

# Anästhesie in Zürich: 100 Jahre Entwicklung 1901 - 2001



Herausgegeben von

Thomas Pasch  
Edith R. Schmid  
Andreas Zollinger



---

# **Anästhesie in Zürich: 100 Jahre Entwicklung 1901–2001**

1901

"Studien über die Narkose" von Dr. E. Overton  
Privatdocent der Biologie an der Universität Zürich

1921

Geburtstag von Prof. Dr. med. Georg Hossli  
Erster Ordinarius für Anästhesiologie an der Universität Zürich

1966

Schaffung des Lehrstuhls und des Instituts für Anästhesiologie  
an der Universität Zürich

## **Symposium am 23. November 2001**

---

**Herausgegeben von**

**Thomas Pasch, Edith R. Schmid und Andreas Zollinger**

**Zürich 2002**

---

---

Prof. Dr. med. Thomas Pasch  
Prof. Dr. med. Edith R. Schmid  
Institut für Anästhesiologie  
UniversitätsSpital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich

PD Dr. med. Andreas Zollinger  
Institut für Anästhesie und Reanimation  
Stadtspital Triemli Zürich  
Birmensdorferstrasse 497  
CH-8063 Zürich

---

**Anästhesie in Zürich: 100 Jahre Entwicklung  
1901-2001**  
Symposium am 23. November 2001

---

Herausgegeben von  
Thomas Pasch, Edith R. Schmid, Andreas Zollinger

Gestaltung: Alena Cimburek

Druck: Victor Hotz AG, CH-6312 Steinhausen  
mit finanzieller Unterstützung  
der Abbott AG, CH-6341 Baar

---

---

© Institut für Anästhesiologie, UniversitätsSpital Zürich  
Zürich 2002

---

**Inhalt**

Vorwort <i>Th. Pasch, E.R. Schmid, A. Zollinger</i>	7
Charles Ernest Overton: Studien über die Narkose (1901). Ein beinahe vergessener Pionier der Narkosetheorie <i>G. Kreienbühl</i>	10
Die Meyer-Overton-Regel: Was ist geblieben? <i>B.W. Urban</i>	15
Eine neue Pharmakologie für Benzodiazepine <i>U. Rudolph, F. Crestani, K. Löw, R. Keist, H. Möhler</i>	24
Die Gründung von Lehrstuhl und Institut für Anästhesiologie an der Universität Zürich im Jahre 1966 <i>St. Zbinden</i>	31
Laudatio für Prof. Dr. med. Georg Hossli <i>P. Frey</i>	41
<hr/>	
Entwicklung der Anästhesiologie am UniversitätsSpital Zürich	
- Anästhesie und Intensivmedizin für die Herz- und Gefässchirurgie <i>E.R. Schmid</i>	46
- Anästhesie für Organtransplantationen <i>M.P. Zalunardo</i>	55
- Notfallmedizin <i>M. Brüesch</i>	61
- Schmerztherapie <i>M. Jaquenod</i>	68
<hr/>	
Perspektiven der Anästhesiologie in Europa <i>H. Van Aken</i>	74

### Autoren und Herausgeber

**Dr. med. Martin Brüesch,**

Institut für Anästhesiologie, UniversitätsSpital Zürich, Rämistrasse 100, CH-8091 Zürich

**Dr. med. Pius Frey,**

Speerstrasse 14, CH-8942 Oberrieden

**Dr. med. Monika Jaquenod,**

Institut für Anästhesiologie, UniversitätsSpital Zürich, Rämistrasse 100, CH-8091 Zürich

**Dr. med. Georg Kreienbühl,**

Bruggwaldpark 11, CH-9008 St.Gallen

**Prof. Dr. med. Thomas Pasch,**

Institut für Anästhesiologie, UniversitätsSpital Zürich, Rämistrasse 100, CH-8091 Zürich

**Prof. Dr. med. Uwe Rudolph,**

Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Zürich,  
Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

**Prof. Dr. med. Edith R. Schmid,**

Institut für Anästhesiologie, UniversitätsSpital Zürich, Rämistrasse 100, CH-8091 Zürich

**Prof. Dr. rer. nat. Bernd W. Urban,**

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und spezielle Intensivmedizin,  
Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Strasse 25, D-53105 Bonn

**Prof. Dr. med. Hugo Van Aken,**

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin,  
Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Strasse 33, D-48149 Münster/Westf.

**PD Dr. med. Marco P. Zalunardo,**

Institut für Anästhesiologie, UniversitätsSpital Zürich, Rämistrasse 100, CH-8091 Zürich

**Dr. med. Stefan Zbinden,**

Anästhesiologie Wolhusen, Kantonales Spital Sursee-Wolhusen, CH-6110 Wolhusen

**PD Dr. med. Andreas Zollinger,**

Institut für Anästhesie und Reanimation, Stadtspital Triemli Zürich,  
Birmensdorferstrasse 497, CH-8063 Zürich

## Vorwort

In der Mitte der vierziger Jahre des 19. Jahrhunderts wurde die epochale Entdeckung gemacht, dass durch das Einatmen geeigneter Gase ein Zustand erzeugt werden kann, der durch eine vollständige, aber zeitlich begrenzte Ausschaltung des Bewusstseins, der Erinnerung und jeglicher Wahrnehmung von Sinnesindrücken - und seien sie noch so schmerzhafter Natur - gekennzeichnet ist und deshalb ein völlig schmerzloses Operieren ermöglicht. Dieser Zustand erhielt schon bald den Namen Anästhesie, wurde aber im deutschen Sprachraum meistens als Narkose bezeichnet. Schon damals war es nicht schwer vorauszusagen, dass mit dieser Entdeckung eine der grundlegenden Voraussetzungen für die Entwicklung der Chirurgie bis zu ihrem heutigen Standard geschaffen war. Seit diesem historisch gut eingrenzbar Anfang ist die Anästhesie zur hochspezialisierten Fachdisziplin Anästhesiologie mit wissenschaftlicher und klinischer Eigenständigkeit geworden und über ihren Ursprung, das Erzeugen einer Anästhesie für eine Operation, weit hinaus gewachsen: Indem sie auf die Entwicklung der perioperativen Patientenbetreuung, der Intensiv- und Notfallmedizin sowie der Behandlung akuter und chronischer Schmerzen entscheidenden Einfluss genommen hat, sind diese Arbeitsbereiche ungeachtet ihres interdisziplinären Charakters zu konstituierenden Teilen der Anästhesiologie geworden.

Zweifellos hat der letzte Jahrhundert- und Jahrtausendwechsel unserer Neigung, geschichtliche Prozesse mittels säkularer Zäsuren zu analysieren oder zumindest in säkularen Dimensionen essayistisch auszu-leuchten, Vorschub geleistet. Der Anlass, am 23. November 2001 ein Symposium mit dem Titel "Anästhesie in Zürich - 100 Jahre Entwicklung" zu veranstalten und die Beiträ-

ge in diesem Verhandlungsband zu publizieren, war, dass das Jahr 2001 für die Anästhesiologie gerade in Zürich eine konkrete Bedeutung hat, die für die Entwicklung des Fachgebietes charakteristisch ist und über den lokalen Bezug hinausweist.

### 1901

Im Jahre 1901 veröffentlichte Dr. Ernest Overton, ein junger Zürcher Wissenschaftler, der Privatdozent der Biologie und Assistent der Botanik an der Zürcher Universität war, ein Buch mit dem Titel "Studien zur Narkose". In diesem Werk beschrieb er eine umfassende Theorie der Narkose, die wegweisend war und auch heute noch aktuell ist. Im ersten Beitrag beschreibt G. Kreienbühl den Lebensweg Overtons, der sehr modern anmutet, denn er führte von Schottland über Zürich und Deutschland nach Schweden. Inwieweit Overtons Theorie heutige, mit modernen zell- und molekularbiologischen Methoden erhaltene Erkenntnisse über die Wirkungsmechanismen der Anästhesie vorausgesagt hat, in welchem Grade sie also noch Gültigkeit beanspruchen und die Zielrichtung weiterer Forschung befruchten kann, wird von P. Urban dargestellt. Eine ganz moderne Anwendung der vertieften Einsicht in die Wirkungsweise von Medikamenten auf das Gehirn beschreibt U. Rudolf. Seine Arbeitsgruppe hat die verschiedenen Benzodiazepin-Wirkungen auf unterschiedliche Subtypen von Rezeptoren für diese Substanzklasse, welche auch in der Anästhesie vielfältig eingesetzt wird, zurückführen können.

### 1921

20 Jahre nach dem Erscheinen von Overtons Buch, am 23. November 1921, wurde Professor Georg Hossli geboren. Er hat mit bewundernswerter Zielstrebigkeit quasi aus dem Nichts heraus die Anästhesiologie am Kantonsspital Zürich zu einer

leistungsfähigen klinischen und akademischen Institution entwickelt.

### 1951

Nachdem G. Hossli 1950 von Prof. A. Brunner, dem Chef der Chirurgischen Klinik des Kantonsspitals Zürich als chirurgischer Assistenzarzt angestellt worden war, wurde er ab 1951 vorwiegend im Anästhesiedienst eingesetzt. Wie in fast allen kontinentaleuropäischen Ländern hatte die Anästhesie in der Schweiz bis zu dieser Zeit einen deutlichen Entwicklungsrückstand gegenüber den angloamerikanischen Ländern. Massgeblich hierfür war, dass im Krieg ein internationaler Austausch extrem erschwert, ja sogar unmöglich war und die Mehrzahl der hiesigen Chirurgen jegliche Eigenständigkeit der Anästhesie ablehnte. Obendrein war F. Sauerbruch, der im Jahre 1951 starb, als einflussreichster deutscher Chirurg ein dezidiert Gegner der Intubationsnarkose, die am Ende des 2. Weltkriegs in den angelsächsischen Ländern und Schweden für alle grösseren Operationen bereits weit verbreitet war. In Kontinentaleuropa blieb deshalb die Äther-Tropfnarkose lange die dominierende Methode. Aber in dieser Zeit war bereits die Chance ergriffen worden, von anderen, die weiter fortgeschritten waren, zu lernen, aufzuholen und möglichst schnell gleichzuziehen. W. Hügin (Basel) hatte 1947 in Boston die neuen Methoden erlernt und war 1949 Leiter der Unterabteilung für Anästhesie am Kantonsspital Basel geworden. 1951 erschien sein damals wegweisendes Buch "Die Grundlagen der Inhalationsnarkose", und im selben Jahr gründete er mit C. Bovay und K. Zeller eine Berufsgemeinschaft schweizerischer Anästhesiologen, aus der ein Jahr später die Schweizerische Gesellschaft für Anästhesiologie entstand. So markiert 1951 den Beginn der modernen Anästhesiologie in Zürich und der Schweiz.

1966

Im Alter von 45 Jahren wurde G. Hossli zu Beginn des Sommersemesters 1966 zum Direktor des nunmehr selbständigen Instituts für Anästhesiologie am Kantonsspital, dem heutigen Universitätsspital, gewählt und erhielt den neu eingerichteten ausserordentlichen Lehrstuhl für Anästhesiologie an der Medizinischen Fakultät, dessen 35jähriges Bestehen somit im Jahre 2001 begangen werden konnte. Diese für die fünfziger und sechziger Jahre des letzten Jahrhunderts typische Entwicklung des Fachgebietes Anästhesiologie an den Universitäten nicht nur der Schweiz, sondern vieler europäischer Länder zeichnet St. Zbinden in seinem Beitrag nach, und P. Frey würdigt G. Hossli als Mensch, Kliniker und Forscher. Dr. Charles Bovay, der erste Präsident der 1952 gegründeten Schweizer Gesellschaft für Anästhesiologie, hat G. Hossli anlässlich des Symposiums so gewürdigt: "C'est peu après la fondation de la Société suisse d'anesthésiologie que l'on commença à parler d'un assistant de la clinique chirurgicale universitaire de Zurich, du nom de Georg Hossli. Et c'est probablement lors du premier congrès commun Allemagne-Atriche-Suisse à Salzburg que je l'ai vu présenter l'une de ses premières communications. Qu'il me soit permis d'exprimer mon admiration particulière pour le travail ingrat de pionnier entrepris par Georg Hossli dans le domaine du sauvetage et dans celui de l'anesthésie militaire, deux domaines où tout était à créer."

1971 wurde G. Hossli zum ordentlichen Professor befördert. Von seinen Mitarbeitern habilitierten sich 1970 Ruth Gattiker, 1972

Hansjürg Schär, 1981 Georg Halde-  
mann und 1983 Edith R. Schmid.  
Ende des Wintersemesters 1986/87  
trat er altershalber zurück, und zu  
seinem Nachfolger wurde Thomas  
Pasch gewählt. Zu diesem Zeitpunkt  
waren am Institut 54 Ärzte und 42  
Schwestern und Pfleger tätig. Seither  
ist das Institut kontinuierlich  
gewachsen. Die jährliche Zahl der  
Anästhesien beträgt jetzt nahezu  
21000, viele zusätzliche klinische  
Aufgaben sind hinzugekommen. 100  
Ärzte und 114 Schwestern und Pfl-  
ger bilden den Mitarbeiterstab. Die  
wissenschaftlichen Aktivitäten sind  
vielfältig und betreffen sowohl die  
klinische als auch die experimentelle  
Forschung. Das zeigt sich an der  
Zunahme der Publikationen aus dem  
Institut. 1990 wurden 10 Originalar-  
beiten in Zeitschriften mit Experten-  
Begutachtungssystem publiziert mit  
einem kumulativen Impact-Faktor  
von 11,6. Im Jahre 2000 waren es 37  
Arbeiten mit einem Impact-Faktor  
von 69,0. 1993 habilitierten sich Eli  
Alon (1997 Chefarzt am Ospedale  
Regionale in Lugano, 2000 Titular-  
professor) und Donat R. Spahn  
(1995 Assistenzprofessor, 1998  
nebenamtlicher Extraordinarius und  
2001 Ordinarius für Anästhesiologie  
an der Universität Lausanne), 1998  
Andreas Zollinger (1999 Chefarzt  
am Stadtpital Triemli, Zürich) und  
2001 Peter Biro. Edith R. Schmid  
wurde 1990 Titularprofessorin und  
1993 nebenamtliche Extraordinaria.

Nicht nur die Aktivitäten in der  
Anästhesie haben seit der Gründung  
des Instituts quantitativ und qualita-  
tiv zugenommen, sondern auch die  
in der Intensivmedizin, Notfallmedi-  
zin und Schmerztherapie. Nachdem  
das Institut von Anbeginn die Ärzte  
für die Helikoptereinsätze der Basis

Zürich der Schweizerischen Ret-  
tungsflugwacht (Rega) gestellt hatte,  
konnte im Jahre 1987 im "Versuchs-  
betrieb" und ab 1995 definitiv ein  
bodengebundenes Notarztsystem der  
Sanität Zürich mit wesentlicher  
Beteiligung des Instituts etabliert  
werden. 1995 wurde eine Ambulanz  
für die Behandlung von Patienten  
mit komplexen chronischen  
Schmerzsyndromen eingerichtet.  
1993 wurde die ärztliche Leitung der  
herz- und gefässchirurgischen Inten-  
sivstation von E.R. Schmid und dem  
Herzanästhesieteam übernommen.  
Die Zusammenarbeit in Weiterbil-  
dung und Patientenversorgung mit  
der chirurgischen Intensivmedizin  
am USZ ist ausgebaut worden.

2001

Um eine aktuelle Bilanz vorzule-  
gen, sollen nicht nur die Jahre 1901,  
1921 und 1966 im historischen  
Rückblick gewürdigt, sondern die  
Entwicklung einiger ausgewählter  
Bereiche bis zum Jahre 2001 genau-  
er nachgezeichnet werden. Die seit  
1961 herausragende Bedeutung der  
Anästhesie und Intensivmedizin für  
die Herzchirurgie am USZ wird von  
E.R. Schmid beschrieben. M. Zalu-  
nardo schildert die Entwicklung und  
den gegenwärtigen Stand der Trans-  
plantationschirurgie am USZ aus  
anästhesiologischer Sicht. Das gros-  
se Gebiet der Notfallmedizin wird  
von M. Brüesch und das der  
Schmerztherapie von M. Jaquenod  
behandelt. In einem abschliessenden  
Beitrag würdigt H. van Aken, der  
Präsident der European Academy of  
Anaesthesiology, das Selbstverständ-  
nis, die Bedeutung und die Perspek-  
tiven der Anästhesiologie im europä-  
ischen Umfeld des beginnenden 21.  
Jahrhunderts.

Die Herausgeber möchten den hier aufgeführten Firmen ihren besonderen Dank aussprechen, denn nur durch ihre ideelle und finanzielle Unterstützung ist die Durchführung des Symposiums möglich gewesen:

Abbott AG, Baar  
AstraZeneca AG, Zug  
Carbamed, Liebefeld-Bern  
CC Med AG, St. Gallen  
Eli Lilly (Suisse) SA, Vernier  
Fresenius Kabi (Schweiz) AG, Stans  
Glaxo Wellcome AG, Schönbühl  
Novartis Pharma Schweiz AG, Bern  
Organon AG, Pfäffikon  
Pharmacia & Upjohn AG, Dübendorf  
Roche Pharma (Schweiz) AG, Reinach  
Siemens Schweiz AG, Dietikon

Dank gebührt selbstverständlich auch allen Autoren für die Mühe und Sorgfalt, mit der sie ihre Vorträge vorbereitet und ihre Manuskripte erstellt haben, und im besonderen Masse Alena Cimburek, die die grafische und satztechnische Gestaltung dieses Buches unter Mitarbeit von Irene Odermatt besorgt hat.

Wir wünschen den Lesern dieses Buches, dass sich ihnen die Leitideen des Symposiums erschliessen werden: Erinnern an die Ursprünge und Protokollieren wichtiger Entwicklungsstränge als Basis für Standortbestimmung und Ausblick auf die Zukunft der Anästhesiologie. Thomas Buddenbrook hat das im berühmten Roman Thomas Manns in dieser Weise ausgedrückt: "Die Vergangenheit zu feiern, ist hübsch, wenn man, was Gegenwart und Zukunft betrifft, guter Dinge ist...Sich seiner Väter zu erinnern ist angenehm, wenn man sich einig mit ihnen weiss und sich bewusst ist, immer in ihrem Sinne gehandelt zu haben."

---

Zürich, im Mai 2002  
Thomas Pasch  
Edith R. Schmid  
Andreas Zollinger

# Charles Ernest Overton: Studien über die Narkose (1901). Ein beinahe vergessener Pionier der Narkosetheorie

1901 wurde die Monographie "Studien über die Narkose, zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie" von Dr. E. Overton, Privatdocent der Biologie und Assistent der Botanik an der Universität Zürich, im Verlag von Gustav Fischer in Jena publiziert (1).

Overton hatte seine Ideen zur Narkose in der zweiten Hälfte der

liche Überlegungen (3). Die experimentellen Daten für die Arbeit von Hans Meyer lieferte Fritz Baum (4). 1901 folgte dann die eingangs erwähnte Monographie von Overton. Seither spricht man von der Narkosetheorie oder der Hypothese von Meyer-Overton. Ihr Kernsatz in den Worten von Hans Meyer lautet:

*"Die verhältnismässige Wirkstärke 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".* Overton zitiert diese Formulierung in seiner Monographie.

Ist die Meyer-Overton-Hypothese heute noch aktuell? Ich habe den Suchbegriff "Overton" in die Internet-Suchmaschinen der Zeitschriften Anesthesiology und Anesthesia and Analgesia für den Zeitraum Januar 1998 bis Juni 2001 eingegeben. Overton wird in Anesthesiology in aktuellen, nicht etwa historischen Publikationen dreimal und in Anesthesia and Analgesia siebenmal zitiert. Die Meyer-Overton-Hypothese steht also immer noch zur Diskussion. Doch wenden wir uns vorerst der Person von Charles Ernest Overton zu.

## Georg Kreienbühl

### Die Lebensdaten von Charles Ernest Overton

Charles Ernest Overton wurde am 25. Februar 1865 in Cheshire, England, geboren.

Er war ein entfernter Verwandter von Charles Darwin. 1882 zog die Familie wegen der kränkelnden Mutter nach Zürich. Der junge

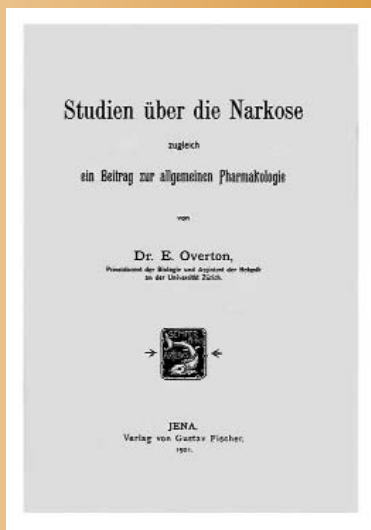


Abb. 1. Titelblatt der Monographie Studien über die Narkose von Dr. E. Overton, erschienen 1901.

neunziger Jahre des 19. Jahrhunderts entwickelt und am 31. Oktober 1898 erstmals in der Zürcher Naturforschenden Gesellschaft vorgetragen (2). 1899 publizierte der Marburger Pharmakologe Hans Meyer in seiner Arbeit "Zur Theorie der Alkoholnarkose" unabhängig von Overton ähn-

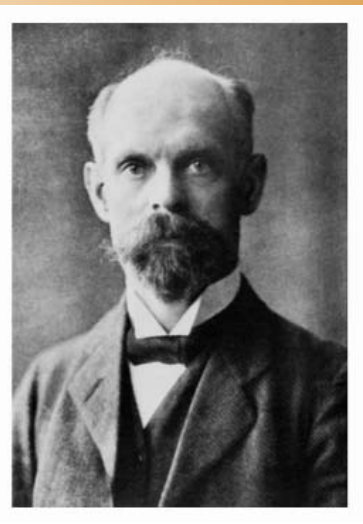


Abb. 2. Charles Ernest Overton. 25. Februar 1865 - 27. Januar 1933.

Overton besuchte die Industrieschule, die Vorläuferin des Gymnasiums, und studierte dann an der Zürcher Universität unter Prof. Dodel Botanik. 1889 wurde seine Dissertation angenommen, und 1890 habilitierte er sich. In einem Fakultätsgutachten zur Habilitation wurde seine man-

---

gelnde Gewandtheit in der deutschen Sprache kritisiert. 1901 ging Overton nach Würzburg zu Professor von Frey, einem Elektrophysiologen. 1907 folgte er einem Ruf nach Lund als Ordinarius für Pharmakologie. In Lund heiratete er Louise Petrén. Der Ehe entstammten zwei Söhne und zwei Töchter. 1930 wurde er emeritiert. Er starb am 27. Januar 1933.

### Overton als Zellbiologe

Sein ursprüngliches Forschungsziel war es, die Erbsubstanz mit Chemikalien zu verändern. Dazu musste er herausfinden, wie Chemikalien in die Zelle hineingelangen können, so dass sein eigentliches Forschungsgebiet die Permeabilität der Zellmembran wurde. Das führte dazu, dass er sich mit Osmose und den physikochemischen Eigenschaften der Zellmembran intensiv auseinandersetzte. Er hat im Laufe seines Lebens, aber vor allem in seiner Zürcher Zeit praktisch alle im Handel erhältlichen organischen Substanzen auf ihre Wirkung auf die Zellen untersucht, also hunderte von Substanzen. Wir können seine Beiträge zur Zellbiologie in den folgenden drei Thesen zusammenfassen:

- Die Zelle ist von einer lipid-impregnierten Grenzschicht umgeben. Diese Zellmembran bestimmt die osmotischen Eigenschaften der lebenden Zelle. Der Austausch von Substanzen folgt einerseits passiv den Gesetzen der Diffusion und den auf wässrige Lösungen angewandten Gasgesetzen, erfolgt also in der Richtung von Konzentrations- oder Partialdruckdifferenzen. Andererseits erfolgt auch ein Transport gegen Konzentrationsgefälle durch aktive metabolische, also Energie verbrauchende Prozesse.

Was wir heute unter einer Zellmembran verstehen, ist nur im Elektronenmikroskop sichtbar. Deshalb war damals die Frage einer

Zellmembran sehr umstritten. Overton postulierte auf Grund seiner Experimente eine Zellmembran aus einem Gemisch von Cholesterin und Lecithin, einem Phospholipid.

---

- Die Lipide der Zellmembran sind am Phänomen der Narkose beteiligt.

Für die Untersuchungen über Osmose an Pflanzen war es notwendig, Pflanzenzellen zu mikroskopieren. Das Phänomen der Narkose an Pflanzenzellen zeigt sich dabei im Sistieren der Bewegung des Protoplasmas. Pflanzenzellen können also narkotisiert werden. Overton dehnte seine Untersuchungen auch auf Tiere aus und benutzte Kaulquappen, Wasserflöhe und andere Organismen.

---

- Ein Austausch von Natrium und Kalium an Muskel- und Nervenzellmembranen ist verantwortlich für die Erregbarkeit dieser Zellen: *“Man könnte sich ganz wohl vorstellen, dass in einer bestimmten Phase der Latenzzeit oder des eigentlichen Contractionsvorganges eine solche Aenderung der Oberfläche des Sarcoplasmas stattfindet, dass die Fasern während eines gewissen (wahrscheinlich äusserst kurzen) Zeitraumes für Natrium- und Kaliumionen durchlässig werden”* (zitiert nach (7)).

### Overton's "Studien über die Narkose"

Das Werk gliedert sich nach dem Vorwort in einen allgemeinen und einen speziellen Teil. Im allgemeinen Teil werden insbesondere die damals üblichen Narkosetheorien kritisch diskutiert. Im speziellen Teil stellt Overton vor allem auch seine eigenen experimentellen Resultate vor. Ich verzichte auf eine systematische Darstellung und greife im Folgenden einige Punkte heraus, die mir

aus heutiger Sicht besonders bemerkenswert erscheinen.

---

- Overton unterschied streng zwischen den chemisch indifferenten Narkotika, die weder basisch noch sauer noch Salze sind und den basischen resp. salzartigen Narkotika. Während er aus praktischen Gründen eine Trennung in Anästhetika im Sinne von Inhalationsanästhetika und in übrige indifferente Narkotika zulies, betonte er, dass aus physiologischer Sicht alle indifferenten Narkotika unabhängig vom Weg, auf dem sie ins Blut gelangen, als gleich oder gleich wirkend zu betrachten seien.

---

- Zur Zeit von Overton gab es kein allgemein akzeptiertes Mass für die Wirkstärke von Narkotika. So war es etwa üblich, die Zeitdauer der Narkose bis zum Exitus des Versuchstieres als Mass der Wirkstärke zu verwenden. Overton experimentierte mit Verdünnungsreihen der untersuchten Substanzen in Wasser und in der Regel mit Kaulquappen als Versuchstieren. Er bestimmte die Grenzkonzentration, bei der Narkose eintritt, erkennbar am Sistieren der Schwimmbewegungen und Absinken der Kaulquappen auf den Grund des Glasbehälters. Er nannte diese Grenzkonzentration die kritische Konzentration. Sie könnte auch als minimale aquatische Konzentration oder MAC bezeichnet werden. Er unterschied also zwischen Wirkstärke und Toxizität. Er zeigte, dass Kaulquappen in der kritischen Konzentration des Äthylalkohols oder des Äthyläthers tagelang überleben und - werden sie in frisches Wasser verbracht - innert weniger Minuten erwachen, während andere Substanzen in der kritischen Konzentration innert kurzer Zeit zum Tod der Versuchstiere führen können. Aus heutiger Sicht fällt auf, mit welcher Selbstverständlichkeit Meyer und Overton Alkohol als Narkotikum betrachteten.

- Er diskutierte ausführlich die Versuche von Paul Bert, der die kritische Konzentration von Äther und Chloroform an Hunden und Menschen in Anästhetika-Luft-Gemischen bestimmte, betonte aber, dass der entscheidende Faktor für das Zustandekommen der Narkose die Konzentration im Plasma sei, also im wesentlichen im extrazellulären Wasser, und nicht diejenige im (alveolären) Gasgemisch.

---

- Er diskutierte die theoretischen Grundlagen und die experimentelle Bestimmung des Teilungskoeffizienten von Substanzen in einem Wasser-Öl-Gemisch. Er bezog sich dann auf die Arbeit von Meyer und übernahm dessen Thesen vollumfänglich:

*“1. Alle chemisch zunächst indifferenten Stoffe, die für Fett und fettähnliche Körper löslich sind, müssen auf lebendes Protoplasma, sofern sie sich darin verbreiten können, narcotisch wirken.*

*2. Die Wirkung wird an denjenigen Zellen am ersten und stärksten hervortreten müssen, in deren chemischem Bau jene fettähnlichen Stoffe vorwalten und wohl besonders wesentliche Träger der Zellfunctionen sind: in erster Linie also an den Nervenzellen.*

*3. Die verhältnismässige Wirkstärke 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.”*

---

- Um die narkotische Wirkung hochtoxischer Verbindungen nachzuweisen, die bereits vor Erreichen der kritischen Konzentration zum Tod führen, kombinierte er sie mit gut

verträglichen Narkotika wie Äther und mass die Verminderung der kritischen Konzentration des Äthers. Dieselbe Technik wendete er an, um die narkotische Wirkung von schlecht löslichen Substanzen nachzuweisen. Er ging also von einem additiven Effekt der Narkotika aus: *“Nach meinen ziemlich zahlreichen Versuchen addiren sich die narcotischen Wirkungen zweier indifferenten Narcotica meist ziemlich genau.”* Er nahm also den heutigen Lehrsatz voraus *“MACs are additive”*.

