

Zerebrale „borderline“ Ischämien im Rahmen der perioperativen Versorgung von Risikopatienten. Ansatzpunkt für die Gabe von Kalzium-Antagonisten?

D.F.M. Kuhn, T. Fritz, B. Bachmann-M., R. Schürg, G. Hempelmann

Zusammenfassung

Akute, körperlich begründbare und reversible Psychosen haben im Rahmen der postoperativen Versorgung älterer Risikopatienten eine Inzidenz von bis zu 18% und stellen somit ein ernstzunehmendes klinisches Problem dar. Obwohl die Ätiologie dieser „Durchgangssyndrome“ bisher nicht geklärt werden konnte, ist es denkbar, daß intraoperative Perfusionsstörungen zerebral eine ischämische Penumbra auslösen. Dieser von *Astrup* geprägte Begriff beschreibt funktionell gestörte Nervenzellen ohne erkennbares anatomisches Korrelat. Mit der vorliegenden Untersuchung sollte der Frage nachgegangen werden, ob es Hinweise für eine intraoperative Störung der zerebralen Energieutilisation gibt, welche ursächlich für das Auftreten dieser Syndrome sein kann. Anerkannte Indikatoren einer zerebralen Ischämie im Liquor sind hierbei u.a. die Neuronen-spezifische Enolase (NSE), das Hypoxanthin sowie das Laktat. Bei 10 orthopädischen Risikopatienten, die sich einem Endoprothesenwechsel der Hüfte unterziehen mußten, wurden Katheter-Spinalanästhesien (CSA) in Verbindung mit standardisierten, modifizierten Neuroleptanalgesien (NLA) durchgeführt. Zu insgesamt sechs definierten Zeitpunkten (15 h präoperativ, unmittelbar prä- und postoperativ sowie 6, 24 und 36 h postoperativ) wurden zentralvenöse Blut- sowie Liquor-Proben entnommen und darin die oben aufgeführten Ischämieparameter mittels RIA (NSE), HPLC (Hypoxanthin) und Photometrie (Laktat) bestimmt. Im Verlauf der intraoperativen Phase kam es bei allen Patienten im Liquor und Blutplasma im Mittel zu einem Anstieg der NSE- (Liquor: 9,8 ng/ml auf 11,5 ng/ml; Plasma: 5,7 ng/ml auf 7,5 ng/ml) und Hypoxanthin-Konzentrationen (Liquor: 3,8 µmol/l auf 4,9 µmol/l; Plasma: 2,2 µmol/l auf 4,2 µmol/l). Während sich diese Anstiege nach 36 Stunden wieder normalisierten, war die Hypoxanthin-Konzentration im Liquor sogar 36 Stunden postoperativ mit 4,4

Summary

In the postoperative period the development of temporary mental dysfunctions in elderly risk patients has an incidence of up to 18 per cent and is thus a serious clinical problem. Although little is known about the aetiology, it is possible, that insufficient cerebral perfusion can cause a cerebral condition, which *Astrup* called "ischaemic penumbra". This condition is characterized by neurological dysfunction without obvious anatomical damage. This study was carried out to find proof for the assumption that a possible disturbance of cerebral energy utilisation intraoperatively is responsible for the development of those symptoms. Recognized indicators of cerebral ischaemia on cerebrospinal fluid (CSF) are neurone specific enolase (NSE), hypoxanthine, and lactate. Ten orthopaedic patients (ASA II or IV) scheduled for removal of their total hip replacements were anaesthetised with catheter-spinal-anaesthesia (CSA) for pain relief in combination with standardized, modified neuroleptanalgesia (NLA). At six defined times (15 hours preoperatively, immediately before and after surgery and 6, 24, and 36 hours postoperatively) centralvenous blood-, and CSF-samples were drawn and the ischaemic markers were determined by means of radio immune assay (NSE), high pressure liquid chromatography (hypoxanthine), and photometry (lactate).

Mean concentrations of the following ischaemic markers increased in all patients intraoperatively, NSE (CSF: from 9,8 ng/ml to 11,5 ng/ml, plasma: from 5,7 ng/ml to 7,5 ng/ml), and hypoxanthine (CSF: from 3,8 µmol/l to 4,9 µmol/l, plasma: from 2,2 µmol/l to 4,2 µmol/l); all of which returned to normal within 36 hours, apart from hypoxanthine in CSF that was even after 36 hours elevated above normal (4,4 µmol/l). Although the lactate concentration increased already intraoperatively, the highest concentrations were found 24 hours postoperatively (CSF: from 1,8 mmol/l to 2,4 mmol/l, plasma from 1,3 mmol/l to 2,1 mmol/l). While in plasma the concentrations of calcium and magnesium increased (from 0,98 mmol/l to 1,01 mmol/l, and from 0,68 mmol/l to 0,73 mmol/l respectively), their concentrations in CSF decreased (from 0,86 mmol/l to 0,81 mmol/l, and 0,95 mmol/l

Résumé

Les psychoses aiguës, physiologiques et réversibles dans le cadre de l'approvisionnement postopératoire des patients de risk vieillissants ont une incidence de jusqu'à 18% et par cela elles sont un problème clinique sérieux. Bien que l'étiologie de ces syndromes n'ait pas été tirée au clair jusqu'à présent, il se peut que des perturbations de perfusion pendant l'opération déclenchent une „penumbra ischémique“. Cette notion, décrite par *Astrup*, désigne des cellules nerveuses avec une perturbation fonctionnelle sans corrélation anatomique visible. Sur la base de ces études on essaie de traiter la question s'il y a des indices d'une perturbation de l'utilisation énergétique cérébrale, qui pourraient être la cause de l'apparition de ces syndromes. Les indicateurs reconnus d'un état-postischémique dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) sont entre autre: la Neurone-Spécifique-Enolase (NSE), la hypoxanthine ainsi que le lactate. On a effectué des cathéter-spinal-anesthésies (CSA) en combinaison avec des neuroleptanalgesies modifiées (NLA) chez 10 patients de risk orthopédiques qui se soumettaient à un échange de l'endoprothèse de la hanche. On a pris des échantillons veineux centraux de sang et de LCR à six dates fixés (15 h préopératoire, directement préopératoire et postopératoire ainsi que 6, 24 et 36 h postopératoire). Les paramètres ischémiques mentionnés plus haut ont été mesurés dans les échantillons par le moyen de RIA (NSE), de HPLC (hypoxanthine) et de photométrie (lactate).

Au cours de l'opération la concentration de la NSE et de la hypoxanthine dans le LCR et dans le plasma augmentait en moyenne. Dans le LCR la concentration de la NSE montait de 9,8 ng/ml à 11,5 ng/ml; dans le plasma elle montait de 5,7 ng/ml à 7,5 ng/ml. La concentration de la hypoxanthine dans le LCR montait de 3,8 µmol/l à 4,9 µmol/l. Dans le plasma elle augmentait de 2,2 µmol/l à 4,2 µmol/l. Tandis que ces concentrations se normalisaient après 36 heures, la concentration de la hypoxanthine dans le LCR restait sur le haut niveau de 4,4 µmol/l même 36 heures après l'opération. Bien que la concentration du lactate fut déjà plus haute pendant l'opération (LCR: de 1,8 mmol/l à 2,2 mmol/l; plasma: de 1,3 mmol/l à 1,4 mmol/l), les concentrations

Abteilung Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen (Leiter: Prof. Dr. med. G. Hempelmann).

