



Wirkmechanismen von Anästhetika*

How do anaesthetics act?

P. H. Tonner

Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Direktor: Prof. Dr. J. Scholz)

Die Zertifizierung der Fortbildung anhand von Fortbildungsbeiträgen in unserer Zeitschrift können alle Mitglieder von DGAI und BDA nutzen. Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bundesärztekammer erhalten Sie einen Fortbildungspunkt, wenn Sie mindestens 70% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Ab 90% richtiger Antworten erhalten Sie zwei Fortbildungspunkte. Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluss in dieser Zeitschrift bekanntgegeben. Die Fortbildungszertifikate werden nach Ende jeden Kalenderjahres von der Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt. Für Nutzer des Online-Verfahrens (<http://cme.anaesthetisten.de>) ist die Zertifizierung kostenfrei.

► **Zusammenfassung:** Seit über 150 Jahren werden Narkosen durchgeführt. Dennoch ist bis heute noch nicht geklärt, wie Anästhetika ihre Wirkungen erzielen. Aufgrund der großen Vielfalt der molekularen Strukturen von Anästhetika und deren hydrophober Natur wurde lange Zeit die Theorie der Wirkung auf unspezifische Ziele bevorzugt, wie es zum Beispiel die zelluläre Lipidmembran darstellt. Zunehmend stellte sich aber heraus, dass Anästhetika ihre Effekte nicht durch eine unspezifische Wirkung vermitteln, sondern über die Bindung an eine Vielzahl unterschiedlicher Bindungsstellen, wie zum Beispiel Ionenkanäle, die Anästhetika individuell binden. Die gemeinsame Endstrecke dieser Wirkungen stellt die Anästhesie dar. Fortschritte im Bereich der Neurobiologie, aber auch im Bereich der molekularen Genetik erlauben eine detaillierte Untersuchung von molekularen Zielstrukturen sowie auch deren gezielte Modifikation. Auf diese Weise hat unser Wissen über die Grundlagen der Wirkung von Anästhetika bedeutend zugenommen. Neben Veränderungen von neuronalen Strukturen dürfen aber Veränderungen der Funktion neuronaler Zellverbände durch Anästhetika nicht außer acht gelassen werden. Kürzlich vorgestellte Theorien zum Wirkmechanismus von Anästhetika gehen von einer Aufhebung der funktionalen Bindung zwischen Neuronenverbänden während einer Anästhesie aus.

► **Schlüsselwörter:** Allgemeinanästhesie – Wirkmechanismen von Anästhetika – Rezeptoren – Ionenkanäle – Neuronale Zellverbände.

► **Summary:** Although anaesthesia has now been employed for more than 150 years, it is still not clear how anaesthetics achieve their effects. In view of the heterogeneity of the molecular structure of general anaesthetics and their hydrophobic nature, an action on unspecific targets such as the lipid cell membrane was assumed. However, evidence has been accu-

mulated that the effect of anaesthetics is not unspecific, but rather is mediated through specific binding to a multitude of sites, such as ion channels. The final endpoint common to all these effects is anaesthesia. Advances in the field of neurobiology and molecular genetics permit a detailed investigation of molecular targets as well as their specific modification. This has substantially improved our understanding of the basic mechanisms of anaesthesia. Apart from the modulation of neuronal structures, however, changes in the function of neuronal networks should not be ignored. Recent theories of the mechanism of action of anaesthetics assume a disruption of the functional binding between neuronal assemblies during anaesthesia.

► **Keywords:** General Anaesthesia – Mechanism of Action of Anaesthetics – Receptors – Ion Channels – Neuronal Assemblies.

Einleitung

Die Ära der modernen Anästhesie begann am 16. Oktober 1846 nach der ersten öffentlichen Demonstration einer Äthernarkose durch Morton. Trotz der großen Zahl der täglich erfolgreich durchgeführten Anästhesien ist bis zum heutigen Zeitpunkt der Wirkmechanismus von Anästhetika unbekannt geblieben. Dennoch haben unsere Kenntnisse über die Wirkungen von Anästhetika innerhalb der letzten zwei Dekaden rasant zugenommen. Über lange Zeit konkurrierten zwei große Theorien zur Wirkung von Anästhetika miteinander: 1. die unspezifische Wirkung von Anästhetika an lipidartigen Strukturen, wie zum Beispiel die Zellmembran, 2. die spezifische Bindung von Anästhetika an bestimmte Proteine, insbesondere solche, die für die Informationsüber-

* Rechte vorbehalten

► tragung und -vermittlung zuständig sind. Die Ansicht, dass Anästhetika Substanzen ohne Rezeptoren sind, wurde nahezu vollständig verlassen. Im Gegenteil, es hat sich herausgestellt, dass Anästhetika auf viele verschiedene molekulare Ziele in unterschiedlichen Regionen des Nervensystems einwirken und auf diese Weise verschiedenartige Effekte hervorrufen. Dabei haben unterschiedliche Anästhetika unterschiedliche Zielorte. Dieser Artikel versucht, einen Überblick über verschiedene Theorien zum Mechanismus der hypnotischen Effekte von Anästhetika zu geben, sowie über die Rolle, die verschiedene Rezeptoren bzw. Ionenkanäle in diesen Theorien spielen.

Was ist Anästhesie?

Je nach Definition des Begriffs „Anästhesie“ werden verschiedene Wirkungen von Anästhetika wie Analgesie, Anxiolyse, Amnesie, Bewusstlosigkeit und Muskelrelaxierung bis hin zur Unterdrückung von somatischen motorischen, kardiovaskulären und hormonellen Reflexen subsumiert. Nach Eger et al. gehören zu den wesentlichen Eigenschaften der Anästhesie die (über Wirkungen auf das zentrale Nervensystem, insbesondere das Rückenmark hervorgerufene) Immobilisierung sowie eine Amnesie [1]. Ein Bewusstseinsverlust kann zwar auftreten, ist aber keine notwendige Bedingung innerhalb dieser Definition. Weitere Wirkqualitäten wie Analgesie, Anxiolyse und (über periphere Acetylcholinrezeptoren hervorgerufene) Muskelrelaxierung gelten ebenfalls nicht als primäre Kriterien für die Anästhesie, sondern sind nach Eger et al. im Sinne von Nebenwirkungen einzuschätzen. Anhand zahlreicher Befunde stellt sich immer klarer heraus, dass die Vielzahl der verschiedenen Wirkungen und Nebenwirkungen im Rahmen der Anästhesie nicht durch eine Interaktion mit einem umschriebenen anästhetischen Wirkort, sondern durch Effekte auf verschiedene molekulare Ziele zu erklären sind. Eine Definition des Begriffs Anästhesie anhand einer spezifischen molekularen Wirkung ist daher nicht möglich, und der Begriff der Allgemeinanästhesie ist aus diesem Grund auch als obsolet bezeichnet worden (Abb. 1) [2]. Da eine wissenschaftlich genaue Definition des Begriffs Anästhesie zur Zeit nicht möglich ist, kann unter praktischen, klinischen Gesichtspunkten Anästhesie als reversibler Zustand bezeichnet werden, in dem Patienten auf einen chirurgischen Eingriff nicht reagieren. Anästhetika sind also Substanzen, die diesen Zustand reversibel und in definierten Konzentrationen hervorrufen.

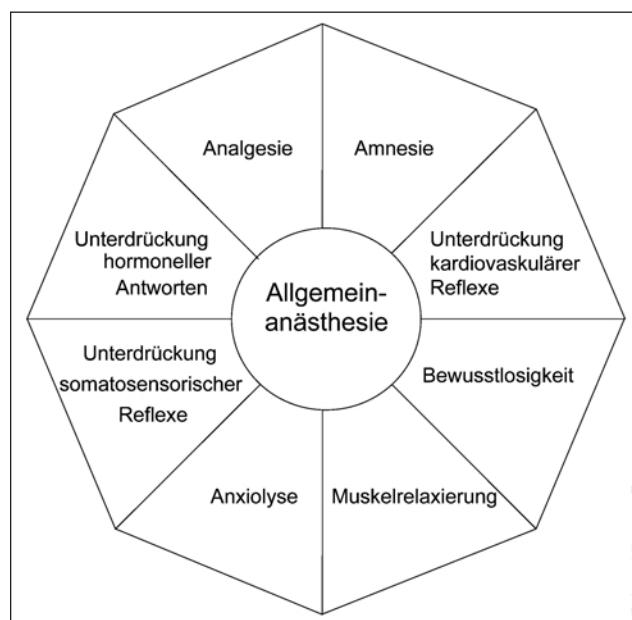


Abb. 1: Spektrum der klinischen Effekte während einer Allgemeinanästhesie (modifiziert nach [2]).

Eine der wesentlichen Eigenschaften von Anästhetika ist es, innerhalb kurzer Zeit einen Zustand der Anästhesie hervorrufen zu können, der schnell reversibel ist, sobald die Zufuhr des Anästhetikums unterbrochen wird. Der Mechanismus, der dem Zustand der Anästhesie zugrunde liegt, muss also innerhalb von Sekunden bzw. Bruchteilen von Sekunden wirksam sein. Darüber hinaus ändert sich die Wirksamkeit eines Anästhetikums nicht, auch wenn es über Stunden verabreicht wird, die die Anästhesie erzeugenden Mechanismen müssen also gleichzeitig sehr stabil sein [3, 4].

In der Literatur finden sich zahlreiche Studien, die bestimmte Wirkungen von Anästhetika an unterschiedlichen molekularen Zielen zeigen. Nicht selten findet man Effekte auf molekulare Ziele aber nur in Konzentrationen, die deutlich über klinisch verwendeten Konzentrationen der Substanzen liegen. Die durch Einwirkung von Anästhetika hervorgerufenen physikalischen oder biochemischen Änderungen sind jedoch nur dann von Bedeutung, wenn sie bei Konzentrationen auftreten, die auch klinisch eine Anästhesie erzeugen [5, 6]. Ob aber eine 50%ige Inhibition eines molekularen Ziels auch mit einer 50%igen anästhetischen Wirkung einhergehen muss, ist in Frage gestellt worden [7]. Die Integration verschiedener funktioneller Einheiten des ZNS kann zu einer Verschiebung der Konzentrations-Wirkungsbeziehung führen und somit die direkte Vergleichbarkeit der Konzentrationen unmöglich machen [8].

► Unspezifische versus spezifische Wirkungen von Anästhetika

Sowohl für die unspezifische Wirkung von Anästhetika als auch für die spezifische Bindung zum Beispiel an bestimmten Proteinen gibt es eine Reihe von Argumenten. Die Lipidtheorie wird durch zwei Befunde gestützt: 1. die große strukturelle Vielfalt der Anästhetika und 2. die Meyer-Overton-Korrelation.

1. Die Betrachtung der chemischen Strukturen von Anästhetika zeigt, dass Anästhetika eine sehr heterogene Substanzklasse darstellen. Das Spektrum reicht von sehr kleinen Molekülen wie zum Beispiel dem Edelgas Xenon bis hin zu sehr großen und komplexen Molekülen wie zum Beispiel dem Barbiturat Thiopental oder dem Steroid Alphaxalone (Abb. 2 a, b). Dennoch führt die Applikation aller Substanzen zu einer gleichartigen Antwort des Organismus.