---

- Seine umfangreichen Untersuchungen ermöglichten es ihm, Aussagen über den Zusammenhang von Struktur und Wirkung zu machen: *“So zeigte sich z.B., dass in den verschiedenen homologen Reihen die Verbindungen im Allgemeinen um so stärkere Narcotica sind, je länger ihre Kohlenstoffkette ist, dass aber dies nur bis zu Ketten von einer gewissen Länge zutrifft, während darüber hinaus die narcotischen Eigenschaften wieder verschwinden (resp. nicht zum Vorschein kommen können), dass ferner unter den verschiedenen Isomeren, z.B. eines Alkohols, derjenige das stärkste Narcoticum ist, dessen Kohlenstoffkette am wenigsten verzweigt ist (oder anders gesagt, dessen Molecül sich am meisten von der Kugelgestalt entfernt).”* Auf Grund seiner Experimente gilt u.a. auch: Wird ein Wasserstoff oder Halogenatom durch eine Hydroxylgruppe ersetzt, nimmt die narkotische Kraft ab. Wird hingegen das Wasserstoffatom einer Hydroxylgruppe durch eine Methyl- oder allgemeiner gesagt durch eine Alkylgruppe ersetzt, wird die narkotische Kraft stark vergrössert. Er kam zum Schluss, dass *“...erstens die narcotische Kraft einer Verbindung in erster Linie vom Theilungscoefficienten derselben zwischen den wässrigen und den lecithin-cholesterinartigen Lösungsmitteln des Organismus abhängt, und zweitens dass eine Verbindung nur dann als eigent-*

*liches Narcoticum angesehen werden kann, wenn ihre absolute Löslichkeit in Lecithin-Cholesterin und ähnlichen Lösungsmitteln nicht unter ein gewisses Minimum sinkt.”*

---

- *“Ebenso geht aus den Untersuchungen mit Gewissheit hervor, dass die Stärke der Narcotica in erster Linie durch ihre relativen Löslichkeiten in Wasser und Gehirn-Lipoiden bestimmt wird, obgleich es zur Zeit nicht berechtigt wäre, den Satz auszusprechen, dass alle indifferenten Narcotica den gleichen Grad von Narcose provociren, wenn sie sich in gleichen molekularen Concentrationen in den Gehirn-Lipoiden angesammelt haben. Es ist überhaupt nicht sehr wahrscheinlich, dass ein solcher Satz irgendwie strengere Gültigkeit hat, da der physikalische Zustand der Gehirn-Lipoide durch Aufnahme gleicher molecularer Mengen verschiedener Verbindungen nicht in gleichem Grade verändert werden wird: namentlich dürfte die Grösse der aufgenommenen fremden Molekel nicht ohne Bedeutung sein. Immerhin dürfte der Satz in erster Annäherung den wirklichen Verhältnissen entsprechen.”*

Dieser Abschnitt ist ein schönes Beispiel dafür, wie vorsichtig Overton seine Daten interpretierte. Er hatte aber klar erkannt, dass seine Daten für gleiche narkotische Wirkungen äquimolare Konzentrationen der Narkotika am Wirkort Gehirnlipoide postulieren. Für Overton war es klar, dass Narkotika nicht über chemische Reaktionen wirken. Die Narkose war für ihn ein physikalisches Phänomen.

---

- *“Die indifferenten Narcotica wirken in erster Linie in der Weise, dass sie in die lecithin- und cholesterinartigen Bestandtheile der Zellen übergehen und hierdurch den physikalischen Zustand dieser “Gehirn-Lipoide” so verändern,*

*dass sie entweder selbst ihre normalen Functionen innerhalb der Zelle nicht mehr vollziehen können oder störend auf die Functionen anderer Zellbestandtheile wirken.“*

Overton war sich aber bewusst, dass damit das Phänomen der Narkose nicht völlig geklärt ist, wie der folgende Abschnitt zeigt:

- *“Es ist bekannt, dass man durch lokale Einwirkung von Narcotica auf die Nervenstränge die Reizbildung durch die Achsencylinder unterbrechen kann, ohne die Fähigkeit der Reizleitung dauernd aufzuheben, wozu freilich bedeutend höhere Concentrationen der Narcotica erforderlich sind als zur Narkose der Ganglienzellen. Ich bin sehr geneigt zu glauben, dass auch die Narkose der Ganglienzellen auf einer ganz ähnlichen Erhöhung der Widerstände beruht, welche sie der Durchleitung von Reizen entgegensetzen. Schon unter normalen Umständen scheinen die Leitungswiderstände bei der Uebertragung eines Reizes innerhalb der Ganglienzellen resp. zwischen den Ganglienzellen weit grösser zu sein als die Leitungswiderstände in den centripetalen und centrifugalen Nerven; wenigstens spricht hierfür die relativ lange Dauer der Reflexzeit im Vergleich zu der Fortpflanzungsgeschwindigkeit in den Nervenstämmen, sowie die Thatsache, dass es einer bedeutend stärkeren Reizung zur Auslösung einer Reflexbewegung bedarf, als zur Auslösung einer Bewegung durch directe Reizung der motorischen Nerven. Es scheint mir keineswegs auffallend, dass die Wirkung der Narcotica sich zunächst vorwiegend auf eine Erhöhung dieser intra- und interganglionären Widerstände beschränken sollte und dass die Narcotica erst in höheren Concentrationen einen merklichen Einfluss auf die Reizleitung in den Nervenfasern ausüben. Im Uebrigen ist die Uebertragung der Reizung*

*von den sensiblen auf die motorischen Bahnen in dem Centraltheil des Reflexbogens sicherlich keine blosser Reizleitung, es finden vielmehr in den intermediären Ganglienzellen Auslösungsvorgänge statt, welche die Quellen für neue Reizerscheinungen abgeben. Wahrscheinlich setzt die Gegenwart der Narcotica in den Gangleinzellen und ihren Ausläufern (in den Neuronen und ihren Dendriden) dem Ablauf aller Vorgänge grössere Widerstände entgegen. Wie der durch die Aufnahme von indifferenten Narcotica modificirte Zustand der Gehirn-Lipoide diese grösseren Widerstände provocirt, kann zur Zeit noch nicht mit Nutzen erörtert werden.*

*Vermuthlich wirken auch die basischen Narcotica durch Vergrösserung der Widerstände der Reizübertragungen, nur dass diese Widerstände in anderer Weise erzeugt, resp. vergrössert werden.*

*Ein eingehendes Studium über die Narkose der Muskel- und Nervenfasern dürfte wohl am Geeignetesten sein, um in den Mechanismus der Narkose einen tieferen Einblick zu erhalten, da die Aenderungen in der Thätigkeit dieser Fasern (namentlich der Muskelfasern) am ehesten messend verfolgt werden können.“*

Jede allgemeine Narkosetheorie muss dem Umstand Rechnung tragen, dass eine Vielzahl sehr verschiedener, allerdings meist relativ kleiner Moleküle den Zustand der Narkose herbeiführen kann. Das diese Moleküle verbindende Charakteristikum ist die Fettlöslichkeit, wobei der Verteilungskoeffizient Wasser/Öl oder Wasser/Gehirnlipoide ein Mass für die Wirkstärke abgibt. Dies ist der originelle Ansatz der Narkosetheorie von Meyer-Overton.

### Versuch einer Würdigung

Die Zürcher Zeit war sicher die fruchtbarste Forschungsperiode im Leben von Charles Ernest Overton.

Aber er hatte seine umfangreichen Versuche über Zellbiologie, Osmose und den Zusammenhang zwischen Struktur und Aktivität nie integral publiziert. Zuerst mag es Perfektionismus gewesen sein, der ihn an der Publikation hinderte, in späteren Jahren Krankheit. Robert L. Lipnick vom Office of Pesticides and Toxic Substances, United States Environmental Protection Agency, stiess bei seinen Studien über den Zusammenhang von Struktur und Wirkung von Substanzen in Bezug auf ihre Toxizität (Quantitative Structure Activity Relationship, QSAR) immer wieder auf Studien, die Overton zitierten. Dies weckte sein Interesse, schliesslich gelang es ihm, mit Hilfe von Regierungsgeldern “Studien über die Narkose” 1985 ins Amerikanische übersetzen zu lassen. Diese Übersetzung wurde schliesslich in Zusammenarbeit mit dem Wood Library Museum of Anesthesiology 1991 publiziert (5). Wir haben also die paradoxe Situation, dass der Engländer Overton auf Grund eines biographischen Zufalles in der damaligen Weltsprache der Wissenschaft, nämlich in deutscher Sprache publiziert, aber heute praktisch nur noch in der neuen Weltsprache der Wissenschaft, nämlich englisch zugänglich ist, da sein deutsches Hauptwerk heute eine antiquarische Rarität ist. Lipnick schreibt im Vorwort: *“During this time I performed the first QSAR study of all of the test data on tadpoles that Overton provided in this book. The analysis clearly demonstrates that although Overton did not have the benefit of modern statistical methods, his reported toxicity values are as reliable as any aquatic toxicity data in the modern literature. This reflects the fact that Overton was a very careful observer and also that he took great pains to choose highly reproducible end effects.“*

Von den Zellbiologen wurde die Bedeutung von Overton 1999 in einer Monographie gewürdigt:

“Membrane Permeability. 100 Years since Ernest Overton” (6).

Overton war also ein exakter, ideenreicher Forscher mit klaren Konzepten. Er war in dem Sinne modern, als er mit der damals neuen physikalischen Chemie vertraut war und ihre Methoden und Gesetze brillant auf seine Forschung anwandte (7). Er war aber auch ein Einzelgänger. So konnte er auch keine eigentliche Schule begründen. Wie Charles Darwin ging er der kritischen wissenschaftlichen Diskussion aus dem Weg. Er veröffentlichte nie eine Replik auf Kritik. Seine Thesen begründete er selten mit experimentellen Resultaten, obwohl sie zweifellos das Resultat exakter Experimente einerseits und ideenreicher Intuition andererseits waren.

In einem Nachruf wird er als zurückgezogen geschildert, wobei sich unter der Oberfläche wissenschaftlicher Enthusiasmus und Leidenschaft verbargen. Er war rechtschaffen, schlicht und gewann die Herzen durch Noblesse in seiner Auffassung und seinem Auftreten (8): *“Nichts ermöglichte einen intimen Kontakt mit Professor Overton als eine gemeinsame Wanderung durch Feld und Flur oder, wenn es die Wege nicht gestatteten, wenigstens im Botanischen Garten in Lund. Die Natur in allen ihren Erscheinungen bildete für Overton einen Born der Weisheit, und die Freude über die Wunder der Natur bekam in ihm ihren lebhaftesten Aus-*



**Abb. 3. Bild von Hans Meyer und Ernest Overton um 1910 in Lund. Die Aufnahme wurde uns freundlicherweise zur Verfügung gestellt vom Department of Anaesthesiology, University Hospital Lund (Prof. Dr. Dag Lundberg).**

*druck. Aber seine Gelehrsamkeit erwarb er auch durch Lesen. Seine Belesenheit auch auf anderen Gebieten als seinem Fachgebiete war imponierend, und das Beste von dem, was er gelesen, war in seinem Gedächtnis gleich wie eingepägt. Den Reiz eines wertvollen Buches fühlte er warm.”*

Charles Ernest Overton verdient es, dass sich nicht nur die Zürcher Anästhesisten seiner erinnern.

### Literatur

- 1 Overton E (1901) Studien über die Narkose, zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie. Verlag Gustav Fischer, Jena
- 2 Overton E (1899) Ueber die allgemeinen osmotischen Eigenschaften der Zelle, ihre vermutlichen Ursachen und ihre Bedeutung für die Physiologie. Vierteljahresschrift der naturforschenden Gesellschaft in Zürich 44: 171-231
- 3 Meyer H (1899) Zur Theorie der Alkoholnarkose. Erste Mittheilung. Welche Eigenschaft der Anästhetica bedingt ihre narkotische Wirkung? (Naunyn-Schmiedeberg's) Arch Exp Pathol Pharmacol 42: 109-118
- 4 Baum F (1899) Zur Theorie der Alkoholnarkose. Zweite Mittheilung. Ein physikalisch-chemischer Beitrag zur Theorie der Narcotica. (Naunyn-Schmiedeberg's) Arch Exp Pathol Pharmacol 42: 119-137
- 5 Overton CE (1991) Studies of Narcosis. Lipnick RL (ed) Chapman and Hall, London, and Wood Library Museum of Anesthesiology, Park Ridge, Illinois
- 6 Deamer DW, Kleinzeller A, Fambrough DM, eds (1999): Membrane permeability. 100 years since Overton. Current Topics in Membranes, vol 48. Academic Press, San Diego
- 7 Collander PR (1962/63): Ernest Overton (1865-1933): A pioneer to remember. Leopoldina Mitteilungen der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina (R. 3) 8/9: 242-254
- 8 Thunberg T (1934): Ernest Overton. \*25. Februar 1865, † 27. Januar 1933. Nachruf. Skandinavisches Archiv 70: 1-9

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Stephen Thesleff, dem emeritierten Nachfolger von Prof. Overton auf dem Lehrstuhl für Pharmakologie der Universität Lund, für seine wertvolle Unterstützung.

# Die Meyer-Overton-Regel: Was ist geblieben?

**Bernd W.  
Urban**

## **Hintergrund der Meyer-Overton Regel**

**Narkose als Forschungsinstrument:** *“Die Erscheinungen der Narkose haben keineswegs nur für den Pharmakolog ein hervorragendes Interesse, sondern besitzen eine überaus grosse Bedeutung für die gesamte allgemeine Biologie und insbesondere für die Zellenphysiologie, eine Bedeutung, die immer mehr zur Anerkennung kommt. In der vorliegenden Arbeit ist die Narkose in der That in erster Linie von solchen allgemeinen Gesichtspunkten aus behandelt. Es schien mir deswegen angezeigt, dieselbe in Buchform erscheinen zu lassen ...”.* So begründet Overton im Vorwort seines Buches “Studien über die Narkose” (1) dessen Veröffentlichung im Jahre 1901, die sich jetzt zum 100. Male jährt.

Overton war seiner Zeit auch in dieser Hinsicht, dass er die Narkose nicht nur auf die Klinik beschränkt sah, sondern sie als Forschungsinstrument mit grossem Potential erkannte, weit voraus. Wenn er von der gesamten allgemeinen Biologie spricht, sollten wir heute darunter durchaus auch die moderne Hirnforschung verstehen. Deshalb können wir das Buch von Overton auch heute noch mit Gewinn lesen, weil es nicht nur die Erkenntnisse der ersten 50 Jahre nach der Entdeckung der Anästhesie zusammen-

fasst, sondern darüber hinaus Schlussfolgerungen zieht, die auch heute noch aktuell sind und künftiger Anästhesieforschung wertvolle Denkanstösse geben können.

**Gleichzeitige Entdeckung durch Overton und durch Meyer:** Wenn wir heute von der Meyer-Overton-Regel, der Meyer-Overton-Korrelation oder der Meyer-Overton-Hypothese sprechen, dann wird damit gewürdigt, dass sowohl Overton als auch Meyer unabhängig voneinander diese Zusammenhänge und Gesetzmässigkeiten entdeckt und beschrieben haben. Overton hatte während seiner vieljährigen Untersuchungen über die osmotischen Eigenschaften der lebenden Pflanzen- und Tierzellen “narcotische Erscheinungen” ursprünglich als Hilfsmittel zur Erforschung der Durchlässigkeitsverhältnisse der Zellen für verschiedene Verbindungen benutzt (ibid. S. 75). Jedoch verzögerte sich die Publikation der Ergebnisse der sich stetig ausweitenden osmotischen Untersuchungen. Die große Anzahl von Beobachtungen über die Narkose sowohl bei Pflanzen als auch bei Tieren bewogen ihn schliesslich dazu, die wichtigeren der bisher erlangten Resultate, namentlich im Bezug auf den Mechanismus der Narkose, in einer kleineren Abhandlung zu veröffentlichen (ibid. S. III). Dazu sagt Overton im Vorwort seines Buches “Studien über die Narkose” (ibid. S. III):

*“... so entschloss ich mich einstweilen, die wichtigeren der bisher erlangten Resultate, namentlich im Bezug auf den Mechanismus der Narkose in einer kleineren Abhandlung zu veröffentlichen. Ich hatte bereits mit der Redaction derselben begonnen, als ich durch die Güte von Professor M. v. Frey, der meine Ansichten über den Mechanismus der Narkose bereits kannte, mit einer kleinen Mittheilung von Professor Hans Meyer in Marburg bekannt wurde, der von anderen Gesichtspunkten ausgehend und mit z. Th. anderem Material arbeitend im wesentlichen zu gleichen Ansichten über das Zustandekommen der Narkose durch indifferente Narcotica wie ich gekommen war. Durch die grosse Freundlichkeit von Professor Meyer erhielt ich die Correcturen zu den ausführlicheren Mittheilungen über diesen Gegenstand noch ehe die betreffenden Arbeiten im Drucke erschienen waren und möchte ihm auch an dieser Stelle dafür meinen verbindlichsten Dank aussprechen.”* Overton weist aber daraufhin: *“Der Verfasser ist zu derselben Theorie der Narkose theils durch ähnliche Ueberlegungen wie Meyer gekommen, ganz besonders aber durch Beobachtungen, die im Laufe seiner Untersuchungen über die osmotischen Eigenschaften der lebenden Pflanzen- und Thierzellen gemacht wurden”* (ibid. S. 71f).

### Meyer-Overton Regel als Teil einer Hypothese zu Narkose:

In seinem Buch beginnt Overton (ibd. S. 71) das für die Darlegung seiner "Theorie der Narkose durch indifferente Verbindungen" entscheidende Kapitel "Allgemeine Begründung der Theorie von H. Meyer und dem Verfasser" mit einem vollständigen Zitat der von Meyer 1899 formulierten "Theorie der Alkoholnarkose" (2). Mit indifferenten Verbindungen sind Verbindungen gemeint, die weder basisch noch sauer noch salzartiger Natur sind (ibd. S. 7). Overton hat dieses Vorgehen, Meyer zuerst zu zitieren, so begründet (ibd. S. IV): *"Obgleich zu meinen Ansichten über die Narkose völlig unabhängig von den bereits bestehenden Hypothesen über die Narkose geführt, die ich erst später kennen lernte, schien es mir doch zweckmässig, einen Ueberblick über diese Hypothesen zu geben und dieselben kritisch zu sichten."* Damit hat sich Overton der von Meyer gewählten prägnanten Formulierungen angeschlossen (ibd. S. 71):

*"1. Alle chemisch zunächst indifferenten Stoffe, die für Fett und fettähnliche Körper löslich sind, müssen auf lebendes Protoplasma, sofern sie sich darin verbreiten können, narcotisch wirken."*

*2. Die Wirkung wird an denjenigen Zellen am ersten und stärksten hervortreten müssen, in deren chemischem Bau jene fettähnlichen Stoffe vorwalten und wohl besonders wesentliche Träger der Zellfunction sind: in erster Linie also an den Nervenzellen."*

*3. Die verhältnissmässige Wirkungsstärke solcher Narcotica muss abhängig sein von ihrer mechanischen Affinität zu fettähnlichen Substanzen einerseits, zu den übrigen Körperbestandtheilen, d.i. hauptsächlich Wasser anderseits; mithin von dem Theilungscoefficienten, der ihre Vertheilung in einem Gemisch von Wasser und fettähnlichen Substanzen bestimmt."*

Die Aussage 3, die einen Zusammenhang zwischen einer physikochemischen Eigenschaft von Pharmaka und ihrer anästhetischen Potenz beschreibt, stellt die eigentliche Meyer-Overton-Regel bzw. Meyer-Overton-Korrelation, dar. Aussagen 1 und 2 sind Teil einer Narkosetheorie, der Meyer-Overton-Hypothese, die sich zwar auf die Meyer-Overton-Regel stützt, aber doch weit darüber hinausgeht.

Bevor wir uns jedoch dieser neuen "Theorie der Narkose" zuwenden können, müssen wir den Begriff Narkose untersuchen und definieren. Tun wir dies nicht, begehen wir den gleichen Fehler, der in meinen Augen dafür verantwortlich ist, dass es soviel Verwirrung und so wenig Fortschritte in der Entwicklung von allgemein akzeptierten Theorien der Narkose gegeben hat, die diesen Namen wirklich verdient haben.

### Definition und Charakterisierung der Narkose

**Overtons Vorstellungen:** Es fällt auf, dass Overton in seinem Buch von Narkose, narkotisch und Narcotica spricht, ohne diese Begriffe zuvor explizit definiert zu haben. Was er sich unter diesen Begriffen vorstellt, kann man den über das ganze Buch verstreuten Teilerklärungen entnehmen: In der Einleitung (ibd. S. 3f) gibt Overton zwar keine direkte Definition, aber er gebraucht den Begriff Narcoticum für eine Substanz, die Schmerzen tilgt und die Menschen in einen Zustand (Narkose) versetzen kann, in welchem sie für die verschiedensten operativen Eingriffe unempfindlich sind. Operationen können damit schmerzlos vollzogen werden, ohne den zu Operierenden ernsthaft zu gefährden.

Overton unterscheidet (ibd. S. 20) zwischen einer wirklichen Narkose und einer reinen Unempfind-

lichkeit für Schmerz (Analgesie), denn für ihn ist Narkose über Analgesie hinaus durch Verlust von Reflexen (ibd. S. 180), aller Sensibilität (Pflanzen und Tiere) und Paralyse (Tiere) charakterisiert (ibd. S. 27). Auch bei Nervenzellen, Muskelzellen, Pflanzenzellen und anderen Gewebelementen spricht Overton von Narkose (ibd. S. 5), meint aber in diesem Zusammenhang die Aufhebung bzw. Lähmung einer Funktion. Zwischen den Begriffen Narcotica und Anaesthetica unterscheidet Overton im Gegensatz zu anderen Autoren nicht (ibd. S. 6).

**Differenzierte Begriffsdeutung:** Drei verschiedene Bedeutungen und Vorstellungen sind im heutigen Begriff Narkose (Allgemeinanästhesie) enthalten: 1) das klinische Ziel, einen chirurgischen Eingriff zu ermöglichen, 2) das Anästhesieverfahren selbst, welches dieses klinische Ziel erreichen soll, und 3) die Vielzahl der physiologischen und biochemischen Wirkungen am Patienten, welche durch die in diesem pharmakologischen Verfahren verwendeten Anästhetika hervorgerufen werden. Nicht alle diese Wirkungen haben für die Erreichung des klinischen Ziels Bedeutung, können diesem aber als schädliche Nebenwirkungen im Wege stehen.

**Narkoseziel:** Um einen chirurgischen Eingriff zu ermöglichen, stand bei der Narkose historisch ursprünglich die Ausschaltung der Schmerzempfindung und der Schmerzreaktionen im Gesamtorganismus sowie die Unterbindung von Bewegungen und Muskelrelaxation im Vordergrund (3). Heute soll nicht nur der physische, sondern auch der psychische Schmerz unterdrückt sein; deswegen soll in der Narkose auch das Angstempfinden, das Bewusstsein und das Gedächtnis ausgeschaltet sein. Inzwischen kommen aber noch andere, nicht von allen geteilte Erwartungen hinzu, nicht nur wenn an das aktuelle Stichwort "intraope-

native Wachheit" gedacht wird. Schlägt man ein beliebiges Lehrbuch der Anästhesie auf, so fällt auf, dass es kein einheitliches, sondern viele Ziele gibt, die in der Narkose erreicht werden sollen, je nachdem, welche chirurgischen Eingriffe durchgeführt werden.

**Narkoseverfahren:** Eine Vielzahl von Anästhesieverfahren ist im Laufe der Zeit entwickelt und für die verschiedenen klinischen Zielvorgaben optimiert worden. Inzwischen ist der MAC-Begriff Standard und die kontrollierte Gabe des Inhalationsanästhetikums über einen kalibrierten Verdampfer Routine geworden. Zu Zeiten Overtons war dies aus technischen Gründen noch undenkbar, obwohl er die Bedeutung eines solchen Vorgehens schon sehr klar erkannt hatte (ibd. S. 23): *“Der Umstand, dass Versuche über die Narkose mit solchen Luftgemischen, die eine bestimmte und constant bleibende Quantität des Narcoticums in einem bekannten Volumen des Luftgemisches enthalten, besonderer ziemlich complicirter Apparate bedürfen ..., verschuldet es, dass bis jetzt derartige Versuche erst mit sehr wenigen narkotischen Verbindungen angestellt worden sind und dass dieses Verfahren der Anästhesirung in der praktischen Chirurgie so wenig Eingang gefunden hat, obgleich seine Vorzüge sonst unbestreitbar sind.”*

Inzwischen werden kaum noch Mononarkosen durchgeführt. Sie sind durch Verfahren der balancierten Anästhesie ersetzt worden, bei denen Kombinationen verschiedener Anästhetika und Anästhetika-Adjuvantien gegeben werden. Bereits Overton hat die Vorteile eines solchen Vorgehens beschrieben, da er auch erkannt hatte, dass alle Anästhetika Nebenwirkungen haben (ibd. S. 71): *“Selbstverständlich ist Meyer sich bewusst, dass die Mehrzahl dieser in Fetten löslichen neutral reagierenden Verbindungen Nebenwirkungen ausüben. Diese Nebenwirkungen*

*können in gewissen Fällen (wie wir später sehen werden) so stark hervortreten, dass sie die narcotische Wirkung völlig verdecken, d.h. eigentlich zu den Hauptwirkungen werden”.* Im Folgenden nimmt Overton das Prinzip der balancierten Anästhesie vorweg (ibd. S. 71):

*“Nicht selten lassen sich dann aber die narcotischen Wirkungen der betreffenden Verbindungen darthun, indem man dieselben im Verein mit einem reinen wirkenden Narcoticum (z.B. Aethyläther, Chloroform etc.) anwendet. Die narcotischen Wirkungen jener Verbindungen addieren sich dann zu den narcotischen Wirkungen des Aethyläthers etc., während die übrigen Wirkungen in der niedrigeren Concentration, die dann zur Herbeiführung vollständiger Narkose genügen, mehr zurücktreten”. Dazu führt Overton näher aus (ibd. S. 142): “Es liegt in der That sehr nahe, die unerwünschten Nebenwirkungen eines Narcoticums theilweise aufzuheben oder, wenn dies nicht möglich ist, wenigstens die lästigen Nebenwirkungen dadurch zu vermindern oder unschädlich zu machen, dass man durch Anwendung kleinerer Dosen eines Narcoticums zunächst sowohl seine narcotische Wirkung wie seine Nebenwirkungen verkleinert, dann aber durch Hinzufügung eines zweiten Narcoticums mit etwas anderen Nebenwirkungen die Narkose zu einer vollständigen macht und die verschiedenen Nebenwirkungen der beiden Narcotica, aber in geschwächter Form, in Kauf nimmt. Mir scheint es sehr wahrscheinlich, dass die Narkose (Anästhesie) der Zukunft sich auf eine zweckmäßige Combination mehrerer Narcotica gründen wird.”*

Erstaunlich und problematisch ist in diesem Zusammenhang, dass es heute immer noch kaum Untersuchungen zu Wirkmechanismen der

Narkose gibt, die sich mit der gleichzeitigen Gabe einer Kombination mehrerer Anästhetika wie in den heute gebräuchlichen Anästhesieverfahren üblich beschäftigen. Sich auf die Untersuchung einer einzelnen Substanz zu beschränken, war eine akzeptable Vorgehensweise zur Zeit Overtons mit den damals üblichen Mononarkosen. Heute kann man mit einem solchen Ansatz zwar die Wirkmechanismen einzelner Anästhetika untersuchen, nicht aber eine Theorie der auf heute üblichen Anästhesieverfahren beruhenden Narkose begründen.

**Gesamtheit aller Narkosezustände:** Die dritte Bedeutung des Begriffes Narkose bezeichnet den durch das Narkoseverfahren hervorgerufenen Gesamtzustand des Patienten. Dieser Zustand ist dadurch charakterisiert, dass eine Vielzahl von Funktionen des Organismus durch die dabei verwendeten Pharmaka verändert wird. Diese Veränderungen beinhalten sowohl gewünschte Wirkungen als auch unerwünschte oder neutrale Nebenwirkungen. Welche dieser veränderten Funktionen tatsächlich essentiell für die Narkose sein soll, darüber besteht allerdings noch keine Einigung. Wie kann man die Mechanismen der Narkose ergründen, wenn diese bis heute noch nicht allgemein definiert ist? Gibt es vielleicht verschiedene Erklärungen für unterschiedliche Anästhesieverfahren?

**Modellsysteme:** Bereits wenige Jahre nach Entdeckung der Narkose hat man nach in-vivo- und in-vitro-Modellsystemen für die Narkose gesucht. Sehr bald wurden Tiere und deren Reflexe als Modelle für die Anästhesie verwendet; so wählte Overton (1) beispielsweise das Schwimmvermögen von Kaulquappen. Diesen Modellen liegt die Annahme zugrunde, dass die am Tier beobachteten Reaktionen Rückschlüsse auf den Zustand des Gehirns zulassen. Eger (4) führte in

diesem Zusammenhang für den Menschen das MAC-Konzept und die Reaktion auf einen Hautschnitt ein. Inzwischen hat sich die Reaktion auf einen Hautschnitt jedoch nicht als ein kortikal gesteuerter, sondern als ein Spinalreflex erwiesen und damit auch alle Tiermodelle in Frage gestellt (5-8). Andere die kortikale Komponente der Narkose beschreibenden Modelle basieren auf der Messung charakteristischer Veränderungen in der spontanen oder evozierten elektrischen Gehirnaktivität (9, 10) Die Gültigkeit und Anwendbarkeit dieser Modelle werden immer noch heftig und kontrovers diskutiert.