Zerebrale „borderline“ Ischämien im Rahmen der perioperativen Versorgung von Risikopatienten

µmol/l noch erhöht. Obwohl sich schon intraoperativ die Laktat-Konzentration erhöhte (Liquor: 1,8 mmol/l auf 2,2 mmol/l; Plasma: 1,3 mmol/l auf 1,4 mmol/l), wurden erst 24 h postoperativ die höchsten Konzentrationen gemessen (Liquor: 2,4 mmol/l; Plasma: 2,1 mmol/l). Nachdem im Plasma intraoperativ die Kalzium- und Magnesium-Konzentrationen anstiegen (0,98 mmol/l auf 1,01 mmol/l bzw. 0,68 mmol/l auf 0,73 mmol/l), fielen gleichzeitig die Konzentrationen im Liquor ab (0,86 mmol/l auf 0,81 mmol/l bzw. 0,95 mmol/l auf 0,90 mmol/l). Während im Liquor innerhalb der ersten sechs postoperativen Stunden die Kalzium-Konzentration über die Ausgangskonzentration anstieg (0,81 mmol/l auf 0,90 mmol/l), fiel gleichzeitig die Magnesium-Konzentration im Plasma ab (0,73 mmol/l auf 0,65 mmol/l). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, daß bei geriatrischen Risikopatienten, die sich einem Hüftendoprothesenwechsel in Kombinationsanästhesie unterziehen mußten, die von uns im Liquor und Blutplasma gemessenen zerebralen Ischämieparameter perioperativ eine passagere Konzentrationsveränderung erfahren. Diese Änderungen lassen die Vermutung zu, daß bei diesen Patienten selbst unter stabilen Herzkreislaufverhältnissen und aus anästhesiologischer Sicht komplikationslosem Verlauf larvierte, zerebrale Ischämien (global minimal changes) möglich sind. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß postoperativ im Plasma die Magnesium-Konzentration kontinuierlich abgefallen ist, wäre es denkbar, daß eine therapeutische Gabe eines Kalzium-Antagonisten wie Magnesium-L-Aspartat in der Lage sein könnte, die Ischämietoleranz zerebraler Zellen zu verbessern.

to 0,90 mmol/l respectively). In the further course of this investigation the calcium concentration in CSF increased from 0,81 mmol/l to 0,90 mmol/l, whereas in plasma the magnesium concentration fell from 0,73 mmol/l to 0,65 mmol/l.

The results indicate that in CSF ischaemic markers temporarily undergo certain changes in their concentrations during the removal of total hip replacements in elderly patients. Those changes are reasons for assuming that risk patients may suffer temporary cerebral ischaemia intraoperatively; even when stable clinical and cardiovascular conditions prevail under anaesthesia. Temporary cerebral ischaemia might be responsible for the development of temporary mental dysfunctions postoperatively. There are grounds for the assumption, that a therapeutic application of a calcium channel blocker could be able to increase the tolerance of cerebral cells to temporary cerebral ischaemia.

les plus hautes ont été mesurées seulement 24 h postopératoire (LCR: 2,4 mmol/l; plasma: 2,1 mmol/l). Pendant l'opération les concentrations du calcium et du magnésium s'accroissaient dans le plasma (calcium: de 0,98 mmol/l à 1,01 mmol/l; magnésium: de 0,68 mmol/l à 0,73 mmol/l), tandis qu'elles tombaient dans le LCR (calcium: de 0,86 mmol/l à 0,81 mmol/l; magnésium: de 0,95 mmol/l à 0,90 mmol/l). Au cours continue postopératoire la concentration du calcium dans le LCR augmentait encore plus loin (de 0,81 mmol/l à 0,90 mmol/l), la concentration du magnésium dans le plasma tombait (de 0,73 mmol/l à 0,65 mmol/l).

Les résultats de cette étude montrent que les concentrations des paramètres ischémiques cérébraux mesurées dans le LCR et dans le plasma variaient passagèrement chez les patients de risk vieillissants qui se soumettaient à un échange de l'endoprothèse de la hanche par le moyen d'une anesthésie à combinaison. A cause de ces variations on pourrait supposer qu'un état-postischémique cérébral larvé (global minimal changes) peut apparaître chez ces patients même sous des conditions stables concernant le coeur et la circulation et du point de vue anesthésiologique sans complications. En même temps il est possible qu'on peut améliorer la tolérance ischémique des cellules cérébrales par la thérapie avec un antagoniste du calcium.

Durchgangssyndrome sind akute, körperliche begründbare und reversible Psychosen, über die häufig nach chirurgischen Interventionen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und nach ausgedehnten implantat-chirurgischen Eingriffen an älteren Risikopatienten berichtet wird [3, 4, 9, 18]. Bedingt durch den prozentual und absolut gestiegenen Anteil älterer Mitbürger in unserer Gesellschaft, hat sich die Anzahl der Eingriffe an geriatrischen Patienten erhöht. Folglich stellt dieses Syndrom im operativen Bereich zunehmend ein klinisches Problem dar, ohne daß bisher die Ätiologie zufriedenstellend geklärt werden konnte. Da kognitive Ausfälle nicht nur nach Allgemeinnarkosen, sondern auch nach Regionalanästhesien auftreten können, sind diese Leistungsstö-

rungen nicht unbedingt einem bestimmten anästhesiologischen Verfahren oder Medikament zuzuordnen [8, 10, 11].

Im Rahmen von Hüft-Endoprothesenwechseln ist es denkbar, daß durch stärkere Blutverluste, Veränderungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts sowie durch knochen-zementbedingte Blutdruckschwankungen Störungen der zerebralen Perfusion mit konsekutiv reduzierter Sauerstoffutilisation auftreten können. Ischämische Prozesse dieser Art haben ein entsprechendes Korrelat im Enzymmuster des Liquor cerebrospinalis. Als anerkannte „Marker“ zerebraler Ischämien im Liquor gelten neben dem Laktat das Hypoxanthin sowie die Neuronen-spezifische Enolase (NSE) [6, 7, 19]. Darüber hinaus gilt es zu beachten, daß im

Rahmen pathologischer Stoffwechselprozesse neuronaler Zellen während und nach einer Ischämie die übermäßige und unkontrollierte intrazelluläre Konzentrationsfreisetzung von Kalzium das wesentliche schädigende Signal darstellt [19].

Es war das Ziel dieser Arbeit, bei geriatrischen Risikopatienten den perioperativen Verlauf der oben genannten „Marker“ während Hüft-Endoprothesenwechsel zu dokumentieren, um damit Rückschlüsse auf eine mögliche ischämische Gefährdung des Zerebrums als Ursache postoperativer mentaler Leistungsstörungen ziehen zu können. Gleichzeitig sollen die gewonnenen Daten daraufhin analysiert werden, ob Magnesium aufgrund seiner kalziumantagonistischen Eigenschaft die pathophysiologischen Vor-

Zerebrale „borderline“ Ischämien im Rahmen der perioperativen Versorgung von Risikopatienten

gänge unter ischämischen Bedingungen günstig beeinflussen könnte.

Material und Methoden

Die Untersuchung wurde an Patienten der Orthopädischen Klinik durchgeführt und erfolgte nach Beratung und Zustimmung durch die zuständige Ethikkommission. Das Einverständnis der Patienten zur Teilnahme an der Studie erfolgte nach eingehender Aufklärung. Einbezogen in diese Studie wurden innerhalb eines Vierteljahres 10 Patienten (Alter zwischen 55 und 84 Jahren) der Risikogruppen III oder IV gemäß ASA-Definition, die sich einem elektiven Endoprothesenwechsel ihrer Hüfte unterzogen. Vor Aufnahme in die Untersuchung erfolgte eine medizinische Untersuchung mit dem Ziel, folgende Ausschlusskriterien zu verifizieren: Akute, dekompensierte Herz- oder Kreislaufinsuffizienzen; nicht kompensierte Herzrhythmusstörungen (AV-Blockierungen II. oder III. Grades, VES ab Grad III/b der Lown-Klassifikation); eine dekompensierte Leberinsuffizienz; Gerinnungsstörungen, eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion; endokrinologische Erkrankungen; neuromuskuläre Funktionsstörungen; Alkohol-, Drogenabusus oder chronische Einnahme zentralwirksamer Medikamente sowie jede Dauermedikation von cerebralgängigen Kalzium-Antagonisten.

