Published in final edited form as:

Anaesthetist. 2009 November ; 58(11): 1144–1149. doi:10.1007/s00101-009-1618-9.

Was wissen wir über Narkosemechanismen?:

Bewusstlosigkeit, Bewegungslosigkeit und Amnesie

V.-S. Eckle^{1,2}, C. Hucklenbruch^{1,3}, and S.M. Todorovic¹

¹Department of Anesthesiology, University of Virginia, Charlottesville, VA

²Klinik für Anaesthesiologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

³Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Münster

Abstract

Despite the increase of molecular knowledge in anesthesia research over the past decades there is still ongoing discussion about the mechanisms of anesthesia. This article focuses on presenting anesthetic sensitive ligand and voltage gated ion channels. The impact on anesthetic modulated ion channels is summarized for clinically commonly used anesthetics isoflurane, propofol and ketamine. Furthermore, the anesthetic features hypnosis, unresponsiveness to surgical incision and amnesia and their putative relevant anatomical sites in the central nervous system are briefly introduced.

Keywords

Mechanisms of anesthesia; Ion channels; Isoflurane; Propofol; Ketamine

Molekulare Mechanismen

Narkose kann durch eine breite Vielfalt unterschiedlicher Stoffklassen hervorgerufen werden. Narkosemittel modulieren auf zellulärer Ebene selektiv Ionenkanäle und haben teilweise mehrere molekulare Angriffspunkte in unterschiedlichen anatomischen Strukturen [16,24,28]. Die spezifische Modulation von Anästhetika wird bei der Betrachtung der molekularen Zielstrukturen von Propofol und Ketamin deutlich. So vermitteln die GABA_A-Rezeptoren über eine bestimmte Untereinheit (β_3) die hypnotische und immobilisierende Wirkung von Propofol [40], während Ketamin hauptsächlich den erregenden (exzitatorischen) N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-)Rezeptor hemmt [44].

Interessanterweise liegen den klinischen Eigenschaften der Vollnarkose verschiedene molekulare Mechanismen zugrunde. Dies wird anhand von Isofluran deutlich, das Bewusstlosigkeit über GA-BA_A-Rezeptoren, die immobilisierende Komponente jedoch hauptsächlich über andere Rezeptoren vermittelt [17].

Es gilt als gesichert, dass es kein universales „Vollnarkoseprinzip“ für alle Substanzen gibt, sondern dass vielmehr verschiedene molekulare Mechanismen in unterschiedlichen Strukturen des zentralen Nervensystems für das Zustandekommen einer Vollnarkose

verantwortlich sind [18]. Anästhetika können sowohl ligandengesteuerte Neurotransmittersysteme als auch spannungsabhängige Ionenkanäle beeinflussen.

Ligandengesteuerte Ionenkanäle

Ligandengesteuerte Ionenkanäle sind für die synaptische Signalübertragung verantwortlich. Der wichtigste exzitatorische Transmitter des Nervensystems ist Glutamat, das an verschiedenen glutamatergen Rezeptoren [z. B. NMDA, α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure (AMPA)] anbinden und dadurch den entsprechenden Ionenkanal öffnen kann. So wird die Zellmembran depolarisiert und bei Überschreitung eines Schwellenwerts ein Aktionspotenzial ausgelöst. Die inhibitorische (hemmende) Neurotransmission (z. B. GABA-vermittelt) bewirkt im Gegensatz dazu eine Hyperpolarisierung der Zellmembran und setzt so die zelluläre Erregbarkeit herab.

Die physiologischen Eigenschaften und die klinische Bedeutung der ligandengesteuerten Ionenkanäle, die wahrscheinlich an der Entstehung von Narkose beteiligt sind, sind in Tab. 1 aufgelistet.

Spannungsabhängige Ionenkanäle

Spannungsabhängige Ionenkanäle werden durch Spannungsänderungen der Zellmembran geöffnet und regulieren dadurch die Erregbarkeit und Aktivität der Zelle. Einen Überblick über drei spannungsabhängige Ionenkanäle, die in anästhesierelevanten Dosen moduliert werden, gibt Tab. 2.