### Meyer-Overton-Korrelationen

Eine sehr große Zahl von zumeist kleinen organischen Molekülen ohne gemeinsame chemische oder physikalische Struktur (Abb. 1) hat narkotische oder anästhetische Wirkung (11-13). Da Anästhetika sich so sehr in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften unterscheiden können, scheint es unwahrscheinlich, dass sie ausschliesslich spezifisch nur mit sehr wenigen Rezeptoren interagieren. Trotzdem ist diesen Anästhetika etwas gemein. Seit 100 Jahren ist mit den Arbeiten von Meyer und Overton bekannt, dass die Wirkung der Anästhetika sehr gut mit ihrer Lipophilie korreliert (14).

Diese Meyer-Overton-Korrelation zeigt einen Zusammenhang zwischen einem Anästhetikum und seiner Wirkpotenz auf: Die wirksame Konzentration eines Anästhetikums in der Applikationsphase (Blut, Alveolarraum oder Elektrolyt in der Versuchskammer) ist umgekehrt proportional zu seinem Verteilungskoeffizienten (Partitionskoeffizient) zwischen einer lipophilen Wirkphase und der wässrigen oder gasförmigen Applikationsphase. Die doppellogarithmisch aufgetragene Meyer-Overton-Korrelation (Abb. 2) zeigt eine lineare Abhängigkeit der anästheti-

schen Wirksamkeit von dem Verteilungskoeffizienten des Anästhetikums. Anders ausgedrückt: Das Pro-

dukt aus der anästhetischen Wirkkonzentration in der Applikationsphase und dem Partitionskoeffizien-



ten ist eine Konstante. Die Konstante ist die Konzentration des Anästhetikums in der Wirkphase, bei der es seine Wirkung erreicht und sich im chemischen Gleichgewicht zwischen der Wirkphase und der Applikationsphase befindet. Wegen ihrer lipophilen Eigenschaften hat man sich diese Wirkphase auch als Membran vorgestellt. Diese Korrelation deutet aber nicht nur auf Membranen als einen entscheidenden molekularen Wirkort hin, sondern diese Wirkorte könnten sich auch in lipophilen Domänen von Proteinen befinden. Da lipophile Wechselwirkungen unspezifisch sind (15), ist anzunehmen, dass Anästhetika an vielen verschiedenen Stellen wirken. Inzwischen ist gezeigt worden, dass die Meyer-Overton-Korrelation nicht nur vielfach auf der molekularen Ebene, z.B. für Ionenkanäle, gilt, sondern sich auf den verschiedenen Ebenen der Integration im Zentralnervensystem immer wieder als gültig erweist.

### Theorie der Narkose von Meyer und Overton

**Zelluläre Theorie:** Meyer und Overton haben, wie anfangs bereits erwähnt, folgende Schlussfolgerungen aus der Existenz der Meyer-Overton-Korrelationen gezogen: *“Die Wirkung wird an denjenigen Zellen am ersten und stärksten hervortreten müssen, in deren chemischem Bau jene fettähnlichen Stoffe vorwalten und wohl besonders wesentliche Träger der Zellfunktion sind: in erster Linie also an den Nervenzellen.”* In einer der ersten Anästhesiehypothesen hatten Bibra und Harless bereits 1847 postuliert, dass das Lecithin und Cholesterin aus Ganglienzellen ausgelaut werden (ibid. S. 51). Statt von der Löslichkeit der Cholesterine, Lecithine etc. in gewissen Anästhetika auszugehen, haben Meyer und der Verfasser umgekehrt die Löslichkeit der indifferenten Narkotika in den cholesterin-lecithinartigen Verbindungen der Zelle zum Ausgangspunkt der Theo-

rie gewählt und die Annahme gemacht, dass die Narkose eine Folge der (eben durch diese Aufnahme fremder Verbindungen veranlassten) Modifikation jenes physikalischen Zustandes der lecithin- und cholesterinartigen Verbindungen ist, der in der normalen Zelle herrscht. Dazu Overton wörtlich: *“Sehr wahrscheinlich ist auch, dass die indifferenten Narcotica in erster Linie ihre Wirkung auf die cholesterin- und lecithinartigen Bestandtheile der Zellen ausüben - aber nicht in der von Bibra und Harless angenommenen Weise, sondern der Art, dass sie den physikalischen Zustand, in dem diese Bestandtheile sich unter normalen Verhältnissen in der Zelle befinden, verändern, ohne aber das Austreten dieser Bestandtheile aus den Zellen zu veranlassen”* (ibid. S. 53).

**Physikalische Theorie:** Overton hatte schon früh die unspezifische Wirkung der Anästhetika charakterisiert: *“Da in vielen Fällen leicht gezeigt werden kann, dass ein chemischer Eingriff in diese Verbindungen (Lecithine etc.) durch die indifferenten Narcotica nicht stattfindet und es sich also wirklich bloss um eine Aenderung des physikalischen Zustandes der Lecithine etc. handeln kann, so wird in erster Linie die Menge der aufgenommenen fremden Verbindung (Narcoticum) für die Stärke der Wirkung massgebend sein, obgleich es keineswegs ausgeschlossen erscheint, dass der qualitativen Natur der Verbindung eine gewisse Bedeutung zukommt. Man kann auch darüber im Zweifel sein, ob es hauptsächlich auf die Zahl der Moleküle der Narcotica, welche von einer gegebenen Menge der Gehirn-Lipide (so mögen die lecithin-cholesterinartigen Bestandtheile der Zellen der Kürze wegen bezeichnet werden) aufgenommen wird, oder mehr auf das Volumen des aufgenommenen Narcoticums ankommt. In beiden Fällen wird aber die Stärke des Narcoticums in erster Linie von dem Theilungscoeffizienten des*

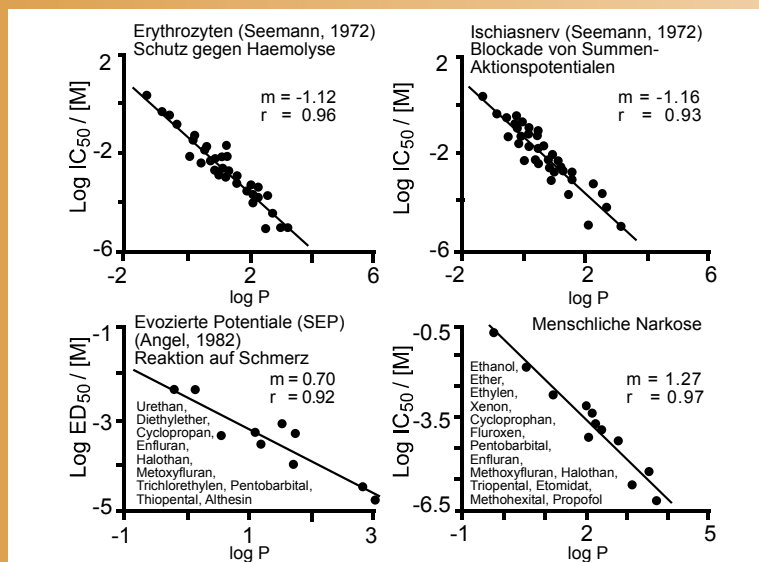


Abb. 2. Die Meyer-Overton-Korrelation gilt nicht nur für die Narkose, sondern sie scheint auch für die Wirkungen von Anästhetika auf allen Ebenen der Integration des Zentralnervensystems zu gelten, bis hinunter zur molekularen Ebene.

*Narcoticums zwischen Wasser einerseits, den Gehirn-Lipoiden andererseits abhängen. Diese Folgerung der Theorie ist dem Experiment zugänglich und hat sich sowohl in Meyer's wie in meinen Versuchen in so ausgedehntem Maasse bestätigt, dass die Theorie einen sehr hohen Grad von Wahrscheinlichkeit erhält*" (ibd. S. 54).

**Unitaritätsprinzip:** Overton ging davon aus, dass die Mechanismen der chirurgischen Narkose und die Mechanismen der narkotischen Wirkungen auf zellulärer Ebene die gleichen sind. In diesem Sinn ist er ein Verfechter der Unitaritätshypothese, die besagt, dass alle Anästhetika im wesentlichen gleich wirken: *"Es ist ferner im höchsten Grade wahrscheinlich, dass der Mechanismus z.B. der Aether- oder Chloroformnarkose bei Ganglienzellen, Flimmerzellen und Pflanzenzellen im Wesentlichen der gleiche bleibt"* (ibd. S. 51). Er führt dazu näher erklärend aus: *"Die Gehirn-Lipoide, die vielleicht noch besser als die Plasma-Lipoide zu bezeichnen wären, bilden dagegen einen integrierenden Bestandtheil des Protoplasmas aller pflanzlichen und thierischen Zellen und dürften an Bedeutung für das Leben der Zellen einzig den Zellenproteinen nachstehen. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass dieselben für den physikalischen Zustand des Protoplasmas ebenso oder noch mehr bestimmend sind als selbst die Zellenproteine. Die physikalische Zustandsänderung, welche die Gehirn-Lipoide durch die Aufnahme fremder Verbindungen erleiden, ist ferner, gleichgültig wie diese Aenderung in das normale Lebensgetriebe der Zellen eingreift, der gemeinsame Ausgangspunkt für eine der Hauptwirkungen von mehr als der Hälfte aller organischen Verbindungen, denn die grosse Mehrzahl der organischen Verbindungen wirkt in erster Linie als indifferente Narcotica"* (ibd. S. 177).

### Denkanstöße für zukünftige Forschung

**Anästhesie ein schlafähnlicher Zustand?** Overton sagte sehr wenig darüber aus, wie es von der zellulären Wirkung der Anästhetika zur Narkose im Gesamtorganismus kommt. Sehr viele Ebenen der Integration liegen zwischen diesen beiden Polen des Zentralnervensystems (Abb. 3), die leider noch zum grossen Teil unerforscht sind. In dieser Haltung ist Overton leider immer noch sehr modern. Aber einige über die zelluläre Ebene hinausgehende Gedanken äusserte er doch, wenn er zum Beispiel sagte: *"Die Erscheinungen der künstlichen Narko-*

*se haben so grosse Aehnlichkeit mit denjenigen des natürlichen Schlafes, dass man ganz unwillkürlich zu der Frage gedrängt wird, ob nicht der natürliche Schlaf durch eine von dem Organismus selbst producirte, narcotisch wirkende Substanz verursacht sein dürfte"* (ibd. S. 144f) und weiter: *"...stellt der Schlaf gewissermassen nur eine Vorstufe der vollständigen Narkose dar, indem die meisten Reflexe noch erhalten sind"* (ibd. S. 180). Aber seine weiteren Versuche, Parallelen zum Schlaf zu ziehen, von dessen Mechanismen noch viel weniger bekannt war als heute, bringen ihn nicht weiter, und er verlässt diesen Erklärungsversuch bald.

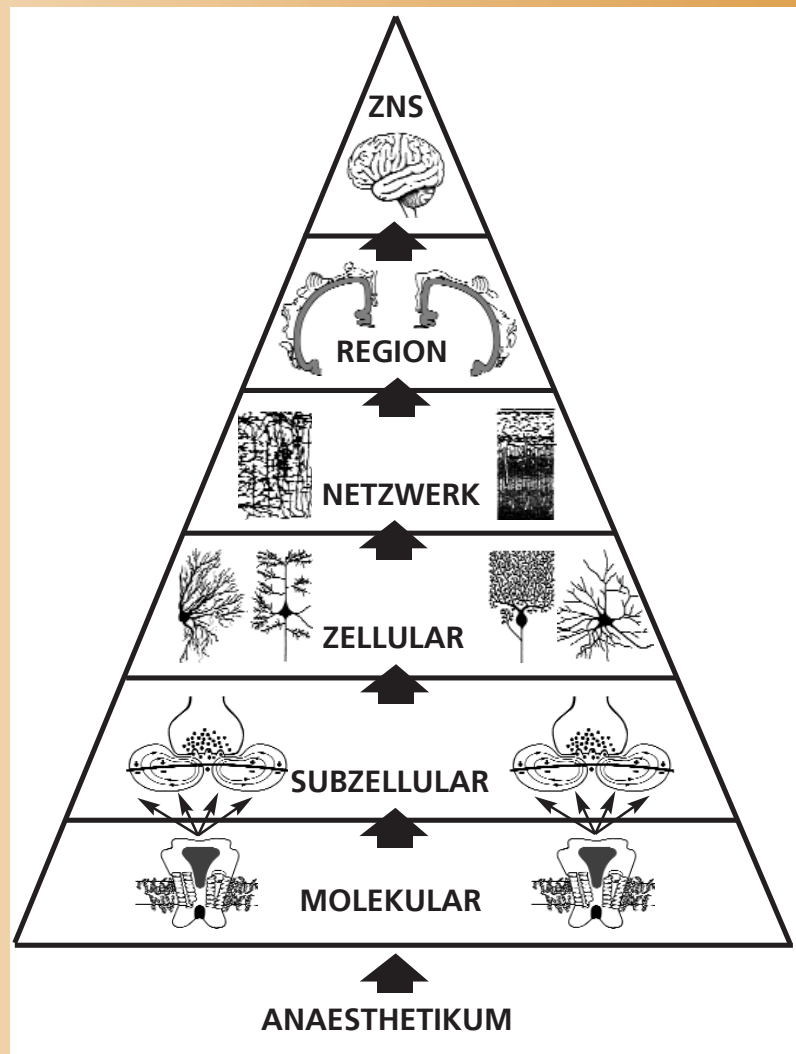


Abb. 3. Hierarchie der Integration der anästhetischen Wirkungen in den verschiedenen Ebenen des Zentralnervensystems.

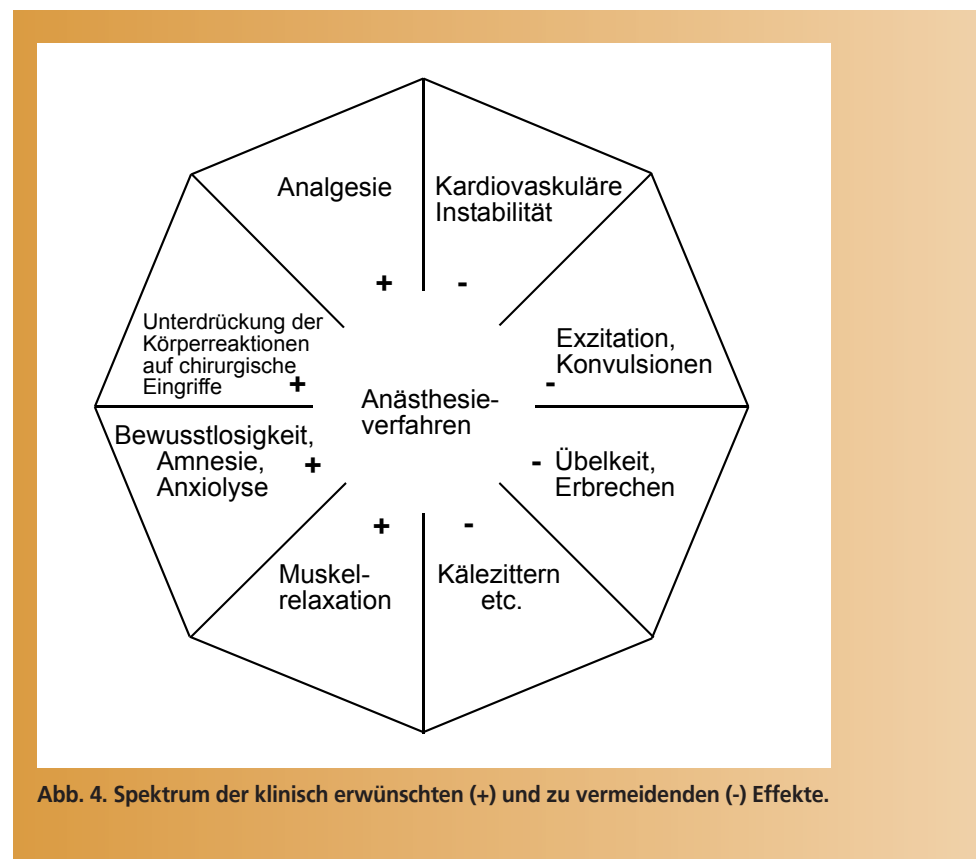
**Endogene, anästhetisch wirkende Substanzen:** Allerdings erwähnte Overton in diesem Zusammenhang eine Beobachtung, die sich so interpretieren lässt, dass er als einer der ersten die Möglichkeit angesprochen hat, dass Anästhetika die Wirkung von körpereigenen endogenen Substanzen nachahmen. Dazu gehört zuerst die Erkenntnis: *“Es ist schon seit sehr langer Zeit bekannt, dass die Kohlensäure als locales Anaestheticum dienen kann. Im Jahre 1858 zeigte dann Ch. Ozanam, dass dieselbe auch ein allgemeines Anaestheticum ist”* (ibd. S. 144). Narkose durch Anästhetika könnte dann ähnlich entstehen, wie dies für die Schlaf erzeugende Wirkung von Kohlensäure postuliert wurde: *“Wenn ich mich nicht irre, hat zuerst Dubois für einen speziellen Fall des natürlichen Schlafes, nämlich den Winterschlaf der Murmelthiere, die Vermuthung ausgesprochen, dass dieser Schlaf durch eine Zurückhaltung der Kohlensäure in dem Blute bedingt wird”* (ibd. S. 145). Dazu weiter: *“... wohl aber scheint mir die Möglichkeit zu bestehen, dass eine solche Anhäufung von Kohlensäure eine gewisse Rolle bei dem Eintreten und bei der Erhaltung des Schlafes spielt”* (ibd. S. 146). Dass er diesen Gedanken konsequent weiter verfolgt hat, zeigt seine folgende Überlegung: *“Wenn man der Kohlensäure bei dem Zustandekommen des natürlichen Schlafes eine grössere Bedeutung zuschreiben will, so scheint es mir, das dies nur in der Form geschehen kann, dass man die vorläufige (noch durch Versuch zu verificirende) Annahme macht, dass sich die Kohlensäure (in Folge der verlangsamten cerebralen Circulation) in den Blutcapillaren und den Ganglienzellen des Vorderhirns anhäuft, ohne dass eine solche Anhäufung in den übrigen Theilen des Körpers stattfindet”* (ibd. S. 145). Erst heute haben wir die Methoden, eine solche lokale Konzentrationserhöhung in-vivo messen zu können. Vielleicht wäre es heute

ein lohnenswerter Versuch, dieser von Overton diskutierten Hypothese experimentell nachzugehen.

**Speziesabhängige und gewebe-spezifische Wirkungen von Anästhetika:** Obwohl Overton davon ausging, dass die Mechanismen der chirurgischen Narkose und die Mechanismen der narkotischen Wirkungen auf zellulärer Ebene die gleichen sind, hat er nicht übersehen, dass: *“Bei dieser Gleichheit der zur Narkose erforderlichen Concentration des Aethers in dem Blutplasma der Säugethiere, Vögel, Amphibien, Insecten und Entomostraken muss noch einmal mit allem Nachdruck betont werden, dass dies nicht für alle Thierklassen gilt. Bei verschiedenen Gruppen der Würmer ist eine mindestens doppelt so hohe Concentration des Aethers zur Narkose erforderlich, bei einigen noch höhere Concentrationen. Bei den Protozoen und Pflanzen sind etwa 6mal höhere Concentrationen des Aethers zur Narkose erforderlich als bei den Kaulquappen”* (ibd. S. 91).

Weiter sagt Overton dazu: *“Ebenso geht aus den Untersuchungen mit Gewissheit hervor, dass die Stärke der Narcotica in erster Linie durch ihre relativen Löslichkeiten in Wasser und den Gehirn-Lipoiden bestimmt wird, obgleich es zur Zeit nicht berechtigt wäre, den Satz auszusprechen, dass alle indifferenten Narcotica den gleichen Grad von Narkose provocieren, wenn sie sich in gleichen molecularen Concentrationen in den Gehirn-Lipoiden angesammelt haben”* (ibd. S176).

Overton sprach hier nicht so klar an, dass sich die Wirkmechanismen der chirurgischen Narkose und die anästhetischen Wirkmechanismen auf Körperreflexe oder auf Körperzellen doch unterscheiden können und dass die chirurgische Narkose aus einer ganzen Anzahl von Einzelwirkungen besteht (Abb. 4). Overton stellte bereits für Substanzen, die wir heute zumeist den intravenösen Anästhetika zuordnen würden, fest:



*“Die oft sehr verschiedene Intensität der Wirkungen der basischen Verbindungen bei näher verwandten Organismen oder bei solchen, die wenigstens zu demselben Typus gehören, ist nicht leicht zu erklären” (ibd. S. 174) und “...und man scheint zu der Annahme gezwungen zu sein, dass die Zellenproteine in histologisch und physiologisch einander entsprechenden Gewebelementen bei verschiedenen Thierarten etwas differieren” (ibd. S. 174f).*

**Unterschiedliche Wirkmechanismen:** Overton erkannte ebenfalls, dass sich Anästhetika in den Spektren ihrer Wirkungen und Nebenwirkungen unterscheiden: *“Bekanntlich wirken zwei indifferente Narcotica kaum jemals einander vollkommen gleich, indem namentlich die verschiedenen nervösen Apparate in etwas anderer Reihenfolge der Narkose erliegen. Vielfach sind die Differenzen in der Wirkung der verschiedenen Narcotica zweifellos Nebenwirkungen zuzuschreiben ...” (ibd. S. 181).*

Ganz klar sprach Overton die Beobachtung aus, dass es unterschiedliche Wirkmechanismen gibt und geben kann: *“Diese Gleichförmigkeit in der Wirkung der indifferenten Narcotica gegenüber der stark variablen Wirkung der basischen Narcotica spricht schon entschieden dafür, dass der Wirkungsmechanismus dieser beiden Classen von Verbindungen ein ungleicher ist” (ibd. S. 11f).* Wenn man diese Unterschiede auch auf verschiedene Gewebe, Zellen und Reflexe im selben Tier oder im Menschen verallgemeinert, hat man die moderne Sichtweise erreicht.

### Was ist geblieben?

**Meyer-Overton-Korrelation:** In dem Vorwort zu seinem Buch fasste Overton (ibd. S. III) seine Ziele zusammen: *“Diese Beobachtungen und die dadurch angeregten Versuche haben es möglich gemacht, soweit zunächst die indifferenten Verbindungen in Betracht kommen, einmal diejenigen Eigenschaften einer Verbindung zu präzisieren, welche dieselbe überhaupt zu einem Narcoticum stemmeln, dann auch die relative Stärke der einzelnen Narcotica aus gewissen physikalischen Eigenschaften derselben wenigstens annähernd vorauszusagen”.* Inzwischen ist die Gültigkeit der Meyer-Overton-Korrelation nicht nur auf der molekularen Ebene für viele Ionenkanäle nachgewiesen worden, sondern auch für viele vernetzte Prozesse. Die Erklärungen zu den Wirkmechanismen der chirurgischen Narkose sind kaum noch aktuell, obwohl Overton, wie an verschiedenen Beispielen gezeigt, hier auch für uns heute noch gültige und verfolgenswerte Denkanstöße gegeben hat.

**Erkenntnisse zu Wirkprinzipien:** Gültig geblieben sind ebenfalls viele Beobachtungen zu Wirkungen von Anästhetika. Einige wurden in diesem Beitrag bereits angesprochen. Andere sind ebenfalls verblüffend aktuell. Kurz seien hier noch weitere Beispiele gebracht, die auch zeigen sollen, dass sich eine Lektüre des Buches von Overton auch heute noch sehr lohnt und dem modernen Forscher wertvolle Denkanstöße bringen kann. Beispielsweise erkannte Overton die Additivität von Anästhetika und nutzte diese aus, um die anästhetische

Potenz schwer löslicher Substanzen zu bestimmen (ibd. S. 7). Er teilte die Anästhetika in zwei Klassen ein, die wir heute als Inhalationsanästhetika und intravenöse Anästhetika unterscheiden (ibd. S. 10). Er beschrieb, dass die Wirkung eines Anästhetikums durch viele Faktoren moduliert wird, z.B. Natur der betreffenden Gehirnzellen (Tierspezies, Entwicklungsstadium der Gehirnzellen), Temperatur, Natur des Narkotikums, Menge (Konzentration) des Narkotikums (ibd. S. 12), und dass von zwei chemisch sehr nahe verwandten Verbindungen die eine vorwiegend narkotisch, die andere vorwiegend krampflegend wirken kann (ibd. S.182).

**Schlüssel zu einer umfassenden Narkosetheorie?** Obwohl Overton den geregelten, progressiven Verlust von physiologischen Funktionen erkannte und beschrieb (ibd S. 21), zog er daraus keine unmittelbaren konkreten Schlussfolgerungen:

*“Sieht man von der anfänglichen Aufregung ab, so folgen bei steigender Concentration des Chloroforms in dem Blutplasma folgende Stadien der Narkose:*

- 1. Abnahme und Aufhebung der Schmerzempfindungen bei theilweiser Erhaltung der Intelligenz, der tactilen Empfindungen und der Reflexe.*
- 2. Aufhebung der Tastempfindung und der Reflexe und zwar zuletzt des Coniunctivreflexes.*
- 3. Vollständige Erschlaffung der Musculatur, die bald, wenn die Concentration des Chloroforms im Blute noch etwas steigt, von dem Stillstand der Athmungsbewegungen und des Herzens gefolgt wird.”*

---

Vielleicht liegt der Schlüssel einer allgemein gültigen Narkosetheorie doch darin, diesen geregelten Ablauf von Funktionsverlusten in der Narkose mit der ubiquitär gültigen Meyer-Overton-Korrelation in Zusammenhang zu bringen. Vielleicht ist Overton doch aktueller, als es der heutige Zeitgeist wahrhaben möchte?

---

## Literatur

- 1 Overton E (1901) Studien über die Narkose. Verlag Gustav Fischer, Jena
- 2 Meyer H (1899) Zur Theorie der Alkoholnarkose. Arch Exp Pathol Pharmacol 42: 109-118
- 3 Duncum BM (1994) The development of anaesthesia. Royal Society of Medicine Press. London
- 4 Eger EI, Saidman LJ, Brandstater B (1965) Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. Anesthesiology 26: 756-763
- 5 Rampil IJ, Mason P, Singh H (1993) Anesthetic potency (MAC) is independent of forebrain structures in the rat. Anesthesiology 78: 707-712
- 6 Rampil IJ (1994) Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. Anesthesiology 80: 606-610
- 7 Antognini JF, Schwartz K (1993) Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. Anesthesiology 79: 1244-1249
- 8 Borges M, Antognini JF (1994) Does the brain influence somatic responses to noxious stimuli during isoflurane anesthesia? Anesthesiology 81: 1511-1515
- 9 Stoeckel H, ed (1985) Quantitation, modelling and control in anaesthesia. Thieme, Stuttgart New York
- 10 Schulte am Esch J, Kochs E (1994) Central nervous system monitoring in anesthesia and intensive care. Springer, Berlin Heidelberg New York
- 11 Elliott JR, Haydon DA (1989) The actions of neutral anaesthetics on ionconductances of nerve membranes. Biochim Biophys Acta 988: 257-286
- 12 Richards CD (1980) The mechanisms of general anaesthesia. In: Norman J, Whitwam JG (eds) Topical reviews in anaesthesia. John Wright and Sons, Bristol, pp 1-84
- 13 Seeman P (1972) The membrane action of anesthetics and tranquilizers. Pharmacol Rev 24: 583-655
- 14 Meyer KH (1937) Contributions to the theory of narcosis. Trans Faraday Soc 33: 1062-1068
- 15 Tanford C (1980) The hydrophobic effect: formation of micelles and biological membranes, 2nd edn. Wiley-Interscience, New York

# Eine neue Pharmakologie für Benzodiazepine

Uwe Rudolph  
Florence Crestani  
Karin Löw  
Ruth Keist  
Hanns Möhler

## Einführung

Die vielfältigen Funktionen des Gehirns setzen ein Gleichgewicht zwischen erregender und hemmender Neurotransmission voraus. Die Verstärkung der neuronalen Hemmung durch  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA =  $\gamma$ -aminobutyric acid) ist eine der wichtigsten Strategien bei der Behandlung von Angsterkrankungen, Schlafstörungen und Krampfleiden.

GABA wird in den Nervenendigungen vieler Zellen des zentralen Nervensystems aus Glutamat gebildet (Abb. 1). Es wird dort in Vesikel verpackt. Nach Eintreffen eines Aktionspotentials, das heisst eines elektrischen Impulses an der präsynaptischen Nervenendigung verschmilzt die Vesikelmembran mit der Plasmamembran, und GABA wird in den synaptischen Spalt freigesetzt. Für GABA sind zwei Klassen von Rezeptoren bekannt: GABA<sub>A</sub>- und GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren. GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren sind Ionenkanäle in der Plasmamembran der postsynaptischen, d.h. nachgeschalteten Nervenzelle, durch die negativ geladene Chloridionen in die Nervenzelle fließen. Es kommt zu einer Hyperpolarisierung und damit zu einer Hemmung der Aktivität dieser Nervenzelle. GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren, die sowohl auf der prä- als auch auf der postsynaptischen Plasmamembran vorkommen, sind selber keine Ionenkanäle,

beeinflussen aber über G-Proteine die Aktivität z.B. von Kalzium- und Kaliumkanälen.

