-Schranke und einem vasogenen Ödem führen.



**Abbildung 1:** Koppelung von Hirndurchblutung und zerebralem Glukosestoffwechsel bei Ratten innerhalb 40 verschiedener Hirnstrukturen im Wachzustand und unter 1 MAC Isofluran-, Sevofluran- und Desflurannarkose (Inspiratorische Konzentrationen: Isofluran 1,4%, Sevofluran 2,4%, Desfluran 5,7%). Wie im Wachzustand bleibt die Koppelung erhalten, wird jedoch auf ein höheres Niveau der Hirndurchblutung angehoben. Es besteht kein großer Unterschied zwischen den drei volatilen Anästhetika. (Nach Daten aus 49, 50).

### Partialdruck von Kohlendioxid

Die  $CO_2$ -Konzentration des Blutes hat erheblichen Einfluß auf den zerebrovaskulären Widerstand und die Hirndurchblutung (55). Während eine Hyperkapnie zu einer Dilatation der Hirngefäße, einer Abnahme des Widerstandes und damit zu einer Zunahme der Hirndurchblutung führt, erfolgt bei einer Hypokapnie das Gegenteil. Die Veränderungen der Hirndurchblutung durch Veränderungen des  $PaCO_2$  gehen einher mit einer nichtlinearen Veränderung des Hirnblutvolumens (31, 43). Die zerebrovaskuläre  $CO_2$ -Reaktivität bei normotensiven Menschen in einem  $PaCO_2$ -Bereich von 20 bis 75 mmHg verhält sich nahezu linear. Innerhalb dieses Bereiches verändert sich die Durchblutung um 3 bis 5% pro mmHg des  $PaCO_2$ . Außerhalb dieses Bereiches erfolgt eine Plateau-Bildung.

### Wirkung der Inhalationsanästhetika

Die Auswirkung volatiler Anästhetika auf die Hirndurchblutung von narkotisierten Versuchstieren oder

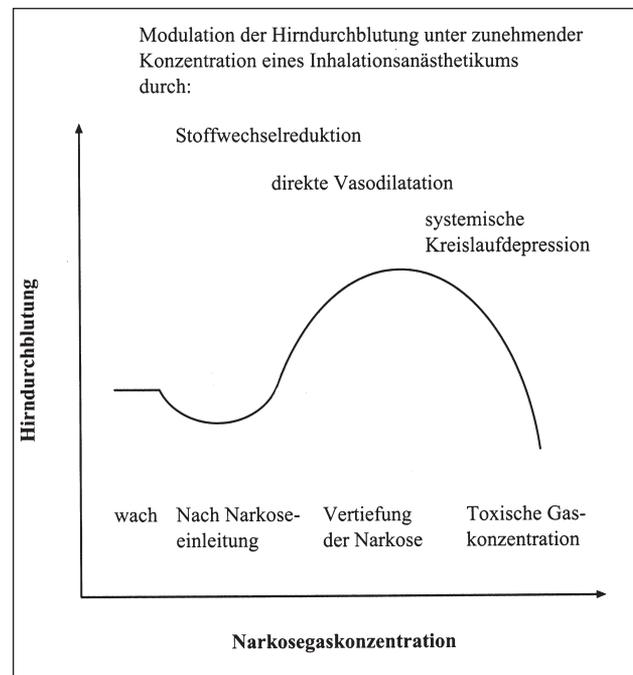
Menschen resultiert aus der Interaktion folgender Mechanismen:

1. Ein direkter vasodilatativer Effekt, der zu einer Senkung des zerebrovaskulären Widerstands und damit zu einer Erhöhung der Hirndurchblutung führt.
2. Eine Depression des zerebralen Stoffwechsels, der zu einer Verminderung des zerebralen Sauerstoffbedarfs führt und damit ebenfalls zu einer Verminderung der Hirndurchblutung, soweit diese an den zerebralen Sauerstoffbedarf gekoppelt ist.
3. Eine Verminderung des zerebralen Perfusionsdruckes als Folge einer systemischen Vasodilatation oder Myokarddepression unter Einfluß volatiler Anästhetika und damit ebenfalls eine Verminderung der Hirndurchblutung, wenn die Untergrenze für die zerebrale Autoregulation unterschritten oder diese Regulationsmechanismen selbst durch das volatile Anästhetikum aufgehoben werden.

Je nach Ausprägung dieser einzelnen Effekte kann im Vergleich zum Wachzustand die Hirndurchblutung unter dem Einfluß volatiler Anästhetika erhöht, erniedrigt oder unverändert sein (Abb. 2). Zusätzlich kann die CO<sub>2</sub>-Reaktivität des zerebralen Gefäßsystems, soweit sie unter dem Einfluß der Inhalationsanästhetika noch erhalten ist, benutzt werden, um iatrogen die Hirndurchblutung in Richtung auf ein gewünschtes Endergebnis hin zu manipulieren. Obwohl die Inhalationsanästhetika in ihrer Gesamtheit alle diese Mechanismen ähnlich beeinflussen, existieren in einzelnen Fällen doch quantitative oder sogar qualitative Unterschiede, die klinisch relevant sein können.

#### Halothan und Isofluran

Schon frühzeitig konnte im Tierversuch gezeigt werden, daß Halothan und Isofluran den zerebrovaskulären Widerstand erniedrigen und damit die Hirndurchblutung steigern (16, 81). Es konnte ebenfalls beobachtet werden, daß diese Effekte abhängig sind von der Aktivität des zerebralen Stoffwechsels vor Applikation der volatilen Anästhetika. So führen bei bereits durch N<sub>2</sub>O-anesthetisierten Katzen ansteigende Konzentrationen von Isofluran zu einer Verminderung des zerebralen O<sub>2</sub>-Verbrauchs, einhergehend mit gleichbleibender kortikaler Hirndurchblutung (82). Im Gegensatz dazu erhöhen Isofluran und Halothan die Hirndurchblutung bei Kaninchen, die zuvor eine Barbituratnarkose erhalten haben (16). Es kann spekuliert werden, daß allein durch das Barbiturat eine tiefe zerebrale Stoffwechseldepression induziert worden war, so daß vorwiegend die vasodilatativen Eigenschaften von Halothan und Isofluran zum Tragen gekommen waren. Bei der Unterdrückung des Hirnstoffwechsels durch volatile Anästhetika handelt es sich nicht um einen toxischen Einfluß auf den Energiehaushalt der Gehirnzellen, wie bereits von *Newberg et al.* (71) gezeigt werden konnte. Die Verminderung der zerebralen Stoffwechselrate scheint unter Isoflurannarkose stärker ausgeprägt zu sein als



**Abbildung 2:** Idealtypischer Verlauf der Veränderung der Hirndurchblutung unter zunehmender inspiratorischer Konzentration volatiler Anästhetika. Stoffwechselreduktion, Vasodilatation und systemische Kreislaufdepression können den Wert für die Hirndurchblutung in verschiedene Richtungen modulieren. Der in der Abbildung fehlende anfängliche Anstieg der Hirndurchblutung läßt sich in vivo nicht bei allen volatilen Anästhetika beobachten.

unter Halothannarkose. Mit Isofluran ist es möglich, diese bis zum Auftreten einer Isoelektrizität des EEGs zu reduzieren (16, 71, 81).