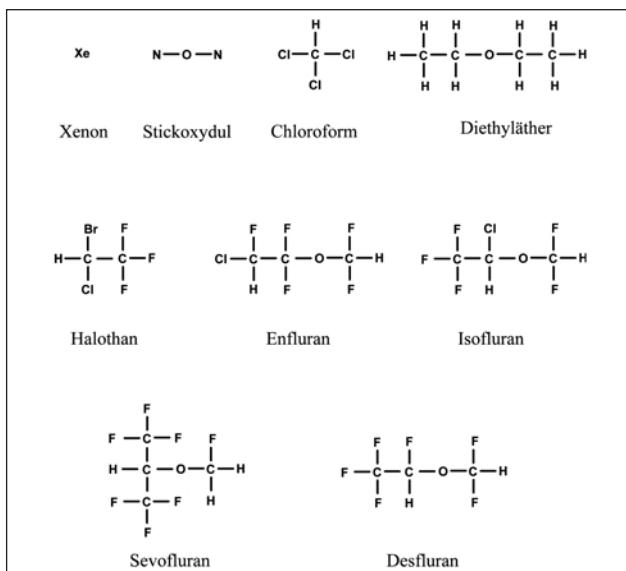


Abb. 2a: Molekulare Strukturen von Inhalationsanästhetika. Die Molekulargewichte der Inhalationsanästhetika variieren bis um das Zehnfache.

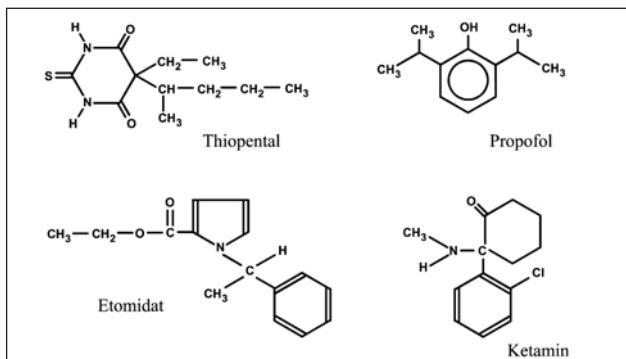


Abb. 2b: Molekulare Strukturen der intravenösen Anästhetika Thiopental, Propofol, Etomidat und Ketamin. Die molekularen Strukturen der intravenösen Anästhetika variieren sehr stark.

2. Die Korrelation von anästhetischer Potenz einer Substanz und deren Lipidlöslichkeit wird als Meyer-Overton-Korrelation bezeichnet. Unabhängig voneinander beschrieben Meyer und Overton um 1900 erstmals, dass die Konzentration, die notwendig ist, um einen halbmaximalen anästhetischen Effekt zu erzielen, sich umgekehrt proportional zur Lipidlöslichkeit der jeweiligen Substanz verhält (in logarithmischem Maßstab; siehe Abbildung 3) [9, 10]. So stellte Overton in seiner Monographie "Studien über die Narkose, zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie" fest: "Die verhältnismäßige Wirkungsstärke solcher Narcotica muss abhängig sein von ihrer mechanischen Affinität zu fettähnlichen Substanzen einerseits, zu den übrigen Körperbestandteilen d. i. hauptsächlich Wasser, andererseits; mithin von dem Theilungscoefficienten, der ihre Vertheilung in einem Gemisch von Wasser und fettähnlichen Substanzen bestimmt." [10].

Die Gültigkeit dieser Korrelation konnte bis zum heutigen Tage für viele Substanzen bestätigt werden, in jüngerer Zeit sind aber einige Ausnahmen beschrieben worden [11-15]. Interessant sind insbesondere die sog. „non-immobilizer“ Substanzen, die sich zwar in Lipiden und Geweben lösen und in Konzentrationen verabreicht werden können, die nach der Meyer-Overton-Korrelation einen anästhetischen Effekt haben sollten, dennoch aber keinerlei anästhetische Wirkung zeigen [16, 17].

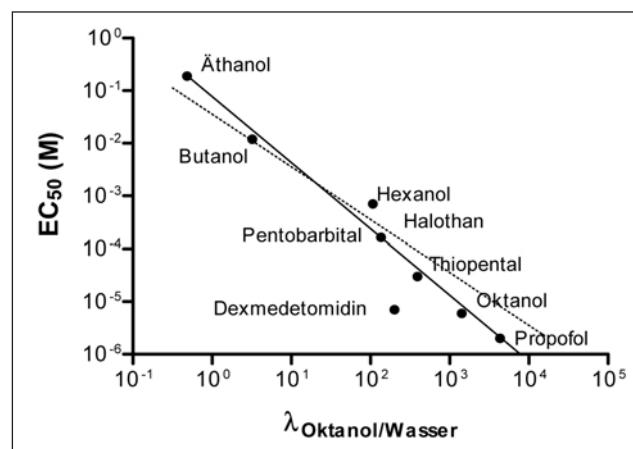


Abb. 3: Graphische Darstellung der Meyer-Overton Korrelation in logarithmischem Maßstab. Aufgetragen wurde die anästhetische Wirksamkeit (z.B. Verlust des Richtungsreflexes) als EC_{50} der jeweiligen Substanz (Ordinate) in Abhängigkeit von dem Oktanol/Wasser-Verteilungskoeffizienten (Abszisse).

Ein weiteres Argument, das für die unspezifische Wirkung von Anästhetika angeführt wurde, ist das sog. „pressure reversal“, das heißt, die Reduktion

► der Wirkung von Anästhetika unter hohem Umgebungsdruck [14,18-20]. Inzwischen ist jedoch klar, dass ein hoher Umgebungsdruck die synaptische Transmission hemmt und auf diese Weise die Aktivität inhibitorischer Neurone reduziert [21, 22]. Bei Organismen, bei denen der inhibitorische Neurotransmitter Glycin nicht nachgewiesen werden kann, tritt kein „pressure reversal“ auf [23]. Entsprechend scheint „pressure reversal“ ein unspezifisches Phänomen zu sein, das keine weitergehenden Rückschlüsse auf den Wirkmechanismus von Anästhetika erlaubt [22, 24, 25].

Die Lipidtheorie der Anästhesie stimmt gut mit der von Meyer und Overton zuerst beobachteten Korrelation zwischen anästhetischer Potenz und Lipidlöslichkeit einer Substanz überein [9, 10]. Eine Reihe von Kritikpunkten bleibt im Rahmen dieser Theorie aber ungeklärt. So konnte gezeigt werden, dass eine halbmaximale Wirkkonzentration (EC_{50}) der meisten Anästhetika nur sehr kleine Änderungen (von weniger als 1%) der Lipidmembranliquidität, des Lipidmembranvolumens und am Phasenverhalten der Lipidmembran bewirkt. Entsprechende Änderungen können oft auch durch eine Temperaturerhöhung um weniger als 1 °C hervorgerufen werden [26]. Da durch geringe Temperatursteigerungen aber keine Anästhesie hervorgerufen wird, ist es unwahrscheinlich, dass der Ansatzpunkt von Anästhetika im Bereich der Zellmembran selbst liegt [27-29].

Erste Hinweise, dass Anästhetika nicht unspezifisch an Zellmembranen wirken, sondern in einer „Tasche“ umschriebener Größe binden, ergaben sich aus dem „Cut off-Effekt“. Es konnte gezeigt werden, dass homologe Reihen von Anästhetika, wie zum Beispiel Alkanole, durch eine Verlängerung des Kohlenstoffgrundgerüsts in ihrer anästhetischen Potenz zunehmen bis die Addition einer weiteren Kohlenstoffgruppe zu einem Verlust des anästhetischen Effekts führt [30]. Aus diesen Befunden lassen sich Rückschlüsse auf die molekularen Dimensionen einer Bindungsstelle ziehen.

Von Franks und Lieb wurde gezeigt, dass auch wasserlösliche Proteine durch lipophile Anästhetika funktionell inhibiert werden [31-33]. Die Luziferase der Feuerfliege, ein wasserlösliches, lipidfreies Enzym, wird von Anästhetika in Konzentrationen funktionell eingeschränkt, die klinisch-anästhetischen Konzentrationen entsprechen [31]. Die Inhibition des Enzyms wird scheinbar durch eine Konkurrenz des Luziferin, dem Substrat des Enzyms, mit Anästhetika an einer amphiphilen Bindungsstelle verursacht. Die Größe der Bindungsstelle ließ sich abschätzen, da ähnlich

wie für den anästhetischen Effekt ein „cut off“ der Inhibition der Luziferase durch langketige Alkanole gezeigt werden konnte [34].

Neben den hier angeführten Befunden konnte in zahlreichen Studien eine direkte Wirkung von Anästhetika auf verschiedenste Rezeptorproteine gezeigt werden. Die Lipidtheorie ist also im Wesentlichen von historischem Interesse und wird heute nur noch von wenigen Anhängern vertreten.

Wirkungen von Anästhetika auf Rezeptoren und Ionenkanäle

Membrangebundene Proteine wie Rezeptoren und Ionenkanäle bilden die Grundlage der molekularen Zellkommunikation. Da Anästhesie auch als eine reversible Störung der zellulären Kommunikation bezeichnet worden ist, liegt eine Beeinflussung von Rezeptoren oder Ionenkanälen an Zellmembranen nahe [7, 35, 36]. Prinzipiell können Anästhetika ihre Effekte sowohl über eine Hemmung exzitatorischer Signalkaskaden als auch über eine Steigerung der inhibitorischen Aktivität im Nervensystem vermitteln [37]. Da noch Uneinigkeit herrscht, welche Bereiche im ZNS bzw. welche neuronalen Zellverbände entscheidend für die hypnotische Wirkung von Anästhetika sind, folgt ein kurzer Abriss einiger in Verbindung mit dem anästhetischen Effekt diskutierter molekularer Ziele.

Natrium-, Kalium- und Calciumkanäle

Aus einer Reihe von Untersuchungen ist bekannt, dass Anästhetika in klinischen Dosierungen nur geringe Effekte auf die Fortleitung von Aktionspotentialen an Axonen oder Dendriten bzw. an den daran beteiligten Ionenkanälen ausüben [38, 39]. Dies scheint aber abhängig von dem jeweils untersuchten Modell zu sein [40-43]. Einzelne Studien zeigen relevante Effekte von Anästhetika auf Natrium- oder Kaliumkanäle. Eine Dysfunktion von Kaliumkanälen führt zum Beispiel zu einer verminderten Wirkung von Isofluran [44]. In Folgestudien stellte sich aber heraus, dass dieser Effekt wahrscheinlich auf eine allgemeine Erregbarkeitssteigerung bei den untersuchten Drosophila-Fliegen zurückzuführen ist [45]. In letzter Zeit sind vermehrt Befunde publiziert worden, die auf eine hohe Sensibilität für sog. Hintergrund-Kaliumkanäle (TREK, TRAAK, TASK) hindeuten [46]. Auch auf molekularer Ebene ist das untersuchte Modell von Bedeutung. Natriumkanäle gehören einer Familie von Kanälen an, die unterschiedliche Sensitivitäten für Anästhetika aufweisen [47, 48]. Hauptsächlich in Neuronen vorkommende sog. N- und P-Calcium- ►

► kanäle sind an der präsynaptischen Freisetzung von Neurotransmittern beteiligt [49-51]. Ähnlich wie Natrium- und Kaliumkanäle werden Calciumkanäle durch klinische Konzentrationen von Anästhetika aber nur zum Teil beeinflusst [52]. Barbiturate beeinflussen N-Calciumkanäle nur in sehr hohen Konzentrationen [53]. Dagegen führt Isofluran zu einer Inhibition von Calciumkanälen im Hippocampus [54]. Zur Zeit herrscht Uneinigkeit, ob die dendritische Signalfortleitung ein relevantes Ziel für die Effekte von Anästhetika darstellt.