Benzodiazepine und Barbiturate verstärken die Wirkung von GABA auf GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren. Dies ist die Grundlage der Pharmakotherapie verschiedener Erkrankungen, vor allem Angsterkrankungen, Schlaf-

störungen und Epilepsien. Benzodiazepine werden in der Anästhesie meist als Prämedikation verwendet, während einige Barbiturate (z.B. Thiopental = Pentothal<sup>®</sup>) selbst anästhetische Wirkungen haben. Allgemeinanästhetika wie z.B. Isofluran (Forene<sup>®</sup>) und Propofol (Ansiven<sup>®</sup>, Disoprivan<sup>®</sup>) greifen ebenfalls am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor an (1).

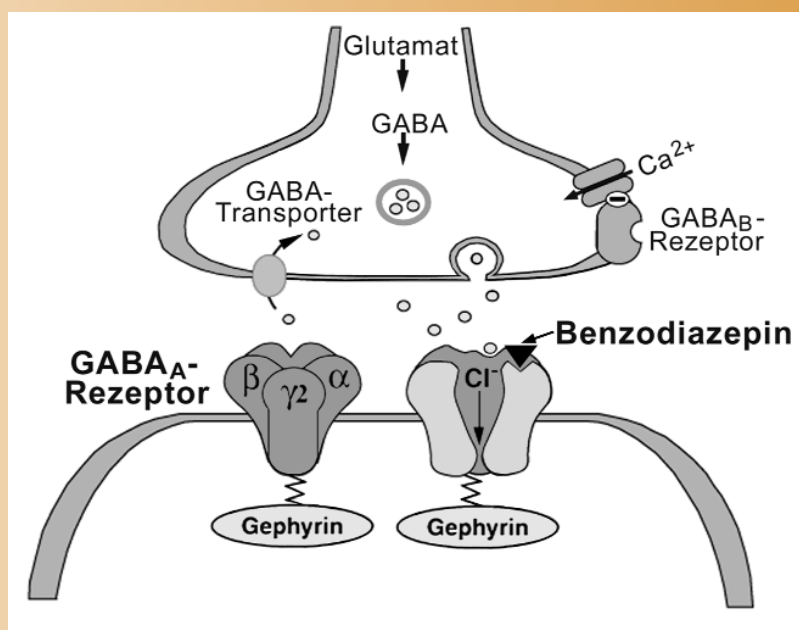


Abb. 1. GABAerge Synapse. Schema einer GABAergen Synapse und der wichtigsten Elementen der Signaltransduktion. In der präsynaptischen Nervenendigung wird GABA gebildet und gespeichert, das in den synaptischen Spalt zwischen dem präsynaptischen Neuron und dem postsynaptischen Neuron freigesetzt wird. GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren im Gehirn sind postsynaptisch lokalisierte pentamerische Liganden-gesteuerte Ionenkanäle, die aus verschiedenen Typen von Untereinheiten zusammengesetzt werden. Auf der zytosolischen Seite sind sie indirekt mit dem Ankerprotein Gephyrin verbunden.

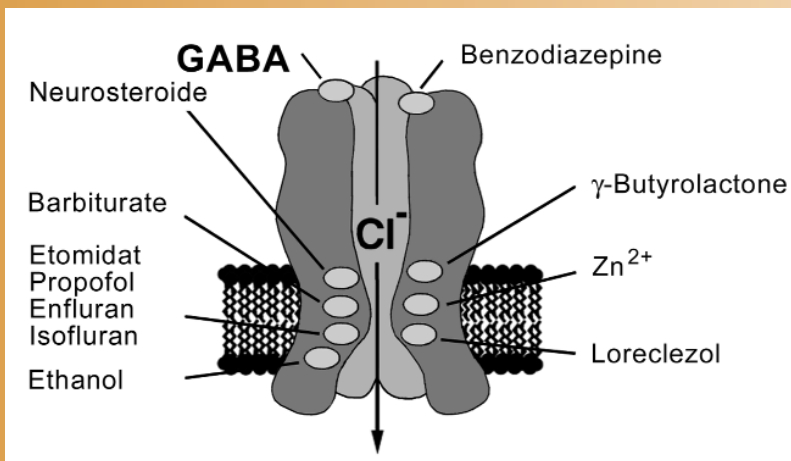


Abb. 2. Modell eines GABA<sub>A</sub>-Rezeptorkomplexes und seiner Bindungsstellen. Zusätzlich zur Bindungsstelle für den physiologischen Neurotransmitter GABA haben GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren modulatorische Bindungsstellen für Benzodiazepine, Barbiturate, Neurosteroide, γ-Butyrolactone, Zn<sup>2+</sup>, Loreclezol, Äthanol und auch für Allgemeinanästhetika wie Etomidat, Propofol, Isofluran und Enfluran. Die Positionierung und Grösse der Bindungsstellen ist arbiträr.

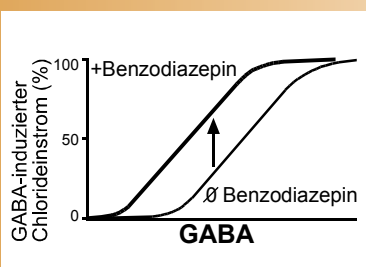


Abb. 3. Benzodiazepin-induzierte Potenzierung der GABA-Wirkung. Die Dosis-Wirkungs-Kurve für GABA ist in Anwesenheit eines Benzodiazepins wie Diazepam nach links verschoben. Der durch eine submaximale Konzentration von GABA induzierte Chlorideinstrom wird durch Benzodiazepine vergrößert (siehe Pfeil). Benzodiazepine können ihre Wirkung nur in Gegenwart von GABA entfalten. Die Wirkung einer hohen GABA-Konzentration kann durch Benzodiazepine nicht erhöht werden. Diese aktivitätsabhängige und selbstlimitierende Modulation des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors ist die Grundlage für die therapeutischen Wirkungen der Benzodiazepine.

GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren bestehen aus fünf Untereinheiten, die eine zentrale Pore mit Selektivität für Chloridionen bilden (Abb. 2). Es sind zur Zeit sieben verschiedene Klassen von Untereinheiten mit zumeist mehreren Varianten bekannt. (α1-6, β1-3, γ1-3, ρ1-3, δ, ε, θ). Die meisten GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren sind aus α-, β- und γ-Untereinheiten zusammengesetzt (2, 3). GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren, welche die α1-, α2-, α3- und α5-Untereinheiten besitzen und im Folgenden α1-, α2-, α3- und α5-GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren genannt werden, können durch Benzodiazepine wie Diazepam (Valium<sup>®</sup>) moduliert werden (Abb. 3), im Gegensatz zu GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren, welche die α4- oder die α6-Untereinheit besitzen (4). Über 90 % aller GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren sind Diazepam-empfindlich (5). Unter diesen sind Rezeptoren, welche die α1-Untereinheit enthalten, am häufigsten (ca. 50-60 %). Diazepam wird in der Medizin wegen seiner angstdämpfenden, sedativen, hypnotischen, antiepileptischen und muskelentspannenden Wirkungen verwendet. Mögliche unerwünschte Wirkungen sind Störungen des Gedächtnisses, Störungen der

motorischen Koordination und die Verstärkung der sedierenden Wirkungen von Alkohol. Ebenso sind die Entwicklung von Toleranz und Abhängigkeit zu beachten. Die Tatsache, dass Benzodiazepine derart vielfältige Wirkungen haben, führt in der medizinischen Praxis nicht ganz unerwartet zu Problemen. Obwohl die angstdämpfende Wirkung schon bei kleineren Dosen auftritt als die sedative Wirkung, ist die sedative Wirkung bei der Behandlung von Angsterkrankungen oftmals störend. Es wäre deshalb wünschenswert, angstdämpfende Medikamente zu entwickeln, die keine sedativen Nebenwirkungen mehr haben. Eine rationale Entwicklung eines solchen Medikamentes setzt die Kenntnis der Bedeutung der einzelnen Rezeptorsubtypen voraus. Man kann sich Benzodiazepine wie Diazepam als "Schlüssel" vorstellen, die im Gehirn auf vier verschiedene "Schlösser" passen, eben die α1-, α2-, α3- und α5-GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren. Es war bis vor kurzem jedoch nicht bekannt, welche "Schlösser", d.h. welche GABA<sub>A</sub>-Rezeptorsubtypen für einzelne Wirkkomponenten der Benzodiazepine verantwortlich sind.

Um die Bedeutung einzelner Rezeptorsubtypen für das pharmakologische Spektrum von Benzodiazepinen aufzuklären, gibt es grundsätzlich zwei verschiedene Möglichkeiten:

1) Entwicklung von Liganden, die für einzelne GABA<sub>A</sub>-Rezeptorsubtypen spezifisch sind, also gewissermaßen von "Schlüsseln", die auf nur je eines der vier "Schlösser" passen. Die Wirkung dieser Subtyp-spezifischen Liganden erlaubt dann Rückschlüsse auf die pharmakologische Funktion des jeweiligen Rezeptorsubtyps.

2) Die Entwicklung von genetisch veränderten Mäusen, bei denen einzelne Rezeptorsubtypen fehlen oder für Benzodiazepine unempfindlich sind. Die in diesen Tieren noch vorhandenen Benzodiazepinwirkungen sind dann den intakten Rezeptoren zuzuschrei-

ben, die fehlenden Benzodiazepinwirkungen den ausgeschalteten oder anderweitig veränderten Rezeptoren.

Strategie 1, die Entwicklung Subtyp-spezifischer Liganden zum Zwecke der Aufklärung der pharmakologischen Bedeutung von Rezeptorsubtypen, hat den Nachteil, dass, wenn es wie im vorliegenden Fall mehrere nahe verwandte Rezeptorsubtypen gibt, die Spezifität der Liganden meist nicht absolut ist. Dies kann zu Fehlzuordnungen führen. Wenn ein Ligand z.B. zu 90% selektiv für einen Rezeptorsubtyp ist, kann die beobachtete Wirkung durchaus auch auf der scheinbar geringfügigen Aktivierung eines anderen Rezeptorsubtyps beruhen.

In Strategie 2 wird klassischerweise das Gen für eine essentielle Untereinheit des Rezeptors, in unserem Falle der  $\alpha 1$ -,  $\alpha 2$ -,  $\alpha 3$ - oder  $\alpha 5$ -Untereinheit des  $GABA_A$ -Rezeptors funktionell komplett inaktiviert ("gene knockout"), so dass der Rezeptorsubtyp, der normalerweise die ausgeschaltete Untereinheit enthält, nicht mehr gebildet werden kann. Der Nachteil bei dieser Vorgehensweise liegt darin, dass es zur Bildung von atypischen Rezeptoren kommen und der Organismus Kompensationsmassnahmen treffen kann, um das Fehlen eines einzelnen Rezeptorsubtyps zu kompensieren. Dies kann zu einer Hochregulierung anderer  $GABA_A$ -Rezeptorsubtypen führen oder auch zu Anpassungen in weiteren, nicht verwandten neuronalen Systemen. Um diese potentiellen Probleme zu umgehen, haben wir uns entschlossen, eine neuartige Strategie zu entwickeln, die auf die Beobachtung zurückgeht, dass der Austausch der Aminosäure Histidin (H) gegen die Aminosäure Arginin (R) in Position 101 der  $\alpha 1$ -Untereinheit dazu führt, dass rekombinant in Bindegewebszellen hergestellte  $\alpha 1, \beta 2, \gamma 2$ - $GABA_A$ -Rezeptoren unempfindlich gegenüber Diazepam werden (6). Wir haben daraufhin gefunden, dass Histidin-zu-Arginin-Mutationen in analogen Positionen der  $\alpha 2$ -,  $\alpha 3$ - oder  $\alpha 5$ -Unterein-

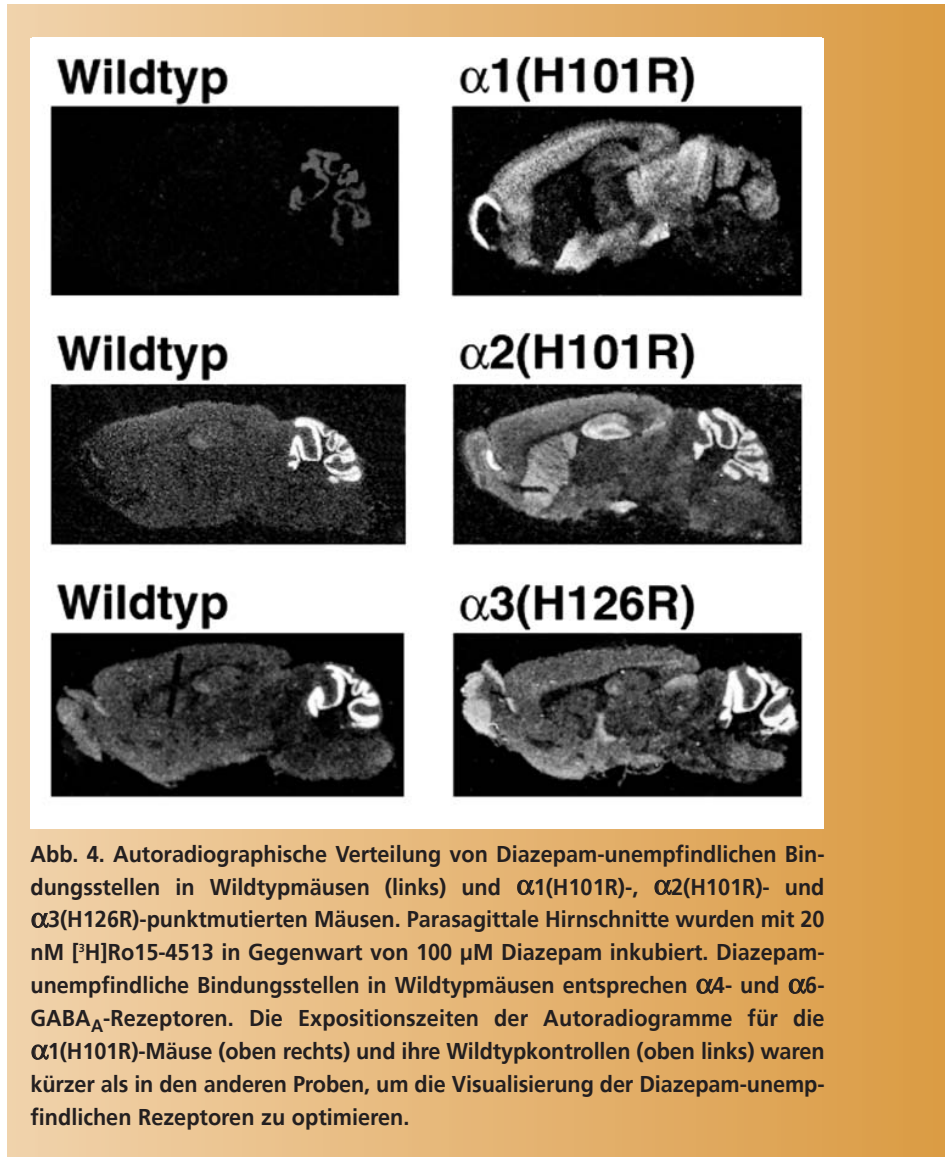


Abb. 4. Autoradiographische Verteilung von Diazepam-unempfindlichen Bindungsstellen in Wildtypmäusen (links) und  $\alpha 1(H101R)$ -,  $\alpha 2(H101R)$ - und  $\alpha 3(H126R)$ -punktmutierten Mäusen. Parasagittale Hirnschnitte wurden mit 20 nM [ $^3H$ ]Ro15-4513 in Gegenwart von 100  $\mu M$  Diazepam inkubiert. Diazepam-unempfindliche Bindungsstellen in Wildtypmäusen entsprechen  $\alpha 4$ - und  $\alpha 6$ - $GABA_A$ -Rezeptoren. Die Expositionszeiten der Autoradiogramme für die  $\alpha 1(H101R)$ -Mäuse (oben rechts) und ihre Wildtypkontrollen (oben links) waren kürzer als in den anderen Proben, um die Visualisierung der Diazepam-unempfindlichen Rezeptoren zu optimieren.

heit des  $GABA_A$ -Rezeptors die entsprechenden Rezeptoren ebenfalls unempfindlich gegenüber Diazepam machen (7). Mit Histidin-zu-Arginin-Mutationen in den genannten  $\alpha$ -Untereinheiten lässt sich also die Diazepamwirkung an einzelnen definierten  $GABA_A$ -Rezeptorsubtypen ausschalten. Interessanterweise bleibt dabei die Wirkung des physiologischen Neurotransmitters GABA auf die mutanten Rezeptoren erhalten, ebenso die Modulation durch andere Pharmaka, die ebenfalls am  $GABA_A$ -Rezeptor angreifen (z.B. Barbiturate). Wir haben nun die Gene für die  $\alpha$ -Untereinheiten  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  und  $\alpha 3$  in embryonalen Stammzellen der Maus dergestalt modifiziert, dass nach Einführung dieser embryono-

nalen Stammzellen in die Keimbahn der Maus die entsprechenden  $\alpha$ -Untereinheiten die zuvor im Zellkultursystem untersuchten Histidin-zu-Arginin-Mutationen enthalten. Auf diese Weise erhielten wir drei Mauslinien:  $\alpha 1(H101R)$ ,  $\alpha 2(H101R)$  und  $\alpha 3(H126R)$  (8, 9). In diesen drei Mauslinien konnten wir zeigen, dass dort  $GABA_A$ -Rezeptoren mit den mutanten  $\alpha$ -Untereinheiten vorhanden sind und dass das normale Expressionsmuster von  $GABA_A$ -Rezeptoren nicht verändert ist. Studien mit dem Radioliganden [ $^3H$ ]Ro15-4513 bestätigten, dass die Rezeptoren, welche die mutierten  $\alpha$ -Untereinheiten enthielten, unempfindlich für Diazepam geworden waren (Abb. 4).

### **Sedation, Gedächtnisstörungen und antiepileptische Aktivität von Diazepam werden von $\alpha 1$ -GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren vermittelt**

Die sedative Wirkung von Diazepam wird von den  $\alpha 1$ -GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren vermittelt (8, 10). Diese Schlussfolgerung basiert auf der Beobachtung, dass Diazepam die horizontale motorische Aktivität in den  $\alpha 1$ (H101R)-Mäusen - im Gegensatz zu Wildtypmäusen - nicht beeinträchtigt (8). Neurosteroid, die ebenfalls am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor, aber an einer anderen Bindungsstelle als die Benzodiazepine angreifen, reduzierten die motorische Aktivität sowohl in Wildtyp- als auch  $\alpha 1$ (H10R)-Mäusen, was zeigt, dass in  $\alpha 1$ (H10R)-Mäusen die motorische Aktivität weiterhin pharmakologisch vermindert werden kann. Ferner war die sedative Wirkung von Diazepam in  $\alpha 2$ (H101R)-Mäusen und in  $\alpha 3$ (H126R)-Mäusen nicht beeinträchtigt (9).

Die anterograde Amnesie (eine Gedächtnisstörung, die sich auf Ereignisse bezieht, die sich nach der Einnahme von Diazepam ereignet haben und im passiven Vermeidungstest bestimmt wurde) fehlte ebenfalls in den  $\alpha 1$ (H101R)-Mäusen (8). Die Spezifität dieses Effekts wurde durch die Beobachtung unterstrichen, dass Scopolamin, ein Antagonist an muskarinartigen cholinergen Rezeptoren, auch in den  $\alpha 1$ (H101R)-Mäusen anterograd amnestisch wirksam ist (8). Die anterograd amnestische Wirkung von Diazepam ist also ebenfalls von den  $\alpha 1$ -GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren vermittelt.

Die antiepileptische (krampf lösende) Aktivität von Diazepam wurde im Pentylentetrazol-Konvulsionstest bestimmt. Eine Dosis von 30 mg/kg Diazepam, mit dem alle Wildtypmäuse vor durch Pentylentetrazol (120 mg/kg) induzierten tonischen Krampfanfällen geschützt werden können, ist in den  $\alpha 1$ (H101R)-Mäusen nur teilweise aktiv: Es schützt

lediglich die Hälfte der Mäuse vor den Krampfanfällen (8). In  $\alpha 2$ (H101R)-Mäusen und in  $\alpha 3$ (H126R)-Mäusen ist die antiepileptische Aktivität von Diazepam im Pentylentetrazol-Konvulsionstest dieselbe wie in Wildtypmäusen. (9). Die  $\alpha 1$ -GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren vermitteln also nur einen Teil der antiepileptischen Wirkung von Diazepam. Alle anderen von uns getesteten Diazepameffekte, insbesondere die angst dämpfende, muskelentspannende und äthanolpotenzierende Wirkung von Diazepam waren in den  $\alpha 1$ (H101R)-Mäusen nachweisbar, was darauf hinweist, dass diese nicht von  $\alpha 1$ -GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren, sondern von anderen GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren vermittelt werden (8). Damit ist gezeigt, dass unterschiedliche GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren für verschiedene Wirkungen von Diazepam verantwortlich sind.

### **Angst dämpfende Aktivität von Diazepam wird von $\alpha 2$ -GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren vermittelt**

Es wurde früher angenommen, dass die angst dämpfende Wirkung von Benzodiazepinen auf der Hemmung von Neuronen (= Nervenzellen) im Hirnstamm beruht. Wichtige Neurone im retikulären Aktivationsystem (noradrenerge, dopaminerge und serotonerge Neurone des Hirnstamms) und des basalen Vorderhirns (cholinerge Neurone) haben GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren, die als einzige  $\alpha$ -Untereinheit  $\alpha 3$  enthalten. Im Hell/Dunkel-Wahltest wird bestimmt, wie lange sich die Mäuse in der hellen Kammer (aversiver Stimulus) im Vergleich zur dunklen Kammer aufhalten, im Erhöhten-Plus-Labyrinth, wie lange sie sich auf den offenen Armen (aversiver Stimulus) versus den geschlossenen Armen aufhalten. Diazepam führte in Wildtyp- und  $\alpha 3$ (H126R)-Mäusen zu einer Verlängerung der Zeiten, welche die Mäuse in der hellen Kammer bzw. den offenen Armen verbringen, weil offenbar ihre "Angst" vor diesen potentiell gefährlicheren Elementen gedämpft wird (9). Dies weist darauf hin, dass

die  $\alpha 3$ -GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren in diesen Tests nicht essentiell für die angst dämpfende Wirkung von Diazepam sind.

An der Verarbeitung von Furcht beteiligte Gehirnareale sind u.a. der Thalamus, die Grosshirnrinde, der Hippokampus und das Striatum. Neurone, die  $\alpha 2$ -GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren exprimieren, finden sich in limbischen Gebieten, z.B. Hippokampus und Amygdala (Mandelkern) sowie in der Grosshirnrinde und im Striatum.  $\alpha 2$ -GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren stellen etwa 15 % aller GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren im Gehirn dar (11). Im Hell/Dunkel-Wahltest und im Erhöhten-Plus-Labyrinth führte Diazepam nicht zur einer Verlängerung der Zeiten, die die Mäuse in der hellen Kammer und auf den offenen Armen verbringen und hatte daher keine angst dämpfende Wirkung (9), was darauf hinweist, dass in diesen Tests  $\alpha 2$ -GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren die angst dämpfende Wirkung von Diazepam vermitteln. Dieser Befund ist konsistent mit der Expression von  $\alpha 2$ -GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren in Gehirnregionen, die mit der Verarbeitung emotionaler Stimuli in Verbindung gebracht werden. Neuronale Netzwerke, welche die angst dämpfende Wirkung von Diazepam vermitteln, sind nun durch einen molekularen Marker, nämlich die GABA<sub>A</sub>-Rezeptor  $\alpha 2$ -Untereinheit charakterisiert.

### **Muskelentspannende Wirkung von Diazepam**

10 mg/kg Diazepam beeinträchtigt über eine zentral gesteuerte Muskelentspannung den Greifreflex von Wildtypmäusen im Horizontaldraht-Test. In diesem Test wird geprüft, ob sich die Mäuse mit mindestens drei Gliedmassen an einem horizontalen Draht festhalten können. In  $\alpha 1$ (H101R)-Mäusen war die muskelentspannende Wirkung von Diazepam unverändert (8), was darauf hinweist, dass dieser Rezeptorsubtyp nicht an der Vermittlung die-

ser Wirkung beteiligt ist. Dieselbe Dosis von Diazepam hatte jedoch in  $\alpha 2$ (H101R)-Mäusen keine muskelentspannende Wirkung (12), was anzeigt, dass  $\alpha 2$ -GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren diese Wirkung vermitteln. Bei einer Dosis von 30 mg/kg Diazepam hatte Diazepam jedoch eine muskelentspannende Restwirkung, so dass sich eine Minderheit der  $\alpha 2$ (H101R)-Mäuse nicht mehr am horizontalen Draht festhalten konnte (12). Bei hohen Dosen von Diazepam sind offenbar auch andere GABA<sub>A</sub>-Rezeptorsubtypen an der Vermittlung der muskelentspannenden Wirkung beteiligt. Der GABA<sub>B</sub>-Rezeptor-Agonist Baclofen (Lioresal<sup>®</sup>) induzierte Muskelentspannung sowohl in Wildtyp- als auch in  $\alpha 2$ (H101R)-Mäusen (12), was anzeigt, dass die Punktmutation in den  $\alpha 2$ (H101R)-Mäusen nicht zu einer generellen Beeinträchtigung der pharmakologischen Auslösbarkeit von Muskelentspannung führt. In  $\alpha 3$ (H126R)-Mäusen führt Diazepam in Dosen von bis zu 10 mg/kg zu einer ähnlichen Beeinträchtigung des Haltere reflexes wie in Wildtypmäusen. Bei einer Dosis von 30 mg/kg hatten jedoch nur 62 % der  $\alpha 3$ (H126R)-Mäuse einen eingeschränkten Greifreflex, im Gegensatz dazu 100 % aller Wildtypmäuse (12). Die an  $\alpha 2$ (H101R)- und  $\alpha 3$ (H126R)-Mäusen erhobenen Daten sind komplementär und zeigen, dass die muskelentspannende Wirkung von Diazepam primär durch  $\alpha 2$ -GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren, bei höheren Konzentrationen aber auch von  $\alpha 3$ -GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren vermittelt werden. Im Rückenmark sind zudem sowohl  $\alpha 2$ - als auch  $\alpha 3$ -GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren exprimiert. Für die muskelentspannende Wirkung von Diazepam sind höhere Dosen erforderlich als für die angstdämpfende Wirkung. Die muskelentspannende Wirkung benötigt daher vermutlich eine höhere Rezeptorbesetzung als die angstdämpfende Wirkung. Die subtypspezifische Vermittlung verschiedener Diazepamwirkungen ist in Tab. 1 zusammengefasst.

### Schlaffördernde Wirkung von Diazepam

Einige Medikamente haben bei niedrigen Dosierungen eine sedative und bei höheren Dosen eine schlaffördernde Wirkung. Sie werden deshalb oft als "sedativ/hypnotisch" bezeichnet. Weil die sedative Wirkung von Diazepam von den  $\alpha 1$ -GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren vermittelt wird, war zu erwarten, dass die schlaffördernde Wirkung ebenfalls von  $\alpha 1$ -GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren vermittelt würde. Das häufig verwendete Einschlafmittel Zolpidem (Stilnox<sup>®</sup>), das zwar chemisch gesehen kein Benzodiazepin ist, aber an der Benzodiazepin-Bindungsstelle der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren angreift, hat zudem eine hohe Affinität für  $\alpha 1$ -GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren, eine etwa 20fach niedrigere Affinität für  $\alpha 2$ - und  $\alpha 3$ -GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren und bindet nicht an  $\alpha 5$ -GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren. Dies wurde bisher als Hinweis darauf interpretiert, dass die  $\alpha 1$ -GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren die schlaffördernde Wirkung vermitteln. In

$\alpha 1$ (H101R)-Mäusen, die ja gegen die sedativen Wirkungen von Diazepam resistent sind, induzierte Diazepam eine Reduktion des initialen REM (= rapid eye movement)-Schlafes, ähnlich wie in Wildtypmäusen (13). Weiterhin waren im EEG die Erhöhung der power density über 21 Hz im non-REM-Schlaf und Wachzustand sowie die Suppression der slow-wave activity (0,75-4 Hz) im non-REM-Schlaf und Wachzustand bei Wildtyp- und  $\alpha 1$ (H101R)-Mäusen nachweisbar, bei den  $\alpha 1$ (H101R)-Mäusen sogar verstärkt (13). Nur bei den  $\alpha 1$ (H101R)-Mäusen, nicht aber den Wildtypmäusen war die Zahl der Episoden kurzen Aufwachens durch Diazepam verringert und dadurch die Schlafkontinuität erhöht (13). Diese Befunde legen nahe, dass die sedative und die hypnotische Wirkung von Diazepam von verschiedenen GABA<sub>A</sub>-Rezeptorsubtypen vermittelt werden und deshalb qualitativ unterschiedliche Phänomene darstellen, die von verschiedenen neuronalen Regelkreisen vermittelt werden.