Mit Hilfe autoradiographischer Untersuchungen können im Tierexperiment die Hirndurchblutung und der zerebrale Stoffwechsel in einzelnen lokalen Hirnarealen bestimmt und damit die Aussagen globaler Meßmethoden verfeinert werden (34, 35, 49, 50, 57). Ähnlich wie bereits im Wachzustand lassen sich hierbei auch unter Narkose deutliche Unterschiede zwischen der Durchblutung einzelner Hirnregionen feststellen. So ist der stärkere Anstieg der globalen Hirndurchblutung unter Halothan im Vergleich zu Isofluran vor allem darauf zurückzuführen, daß Halothan einen erheblich stärkeren Anstieg der Hirndurchblutung im Neokortex bewirkt, während der Anstieg der Hirndurchblutung in subkortikalen Hirnstrukturen unter beiden Gasen gleich ist (35). Diese Untersuchungen zeigen auch, daß unter Isoflurannarkose in bis zu 40 weiter untersuchten und einzeln anatomisch definierten Hirnstrukturen (49, 50) die Koppelung der Hirndurchblutung an den zerebralen Stoffwechsel erhalten bleibt (33, 43, 44, 51). Regionen mit niedrigerem Stoffwechsel weisen eine niedrige Hirndurchblutung auf und umgekehrt solche mit einer hohen Stoffwechselrate eine höhere.

Die Autoregulationsfähigkeit der zerebralen Mikrozirkulation wird durch die Inhalationsanästhetika moduliert. So bleibt bei Katzen und Hunden unter 1 MAC Isofluran die Autoregulationsfähigkeit in

## Klinische Anästhesie

einem Blutdruckbereich von 85 bis 120 mm Hg erhalten, jedoch vermindert sie sich unter 1 MAC Halothan. Bei 2 MAC Isofluran konnte eine Erhöhung der Hirndurchblutung bei erhöhtem zerebralem Perfusionsdruck beobachtet werden, was auf eine Einschränkung der Autoregulationsfähigkeit unter höheren Isoflurankonzentrationen hinweist (63), wahrscheinlich ausgelöst durch eine Erniedrigung des Grundtonus der zerebralen Gefäße.

Die CO<sub>2</sub>-Reaktivität der zerebralen Gefäße bleibt unter Halothan- oder Isofluran-Narkose weitgehend erhalten. Allerdings zeigen Untersuchungen an Katzen, daß diese bei 1 MAC unter Isofluran stärker ausgeprägt ist als unter Halothan (15). Gleiche Ergebnisse finden sich bei Hunden, bei denen unter Hypokapnie eine Vasokonstriktion zerebraler Gefäße unter 1 und 2 MAC Isofluran beobachtet werden konnte (62). Bei höheren MAC-Werten als 2 wird die CO<sub>2</sub>-Reaktivität unter Hyperkapnie eingeschränkt oder ganz aufgehoben, wahrscheinlich als Folge der ausgeprägten Vasodilatation unter dem Einfluß der volatilen Anästhetika. Die CO<sub>2</sub>-Reaktivität vermindert sich jedoch bei normokapnisch geführter Isoflurannarkose bereits nach 3 Stunden (61). In Tierexperimenten erzeugte Isofluran geringere Protrusionen des Hirngewebes und geringere Steigerungen des intrakraniellen Druckes als Halothan (17, 82). Dieser Effekt scheint in Zusammenhang zu stehen mit der höheren kortikalen Durchblutung unter Halothan im Vergleich zu Isofluran. Wird Isofluran mit N<sub>2</sub>O kombiniert, können das zerebrale Blutvolumen und der intrakranielle Druck trotz Hypokapnie noch weiter ansteigen (6, 7).

Beim Menschen sind die Effekte von Isofluran und Halothan auf die Hirndurchblutung und den Hirnstoffwechsel ähnlich wie bei Versuchstieren. So führte bei neurochirurgischen Patienten Isofluran zu geringen Veränderungen der kortikalen Hirndurchblutung, Halothan dagegen zu einer starken Erhöhung. Im Gegensatz dazu war die Reduzierung des Hirnstoffwechsels unter Isofluran bei jedem MAC-Wert stärker als unter Halothan (2, 56). Es kann deshalb spekuliert werden, daß zumindest ein Teil des beobachteten geringeren Anstiegs der Hirndurchblutung unter Isofluran sekundär durch einen stärker verminderten Stoffwechsel bedingt ist.

Weiterhin konnte in klinischen Untersuchungen gezeigt werden, daß wie bei Ratten die subkortikale Hirndurchblutung unter Isoflurannarkose, die kortikale Hirndurchblutung unter Halothannarkose höher ist (78). Eine bei autoradiographischen Untersuchungen im Tierexperiment unter tiefer Narkose beobachtete Resistenz einiger Hirnstrukturen, vor allem im limbischen System, gegen die Stoffwechseldepression, wie sie eine Vielzahl von Inhalations- und Injektionsanästhetika induzieren kann (50), wurde in neueren positronenemissionstomographischen (PET) Untersuchungen (4) bei Menschen bisher nicht nachgewiesen. Bei spontanatmenden Probanden zeigte sich hierbei unter einer Isoflurankonzentration, die gerade ausreichte, um einen Bewußtseinsverlust herbeizuführen, eine gleichmäßige Stoffwechseldepression in allen

untersuchten Hirnarealen (4). Dasselbe gilt für Halothan (5). Allerdings stehen derartige PET-Untersuchungen unter größerer Narkosetiefe derzeit noch aus.

In klinisch relevanten Dosierungen von Isofluran blieb die CO<sub>2</sub>-Reaktivität der zerebralen Gefäße erhalten (78). Unter Normokapnie erhöht sich bei neurochirurgischen Patienten der intrakranielle Druck unter Isoflurannarkose. Dieser Effekt ist jedoch durch Hyperventilation oder Barbituratgabe reversibel (1, 26). Die vorhandenen Daten legen nahe, daß bei Narkosen, die mit Isofluran bis zu 1 MAC in Kombination mit Hypokapnie geführt werden, es nicht zu einem klinisch relevanten Anstieg des intrakraniellen Druckes kommt.

Die Grenzen der klinischen Studien, die einen Ausgleich der hirndrucksteigernden Wirkung von Isofluran durch Hyperventilation belegen, liegen darin, daß aus ethischen Gründen nur Patienten mit begrenztem Ausmaß einer Einschränkung der intrakraniellen Compliance untersucht werden konnten. So waren alle Patienten in der Studie von *Gordon et al.* in der Lage, selbst in die vorgesehene Untersuchung einzuwilligen. Der Ausgangs-ICP betrug im Wachzustand (1) oder unter Neuroleptanalgesie (26) bei nahezu allen untersuchten Patienten 20 mm Hg oder weniger, bei nur einem Patienten in beiden Untersuchungen war er höher als 30 mm Hg. Alle unter Hyperventilation gemessenen Werte waren niedriger als die Ausgangswerte. Unter Normoventilation ließen sich jedoch vereinzelt Anstiege des intrakraniellen Drucks auf Werte um 30 mm Hg oder etwas höher beobachten.