Ligand-gesteuerte Ionenkanäle

Verschiedene Typen Ligand-gesteuerter Ionenkanäle können unterschieden werden. Dazu gehören exzitatorische und inhibitorische Ionenkanäle. Wesentlicher exzitatorischer Neurotransmitter im ZNS ist Glutamat. Sowohl Glutamat-gesteuerte Ionenkanäle, als auch metabotrope Glutamatrezeptoren sind beschrieben worden [55]. Glutamaterge Rezeptoren-Ionenkanäle werden anhand der effektiven Agonisten pharmakologisch in NMDA-, Kainat- und AMPA-Rezeptoren eingeteilt. Eine Reihe von Untersuchungen deuten darauf hin, dass Anästhetika in klinischen Konzentrationen eine funktionelle Beeinflussung dieser Rezeptortypen bewirken. Insbesondere für Ketamin konnte gezeigt werden, dass es neben seiner Wirkung auf andere Rezeptorproteine bevorzugt NMDA-Rezeptoren inhibiert [56, 57]. Im Unterschied zur Wechselwirkung vieler anderer Anästhetika mit Bindungsstellen an verschiedenen Proteinen konnte darüber hinaus demonstriert werden, dass der Effekt von Ketamin sowohl *in vivo* als auch *in vitro* stereoselektiv ist und die S+-Form von Ketamin potenter ist als das R-Stereoisomer [56, 58]. Auch das Edelgas Xenon scheint einen Hauptangriffspunkt am NMDA-Rezeptor zu besitzen [59-62]. Dagegen sind glutamaterge Rezeptoren relativ gering sensibel für volatile Anästhetika oder iv-Anästhetika wie Propofol oder Etomidat [8, 63]. Widersprechende Befunde existieren für den Effekt von Barbituraten auf glutamaterge Rezeptoren. So wurde beispielsweise an kultivierten Rattenneuronen gezeigt, dass Pentobarbital Kainatrezeptoren inhibiert, sofern diese vorher durch den Agonisten aktiviert wurden [64]. Dagegen waren am AMPA-Rezeptor wesentliche höhere Pentobarbitalkonzentrationen notwendig, um einen vergleichbaren Effekt zu erreichen. NMDA-Rezeptoren zeichnen sich durch eine relative Unempfindlichkeit gegenüber Barbituraten aus.

Der NMDA-Rezeptor ist von Flohr als der Hauptzielort für die Wirkung von Anästhetika vorgeschlagen worden [35]. Im Gegensatz zu anderen

Rezeptoren wird der NMDA-Rezeptor sowohl über Liganden als auch über die Spannung der umgebenden Membran gesteuert. Damit erfüllt der NMDA-Rezeptor die Anforderungen an einen Koinzidenzdetektor (Hebb'sche Synapse), der eine Voraussetzung für das Auftreten von Prozessen höherer Ordnung in Neuronenverbänden darstellt [35]. Alle anästhetisch wirksamen Substanzen stören die Funktion dieses Rezeptortyps. Die geringe oder fehlende Wirkung einiger Anästhetika am NMDA-Rezeptor wird über indirekte Effekte erklärt.

Anästhetika bewirken über eine Inhibition der cholinergen Neurotransmission eine Sedierung und Hypnose [65-67]. Muskarinerge Acetylcholinrezeptoren finden sich im gesamten zentralen Nervensystem (siehe G-Protein gekoppelte Rezeptoren). Periphere nikotinerge Acetylcholinrezeptoren gehören zu den am besten untersuchten Rezeptortypen. Im Gegensatz dazu ist von nikotinergen Acetylcholinrezeptoren des zentralen Nervensystems wesentlich weniger bekannt [68]. Zwischen den beiden Typen von Acetylcholinrezeptoren gibt es große Übereinstimmungen, insbesondere in Bezug auf Homologien der Aminosäuresequenzen; es konnte aber gezeigt werden, dass die Zahl der Untereinheiten bei neuronalen Acetylcholinrezeptoren stärker schwankt als bei den pentameren peripheren nikotinergen Acetylcholinrezeptoren (Abb. 4) [69-71]. Der periphere nikotinerge Acetylcholinrezeptor ist ein membranständiges Protein, das die Zellmembran komplett überbrückt und darin verankert ist [68]. Die Zusammensetzung der Lipide der Zellmembran, die direkt an den Rezeptor angrenzen, das sog. "Lipid-Protein-Interface", ist für die Funktion des Rezeptors und als möglicher Ansatzpunkt für die Wirkung von Anästhetika von besonderer Bedeutung [29, 72]. ▶

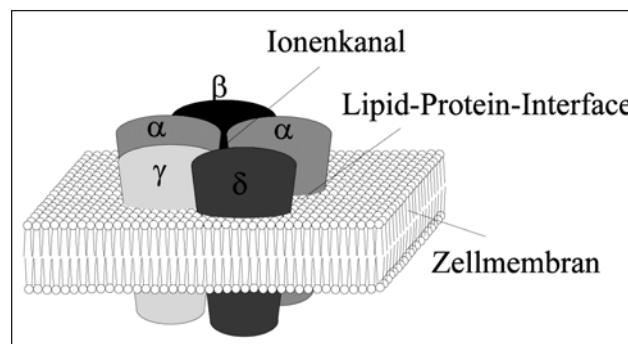


Abb. 4: Schematische Darstellung des peripheren nikotinergen Acetylcholinrezeptors als Beispiel für einen Ligand-gesteuerten Ionenkanal. Zur Superfamilie dieser Ionenkanäle gehören u.a. auch GABA_A-Rezeptoren, NMDA-Rezeptoren und 5HT₃-Rezeptoren. Das Rezeptormolekül ist aus fünf Untereinheiten aufgebaut, die einen zentralen Ionenkanal umschließen. (Erläuterung siehe Text).

► Für die Beschreibung der Funktion von nikotinergen Acetylcholinrezeptoren sowie auf die Interaktion von Anästhetika wurden vor allem Versuche an peripheren Acetylcholinrezeptoren durchgeführt. Verschiedene funktionelle Zustände des Rezeptors sind beschrieben worden. Volatile Anästhetika zum Beispiel inhibieren den Rezeptor durch eine Verkürzung der Öffnungszeit [73]. Auch intravenöse Anästhetika können Miniatur-Endplatten-Ströme reduzieren. Intensiv wurden die Wirkungen von Barbituraten auf den nikotinergen Acetylcholinrezeptor untersucht. Pentobarbital bindet in geringen Konzentrationen wenig stereoselektiv an den ruhenden Rezeptor, dagegen in höherer Konzentration in stereoselektiver Weise an den offenen Rezeptor [74]. Effekte am Rezeptor sind also abhängig vom Konzentrationsbereich eines Anästhetikums. Ein Vergleich inhibierender Konzentrationen einer ganzen Reihe von Barbituraten zeigte jedoch, dass die Reihenfolge der Wirkstärken der verschiedenen Barbiturate am nikotinergen Acetylcholinrezeptor nicht der Reihenfolge der anästhetischen Wirkstärke entspricht [75]. Auch neuronale nikotinerge Acetylcholinrezeptoren werden durch einige, aber nicht alle klinisch verwendeten Allgemeinanästhetika inhibiert, die Relevanz dieser Rezeptoren für die Wirkung von Anästhetika bleibt daher unklar [76, 77].

Gamma-Aminobutyrat (GABA) ist der wichtigste inhibierende Neurotransmitter im Gehirn. GABA-Rezeptoren gelten zur Zeit als wesentlicher Zielort für Anästhetika. Schon in den 70er Jahren wurde vorgeschlagen, dass GABA-Rezeptoren im ZNS inhibitorisch wirken und ihre Funktion durch den Einfluss von Anästhetika verstärkt wird [78]. Zwei Typen von GABA-Rezeptoren werden unterschieden, die Ligand-gesteuerten GABA_A-Rezeptoren sowie die G-Protein gekoppelten GABA_B-Rezeptoren [79, 80]. Für die Wirkung von Anästhetika stehen die GABA_A-Rezeptoren im Vordergrund [81, 82]. Nicht alle Anästhetika üben ihre Effekte jedoch gleichermaßen über GABA-Rezeptoren aus. Zwei Wirkungen von Anästhetika auf GABA-Rezeptoren werden unterschieden, die Potenzierung der Wirkung von GABA auf den Rezeptor sowie eine direkte Aktivierung des Rezeptors [83]. In den letzten Jahren sind GABA-Rezeptoren als Ansatzpunkt für Anästhetika intensiv untersucht worden. Durch gezielte Mutagenese wurden Bindungsstellen für Anästhetika im Bereich der zweiten und dritten transmembranen Segmente von GABA_A-Rezeptoruntereinheiten gefunden [84]. Substitutionen in den Aminosäuresequenzen der Unterheiten in diesem Bereich führen zu Veränderungen der Wirksamkeit von volatilen Anästhetika, aber auch der intravenösen Anästhetika Propofol und Etomidat [85-87]. Einen Meilenstein stellt die Studie von Jurd

et al. an genetisch veränderten Mäusen dar, in der erstmals auch *in vivo* demonstriert wurde, dass eine Änderung der Aminosäuresequenz von GABA_A-Rezeptoruntereinheiten zu einer Reduktion der Wirkung von Propofol und Etomidat führte [88]. Es ist zu erwarten, dass eine gezielte Mutation von Bindungsstellen für Anästhetika sowohl *in vitro* als auch *in vivo* unseren Kenntnisstand über die molekularen Wirkmechanismen von Anästhetika deutlich erweitern wird.

Im Gegensatz zu GABA ist Glycin der wichtigste Neurotransmitter im unteren Hirnstamm und im Rückenmark. Anhand verschiedener Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass der MAC-Wert eines Anästhetikums nicht durch Wirkungen im Gehirn, sondern durch Effekte auf Rückenmarksebene beeinflusst wird [89, 90]. Eine wichtige Funktion des Glycin-Rezeptors für die Wirkung von Anästhetika ist daher zu vermuten. Entsprechend zum GABA-Rezeptor konnte für eine Reihe von Anästhetika gezeigt werden, dass die Wirkung einer geringen Konzentration von Glycin durch eine erhöhte Bindungsaffinität zunimmt [63, 91, 92].