	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\alpha 3$
<b>Sedation</b>	+	-	-
<b>Anterograde Amnesie</b>	+	ND	ND
<b>Krampflosigkeit</b>	+	-	-
<b>Angstdämpfung</b>	-	+	-
<b>Muskelentspannung</b>	-	+	(+)

Tab. 1. Aufschlüsselung der Benzodiazepin-Pharmakologie. Die funktionelle Bedeutung von GABA<sub>A</sub>-Rezeptorsubtypen für die Vermittlung von Diazepamwirkungen ist hier zusammengefasst. Die Analyse basiert auf der Pharmakologie von Mäusen, die eine Histidin-zu-Arginin-Punktmutation in der jeweiligen  $\alpha$ -Untereinheit [ $\alpha 1$ (H101R),  $\alpha 2$ (H101R) und  $\alpha 3$ (H126R)] haben. "-" zeigt an, dass die Antwort in Wildtypmäusen nicht vom entsprechenden Rezeptorsubtyp vermittelt wird. "+" zeigt an, dass die Antwort in Wildtypmäusen vom entsprechenden Rezeptorsubtyp vermittelt wird, basierend auf der Beobachtung, dass die Antwort in den entsprechenden punktmutierten Mäusen fehlt. ND: nicht durchgeführt.

### Subtyp-spezifische Liganden der Benzodiazepin-Bindungsstelle

Die in den Untersuchungen von Mäusen mit punktmutierten GABA<sub>A</sub>-Rezeptor- $\alpha$ -Untereinheiten erhaltenen Einblicke in die Subtypspezifität von Benzodiazepinwirkungen ermöglichen die Entwicklung neuer Medikamente mit einem günstigeren klinischen Profil als die gegenwärtig gebräuchlichen Benzodiazepine, die an mehreren GABA<sub>A</sub>-Rezeptorsubtypen angreifen. Wenn ein Ligand keine sedative Wirkung haben soll, sollte er keine Affinität zum  $\alpha$ 1-GABA<sub>A</sub>-Rezeptor haben oder, falls er bindet, keine oder nur eine minimale intrinsische Aktivität. Der von Merck, Sharp & Dohme entwickelte neue Ligand L-838,417 bindet mit hoher Affinität an  $\alpha$ 1-,  $\alpha$ 2-,  $\alpha$ 3- und  $\alpha$ 5-GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren. Am  $\alpha$ 1-GABA<sub>A</sub>-Rezeptor hat er aber praktisch keine intrinsische Wirkung, wohingegen er eine partielle agonistische Wirkung an den anderen genannten Rezeptoren hat. In Tierversuchen hat er eine angstdämpfende, aber keine sedative Aktivität (10). Ein weiterer neuer Ligand ist das von Sanofi-Synthélabo entwickelte SL 65.1498. Dieses ist ein voller Agonist an  $\alpha$ 2- und  $\alpha$ 3-GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren, ein partieller Agonist an  $\alpha$ 1-GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren

und bindet nicht an  $\alpha$ 5-GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren. Er hat in Tierversuchen eine potente angstdämpfende Wirkung (14). Ein Ligand, der hochspezifisch nur auf  $\alpha$ 2-GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren wirkt, sollte angstdämpfend, aber keine sedativen oder anterograd amnestischen Wirkungen haben.

### Ausblick

GABA<sub>A</sub>-Rezeptorsubtyp-spezifische Liganden versprechen eine erhöhte Spezifität ihrer Wirkungen verglichen mit klassischen Benzodiazepinen, die unselektiv an allen Diazepam-empfindlichen GABA<sub>A</sub>-Rezeptorsubtypen angreifen. Subtyp-spezifische Liganden werden vermutlich weniger unerwünschte Wirkungen aufweisen, weil sie nur eine kleine Population von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren betreffen. Weiterhin könnten Subtyp-spezifische Liganden für die Behandlung von neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen ausserhalb des Indikationenspektrums klassischer Benzodiazepine von Interesse sein. Die GABA<sub>A</sub>-Rezeptorsubtyp-Spezifität von Medikamentenwirkungen ist wahrscheinlich nicht auf Liganden der Benzodiazepin-Bindungsstelle beschränkt, und dies dürfte auch für andere GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Modulatoren zutreffen.

### Zusammenfassung

GABA<sub>A</sub>(=  $\gamma$ -Aminobuttersäure<sub>A</sub>)-Rezeptoren sind die molekularen Substrate für die Regulation von Vigilanz, Angst, Muskelspannung, epileptogener Aktivität und Gedächtnisfunktionen. Benzodiazepine wie z.B. Diazepam (Valium<sup>®</sup>) verstärken den GABA-induzierten Chlorideinstrom an den  $\alpha$ 1-,  $\alpha$ 2-,  $\alpha$ 3- und  $\alpha$ 5-GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren, was zur Hyperpolarisation und funktionellen Hemmung von Nervenzellen führt. Um die Funktion einzelner GABA<sub>A</sub>-Rezeptorsubtypen zu bestimmen, haben wir Punktmutationen, welche die  $\alpha$ 1-,  $\alpha$ 2- oder  $\alpha$ 3-GABA<sub>A</sub>-Rezeptorsubtypen unempfindlich für Benzodiazepine machen, in die Keimbahn der Maus eingeführt und die Diazepamwirkungen in den entsprechenden Mauslinien analysiert. Die sedative Wirkung von Diazepam fehlte in den  $\alpha$ 1-punktmutierten Mäusen, die angstdämpfende Wirkung in den  $\alpha$ 2-punktmutierten Mäusen. Dies zeigt, dass die sedative Wirkung von  $\alpha$ 1-GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren vermittelt wird, wohingegen die angstdämpfende Wirkung von den  $\alpha$ 2-GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren vermittelt wird. Diese Erkenntnisse ermöglichen die Entwicklung neuer Rezeptorsubtyp-spezifischer Pharmaka mit einem selektiveren Wirkungsprofil als Diazepam, z.B. einem angstdämpfenden Medikament ohne sedative Nebenwirkungen.

### Danksagung

Den Mitautoren der dieser Übersicht zugrundeliegenden Originalarbeiten, Florence Crestani, Karin Löw, Ruth Keist, Dietmar Benke, Jean-Marc Fritschy, Ina Brünig, Jack Benson, Hanns Möhler, Irene Tobler, Caroline Kopp und Tom Deboer vom Institut für Pharmakologie und Toxikologie sowie Thomas Rüllicke, James Martin, und Horst Blüthmann danke ich für Ihre wertvollen Beiträge. Dietmar Benke danke ich für Vorlagen zu Abbildungen und die Autoradiographien.

## Literatur

- 1 Antkowiak B (2001) How do general anesthetics work? *Naturwissenschaften* 88: 201-213
- 2 Barnard EA, Skolnick P, Olsen RW, et al. (1998) International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of  $\gamma$ -aminobutyric acid<sub>A</sub> receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. *Pharmacol Rev* 50: 291-313
- 3 Sieghart W (2001) Structure and pharmacology of  $\gamma$ -aminobutyric acid<sub>A</sub> receptor subtypes. *Pharmacol Rev* 47: 181-234
- 4 Rudolph U, Crestani F, Mohler H (2001) GABA<sub>A</sub> receptor subtypes: dissecting their pharmacological functions. *Trends Pharmacol Sci* 22: 188-194
- 5 McKernan RM, Whiting PJ (1996) Which GABA<sub>A</sub>-receptor subtypes really occur in the brain? *Trends Pharmacol Sci* 19: 139-143
- 6 Wieland HA, Lüddens H, Seeburg PH (1992) A single histidine in GABA<sub>A</sub> receptors is essential for benzodiazepine agonist binding. *J Biol Chem* 267: 1426-1429
- 7 Benson JA, Löw K, Keist R, Möhler H, Rudolph U (1998) Pharmacology of recombinant  $\gamma$ -aminobutyric acid<sub>A</sub> receptors rendered diazepam-insensitive by point-mutated  $\gamma$ -subunits. *FEBS Lett* 431: 400-404
- 8 Rudolph U, Crestani F, Benke D, et al. (1999) Benzodiazepine actions mediated by specific  $\gamma$ -aminobutyric acid<sub>A</sub> receptor subtypes. *Nature* 401: 796-800
- 9 Löw K, Crestani F, Keist R, et al. (2000) Molecular and neuronal substrate for the selective attenuation of anxiety. *Science* 290: 131-134
- 10 McKernan RM, Rosahl TW, Reynolds DS, et al. (2000) Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the GABA<sub>A</sub> receptor  $\alpha$ 1 subtype. *Nature Neuroscience* 3: 587-592
- 11 Marksitzer R, Benke D, Fritschy J-M, Trzeciak A, Bannwarth W, Möhler H (1993) GABA<sub>A</sub>-receptors: drug binding profile and distribution of receptors containing the  $\alpha$ 2-subunit in situ. *J Recept Res* 13: 467-477
- 12 Crestani F, Löw K, Keist R, Mandelli M, Mohler H, Rudolph U (2001) Molecular targets for the myorelaxant action of diazepam. *Mol Pharmacol* 59: 442-445
- 13 Tobler I, Kopp C, Deboer T, Rudolph U (2001) Diazepam-induced changes in sleep: role of the  $\alpha$ 1 GABA<sub>A</sub> receptor subtype. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 6464-6469
- 14 Griebel G, Perrault G, Simiand J, et al. (2001) SL651498: an anxiolytic compound with functional selectivity for  $\alpha$ 2- and  $\alpha$ 3-containing gamma-aminobutyric acid<sub>A</sub> (GABA<sub>A</sub>) receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 298: 753-768

# Die Gründung von Lehrstuhl und Institut für Anästhesiologie an der Universität Zürich im Jahre 1966

**Stefan  
Zbinden**

Bis zum Ende des Zweiten Weltkrieges hat die Schweiz die Anästhesiologie als Spezialfach ignoriert. Die seit 1847 gebräuchliche Äthertropfnarkose blieb weitgehend unverändert bis in die fünfziger Jahre des 20. Jahrhunderts hinein das Standardnarkoseverfahren. Die Narkose war Sache des Chirurgen, der sie dem jüngsten Assistenten oder einer ihm ergebenden Schwester anvertraute. Wahloperationen in Narkose jenseits des 40. Lebensjahres wurden auf Grund des erheblichen Anästhesierisikos kaum ausgeführt.

Karl Zimmermann<sup>1</sup> berichtet über seinen ersten Kontakt mit der Anästhesie: *“Der Schreibende selbst machte seine ersten Narkosen 1943 als Unterassistent der chirurgischen Universitätsklinik Basel nach dem ersten klinischen Semester unter Anleitung der Narkoseschwester: Chloräthyl-Äthertropfnarkosen und sogar eine Äthernarkose mit dem Ombredanne-Gerät<sup>2</sup> am fürchterlich Schleim produzierenden Patienten mit der legendären ‚gesunden, leicht bläulichen Gesichtsfarbe‘. Das Erfolgserlebnis bestand vor allem darin, als Narkotiseur aus dem Alptraum wieder erwacht zu sein.“*

Die Situation war nach dem 2. Weltkrieg am Kantonsspital Zürich nicht anders. In der Chirurgischen Klinik unter der Direktion von

Prof. Alfred Brunner, 1890-1972, pflegte man vor allem die Lokalanästhesie, da die Narkose unter den damaligen Umständen als gefährlich galt. Grosse, ausgedehnte Operationen, in den Jahren ab 1942 sogar Thorakotomien, wurden dem Patienten im Wachzustand zugemutet.

Ganz anders die Situation im angloamerikanischen Raum. Dort war die Durchführung der Narkose seit jeher dem Arzt vorbehalten. In England, Amerika und Kanada gab es Anästhesiefachärzte und -fachgesellschaften schon lange vor dem 2. Weltkrieg. Die Verbesserungen der Anästhesie in diesen Ländern ermöglichten enorme Fortschritte in der Chirurgie. Am augenfälligsten war dies auf dem jungen Gebiet der Thoraxchirurgie. Besonders krass trat der Vorsprung nach dem Ende des 2. Weltkrieges mit der Wiederaufnahme von Kontakten mit dem angelsächsischen Sprachraum zutage. Schweizer Chirurgen reisten nach England und Amerika und stellten einen erheblichen Rückstand der Chirurgie auf dem Kontinent fest. Sie erkannten, dass wesentliche Fortschritte in der Chirurgie nur über die Einführung einer modernen Narkose möglich waren.

Der Begriff der modernen Anästhesie oder der neuzeitlichen

Anästhesie hatte sich in der deutschsprachigen Literatur nach dem Ende des 2. Weltkrieges fest etabliert. In gewisser Hinsicht wurde darunter die Gesamtheit der technischen und methodischen Neuerungen verstanden, die aus dem englischsprachigen und skandinavischen Raum eingeführt worden sind. So zum Beispiel die endotracheale Intubation, die Kohlendioxidabsorption, geschlossene Narkosesysteme, Muskelrelaxation mit Curare, Beatmung, Schockbekämpfung und das Führen eines Narkoseprotokolls. Von viel grösserer Bedeutung war die Tatsache, dass die moderne Narkose Ausdruck eines neuen Fachgebietes war, welches auf wissenschaftlicher Grundlage basierte und eine fachliche Spezialisierung der auf diesem Gebiet tätigen Ärzte verlangte.

<sup>1</sup> Dr. med. Karl Zimmermann, 1922-1999, war von 1951 bis 1975 Leiter der Anästhesie am Rotkreuzspital in Zürich. Danach war er bis zur Pensionierung 1987 vollamtlicher Zentralpräsident der Verbindung der Schweizer Ärzte FMH.

<sup>2</sup> Louis Ombredanne, 1871-1956, Chirurg in Paris, hat 1908 einen Narkoseapparat mit Pendelatmung entwickelt, bei dem es erstmals möglich war, ein Luft-Äthergemisch grob quantitativ zu dosieren und kontinuierlich zu applizieren.

Die Einführung der modernen Anästhesie am Kantonsspital Zürich nach dem 2. Weltkrieg und die Gründung der Anästhesieabteilung 1954 waren die Voraussetzungen für die Entstehung von Lehrstuhl und Institut für Anästhesiologie an der Universität Zürich im Jahre 1966. Die Ereignisse dieser Jahre waren eng mit drei Persönlichkeiten verbunden: Hugo Krayenbühl, späterer Ordinarius für Neurochirurgie, war zugleich Pionier und überzeugter Befürworter und Förderer des noch jungen Faches Anästhesie. Karl Müllly, Oberarzt bei Brunner und engagierter Thoraxchirurg, hat die moderne Anästhesie nach Zürich gebracht und mit Erfolg eingeführt. Auf Georg Hossli, damals junger Assistenzarzt der Chirurgie bei Brunner, ging die Initiative zur Gründung einer zentralen, allen Kliniken zur Verfügung stehenden Anästhesieabteilung ebenso zurück wie auch später der Ausbau der verschiedenen Sparten der Anästhesie am Universitätsspital. Er war von Beginn an, d.h. seit 1954 Leiter der Abteilung, die vor genau 35 Jahren in ein selbständiges Institut umgewandelt wurde.

Die erste dokumentierte Intubationsnarkose im Kantonsspital Zürich wurde im Jahre 1937 durch Dr. H. Krayenbühl, den späteren Ordinarius für Neurochirurgie und Direktor der Neurochirurgischen Klinik, damals Vorsteher der neuen neurochirurgischen Station, vorgenommen. Er begegnete der modernen Narkose im Jahre 1934, als er eine zweijährige chirurgische Ausbildung am London Hospital in Grossbritannien antrat. Neben dem Erlernen der neuartigen neurochirurgischen Operationstechniken, welche damals erst von vereinzelt angelsächsischen Pionieren erprobt wurden, eignete er sich die Grundtechniken der modernen Anästhesie an: Die damals übliche blind-nasale Intubation, die Narko-

seführung mit dem halbgeschlossenen System und die "balancierte" Inhalationsanästhesie mit Lachgas, Äther und Sauerstoff.

Ende 1936 kehrte Krayenbühl nach Zürich zurück und begann selbständig neurochirurgische Operationen auszuführen. Seine Erfolge führten rasch zur Anerkennung und zur Gründung und Weiterentwicklung der neurochirurgischen Abteilung. Aspekte der modernen Anästhesie, vor allem die balancierte Intratrachealnarkose und das Führen eines Narkoseprotokolls (sog. Narkosetabelle) setzte er gezielt ein.

Die Patienten wurden meist nach langer Einleitung mit Lachgas, Sauerstoff und Äther in tiefer Narkose (Relaxantien gab es zu dieser Zeit noch nicht) intubiert. Die Narkoseschwester führte den Tubus blind transnasal ein. Die Narkose wurde als Inhalationsanästhesie unter Spontanatmung mit Lachgas und Äther als alleinigen Anästhetika weitergeführt. Die genaue Dosierung der Gase war dank dem Einsatz eines McKesson-Narkoseapparates<sup>3</sup> gewährleistet. Die Führung der Narkose lag in den Händen zweier angelernter Narkoseschwester<sup>4</sup>. Im Falle der häufig durchgeführten Diskushernienoperationen in Bauchlage musste die Narkoseschwester stundenlang unter den Abdecktüchern ausharren, wo die Luft auch durch die vom Patienten ausgeatmeten Narkosegase verunreinigt war. Puls und Atemfrequenz wurden überwacht, der Blutdruck in regelmäßigen Abständen kontrolliert und diese Beobachtungen auf den Narkosetabellen protokolliert.

Gut zehn Jahre vor Einführung der modernen Anästhesie auf der Chirurgischen Klinik profitierte ein erheblicher Teil der neurochirurgischen Patienten von den Vorteilen der modernen Narkose. Die günsti-

gen Erfahrungen auf der Neurochirurgie wirkten leider nicht als Katalysator für die zügige Einführung moderner Narkosemethoden auf den übrigen operativen Kliniken des Kantonsspitals. Neben einem damals nur lauen Interesse an Belangen der Anästhesiologie seitens mancher Chirurgen mag sich vor allem die im Jahre 1937 erfolgte Ausquartierung der neurochirurgischen Station in die ehemalige Erholungsstation Hegibach nachteilig ausgewirkt haben. Obwohl sich die Inhalationsanästhesie mit Intubation als Routinemethode bei grösseren neurochirurgischen Eingriffen durchsetzte, blieb eine Auswirkung auf die herrschende Anästhesiepraxis an den übrigen operativ tätigen Kliniken im Haupttrakt des Kantonsspitals aus. So dauerte es nochmals 10 Jahre, bis die moderne Narkose 1947 auch Eingang in die Chirurgische Klinik fand.

---

<sup>3</sup> Elmer Isaac McKesson, 1881-1935, aus Toledo, Ohio, USA, arbeitete seit 1906 an der Herstellung eines Narkoseapparates, der gleichmässige Anteile der verschiedenen Anästhesiegase gewährleisten sollte. Bis 1911 hatte McKesson das erste Narkosegerät mit intermittierendem (d.h. nur während der Inspiration) Lachgas-Sauerstoff-Fluss durch die Einführung einer genauen prozentualen Dosierung beider Gase vervollkommenet.

<sup>4</sup> Sr. Maud Bolli, geb. 1909, wurde 1937 von H. Krayenbühl zur Erlernung der Intubationsnarkose für zwei Monate nach London geschickt. Sie hat Sr. Martha Hess, 1897-1990, später Oberschwester der Neurochirurgischen Klinik, angelernt.

---

Krayenbühl war ein früher und überzeugter Befürworter einer eigenständigen Anästhesie in Zürich. Als die Gründung einer Anästhesieabteilung innerhalb der Chirurgischen Universitätsklinik im Jahre 1953 zur Diskussion stand, hat er dieses Vorhaben vehement unterstützt, auch mit Eingaben an den damaligen Regierungspräsidenten Dr. h.c. Jakob Heusser<sup>5</sup>, Vorsteher der kantonalen Gesundheitsdirektion.

1941 wurde Prof. Dr. med. Alfred Brunner, 1890-1972, zum Ordinarius für Chirurgie am Kantonsspital Zürich gewählt. Seine Liebe galt der Thoraxchirurgie, die er bereits als Assistent von Ferdinand Sauerbruch<sup>6</sup> in Zürich und München kennengelernt hatte. In den ersten Jahren seiner Tätigkeit in Zürich stand für Brunner die chirurgische Behandlung der Lungentuberkulose und des Bronchuskarzinoms im Vordergrund. In den Jahren 1941-1947 wurden Lobektomien und Pneumonektomien, für uns heute kaum vorstellbar, generell in Lokalanästhesie ausgeführt. Brunner beschreibt seine Methode wie folgt:

*“...wobei der 2. bis 11. Interkostalnerv durch Leitungsanästhesie unterbrochen, das Schnittgebiet der Thoraxwand und der Lungenhilus infiltriert wurden. Meist wurde auch der N. phrenicus intrathorakal durch Anästhesierung seines Stammes und damit die Zwerchfellbewegung ausgeschaltet. Nur ausnahmsweise wurde daneben noch etwas Überdruck mit Sauerstoff gegeben. Es wurde einige Tage vor der Operation ein Pneumothorax angelegt in der Vorstellung, dass dadurch der Operationsschock vermindert werden könne.”*

Den nicht seltenen schweren Komplikationen wie Kreislaufdekompensation, Luftembolien mit bleibenden neurologischen Ausfällen bis zum Koma oder auch Todesfällen auf dem Operationstisch stand man damals mangels Alternativen recht hilflos gegenüber.

In Zürich war es Karl Eduard Müllly, 1909-1986, seit 1940 Assistenzarzt bei Brunner, der sich als einer der ersten in der Schweiz intensiv mit der Anästhesie befasste und zu diesem Zweck Kontakte mit dem englischen und skandinavischen Ausland suchte. Sein Hauptinteresse galt wie das seines Chefs der Thoraxchirurgie. So erstaunt es nicht, dass er das Sabbatsberg-Krankenhaus in Stockholm wählte, als er nach dem 2. Weltkrieg ins Ausland reisen konnte. Das Sabbatsberg-Krankenhaus unter der chirurgischen Leitung von Clarence Crafoord, 1899-1984, galt als Mekka der Thoraxchirurgie für Besucher aus der ganzen Welt. Crafoord war berühmt geworden durch seine Pionierarbeit über die Technik der Pneumonektomie.

Müllly hat in Stockholm bald erkannt, dass eine Verbesserung der Resultate in der Lungenchirurgie ausser mit einer ausgefeilten Operationstechnik nur mit einer zeitgemässen Anästhesie zu erzielen war. Das halbe Jahr in Stockholm wurde zu einer intensiven Auseinandersetzung mit der modernen Anästhesie. Hier erhielt er das Rüstzeug, das es ihm ermöglichte, die moderne Narkosetechnik in Zürich unter den skeptischen Augen seines Chefs erfolgreich einzusetzen. 1947 war ein Schlüsseljahr für die Anästhesie in Zürich. Müllly begann im November mit der systematischen Einführung der Intubationsnarkose. Im ersten

Halbjahr hat er 45 Patienten nach der neuen Methode anästhesiert; es waren jedoch ausschliesslich Narkosen für Operationen am offenen Thorax oder für grosse Abdominaleingriffe.

Die Beatmung der kurarisierten Patienten erfolgte nach oraler Intubation mit einem geschlossenen Pendelsystem mit CO<sub>2</sub>-Absorption nach Waters, wie es Müllly bereits in Stockholm gebraucht hatte. Da er jedoch hier vorerst noch keinen Respiратор zur Verfügung hatte, mussten die voll relaxierten Patienten auch für sehr lange Eingriffe von Hand beatmet werden. Diese erste Serie von 45 überwiegend intrathorakalen Eingriffen verlief derart erfolgreich, dass sich auch der sehr skeptische Brunner von der Überlegenheit der Intubationsnarkose hat überzeugen lassen.

---

<sup>5</sup> Regierungsrat Dr. h.c. Jakob Heusser, 1895-1989, von Uster. Er wurde 1943 in den Regierungsrat gewählt, wo er bis zu seinem Rücktritt im Frühjahr 1963 ununterbrochen der kantonalen Gesundheitsdirektion vorstand. Im Amtsjahr 1953/54 war er Präsident des Regierungsrates.

<sup>6</sup> Prof. Dr. med. Ferdinand Sauerbruch, 1875-1951, entwickelte bereits als junger Assistent in Breslau das Druckdifferenzverfahren, welches das Operieren im offenen Thorax ermöglichte. 1910 wurde er als Ordinarius für Chirurgie nach Zürich berufen und führte die Thoraxchirurgie hier ein. Er leitete die Klinik bis 1918, als er einem Ruf nach München folgte.

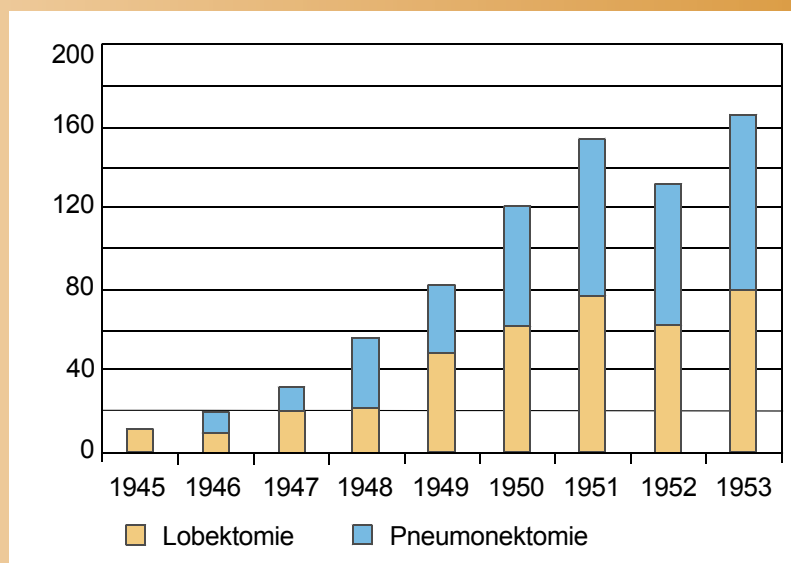


Abb. 1. Einfluss der Einführung der modernen Anästhesie im Jahre 1947 auf die Entwicklung der Thoraxchirurgie am Kantonsspital Zürich. Ab 1947 stieg die Zahl der Thorakotomien sprunghaft an.

In den Jahren nach 1947 stieg die Zahl der grosschirurgischen Eingriffe, insbesondere der Lobektomien und Pneumonektomien, fast exponentiell an (Abb. 1). Diese rasante Entwicklung war eindeutig Folge der verbesserten Narkosetechnik. Gewisse Eingriffe, wie die Ösophagusresektion, wurden überhaupt erst durch die Einführung der modernen Narkose möglich.

1950 erhielt Müllly als erster Dozent in der Schweiz von der Universität Zürich einen Lehrauftrag für das Gebiet der Anästhesiologie. Daneben hielt er in Verbindung mit dem Schweizerischen Roten Kreuz eine poliklinische Vorlesung mit Übungskursen über Narkosetechnik für Assistenzärzte, Zahnärzte und Narkoseschwester. Auch die praktische Anleitung der jungen Assistenten in Anästhesie lag in seinen Händen. Nach sieben Semestern gab Müllly seinen Lehrauftrag freiwillig ab, um sich wieder voll der Thoraxchirurgie zuzuwenden. Als sich eine Lösung für die Nachfolge abzeichnete, zog er

sich sukzessive aus dem Narkosedienst zurück.

Müllly blieb bis Ende 1957 Oberarzt bei Brunner. Er habilitierte sich mit einer Schrift über das Bronchial- und Lungenkarzinom. 1958 eröffnete er eine Privatpraxis in Zürich mit einer regen operativen Tätigkeit in verschiedenen Privatspitälern in Zürich. 1966 wurde er zum Titularprofessor ernannt. Anlässlich der Generalversammlung der Schweizerischen Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation wurde er im gleichen Jahr für seine Verdienste in Unterricht, Forschung und Aufbau der Anästhesiologie in der Schweiz zum Ehrenmitglied gewählt. Mitte der siebziger Jahre gab er seine operative Tätigkeit auf und lebte zurückgezogen in Zürich. Er starb am 21. Februar 1986.

Müllly hat die Anästhesie nicht ohne Nachfolger verlassen. Zum Glück fand sich am Kantonsspital Zürich anfangs der fünfziger Jahre ein junger chirurgischer Assistent, der sich - nicht widerwillig und aus

Zwang wie die meisten andern - mit der Narkose befasste, sondern schon sehr früh die Möglichkeiten des neuen Faches erkannte und sich von da an voll für die Förderung der Anästhesie einsetzte.

Die Notwendigkeit einer gezielten Ausbildung der jungen Assistenten, der Schwestern und der Pfleger, die im Anästhesiedienst mitarbeiten mussten, sowie des Aufbaus einer eigentlichen Anästhesieabteilung mit Fachärzten wurden zu diesem Zeitpunkt weder von Müllly noch von Brunner noch von den Verantwortlichen der übrigen operativ tätigen Kliniken eingesehen. Die Folgen blieben nicht aus: Mangelnde Ausbildung und Routine im Umgang mit den potenten Medikamenten und komplizierten Geräten führten immer wieder zu schweren Narkosezwischenfällen.

Georg Hossli, seit 1950 Assistenztarzt der Chirurgischen Klinik, wurde wie alle jungen Assistenten nach einer rudimentären Einführung auch für Anästhesien eingesetzt. Er erkannte früh die Problematik der fehlenden fachlichen Ausbildung. Er wollte das Ungenügen nicht einfach als gegeben hinnehmen. Im Gegensatz zu vielen seiner Vorgänger resignierte er nicht, sondern arbeitete sich in das für ihn neue Gebiet ein. Von 1951 an wurde Hossli auf eigenen Wunsch vorwiegend im Narkosedienst eingesetzt. Im Jahresbericht der Chirurgischen Klinik 1952 wurde er, als erster überhaupt, mit dem Zusatzvermerk Narkosedienst aufgeführt. In diesem Jahr reifte in ihm der Entschluss, sich ganz der Anästhesiologie zuzuwenden und wenn möglich die Neuorganisation der Anästhesie an der Chirurgischen Klinik an die Hand zu nehmen.