Welcher Kanal ist nun für Narkose verantwortlich?

Von einem signifikanten Effekt auf eine molekulare Struktur wird ausgegangen, wenn eine Modulation in narkoserelevanten Dosen erzielt werden kann. Da Anästhetika jedoch Wirkung auf mehrere Ionenkanäle ausüben können, ist zu klären, welcher zelluläre Angriffspunkt für die Narkose entscheidend ist. Bedeutende Erkenntnisse über GABA-Rezeptoren konnten anhand von genetisch veränderten Mauslinien gewonnen werden. In den Tieren mit einer Punktmutation in der β_3 -Untereinheit des GABA_A-Rezeptors konnte (im Gegensatz zum Wildtyp) keine hypnotische und immobilisierende Wirkung durch Propofol erzielt werden [40]. Dies beweist, dass Propofol die anästhetischen Eigenschaften Bewusstlosigkeit und Bewegungslosigkeit über die β_3 -Untereinheit des GABA_A-Rezeptors vermittelt. Für andere Anästhetika wie beispielsweise Ketamin sind GABA-Rezeptor-Subtypen hingegen nicht relevant [44]. GABA_A-Rezeptoren mit β_3 -Untereinheit sind zwar für die hypnotische Komponente des volatilen Anästhetikums Isofluran essenziell, spielen jedoch für dessen immobilisierende Wirkung lediglich eine untergeordnete Rolle [17]. Das lässt die Folgerung zu, dass Narkose durch das Zusammenspiel von mehreren Veränderungen auf molekularer Ebene vermittelt wird. Der Stellenwert der den Ionenkanälen nachgeordneten Systeme (G-Proteine und Proteinkinasen), die durch Anästhetika beeinflusst werden können, ist ebenfalls nicht abschließend geklärt [39].

Isofluran, Propofol und Ketamin

Wirkung auf Ionenkanalebene

Exemplarisch wird die Wirkung von drei klinisch gebräuchlichen Anästhetika (Isofluran, Propofol, Ketamin) auf Ionenkanalebene in Tab. 3 dargestellt.

Klinische Eigenschaften

Die klinischen Eigenschaften dieser Narkosemittel sind in Tab. 4 zusammengefasst.

Isofluran vermittelt seine hypnotische Wirkung über GABA_A-Rezeptoren (mit β_3 -Untereinheit), während Bewegungslosigkeit durch anteilige Modulation von NMDA-, Glyzin-, GABA_A-Rezeptoren und Kalium- α_2 -Kanälen zustande kommt [18]. Propofol bewirkt Bewusstlosigkeit und Bewegungslosigkeit über GABA_A-Rezeptoren (mit β_3 -Untereinheit; [40]). Über welche Zielstrukturen Isofluran und Propofol Amnesie auslösen, ist bislang noch unklar. Sowohl die hypnotischen als auch die analgetischen Eigenschaften des Ketamins werden wahrscheinlich über NMDA-Rezeptoren vermittelt [44].

Anatomisch relevante Strukturen

Narkosemittel können in unterschiedlichen anatomischen Bereichen des zentralen Nervensystems (z. B. Kortex, Rückenmark, Thalamus; Abb. 1) eine direkte Wirkung an bestimmten molekularen Strukturen (z. B. Verstärkung der Inhibition an GABA-Rezeptoren) erzielen. Möglicherweise ist jedoch nur die Modulation bestimmter Areale des Nervensystems für die Narkose relevant.

Bewusstlosigkeit

Die durch Anästhetika hervorgerufene Hypnose wird als reversibler Bewusstseinsverlust definiert. Diese Bewusstlosigkeit wird in Tiermodellen mit dem Verlust des Aufrichtreflexes („righting reflex“) gleichgesetzt, der für die optimale Körperhaltung verantwortlich ist. Bildgebende Studien an Probanden legen eine Beteiligung thalamischer Strukturen beim anästhetikavermittelten Bewusstseinsverlust nahe [1]. Im Tiermodell konnte der durch Sevofluran bedingte Verlust des Aufrichtreflexes durch Neurotransmitter-injektion in den Thalamus aufgehoben werden [2].