Unbekannt ist jedoch das Verhalten des Hirndrucks unter Isoflurannarkose und höhergradigen Einschränkungen der intrakraniellen Compliance, wie sie bei schweren Schädelhirntraumen und infolge intrakranieller Raumforderungen bewußtlosen Patienten vorgefunden wird. Da Hyperventilation als therapeutisches Prinzip durch Vasokonstriktion bei solchen Patienten eine Zunahme einer bereits bestehenden Minderperfusion und eine Ausdehnung der Areale zerebraler Ischämie bewirken kann, wird sie nur noch kurzfristig bei drohender Herniation von Hirnanteilen und in Einzelfällen empfohlen, möglichst unter ausgedehntem zerebralem Monitoring (z.B. intrakranieller Druck, jugularvenöse Sättigung, Gewebe-PO<sub>2</sub>) (40). Eine Kombination von Hyperventilation mit der Gabe vasodilatierender volatiler Anästhetika wäre unter solchen Umständen nur dann sinnvoll, wenn ihr Summationseffekt neurologischen Folgeschäden eher vorbeugen würde, zum Beispiel durch unterschiedliche Auswirkungen von Hyperventilation und volatiler Anästhetika auf geschädigte und nicht geschädigte Hirnregionen, als der Verzicht auf deren gemeinsame Applikation. Bei Patienten mit höhergradigen Einschränkungen der intrakraniellen Compliance liegen hierfür jedoch derzeit keine ausreichenden Daten vor.

### Sevofluran und Desfluran

Die Auswirkungen von Sevofluran und Desfluran auf die Hirndurchblutung, den Hirnstoffwechsel, die Autoregulationsfähigkeit der zerebralen Zirkulation

und den intrakraniellen Druck sind ähnlich wie die von Isofluran. Bei spontanatmenden, leicht hyperkapnischen Ratten unter 1 MAC Sevofluran erhöht sich die Hirndurchblutung um 35% im Vergleich zur wachen Kontrollgruppe (13); bei normokapnisch beatmeten Tieren findet sich kein signifikanter Anstieg (50). In der letzteren Untersuchung fiel auch bei 2 MAC der Anstieg der Hirndurchblutung unter Sevofluranarkose geringer aus als der unter Isofluranarkose (27% vs. 60%) (50). Auch in anderen tierexperimentellen Untersuchungen konnte kein signifikanter Anstieg der Hirndurchblutung bei MAC-Werten zwischen 0,5 bis 1,7 bei Schweinen, Hunden, Kaninchen und Ratten beobachtet werden (12, 58, 79, 80). Sevofluran erniedrigt den Hirnstoffwechsel. So reduzierte Sevofluran bei 1 MAC genauso wie Isofluran bei Morphin/N<sub>2</sub>O-narkotisierten Kaninchen den O<sub>2</sub>-Verbrauch um die Hälfte, parallel einhergehend mit einer EEG-Burst-Suppression, während sich die globale und kortikale Hirndurchblutung nicht veränderte (80). Bei Ratten konnte unter 1 MAC Sevofluran eine etwas geringere Stoffwechselreduktion gefunden werden als unter 1 MAC Isofluran, bei 2 MAC war sie bei beiden Gasen gleich (50). Die regionale Koppelung der Hirndurchblutung an den Hirnstoffwechsel bleibt auch unter Sevofluran erhalten (50). Wie bereits unter Isofluranarkose beobachtet, ist die zerebrale Autoregulationsfähigkeit auch unter Sevofluranarkose bei 1 MAC weitgehend erhalten, bei 2 MAC dagegen stark eingeschränkt bis aufgehoben (51).

Die bereits im Tierexperiment beobachtete Eigenschaft von Sevofluran, die Hirndurchblutung weniger stark zu erhöhen als Isofluran, spiegelt sich auch in klinischen Untersuchungen wider. Bei klinisch relevanten Dosierungen wird im Vergleich zu wachen Patienten hier sogar eine Verminderung der Hirndurchblutung beobachtet. Dieser Effekt ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß Sevofluran zerebrale Gefäße geringer dilatiert als andere volatile Anästhetika. Die durch die Gefäßdilataion induzierte Steigerung der Hirndurchblutung kann so überdeckt werden von dem sekundären Abfall der Hirndurchblutung, der mit der narkosebedingten Stoffwechselreduktion verbunden ist. Die geringere vasodilatative Kapazität von Sevofluran wird belegt durch Untersuchungen, bei denen bereits durch eine Propofol/Fentanyl-Narkose der Hirnstoffwechsel maximal reduziert wurde. Mittels transkranieller Dopplersonographie konnte gezeigt werden, daß unter diesen Bedingungen Sevofluran die Flußgeschwindigkeit und damit wahrscheinlich auch den Blutfluß in der Arteria cerebri media weniger stark erhöht als Isofluran (59). Demzufolge fanden *Kitaguchi* et al. bei Patienten mit einer ischämischen zerebrovaskulären Erkrankung, die unter 0,88 MAC Sevofluranarkose standen, verglichen mit einer Gruppe wacher Patienten, eine um 34% verminderte Hirndurchblutung statt des erwarteten Anstiegs vor (44). Diese Befunde wurden bestätigt von *Mielck* et al. (66), die den Hirnstoffwechsel, die Hirndurchblutung und die CO<sub>2</sub>-Reaktivität der zerebralen Zirkulation bei Patienten ohne zerebrale

Begleiterkrankungen, vorgesehen für einen koronaren Bypass, untersuchten. Verglichen mit einem wachen Zustand, unter nur leichter Sedierung, führte 1 MAC Sevofluran zu einer Reduktion der Hirndurchblutung um 38%, gemessen mit Hilfe einer modifizierten *Kety-Schmidt*-Methode (Argon als inertes Tracer-Gas) und zu einer Reduktion des Hirnstoffwechsels um 47% (CMRO<sub>2</sub>, berechnet aus der arterio-bulbärvenösen Differenz des Sauerstoffgehalts). Die CO<sub>2</sub>-Reaktivität blieb erhalten. Die geringere Verminderung der Hirndurchblutung im Vergleich zu der des Stoffwechsels wurde auf vasodilatative Eigenschaften von Sevofluran zurückgeführt.

Anstiege der Hirndurchblutung unter Sevofluran bei Menschen konnten bisher nur unter Randbedingungen beobachtet werden: Im Vergleich zum Wachzustand induzierte eine sehr niedrige Sevoflurankonzentration (0,4 MAC) bei spontanatmenden, normokapnischen Probanden einen Anstieg der Hirndurchblutung von 16 - 55% und einen Anstieg des regionalen Blutvolumens von 7 - 39% in einzelnen Hirnregionen, gemessen mit kernspintomographischen Mitteln (45). Die Steigerung der endinspiratorischen Konzentration von Sevofluran von 1,5% (0,7 MAC) auf eine höhere Konzentration von 2,5% (1,3 MAC) bei Patienten mit kleinen, raumfordernden Hirnläsionen bewirkte ebenfalls eine Steigerung der Hirndurchblutung um 17%, untersucht mit der X<sup>133</sup>-Methode, während intrakranieller Druck, die zerebrale avDO<sub>2</sub> und die Rate des zerebralen Sauerstoffverbrauchs (CMRO<sub>2</sub>) unverändert blieben. Ebenso unverändert blieb die CO<sub>2</sub>-Reaktivität der zerebralen Zirkulation, so daß Hyperventilation zu einer Verminderung des intrakraniellen Drucks und zu einer Erhöhung der zerebralen avDO<sub>2</sub> führten (11). Wie ähnlich bereits bei den Untersuchungen von *Kitaguchi* (44) und *Mielck* (66) beobachtet, war jedoch auch bei diesen Patienten die Hirndurchblutung unter der niedrigeren der untersuchten Sevoflurankonzentrationen (1,5 %) um 40 % niedriger, die für die Rate des zerebralen Sauerstoffverbrauchs (CMRO<sub>2</sub>) sogar um 50% niedriger als die entsprechenden Werte wacher Probanden.