In einem recht deutlichen Schreiben vom 18. Juli 1952 an seinen Vorgesetzten und Direktor der Chirurgischen Klinik, Prof. A. Brunner, erläuterte er seine Bedenken gegen die herrschenden Zustände: *“Zur Zeit ist der Anästhesiedienst an der Chirurgischen Universitätsklinik Zürich absolut ungenügend organisiert. Allein in den vergangenen sechs Monaten haben sich bei uns drei tödliche Unfälle ereignet, die mit Sicherheit ganz oder zur Hauptsache aus Fehlern bei der Narkose entstanden sind. Fast jede Woche passiert ausserdem bei uns irgend ein schwerer Zwischenfall bei einer Allgemeinanästhesie; diese Zwischenfälle sind dadurch bedingt, dass ein ungenügend ausgebildeter oder erfahrener Arzt oder ein Narkoseschüler aus dem Pflegepersonal zu Narkosen gedrängt werden, die über ihr Können hinausgehen und die dann auch entsprechend schlecht geführt werden...”*.

Er hat seinem Chef Brunner vorgeschlagen, den Anästhesiedienst neu aufzubauen: *“Ich hoffe, sehr verehrter Herr Professor, Sie missverstehen mich nicht und legen meine Pläne nicht als Anmassung aus. Sie wissen, dass ich mich für meine Zukunft jetzt zu entscheiden habe, und Sie begreifen wohl, dass mir die Arbeit hier als Anästhesist nur verlockend erscheinen kann, wenn ich die Erfüllung dieser Pläne mit einiger Sicherheit voraussehen kann. Dann aber sollen Sie versichert sein, dass ich mich mit aller Kraft einsetzen und meine Lebensstellung voll auszufüllen versuchen würde.”*

Brunner hat sich nach einem längeren Gespräch mit Hossli für die Neuorganisation des Anästhesiedienstes an der Chirurgischen Klinik entschieden und auch die Gründung eines zentralen Anästhesiedienstes unterstützt.

Hossli hat folgende Richtlinien für einen zentralen Anästhesiedienst aufgestellt:

- a) personelle Unabhängigkeit, Dotierung mit Ärzten und Schwestern, verantwortlicher Leiter;
- b) finanzielle Unabhängigkeit, eigener jährlicher Kredit, eigenes Budget;
- c) eigene Arbeitsräume innerhalb der Chirurgischen Klinik.

Für die anästhesiologische Betreuung der gesamten Chirurgischen Klinik am Kantonsspital Zürich hat Hossli damals vorgeschlagen: 1 Leitender Anästhesist, 2 Assistenten (mit fortgeschrittener Anästhesieausbildung), 4 Schwestern und 2 Pfleger. Im Hinblick auf eine spätere Zentralisierung des Anästhesiedienstes meldete er den Bedarf von zwei zusätzlichen Assistenten sowie weitere Schwesternstellen für die Neurochirurgie und die Augenklinik bzw. für die Frauenklinik und die Hals-Nasen-Ohrenklinik an.

1953 war wie 1947 ein weiteres Schlüsseljahr für die Anästhesie in Zürich. Am 19. März 1953 hat Hossli seinen konkreten Stellenplan betreffend die Anästhesieabteilung an die Verwaltungsdirektion des Kantonsspitals Zürich eingereicht. Die Entscheidung darüber lag nun bei der Kantonalen Gesundheitsdirektion, damals unter dem Regierungspräsidenten Jakob Heusser.

In der Zwischenzeit absolvierte Hossli eine viermonatige Studienreise in Amerika und erwarb den Spezialarztstitel für Anästhesiologie. Zu diesem Zeitpunkt waren die Bedingungen für dessen Erlangung erst im Sinne einer Übergangsordnung geregelt. Die erste offizielle Weiterbildungsordnung für Anästhesiologie wur-

de am 1. Januar 1954, zusammen mit der Revision aller Spezialarzt-Ausbildungsbedingungen, in Kraft gesetzt.

Auch nach der Rückkehr von Hossli aus Amerika war der Entschluss der Gesundheitsdirektion noch ausstehend. Nun kam von anderer Seite Hilfe. Prof. H. Krayenbühl, Direktor der Neurochirurgischen Klinik, setzte sich persönlich für die Verwirklichung der Anästhesieabteilung ein. Weitere Unterstützung erhielt Hossli von den Leitern anderer operativ tätiger Kliniken, insbesondere von Prof. Luzius Rüedi<sup>7</sup>, seit 1948 Direktor der ORL-Klinik, und von Prof. Marc Amsler<sup>8</sup>, seit 1943 Direktor der Augenklinik. Die Anästhesieabteilung wurde schliesslich durch Regierungsratsbeschluss auf den 1. November 1953 geschaffen. Hossli wurde vom Regierungsrat des Kantons Zürich auf den 1. Februar 1954 zum Leitenden Arzt der neuen Anästhesieabteilung am Kantonsspital gewählt.

Die Probleme, die ihm gegenüberstanden, waren enorm. Zwar wurden der neuen Abteilung fünf Assistenzarztstellen zugeteilt, neue Stellen wurden jedoch nur zögerlich bewilligt. Zudem waren an der Chirurgischen Klinik ausser Hossli selbst keine ausgebildeten oder gar fortgeschrittenen Anästhesieärzte tätig. Hossli musste die Stellen mit Anästhesieneulingen besetzen.

---

<sup>7</sup> Prof. Dr. med. Luzius Rüedi, 1900-1993.

<sup>8</sup> Prof. Dr. med. Marc Amsler, 1891-1968.

## Stefan Zbinden

Auf den 1. Januar 1954 konnte er Bruno Tschirren<sup>9</sup> von der ORL-Klinik übernehmen. Gleichzeitig besetzte er zwei weitere Stellen mit Edward Bielser<sup>10</sup> und Pierre Gaudin<sup>11</sup>. Später, auf den 1. Oktober 1954, ist Eugen Binkert<sup>12</sup> zu dieser kleinen Gruppe gestossen<sup>13</sup>.

Die Situation in bezug auf das Anästhesiepflegepersonal war ähnlich. Zum Zeitpunkt der Gründung der Anästhesieabteilung gab es im ganzen Kantonsspital Zürich weder ausgebildete noch vollamtliche Anästheseschwestern. Hossli konnte nach und nach vier Schwestern einstellen, die er aber selber auszubilden hatte. Dieser dringlichen Aufgabe ist er rasch nachgekommen mit der Organisation und Durchführung des ersten Anästhesieschwestern-Theoriekurses noch im Jahr 1954, der mit einem Praktikum unter seiner Leitung kombiniert war. Der Kurs stand von allem Anfang an auch auswärtigen Schwestern offen. Sr. Annemarie Klingensteiner<sup>14</sup> (Abb. 2), damals

Operationsschwester an der Chirurgischen Klinik, wechselte Ende 1953 vollamtlich auf die Anästhesie und wurde später Oberschwester der neuen Abteilung bzw. des Institutes. Die weiteren Stellen wurden zum grössten Teil mit bisherigen Operationsschwestern besetzt.

Im Jahre 1954 wurden auf der Chirurgischen Klinik insgesamt 2613 Allgemeinanästhesien durchgeführt, davon 1153 mit intratrachealer Intubation. Auch nach heutigem Ermessen ist dies eine recht ansehnliche Leistung für eine Abteilung mit einem Leiter und vier unerfahrenen Assistenten und Narkoseschwestern.

- <sup>9</sup> Prof. Dr. med. Bruno Tschirren, geb. 1921, später Direktor des Institutes für Anästhesiologie und Ordinarius für Anästhesiologie an der Universität Bern.
- <sup>10</sup> Dr. med. Edward Bielser, 1903-1980, war später als Anästhesiologe an der Chirurgischen Abteilung des Kantonsspitals Münsterlingen und dann an der Klinik Sonnenhof in Luzern tätig.
- <sup>11</sup> Dr. med. Pierre Gaudin, geb. 1926, war später als Anästhesiologe an der Privatklinik St. Raffael in Küsnacht (Zürich) tätig.
- <sup>12</sup> Dr. med. Eugen Binkert, geb. 1923, später Chefarzt Anästhesie des Kantonsspitals Luzern.
- <sup>13</sup> Schweizer, die das Fach Anästhesie wählten, blieben aber über Jahre rar. Der Betrieb der Anästhesieabteilung konnte

nur mit ausländischen Ärzten aufrechterhalten werden. Zwischen 50 % (1964) bis 75 % (1966) der Assistentenstellen waren mit Ärzten vor allem aus Deutschland, Österreich und Jugoslawien besetzt.

<sup>14</sup> Sr. Annemarie Klingensteiner, geb. 1926, war eine deutsche Rotkreuzschwester aus Lindau am Bodensee. Sie trat am 15. April 1952 als Operationsschwester im Kantonsspital Zürich ein. An früheren Operationsschwesternstellen in Deutschland war sie vereinzelt von Chirurgen für Äther-Tropfnarkosen eingesetzt worden. 1955 wurde sie zur Ersten Narkoseschwester ernannt und 1962 zur Oberschwester. Diese Stelle hatte sie bis zu ihrer Pensionierung im Jahre 1988 inne.



Abb. 2. Sr. Annemarie Klingensteiner bei einer Intubationsnarkose mit dem Heidbrink-Kreislaufnarkoseapparat im Jahre 1955. Die Beatmung erfolgte auch für mehrstündige Eingriffe manuell mit dem Beutel.



Abb. 3. Dr. G. Hossli bei einer bronchoskopischen Tracheobronchialtoilette in Narkose, 1958. Die postoperative Betreuung der Patienten gehörte zum Kreis der neuen Aufgaben der Anästhesisten.

## Die Gründung von Lehrstuhl und Institut für Anästhesiologie an der Universität Zürich im Jahre 1966

Besonders ins Gewicht fallen zudem die zahlreichen Thoraxoperationen schon in diesem Jahr, unter anderem 27 Probethorakotomien, 97 Lobektomien, 69 Segmentresektionen, 63 Pneumonektomien, 35 Lungendekortikationen, 4 Kommissurotomien, 1 Ductus Botalli-Ligatur und 7 Ösophagusresektionen.

Die Anästhesieabteilung erlebte in den folgenden Jahren ein beispielloses Wachstum. Die Anästhesiezahlen nahmen jedes Jahr sprunghaft zu; es wurden auch immer öfters lange, anspruchsvolle Anästhesien für komplizierte Eingriffe durchgeführt. Zahlreiche neue Aufgaben wurden an die Ärzte der jungen Abteilung herangetragen, so u.a. in den Bereichen der postoperativen anästhesiologisch-intensivmedizinischen Betreuung (Abb. 3), der Reanimation, der Langzeitbeatmung, und der Notfallmedizin. Das Hauptproblem der Abteilung in diesen Jahren war die ständige Personalknappheit. Die jeweils neu bewilligten Stellen kamen durch die rasante Zunahme der Anästhesiezahlen nie zum Tragen, so dass manche Aufgabe, insbesondere auch die Grundlagenforschung, während vieler Jahre zurückgestellt werden musste.

Die Zahl der Narkosen stieg von 1953 (2870) bis 1966 (15 056) kontinuierlich an (Abb. 4). Die Arbeitsbelastung der Mitarbeiter, besonders der Ärzte, war deshalb von allem Anfang an der Grenze des Tolerierbaren, obwohl deren Zahl verschiedentlich erhöht wurde. Aus Mangel an geeigneten Bewerbern wurden die im Jahr 1955 bewilligten Oberarztstellen zunächst mit Assistenten besetzt. Erst nach Erfüllung der Spezialarztbedingungen wurden B. Tschirren 1956 und E. Binkert 1957 zu Oberärzten gewählt. Im Pflegebereich waren 1955 bereits 15 Stellen bewilligt.

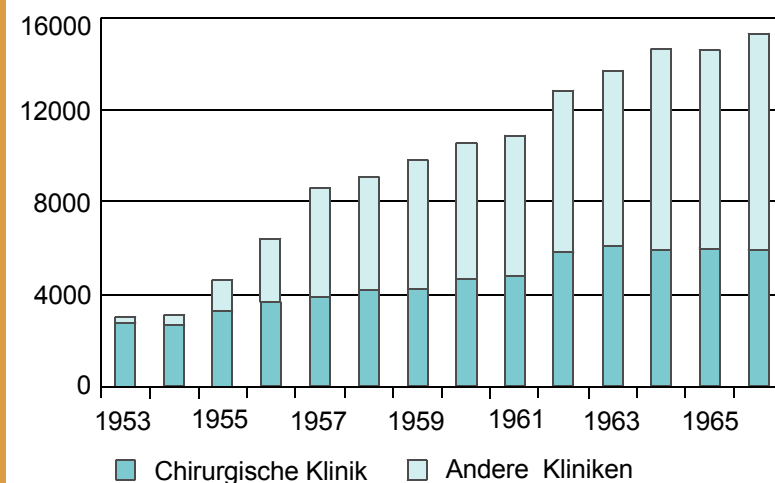


Abb 4. Die massive Zunahme der Narkosezahlen am Kantonsspital Zürich nach der Gründung der zentralen Anästhesieabteilung bis zur Verselbständigung des Institutes für Anästhesiologie im Jahre 1966 war auch durch die stürmische Entwicklung der übrigen operativ tätigen Kliniken bedingt.

Im Jahre 1960 hat Hossli die Situation der Anästhesisten an seiner Abteilung eindrücklich geschildert: *“An der Anästhesieabteilung des Kantonsspitals (1600 Betten) sind zurzeit 10 Anästhesisten, wovon 6 in Ausbildungsstellen als Assistenzärzte, tätig. Diese Stellenzahl wurde im Stellenplan 1959 festgelegt. Sie basierte auf den statistischen Unterlagen der vorangegangenen Jahre, insbesondere 1957, und war damals gerade genügend, um rund 8300 Narkosen im Jahr durchzuführen und etwa 120 Überwachungsfälle betreuen zu können. Entgegen der ursprünglichen Annahme ist die Zahl der Narkosen in den verschiedenen Kliniken des Kantonsspitals Zürich jedoch erheblich weiter angestiegen. Sie wird im Jahre 1960 bereits die Zahl von etwa 10 500 erreichen, d.h. rund 1/4 mehr als bei der Planung der Stellenzahlen im Jahre 1958.”*

Hossli hatte den Lehrauftrag in Anästhesiologie bereits 1954 von Müllly übernommen. Das erfolgrei-

che Wirken der Anästhesieabteilung und die immer komplexeren Anästhesieverfahren fanden ihren Niederschlag in der Anerkennung der Anästhesiologie als akademisches Lehrfach. 1960 hat sich Hossli für das Gebiet der Anästhesiologie habilitiert. In der Habilitationsschrift *“Die Anästhesie in der Chirurgie der Brust und Brusthöhle”* waren die Lehren aus über 3000 Thorakotomien zusammengefasst. Die Antrittsrede mit dem Titel *“Die Rettung des akut bedrohten Menschenlebens bei Unfall und Krankheiten”* hielt Hossli am 24. Juni 1961.

Das Jahr 1961 war zudem ein markanter Wendepunkt in der Geschichte der Chirurgischen Klinik. Nach 20jähriger Tätigkeit als Direktor trat Brunner altershalber zurück. Es drängte sich auf diesen Zeitpunkt eine Neuorganisation der immer grösser werdenden Klinik auf. Beschlossen wurde die Bildung einer Chirurgischen Klinik A mit Schwerpunkt Herz- und Gefässchirurgie sowie

einer Klinik B mit Schwerpunkt in der Unfallchirurgie, die von einem zweiten Ordinarius geleitet werden sollte. Bei dieser umfangreichen Umorganisation versäumte es die Fakultät, die Anästhesiologie aus der Chirurgischen Klinik zu lösen. Tatsächlich dauerte es nochmals fünf Jahre bis zur Gründung des Institutes für Anästhesiologie.

An die Spitze der Chirurgischen Klinik A berief der Regierungsrat auf den 1. April 1961 den Schweden Åke Senning<sup>15</sup>. Professor Senning hatte sich in Stockholm vor allem als Herzchirurg einen Namen gemacht und u.a. eine Herz-Lungen-Maschine entwickelt. Die Erwartung der Fakultät und der Behörden, Senning werde seine Zürcher Klinik rasch zu einem führenden Zentrum der Herz- und Lungenchirurgie machen, erfüllte sich.

Die Einführung und der rasche Ausbau der Herzchirurgie stellte die Anästhesieabteilung vor zahlreiche praktische und personelle Aufgaben. Die vielseitigen Probleme bei der Herzchirurgie verlangten eine Spezialausbildung auch beim Anästhesisten. In seiner Oberärztin Ruth Gattiker<sup>16</sup> hatte Hossli eine Mitarbeiterin, die von ihrer bisherigen Ausbildung und vom Interesse her für die anspruchsvolle Herzanästhesie und die dafür erforderliche zusätzliche Ausbildung im Ausland prädestiniert war. Im Vordergrund stand die Führung der Anästhesie beim Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und bei der künstlichen Hypothermie mittels Oberflächenkühlung.

Ein eigentliches Herzanästhesieteam wurde nach der Rückkehr Gattikers aus Amerika gebildet. Es bestand zunächst aus Gattiker als Leiterin, einem fix zugeteilten Assistenzarzt und 3-4 Anästhesieschwestern, die u.a. bestimmt waren für die Wartung und Herrichtung des Monitorings und für die Vorberei-

tung von Medikamenten in der vorgeschriebenen Verdünnung. Ferner hatten sie bei den Gefässfreilegungen (für die Druckmessungen) zu instrumentieren sowie bei der Narkose mitzuhelfen. Gattiker habilitierte sich 1970 auf dem Gebiet der Herzanästhesie und war während vieler Jahren bis zu ihrer Pensionierung Leiterin der Herzanästhesie.

Schwerpunkt der Herzchirurgie am Kantonsspital Zürich in den ersten fünf Jahren nach 1961 blieben die Korrekturen der angeborenen und erworbenen Herzfehler. Die Mortalität von anfänglich 23,3 % konnte bis 1966 auf 9,8 % gesenkt werden trotz Erweiterung der Operationsindikation auch auf ältere Patienten. Direkte chirurgische Eingriffe an den Koronarien wurden erst nach 1966 durchgeführt.

In Zusammenhang mit der Einführung und dem raschen Ausbau der Herzchirurgie wurden die seit 1954 von Hossli propagierten Intensivbehandlungsstationen eingerichtet. Zunächst wurde kurz nach Einführung der Herzchirurgie auf Verlangen von Senning eine Intensivstation für die postoperative Betreuung kardiochirurgischer Patienten in Betrieb genommen. Bald folgten zwei weitere Stationen für allgemein-chirurgische Patienten (Chirurgische Klinik A, vor allem Thorax- und Abdominalchirurgie) bzw. für Traumapatienten (Chirurgische Klinik B). Die Anästhesisten übernahmen von Anfang an vielfältige Aufgaben auf den Intensivstationen, insbesondere auch die postoperative Nachbeatmung, so z.B. nach Eingriffen am offenen Herzen.

Die organisatorische Einbettung der immer grösser werdenden Anästhesieabteilung am Kantonsspital Zürich (mit einem Personalbestand von über 50, darunter vielen Spezialärzten, und einer jährlichen Narkosezahl von über 14 000) innerhalb der Chirurgischen Klinik war

weder fachlich noch organisatorisch zweckmässig. Die Medizinische Fakultät der Universität Zürich hat wahrscheinlich auf Grund der grossen Umstellungen und Kosten der Neuorganisation der Chirurgischen Klinik 1961 sowie der Verselbständigung der Neurochirurgie und der Urologie im gleichen Jahr zunächst darauf verzichtet, die Stellung der Anästhesiologie am Kantonsspital zielstrebig auszubauen, wie das an anderen Spitälern in der Schweiz bereits geschehen war.

Die erste von der Chirurgie unabhängige Anästhesieabteilung in der Schweiz mit einem Leiter im Range eines Chefarztes wurde bereits am 1. Januar 1960 am Kantonsspital St. Gallen errichtet. Wie am Kantonsspital Zürich wurde die moderne Anästhesie hier kurz nach dem Ende des 2. Weltkrieges eingeführt. Franz Kern<sup>17</sup>, damals Assistenzarzt der Chirurgischen Klinik, wurde 1951 beurlaubt und nach Oxford zu R. Macintosh<sup>18</sup> geschickt, um eine Anästhesieausbildung zu erlangen.

---

<sup>15</sup> Prof. Åke Senning, 1915-2001. Er hat die Thoraxchirurgie bei C. Crafoord am Karolinska-Krankenhaus in Stockholm erlernt, wo er 1957 zum Extraordinarius für experimentelle Chirurgie der Medizinischen Fakultät der Universität Stockholm gewählt wurde.

<sup>16</sup> Prof. Dr. med. Ruth Gattiker, geb. 1922, später Leitende Ärztin und Titularprofessorin besonders für das Spezialgebiet der Anästhesie für die Chirurgie des Herzens und der grossen Gefässe am Kantonsspital Zürich.

<sup>17</sup> Dr. med. Franz Kern, 1922-1997, später Chefarzt der Anästhesieabteilung am Kantonsspital St. Gallen.

<sup>18</sup> Sir Robert Macintosh, 1897-1989, Nuffield Professor of Anaesthetics, University of Oxford.

---

Nach seiner Rückkehr nach St. Gallen baute er die Anästhesieabteilung auf und wurde 1960 bei deren Verselbständigung ihr erster Chefarzt. 1963 wurde in der Schweiz erstmals ein Institut für Anästhesiologie an einer Universitätsklinik geschaffen. Werner Hügin<sup>19</sup>, 1957 erster Privatdozent für das Spezialgebiet Anästhesiologie, wurde Leiter des neuen Institutes an der Universität Basel unter gleichzeitiger Ernennung zum Extraordinarius.

Die Frage der Verselbständigung der Anästhesiologie wurde innerhalb der Zürcher Medizinischen Fakultät erst wieder anfangs 1965 aufgeworfen. Initiant und treibende Kraft war wiederum Prof. H. Krayenbühl, Direktor der Neurochirurgischen Klinik, der sich schon mehrfach für die Förderung der Anästhesiologie am Kantonsspital Zürich verdient gemacht hatte. Er stiess sich u.a. daran, dass die Anästhesiologie an den meisten Universitäten des deutschsprachigen Auslandes im Gegensatz zu den Verhältnissen in Zürich bereits seit längerer Zeit in den Fakultäten vertreten war. In der Sitzung des Fakultätsausschusses vom 20. Januar 1965 schlug er deshalb die Errichtung eines Extraordinariates für das Spezialgebiet der Anästhesiologie vor. Krayenbühl hat mit folgendem Rundschreiben vom 29. Januar 1965 die Meinung der operativ-tätigen Kollegen eingeholt: *“Anlässlich der letzten Ausschuss-Sitzung wurde die Frage eines Extraordinariates für Anästhesiologie geprüft. Der Ausschuss ist einstimmig der Auffassung, dass ein Extraordinariat für Herrn Kollegen Hossli geschaffen werden sollte. Ich bitte Sie, mir umgehend mitzuteilen, ob das auch Ihre Auffassung ist. Wenn ja, ob Sie vorerst ein persönliches Extraordinariat wünschen, welches rasch verwirklicht werden könnte, oder ob*

*doch ein etat-mässiges Extraordinariat für Anästhesiologie geschaffen werden sollte. Je nach dem Ausfall Ihrer Antwort würde ich noch eine Sitzung unserer Sektion veranlassen, damit ich dann in der nächsten Ausschuss-Sitzung vom 17. Februar 1965 referieren könnte.”* Sämtliche angefragten Mitglieder der Chirurgen-Sektion haben solidarisch für die Schaffung eines Extraordinariates in Anästhesiologie plädiert; zum grössten Teil befürworteten sie dessen etatmässige Einstufung.

In der Sitzung vom Februar 1965 beschloss die Gesamtfakultät, die Frage der Schaffung eines etatmässigen Extraordinariates für Anästhesiologie, insbesondere auch die Beurteilung der Eignung Hosslis, einer Kommission zu übertragen mit der Weisung, der Fakultät möglichst bald geeignete Vorschläge zu unterbreiten. In diesem Sinne hat Krayenbühl als Präsident der Berufungskommission daraufhin zahlreiche Gutachten von namhaften ausländischen Anästhesiologen eingeholt.

Im Verlaufe des Berufungsverfahrens stellte sich Rudolf Frey<sup>20</sup>, Extraordinarius und Direktor des Institutes für Anästhesiologie an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz und einer der führenden Anästhesisten Deutschlands, als schärfster Konkurrent Hosslis heraus. Wie aus einem Brief<sup>21</sup> an den Dekan der Medizinischen Fakultät hervorgeht, wäre Frey einem Ruf nach Zürich unbedingt gefolgt: *“Die Medizinische Fakultät der Universität Zürich plant, einen Lehrstuhl und ein selbständiges Institut für Anästhesiologie zu gründen. Wenn man, wie in Mainz und Berlin, eine Hausberufung vermeiden will, würde ich mich sehr dafür interessieren und einen Ruf nach Zürich unter allen Umständen annehmen.”*

Nach Auswertung aller Gutachten und nach Abstimmung innerhalb der Fakultät wurden in einem Brief des Dekans der Medizinischen Fakultät an die Erziehungsdirektion des Kantons Zürich schliesslich folgende Anträge gestellt: *“Die Medizinische Fakultät hat an ihrer Sitzung vom 14. Juli 1965 den Beschluss gefasst, Ihnen zuhanden der Regierung drei Anträge zu stellen, welche die Einführung der Anästhesie als selbständiges Lehr- und Forschungsfach betreffen.*

- 1. Schaffung eines selbständigen Institutes für Anästhesiologie*
- 2. Schaffung eines etatmässigen Extraordinariates für Anästhesiologie*
- 3. Besetzung des neugeschaffenen etatmässigen Lehrstuhles für Anästhesiologie.”*

Zu Punkt drei folgte die Vorschlagsliste:

*“Primo loco: PD Dr. G. Hossli*

*Secundo et aequo loco: Prof. Dr. Rudolf Frey, Direktor des Institutes für Anästhesiologie an der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz*

*Prof. Dr. Werner Hügin, Extraordinarius für Anästhesiologie an der Universität Basel*

<sup>19</sup> Prof. Dr. med. Werner Hügin, 1918-2001, später Ordinarius für Anästhesie in Basel.

<sup>20</sup> Prof. Dr. med. Rudolf Frey, 1917-1981, hatte sich 1952 an der Universität Heidelberg als erster in Deutschland für das Fachgebiet Anästhesiologie habilitiert. 1960 folgte er dem Ruf nach Mainz und wurde Vorsteher des ersten selbständigen Institutes für Anästhesiologie in Deutschland.

<sup>21</sup> Eine Kopie dieses damals als "vertraulich" gekennzeichneten Briefes hat mir Dr. G.A. Nogler, Leiter des Universitätsarchivs der Universität Zürich, freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

*Die Fakultät hat Herrn PD Dr. Hossli aus folgenden zwei Erwägungen heraus an erster Stelle vorgeschlagen:*

- 1. Beste Qualifizierung durch in und ausländische Fachvertreter.*
- 2. Besondere persönliche Verdienste um die Entwicklung der Anästhesiologie und der Wiederbelebung am Zürcher Kantonsspital.”*

Anfangs Dezember 1965 hat sich der Regierungsrat mit allen drei Beschlüssen der Fakultät einverstanden erklärt: *“Die zentrale Anästhesieabteilung des Kantonsspitals Zürich wird auf den 16. April 1966 in ein selbständiges Institut für Anästhesiologie umgewandelt. An der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich wird auf den 16. April 1966 ein Extraordinariat mit beschränkter Lehrverpflichtung für Anästhesiologie geschaffen. Als Extraordina-*

*rius für Anästhesiologie an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich und Direktor des Instituts für Anästhesiologie wird auf den 16. April 1966 für eine Amtsdauer von 6 Jahren gewählt: PD Dr. G. Hossli, geb. 1921, von Zeihen AG und Zürich, Leiter der zentralen Anästhesieabteilung.”*

Der kurze Zeitraum zwischen der Einführung der modernen Narkose 1947 durch Karl E. Müllly bzw. der Schaffung einer zentralen Anästhesieabteilung 1953 unter Georg Hossli einerseits und der Verselbständigung des Institutes für Anästhesiologie 1966 andererseits widerspiegelt die Bedeutung und den raschen Aufstieg dieses neuen Fachgebietes in Zürich. Zahlreiche Ärztinnen und Ärzte haben ihre Fachausbildung in Anästhesiologie in Zürich absolviert. Viele sind an öffentlichen Spitälern geblieben, so

die Leiter der damals neugeschaffenen zentralen Anästhesieabteilungen bzw. -institute von Universitätskliniken oder Kantonsspitalern z.B. in Bern, Genf, Luzern, Aarau, Chur, Bellinzona und an vielen kleineren Spitälern in der Schweiz. Mit Recht dürfen wir deshalb heute von einer “Zürcher Anästhesieschule” sprechen.