Bestimmte Aktivitätsmuster zwischen *Thalamus* und *Kortex* können Wachheit und Schlaf zugeordnet werden [45]. Diese thalamokortikalen Rhythmen werden durch die neuronale Schrittmacheraktivität von HCN- und T-Typ-Kalzium-Kanälen generiert. Ergebnisse neuerer Arbeiten lassen vermuten, dass eine Modulation dieser Kanäle durch Anästhetika an dem thalamischen „switch“ von Wachheit zu Bewusstlosigkeit beteiligt ist [22,49].

Bewegungslosigkeit

Als MAC₅₀ wird die minimale alveoläre Konzentration eines volatilen Anästhetikums bezeichnet, die bei 50% der Probanden eine Abwehrbewegung auf einen definierten Schmerzstimulus unterdrückt (Hautinzision an Unterarminnenseite; [14]). Für nichtvolatile Anästhetika wird die Effektivdosis (EC₅₀) dem MAC₅₀ gleichgesetzt. Lange Zeit wurde das Gehirn als alleiniger Wirkort der anästhetikainduzierten Bewusstlosigkeit vermutet. Antognini et al. [5] konnten jedoch an Ziegen zeigen, dass der MAC primär unabhängig vom Gehirn vermittelt wird. Im Versuchsaufbau wurde der MAC nach Trennung der Blutversorgung des Gehirns vom restlichen Körper ermittelt. Nach Etablierung eines Körper- und eines Gehirnkreislaufs wurde selektiv nur dem Gehirn Isofluran über die Blutbahn zugeführt. Trotz des anästhesierten Gehirns stieg der MAC-Wert um mehr als das Doppelte an. Dies stützt die Vermutung, dass Bewegungslosigkeit hauptsächlich auf *Rückenmarkebene* hervorgerufen wird. Ergebnisse von Untersuchungen an Ratten weisen ebenfalls auf das Rückenmark als Wirkort hin [36,37]. In einer kürzlich von Jinks et al. [21] veröffentlichten Studie untersuchten die Autoren, welche Region im Rückenmark beteiligt ist.

Exkurs in die Praxis

Im Vergleich zum intraoperativen Schmerzniveau ist der Schmerzreiz gegen Ende einer Operation (Hautnaht, Verbände etc.) zumeist deutlich reduziert. Dies ermöglicht eine

Reduktion der Narkosetiefe bereits vor dem Nahtende, wodurch die Ausleitungszeit in der Regel erheblich verkürzt werden kann. Da jedoch zum Erreichen von Bewegungslosigkeit deutlich höhere Konzentrationen an Narkosemitteln als zur Aufrechterhaltung der Bewusstlosigkeit benötigt werden, kann es durchaus vorkommen, dass der Patient bereits vor dem Nahtende beginnt, beispielsweise seine Gliedmaßen zu bewegen. Dies bedeutet nicht zwangsläufig, dass er bereits wach ist, sondern lediglich, dass die Narkose nicht mehr tief genug ist, um eine Bewegung zu unterdrücken.

Bewusstlosigkeit (Abb. 2, *hellgraue Kurve*) wird hier als das Ausbleiben einer Reaktion auf eine verbale Aufforderung definiert. Bei Propofol-Plasma-Konzentrationen von 3,3 µg/ml und 5,4 µg/ml zeigten 50% resp. 95% der Probanden keine Reaktion [43].

Bewegungslosigkeit (Abb. 2, *dunkelgraue Kurve*) wird hier als das Fehlen einer Reaktion auf eine Hautinzision definiert. Um bei 50% und 95% der Patienten eine Reaktion zu unterdrücken, wurden Propofol-Plasma-Konzentrationen von 15,2 µg/ml resp. 27,4 µg/ml benötigt [43].