Desfluran erhöht die Hirndurchblutung in tierexperimentellen Untersuchungen (52, 53, 67), soweit Vergleiche gezogen werden, in demselben Ausmaß wie Isofluran (49). Desfluran erzeugt ebenfalls eine dosisabhängige Erniedrigung des O<sub>2</sub>-Verbrauchs (52) und eine Verminderung des zerebralen Glukosestoffwechsels, die identisch ist mit der von Isofluran (49). Die Verminderung des Hirnmetabolismus durch Desfluran wird dabei von einer Suppression der kortikalen elektrischen Aktivität begleitet. Bei Ratten konnte gezeigt werden, daß, wie bereits bei Halothan, Isofluran und Sevofluran beobachtet, auch hier die Koppelung der Hirndurchblutung an den Hirnstoffwechsel auf regionaler Ebene erhalten bleibt (49).

Es scheint, daß - wie bei anderen volatilen Anästhetika - die Autoregulationsfähigkeit der zerebralen Mikrozirkulation auch unter Desfluran bei höheren Konzentrationen als 1 MAC eingeschränkt ist. So induzierte eine durch die Desfluranarkose (2,4

## Klinische Anästhesie

MAC) selbst bedingte, systemische Hypotension auf einen mittleren arteriellen Druck von 40 mm Hg bei Hunden eine Erniedrigung der Hirndurchblutung um 60% vom Ausgangswert (67). Die CO<sub>2</sub>-Reaktivität bleibt bei Hunden in Desflurannarkose bis zu 1,5 MAC unter Normotension und systemischer Hypotension erhalten (53).

Hirnstoffwechsel, Hirndurchblutung und die CO<sub>2</sub>-Reaktivität der zerebralen Zirkulation bei Patienten ohne zerebrale Begleiterkrankungen unter Desflurannarkose wurden von *Mielck et al.* (65) mit demselben Studiendesign und denselben Methoden untersucht wie unter Sevoflurannarkose. 1 MAC (6%) Desfluran führte zu einer Reduktion des Hirnstoffwechsels um 51% (CMRO<sub>2</sub>), berechnet aus der arterio-bulbärvenösen Differenz des Sauerstoffgehalts, ebenso zu einer Reduktion der Hirndurchblutung um 22%. Die CO<sub>2</sub>-Reaktivität blieb erhalten. Die geringere Verminderung der Hirndurchblutung im Vergleich zu der des Stoffwechsels wurde ebenfalls auf vasodilatative Eigenschaften von Desfluran zurückgeführt.

Bei neurochirurgischen Patienten zeigten sich keine Steigerungen der Hirndurchblutung und keine Unterschiede zwischen Desfluran und Isofluran bei Konzentrationen im Bereich von 1 bis 1,5 MAC (72). Die CO<sub>2</sub>-Reaktivität blieb dabei bei beiden Anästhetika in einem Bereich von 25 bis 35 mmHg erhalten. Bei Patienten mit supratentoriellen Massenläsionen ließ sich jedoch 45 Minuten nach Einleiten der Narkose eine Erhöhung des Druckes der zerebrospinalen Flüssigkeit unter 1 MAC Desfluran, nicht jedoch unter 1 MAC Isofluran nachweisen (69). Diese Druckerhöhung unter Desflurannarkose konnte tierexperimentell an Hunden reproduziert werden. In den Untersuchungen von *Lutz et al.* 1990 wurde diese auf eine zerebrovaskuläre Dilatation zurückgeführt (52). *Artru et al.* (8) fanden dagegen, ebenfalls im Tierexperiment mit Hunden, daß wahrscheinlich ein Ungleichgewicht zwischen der Bildung und der Reabsorption von zerebrospinaler Flüssigkeit ebenfalls eine Rolle bei der Erhöhung des intrakraniellen Druckes unter Desflurannarkose spielt.

### Potentiell günstige Wirkungen volatiler Anästhetika bei zerebralen Erkrankungen

Die zerebral vasodilatierende Komponente der volatilen Anästhetika mit ihrer Potenz zur Hirndrucksteigerung wurde lange Zeit als ungünstig für Eingriffe eingeschätzt, die das zentrale Nervensystem betreffen. Dies ist sicherlich richtig im Fall einer stark eingeschränkten intrakraniellen Compliance. In letzter Zeit wurde jedoch mehrfach auf möglicherweise günstige Effekte der zerebralen Vasodilatation bei Zuständen hingewiesen, bei denen eine Ischämie zerebralen Gewebes droht, ohne daß gleichzeitig eine größere Einschränkung der intrakraniellen Compliance besteht.

Bereits 1993 konnte tierexperimentell nachgewiesen werden, daß Halothan- oder Sevoflurannarkosen die Ausdehnungen von Hirninfarkten bei Ratten mit fokaler zerebraler Ischämie im Vergleich zum Wachzustand vermindern (83). Ähnliche Ergebnisse fanden

in jüngerer Zeit *Engelhardt et al.* (19) auch für Desfluran. Im Vergleich zu einer Fentanyl-Lachgasnarkose verringerten eine Isofluran- oder Desflurannarkose bei Ratten die neurologischen Folgeschäden nach inkompletter fokaler zerebraler Ischämie beträchtlich. Da der Effekt bereits vor einer Unterdrückung des EEGs auftrat, schlossen die Autoren, daß die Verminderung der Stoffwechselaktivität durch die Narkose nicht ausschlaggebend gewesen war für die Hirnprotektion. Als Alternative wurde eine Verminderung der Freisetzung von Katecholaminen unter und nach der Phase der inkompletten fokalen zerebralen Ischämie diskutiert (19).

Funktionelle Anzeichen einer besseren Oxygenierung unter Narkose mit volatilen Anästhetika konnten auch bei neurochirurgischen Patienten beobachtet werden. Bei Patienten mit raumfordernden Hirntumoren wurde unter Propofolanästhesie mit Hilfe der Oximetrie im Bulbus jugularis ein Abfall der bulbärvenösen Sättigung unter 50% bei 5 und ein Anstieg der Differenz des arteriell-bulbärvenösen Sauerstoffgehalts bei 4 von 10 Patienten beobachtet, dagegen bei keinem Patienten unter Isofluran/Lachgas-Anästhesie (39). Im Vergleich zu Thiopental erhöhten 9% Desfluran Gewebe-pO<sub>2</sub>, -pH und verminderten den Gewebe-pCO<sub>2</sub> bei Patienten, vorgesehen für Aneurysma-Clipping oder Extrakraniellen-intrakraniellen-Bypass (EC/JC-Bypass). Der höhere Grad der Oxygenierung im betroffenen Gebiet im Vergleich zu Thiopental blieb auch beim temporären Verschuß zuführender Arterien erhalten (37). Ähnliches gilt für Etomidat. Im Vergleich zu einer Hirnprotektion mit Etomidat führte Desfluran zu einem geringeren Abfall des Gewebe-pO<sub>2</sub> bei temporärem Verschuß einer zuführenden Arterie (> 15 min) im Rahmen einer EC/IC-Bypass-Operation und zu weniger postoperativen neurologischen Ausfällen (38). Sollten sich diese Beobachtungen von *Hoffman et al.* (38) in weiteren Untersuchungen bestätigen, könnten sie möglicherweise das anästhesiologische Vorgehen bei extra- und intrakraniellen Eingriffen, bei denen mit einer zerebralen Ischämie gerechnet werden muß (extra-intrakranieller Bypass, Karotisendarterektomie, Chirurgie zerebraler Aneurysmen), in Richtung auf einen vermehrten Einsatz volatiler Anästhetika beeinflussen.