Im Rahmen der anästhesiologischen Versorgung wurden um 18.00 Uhr des Vorabends der geplanten Operation ein zentralvenöser Katheter sowie ein Spinalkatheter (20 Gauge) angelegt. Als präoperative Volumentherapie infundierten wir den Patienten ab 18.00 Uhr des präoperativen Tages zentralvenös 50 ml/h einer laktatfreien Ringerlösung. Zur Prämedikation erhielten sie am Operationstag 60 Minuten vor dem Eingriff Pethidin (1 mg/kg KG), Promethazin (0,5 mg/kg KG) und Atropin (5 µg/kg) intramuskulär appliziert. Nach Anspritzen der Spinalanästhesien mit 1,5–2 ml isobarem Bupivacain 0,5% (7,5–10 mg) erfolgte die Einleitung einer modifizierten Neuroleptanästhesie mit Fentanyl (20 µg/kg KG), Midazolam (0,1 mg/kg KG) und Pancuronium (0,1 mg/kg KG). Die Patienten wurden mit einem

Sauerstoff/Lachgas-Gemisch (1:2) maschinell beatmet und erhielten zur Aufrechterhaltung der Narkose intermittierende Bolusgaben von Fentanyl (Σ 0,15 ± 0,1 mg) und Midazolam (Σ 7,5 ± 5 mg). Regelmäßige, intraoperativ durchgeführte arterielle Blutgasanalysen stellten eine Normoventilation sicher. Der Einsatz von Wärmematten und Infusionswärmern verhinderte weitestgehend das Auftreten von Hypothermien. Die Bestimmung der Körperkerntemperatur erfolgte mit Hilfe einer rektalen Sonde. Auf die Anwendung von glukosehaltigen Infusionslösungen wurde verzichtet.

Zur Bestimmung der laborchemischen Zielgrößen sind über den Spinalkatheter und den zentralen Venenkatheter zu den folgenden sechs Meßzeitpunkten Liquor- bzw. Blutproben entnommen worden: Um 18.00 Uhr des Vorabends der geplanten Operation, unmittelbar präoperativ (vor dem Anspritzen der Katheter-Spinalanästhesie), direkt nach Operationsende sowie 6, 24 und 36 Stunden postoperativ. Die entnommenen Proben wurden unmittelbar nach Entnahme auf Eis gelegt und anschließend sofort für 10 Minuten bei 4000 U/min gekühlt zentrifugiert. Der Überstand wurde aufgeteilt und nach entsprechender Aufarbeitung bei minus 70° Celsius bis zur „en bloc“-Bestimmung der Zielgrößen eingefroren. Im einzelnen wurden die folgenden Parameter bestimmt.

pH-Wert, Partialdruck von Kohlendioxid (pCO₂) und Sauerstoff (pO₂), Natrium (Na⁺), Kalium (K⁺) und Kalzium (Ca⁺⁺)

Die zentralvenösen und Liquor-Proben wurden mit einem Blutgasanalyser [CIBA-CORNING 288] bestimmt. In diesem Gerät erfolgte die pH-Messung bei 37 °C mit Hilfe einer pH-Glas-Elektrode sowie Referenz-Meßkette. Die Bestimmung des pO₂ wurde mit einer Stow-Severinghaus-Elektrode und die von pCO₂ mit einer Clark-Elektrode durchgeführt. Die Konzentrationsmessung von Na⁺, K⁺ und Ca⁺⁺ wurde mit „Ionen-selektiven Elektroden“ durchgeführt.

Laktat und Glukose

Laktat wurde mit einem käuflichen Enzym-Kit bestimmt („Laktat vollen-

zymatisch“; Boehringer Mannheim). Die Bestimmung der Glukose erfolgte unter Verwendung der Gluko-Quant Hexokinase-Reaktionsmethode mit einem Kobas-Bio Gerät (Hoffmann La Roche).

Neuronen-spezifische Enolase (NSE)

Die Bestimmung der NSE erfolgte mit Hilfe des Doppel-Antikörper-Radio-Immuno-Assay (NSE-RIA; Firma Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala Schweden). Hierbei konkurriert die in der Probe enthaltene NSE mit einer bestimmten Menge ¹²⁵J-markierter NSE um die Bindungsstellen der spezifischen Antikörper. Gebundene und freie NSE werden mit einem zweiten Antikörper-Immunoabsorbenten durch Zentrifugation und Dekantierung getrennt. Die anschließend gemessene Radioaktivität ist umgekehrt proportional der Menge der vorhandenen NSE in der Probe.

Hypoxanthin

Die Bestimmung von Hypoxanthin im Liquor erfolgte mittels „High Pressure Liquid Chromatography“ (HPLC). Hierfür wurden die Proben wie folgt vorbereitet: Eine definierte Menge Liquor wird mit dem gleichen Volumen einer 0,6 n HClO₄-Lösung deproteinisiert. Der vollständig aufgenommene Überstand wird mit KOH auf einen pH-Wert von 7 eingestellt, das ausfallende Kaliumperchlorat abzentrifugiert [10 min., 12.000 g, 4 °C], der Überstand (vollständig) bei -70 °C eingefroren und anschließend gefriergetrocknet. Zur Konzentrationsbestimmung wird die gefriergetrocknete Probe in einer definierten Menge Pufferlösung (z.B. 100 µl 0,13 M Ammoniumsulfat) aufgenommen, durch einen Mikrofilter (0,45 µm) filtriert und 20 µl der Probe direkt auf eine HPLC-Säule (Bio Rad, Aminex[®] HPX-72 S, 300 × 7,8 mm) gegeben. Zur Berechnung der tatsächlichen Liquor-Konzentrationen [µmol/l] muß die im Chromatogramm mittels Eichkurven erhaltene Konzentrationsangabe mit dem entsprechenden Verdünnungsfaktor multipliziert werden [7].

Magnesium [Mg⁺⁺]

Die Bestimmung der Magnesiumkonzentrationen erfolgte auf einem

Zerebrale „borderline“ Ischämien im Rahmen der perioperativen Versorgung von Risikopatienten

Atomadsorptionsphotometer der Fa. Evans; Sussex (U.K.): VK = 1,9% bei 0,9 mmol/l Mg⁺⁺.

Statistik

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit Hilfe deskriptiver Methoden (Anzahl beobachteter Werte, Mittelwert, Standardabweichung) durchgeführt. Nach Prüfung auf Normalverteilung kam der t-Test ($\alpha = 5\%$) zur Anwendung. Ferner erfolgte eine graphische Präsentation der Ergebnisse.

Ergebnisse

Die biometrischen Daten der Patienten sowie Angaben zur Operationsdauer, intraoperativen Blutverlusten und Temperaturabfall sind der Tab. 1 zu entnehmen. Das Kreislaufverhalten konnte in der intraoperativen Phase konstant gehalten werden. Systemische Mitteldruckabweichungen von mehr als 10% sowie Herzfrequenzabweichungen von mehr als 20% der Ausgangswerte traten nicht auf. Darüber hinaus war die Untersuchungstoleranz der Patienten hervorragend. Insbesondere traten keine unerwünschten Ereignisse in Verbindung mit dem Legen und der Liegedauer der Spinalkatheter sowie der regelmäßigen Liquorentnahmen im Sinne von Cephalgien, Parästhesien, Liquorrhoe, Liquorfisteln oder Infektionen auf. In der postoperativen Phase waren bei den untersuchten Patienten keine

Tab. 1: Biometrische Daten der Patienten; N=10, $\bar{x} \pm SD$ = Mittelwert \pm Standardabweichung; ASA = Risikoeinstufung gemäß der "American Society of Anaesthesiology".