Amnesie

Unter Amnesie wird die Unterdrückung der Erinnerungsbildung an bewusste und unbewusste Ereignisse verstanden. Die Informationsverarbeitung des Kurzzeitgedächtnisses wird dem frontalen Kortex, dem sensorischen Kortex sowie weiteren Hirnstrukturen zugeordnet [32]. Um eine Erinnerung hervorzurufen, muss ein Informationsinhalt aus dem Kurzzeitgedächtnis in das Langzeitgedächtnis überführt werden. Die anatomische Schnittstelle für die Langzeitgedächtnisbildung sind der *Hippocampus* und die *Amygdala* [17]. Anästhetika können die Neurotransmission in diesen Strukturen unterdrücken; dies wird als ein Erklärungsansatz für die amnestische Wirkung von Narkosemitteln gesehen [38,42]. Die amnestische Wirkung wird mit weit geringeren Narkosemittelkonzentrationen erzielt, als sie für den Verlust des Bewusstseins notwendig sind [13].

Zusammenfassung

Für die Vermittlung der Narkosequalitäten Bewusstlosigkeit, Bewegungslosigkeit und Amnesie kommen unterschiedliche neuronale Strukturen (Kortex und Thalamus, Rückenmark, Hippocampus und Amygdala) in Betracht. Auf molekularer Ebene können unterschiedliche Anästhetika selektiv eine Vielzahl an Ionenkanälen beeinflussen. So gilt als gesichert, dass es kein universales „Vollnarkoseprinzip“ für alle Substanzen gibt, sondern dass vielmehr verschiedene molekulare Mechanismen für das Zustandekommen einer Vollnarkose verantwortlich sind. GABA_A- oder NMDA-Rezeptoren können sehr stark von bestimmten Anästhetika beeinflusst werden. Dennoch ist nicht ausgeschlossen, dass auch minimale Aktivitätsveränderungen anderer Ionenkanäle für Narkoseeigenschaften relevant sind. Solche feinen Modulationen könnten durch neuronale Verschaltung potenziert werden und so in bestimmten sensitiven Strukturen wirksam sein. Es ist weiterhin denkbar, dass gerade das Zusammenspiel von Veränderungen unterschiedlicher Ionenkanäle und nachgeordneter Systeme wie Proteinkinasen und G-Proteine für die klinischen Eigenschaften der Narkose verantwortlich sind. Anästhesiologische Grundlagenforschung hat zum Ziel, klinische Wirkungen (erwünschte und unerwünschte) mit molekularen Strukturen und neuronalen Netzwerken in Zusammenhang zu bringen. Dies kann die Entwicklung neuer Narkosestrategien ermöglichen und so zur Reduzierung unerwünschter Effekte [lange Aufwachzeiten, „postoperative nausea and vomiting“ (PONV) und postoperative kognitive Dysfunktion] beitragen.

Biography

Glossary

AMPA-Rezeptor	Glutamatrezeptor kann durch α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure (AMPA) spezifisch aktiviert werden
GABA-Rezeptor	Rezeptor, der durch γ -Aminobuttersäure (GABA) spezifisch aktiviert wird
HCN-Kanal	Durch Hyperpolarisation aktivierter und durch zyklische Nukleotide gesteuerter Ionenkanal („hyperpolarisation activated cyclic nucleotide gated“)
Kalium-2p-Kanal	Abkürzung für „Zwei-Porendomänen-Kaliumkanal“
Ligand	Liganden binden an bestimmte Ionenkanalrezeptoren und üben so eine Wirkung auf den Ionenkanal aus
MAC₅₀	Minimale alveoläre Konzentration eines volatilen Anästhetikums, die bei 50% der Probanden eine Abwehrbewegung auf einen definierten Schmerzstimulus unterdrückt
NMDA-Rezeptor	Glutamatrezeptor, der durch N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) spezifisch aktiviert wird
T-Typ-Kalzium-Kanal	Kalziumkanäle vom T-Typ können <i>transient</i> Kalziumströme generieren und sind an der Schrittmacherfunktion neuronaler Strukturen beteiligt