G-Protein gekoppelte Rezeptoren

Zur Relevanz G-Protein gekoppelter Rezeptoren für die Wirkung von Anästhetika existieren weit weniger Untersuchungen als für die Ligand-gesteuerten Ionenkanäle. Das Argument, dass G-Protein vermittelte Rezeptoren wesentlich langsamer auf die Einwirkung von Anästhetika reagieren und damit nicht als primäres Ziel von Anästhetika gelten können, wird durch neuere Befunde nicht unterstützt. Die zur Zeit am besten untersuchten Rezeptoren dieser Gruppe sind muskarinerge Acetylcholinrezeptoren, Opiat-Rezeptoren, Serotonin-Rezeptoren sowie α_2 -Adrenozeptoren (Abb. 5).

Muskarinerge Neurone stellen Teile von Zellverbänden, die für wesentliche Funktionen des ZNS zuständig sind, wie zum Beispiel das Gedächtnis und die Wachheit [65, 93]. Darüber hinaus gibt es cholinerge Projektionen in eine Vielzahl von Hirnregionen. Die Beteiligung muskarinriger Rezeptoren am Zustand der Anästhesie ist daher denkbar. Entsprechend konnte für volatile Anästhetika eine Inhibition von muskarinergen Acetylcholinrezeptoren beschrieben werden [94], es gibt aber auch widersprechende Befunde [95, 96]. Auch für intravenöse Anästhetika sind Effekte auf muskarinerge Rezeptoren beschrieben worden [65]. Der cholinergen Signalübertragung wird ein wesentlicher Anteil an der Aufrechterhaltung von Bewusstsein und Vigilanz zugeschrieben [97, 98].

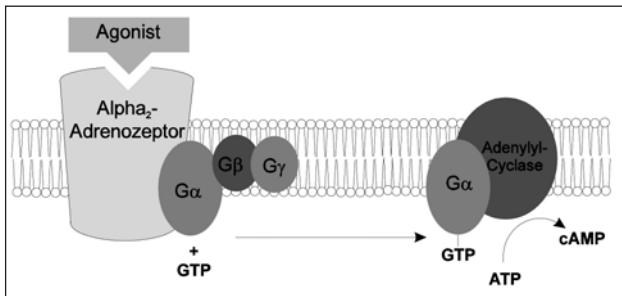


Abb. 5: Schematische Darstellung der Signalübertragung durch einen α_2 -Adrenozeptor als Beispiel für einen G-Protein gekoppelten Rezeptortyp. Nach der Bindung eines Agonisten wird über die Aktivierung des membranständigen Rezeptors ein aus drei Untereinheiten ($G\alpha$, $G\beta$ und $G\gamma$) bestehendes G-Protein gebunden und durch Addition von GTP eine aktivierte GTP- $G\alpha$ Untereinheit synthetisiert, die vom Rezeptorkomplex dissoziiert und das ebenfalls membranständige Enzym Adenylylcyclase inaktiviert. Die Adenylylcyclase katalysiert die Reaktion von ATP zu cAMP. Hydrolyse von GTP von der $G\alpha$ Untereinheit beendet die Inaktivierung der Adenylylcyclase.

► Opiat-Rezeptoren sind während einer Anästhesie an der Vermittlung potenter analgetischer Effekte beteiligt und können dadurch zu einer MAC-Reduktion beitragen [99-101]. Eine direkte Beteiligung von Opiat-Rezeptoren an der hypnotischen Komponente der Anästhesie ist zur Zeit fraglich. Auch von Serotonin-Antagonisten ist eine Beeinflussung der Wirkung von Anästhetika gezeigt worden [102]. Dennoch scheint der Einfluss serotoninreicher Neurone für die Anästhesie im Bereich des postoperativen Erbrechens bedeutender zu sein als für den anästhetischen Effekt selbst.

Obwohl α_2 -Adrenozeptoragonisten ursprünglich als Antihypertensiva in die medizinische Praxis eingeführt wurden, haben sich die Indikationen auf die Sedierung oder die Behandlung von Entzugszuständen erweitert [103,104]. Die Entwicklung von hochspezifischen α_2 -Adrenozeptoragonisten ist für den Bereich der Anästhesie besonders interessant, da α_2 -Adrenozeptoragonisten nicht nur die hämodynamische Antwort auf chirurgischen Stress dämpfen sowie anxiolytische und analgetische Wirkungen besitzen, sondern auch sedierende Wirkungen aufweisen. Der Gehalt von Noradrenalin im zentralen Nervensystem wird durch Anästhetika verändert und auch die Potenz von Anästhetika wird durch Veränderungen des Noradrenalinhaushalts beeinflusst [105]. Dabei kommt es nicht nur zu einer Verstärkung der Wirkung von Anästhetika [106-108], sondern im Fall des α_2 -Adrenozeptoragonisten Dexmedetomidin auch zu einer eigenständigen hypnotisch-anästhetischen Wirkung [25, 109-111]. Bei Hunden führt die Gabe von Dexmedetomidin zu einer

Dosisreduktion von Inhalationsanästhetika um über 90% [112]. Auch für intravenöse Anästhetika wurde eine Dosisreduktion in Gegenwart von α_2 -Adrenozeptoragonisten demonstriert [113,114]. Die sedierende Wirkung von α_2 -Adrenozeptoragonisten kann durch spezifische Antagonisten reduziert werden [115, 116]. An transgenen Mäusen konnte gezeigt werden, dass der anästhetische Effekt von Dexmedetomidin über einen spezifischen Effekt auf α_{2A} -Adrenozeptoren vermittelt wird [117, 118]. Der Mechanismus der Interaktion von α_2 -Adrenozeptoragonisten mit anderen Anästhetika ist noch nicht vollkommen geklärt. Während die Reduktion der MAC von Inhalationsanästhetika wie Halothan und Isofluran auf eine pharmakodynamische Interaktion mit α_2 -Adrenozeptoragonisten hindeutet, wurde für intravenöse Anästhetika eine pharmakokinetische Interaktion vorgeschlagen [104]. Dexmedetomidin reduziert das Verteilungsvolumen und die Clearance von Thiopental und ruft so eine Wirkungsverstärkung hervor [119]. Die anästhetische Wirkung von Thiopental wurde aber auch in einem von pharmakokinetischen Einflüssen weitgehend unabhängigen Tiermodell in Anwesenheit von Clonidin gesteigert [120]. Neben der pharmakokinetischen Interaktion von α_2 -Adrenozeptoragonisten mit intravenösen Anästhetika scheint also, vergleichbar zu der Interaktion mit Inhalationsanästhetika, eine pharmakodynamische Interaktion für die Wirkungsverstärkung der intravenösen Anästhetika verantwortlich zu sein [120]. Substanzen vom Imidazolintyp können auch direkt mit α_2 -Adrenozeptoren interagieren. Etomidat bindet sich mit hoher Affinität an α_{2B} -Adrenozeptoren, die vor allem in peripheren Gefäßen lokalisiert sind und eine Vasokonstriktion bewirken [121]. Auch Pethidin bindet sich an α_{2B} -Adrenozeptoren und kann so vermutlich seine therapeutische Wirkung beim postanästhetischen Zittern vermitteln [122,123].

Im Gegensatz zu den bisher bekannten anästhetisch wirksamen Substanzen stellen α_2 -Adrenozeptoragonisten die erste Gruppe von Substanzen dar, die über einen spezifischen Angriffspunkt, die G-Protein gekoppelten α_2 -Adrenozeptoren, im zentralen Nervensystem eine Anästhesie verursachen. Sowohl unter praktisch-klinischen als auch unter theoretisch-experimentellen Gesichtspunkten stellen die α_2 -Adrenozeptoragonisten viel versprechende Ziele weiterer Untersuchungen dar.

Second-messenger-Systeme

Second-messenger-Systeme werden im gesamten Körper und nahezu in jeder Körperzelle gefunden und stellen ein wichtiges Bindeglied für die zelluläre Kommunikation dar. Eine Veränderung der ▶

► Funktion von Second-messenger-Systemen durch Anästhetika kann die Art und Weise, wie Neurone die Vielzahl von einwirkenden Stimuli verrechnen und eine Reaktion hervorbringen, grundlegend ändern. Aufgrund der wichtigen Rolle, die Second-messenger-Systeme bei der Amplifizierung und Integration der neuronalen Signaltransduktion spielen, stellen diese Systeme ein logisches Ziel der Wirkung von Anästhetika dar. Einer der wichtigsten intrazellulären Second messenger ist Calcium. Zunächst wurde angenommen, dass Anästhetika die Konzentration von Calcium in der Zelle erhöhen und darüber ihre Wirkungen entfalten. Mittels Calcium-sensitiver Fluoreszenzmarkierung konnte jedoch demonstriert werden, dass Anästhetika keinen andauernden Effekt auf die intrazellulären Calciumkonzentrationen ausüben. Auch die calciumregulierende intrazelluläre Inositolphosphatkonzentration änderte sich in Gegenwart von Anästhetika nur gering [124]. Dagegen zeigte sich, dass die Proteinkinase C, die zum Beispiel über das im Inositolphosphatmetabolismus entstehende Diacylglycerol gesteuert wird, ein sensibles Ziel für Anästhetika darstellt [125, 126]. Zur Zeit ist aber noch unklar, welche Relevanz dieser Effekt für die Wirkung von Anästhetika darstellt. Auch von dem Arachidonsäuremetabolismus konnte demonstriert werden, dass er sensibel auf die Wirkung von Anästhetika reagiert [127]. Ebenso wie für die Proteinkinase C ist die Relevanz für den Zustand der Anästhesie aber noch nicht geklärt.

Ein weiterer Signaltransduktionsweg, der erstmals Anfang der 90er Jahre beschrieben wurde, ist der NO-cGMP-Metabolismus (Abb. 6). NO wurde in verschiedenen Geweben des Körpers, unter anderem auch im zentralen Nervensystem, nachgewiesen. NO wird durch drei Isoformen der Stickoxidsynthase (NO-Synthase) synthetisiert. In cerebellärem Gewebe konnte gezeigt werden, dass der Anstieg der Konzentration von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) nach Aktivierung von NMDA-,

Kainat- und Glutamatrezeptoren durch NO vermittelt wird [128]. Ein weiteres exzitatorisches Transmittersystem, dessen Wirkungen über den NO-cGMP-Metabolismus vermittelt wird, ist das zentrale muskarinerge System [129,130]. Auch inhibitorische Zellkommunikationssysteme sind mit der Wirkung von NO in Verbindung gebracht worden, so zum Beispiel GABA-vermittelte und α_2 -Adrenozeptor-vermittelte Effekte [131-134].

Inhalationsanästhetika inhibieren die Freisetzung von NO im vaskulären Endothel. Darüber hinaus konnte sowohl für Halothan, als auch für Enfluran gezeigt werden, dass sie den Gehalt von cGMP im zentralen Nervensystem herabsetzen und die synaptische Transmission in spezifischen Regionen des Gehirns wie dem Cerebellum, dem Mittelhirn und dem Hypothalamus herabsetzen können [135, 136]. Für das intravenöse Anästhetikum Thiopental wurde eine Reduktion des cGMP-synthetisierenden Enzyms Guanylylcyclase beschrieben [128]. Aus diesen Beobachtungen ist geschlossen worden, dass die Inhibition des NO-cGMP-Stoffwechselwegs im zentralen Nervensystem einen anästhetischen, analgetischen oder aber sedativen Effekt ausüben kann.