– Geschlecht:	weiblich = 7; männlich = 3
– Risikoklassifikation:	III oder IV (ASA)
– Alter ($\bar{x} \pm SD$):	70 \pm 10 (Jahre)
– Gewicht ($\bar{x} \pm SD$):	71 \pm 12 (kg)
– Größe ($\bar{x} \pm SD$):	162 \pm 9 (cm)
– Operationsdauer ($\bar{x} \pm SD$):	177 \pm 80 (min)
– Blutverlust ($\bar{x} \pm SD$):	1090 \pm 698 (ml)
– Temperaturabfall ($\bar{x} \pm SD$):	1,6 \pm 0,2 (°C)

Symptome eines Durchgangssyndroms wie orale Automatismen und Leerlaufmotorik, Störung der Aufmerksamkeit und Merkfähigkeit, Schwerbesinnlichkeit, zeitliche und räumliche Orientierungsstörungen oder Hypo- und Amnesien zu verzeichnen. Die Ergebnisse des ersten Abnahmezeitpunktes (15 Stunden präoperativ) wurden nicht statistisch ausgewertet, da anzunehmen war, daß diese durch das Trauma der Katheterimplantation verfälscht sind.

Neuronen-spezifische Enolase (NSE) und Hypoxanthin

Alle mittleren NSE-Konzentrationen lagen im Liquor hochsignifikant ($p < 0,001$) über denen des Plasmas und

zeigten im Verlauf der Untersuchung gleichsinnige Veränderungen. Intraoperativ kam es im Liquor und Plasma zu einem Anstieg der NSE-Konzentration (9,8 \pm 2,3 ng/ml; bzw. 5,7 \pm 2,1 ng/ml). Im weiteren Verlauf normalisierten sich diese Anstiege wieder und lagen 36 Stunden postoperativ mit 8,0 \pm 2,1 ng/ml bzw. 4,3 \pm 0,5 ng/ml sogar noch unter den Ausgangswerten (Abb. 1a). Auch die mittleren Hypoxanthin-Konzentrationen lagen im Liquor generell über denen des Plasmas. Intraoperativ stiegen die Hypoxanthin-Konzentrationen sowohl im Liquor als auch im Plasma an (3,8 \pm 1,7 μ mol/l auf 4,9 \pm 1,6 μ mol/l, bzw. 2,2 \pm 1,3 μ mol/l auf 4,2 \pm 1,6 μ mol/l). Während sich bereits 6 Stunden postoperativ diese Konzentrationserhöhung im Plasma wieder normalisierte, war im Liquor selbst 36 Stunden postoperativ eine erhöhte Hypoxanthin-Konzentration nachweisbar (Abb. 1b).

Laktat und Glukose

Sämtliche mittleren Laktat-Konzentrationen lagen im Verlauf dieser Untersuchung im Liquor hochsignifikant über denen des Plasmas. Während im Liquor bereits intraoperativ die Laktat-Konzentration mit 1,8 \pm 0,4 mmol/l auf 2,2 \pm 0,3 mmol/l signifikant anstieg ($p < 0,05$), war ein solcher Anstieg im Plasma mit 1,3 \pm 0,7 mmol/l erst 6 Stunden postoperativ nachweisbar. Die Laktat-Konzentrationen im Liquor und

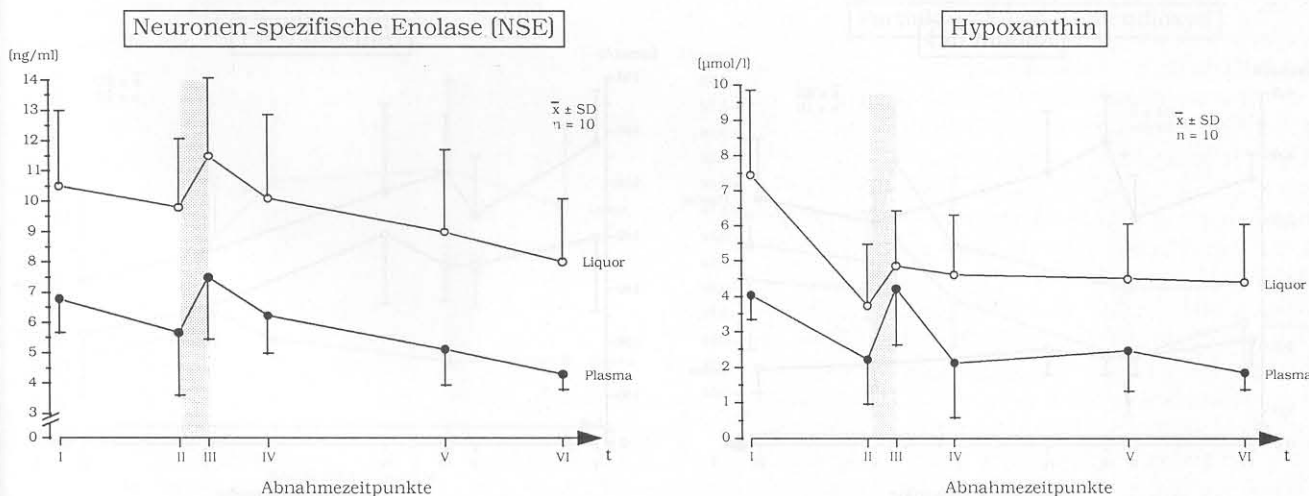


Abb. 1a, b: Perioperativer Verlauf der Konzentrationen an Neuronenspezifischer Enolase (1a) und Hypoxanthin (1b) im Liquor cerebrospinalis und Blutplasma; I = 15 h präoperativ; II = Operationsbeginn; III = Operationsende; IV = 6 h postoperativ; V = 24 h postoperativ; VI = 36 h postoperativ; grau gepunktet = intraoperative Phase; + = $p < 0,05$; ++ = $p < 0,001$.

Zerebrale „borderline“ Ischämien im Rahmen der perioperativen Versorgung von Risikopatienten