Literatur

1. Alkire MT, Haier RJ, Fallon JH. Toward a unified theory of narcosis: brain imaging evidence for a thalamocortical switch as the neurophysiologic basis of anesthetic-induced unconsciousness. *Conscious Cogn.* 2000; 9:370–386. [PubMed: 10993665]
2. Alkire MT, McReynolds JR, Hahn EL, Trivedi AN. Thalamic microinjection of nicotine reverses sevoflurane-induced loss of righting reflex in the rat. *Anesthesiology.* 2007; 107:264–272. [PubMed: 17667571]
3. 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; 79:565–575. [PubMed: 6317114]
4. Anker-Møller E, Spangsberg N, Arendt-Nielsen L, et al. Subhypnotic doses of thiopentone and propofol cause analgesia to experimentally induced acute pain. *Br J Anaesth.* 1991; 66:185–188. [PubMed: 1817618]
5. Antognini JF, Schwartz K. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology.* 1993; 79:1244–1249. [PubMed: 8267200]

6. Barann M, Dilger JP, Boenisch H, et al. Inhibition of 5-HT₃ receptors by propofol: equilibrium and kinetic measurements. *Neuropharmacology*. 2000; 39:1064–1074. [PubMed: 10727717]
7. Bayliss DA, Barrett PQ. Emerging roles for two-pore-domain potassium channels and their potential therapeutic impact. *Trends Pharmacol Sci*. 2008; 29:566–575. [PubMed: 18823665]
8. Carlà V, Moroni F. General anaesthetics inhibit the responses induced by glutamate receptor agonists in the mouse cortex. *Neurosci Lett*. 1992; 146:21–24. [PubMed: 1282227]
9. Chen X, Shu S, Bayliss DA. HCN1 channel subunits are a molecular substrate for hypnotic actions of ketamine. *J Neurosci*. 2009; 29:600–609. [PubMed: 19158287]
10. Chen X, Shu S, Kennedy DP, et al. Subunit-specific effects of isoflurane on neuronal Ih in HCN1 knockout mice. *J Neurophysiol*. 2009; 101:129–140. [PubMed: 18971302]
11. Chen X, Sirois JE, Lei Q, et al. HCN subunit-specific and cAMP-modulated effects of anesthetics on neuronal pacemaker currents. *J Neurosci*. 2005; 25:5803–5814. [PubMed: 15958747]
12. Chortkoff BS, Eger EI 2nd, Crankshaw DP, et al. Concentrations of desflurane and propofol that suppress response to command in humans. *Anesth Analg*. 1995; 81:737–743. [PubMed: 7574003]
13. Chortkoff BS, Gonsowski CT, Bennett HL, et al. Subanesthetic concentrations of desflurane and propofol suppress recall of emotionally charged information. *Anesth Analg*. 1995; 81:728–736. [PubMed: 7574002]
14. Eger EI 2nd, Saidman LJ, Brandstater B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology*. 1965; 26:756–763. [PubMed: 5844267]
15. 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; 86:859–865. [PubMed: 9105230]
16. Franks NP. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nat Rev Neurosci*. 2008; 9:370–386. [PubMed: 18425091]
17. Grasshoff C, Drexler B, Rudolph U, Antkowiak B. Anaesthetic drugs: linking molecular actions to clinical effects. *Curr Pharm Des*. 2006; 12:3665–3679. [PubMed: 17073666]
18. Grasshoff C, Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and systemic mechanisms of general anaesthesia: the „multi-site and multiple mechanisms“ concept. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2005; 18:386–391. [PubMed: 16534263]
19. 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; 104:619–628. [PubMed: 1665745]
20. Harrison NL, Kugler JL, Jones MV, et al. Positive modulation of human gamma-aminobutyric acid type A and glycine receptors by the inhalation anesthetic isoflurane. *Mol Pharmacol*. 1993; 44:628–632. [PubMed: 7690453]
21. Jinks SL, Bravo M, Hayes SG. Volatile anesthetic effects on midbrain-elicited locomotion suggest that the locomotor network in the ventral spinal cord is the primary site for immobility. *Anesthesiology*. 2008; 108:1016–1024. [PubMed: 18497602]
22. Joksovic PM, Bayliss DA, Todorovic SM. Different kinetic properties of two T-type Ca²⁺ currents of rat reticular thalamic neurones and their modulation by enflurane. *J Physiol*. 2005; 566:125–142. [PubMed: 15845580]
23. Joksovic PM, Brimelow BC, Murbartián J, et al. Contrasting anesthetic sensitivities of T-type Ca²⁺ channels of reticular thalamic neurons and recombinant Ca(v)3.3 channels. *Br J Pharmacol*. 2005; 144:59–70. [PubMed: 15644869]
24. Krasowski MD, Harrison NL. General anaesthetic actions on ligand-gated ion channels. *Cell Mol Life Sci*. 1999; 55:1278–1303. [PubMed: 10487207]
25. Lin LH, Chen LL, Zirrolli JA, Harris RA. General anesthetics potentiate gamma-aminobutyric acid actions on gamma-aminobutyric acid A receptors expressed by *Xenopus* oocytes: lack of involvement of intracellular calcium. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992; 263:569–578. [PubMed: 1331405]
26. Lyashchenko AK, Redd KJ, Yang J, Tibbs GR. Propofol inhibits HCN1 pacemaker channels by selective association with the closed states of the membrane embedded channel core. *J Physiol*. 2007; 583:37–56. [PubMed: 17569731]