### Lachgas

N<sub>2</sub>O erhöht die Hirndurchblutung, den Hirnstoffwechsel und den intrakraniellen Druck. Aus diesem Grund wird die Diskussion darüber, ob N<sub>2</sub>O bei neurochirurgischen Patienten als anästhetisches oder analgetisches Adjuvans eingesetzt werden sollte, kontrovers geführt. Bei wachen Labortieren führte die Inhalation von 70% N<sub>2</sub>O zu einer Erhöhung der Hirndurchblutung und des O<sub>2</sub>-Verbrauchs in einer regional-spezifischen Weise (9, 74). Allerdings zeigten andere Studien, daß die N<sub>2</sub>O-bedingten Veränderungen des Stoffwechsels abhängig sind von den Auswirkungen der Hintergrundanästhetika. So veränderte sich der Stoffwechsel bei Kaninchen unter N<sub>2</sub>O nicht, wenn zuvor ein weiteres Anästhetikum (1 MAC Halothan, bzw. Isofluran, oder Fentanyl 25µg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> /

Pentobarbital 15 mg·kg<sup>-1</sup>) appliziert worden war, die Hirndurchblutung erhöhte sich jedoch um 70% (42). Andere Untersuchungen bestätigten diese Beobachtung (76). N<sub>2</sub>O stimuliert darüber hinaus die funktionelle kortikale Aktivität.

Beim Menschen fand sich bei Propofol-induzierter Isoelektrizität nach N<sub>2</sub>O-Gabe sowohl die Aufhebung der Isoelektrizität als auch eine Erhöhung des O<sub>2</sub>-Verbrauchs (60). In N<sub>2</sub>O findet sich ein starker Vasodilatator, der die Hirndurchblutung erhöht, ohne daß dies mit dem Hirnstoffwechsel in Zusammenhang steht. N<sub>2</sub>O erhöht das Hirnblutvolumen, wodurch der intrakranielle Druck erhöht wird, unabhängig vom Grundtonus der zerebralen Gefäße (42). Die zerebrovaskulären Effekte sind beim Menschen ähnlich wie bei Tieren. So kommt es beim wachen Menschen unter steigenden N<sub>2</sub>O-Konzentrationen sowohl unter Normokapnie als auch unter Hypokapnie zu einer regionalen Erhöhung der Hirndurchblutung (21, 77). Im Gegensatz dazu steigt bei Patienten unter Isoflurannarkose und Normokapnie die Hirndurchblutung um 43%, jedoch nicht unter Hypokapnie (3). In dieser Studie blieb der O<sub>2</sub>-Verbrauch unverändert, während sich unter N<sub>2</sub>O-Gabe die spontane elektrische zerebrale Aktivität erhöhte. Obwohl die CO<sub>2</sub>-Reaktivität unter N<sub>2</sub>O vermindert ist, bleibt auf regionaler Ebene eine Beziehung der Hirndurchblutung zum PaCO<sub>2</sub> erhalten (77).

In mehreren klinischen Untersuchungen wurde eine Erhöhung des intrakraniellen Druckes nach Gabe von N<sub>2</sub>O beobachtet (68, 75). Die Erhöhung des intrakraniellen Druckes nach Gabe von N<sub>2</sub>O scheint dabei durch Hyperventilation oder durch Gabe von Vasokonstriktoren rückgängig machbar zu sein. Dies läßt den Schluß zu, daß die Erhöhung des intrakraniellen Druckes mit der Erhöhung der Hirndurchblutung bzw. Erhöhung des Hirnblutvolumens zusammenhängt. Allerdings konnte gezeigt werden, daß N<sub>2</sub>O nicht in Bezug stand zu einer Erhöhung des intrakraniellen Druckes bei Patienten, bei denen die N<sub>2</sub>O-Gabe ununterbrochen nach Dura-Verschluß fortgesetzt wurde (14).

### Xenon

Bei Xenon handelt es sich um ein noch wenig erprobtes Inhalationsanästhetikum, das wegen der niedrigsten bisher bei Narkosegasen beobachteten Blutlöslichkeit (Blut-Gas-Partitionskoeffizient 0,115), seiner analgetischen Potenz (MAC 0,71 bei Menschen) und seiner Umweltneutralität ein bei weitem potenteres Adjuvans für eine balanzierte Anästhesie darstellen könnte als das nur wenig wirksame Stickoxydul (N<sub>2</sub>O) (54). Als Narkosegas hat Xenon ideale Eigenschaften, da im Vergleich zu N<sub>2</sub>O viermal schneller die gewünschte Narkosetiefe erreicht wird und es den Körper auch viermal schneller wieder verläßt (27 - 29, 70). Ein weiterer Vorteil von Xenon gegenüber N<sub>2</sub>O findet sich in der höheren analgetischen Potenz (48). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, daß unter kurzfristiger Xenoninhalation sich die Hirndurchblutung steigerte, eine Entkoppelung der Hirndurchblutung vom Hirnstoffwechsel aber auch hier nicht

stattfindet (24). So führte bei Patienten die Inhalation von Xenon mit einer Konzentration von 34% zu einer 10%igen Steigerung der Hirndurchblutung und zu einer Zunahme des Hirnblutvolumens (32, 33). Bei Ratten führt die kurzfristige Inhalation von 80% Xenon ebenfalls zu einer starken Steigerung der Hirndurchblutung (41). Weitere Studien, die sich mit den Langzeit-Effekten beschäftigten (länger als 30 min), konnten allerdings zeigen, daß sich die Hirndurchblutung nach der anfänglichen Steigerung bereits nach 45 Minuten wieder normalisiert hat (22, 24, 36). Dies ist von besonderer Bedeutung, da ein solcher Trend zur Normalisierung der Hirndurchblutung auch unter N<sub>2</sub>O- und Halothannarkose beobachtet werden konnte, es sich hierbei aber um einen weitaus langsameren Prozeß handelt als unter Xenonarkose (24).

### Zusammenfassung

Während sich Halothan durch den starken Anstieg der Hirndurchblutung von den neueren Inhalationsanästhetika unterscheidet, sind die Auswirkungen von Isofluran, Sevofluran und Desfluran auf Hirndurchblutung, Hirnstoffwechsel, zerebrale Autoregulation und CO<sub>2</sub>-Reaktivität ähnlich (Tab. 1). Die Stoffwechselreduktion und die Potenz zur Erhöhung der Hirndurchblutung fällt unter Sevofluran etwas geringer aus als unter Isofluran und Desfluran. Durch die gleichzeitige Verminderung des Hirnstoffwechsels und der Koppe- lung der Hirndurchblutung an diesen lassen sich beim Menschen unter Isofluran-, Sevofluran- und Desflurannarkose keine Veränderungen oder sogar ein Abfall der Hirndurchblutung im Vergleich zum Wach- zustand beobachten. Unter längerer Desflurannarkose konnte im Vergleich zu Isofluran ein Anstieg des Hirn- druckes beobachtet werden. Da Hirndruckanstiege auch unter geringeren Dosierungsgraden von Isoflu- ran, Sevofluran und Desfluran nicht auszuschließen sind, stellt sich die Frage, ob bei Patienten, bei denen solche Anstiege zu schweren Beeinträchtigungen der zerebralen Funktion führen können, auf die Verwen- dung volatiler Anästhetika verzichtet werden sollte.