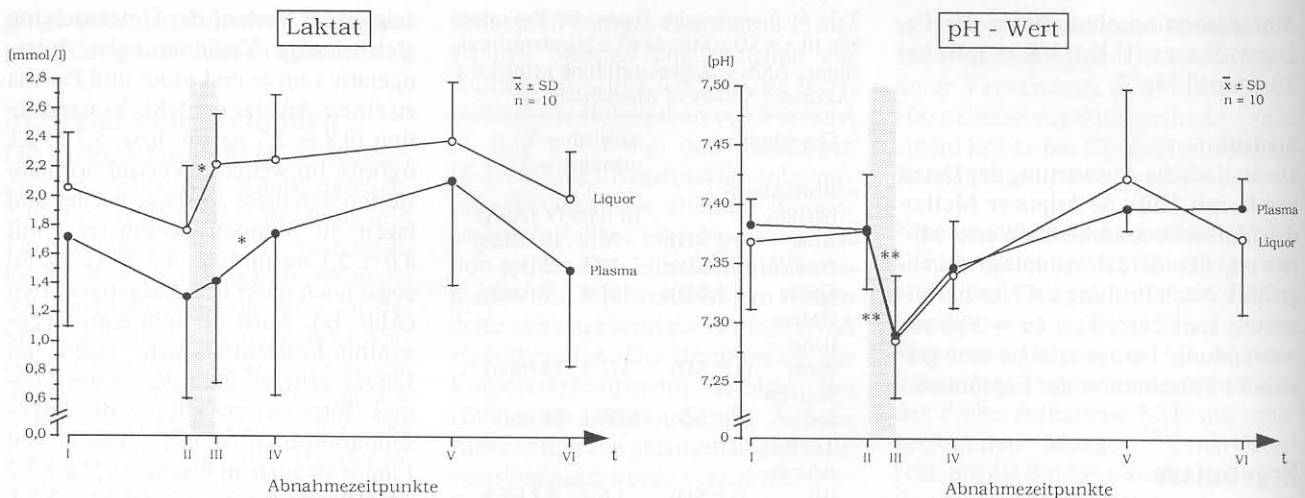


Abb. 2a, b: Perioperativer Verlauf der Laktat-Konzentration (2a) und des pH-Werts (2b) im Liquor cerebrospinalis und Blutplasma; I=15 h präoperativ; II=Operationsbeginn; III=Operationsende; IV=6 h postoperativ; V=24 h postoperativ; VI=36 h postoperativ; grau gepunktet=intraoperative Phase; + = p < 0,05; ++ = p < 0,001.

Plasma stiegen bis 24 Stunden postoperativ weiter an ($2,4 \pm 0,4$ mmol/l bzw. $2,1 \pm 0,7$ mmol/l) und zeigten erst 36 Stunden postoperativ wieder eine fallende Tendenz (Abb. 2a). Auch lag die Glukose-Konzentration im Liquor generell unter der des Plasmas. 6 Stunden postoperativ kam es im Plasma (95 ± 25 mg/dl auf 122 ± 35 mg/dl; p < 0,001) und Liquor (48 ± 10 mg/dl auf 68 ± 21 mg/dl; p < 0,05) zu einem Anstieg der Glukose-Konzentration (s. Abb. 4b).

Während im Liquor die K^+ -Konzentration durch die Operation nicht signifikant beeinflusst wurde, stieg intraoperativ die K^+ -Konzentration im Plasma ($3,5 \pm 0,3$ mmol/l auf $4,1 \pm 0,4$ mmol/l; p < 0,05) signifikant an (Abb. 3a). Während intraoperativ die Na^+ -Konzentrationen im Liquor und Plasma nicht signifikant beeinflusst wurden, fielen diese postoperativ aber kontinuierlich ab (Abb. 3b).

als die Mg^{++} -Konzentrationen, zeigte sich im Liquor ein genau umgekehrtes Verhältnis. Im Liquor fiel intraoperativ signifikant (p < 0,05) die mittlere Ca^{++} -Konzentration von $0,86 \pm 0,05$ mmol/l auf $0,81 \pm 0,04$ mmol/l ab. Innerhalb der ersten 6 Stunden postoperativ stieg diese von $0,81 \pm 0,04$ mmol/l auf $0,90 \pm 0,12$ mmol/l signifikant an (p < 0,05), um sich nach 24 Stunden wieder zu normalisieren. Während im Liquor die Mg^{++} -Konzentration durch die Operation nicht signifikant beeinflusst wurde, fiel innerhalb der ersten 6 Stunden postoperativ im Plasma die Mg^{++} -Konzentration hochsignifikant ab (p < 0,001). Im weiteren Verlauf fiel die Mg^{++} -Konzentration

Kalium (K^+) und Natrium (Na^+)

Im Verlauf der Untersuchung lagen die mittleren K^+ - als auch die Na^+ -Konzentrationen im Plasma hochsignifi-

Magnesium (Mg^{++}) und Kalzium (Ca^{++})

Während im Verlauf dieser Untersuchung alle mittleren Ca^{++} -Konzentrationen im Plasma generell höher lagen

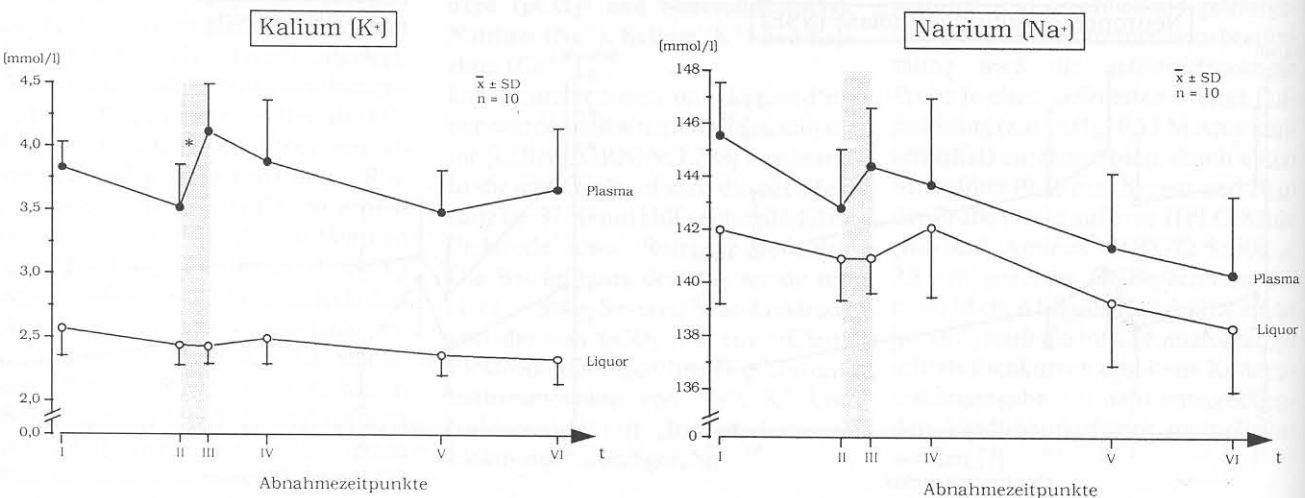


Abb. 3a, b: Perioperativer Verlauf der Kalium- (3a) und Natrium-Konzentrationen (3b) im Liquor cerebrospinalis und Blutplasma; I=15 h präoperativ; II=Operationsbeginn; III=Operationsende; IV=6 h postoperativ; V=24 h postoperativ; VI=36 h postoperativ; grau gepunktet=intraoperative Phase; + = p < 0,05; ++ = p < 0,001.

Zerebrale „borderline“ Ischämien im Rahmen der perioperativen Versorgung von Risikopatienten