27. MacDonald JF, Bartlett MC, Mody I, et al. Actions of ketamine, phencyclidine and MK-801 on NMDA receptor currents in cultured mouse hippocampal neuron. *J Physiol.* 1991; 432:483–508. [PubMed: 1832184]
28. Mashour GA, Forman SA, Campagna JA. Mechanisms of general anesthesia: from molecules to mind. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2005; 19:349–364. [PubMed: 16013686]
29. Minami K, Wick MJ, Stern-Bach Y, et al. Sites of volatile anesthetic action on kainate (glutamate receptor 6) receptors. *J Biol Chem.* 1998; 273:8248–8255. [PubMed: 9525931]
30. Orser BA, Bertlik M, Wang LY, MacDonald JF. Inhibition by propofol (2,6 di-isopropylphenol) of the N-methyl-D-aspartate subtype of glutamate receptor in cultured hippocampal neurones. *Br J Pharmacol.* 1995; 116:1761–1768. [PubMed: 8528557]
31. Orser BA, Wang LY, Pennefather PS, MacDonald JF. Propofol modulates activation and desensitization of GABAA receptors in cultured murine hippocampal neurons. *J Neurosci.* 1994; 14:7747–7760. [PubMed: 7996209]
32. Pasternak T, Greenlee MW. Working memory in primate sensory systems. *Nat Rev Neurosci.* 2005; 6:97–107. [PubMed: 15654324]
33. Patel AJ, Honoré E, Lesage F, et al. Inhalational anesthetics activate two-pore-domain background K⁺ channels. *Nat Neurosci.* 1999; 2:422–426. [PubMed: 10321245]
34. Perez-Reyes E. Molecular physiology of low-voltage-activated T-type calcium channels. *Physiol Rev.* 2002; 83:117–161. [PubMed: 12506128]
35. Putzke C, Hanley PJ, Schlichthörl G, et al. Differential effects of volatile and intravenous anesthetics on the activity of human TASK-1. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007; 293:1319–1326.
36. Rampil IJ. Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology.* 1994; 80:606–610. [PubMed: 8141455]
37. Rampil IJ, Mason P, Singh H. Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. *Anesthesiology.* 1993; 78:707–712. [PubMed: 8466071]
38. Ranft A, Kurz J, Deuringer M, et al. Isoflurane modulates glutamatergic and GABAergic neurotransmission in the amygdala. *Eur J Neurosci.* 2004; 20:1276–1280. [PubMed: 15341599]
39. Rebecchi MJ, Pentyla SN. Anaesthetic actions on other targets: protein kinase C and guanine nucleotide-binding proteins. *Br J Anaesth.* 2002; 89:62–78. [PubMed: 12173242]
40. Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nat Rev Neurosci.* 2004; 5:709–720. [PubMed: 15322529]
41. Sanders RD, Patel N, Hossain M, et al. Isoflurane exerts antinociceptive and hypnotic properties at all ages in Fischer rats. *Br J Anaesth.* 2005; 95:393–399. [PubMed: 15994850]
42. Simon W, Hapfelmeier G, Kochs E, et al. Isoflurane blocks synaptic plasticity in the mouse hippocampus. *Anesthesiology.* 2001; 94:1058–1065. [PubMed: 11465598]
43. Smith C, McEwan AI, Jhaveri R, et al. The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology.* 1994; 81:820–828. [PubMed: 7943832]
44. Solt K, Forman SA. Correlating the clinical actions and molecular mechanisms of general anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2007; 20:300–306. [PubMed: 17620835]
45. Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science.* 1993; 262:679–685. [PubMed: 8235588]
46. Todorovic SM, Perez-Reyes E, Lingle CJ. Anticonvulsants but not general anesthetics have differential blocking effects on different T-type current variants. *Mol Pharmacol.* 2000; 58:98–108. [PubMed: 10860931]
47. Yamakura T, Chavez-Noriega LE, Harris RA. Subunit-dependent inhibition of human neuronal nicotinic acetylcholine receptors and other ligand-gated ion channels by dissociative anesthetics ketamine and dizocilpine. *Anesthesiology.* 2000; 92:1144–1153. [PubMed: 10754635]
48. Yamakura T, Sakimura K, Shimoji K, Mishina M. Effects of propofol on various AMPA-, kainate- and NMDA-selective glutamate receptor channels expressed in *Xenopus* oocytes. *Neurosci Lett.* 1995; 188:187–190. [PubMed: 7609905]
49. Ying SW, Abbas SY, Harrison NL, Goldstein PA. Propofol block of I(h) contributes to the suppression of neuronal excitability and rhythmic burst firing in thalamocortical neurons. *Eur J Neurosci.* 2006; 23:465–480. [PubMed: 16420453]