Bereits 1988 hat jedoch *Michenfelder* darauf hingewiesen, daß bei Anwendung qualifizierter Anästhesietechniken, vor allem der Hyperventilation, es möglich ist, neurochirurgische Eingriffe unter Halothan/Lachgas-Narkose durchzuführen, ohne daß dabei die Patienten zu Schaden kommen. Er forderte damals in einer *Rovenstine* Lecture seine Zuhörer auf, ihm auch nur einen einzigen Fallbericht zu benennen, der einen schweren zerebralen Schaden wie die Herniation von Hirngewebe als Folge der Applikation volatiler Anästhetika beschrieb. Schwere Hirnschäden seien lediglich aufgetreten beim inkorrekten Gebrauch von Ketamin in der Neuroradiologie und der Verwendung von Lachgas zu Untersuchungen, bei denen Luft als intrazerebrales Kontrastmedium verwendet worden sei (64).

Diese langjährigen Erfahrungen zeigen, daß Inhalationsanästhetika bei neurochirurgischen Eingriffen

**Tabelle 1:** Einfluß volatiler Anästhetika auf die Hirndurchblutung unter klinischen Bedingungen

| Anästhetikum | Einfluß auf die Hirndurchblutung | Mögliche Modifikationen um diese Einflüsse aufzuheben                  |
|--------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Halothan     | ++                               | Hyperventilation                                                       |
| Isofluran    | ±0 bis +                         | Hyperventilation                                                       |
| Sevofluran   | -                                | Höhere Konzentrationen von Sevofluran als 1 MAC                        |
| Desfluran    | -                                | nicht untersucht (wahrscheinlich höhere Konzentrationen von Desfluran) |
| Lachgas      | ++                               | Hyperventilation und zusätzlich Isofluran- oder Barbituratnarkose      |
| Xenon        | +                                | nicht untersucht                                                       |

+ Zunahme, - Abnahme. Die angegebenen Veränderungen ergeben sich aus dem Summationseffekt von direkter Gefäßdilatation und der Verminderung des zerebralen Stoffwechsels.

vielfach ohne Gefahren eingesetzt werden können. Möglicherweise verbessern sie sogar die Durchblutung ischämiebedrohter Hirnanteile. Eine Ausnahme bilden Patienten mit erheblich eingeschränkter intrakranieller Compliance, bei denen sich die Verwendung intravenöser Hypnotika empfiehlt, welche in der Regel ein geringeres Potential zur Steigerung des intrazerebralen Druckes aufweisen. Dies gilt insbesondere für Patienten, die nach schweren zerebralen Schädigungen wie Schädelhirntrauma, subarachnoidalen oder intrazerebralen Blutungen komatös sind und denen bei weiterer Verschlechterung der Situation die unmittelbare Einklemmung von Hirnteilen droht. Unabhängig von diesen Erwägungen, und gleich welches Anästhetikum gewählt wird, setzt die Durchführung einer Anästhesie bei neurochirurgischen Patienten immer umfassende Kenntnisse der pharmakologischen Eigenschaften der verwendeten Substanzen und der Pathophysiologie des individuellen Krankheitsbildes in jedem Einzelfall voraus.

**Summary: All volatile anaesthetics depress cerebral metabolism, increase intracranial pressure and contain the potential to increase cerebral blood flow. This potential is higher for halothane anaesthesia in comparison to isoflurane-, sevoflurane- and desflurane- anaesthesia and higher during nitrous oxide- in comparison to xenon- anaesthesia. Due to coupling of cerebral blood flow to a decreased cerebral metabolism, humans exhibit mostly no change or even a decrease of cerebral blood flow during anaesthesia with contemporary volatile anaesthetics. During anaesthesia with volatile anaesthetics CO<sub>2</sub>-reactivity is preserved, within concentrations up to 1 MAC also autoregulation of cerebral blood flow.**

**Key-words:****Anaesthesia, inhalation;****Brain;****Cerebrovascular circulation;****Homeostasis;****Metabolism;****Intracranial pressure.**
**Literatur:**

1. Adams R W, Cucchiara R F, Gronert G A, Messick J M, Michenfelder J D: Isoflurane and cerebrospinal fluid pressure in neurosurgical patients. *Anesthesiology* 1981, 54: 97
2. Algotsson L, Messeter K, Nordstrom C H, Ryding E: Cerebral blood flow and oxygen consumption during isoflurane and halothane anaesthesia in man. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988, 32: 15
3. Algotsson L, Messeter K, Rosen I, Holmin T: Effects of nitrous oxide on cerebral haemodynamics and metabolism during isoflurane anaesthesia in man. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992, 36: 46
4. Alkire M T, Haier R J, Shah N K, Anderson C T: Positron emission tomography study of regional cerebral metabolism in humans during isoflurane anaesthesia. *Anesthesiology* 1997, 86: 549
5. Alkire M T, Pomfrett C J, Haier R J, Gianzero M V, Chan C M, Jacobsen B P, Fallon J H: Functional brain imaging during anaesthesia in humans: effects of halothane on global and regional cerebral glucose metabolism. *Anesthesiology* 1999, 90: 701
6. Archer D P, Labrecque P, Tyler J L, Meyer E, Trop D: Cerebral blood volume is increased in dogs during administration of nitrous oxide or isoflurane. *Anesthesiology* 1987, 67: 642
7. Artru A A: Relationship between cerebral blood volume and CSF pressure during anaesthesia with isoflurane or fentanyl in dogs. *Anesthesiology* 1984, 60: 575
8. Artru A A: Rate of cerebrospinal fluid formation, resistance to reabsorption of cerebrospinal fluid, brain tissue water content, and electroencephalogram during desflurane anaesthesia in dogs. *J Neurosurg* 1993, 5: 178
9. Baughman V L, Hoffman W E, Miletich D J, Albrecht R F: Cerebrovascular and cerebral metabolic effects of N<sub>2</sub>O in unrestrained rats. *Anesthesiology* 1990, 73: 269
10. Bouma G J, Muizelaar J P, Bandoh K, Marmarou A: Blood pressure and intracranial pressure-volume dynamics in severe head injury: relationship with cerebral blood flow. *J Neurosurg* 1992, 77: 15
11. Bundgaard H, von Oettingen G, Larsen K M, Landsfeldt U, Jensen K A, Nielsen E, Cold G E: Effects of sevoflurane on intracranial pressure, cerebral blood flow and cerebral metabolism. A dose-response study in patients subjected to craniotomy for cerebral tumours. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998, 42: 621
12. Conzen P F, Vollmar B, Habazettl H, Frink E J, Peter K, Messmer K: Systemic and regional hemodynamics of isoflu-