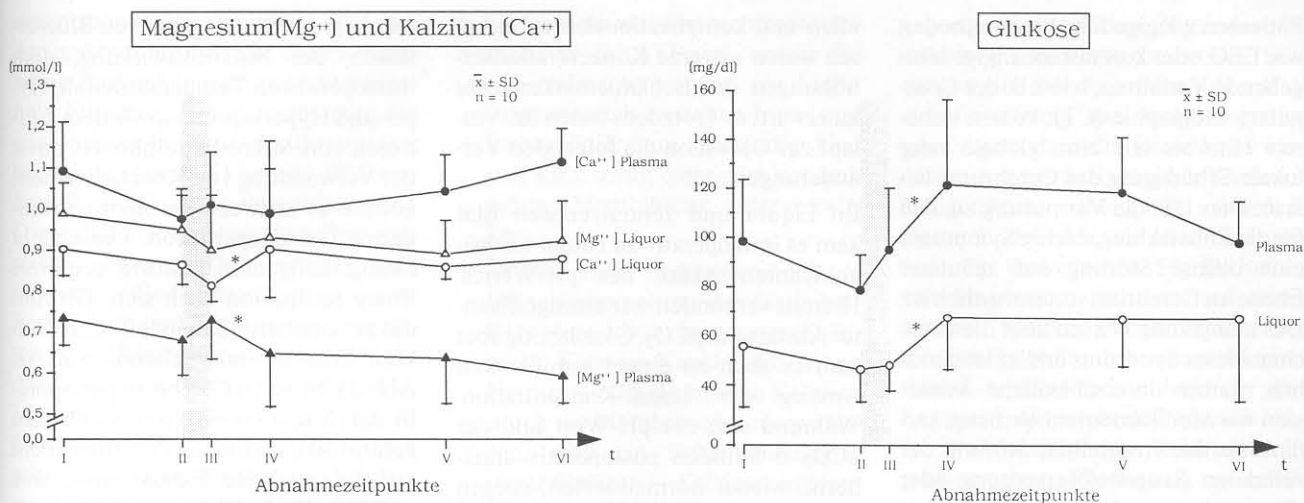


Abb. 4a, b: Perioperativer Verlauf der Magnesium- und Kalzium-Konzentrationen (4a) sowie Glukose-Konzentration (4b) im Liquor cerebrospinalis und Blutplasma; I = 15 h präoperativ; II = Operationsbeginn; III = Operationsende; IV = 6 h postoperativ; V = 24 h postoperativ; VI = 36 h postoperativ; grau gepunktet = intraoperative Phase; + = $p < 0,05$; ++ = $p < 0,001$.

tration kontinuierlich ab, so daß 36 Stunden postoperativ mit $0,59 \pm 0,07$ mmol/l ein deutlich unter der Ausgangskonzentration von $0,68 \pm 0,08$ mmol/l liegender Wert gemessen wurde (Abb. 4a).

pH, Partialdruck von Kohlendioxid (pCO₂) und Sauerstoff (pO₂)

Die mittleren pH-Werte im Liquor und Plasma fielen intraoperativ beide von $7,38 \pm 0,05$ auf $7,29 \pm 0,05$ hochsignifikant ab ($p < 0,001$). Erst 24 h postoperativ normalisierten sich die pH-Werte wieder (s. Abb. 2b). Während postoperativ der pO₂ im Plasma (p_pO₂) abfiel, kam es 6 Stunden post-

operativ im Liquor zu einem signifikanten Anstieg ($p < 0,05$) des p_LO₂ (75 ± 20 mmHg auf 94 ± 20 mmHg). Dieser Anstieg erreichte 24 Stunden postoperativ mit 97 ± 30 mmHg seine höchste Ausprägung (Abb. 5a). Der pCO₂ im Liquor (p_LCO₂) lag generell unter dem des Plasmas (p_pCO₂). Intraoperativ stieg der p_LCO₂ ($39,9 \pm 2,6$ mmHg auf $44,9 \pm 4,4$ mmHg) als auch der p_pCO₂ ($42,8 \pm 4,8$ mmHg auf $52,4 \pm 5,9$ mmHg) hochsignifikant ($p < 0,001$) an. Bereits 6 Stunden postoperativ wurden sowohl im Plasma als auch im Liquor wieder den Ausgangswerten vergleichbare Konzentrationen gemessen (Abb. 5b).

Diskussion

Elektive, implantatchirurgische Eingriffe der unteren Extremität werden typischerweise an geriatrischen Patienten durchgeführt. Obwohl in den letzten Jahren die Zahl kardiovaskulärer Komplikationen deutlich gesenkt werden konnte, haben postoperative Durchgangssyndrome noch immer eine Inzidenz von bis zu 20% [5, 12]. Hierbei scheint die Wahl des anästhesiologischen Verfahrens (Allgemein- oder Regionalanästhesie) nicht von entscheidender Bedeutung zu sein. Hinsichtlich der Ätiologie ist nur wenig bekannt, da bei den betroffenen

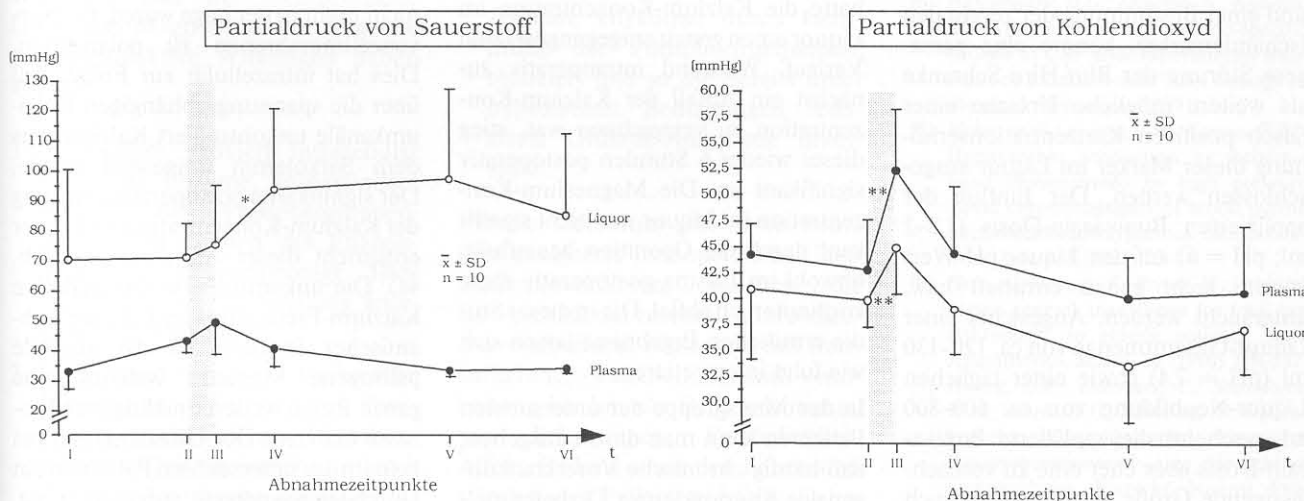


Abb. 5a, b: Perioperativer Verlauf des Partialdrucks von Sauerstoff (5a) und Kohlendioxid (5b) im Liquor cerebrospinalis und Blutplasma; I = 15 h präoperativ; II = Operationsbeginn; III = Operationsende; IV = 6 h postoperativ; V = 24 h postoperativ; VI = 36 h postoperativ; grau gepunktet = intraoperative Phase; + = $p < 0,05$; ++ = $p < 0,001$.

Zerebrale „borderline“ Ischämien im Rahmen der perioperativen Versorgung von Risikopatienten

Patienten gängige Diagnosemethoden wie EEG oder kontrastabhängige bildgebende Verfahren, wie z.B. der Computertomographie (CT), keinen sicheren Hinweis auf eine globale oder fokale Schädigung des Cerebrums liefern. Dies läßt die Vermutung zu, daß für die Entwicklung solcher Symptome eine diffuse Störung auf zellulärer Ebene im Cerebrum verantwortlich ist. Das mangelnde Wissen über die Ursachen dieses Syndroms erklärt letztendlich, warum unterschiedliche Ätiologien wie Medikamentenüberhang, kardiovaskuläre Instabilität, Störung der zellulären Sauerstoffversorgung oder aber auch sensorische Deprivationen im Sinne psychischer Hospitalismen diskutiert werden [2, 10, 15, 16, 22].