Ähnlich wie Inhalationsanästhetika können auch Barbiturate den Anstieg der cGMP-Konzentration nach Stimulierung von NMDA- und Kainatrezzeptoren unterdrücken [137]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass das Barbiturat Thiopental im Gegensatz zu Inhalationsanästhetika den cGMP-Konzentrationsanstieg auch nach Gabe von Natriumnitroprussid, einem von der NO-Synthase unabhängigen NO-Donor, hemmt [128]. Diese Befunde wurden als Beleg der Inhibition der Guanylylcyclase durch Thiopental gedeutet, dagegen inhibieren Inhalationsanästhetika den cGMP-Anstieg über eine Wirkung auf die NO-Synthase. Sowohl volatile Anästhetika, als auch intravenöse Anästhetika werden durch eine akute Inhibition der NO-Synthase in ihrer Wirkung verstärkt [126, 134, 138, 139].

Mäuse, die aufgrund eines defekten Gens keine neuronale NO-Synthase besitzen, weisen einen gegenüber normalen Mäusen unveränderten MAC-Wert von Isofluran auf. Unbehandelt unterschied sich das Verhalten der "Knockout"-Mäuse nicht von dem normalen Mäuse. Diese Befunde deuten darauf hin, dass vitale Funktionen wie das Bewusstsein über multiple Mechanismen aufrechterhalten werden [140].

Anatomie der anästhetischen Wirkung

Über viele Jahre hinweg herrschte die Meinung vor, dass Anästhetika regional unspezifisch und nicht

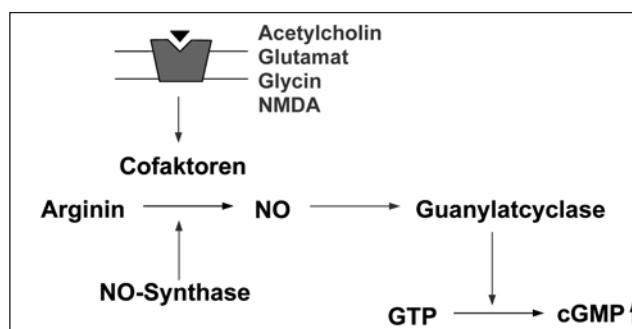


Abb. 6: Schematische Darstellung des NO-cGMP-Metabolismus als Beispiel für einen intrazellulären Signaltransduktionsweg.

► zwischen Geweben diskriminierend auf molekulare Ziele im Nervensystem wirken. Neuere Studien belegen aber, dass durchaus anatomische Unterschiede in Bezug auf bestimmte Effekte von Anästhetika existieren. Die durch Anästhetika hervorgerufene Immobilisation konnte zum Beispiel auf eine Unterdrückung von spinalen Reflexen zurückgeführt werden, die unabhängig von kortikalen Wirkungen auftreten [141]. Dagegen wird eine Amnesie über funktionelle Störungen der Verschaltung von Hippocampus, Amygdala und ento- sowie perirhinalem Kortex vermittelt. Die Einordnung molekulärer Wirkungen von Anästhetika muss stärker den anatomischen Ursprung von untersuchten molekularen Zielen berücksichtigen, um zu einem systematischen Verständnis der Wirkmechanismen beitragen zu können.

Wirkungen von Anästhetika auf funktionelle Prozesse höherer Ordnung

Neben Studien zur Wirkung von Anästhetika auf Strukturen im Nervensystem (subzellär, zellulär und Zellverbände, Hirnregionen) werden in Zukunft vermehrt Untersuchungen zum anästhetischen Effekt auf funktionelle Prozesse höherer Ordnung durchgeführt werden müssen, um die komplexen Wirkungen von Anästhetika zu klären. Letztlich führen solche Fragestellungen zu neuronalen Korrelaten des Bewusstseins. Ein verbessertes Verständnis der bewussten Repräsentation wird auch zu Erkenntnissen über die reversible Unterbrechung der bewussten Wahrnehmung durch Anästhetika führen. Kürzlich vorgestellte Theorien zum Wirkmechanismus von Anästhetika gehen von einer Aufhebung der funktionellen Bindung (disrupted coherence, cortical unbinding) zwischen Neuronenverbänden aus [142, 143]. Eine Vielzahl von Befunden zur Wirkung von Anästhetika unterstützen diese Theorien, nicht zuletzt die unter Anästhesie auftretenden Veränderungen des Elektroenzephalogramms [144-146]. Mittels derartiger „Top-down“-Ansätze ist die Integration der Vielzahl an „Bottom-up“-Befunde aus traditionellen strukturellen Untersuchungen in eine umfassendere Theorie der Wirkmechanismen von Anästhetika denkbar.

Zusammenfassung und Aussicht

Trotz der großen Menge an Daten, die die Wirkung von Anästhetika auf zellulärer und subzellulärer Ebene beschreiben, ist eine allgemeingültige Theorie zum Wirkmechanismus der Anästhesie bis heute nicht verfügbar. Anhand der dargestellten Befunde wird aber klar, dass Rezeptoren verschiedenster Art

für die Wirkungen von Anästhetika verantwortlich sind, wie sie jeden Tag im Operationsraum beobachtet werden. Die Einsicht, dass Anästhetika an unterschiedliche Rezeptoren mit varierender Spezifität binden und dass nicht alle Wirkungen auf Rezeptoren zum anästhetischen Effekt beitragen, gibt der Hoffnung Anlass, dass in Zukunft Substanzen entwickelt werden, die eine gezieltere Anästhesie erlauben.

Diese Übersicht kann aufgrund der Fülle der Befunde nur einen groben Überblick über die molekularen Angriffsorte von Anästhetika geben. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass zukünftig weitere molekulare Ziele von Anästhetika beschrieben werden. Darüber hinaus ist zu klären, welche Strukturen die molekularen Antworten auf die Einwirkung eines Anästhetikums integrieren und in welchem neurobiologischen Kontext molekulare Wirkungen von Anästhetika stehen. Verschiedene hierarchische Ebenen des ZNS sind beschrieben worden, die in dieser Hinsicht Erklärungsansätze bieten können [147,148]. Fortschritte in der neurobiologischen Forschung werden aber voraussichtlich dazu beitragen, unser Verständnis der Wirkmechanismen der Anästhetika auf verschiedenen Ebenen des Nervensystems besser zu verstehen und damit hoffentlich einmal erklären zu können, warum wir einschlafen, wenn uns Anästhetika verabreicht werden.

Literatur

1. Eger EI, 2nd, Koblin DD, Harris RA et al. Hypothesis: inhaled anesthetics produce immobility and amnesia by different mechanisms at different sites. Anesth Analg 1997;84:915-8.
2. Kissin I. General anesthetic action: An obsolete notion. Anesth Analg 1993;76:215-8.
3. Eger EI, Saidman LJ, Brandstater B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. Anesthesiology 1965;26:756 - 63.
4. Eger EI, Johnson BH. MAC of I-653 in rats, including a test of the effect of body temperature and anesthetic duration. Anesth Analg 1987;66:974-6.
5. Trudell JR. Is there light at the end of the tunnel? Anesth Analg 1985;64:385.
6. Eger EI, 2nd, Fisher DM, Dilger JP et al. Relevant concentrations of inhaled anesthetics for in vitro studies of anesthetic mechanisms. Anesthesiology 2001;94:915-21.
7. Urban BW, Barann M. Etomidate and propofol. In: Schulte am Esch J, Scholz J, Tonner PH, eds. Molecular pharmacology of anaesthesia. Lengerich, Germany: Pabst Science Publishers, 2000:50-64.
8. Franks NP, Lieb WR. Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. Nature 1994;367:607 - 14.
9. Meyer HH. Theorie der Alkoholnarkose. Arch Exp Path Pharmakol 1899;42:109-18.
10. Overton CE. Studien über die Narkose, zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie Jena: G. Fischer Verlag, 1901.
11. Franks NP, Lieb WR. Where do general anaesthetics act? Nature 1978;274:339-42.
12. Firestone LL, Janoff AS, Miller KW. Lipid-dependent differential effects of stereoisomers of anesthetic alcohols. Biochim Biophys Acta 1987;898:90 - 6.
13. Lipnick RL. A quantitative structure-activity relationship of