Im Abstand von 35 Jahren können wir bestätigen, dass die Institutsgründung 1966 die Voraussetzung für eine sachgemässe und dem aktuellen Stand der Forschung angemessene Versorgung der verschiedenen Kliniken bis zum heutigen Tag gewährleistet hat. Das Institut ist weiter gewachsen und bewältigt heute die vielfältigen Aufgaben einer Universitätsklinik im Bereich von Lehre, Forschung, Ausbildung und Weiterbildung.

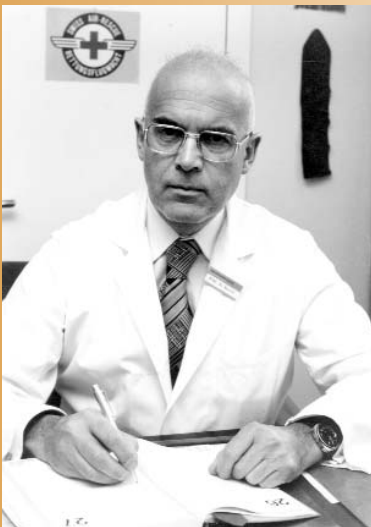
---

### Anmerkung

Dieses Referat stellt eine überarbeitete und verkürzte Fassung meiner Dissertation aus dem Jahre 1992 mit dem Titel “Die Anfänge der modernen Anästhesie am Kantonsspital Zürich. Die Geschichte der Entstehung des Institutes für Anästhesiologie des Universitätsospitals Zürich 1947-1966” dar. Ich danke Herrn Prof. Dr. Beat Rüttimann, Direktor des Medizinhistorischen Institutes der Universität Zürich, für die Erlaubnis, aus der Dissertation zu zitieren.

## 80 Jahre Georg Hossli

**Pius  
Frey**



Es muss wohl ein Wunschtraum bleiben, Person und Werk von Jürg Hossli auch nur einigermaßen umfassend und vollständig zu würdigen. Selbst wenn ich eine Doppelstunde zur Verfügung hätte, müsste die Lücke, das heisst das Volumen des nicht Gesagten, erheblich bleiben. Ich muss mich daher darauf beschränken, nur einige Punkte, die mir besonders typisch und bedeutungsvoll erscheinen, näher darzulegen,

### **Curriculum**

Jürg Hossli wurde am 22. November 1921 als jüngster von vier Söhnen in der Geburtsklinik Materna an der Mühlebachstrasse 88 in Zürich geboren.

Eine gewisse erbliche Prägung ist beim jungen Hossli ohne Zweifel vorhanden: Sein Vater war SBB-Beamter, vorerst Souschef im Bahnhof Oerlikon, dann ab 1929 Vorstand des neu erbauten Bahnhofs Zürich Enge. Die Familie Hossli wohnte während 18 Jahren im Bahnhofgebäude selbst, diese Zeit hat den jungen Jürg sehr geprägt. Nun - SBB, da denkt man an Pünktlichkeit, eine Tugend, die wohl auch heute noch bei vielen operierenden Kollegen ganz oben im Anforderungsprofil an den idealen Anästhesiarzt steht. Seine Grossmutter väterlicherseits war Hebamme in Zeihen - von dort stammen die Hosslis - und betreute im oberen Fricktal (AG) an die 2000 Geburten. Von daher hat wohl der Jubilar seine Einsatzfreude, seine Liebe zum Patienten und zum Detail sowie seine selbstverständliche stetige Einsatzbereitschaft.

Die Schulen besuchte er in Zürich, bestand 1940 an der Kantonsschule Rämistrasse die Kriegsmatura und begann anschliessend an der Universität Zürich sein Medizinstudium. Dann, 1944 - mitten im Aktivdienst - trifft ihn ein Schicksalsschlag: Er erkrankt an Pleuritis exsudativa, einer sogenannten "nassen" Brustfellentzündung, einer Krankheit, die damals praktisch ausschliesslich tuberkulös bedingt war. Im Militär-Sana-

torium Bellvédère in Leysin muss er sich einer Liegekur von fünf Monaten unterziehen, anschliessend mehrere jährliche Nachkuren, erst 1959 wird er nach 15 Jahren als geheilt erklärt. Dieses Sanatorium hatte natürlich ein Labor, und das Labor hatte eine Laborantin. Jürg Hossli begann sich mehr und mehr für die Labormethoden zu interessieren, liess sich von der Laborantin darin unterrichten und brachte es sogar soweit, dass er sie in ihrer Abwesenheit vertreten konnte. Diese Laborantin hiess übrigens Mathilde oder Thildy Huber. 1947 heirateten die beiden. Sie hatten später zwei Töchter, nämlich 1954 Barbara und 1955 Marianne.

Nach dem Staatsexamen 1949 bereiste er ein halbes Jahr als Schiffsarzt auf der "Kronprinzessin Margarete" die Weltmeere und trat im Februar 1950 als Assistentenarzt in die Chirurgische Klinik des Kantonsspitals Zürich ein. Direktor dieser Klinik war Alfred Brunner, ein Sauerbruch-Schüler mit Schwerpunkt Thoraxchirurgie. Auch Jürg Hossli wurde - wie damals üblich - als jüngster Assistent für Narkosen eingesetzt.

### **Der Anästhesiarzt**

Wie sich das Fach Anästhesie im damaligen Kantonsspital bis hin zur Gründung des Instituts ent-

wickelt hat, hat Stefan Zbinden im vorangehenden Beitrag eindrücklich geschildert. Um Wiederholungen und Doppelspurigkeiten zu vermeiden, werde ich hier nur auf einige Punkte hinweisen, die mir wichtig erscheinen, auch, um vor allem den Jüngeren zu zeigen, wie es eigentlich damals war. Ein "damals", das ich seit 1963 persönlich miterleben durfte.

Anästhesie und Chirurgie waren noch abenteuerlich und fesselnd. Das Höchstalter für einen nicht absolut lebensnotwendigen operativen Eingriff betrug damals 50 Jahre! Denn Narkose war in jener Zeit gefährlich; wie gefährlich genau, ist jedoch schwierig zu eruieren. Immerhin erinnere ich mich an ein Editorial von Rudolf Frey aus Mainz, wonach um die Jahrhundertwende die reine Anästhesiemortalität 1% betragen haben soll. Hossli selbst weist in einem Schreiben vom Juni 1952 an seinen Chef Brunner auf 3 tödliche Unfälle in 6 Monaten hin, die vermeidbar gewesen wären. Und doch haben sich die Pioniere unseres Fachs nicht aus einem irgendwie missionarischen Eifer der Anästhesie zugewandt, sondern weil sie vom Fach selbst fasziniert waren, obwohl sie ja nur sehr beschränkte Mittel zur Verfügung hatten.

- Die Auswahl an Anästhesiemitteln war sehr klein: Es gab eigentlich nur Lachgas, Äther, intravenöse Barbiturate wie Narconumal und später Pentothal und als Muskelrelaxans d-Tubocurarin. Erst 1955 kam Succinylcholin und 1956 Halothan dazu.

- Monitore und Gasmessung gab es nicht, ein EKG abzuleiten war technisch fast unmöglich, die Überwachung des Patienten bestand in der konventionellen Blutdruckmessung, Finger am Puls, Beobachtung durch die Sinne des Anästhesisten, vor allem mit Augen, Ohren, Tastsinn.

- Das zur Verfügung stehende Material war noch sehr beschränkt: Es gab noch keine Plastik-Venenkathetern, Infusionen und Infusionsbestecke mussten ganz zu Beginn noch selbst gebastelt werden, für die Einführung eines Vena-Cava-Katheters musste die Vene operativ freigelegt werden, das gleiche galt für die Einlage eines Arterienkatheters. Dreiwegehähne waren aus Metall und mussten sterilisiert werden. Sie waren stets undicht.

- Blutgasanalysen als Hilfe bei Diagnose und Therapie gab es noch nicht. In aussergewöhnlichen Fällen brachte man am Morgen Blut zu Albert Bühlmann ins Lungenfunktionslabor. Gegen Abend erhielt man dann das Resultat, meist als "gut" oder "schlecht". Laientaugliche Blutgasautomaten erschienen erst in den späten siebziger Jahren auf dem Markt.

- Die personellen Ressourcen waren sehr beschränkt: Erinnern wir uns, dass 1954 der zentrale Anästhesiedienst aus einem Leitenden Arzt, 2 Assistenzärzten und 4 Schwestern bestand. Es ist kaum nachvollziehbar, dass mit dieser minimalen Equipe jährlich 2600

Narkosen mit 1450 Intubationen (für z.B. 300 Thorakotomien) durchgeführt werden konnten. Natürlich hat sich dieses Personalproblem in der Zwischenzeit erheblich entschärft. Aber - und das hat sich bis heute nicht geändert - Behörden bewilligen höchst ungern neue Stellen. Das hat zur Folge, dass der effektive Personalbestand den Bedürfnissen meist erheblich hinterher hinkt. Diese Tatsache kann natürlich Forschung und Lehre nicht fördern.

- Und noch etwas ist meines Erachtens typisch für unser Fach: Alle unsere Pioniere haben als Einzelkämpfer oder mit sehr kleinen, aber überschaubaren Equipen angefangen. Damals waren vor allem Fachkenntnisse und Fachfähigkeiten gefragt. Mit der zunehmenden Entwicklung des Fachs werden die Abteilungen jedoch gross bis riesengross, das Anforderungsprofil an den Chef ändert sich, zunehmend werden Führungs- und Management-Aufgaben und -Erfahrung verlangt. Ich glaube kaum, dass es ein medizinisches Fachgebiet gibt, das innerhalb einer Generation eine derartig explosionsartige Entwicklung durchgemacht hat.



Abb.2. Jürg Hossli und Oberschwester Annemarie Klingensteiner bei einer Anästhesie für eine Operation am offenen Herzen, August 1963.

- Noch eine kurze Episode, um zu zeigen, wie es damals war. Im Sommer 1951, also zwei Jahre nach seinem Staatsexamen, verbringt Jürg Hossli drei Monate an der Chirurgischen Klinik des Allgemeinen Krankenhauses in Hamburg, um dort die sogenannte Periduralanästhesie zu erlernen. Als Gegenleistung führt er in diesem Krankenhaus die endotracheale Intubation ein.

Zwar ging es am Anfang natürlich auch um die Einführung neuer Techniken. Aber vor allem mussten bestehende sicher gemacht und entsprechend instruiert werden, wie z.B. die Äther-Tropfnarkose mit der Schimmelbusch-Maske. Jürg Hossli stand immer auch im Universitäts-spital an vorderster Front. Als Beispiel unter unzähligen sehen wir ihn zusammen mit Oberschwester Annetarie Klingensteiner bei der Anästhesie für eine Operation am offenen Herzen (Abb. 2).

Zahlreiche berühmte Anästhesie-ärzte besuchten das Zürcher Institut. Von den vielen sei eine Persönlichkeit erwähnt, nämlich Sir Robert Macintosh, der Inhaber des weltweit ersten Lehrstuhls für Anästhesie in Oxford. Er weilte mehrmals bei uns,



Abb. 3. Sir Robert Macintosh demonstriert eine Äthernarkose mit seinem EMO-Verdampfer, November 1968.



Abb. 4. Dauerbeatmung eines Patienten mit Tetanus unter Muskelrelaxation und Oberflächenhypothermie (Eisbeutel!).

so z.B. auch hier im November 1968, als er uns mit seinem berühmten EMO-Verdampfer seine Äthernarkose demonstrierte (Abb. 3).

Jürg Hossli wurde schnell auch ein Pionier der Intensivmedizin, führte doch die noch junge Anästhesieabteilung unter seiner Leitung sehr bald Intensivbehandlungen durch. Spektakulär war in dieser Hinsicht die Poliomyelitisepidemie von 1954, bei der die Anästhesieabteilung 50 Medizinstudenten rekrutieren musste, um 18 Poliomyelitispatienten von Hand rund um die Uhr mit dem "to-and-fro"-System zu beatmen. Etwas weniger dramatisch, aber ebenso arbeitsintensiv waren Dauerbeatmungsfälle von chirurgischen Patienten mit Tetanus (Abb. 4), Fettembolie und anderen lebensbedrohlichen Krankheitsbildern unter Relaxation und eventuell Hypothermie. Gerade beim Tetanus hat Hossli entscheidendes beigetragen: Er konnte meines Wissens weltweit als erster zeigen, dass die Hirnschäden, die man bei Verstorbenen findet, nicht durch die Krankheit selbst, sondern durch die Folgehypoxie verursacht werden.

#### Akademischer Werdegang

Im Januar 1960 beendet Jürg Hossli seine Habilitationsschrift mit dem Titel "Die Anästhesie in der Chirurgie der Brust und der Brusthöhle". Sie wird 1967 in Kirschners Operationslehre publiziert. Am 15. Juni 1960 hält er seine Probevorlesung über die "Wiederbelebung des Herzens". Er unterscheidet bereits die drei Funktionszustände des Herzens, die dem klinischen Bild des Kreislaufstillstands zugrunde liegen können: Herzkammerflimmern, Asystolie und "weak action", letzteres heute wohl als elektromechanische Entkopplung bezeichnet. Zu Beginn des Wintersemesters erhält er die Venia legendi für das Gebiet Anästhesiologie, Wiederbelebung und Schockbekämpfung. Am 24. Juni 1961 hält er seine Antrittsvorlesung als Privatdozent mit dem Titel "Die Rettung des akut bedrohten Menschenlebens bei Unfällen und Krankheiten": Er definiert bereits das, was wir später nach Ahnefeld als Rettungskette bezeichnen, und betont, wie wichtig die qualitativ hochstehende Versorgung auf allen Stufen, d.h. am Unfallort, während des Transports und auf allen Stationen des Krankenhauses ist.

Im Dezember 1965 wird er zum ausserordentlichen Professor gewählt und hält als solcher am 6. Mai 1967 seine zweite Antrittsvorlesung mit dem Titel "Der Beitrag der Anästhesiologie zum Fortschritt der klinischen Medizin". 1970 wird dieses Extraordinariat in ein Ordinariat umgewandelt. Nach vielen fruchtbaren Jahren hält Jürg Hossli am 26. Februar 1987 seine Abschiedsvorlesung, tritt zurück und geht als emeritierter Professor in Pension.

### Kongresse

Natürlich hat Jürg Hossli an zahlreichen Kongressen - meist auf Einladung und meist als Redner - teilgenommen. Zahlreiche bedeutende Tagungen hat er selbst organisiert. Hier seien nur die traditionellen gemeinsamen Tagungen der Anästhesiengesellschaften Österreichs, Deutschlands und der Schweiz erwähnt, seit 1969 ZAK (für Zentraleuropäischer Anästhesiekongress) genannt. Dreimal hat er diese in Zürich durchgeführt, nämlich bereits 1956, dann 1965 und schliesslich zum letzten Mal 1983. Alle diese Kongresse waren ein grosser Erfolg.

### Gutachten

Natürlich wurde Jürg Hossli als bekannter und geschätzter Gutachter häufig zu forensischen Fällen beigezogen. Ein Gutachten aber sei speziell erwähnt. Ein 13jähriges Mädchen erleidet 1963 während einer orthopädischen Operation einen offensichtlich hypoxisch bedingten Hirnschaden, wacht nach der Operation nicht auf und muss mit Konvulsionen in Besorgnis erregendem Zustand in eine Universitätsklinik verlegt werden. Aufgrund des Gutachtens Hossli/Schaer wird nicht die primär angeklagte, mit der Anästhesie beauftragte Schwester, sondern der verantwortliche Chirurg und sein Oberarzt, der die Narkose

eingeleitet hat, verurteilt. Dieses Urteil hatte grösste standespolitische Bedeutung, musste doch nun Behörden und Spitalverwaltungen klar werden, wieviel sie riskieren, wenn sie keine Anästhesieärzte anstellen.

### Rettungswesen, Notfallmedizin

Die Verdienste von Jürg Hossli um die Entwicklung der modernen Anästhesie in der Schweiz und in Europa sind enorm; ein erheblicher Teil der Chefarztstellen für Anästhesie ist landesweit durch seine Schüler besetzt. Aber seine Verdienste gehen wesentlich weiter, ich meine, seine ganz grosse Leidenschaft galt den Fragen der Wiederbelebung, des Rettungswesens, ja generell der Notfallmedizin. Hier hat er die Entwicklung von Anfang an hautnah miterlebt und mitgestaltet. Hier konnte er in vielen Organisationen Grundsätzliches leisten, so in der Armee, in der Schweizerischen Lebensrettungsgesellschaft, im Samariterbund, im Interverband für Rettungswesen, in der Schweizerischen Rettungsflugwacht (Rega) und in vielen anderem mehr. Die Zeit reicht nicht aus, um hier mehr als einige wichtige Punkte anzuschneiden.

Jürg Hossli war verantwortlich für die Einführung der Mund-zu-Nase-Beatmung 1957/58 sowie 1960 der äusseren Herzmassage. Dies kann im Brockhaus 1969 nachgelesen werden. Vor allem die externe Herzmassage hat die Herz-Kreislauf-Wiederbelebung revolutioniert: Vorher war ja nur die direkte, offene Herzmassage nach Thorakotomie bekannt. Daher hatten ja nur jene Patienten eine echte Überlebenschance, deren Kreislaufstillstand in unmittelbarer Nähe des Operationstraktes eintrat.

### Rega

Seine ganz grosse Liebe aber gilt der Rega. Neben weltweiten Kongressaktivitäten war er eigentlich von Anfang an als Chefarzt, intermittierend als Einsatzleiter, dann zunehmend als Notarzt an der Front dabei. Total hatte er an gegen 800 Flugeinsätzen teilgenommen. Bei diesen Einsätzen konnte er Arzt sein, nicht behindert durch Management- und Führungsaufgaben. Er konnte an diesen Notfallpatienten sein "primum exercicium" ausführen. Dabei war er immer erreichbar. Man hat ihn kaum je ohne Funkgerät gesehen. Mit vollem Recht hat ihm die Rega die goldene Verdienstmedaille verliehen. Drei Einsätze, die ihn speziell beeindruckten, möchte ich erwähnen.

- Am 22. Februar 1977 ereignet sich in Assuan, Oberägypten, ein schweres Busunglück mit 26 Touristen aus der Schweiz und Deutschland. Es wird eine Caravelle der SATA gechartert und als Intensivstation umgerüstet; durch ein medizinisches Team aus dem USZ werden die 11 verletzten Patienten zurückgeholt und müssen z.T. auf dem Flug intensivtherapiert werden.

- Am 18. Januar 1971 kommt es abends um 20.00 Uhr zu einem Frontalzusammenstoss zweier Vorortszüge in Feldmeilen. Die Situation ist chaotisch, es ist dunkel, eiskalt, und alles ist schneebedeckt. Schliesslich waren 49 Verletzte zu betreuen und 7 Tote zu beklagen. Während der neunstündigen Rettungsaktion verweilt Hossli mit seiner Equipe am Unfallort und führt bei vielen, zum Teil eingeklemmten Verunfallten Schocktherapie und Schmerzbekämpfung durch.

- Beim Besuch von Papst Johannes Paul II. vom 12.-17. Juni 1984 flog ein Regahelikopter mit dem Notarzt Hossli die ganze Strecke direkt hinter dem Papsthelikopter. Während des ganzen Papstbesuchs war damit die sofortige Interventionsmöglichkeit gegeben. Der Dank des Papstes für seinen Einsatz war ihm denn auch gewiss (Abb. 5).

### Armee

Bedeutungsvoll war auch seine Tätigkeit in der Armee: 1959 wird er – wie bereits erwähnt – nach 15jähriger Therapie als 'geheilt' bezeichnet, wieder eingemustert und zur Sanität umgeteilt. Schliesslich kommt er 1967 zum Armeestab und erreicht den Grad eines Oberstleutnants. Hier wird er schliesslich Chefarzt für Anästhesie und Intensivbehandlung und hat wesentlichen Anteil an der Entwicklung der Feldnarkose-Ausrüstung, des Kreislauf-Narkoseapparates sowie des Wiederbelebungs-Tornisters, von Armeemonitoren und Dauerbeatmungsgeräten und schliesslich der armee-eigenen Lachgasproduktion. Er war verantwortlich für die Ausbildung von Zahnärzten zu Militär-anästhesisten. Er war Mitglied des Militär-Helikopter-Rettungsdienstes (MHR), an dessen Übungen er zum Teil als medizinischer Leiter aktiv teilnahm (Abb.6). Insgesamt leistete er 1304 Dienstage.



Abb. 5. Jürg Hossli nimmt den Dank von Papst Johannes-Paul II. entgegen, Juni 1984.



Abb. 6. Übung des Militär-Helikopter-Rettungsdienstes (MHR): Bergung im Horizontalnetz mit Winde und Alouette 3, April 1976.

Bei all dieser Belastung ist es unglaublich, wie viele wissenschaftliche Arbeiten, Dissertationen, Lehrbücher, Richtlinien, Reglemente und Behelfe aus dem Zürcher Institut und vor allem aus seiner eigenen Feder erschienen sind.

Prof. Georg Hossli hat ein riesiges Werk geleistet. Er wusste, was getan werden musste, wann der rechte Zeitpunkt war und hat die Aufgaben konsequent durchgeführt. Ihm war der Satz von Hippokrates "Die rechte Zeit ist nur ein Augenblick" ein Leitsatz. Wir, seine Schüler, Mitarbeiter und Freunde, aber auch alle, die die Früchte seiner Tätigkeit geniessen durften, sprechen ihm unsere hohe Anerkennung und unseren Dank aus. Wir beglückwünschen ihn nicht nur zu seinem 80. Geburtstag, sondern auch und vor allem zu seinem Lebenswerk. Wir wünschen ihm noch viele erfüllte Jahre in voller geistiger und körperlicher Frische.

# Entwicklung der Anästhesiologie am UniversitätsSpital Zürich. Anästhesie und Intensivmedizin für die Herz- und grosse Gefässchirurgie 1961–2001

**Edith R.  
Schmid**

*“...there is no field in which more cooperation between the surgeon and the anesthesiologist has developed (of necessity) than that of open cardiac surgery.”*

John Templeton, M.D., Cardiac Surgeon (1966).

Vierzig Jahre Entwicklung der Herzanästhesie und Intensivmedizin am UniversitätsSpital Zürich (USZ) auf wenige Seiten zu komprimieren, ist ein unmögliches Unterfangen. Im Folgenden soll versucht werden, einige Streiflichter aufzuzeigen, die aus der Sicht der Verfasserin von besonderer Bedeutung waren.

## Die Anfänge

Als auf den 1. April 1961 Åke Senning nach Zürich berufen wurde, um am USZ - unter anderem - eine Herzchirurgie aufzubauen, stand es für Georg Hossli, den damaligen Leiter der Anästhesieabteilung, ausser Zweifel, dass für den entsprechenden Anästhesiebereich eine Spezialausbildung erforderlich war. Auf besonderen Wunsch betraute er seine damalige Oberärztin Ruth Gattiker mit dieser Aufgabe. Nicht glücklich über diese personelle Entscheidung war Senning, denn er bezweifelte, dass eine Frau dieser Belastung gewachsen sei. Er kam jedoch sehr bald zur Einsicht, dass er sich gründlich getäuscht hatte; die exzellente Zusammenarbeit sollte 25 Jahre dauern. Ruth Gattiker war eine Pio-

nierin im Bereich der Anästhesie für Herz- und grosse Gefässchirurgie; die Entwicklung und internationale Anerkennung der Zürcher Herzanästhesie und Intensivmedizin sind ganz wesentlich mit ihrem Namen assoziiert.

## Die Pionierjahre 1961-1972

Herz-Lungenmaschinen für Erwachsene erreichten 1954 das Stadium der klinischen Anwendung, wobei viele Zentren ihre Maschine im Eigenbau herstellten. Crafoord und Senning entwickelten in Stockholm eine Herz-Lungenmaschine mit Rollenoxxygenator, die Senning später zu einer vollautomatischen Perfusionspumpe “Modell Zürich” weiterentwickelte. Bluttraumatisierung und

konsekutive Hämolyse zwangen dazu, die Perfusionszeiten nicht über 2 - 2,5 Stunden auszudehnen. Herz-Lungenmaschinen für Kinder unter zwei Jahren standen in den sechziger Jahren nicht zur Verfügung.

Einfache Herzfehler, z.B. Vorhofseptumdefekte, wurden nach mässiger Oberflächenkühlung auf 30-28 °C ohne extrakorporale Zirkulation operiert. Bei dieser Körpertemperatur war es möglich, den Kreislauf während 5-7 Minuten zu unterbrechen, ohne eine Hirnschädigung zu riskieren. Oberflächenkühlung auf 30-28 °C wurde auch in der thorakalen Aorten Chirurgie angewendet, um das Risiko einer Ischämie des Rückenmarks zu reduzieren.

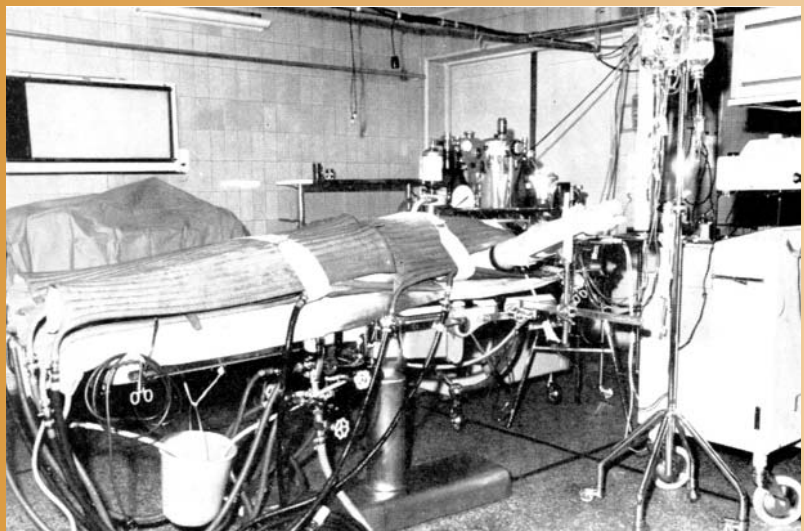


Abb. 1. Oberflächenhypothermie 30-28 °C: Kühlanzug.

1961-1968 wurden in Zürich 350 Herz- und Gefäßoperationen in mässiger Oberflächenthypothermie durchgeführt. In der thorakalen Aortenchirurgie hielt sich die Methode am USZ bis zur Emeritierung Sennings im Jahre 1986.

Die Technik der Oberflächenthypothermie gehörte in den Verantwortungsbereich des Anästhesisten. Zur Kühlung und Wiedererwärmung dienten wasserdurchströmte Kühlanzüge (Abb 1). Bei einem Erwachsenen konnten Kühlung und Wiedererwärmung ohne weiteres 6-8 Stunden in Anspruch nehmen (Abb. 2). Es tat der Akzeptanz der Methode keinen Abbruch, dass die Kühlanzüge nicht selten undicht waren und die Anästhesisten stundenlang mit den Operationsschuhen im Wasser standen.

Bereits in den ersten Jahren war ein beachtlicher Anstieg der Operationen zu verzeichnen (Abb. 3), wobei wesentlich mehr Eingriffe ohne als mit extrakorporaler Zirkulation (EKZ) durchgeführt wurden. Die Spitalmortalität der Eingriffe mit EKZ (Abb. 4) betrug zu Beginn 23,3 % und reduzierte sich in der 2. Hälfte der sechziger Jahre auf 10-15 %. Operationsspektrum und Altersspektrum der Patienten zeigten deutliche Unterschiede im Vergleich zu heute: 1968 betrafen 56 % der Eingriffe mit EKZ angeborene Herzviten, 38 % Klappenfehler und nur 3 % Operationen an den Herzkranzgefässen. Das Alter der Patienten, die mit Herz-Lungenmaschine operiert wurden, lag 1961-1968 zwischen 2 und 50 Jahren (Abb. 5).

Die Möglichkeiten der Anästhesietechnik und Patientenüberwachung waren bescheiden. Zur Anästhesieeinleitung wurde Thiopental, bei Hochrisikopatienten gelegentlich

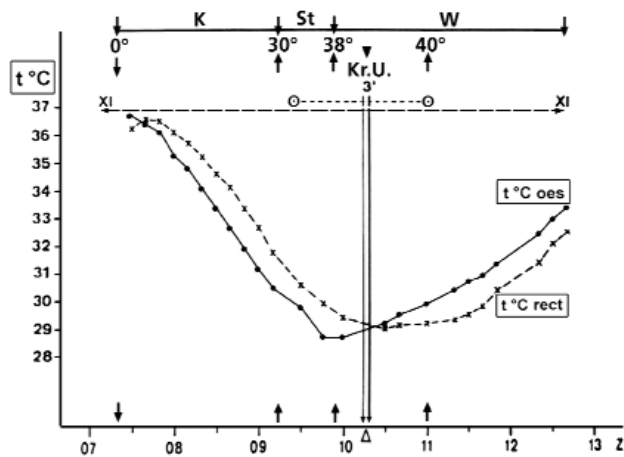


Abb. 2. Oberflächenthypothermie 30-28 °C (Kühlanzug): Anästhesieprotokoll. K = Kühlphase, W = Wärmephase, Kr.U. = Kreislaufunterbruch

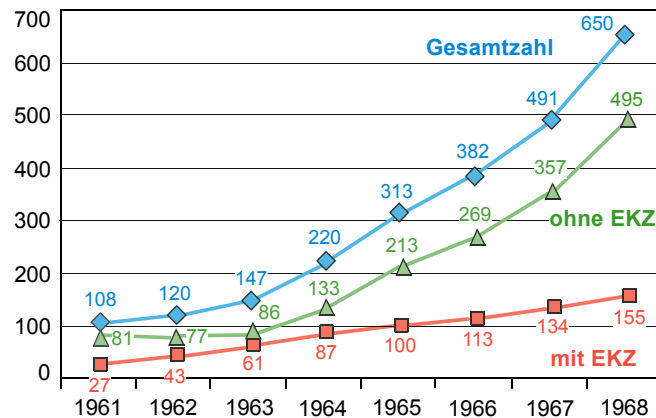
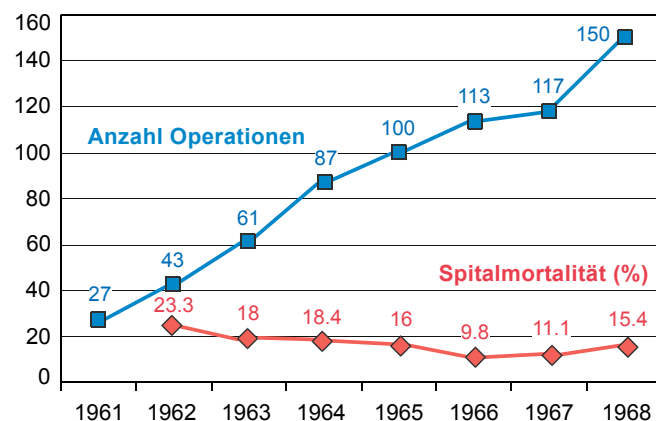


Abb. 3. Operationen 1961-1968: Gesamtzahl (n = 2431) und Zahl der Eingriffe ohne bzw. mit EKZ.