Die in dieser Studie untersuchten Patienten waren hinsichtlich ihrer biometrischen Daten, der Operationsdauer, des intraoperativen Blutverlustes sowie des Temperaturabfalls homogen. Gleichzeitig war der intraoperative Narkoseverlauf bei allen Patienten unauffällig. Unerwünschte Ereignisse traten nicht auf. Falsch positive Anstiege der Ischämie marker konnten ausgeschlossen werden, da die Katheteranlage ca. 15 Stunden vor der Operation erfolgte, und sich eine durch das Kathetertrauma bedingte eventuelle Konzentrationserhöhung der Ischämie marker bis zum Operationsbeginn wieder normalisieren konnte. Mit Hilfe simultan entnommener, zentralvenöser Blut- und Liquor-Proben und einer Bestimmung der zerebralen Ischämie marker, konnte eine passagere Störung der Blut-Hirn-Schranke als weitere mögliche Ursache einer falsch positiven Konzentrationserhöhung dieser Marker im Liquor ausgeschlossen werden. Der Einfluß der applizierten Bupivacain-Dosis (1,5–2 ml; pH = 6) auf den Liquor pH-Wert konnte nicht genau ermittelt bzw. untersucht werden. Angesichts einer Liquor-Gesamtmenge von ca. 120–130 ml (pH = 7,4) sowie einer täglichen Liquor-Neubildung von ca. 600–800 ml, erscheint die applizierte Bupivacain-Dosis aber eher eine zu vernachlässigende Größe zu sein, wenn auch ein minimaler Einfluß auf den pH-Wert nicht ausgeschlossen werden kann. Unter Berücksichtigung der sta-

bilien und komplikationslosen Narkosen waren extreme Konzentrationserhöhungen der Ischämie marker nicht zu erwarten. Trotzdem traten im Verlauf der Operation die folgenden Veränderungen auf:

Im Liquor und zentralvenösen Blut kam es intraoperativ zu einem hochsignifikanten Abfall des pH-Wertes. Hiermit verbunden war ein signifikanter Anstieg des pCO₂. Gleichzeitig aber kam es auch zu einem signifikanten Anstieg der Laktat-Konzentration. Während sich der pH-Wert und der pCO₂ 6 Stunden postoperativ annähernd wieder normalisierten, stiegen die Laktat-Konzentrationen im Liquor und Plasma weiter an und erreichten erst 24 Stunden postoperativ mit $2,4 \pm 0,4$ mmol/l bzw. $2,1 \pm 0,7$ mmol/l ihre höchsten Ausprägungen. Dieses beweist, daß die Liquor-Azidose nicht nur respiratorischer Natur ist, sondern auch metabolische Ursachen haben muß. Unterstützt wird diese Annahme dadurch, daß intraoperativ die NSE sowie das Hypoxanthin im Liquor und Plasma eine Konzentrationserhöhung erfahren haben. Obwohl sich bereits 6 Stunden postoperativ die Hypoxanthin-Konzentration im Plasma wieder normalisierte, wurde selbst 36 Stunden postoperativ noch eine erhöhte Konzentration im Liquor nachgewiesen. Im Gegensatz zur Kalzium-Konzentration im Plasma, die bereits intraoperativ leicht anstieg und im weiteren Verlauf eine steigende Tendenz zeigte, hatte die Kalzium-Konzentration im Liquor einen genau entgegengesetzten Verlauf. Während intraoperativ zunächst ein Abfall der Kalzium-Konzentration zu verzeichnen war, stieg dieser wieder 6 Stunden postoperativ signifikant an. Die Magnesium-Konzentration im Liquor war nicht signifikant durch die Operation beeinflusst, obwohl im Plasma postoperativ diese kontinuierlich abfiel. Die in dieser Studie ermittelten Ergebnisse lassen sich wie folgt interpretieren:

In der Altersgruppe der untersuchten Patienten kann man davon ausgehen, daß häufig chronische Vorerkrankungen wie Arteriosklerose, Diabetes mellitus und arterieller Hypertonus zu einer gestörten zerebralen Autoregulation geführt haben. In Verbindung mit

relativ großen intraoperativen Blutverlusten, der Narkotikawirkung, dem intraoperativen Temperaturabfall, Hypo- und Hyperkapnien sowie dem Auftreten von Mikro-Fettembolien unter der Verwendung von Knochenzement kommt es zeitweise zu einer verminderten Gewebepfusion. Diese zieht zwangsläufig eine gestörte cerebrale Energieutilisation nach sich. Obwohl das perioperative Sauerstoff- und Glukose-Angebot ausreichend war (s. Abb. 5a, b), ist im Cerebrum perioperativ eine Situation eingetreten, die dazu geführt hat, daß diese Patienten nicht auf die zerebrale Extraktionsreserve zurückgreifen konnten. Dadurch wurde die anaerobe Glykolyse aktiviert. Im Rahmen der anaeroben Glykolyse tritt intrazellulär bei einer vermehrten Bildung saurer Valenzen (H⁺) eine Depletion energiereicher Phosphate (hier: ATP, ADP, Phosphokreatin) auf. Die im Liquor nachzuweisenden intraoperativen Anstiege der Laktat-, NSE- und Hypoxanthin-Konzentrationen entsprechen dieser Annahme. Die NSE katalysiert hierbei im Rahmen der anaeroben Glykolyse den Schritt von 2-Phosphoglycerat zu Phosphoenolpyruvat, während Hypoxanthin als Abbauprodukt der Purinbasen beim Verbrauch energiereicher Substrate (hier AMP) vermehrt gebildet wird.

In dieser Situation ist anzunehmen, daß durch mangelnde Energieträger die energieabhängigen Ionenpumpen nicht mehr in der Lage waren, die Nervenzellmembranen zu polarisieren. Dies hat intrazellulär zur Folge, daß über die spannungsabhängigen Kalziumkanäle unkontrolliert Kalzium aus dem Sarkolemm freigesetzt wurde. Der signifikante postoperative Anstieg der Kalzium-Konzentration im Liquor entspricht dieser Annahme (s. Abb. 4a). Die unkontrollierte intrazelluläre Kalzium-Freisetzung im Rahmen ischämischer Prozesse ist das zentrale pathogene Moment, welches eine ganze Reihe weiterer pathogener Prozesse aktiviert. Der Umstand, daß bei keinem der untersuchten Patienten ein Durchgangssyndrom aufgetreten ist, weist darauf hin, daß zwar bei den betroffenen Patienten die Energieutilisation gestört war, es aber nicht zu

Zerebrale „borderline“ Ischämien im Rahmen der perioperativen Versorgung von Risikopatienten

einem manifesten zerebralen Zellschaden gekommen ist. Für diesen klinischen Zustand, in dem zwar die neuronale Funktion gestört, nicht aber die anatomische Integrität berührt worden ist, führte *Astrup* [1] bereits 1981 den Begriff „ischämische Penumbra“ ein. Diese darf in ihrer klinischen Relevanz nicht unterschätzt werden, da moderne Gedächtnistheorien dem Bewußtsein und damit auch bestimmten Bewußtseinsstörungen nicht mehr definierte Gehirnareale zuordnen [13, 14, 21]. Gemäß dieser Theorien ist Bewußtsein gleichbedeutend mit einer schnellen, koordinierten und ungestörten Integration von Gedächtnisinhalten aus unterschiedlichen Hirnarealen. Diese Integrationsvorgänge sind stark energieabhängig und neben einer schnellen Bereitstellung von Neurotransmittern auf eine schnelle Wiederherstellung normaler Membranpotentiale angewiesen. Hierfür verbraucht die neuronale Zelle etwa 60% ihres Energiebedarfs. Gleichzeitig ist ihre Fähigkeit, energiereiche Substrate zu speichern, stark limitiert. Daher sind Nervenzellen von einer kontinuierlichen Bereitstellung energiereicher Substrate abhängig. Daraus folgt, daß selbst temporäre Störungen der intrazellulären Energieutilisation in der Lage sein können, ohne strukturelle Zellschädigung postoperative Hirnleistungsstörungen auszulösen. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse dieser Untersuchung ist zu vermuten, daß die therapeutische Gabe von Magnesium u.a. folgende zerebroprotektive Wirkungen haben könnte:

1. Magnesium aktiviert intrazellulär über 300 Enzyme. Insbesondere werden alle Phosphatgruppen-Transfer-Reaktionen des Energiestoffwechsels beschleunigt. Dies verbessert die Bereitstellung energiereicher Phosphate.
2. Magnesium stabilisiert biologische Membranen. Es reagiert mit Phospholipiden der Zell- und Mitochondrienmembranen, erhöht dadurch die Quervernetzung benachbarter Moleküle und führt somit zu einer stärkeren Stabilität der Membranen.