- Overton's data on the narcosis and toxicity of organic compounds to the tadpole, *Rana temporaria*. In: Suter II GW, Lewis MA, eds. *Aquatic toxicology and environmental fate* Philadelphia: American Society for Testing and Materials, 1989:468 - 89.
14. **Tonner PH, Poppers DM, Miller KW.** The general anesthetic potency of propofol and its dependence on hydrostatic pressure. *Anesthesiology* 1992;77:926 - 31.
15. **Taheri S, Laster MJ, Liu J et al.** Anesthesia by n-alkanes not consistent with the Meyer-Overton hypothesis: Determinations of the solubilities of alkanes in saline and various lipids. *Anesth Analg* 1993;77:7 - 11.
16. **Koblin DD, Chortkoff BS, Laster MJ et al.** Polyhalogenated and perfluorinated compounds that disobey the Meyer-Overton hypothesis (see comments). *Anesth Analg* 1994;79:1043-8.
17. **Koblin DD, Laster MJ, Ionescu P et al.** Polyhalogenated methyl ethyl ethers: solubilities and anesthetic properties. *Anesth Analg* 1999;88:1161-7.
18. **Johnson FH, Flagler EA.** Hydrostatic pressure reversal of narcosis in tadpoles. *Science* 1950;112:91 - 2.
19. **Lever MJ, Miller KW, Paton WD, Smith EB.** Pressure reversal of anaesthesia. *Nature* 1971;231:368-71.
20. **Miller KW.** The pressure reversal of anesthesia and the critical volume hypothesis. In: Fink BR, ed. *Molecular Mechanisms of Anesthesia* New York: Raven Press, 1973:341 - 51.
21. **Wann KT, MacDonald AG.** Actions and interactions of high pressure and general anesthetics. *Progress in Neurobiology* 1988;30:271 - 307.
22. **Kendig JJ, Grossman Y, MacIver MB.** Pressure reversal of anesthesia: A synaptic mechanism. *Br J Anaesth* 1988;60:806 - 16.
23. **Smith EB.** The biological effects of high pressures: underlying principles. *Philosophical Transactions Of The Royal Society Of London. Series B: Biological Sciences* 1984;304:5-16.
24. **Alkana RR, Finn DA, Jones BL et al.** Genetically determined differences in the antagonistic effect of pressure on ethanol-induced loss of righting reflex in mice. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16:17 - 22.
25. **Tonner PH, Scholz J, Koch C, Schulte am Esch J.** The anesthetic effect of dexmedetomidine does not adhere to the Meyer-Overton rule but is reversed by hydrostatic pressure. *Anesth and Analg* 1997;84:618-22.
26. **Franks NP, Lieb WR.** Is membrane expansion relevant to anaesthesia? *Nature* 1981;292:248-51.
27. **Schroeder F, Morrison WJ, Gorka C, Wood WG.** Transbilayer effects of ethanol on fluidity of brain membrane leaflets. *Biochim Biophys Acta* 1988;946:85-94.
28. **Abadji VC, Raines DE, Watts A, Miller KW.** The effect of general anesthetics on the dynamics of phosphatidylcholine-acetylcholine receptor interactions in reconstituted vesicles. *Biochim Biophys Acta* 1993;1147:143 - 53.
29. **Abadji V, Raines DE, Dalton LA, Miller KW.** Lipid-protein interactions and protein dynamics in vesicles containing the nicotinic acetylcholine receptor: a study with ethanol. *Biochim Biophys Acta* 1994;1194:25-34.
30. **Mullins LJ.** Some physical mechanisms in narcosis. *Chem Rev* 1954;54:289-323.
31. **Franks NP, Lieb WR.** Molecular mechanisms of general anaesthesia. *Nature* 1982;300:487 - 93.
32. **Franks NP, Lieb WR.** What is the molecular nature of general anesthetic sites. *Trends in Pharmacological Sciences* 1987;8:169-75.
33. **Miller KW.** The nature of the site of general anesthesia. *Int Rev Neurobiol* 1985;27:1 - 61.
34. **Miller KW.** Specific and nonspecific actions of the general anesthetic agents. *Effects of Anesthesia*: American Physiological Society, 1985:29 - 37.
35. **Flohr H.** An information processing theory of anaesthesia. *Neuropsychologica* 1995;33:1169-80.
36. **Flohr H, Glade U, Motzko D.** The neural correlate of consciousness and the mechanisms of general anaesthesia. In: Schulte am Esch J, Scholz J, Tonner PH, eds. *Molecular pharmacology of anaesthesia* Lengerich, Germany: Pabst Science Publishers, 2000:12-25.
37. **Antkowiak B, Hentschke H.** Cellular mechanisms of gamma rhythms in rat neocortical brain slices probed by the volatile anaesthetic isoflurane. *Neurosci Lett* 1997;231:87-90.
38. **Elliott JR, Haydon DA.** The actions of neutral anaesthetics on ion conductances of nerve membranes. *Biochim Biophys Acta* 1989;988:257-86.
39. **Haydon DA, Urban BW.** The actions of some general anaesthetics on the potassium current of the squid giant axon. *J Physiol* 1986;373:311-27.
40. **Haydon DA, Urban BW.** The effects of some inhalation anaesthetics on the sodium current of the squid giant axon. *J Physiol* 1983;341:429-39.
41. **Bean BP, Shrager P, Goldstein DA.** Modification of sodium and potassium channel gating kinetics by ether and halothane. *J Gen Physiol* 1981;77:233-53.
42. **Berg-Johnsen J, Langmoen IA.** The effect of isoflurane on unmyelinated and myelinated fibres in the rat brain. *Acta Physiol Scand* 1986;127:87-93.
43. **Mikulec AA, Pittson S, Amagase SM et al.** Halothane depresses action potential conduction in hippocampal axons. *Brain Res* 1998;796:231-8.
44. **Tinklenberg JA, Segal IS, Guo TZ, Maze M.** Analysis of anesthetic action on the potassium channels of the Shaker mutant of *Drosophila*. *Ann N Y Acad Sci* 1991;625:532-9.
45. **Franks NP, Lieb WR.** Stereospecific effects of inhalational general anesthetic optical isomers on nerve ion channels. *Science* 1991;254:427 - 30.
46. **Patel AJ, Honore E, Lesage F et al.** Inhalational anesthetics activate two-pore-domain background K⁺ channels. *Nat Neurosci* 1999;2:422-6.
47. **Yu FH, Yarov-Yarovoy V, Gutman GA, Catterall WA.** Overview of molecular relationships in the voltage-gated ion channel superfamily. *Pharmacol Rev* 2005;57:387-95.
48. **Rehberg B, Xiao YH, Duch DS.** Central nervous system sodium channels are significantly suppressed at clinical concentrations of volatile anesthetics. *Anesthesiology* 1996;84:1223-33; discussion 27A.
49. **Takahashi T, Momiyama A.** Different types of calcium channels mediate central synaptic transmission. *Nature* 1993;366:156-8.
50. **Urban BW.** Current assessment of targets and theories of anaesthesia. *Br J Anaesth* 2002;89:167-83.
51. **Nishikawa K, MacIver MB.** Agent-selective effects of volatile anesthetics on GABA_A receptor-mediated synaptic inhibition in hippocampal interneurons. *Anesthesiology* 2001;94:340-7.
52. **Franks NP, Lieb WR.** Selective actions of volatile general anaesthetics at molecular and cellular levels. *Br J Anaesth* 1993;71:65 - 76.
53. **Gundersen CB, Umbach JA, Swartz BE.** Barbiturates depress currents through human brain calcium channels studied in *Xenopus* oocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;247:824-9.
54. **Study RE.** Isoflurane inhibits multiple voltage-gated calcium currents in hippocampal pyramidal neurons. *Anesthesiology* 1994;81:104-16.
55. **Gasic GP, Hollmann M.** Molecular neurobiology of glutamate receptors. *Annu Rev Physiol* 1992;54:507-36.
56. **Lodge D, Anis NA, Burton NR.** Effects of optical isomers of ketamine on excitation of cat and rat spinal neurones by amino acids and acetylcholine. *Neurosci Lett* 1982;29:281-6.
57. **Anis NA, Berry SC, Burton NR, Lodge D.** The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. *Br J Pharmacol* 1983;79:565-75.
58. **Zeilhofer HU, Swandulla D, Geisslinger G, Brune K.** Differential effects of ketamine enantiomers on NMDA receptor currents in cultured neurons. *Eur J Pharmacol* 1992;213:155-8.
59. **Franks NP, Dickinson R, de Sousa SL et al.** How does xenon produce anaesthesia? *Nature* 1998;396:324.
60. **Cullen SC, Eger EI, Cullen BF, Gregory P.** Observations on the anesthetic effect of the combination of xenon and halothane. *Anesthesiology* 1969;31:305-9.
61. **de Sousa SL, Dickinson R, Lieb WR, Franks NP.** Contrasting synaptic actions of the inhalational general anaesthetics isoflurane and xenon. *Anesthesiology* 2000;92:1055-66.
62. **Yamakura T, Bertaccini E, Trudell JR, Harris RA.** Anesthetics and ion channels: molecular models and sites of action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:23-51.
63. **Wakamori M, Ikemoto Y, Akaike N.** Effects of two volatile anaesthetics and a volatile convulsant on the excitatory and inhibitory amino acid responses in dissociated CNS neurons of the rat. *J Neurophysiol* 1991;66:2014-21.
64. **Dildy-Mayfield JE, Eger EI, 2nd, Harris RA.** Anesthetics pro- ►