50. Zhang L, Oz M, Stewart RR, et al. Volatile general anaesthetic actions on recombinant nACh alpha 7, 5-HT3 and chimeric nACh alpha 7-5-HT3 receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Br J Pharmacol.* 1997; 120:353–355. [PubMed: 9031735]

Abb. 1.
Narkoserelevante Wirkorte im zentralen Nervensystem (*rot*). (Modifizierte Abb.; mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlages)

Abb. 2.
Darstellung der unterschiedlichen Propofol-Plasma-Konzentrationen für Bewusstlosigkeit und Bewegungslosigkeit (Berechnung der Kurven mithilfe der Hill-Gleichung)

Tab. 1
Klinische Bedeutung einiger anästhetikasensitiver ligandengesteuerter Ionenkanäle.
(Mod. nach [28])

Substrat	Zelluläre Funktion	Klinische Bedeutung
GABA _A -Rezeptoren	↑ Cl ⁻ -Leitfähigkeit, Membranhyperpolarisierung, Hemmung der Erregbarkeit	Erhöhte Aktivität bei Anxiolyse, Sedierung, Amnesie; Vorkommen in Gehirn und Rückenmark
Glyzinrezeptoren	↑ Cl ⁻ -Leitfähigkeit, Membranhyperpolarisierung, Hemmung der Erregbarkeit	Spinale Reflexe, vorrangiger inhibitorischer Rezeptor in Rückenmark und Hirnstamm
Neuronale nikotinische Acetylcholinrezeptoren	Modulation von Neurotransmitterfreisetzung	Assoziiert mit Gedächtnisbildung, Schmerzempfindung, autonomen Funktionen
Serotonin-(5-HT ₃)-Rezeptoren	↑ Erregbarkeit durch Hemmung von Kaliumleckströmen	Wachheit, Nausea, Schmerzempfindung. Vorkommen in Gehirn und Rückenmark
Glutamatrezeptoren (NMDA, AMPA, Kainat)	Schnelle exzitatorische Neurotransmission	Wahrnehmung, Lernen und Gedächtnis, Schmerzempfindung (NMDA). Vorkommen in Gehirn und Rückenmark