3. Magnesium aktiviert membranständige $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasen}$, welche für die Aufrechterhaltung des Membranpotentials zwischen Intra- und Extrazellulärraum zuständig sind und kann somit einer post-ischämischen Ödembildung entgegenwirken.
4. Durch eine magnesiumbedingte Öffnungshemmung der Glutamat-Rezeptor- sowie spannungsabhängigen Kalzium-Kanäle, die neben Natrium und Kalium auch Kalzium durch die Membranen strömen lassen, wird ein ischämiebedingter intrazellulärer Kalziumstrom gehemmt. Dies wirkt einer ödematösen Schädigung der Nervenzelle entgegen.
5. Durch den magnesiumbedingten verminderten intrazellulären Kalziumstrom wird auch eine kalziumabhängige Aktivierung der membrangebundenen Phospholipasen unterbunden, die eine Membrandestruktion mit sich führen würde.
6. Im Postaggressionsstoffwechsel ist die Glukose-Konzentration erhöht. Dadurch, daß Glukose die Blut-Hirn-Schranke sehr schnell passiert, variiert die zerebrale Glukose-Konzentration linear mit der Blutglukose-Konzentration. Im Rahmen des anaeroben Stoffwechsels bedeutet dies eine vermehrte Laktatbildung. Magnesium wirkt dem entgegen, indem es die intrazelluläre Glykolyse durch Hemmung der Phosphorfructokinase reduziert und so die bereits unter hypoxischen Bedingungen reduzierte Glukose-Aufnahme unterstützt.

Für das Cerebrum gibt es bis heute kein geeignetes intraoperatives Überwachungsverfahren, welches die Komplexität der zerebralen Informationsverarbeitung, beginnend mit Reizaufnahme, -weiterleitung und -verarbeitung bis hin zur Berücksichtigung von Erfahrungen, Persönlichkeit, Affekt, Bildung sowie den Lebensumständen der Patienten erfaßt. Daher sollte der „Cerebroprotektion“ im Zusammenhang mit großen operativen Eingriffen ein großes Interesse ent-

gegen gebracht werden. Zumindest für ischämisch bedingte neuronale Störungen gilt, daß die intrazelluläre Kalziumfreisetzung das zentrale pathogene Agens darstellt. Diese kann wiederum mit zerebralgängigen Kalziumantagonisten therapiert werden. Dadurch, daß sich, wie oben beschrieben, die biologischen Eigenschaften von Magnesium nicht nur auf einen reinen Kalziumantagonismus beschränken, sollte besonders Magnesium-L-aspartat-hydrochlorid in der Lage sein, die zerebrale Integrität älterer Risikopatienten im Rahmen einer perioperativen Versorgung zu erhalten.

Literatur

- [1] *Astrup, J.; Siesjö, B.K.; Symon, L.*: Threshold in cerebral ischemia – the ischemic penumbra. *Stroke* **12** (1981) 732-735.
- [2] *Algotsson, L.; Messeter, K.; Nordstrom, C.H.; Ryding, E.*: Cerebral blood flow and oxygen consumption during isoflurane and halothane anesthesia in man. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **32** (1988) 15-20.
- [3] *Blachly, P.H.; Starr, A.*: Post-cardiotomy delirium. *Am. J. Psychiatry* **121** (1964) 371-375.
- [4] *Egerton, N.; Kay, J.H.*: Psychological disturbances associated with open heart surgery. *Br. J. Psychiatry* **111** (1964) 433-439.
- [5] *Hannich, H.J.*: Erfassung und Quantifizierung von Bewußtseinsstörungen bei Intensivpatienten. In: *Hannich, H.J.*: Medizinische Psychologie in der Intensivbehandlung. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1987, S. 153-166.
- [6] *Hardemark, H.G.; Ericsson, N.; Kotwica, Z.*: S-100 protein and neuron-specific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage in the rat. *J. Neurosurg.* (1991) 54-57.
- [7] *Harmsen, E.; de Jong, J.W.; Serruys, P.W.*: Hypoxanthin production by ischemic heart demonstrated by high pressure liquid chromatography of blood purine nucleosides and oxypurines. *Clinica Chimica Acta* **115** (1981) 73-84.
- [8] *Hole, A.; Terjesen, T.; Brevik, H.*: Epidural versus general anaesthesia for total hip arthroplasty in elderly patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **24** (1980) 279-287.
- [9] *Hornig, C.R.; Lammers, C.; Stertmann, W.A.; Scheld, H.H.; Dorndorf, W.*: Neurologische Komplikationen koronarer Bypassoperationen – eine prospektive Untersuchung. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* **58** (1990) 76-83.
- [10] *Hoyer, S.; Österreicher, K.; Weinhard, F.; Krüger, G.*: Veränderungen von Durchblutung und oxydativem Stoffwechsel

Zerebrale „borderline“ Ischämien im Rahmen der perioperativen Versorgung von Risikopatienten

- des Gehirns bei Patienten mit einer Demenz. *J. Neurol.* **210** (1975) 227-237.
- [11] *Keith, I.*: Anaesthesia and blood loss in total hip replacement. *Anaesthesia* **32** (1977) 444.
- [12] *Kupfer, P.; Lang, E.*: Erfassung der Gedächtnis- und Konzentrationsleistung nach allgemein chirurgischen Operationen. *AINS* **12** (1992) 354-359.
- [13] *Lashley, K.S.*: In search of the engram. Society of Experimental Biology Symposium No. 4. In: *Psychological Mechanism in Animal Behavior*. Cambridge University Press 1950, pp. 478-505.
- [14] *McClelland, J.L.; Rumpelhard, D.E.*: A distributed model of human learning and memory. In: *McClelland, J.L.; Rumpelhard, D.E.; and the PDP Research Group*. *Parallel Distributed Processing*, Cambridge, MA: MIT Press Bd. 2 1986, pp. 170-215.
- [15] *McKegney, F.P.*: The intensive care syndrome. The definition, treatment, and prevention of a new "Disease" of medical progress. *Conn. Med.* **30** (1966) 633-636.
- [16] *Nahum, L.H.*: Madness in the recovery room from open heart surgery or "they kept waking up". *Conn. Med.* **29** (1965) 771-774.
- [17] *Ping, F.C.; Jenkins, L.C.*: Protection of the brain from hypoxia: a review. *Can. Anaesth. Soc. J.* **25** (1978) 468-473.
- [18] *Renck, H.*: The elderly patient after anaesthesia and surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **34** (1969) Suppl.
- [19] *Rosenberg, G.A.*: *Brain fluids and metabolism*. Oxford University Press, New York, Oxford 1990, pp. 145-173.
- [20] *Schroeder, H.G.*: Psychoreactive problems of intensive therapy. *Anaesthesia* **26** (1971) 28-35.
- [21] *Squire, L.R.*: Mechanisms of Memory. *Science* **232** (1986) 1612-1619.
- [22] *Wollman, H.*: Effects of general anaesthesia on the ratio of cerebral blood flow to cerebral oxygen utilization. *Chest* **61** (1972) 30-31.

Korrespondenz an:
Dr. med. *D.F.M. Kuhn*, Abteilung Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen, Klinikstr. 29, D-35392 Gießen.