- duce subunit-selective actions on glutamate receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;276:1058-65.
65. **Durieux ME.** Muscarinic signaling in the central nervous system. Recent developments and anesthetic implications. *Anesthesiology* 1996;84:173-89.
66. **Meuret P, Backmann SB, Bonhomme V et al.** Physostigmine reverses propofol-induced unconsciousness and attenuation of the auditory steady state response and bispectral index in human volunteers. *Anesthesiology* 2000;93:708-17.
67. **Perry E, Walker M, Grace J, Perry R.** Acetylcholine in mind: A neurotransmitter correlate of consciousness? *Trends in Neuro Sciences* 1999;22:273-80.
68. **Tonner PH, Miller KW.** Cholinergic Rezeptoren und Anästhesie. *Anästhesiologie Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1992;27:109 - 14.
69. **Miller KW, Braswell LM, Firestone LL et al.** General anesthetics act both specifically and nonspecifically at acetylcholine receptors. In: Roth SH, Miller KW, eds. *Molecular and Cellular Mechanisms of Anesthesia* New York: Plenum, 1986:125-38.
70. **Miller KW, Wood SC, Forman SA et al.** The nicotinic acetylcholine receptor in its membrane environment. *Ann N Y Acad Sci* 1991;625:600-15.
71. **Flood P, Ramirez-Latorre J, Role L.** Alpha 4 beta 2 neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the central nervous system are inhibited by isoflurane and propofol, but alpha 7-type nicotinic acetylcholine receptors are unaffected. *Anesthesiology* 1997;86:859-65.
72. **Ellena JF, Blazing MA, McNamee MG.** Lipid-protein interactions in reconstituted membranes containing acetylcholine receptors. *Biochemistry* 1983;22:5523-7.
73. **Brett RS, Dilger JP, Yland KF.** Isoflurane causes "flickering" of the acetylcholine receptor channel: Observations using the patch clamp. *Anesthesiology* 1988;69:161 - 70.
74. **Roth SH, Forman SA, Braswell LM, Miller KW.** Actions of pentobarbital enantiomers on nicotinic cholinergic receptors. *Mol Pharmacol* 1989;36:874-80.
75. **de Armendi AJ, Tonner PH, Bugge B, Miller KW.** Barbiturate action is dependent on the conformational state of the acetylcholine receptor. *Anesthesiology* 1993;79:1033 - 41.
76. **Flood P, Krasowski MD.** Intravenous anesthetics differentially modulate ligand-gated ion channels. *Anesthesiology* 2000;92:1418-25.
77. **Flood P, Role LW.** Neuronal nicotinic acetylcholine receptor modulation by general anesthetics. *Toxicol Lett* 1998;100-101:149-53.
78. **Nicoll RA.** The effects of anaesthetics on synaptic excitation and inhibition in the olfactory bulb. *J Physiol* 1972;223:803-14.
79. **Burt DR, Kamatchi GL.** GABA_A receptor subtypes: from pharmacology to molecular biology. *FASEB J* 1991;5:2916-23.
80. **Bowery NG.** GABA_B receptor pharmacology. *Ann Rev of Pharmacol Toxicol* 1993;33:109-47.
81. **Pearce RA, Stringer JL, Lothman EW.** Effects of volatile anesthetics on synaptic transmission in rat hippocampus. *Anesthesiology* 1989;71:591-8.
82. **Sawynok J, Labelle FS.** Naloxone antagonizes inhibitory and unmasks excitatory effects of baclofen. *J Pharm Pharmacol* 1981;33:597-9.
83. **Carlson BX, Hales TG, Olsen RW.** GABA_A receptors and anesthesia. In: Yaksh TL, Lynch C, Zapol WM et al., eds. *Anesthesia - Biologic foundations* Philadelphia, New York: Lippincott-Raven Publishers, 1997:259-75.
84. **Mihic SJ, Ye Q, Wick MJ et al.** Sites of alcohol and volatile anesthetic action on GABA(A) and glycine receptors. *Nature* 1997;389:385-9.
85. **Koltchine VV, Finn SE, Jenkins A et al.** Agonist gating and isoflurane potentiation in the human gamma-aminobutyric acid type A receptor determined by the volume of a second transmembrane domain residue. *Mol Pharmacol* 1999;56:1087-93.
86. **Krasowski MD, Nishikawa K, Nikolaeva N et al.** Methionine 286 in transmembrane domain 3 of the GABA_A receptor beta subunit controls a binding cavity for propofol and other alkylphenol general anesthetics. *Neuropharmacology* 2001;41:952-64.
87. **Belelli D, Lambert JJ, Peters JA et al.** The interaction of the general anesthetic etomidate with the gamma-aminobutyric acid type A receptor is influenced by a single amino acid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:11031-6.
88. **Jurd R, Arras M, Lambert S et al.** General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABA(A) receptor beta3 subunit. *Faseb J* 2003;17:250-2.
89. **Rampil IJ, Mason P, Singh H.** Anesthetic potency (MAC) is independent of the forebrain structures in the rat. *Anesthesiology* 1993;78:707-12.
90. **Antognini JF, Schwartz K.** Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 1993;79:1244-9.
91. **Wakamori M, Ikemoto Y, Yamashita M.** Halothane increases the open probability of glycine-activated channel current in rat central neurones. *Br J Anaesth* 1998;80:840-2.
92. **Hales TG, Lambert JJ.** The actions of propofol on inhibitory amino acid receptors of bovine adrenomedullary chromaffin cells and rodent central neurones. *Br J Pharmacol* 1991;104:619 - 28.
93. **Aronstam RS.** G-protein systems. In: Yaksh TL, Lynch C, Zapol WM et al., eds. *Anesthesia - Biologic foundations* Philadelphia, New York: Lippincott-Raven Publishers, 1997:45-53.
94. **Anthony BL, Dennison RL, Aronstam RS.** Disruption of muscarinic receptor-G protein coupling is a general property of liquid volatile anesthetics. *Neuroscience Letters* 1989;99:191-6.
95. **Seifert AB, Kennedy RH, Seifert E.** Effects of volatile anesthetics on response to norepinephrine and acetylcholine in guinea pig atria. *Anesth Analg* 1991;73:304-9.
96. **Vulliemoz Y.** The myocardial depressant effect of volatile anaesthetics does not involve arachidonic acid metabolites or pertussis toxin-sensitive G-proteins. *Eur J Pharmacol* 1990;203:345-51.
97. **Fiset P.** Research on anaesthesia, consciousness or both? Understanding our anaesthetic drugs and defining the neural substrate. *Can J Anesth* 2003;50:R1-5.
98. **Backmann SB, Fiset P, Plourde G.** Cholinergic mechanisms mediating anesthetic induced altered state of consciousness. *Prog Brain Res* 2004;145:197-206.
99. **Murphy MR, Hug CC.** The anesthetic potency of fentanyl in terms of its reduction of enflurane MAC. *Anesthesiology* 1982;57:485-9.
100. **Lang E, Kapila A, Shlugman D et al.** Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanil. *Anesthesiology* 1996;85:721-8.
101. **Katoh T, Ikeda K.** The effects of fentanyl on sevoflurane requirements for loss of consciousness and skin incision [see comments]. *Anesthesiology* 1998;88:18-24.
102. **Dringenberg HC.** Serotonergic receptor antagonists alter responses to general anaesthetics in rats. *Br J Anaesth* 2000;85:904-6.
103. **Aantaa R, Scheinin M.** Alpha2-adrenergic agents in anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:433 - 48.
104. **Tonner PH, Scholz J.** Clinical perspectives of alpha-2 adrenoceptor agonists. *Current Opinion in Anaesthesiology* 1996;9:471-80.
105. **Roizen MF, White PF, Eger Eld, Brownstein M.** Effects of ablation of serotonin or norepinephrine brain-stem areas on halothane and cyclopropane MACs in rats. *Anesthesiology* 1978;49:252-5.
106. **Bloor BC, Flacke WE.** Reduction in halothane anesthetic requirement by clonidine, an alpha-adrenergic agonist. *Anesth Analg* 1982;61:741-5.
107. **Vickery RG, Sheridan BC, Segal IS, Maze M.** Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, in halothane-anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1988;67:611-5.
108. **Aantaa R, Kanto J, Scheinin M et al.** Dexmedetomidine, an alpha 2-adrenoceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1990;73:230-5.
109. **Savola MK, Woodley SJ, Maze M, Kendig JJ.** Isoflurane and an alpha 2-adrenoceptor agonist suppress nociceptive neurotransmission in neonatal rat spinal cord. *Anesthesiology* 1991;75:489-98.
110. **Aho M, Erkola O, Kallio A et al.** Dexmedetomidine infusion for maintenance of anesthesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 1992;75:940-6.
111. **Correa-Sales C, Rabin BC, Maze M.** A hypnotic response to dexmedetomidine, an alpha 2 agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. *Anesthesiology* 1992;76:948-52.
112. **Bloor BC, Frankland M, Alper G et al.** Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog. *J Pharmacol Exp Therap* 1992;263:690-7.

- 113. De Kock M, Martin N, Scholtes JL. Central effects of epidural and intravenous clonidine in patients anesthetized with enflurane/nitrous oxide. An electroencephalographic analysis. *Anesthesiology* 1992;77:457-62.
114. Leslie K, Mooney PH, Silbert BS. Effect of intravenous clonidine on the dose of thiopental required to induce anesthesia. *Anesth Analg* 1992;75:530-5.
115. Vainio O, Vaehae-Vahe T. Reversal of medetomidine sedation by atipamezole in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 1990;13:15-22.
116. Aho M, Erkola O, Kallio A et al. Comparison of dexmedetomidine and midazolam sedation and antagonism of dexmedetomidine with atipamezole. *J Clin Anesth* 1993;5:194-203.
117. Mizobe T, Maghsoudi K, Sitwala K et al. Antisense technology reveals the alpha2A adrenoceptor to be the subtype mediating the hypnotic response to the highly selective agonist, dexmedetomidine, in the locus coeruleus of the rat. *J Clin Invest* 1996;98:1076-80.
118. Link RE, Desai K, Hein L et al. Cardiovascular regulation in mice lacking alpha2-adrenergic receptor subtypes b and c. *Science* 1996;273:803-5.
119. Buehrer M, Mappes A, Lauber R et al. Dexmedetomidine decreases thiopental dose requirement and alters distribution pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1994;80:1216-27.
120. Tonner PH, Scholz J, Koch C, Schulte am Esch J. Clonidin steigert die anästhetische Wirksamkeit von Thiopental. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzthe* 1995;30:357-60.
121. Paris A, Philipp M, Tonner PH et al. Activation of alpha 2B-adrenoceptors mediates the cardiovascular effects of etomidate. *Anesthesiology* 2003;99:889-95.
122. Paris A, Ohlendorf C, Marquardt M et al. The effect of meperidine on thermoregulation in mice: involvement of alpha2-adrenoceptors. *Anesth Analg* 2005;100:102-6.
123. Takada K, Clark DJ, Davies MF et al. Meperidine exerts agonist activity at the alpha(2B)-adrenoceptor subtype. *Anesthesiology* 2002;96:1420-6.
124. Tonner PH, Scholz J, Richter A et al. Alterations of inositol polyphosphates in skeletal muscle during porcine malignant hyperthermia. *Br J Anaesth* 1995;75:467-71.
125. Firestone S, Firestone L, Ferguson C, Blanck D. Staurosporine, a protein kinase C inhibitor, decreases the general anesthetic requirement in *Rana pipiens* tadpoles. *Anesth Analg* 1993;77:1026-30.
126. Tonner PH, Scholz J. Das NO/cGMP-Signaltransduktionsystem: Ein zentraler Angriffspunkt von Anästhetika. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzthe* 1999;34:78-89.
127. Hamm TFR, Dorman RV. Arachidonic acid metabolism in gerbil cerebra: Effects of ischemia and pentobarbital. *J Neurosci Res* 1990;26:488-94.
128. Terasako K, Nakamura K, Miyawaki I et al. Inhibitory effects of anesthetics on cyclic guanosine monophosphate (cGMP) accumulation in rat cerebellar slices. *Anesth Analg* 1994;79:921-6.
129. Durieux ME. Halothane inhibits signaling through m1 muscarinic receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Anesthesiology* 1995;82:174-82.
130. Fibiger HC, Damsma G, Day JC. Behavioral pharmacology and biochemistry of central cholinergic neurotransmission. *Adv Exp Med Biol* 1995;295:399-414.
131. Nakahiro M, Yeh JZ, Brunner E, Narahashi T. General anesthetics modulate GABA receptor channel complex in rat dorsal root ganglion neurons. *FASEB J* 1989;3:1850-4.
132. Jones MV, Brooks PA, Harrison NL. Enhancement of gamma-aminobutyric acid-activated Cl⁻ currents in cultured rat hippocampal neurones by three volatile anesthetics. *J Physiol* 1992;449:279-93.
133. Vulliemoz Y, Shen H, Virag L. Alpha2-adrenoceptor agonists decrease cyclic guanosine 3',5'-monophosphate in the mouse brain. *Anesthesiology* 1996;85:544-50.
134. Tonner PH, Scholz J, Schlamp N, Schulte am Esch J. Inhibition of nitric oxide metabolism enhances the hypnotic-anesthetic action of the alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine in vivo. *J Neurosurg Anesthesiol* 1999;11:37-41.
135. Kant GJ, Muller TW, Lenox RH, Meyerhoff JL. In vivo effects of pentobarbital and halothane anesthesia on levels of adenosine 3',5'-monophosphate and guanosine 3',5'-monophosphate in rat brain regions and pituitary. *Biochem Pharmacol* 1980;29:1891-6.
136. Uggeri MJ, Proctor GJ, Johns RA. Halothane, enflurane, and isoflurane attenuate both receptor- and non-receptor-mediated EDRF

ZERTIFIZIERTE FORTBILDUNG
CME
CONTINUING MEDICAL EDUCATION
**

ANTWORTEN CME

1 | 06

HEFT 1/2006

Frage 1: a	Frage 5: d
Frage 2: c	Frage 6: c
Frage 3: e	Frage 7: e
Frage 4: c	Frage 8: d

production in rat thoracic aorta. *Anesthesiology* 1992;76:1012-7.