- rane and sevoflurane in rats. *Anesth Analg* 1992, 74: 79.
13. *Crawford M W, Lerman J, Saldivia V, Carmichael F J*: Hemodynamic and organ blood flow responses to halothane and sevoflurane anesthesia during spontaneous ventilation. *Anesth Analg* 1992, 75: 1000
  14. *Domino K B, Hemstad J R, Lam A M, Laohaprasit V, Mayberg T A, Harrison S D, Grady M S, Winn H R*: Effect of nitrous oxide on intracranial pressure after cranial-dural closure in patients undergoing craniotomy. *Anesthesiology* 1992, 77: 421
  15. *Drummond J C, Todd M M*: The response of the feline cerebral circulation to PaCO<sub>2</sub> during anesthesia with isoflurane and halothane and during sedation with nitrous oxide. *Anesthesiology* 1985, 62: 268
  16. *Drummond J C, Todd M M, Scheller M S, Shapiro H M*: A comparison of the direct cerebral vasodilating potencies of halothane and isoflurane in the New Zealand white rabbit. *Anesthesiology* 1986, 65: 462
  17. *Drummond J C, Todd M M, Toutant S M, Shapiro H M*: Brain surface protrusion during enflurane, halothane, and isoflurane anesthesia in cats. *Anesthesiology* 1983, 59: 288.
  18. *Edvinsson L, MacKenzie E T, McCulloch J*: Cerebral Blood Flow and Metabolism. 1993, 153
  19. *Engelhard K, Werner C, Reeker W, Lu H, Mollenberg O, Mielke L, Kochs E*: Desflurane and isoflurane improve neurological outcome after incomplete cerebral ischaemia in rats. *Br J Anaesth* 1999, 83: 415
  20. *Ferrari M, Wilson D A, Hanley D F, Traustman R J*: Effects of graded hypotension on cerebral blood flow, blood volume, and mean transit time in dogs. *Am J Physiol* 1992, 262: H1908
  21. *Field L M, Dorrance D E, Krzeminska E K, Barsoum L Z*: Effect of nitrous oxide on cerebral blood flow in normal humans (see comments). *Br J Anaesth* 1993, 70: 154
  22. *Fink H, Blobner M, Bogdanski R, Hanel F, Werner C, Kochs E*: Effects of xenon on cerebral blood flow and autoregulation: an experimental study in pigs. *Br J Anaesth* 2000, 84: 221
  23. *Fox P T, Raichle M E*: Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986, 83: 1140
  24. *Frietsch T, Bogdanski R, al. B M e*: The effects of xenon on cerebral blood flow and cerebral glucose utilization in rats. *Anesthesiology* 2001 in press
  25. *Frietsch T, Krafft P, Piepgras A, Lenz C, Kuschinsky W, Waschke K F*: Relationship between local cerebral blood flow and metabolism during mild and moderate hypothermia in rats. *Anesthesiology* 2000, 92: 754
  26. *Gordon E, Lagerkranser M, Rudehill A, von Holst H*: The effect of isoflurane on cerebrospinal fluid pressure in patients undergoing neurosurgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988, 32: 108
  27. *Goto T, Saito H, Nakata Y, Uezono S, Ichinose F, Morita S*: Emergence times from xenon anaesthesia are independent of the duration of anaesthesia. *Br J Anaesth* 1997, 79: 595
  28. *Goto T, Saito H, Shinkai M, Nakata Y, Ichinose F, Morita S*: Xenon provides faster emergence from anesthesia than does nitrous oxide-sevoflurane or nitrous oxide-isoflurane. *Anesthesiology* 1997, 86: 1273
  29. *Goto T, Suwa K, Uezono S, Ichinose F, Uchiyama M, Morita S*: The blood-gas partition coefficient of xenon may be lower than generally accepted. *Br J Anaesth* 1998, 80: 255
  30. *Greenberg J*: Localized metabolic-flow couple during functional activity. *Acta Neurol Scand* 1979, 60 (suppl 72):
  31. *Greenberg J H, Alavi A, Reivich M, Kuhl D, Uzzell B*: Local cerebral blood volume response to carbon dioxide in man. *Circ Res* 1978, 43: 324
  32. *Gur D, Yonas H, Good W F*: Local cerebral blood flow by xenon-enhanced CT: current status, potential improvements, and future directions. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1989, 1: 68
  33. *Gur D, Yonas H, Jackson D L, Wolfson S K, Jr., Rockette H, Good W F, Maitz G S, Cook E E, Arena V C*: Measurement of cerebral blood flow during xenon inhalation as measured by the microspheres method. *Stroke* 1985, 16: 871
  34. *Hansen T D, Warner D S, Todd M M, Vust L J*: The role of cerebral metabolism in determining the local cerebral blood flow effects of volatile anesthetics: evidence for persistent flow-metabolism coupling. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989, 9: 323
  35. *Hansen T D, Warner D S, Todd M M, Vust L J, Trawick D C*: Distribution of cerebral blood flow during halothane versus isoflurane anesthesia in rats. *Anesthesiology* 1988, 69: 332
  36. *Hartmann A, Wassman H, Czernicki Z, Dettmers C, Schumacher H W, Tsuda Y*: Effect of stable xenon in room air on regional cerebral blood flow and electroencephalogram in normal baboons. *Stroke* 1987, 18: 643
  37. *Hoffman W E, Charbel F T, Edelman G, Ausman J I*: Thiopental and desflurane treatment for brain protection. *Neurosurgery* 1998, 43: 1050
  38. *Hoffman W E, Charbel F T, Edelman G, Misra M, Ausman J I*: Comparison of the effect of etomidate and desflurane on brain tissue gases and pH during prolonged middle cerebral artery occlusion. *Anesthesiology* 1998, 88: 1188
  39. *Jansen G F, van Praagh B H, Kedaria M B, Odoom J A*: Jugular bulb oxygen saturation during propofol and isoflurane/nitrous oxide anesthesia in patients undergoing brain tumor surgery. *Anesth Analg* 1999, 89: 358
  40. *Jantzen J P, Piek J, Burchardi H*: SHT-Manual. 1998, 192
  41. *Junck L, Dhawan V, Thaler H T, Rottenberg D A*: Effects of xenon and krypton on regional cerebral blood flow in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985, 5: 126
  42. *Kaieda R, Todd M M, Warner D S*: The effects of anesthetics and PaCO<sub>2</sub> on the cerebrovascular, metabolic, and electroencephalographic responses to nitrous oxide in the rabbit. *Anesth Analg* 1989, 68: 135
  43. *Keyeux A, Ochrymowicz-Bemelmans D, Charlier A A*: Induced response to hypercapnia in the two-compartment total cerebral blood volume: influence on brain vascular reserve and flow efficiency. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995, 15: 1121
  44. *Kitaguchi K, Ohsumi H, Kuro M, Nakajima T, Hayashi Y*: Effects of sevoflurane on cerebral circulation and metabolism in patients with ischemic cerebrovascular disease. *Anesthesiology* 1993, 79: 704
  45. *Kolbitsch C, Lorenz I H, Hormann C, Schocke M, Kremser C, Zschiegner F, Lockinger A, Pfeiffer K P, Felber S, Benzer A*: A subanesthetic concentration of sevoflurane increases regional cerebral blood flow and regional cerebral blood volume and decreases regional mean transit time and regional cerebrovascular resistance in volunteers. *Anesth Analg* 2000, 91: 156
  46. *Kuschinsky W*: Coupling of function, metabolism, and blood flow in the brain. *Neurosurg Rev* 1991, 14: 163
  47. *Kuschinsky W, Suda S, Sokoloff L*: Local cerebral glucose utilization and blood flow during metabolic acidosis. *Am J Physiol* 1981, 241: H772
  48. *Lachmann B, Armbruster S, Schairer W, Landstra M, Trouwborst A, Van Daal G J, Kusuma A, Erdmann W*: Safety and efficacy of xenon in routine use as an inhalational anaesthetic. *Lancet* 1990, 335: 1413
  49. *Lenz C, Frietsch T, Fütterer C, Rebel A, van Ackern K, Kuschinsky W, Waschke K F*: Local coupling of cerebral blood flow to cerebral glucose metabolism during inhala-