AMPA α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure, **GABA** γ-Aminobuttersäure, **NMDA** N-Methyl-D-Aspartat.

Tab. 2
Klinische Bedeutung einiger anästhetikasensitiver spannungsabhängiger Ionenkanäle

Substrat	Zelluläre Funktion	Klinische Bedeutung
Kalium- γ P-Kanäle	Generierung und Modulation des Ruhemembranpotenzials	Stimmungsregulierung, Wachheit, Schmerzwahrnehmung [7]; Expression in Gehirn und Rückenmark
T-Typ-Kalzium-Kanäle	Generierung von Schrittmacherpotenzialen, zelluläre Erregbarkeit	Generierung neuronaler Oszillationen im Thalamus, Regulierung thalamischer Aktivitätsmuster [34]
HCN-Kanäle	Aktivierung durch Hyperpolarisation, Steuerung durch zyklische Nukleotide, Beschleunigung der Depolarisation	Neuronale Schrittmacheraktivität, Generierung thalamischer Oszillationen [49]

HCN „hyperpolarisation activated cyclic nucleotide gated“.

Tab. 3
Wirkung von Anästhetika auf verschiedene Ionenkanäle. (Mod. nach [24,40])

Substrat	Isofluran	Propofol	Ketamin
GABA _A -Rezeptoren	↑↑ [20]	↑↑ [19,31]	↑ [25]/o [47]
Glyzinrezeptoren	↑↑ [20]	↑ ^a [19]	o [47]
Neuronale nikotinische Acetylcholinrezeptoren	↓↓ [50]	↓ [15]	↓↓ [47]
NMDA-Rezeptoren	↓ [8,38]	↓ [30]	↓↓ [3,27]
AMPA-Rezeptoren	↓↓ [8]	o [48]	o [8]
Kainatrezeptoren	↑↑ [29]	o [48]	o [3]
Serotonin-(5-HT ₃)-Rezeptoren	↑↑ [50]	↓ [6]	o [47]
T-Typ-Kalzium-Kanäle	↓ [22]	↓ [23]	↓ [46]
Kalium- _{2P} -Kanäle	↑ [33]	o [35]	–
HCN-Kanäle	↓ [10,11]	↓ [26,49]	↓ [9]

AMPA α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure, **GABA** γ-Aminobuttersäure, **HCN** „hyperpolarisation activated cyclic nucleotide gated“, **NMDA** N-Methyl-D-Aspartat. ↑ Verstärkung, ↓ Verminderung, o kein Effekt, – nicht bekannt, ↑↑/↓↓ gesicherte Datenlage für Verstärkung/Verminderung in klinisch relevanten Konzentrationen.

^aDie Wirkung von Propofol an Glyzinrezeptoren ist im Vergleich zu GABA_A-Rezeptoren deutlich schwächer ausgeprägt [19].

Tab. 4
Klinische Wirkung von Anästhetika. (Mod. nach [17,44])

Substanz	Bewusstlosigkeit	Bewegungslosigkeit	Amnesie	Analgesie
Isofluran	++	++	++	+ ^a
Propofol	++	+	++	o ^b
Ketamin	+	o	o	++

++ sehr ausgeprägt, + vorhanden, o kein Effekt.

^aSanders et al. [41] konnten einen antinozizeptiven Effekt an Ratten feststellen.

^bAnker-Møller et al. [4] konnten einen analgetischen Effekt bei Probanden aufzeigen.