137. Morgan WW, Bermudez J, Chang X. The relative potency of pentobarbital in suppressing the kainic acid- or the N-methyl-D-aspartic acid-induced enhancement of cGMP in cerebellar cells. *Eur J Pharmacol* 1991;204:335-8.
138. Johns RA, Moscicki JC, DiFazio CA. Nitric oxide synthase inhibitor dose-dependently and reversibly reduces the threshold for halothane anesthesia. A role for nitric oxide in mediating consciousness? *Anesthesiology* 1992;77:779-84.
139. Tonner PH, Scholz J, Lamberz L et al. Inhibition of nitric oxide synthase decreases anesthetic requirements of intravenous anesthetics in *Xenopus laevis*. *Anesthesiology* 1997;87:1479-85.
140. Johns R. Nitric oxide, cyclic guanosine monophosphate, and the anesthetic state. *Anesthesiology* 1996;85:457-9.
141. Sonner JM, Antognini JF, Dutton RC et al. Inhaled anesthetics and immobility: mechanisms, mysteries, and minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesth Analg* 2003;97:718-40.
142. Cariani P. Anesthesia, neural information processing, and conscious awareness. *Conscious Cogn* 2000;9:387-95.
143. Mashour GA. Consciousness unbound: toward a paradigm of general anesthesia. *Anesthesiology* 2004;100:428-33.
144. Fries P, Roelfsema PR, Engel AK et al. Synchronization of oscillatory responses in visual cortex correlates with perception in interocular rivalry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:12699-704.
145. Rodriguez E, George N, Lachaux JP et al. Perception's shadow: long-distance synchronization of human brain activity. *Nature* 1999;397:430-3.
146. John ER. The neurophysics of consciousness. *Brain Res Brain Res Rev* 2002;39:1-28.
147. Churchland PS, Koch C, Sejnowski TJ. What is computational neuroscience? In: Schwartz EL, ed. *Computational neuroscience*. Cambridge: MIT Press, 1990.
148. Strichartz GR, Biebuyck JF. Integrated systems. In: Yaksh TL, Lynch C, Zapol WM et al., eds. *Anesthesia - Biologic foundations*. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven Publishers, 1997:421-2.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Peter H. Tonner
Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Schwanenweg 21
D-24105 Kiel
Tel.: 0431 597-2990/1
Fax: 0431 597-2973
E-Mail: tonner@anaesthesia.uni-kiel.de

MULTIPLE-CHOICE-FRAGEN (CME 5/2006)

1. **Welche Antwort trifft zu: Die strukturelle Vielfalt anästhetisch wirksamer Substanzen galt lange Zeit als Argument für:**
 - a) eine gemeinsame Endstrecke der Anästhesie
 - b) einen unspezifischen Wirkort, wie zum Beispiel die Lipidzellmembran
 - c) eine Bindungsstelle an Proteinen
 - d) einen spezifischen Wirkort an einem Ionenkanal
 - e) die Vielfalt unterschiedlicher Bindungsstellen von Anästhetika.
2. **Welche Antwort ist richtig: Die Meyer-Overton-Korrelation beschreibt:**
 - a) eine Korrelation zwischen der Molekülgröße und der Wirkstärke eines Anästhetikums
 - b) eine Korrelation zwischen dem molekularen Gewicht und der Wirkstärke eines Anästhetikums
 - c) eine Korrelation zwischen der Größe der Bindungsstelle und der Molekülgröße eines Anästhetikums
 - d) eine Korrelation zwischen der Wasserlöslichkeit und der Wirkstärke eines Anästhetikums
 - e) eine Korrelation zwischen der Lipidlöslichkeit und der Wirkstärke eines Anästhetikums.
3. **Welche Antwort ist falsch: Eine Definition der Anästhesie:**
 - a) kann eindeutig und klar beschrieben werden
 - b) beinhaltet nach Eger nur die Amnesie und die Immobilität
 - c) ist aufgrund der mangelnden Definition von Bewusstsein nur schwer möglich
 - d) sollte in Wirkungen und Nebenwirkungen von Anästhetika unterscheiden
 - e) ist zur Zeit noch Gegenstand der Diskussion und noch nicht abschließend geklärt.
4. **Welche Antwort trifft zu: Das Cut-off-Phänomen beschreibt:**
 - a) das schnelle Aufwachen nach einer Narkose
 - b) dass auch gut lipidlösliche Substanzen aufgrund ihrer Molekülgröße keine anästhetische Wirkung haben
 - c) dass kleine Moleküle, auch wenn sie lipidlöslich sind, keine Anästhetika sein können
 - d) dass Anästhetika eine maximale Wirkstärke nicht übertreffen können
 - e) dass zu große Moleküle enzymatisch beschnitten werden.
5. **Welche Antwort ist richtig: Die anästhetische Wirkung:**
 - a) kann durch eine Reduktion der exzitatorischen neuronalen Aktivität hervorgerufen werden
 - b) wird durch eine für alle Anästhetika gleiche Änderung der neuronalen Aktivität hervorgerufen
 - c) kann durch eine Reduktion der inhibitorischen Aktivität im Nervensystem hervorgerufen werden
 - d) kann durch eine Verstärkung der exzitatorischen neuronalen Aktivität hervorgerufen werden
 - e) beeinflusst die neuronale Aktivität nicht.
6. **Welche Antwort trifft zu: Die Fortleitung von Aktionspotentialen an Neuronen**
 - a) wird durch Anästhetika gar nicht beeinflusst
 - b) wird durch Anästhetika komplett unterbunden
 - c) scheint sensibler auf Anästhetika zur reagieren, als die Signalübertragung an Synapsen
 - d) sollte für die Wirkung von Anästhetika nicht außer acht gelassen werden
 - e) kann durch Anästhetika verstärkt werden.
7. **Welche Antwort ist richtig: Der NMDA-Rezeptor:**
 - a) spielt für die Anästhesie keine Rolle
 - b) wird nur über Liganden gesteuert
 - c) wird über Liganden und spannungsabhängig gesteuert
 - d) hat für die Integration von Neuronenverbänden keine Bedeutung
 - e) wird von Propofol schon in geringsten Konzentrationen gehemmt.
8. **Welche Antwort ist falsch: GABA-Rezeptoren**
 - a) sind die wichtigsten exzitatorischen Neurotransmitter im Gehirn
 - b) werden durch Anästhetika direkt aktiviert
 - c) werden durch Anästhetika in Gegenwart von GABA verstärkt aktiviert
 - d) können durch Mutagenese unempfindlich für Anästhetika gemacht werden
 - e) können genetisch manipuliert werden, so dass die Wirkung von Propofol und Etomidat auch in vivo reduziert wird.
9. **Welche Antwort ist falsch: G-Protein gekoppelte Rezeptoren**
 - a) spielen für die Anästhesie keine Rolle, da sie nur langsam reagieren
 - b) können in Form von muskarinergen Acetylcholinrezeptoren wichtige Funktionen für Vigilanz und Bewusstsein übernehmen
 - c) können über eine Analgesie die Anästhesie verstärken
 - d) sind zum Teil für Nebenwirkungen von Anästhetika zuständig
 - e) vermitteln ihre Effekte zum Teil auf Ionenkanäle
10. **Welche Antwort trifft zu: Volatile Anästhetika**
 - a) führen nachweisbar zu einem Bewusstseinsverlust
 - b) können das Kurzzeitgedächtnis nicht stören
 - c) wirken potent auf das Rückenmark
 - d) vermitteln klar umschriebene funktionelle Änderungen im Gehirn
 - e) diskriminieren nicht zwischen unterschiedlichen Geweben.

AUSWERTUNGSBOGEN

(CME 5/2006)

- ▼ An dieser Auswertung können alle Mitglieder der DGAI und/oder des BDA teilnehmen.

Name:
PLZ, Ort:

- ▼ Eine korrekte Auswertung ist jedoch nur bei Angabe der Mitgliedsnummer möglich.

Tragen Sie hier Ihre Mitgliedsnummer ein:					
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

- ▼ Diese finden Sie auf Ihrer Mitgliedskarte oder auf dem Adressaufkleber Ihrer Zeitschrift, in der Mitte der 3. Zeile. Hier eine Beispieldarstellung des Aufklebers:

DIOmed Verlags GmbH	Obere Schmiedgasse 11	DE-90403 Nürnberg
PvSt. DPAG	B2330	Entgeld bezahlt
01 / 02	012345	000

Der Fragebogen bezieht sich auf den vorstehenden Fortbildungsbetrag. Die richtigen Antworten werden in der „Anästhesiologie & Intensivmedizin“ publiziert.

Tragen Sie hier Ihre Lösung ein:										
<input type="text"/>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
a	<input type="checkbox"/>									
b	<input type="checkbox"/>									
c	<input type="checkbox"/>									
d	<input type="checkbox"/>									
e	<input type="checkbox"/>									

Die Teilnahme an dieser Auswertung wird Ihnen Anfang des 2. Quartals des Folgejahres attestiert. Sie erhalten einen Fortbildungspunkt je Beitrag, wenn mindestens 70% der Fragen richtig beantwortet wurden. Ab 90% richtiger Antworten erhalten Sie zwei Punkte.

Pro Fragebogen wird eine Bearbeitungsgebühr von 2,50 € berechnet. Nach Zahlungseingang wird Ihnen das Fortbildungszertifikat zugesandt.

Die Bearbeitung erfolgt für Sie kostenlos, falls Sie Ihre Antworten online unter folgender Adresse einreichen:
<http://cme.anaesthesisten.de>

Fortbildungszertifikate werden durch die Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Sie werden auch von den anderen Ärztekammern im Rahmen der jeweiligen Bestimmungen anerkannt.

Einsendeschluss: 30.06.2006



Bitte senden Sie uns den Fragebogen online <http://cme.anaesthetisten.de> oder per Fax 0911 3938195 zurück.

DGAI / BDA - Geschäftsstelle

Roritzerstraße 27
D-90419 Nürnberg
Tel.: 0911 933780
Fax: 0911 3938195,
E-Mail: dgai@dgai-ev.de
http://www.dgai.de
E-Mail: bda@dgai-ev.de
http://www.dgai.de

Geschäftsführung

Dr. med. Alexander Schleppers
Dipl.-Sozw. Holger Sorgatz

Sekretariat:

Monika Gugel	0911 9337811
Alexandra Hisom, M.A.	0911 9337812
Klaudija Lazovska	0911 9337821
E-Mail: dgai@dgai-ev.de	
E-Mail: bda@dgai-ev.de	

Rechtsabteilung

Dr. iur. Elmar Biermann
Ass. iur. Evelyn Weis

Sekretariat:

Ingeborg Pschorr-Glöckner (L - Z)	0911 9337817
Gabriele Schneider-Trautmann (A - K)	0911 9337827
E-Mail: BDA.Justitiare@dgai-ev.de	

Buchhaltung / Mitgliederverwaltung

Kathrin Barbian	0911 9337816
Karin Rauscher	0911 9337815
E-Mail: DGAI.Mitgliederverw@dgai-ev.de	
E-Mail: BDA.Mitgliederverw@dgai-ev.de	

BDA - Referate:

Referat für Versicherungsfragen
Ass. iur. Evelyn Weis
Roritzerstraße 27
D-90419 Nürnberg
Tel.: 0911 9337817 oder 27, Fax: 0911 3938195
E-Mail: BDA.Versicherungsref@dgai-ev.de

Referat für Krankenhausmanagement und -ökonomie

Dr. med. Alexander Schleppers
Keltenweg 9c
D-65843 Sulzbach
Tel.: 06196 580441, Fax: 06196 580442
E-Mail: Aschleppers@t-online.de

Referat für den vertragsärztlichen Bereich

Elmar Mertens
Niedergelassener Anästhesist
Trierer Straße 766
D-52078 Aachen
Tel.: 0241 4018533, Fax: 0241 4018534
E-Mail: bda-Mertens@T-Online.de
Bürozeiten: 9.00 - 13.00 Uhr (Mo. - Fr.)