## Klinische Anästhesie

- tional anesthesia in rats: desflurane versus isoflurane. *Anesthesiology* 1999, 91: 1720
50. *Lenz C, Rebel A, van Ackern K, Kuschinsky W, Waschke K F*: Local cerebral blood flow, local cerebral glucose utilization, and flow- metabolism coupling during sevoflurane versus isoflurane anesthesia in rats. *Anesthesiology* 1998, 89: 1480
51. *Lu H, Werner C, Engelhard K, Scholz M, Kochs E*: The effects of sevoflurane on cerebral blood flow autoregulation in rats. *Anesth Analg* 1998, 87: 854
52. *Lutz L J, Milde J H, Milde L N*: The cerebral functional, metabolic, and hemodynamic effects of desflurane in dogs. *Anesthesiology* 1990, 73: 125
53. *Lutz L J, Milde J H, Milde L N*: The response of the canine cerebral circulation to hyperventilation during anesthesia with desflurane. *Anesthesiology* 1991, 74: 504
54. *Lynch C, 3rd, Baum J, Tenbrinck R*: Xenon anesthesia. *Anesthesiology* 2000, 92: 865
55. *Madden J A*: The effect of carbon dioxide on cerebral arteries. *Pharmacol Ther* 1993, 59: 229
56. *Madsen J B, Cold G E, Hansen E S, Bardrum B*: The effect of isoflurane on cerebral blood flow and metabolism in humans during craniotomy for small supratentorial cerebral tumors. *Anesthesiology* 1987, 66: 332
57. *Maekawa T, Tommasino C, Shapiro H M, Keifer-Goodman J, Kohlenberger R W*: Local cerebral blood flow and glucose utilization during isoflurane anesthesia in the rat. *Anesthesiology* 1986, 65: 144
58. *Manohar M*: Regional brain blood flow and cerebral cortical O<sub>2</sub> consumption during sevoflurane anesthesia in healthy isocapnic swine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986, 8: 1268
59. *Matta B F, Heath K J, Tipping K, Summors A C*: Direct cerebral vasodilatory effects of sevoflurane and isoflurane. *Anesthesiology* 1999, 91: 677
60. *Matta B F, Lam A M*: Nitrous oxide increases cerebral blood flow velocity during pharmacologically induced EEG silence in humans (see comments). *J Neurosurg Anesthesiol* 1995, 7: 89
61. *McPherson R W*: Changes in cerebral CO<sub>2</sub> reactivity over time during isoflurane anesthesia in the dog. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 1991, 3
62. *McPherson R W, Briar J E, Traystman R J*: Cerebrovascular responsiveness to carbon dioxide in dogs with 1.4% and 2.8% isoflurane. *Anesthesiology* 1989, 70: 843
63. *McPherson R W, Traystman R J*: Effects of isoflurane on cerebral autoregulation in dogs. *Anesthesiology* 1988, 69: 493
64. *Michenfelder J D*: The 27th Rovenstine Lecture: Neuroanesthesia and the achievement of professional respect. *Anesthesiology* 1989, 70: 695
65. *Mielck F, Stephan H, Buhre W, Weyland A, Sonntag H*: Effects of 1 MAC desflurane on cerebral metabolism, blood flow and carbon dioxide reactivity in humans. *Br J Anaesth* 1998, 81: 155
66. *Mielck F, Stephan H, Weyland A, Sonntag H*: Effects of one minimum alveolar anesthetic concentration sevoflurane on cerebral metabolism, blood flow, and CO<sub>2</sub> reactivity in cardiac patients. *Anesth Analg* 1999, 89: 364
67. *Milde L N, Milde J H*: The cerebral and systemic hemodynamic and metabolic effects of desflurane-induced hypotension in dogs. *Anesthesiology* 1991, 74: 513
68. *Moss E, McDowall D G*: I.c.p. increases with 50% nitrous oxide in oxygen in severe head injuries during controlled ventilation. *Br J Anaesth* 1979, 51: 757
69. *Muzzi D A, Losasso T J, Dietz N M, Faust R J, Cucchiara R F, Milde L N*: The effect of desflurane and isoflurane on cerebrospinal fluid pressure in humans with supratentorial mass lesions. *Anesthesiology* 1992, 76: 720
70. *Nakata Y, Goto T, Morita S*: Comparison of inhalation inductions with xenon and sevoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997, 41: 1157
71. *Newberg L A, Milde J H, Michenfelder J D*: The cerebral metabolic effects of isoflurane at and above concentrations that suppress cortical electrical activity. *Anesthesiology* 1983, 59: 23
72. *Ornstein E, Young W L, Fleischer L H, Ostapkovich N*: Desflurane and isoflurane have similar effects on cerebral blood flow in patients with intracranial mass lesions. *Anesthesiology* 1993, 79: 498
73. *Paulson O B, Strandgaard S, Edvinsson L*: Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1990, 2: 161
74. *Pelligrino D A, Miletich D J, Hoffman W E, Albrecht R F*: Nitrous oxide markedly increases cerebral cortical metabolic rate and blood flow in the goat. *Anesthesiology* 1984, 60: 405
75. *Phirman J R, Shapiro H M*: Modification of nitrous oxide-induced intracranial hypertension by prior induction of anesthesia. *Anesthesiology* 1977, 46: 150
76. *Reasoner D K, Warner D S, Todd M M, McAllister A*: Effects of nitrous oxide on cerebral metabolic rate in rats anaesthetized with isoflurane. *Br J Anaesth* 1990, 65: 210
77. *Reinstrup P, Ryding E, Algotsson L, Berntman L, Uski T*: Effects of nitrous oxide on human regional cerebral blood flow and isolated pial arteries. *Anesthesiology* 1994, 81: 396
78. *Reinstrup P, Ryding E, Algotsson L, Messeter K, Asgeirsson B, Uski T*: Distribution of cerebral blood flow during anesthesia with isoflurane or halothane in humans. *Anesthesiology* 1995, 82: 359
79. *Scheller M S, Nakakimura K, Fleischer J E, Zornow M H*: Cerebral effects of sevoflurane in the dog: comparison with isoflurane and enflurane. *Br J Anaesth* 1990, 65: 388
80. *Scheller M S, Tateishi A, Drummond J C, Zornow M H*: The effects of sevoflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure, and the electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit. *Anesthesiology* 1988, 68: 548
81. *Stullken E H, Jr., Milde J H, Michenfelder J D, Tinker J H*: The nonlinear responses of cerebral metabolism to low concentrations of halothane, enflurane, isoflurane, and thiopental. *Anesthesiology* 1977, 46: 28
82. *Todd M M, Drummond J C*: A comparison of the cerebrovascular and metabolic effects of halothane and isoflurane in the cat. *Anesthesiology* 1984, 60: 276
83. *Warner D S, McFarlane C, Todd M M, Ludwig P, McAllister A M*: Sevoflurane and halothane reduce focal ischemic brain damage in the rat. Possible influence on thermoregulation. *Anesthesiology* 1993, 79: 985.

**Korrespondenzadresse:**

Carsten Fütterer  
 Institut für Physiologie und Pathophysiologie  
 Universität Heidelberg  
 Im Neuenheimer Feld 326  
 D-69120 Heidelberg.