1968: angeborene Herzfehler: 56%  
 Klappenviten: 38%  
 Koronarchirurgie: 3%

Abb. 4. Anzahl Operationen mit EKZ 1961-1968 (n = 698), Spitalmortalität und Operationsspektrum.

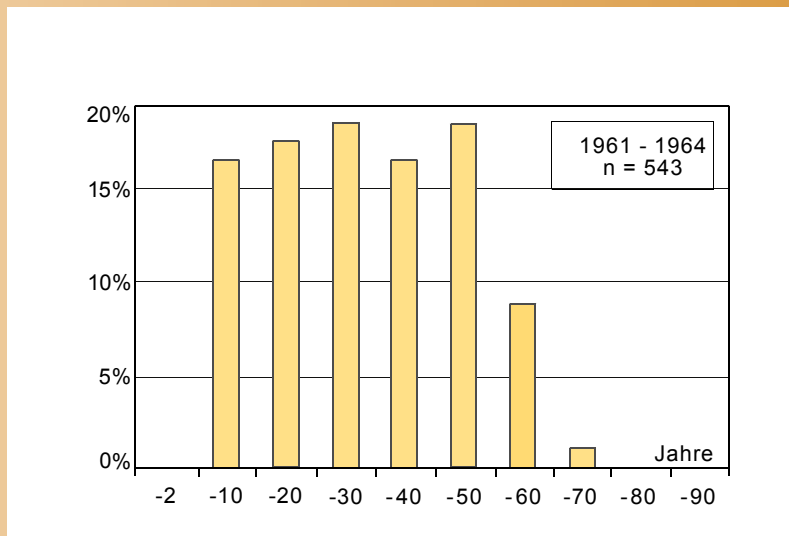


Abb 5. Eingriffe mit EKZ 1961-1968: Altersverteilung in %. 1969.



Abb. 6. Betrieb von zwei Operationstischen im Saal 3 des ehemaligen D-OP.



Abb. 7. Pressekonferenz aus Anlass der ersten Herztransplantation am USZ 1969.

Diazepam verwendet; zur Narkoseunterhaltung standen Lachgas/Sauerstoff, Halothan und Äther zur Verfügung. Die Herz-Kreislaufüberwachung bestand aus Elektrokardiogramm (EKG) sowie arterieller und zentralvenöser Druckmessung, wobei die Radialarterie in aller Regel freigelegt wurde. Die Nullpunkt-Instabilität der damals verfügbaren Drucktransducer beanspruchte einen wesentlichen Teil der Zeit und Aufmerksamkeit des Anästhesisten. Eine für die klinische Routine geeignete Technik zur Herzminutenvolumen-Bestimmung stand nicht zur Verfügung: Die Farbstoffverdünnungsmethode mit Indocyaningrün wurde praktisch ausschliesslich zu Forschungszwecken eingesetzt. Da in einem der zwei herzchirurgischen Operationssäle des ehemaligen D-OP zwei Operationstische parallel betrieben wurden, waren auch die Platzverhältnisse nicht luxuriös (Abb. 6).

Massnahmen zur pharmakologischen Kreislaufunterstützung beschränkten sich auf die damals verfügbaren Substanzen Adrenalin, Orciprenalin und Phentolamin. Adrenalin und Orciprenalin wurden häufig in individuell variablem Verhältnis in einer "Mischspritze" kombiniert, um sowohl einen positiv inotropen Effekt als auch eine systemische Vasodilatation zu erzielen. Die Herzanästhesisten haben damit das in den neunziger Jahren, d.h. 30 Jahre später etablierte Konzept, Substanzen mit kombiniert positiv inotropem und vasodilatatorischem Effekt (sog. Inodilatoren) anzuwenden, bereits in den sechziger Jahren vorweggenommen.

Ein äusserst medienwirksames Ereignis waren die ersten zwei Herztransplantationen im Jahre 1969. Zur Pressekonferenz (Abb. 7) waren alle beteiligten Disziplinen eingeladen: Åke Senning, Ruth Gattiker, Herr Linder, ein Viszeralchirurg, der sich (vor

der Einführung von Cyclosporin) mit den Möglichkeiten der Immunsuppression befasste, und Hugo Krayenbühl, der damalige Direktor der Neurochirurgie, der für die Hirntoddiagnostik verantwortlich war. Ein eigentliches Herztransplantationsprogramm wurde am USZ 1985, nach Etablierung einer wirksamen pharmakologischen Immunsuppression, aufgenommen.

## Herzchirurgie bei komplexen kongenitalen Vitien im Säuglings- und Kleinkindesalter unter zwei Jahren

Eine besondere Entwicklung nahm die Herzchirurgie komplexer angeborener Herzfehler bei Säuglingen und Kleinkindern unter zwei Jahren. Bis 1976 galt in der Mehrzahl der Fälle (nicht ausschliesslich) ein zweizeitiges Vorgehen als Standard, d.h. man unterzog die Kinder einem Palliativeingriff und verschob die Totalkorrektur auf einen späteren Zeitpunkt. Von den 632 Operationen bei Kindern unter zwei Jahren, die 1962-1976 am USZ durchgeführt wurden, betrafen 71,5 % Palliativeingriffe und 9,7 % Totalkorrekturen einfacher Vitien (z.B. Vorhofseptumdefekt, Aortenisthmusstenose, persistierender Ductus arteriosus Botalli). Primäre Totalkorrekturen komplexer kongenitaler Vitien (Ventrikelseptumdefekt, Transposition der grossen Gefässe, total falsch mündende Lungenvenen, Fallot-Tetralogie) wurden nur bei 18,8 % der Säuglinge und Kleinkinder unter zwei Jahren durchgeführt.

Bis 1972 stand für diese Altersklasse keine Herz-Lungenmaschine zur Verfügung, und die Korrektur des Vitiums erfolgte in tiefer Oberflächenthermie von 20-18 °C, kombiniert mit Kreislaufstillstand. Zu diesem Zweck legte man die Kinder in eine wasserdurchströmte Wanne (Abb. 8),

fixierte sie an einem Metallgestell und dichtete den Operationssitus nach Desinfektion mit einer wasserdichten Folie ab. Die Kühlphase nahm wegen der geringen Körperoberfläche wenig Zeit in Anspruch (Abb. 9), und der Kreislauf blieb wegen der Kälteresistenz des Säuglingsherzens gegen Kammerflimmern bis auf tiefe Temperaturen erhalten. Die Korrektur des Herzfehlers erfolgte im Kreislaufstillstand von maximal 60 Minuten; anschliessend wurden die Kinder bis zum Wiederingangkommen einer spontanen Herzaktion unter Herzmassage wieder erwärmt.

Dass der Kreislauf 60 Minuten ohne hypoxische Hirnschädigung unterbrochen werden konnte, interessierte damals auch die Öffentlichkeit (Abb. 10). Bruno Messmer, einer der



Abb. 8. Oberflächenthermie 20-18 °C: Wasserbad.

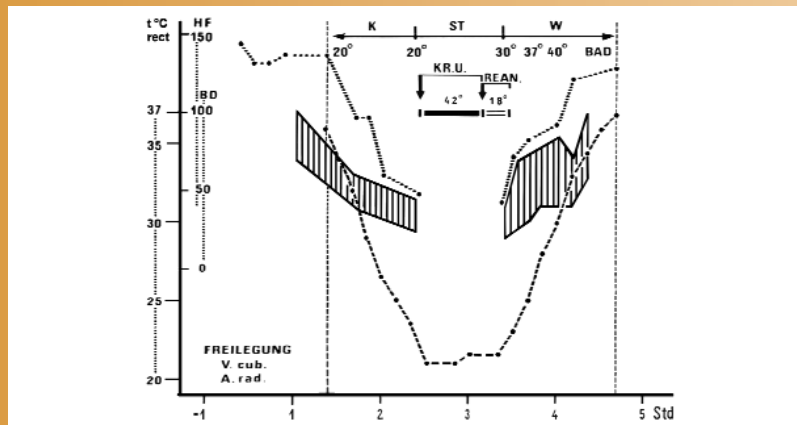


Abb. 9. Verschluss eines Ventrikelseptumdefekts 1968 bei einem 8 Monate alten, 6,5 kg schweren Kind in Lachgas/Sauerstoff-Äther-Narkose und tiefer Oberflächenthermie von 21 °C. Abkürzungen s. Abb. 2.

## Kreislauf von Säuglingen bis zu 60 Minuten ohne anoxische Hirnschäden unterbrochen

Freitag, 10. Oktober 1969

Medical Tribune - World Wide Report



Dr. Ruth Gattiker, Zürich

SAARBRÜCKEN - Die erhöhte Resistenz des Säuglingsherzens gegenüber kälteinduziertem Kammerflimmern gestatte es, mittels tiefer Oberflächenthermie Körpertemperaturen zu erreichen, die eine Kreislaufunterbrechung von maximal 45 bis 60 Minuten ohne anoxische Hirnschädigung ermöglichen, sagte Frau Dr. Ruth Gattiker aus dem Institut für Anästhesiologie der Universitätsklinik des Kantonspitals Zürich hier auf der 11. Gemeinsamen Tagung der Österreichischen, Schweizerischen und Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Wiederbelebung.

Abb. 10. Medical Tribune, 10. Oktober 1969.

damaligen Oberärzte der Herzchirurgie am USZ, hat die Kinder 3-11 Jahre nach dem Eingriff nachuntersuchen lassen. Mit Ausnahme eines Kindes mit protrahiertem postoperativen Verlauf zeigten die Intelligenzquotienten keinen Unterschied (oder lagen etwas höher? - persönliche Mitteilung B. Messmer) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe oder zur normalen Population. Weder das Alter der Kinder zum Zeitpunkt des Eingriffs noch die Dauer des Kreislaufstillstandes hatten einen Einfluss auf die intellektuelle und psychomotorische Entwicklung.

Im Jahre 1972 führte Marko Turina, der spätere Direktor der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie am USZ, eine spezielle Herz-Lungenmaschine für Säuglinge in die Klinik ein, die er in San Diego entwickelt hatte. Diese sog. Baby-Herz-Lungenmaschine wurde am USZ bis 1974 angewendet, um Kinder unter zwei Jahren unter Dauerperfusion in Normothermie oder mässiger EKZ-Hypothermie zu operieren. Die ersten 38 Kinder waren 1-28 Monate alt, und das Körpergewicht betrug 3-10 kg. Die Vitien waren vor allem Ventrikelseptumdefekte, Transpositionen der grossen Gefässe und Fallot-Tetralogien. Die Mortalität betrug knapp 24 %, ein für die damalige Zeit gutes Resultat. 1975

wurde die Baby-HLM Turinas durch ein zwischenzeitlich kommerzialisiertes System ersetzt.

Mitte der siebziger Jahre gingen viele Zentren dazu über, Oberflächenhypothermie und EKZ-Kühlung zu kombinieren. Bei dieser nach den Erfindern benannten sog. Kyoto/Barrat-Boyes-Technik wurden die Kinder initial in einer Eisbadewanne (USZ) oder durch Auflegen von Eis auf 26-24 °C abgekühlt (Green Lane Hospital, Auckland, Neuseeland; Abb. 11 a und b) und anschliessend bei noch erhaltenem Kreislauf an die Herz-Lungenmaschine angeschlossen. Nach weiterer Kühlung am EKZ auf 20-18 °C wurde der Kreislauf für maximal 60 Minuten unterbrochen. Die Operation konnte unter optimalen Bedingungen am blutleeren, schlaffen Herzen durchgeführt werden; die Wiedererwärmung erfolgte an der Herz-Lungenmaschine (Abb. 12).

Die Verfasserin dieses Artikels hatte die Gelegenheit, 1978 für sechs Monate als Consultant am Green Lane Hospital zu arbeiten, um die Technik von Sir Bryan Barrat-Boyes, einem der Pioniere des Verfahrens, zu lernen. Dass sie sich gleichzeitig mit dem englischen System der Anästhesiologie vertraut machen konnte, das sich grundlegend sowohl

vom unsrigen als auch vom amerikanischen System unterscheidet, war für ihre weitere Tätigkeit von grösstem Nutzen. Mit den Fortschritten der Kinderherzchirurgie und der EKZ-Technik wurde die Kyoto/Barrat-Boyes-Technik 1983 zugunsten der reinen EKZ-Hypothermie verlassen.

### Einrichtung einer kardiochirurgischen Intensivstation 1961

Mit der Einführung der Herzchirurgie am USZ wurde die Einrichtung einer Intensivstation, um welche Hossli für seine Tetanus- und Poliomyelitisfälle seit Anfang der fünfziger Jahre vergeblich gekämpft hatte, unumgänglich. Die damalige Intensivstation im DO 27/29 (Abb. 13) wurde "Herzwachsaal" genannt, was wahrscheinlich damit zu tun hatte, dass bis Mitte der sechziger Jahre 75 % der Patienten im Operationssaal extubiert wurden und die Station deshalb eher als "Aufwachraum nach herzchirurgischen Eingriffen" galt. Ab 1965 betrachtete man die prophylaktische Nachbeatmung nach Herzchirurgie aus hämodynamischen, pulmonalen oder zerebralen Gründen als die bessere Lösung. Mit der Einführung der prophylaktischen Nachbeatmung konnten am USZ die Reintubationen von

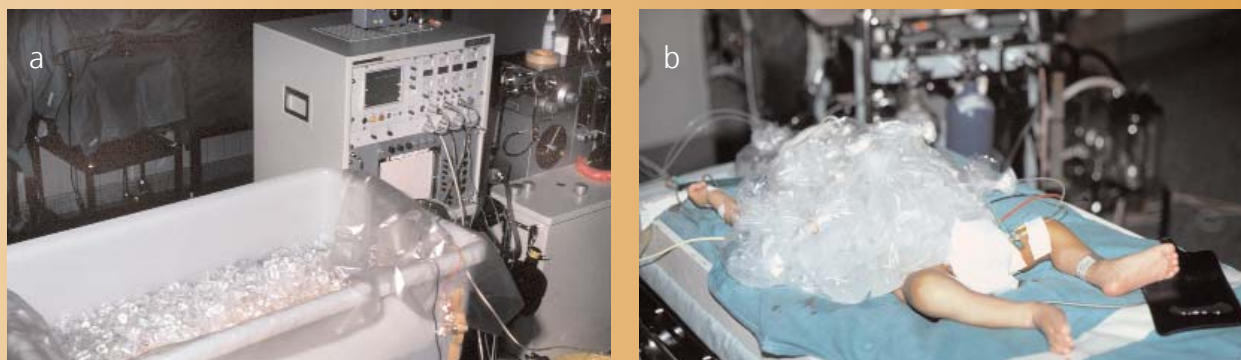


Abb. 11. Kyoto/Barrat-Boyes-Technik am (a) USZ (Eisbadewanne) und (b) Green Lane Hospital in Auckland, Neuseeland.

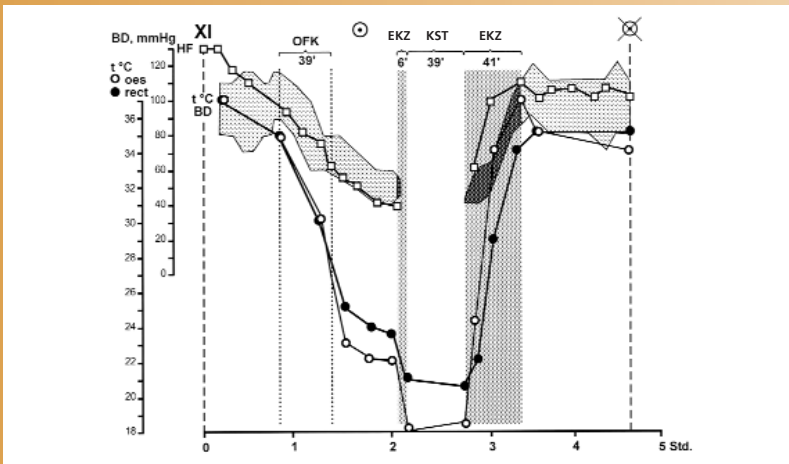


Abb. 12. Oberflächenhypothermie kombiniert mit Bypass-Kühlung 20-18 °C und Kreislaufunterbruch (Kyoto-Barrat-Boyes-Technik): Anästhesieprotokoll. OFK = Oberflächenkühlung, EKZ = Extrakorporale Zirkulation, KST = Kreislaufstillstand.



Abb. 13. "Herzwachsaal" in den Räumen DO 27/29.

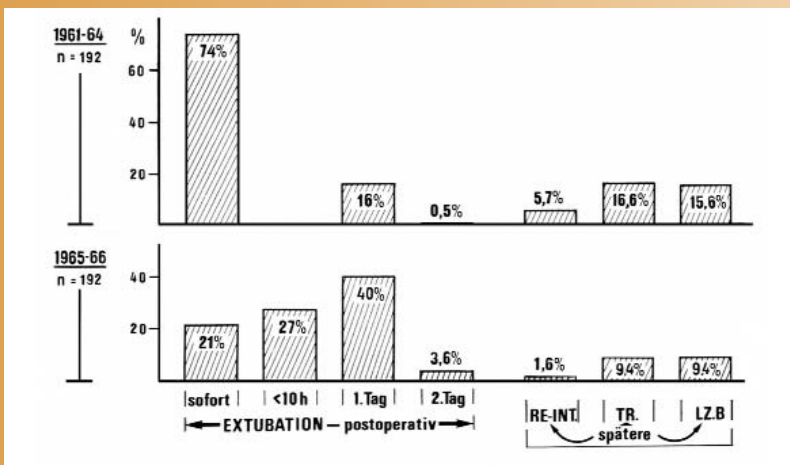


Abb. 14. Frühextubation (1961-1964) vs. prophylaktische Nachbeatmung (1965-1966) nach Herzchirurgie: Einfluss auf Reintubationsrate (RE-INT), Tracheotomie (TR) und Langzeitbeatmung (LZ.B).

5,7 auf 1,6 % und die Tracheotomien und Langzeitbeatmungen von 16,6 bzw. 15,6 auf 9,4 % gesenkt werden (Abb. 14), obwohl 1965/66 mehr Risikofälle operiert wurden als in den Vorjahren. Die Frühextubation erlebt seit einigen Jahren im Rahmen der "fast-track"-Herzchirurgie eine Renaissance. Die weitverbreitete Annahme, die Frühextubation nach Herzchirurgie sei eine Innovation der neunziger Jahre, ist nachweislich nicht richtig.

### Die "Phase der Konsolidierung" 1975-1985

Auf die Pionierphase folgten die Jahre 1975-1985, die von John Kirklin als "Phase der Konsolidierung" bezeichnet wurden. Künstliche Herzklappenprothesen wurden eingeführt, Membran-Oxygenatoren ersetzen die Bubble-Oxygenatoren, und zur Myokardprotektion standen nun kardioplegische Lösungen zur Verfügung, deren Einsatz die postoperative Myokardfunktion eindrücklich verbesserte. Im Jahre 1977 führte der Kardiologe Andreas Grüntzig am USZ weltweit die erste perkutane koronare Ballondilatation durch, ohne jedoch die explosionsartige Zunahme der Koronarchirurgie zu verhindern. Weitere Besonderheiten dieser Zeitspanne waren das zunehmend höhere Alter der herzchirurgischen Patienten, der Verzicht auf die adjuvante Oberflächenhypothermie bei Kindern unter zwei Jahren, die Initiierung eines Herztransplantationsprogramms am USZ im Jahre 1985 und die Einführung von Aprotinin zur Verminderung der Blutungsneigung in der Herzchirurgie.

Parallel dazu erfolgten im Herzanästhesiebereich wesentliche Neuerungen der Narkose- und Überwachungstechnik sowie der frühpost-

operativen Intensivbehandlung. Die 1974 eingeführte hochdosierte Opioid-"Anästhesie" mit Fentanyl oder Morphin sicherte einerseits eine hervorragende Kreislaufstabilität, erforderte aber andererseits eine prolongierte Nachbeatmung und beinhaltete das Risiko gehäufter intraoperativer Wachzustände. Im Gegensatz zu vielen Zentren haben wir am USZ diesen "pharmakologischen Unsinn" bereits 1976 zugunsten einer Kombinationsanästhesie mit Benzodiazepinen und Opioiden verlassen; an anderen herzchirurgischen Zentren in Europa und in den USA galt die hochdosierte Opioidanästhesie bis in die neunziger Jahre als Standard.

In der 2. Hälfte der achtziger Jahre wurden Dopamin, Dobutamin und der Swan-Ganz-Katheter in die Klinik eingeführt, und die Herzminutenvolumen-Bestimmung mittels Thermodilution etablierte sich als klinisches Routineverfahren. Die Hämodilution wurde zunehmend als blutsparende Massnahme akzeptiert. Mit der Einführung der ersten Phosphodiesterasehemmer etablierte sich 1986 das Konzept der sog. Inodilatation, der Kombination von Inotropiesteigerung und Vasodilatation nach Herzchirurgie. Die transösophageale Echokardiographie schliesslich revolutionierte die perioperative anästhesiologische Überwachung der kardiochirurgischen Patienten.

### **Personelle, strukturelle und standespolitische Änderungen 1986-1990**

Die Jahre 1986-1990 brachten erhebliche personelle, strukturelle und standespolitische Änderungen. 1986 traten Åke Senning und 1987 Ruth Gattiker in den Ruhestand. Um die Wartezeiten der herzchirurgi-

schen Patienten zu reduzieren, wurde 1989 die Herzchirurgie am Stadtspital Triemli eröffnet. Im USZ konnten 1990 neue Operationsäle im F OPS und die Intensivstation der Klinik für Herz- und Gefässchirurgie im F HOER bezogen werden (Abb. 15); letztere wurde von vielen Besuchern als die schönste Intensivstation Europas bezeichnet.

Im Jahre 1986 gründeten die Herzanästhesisten in Europa eine eigene Fachgesellschaft, die European Association of Cardiothoracic Anaesthesiologists (EACTA) mit heute über 500 Mitgliedern. 1990 folgte die Gründung der European Workgroup of Cardiothoracic Intensivists (EWCI), einer Arbeitsgruppe der European Society of Intensive Care Medicine, welcher 45 Leiter kardiochirurgischer Intensivstationen in Europa angehören. Die Herzanästhesie des USZ ist in den Boards beider Gremien vertreten und organisierte 1993 den Jahreskongress der EACTA in Zürich und 1997 das Jahrestreffen der EWCI in Luzern.

### **Die neunziger Jahre**

In den neunziger Jahren wurde die minimal-invasive Herzchirurgie eingeführt, die wegen der initial unklaren Definition von vielen Herzanästhesisten auch als "à la carte"-Herzchirurgie bezeichnet wird. Weitere Neuerungen waren die Koronarchirurgie ohne EKZ, teilweise mit Einsatz eines Roboters, elektrophysiologische Interventionen, die aortale Endoprothetik bei abdominalen und thorakalen Aortenaneurysmen und das DeBakey-Kunsthersystem, das am USZ im Rahmen einer Multizenterstudie, an welcher die Klinik für Herz- und Gefässchirurgie beteiligt ist, eingesetzt wird.

Die Einführung kurzwirkender Anästhetika und Opioide wie Propofol und Remifentanyl erleichterte die Renaissance der Frühextubation im Rahmen der "fast-track"-Herzchirurgie. Der aus dem EEG fortlaufend ermittelte Bispektral-Index, der sog. BIS-Wert, erwies sich zur Vigilanz- bzw. Sedationskontrolle



Abb. 15. Intensivstation im Trakt F HOER.

bei Propofolanästhesien als geeignet. Die perioperative transösophageale Echokardiographie entwickelte sich im Herzanästhesiebereich des USZ zu einem Routineverfahren.

Die Jahre 1994-1997 waren auch in anderer Beziehung für die Entwicklung der Anästhesie für Herzchirurgie am USZ von Bedeutung: 1994 übertrug Marko Turina der Herzanästhesie die Leitung der Intensivstation F HOER, und 1995 folgte (nach entsprechender Umstrukturierung) die Anerkennung der Intensivstation als Weiterbildungsstätte durch die FMH. Ab 1997 verpflichtete sich das USZ, die herzchirurgischen Patienten aus dem Kanton St. Gallen zu übernehmen, nachdem dort der Volkssentscheid, eine eigene Herzchirurgie zu eröffnen, negativ ausgefallen war. Diese Entwicklung führte zu einer substantiellen Erweiterung der räumlichen und personellen Kapazitäten im Operations- und Intensivbereich.

### Rückblick 1961-2000

Von 1961-2000 hat nicht nur die Gesamtzahl der Eingriffe, sondern auch der relative Anteil der Patienten, die mit EKZ operiert werden, deutlich zugenommen (Abb. 16). Ganz wesentlich geändert haben sich auch das Spektrum der Herzerkrankungen (Abb. 17) und die Altersverteilung der Patienten (Abb. 18). Heute überwiegt die Koronar-chirurgie, Klappenvitien folgen an zweiter Stelle. Der Anteil von angeborenen Herzvitien, Erwachsene eingeschlossen, beträgt seit Mitte der achtziger Jahre ca. 12 %. Im Gegensatz zu den sechziger Jahren werden heute vor allem Kinder unter zwei Jahren und 50-80jährige Patienten einem herzchirurgischen Eingriff unterzogen (Abb. 18).

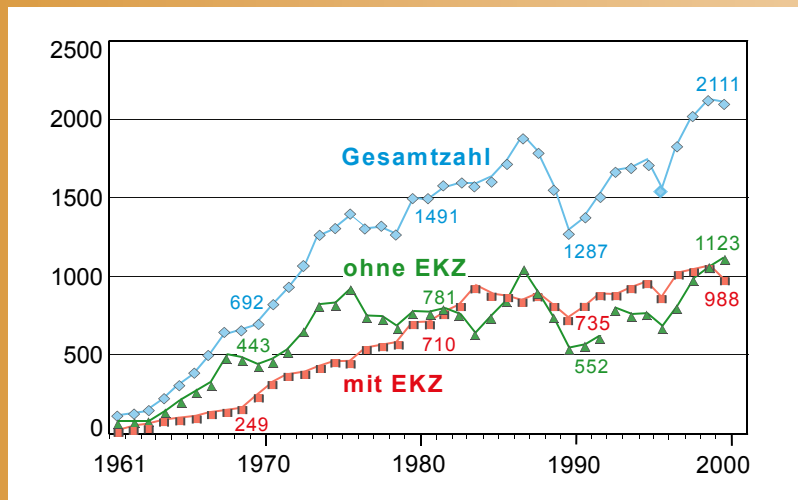


Abb. 16. Operationen 1961-2000: Gesamtzahl (n = 49 766) und Zahl der Eingriffe mit bzw. ohne EKZ.

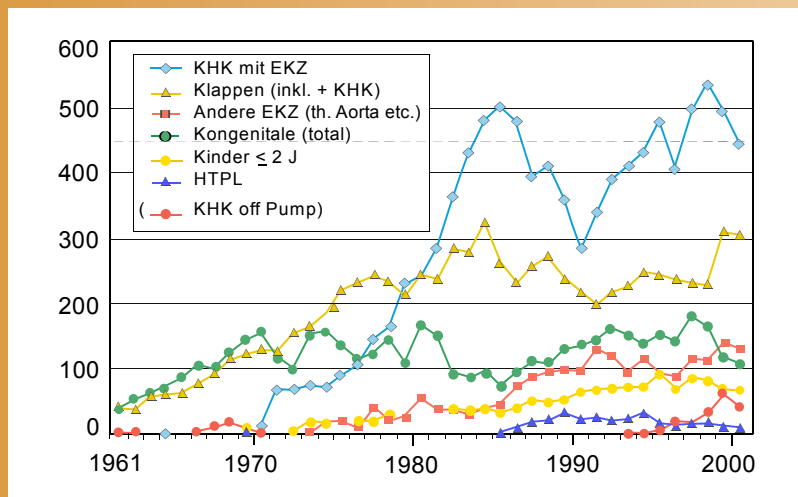


Abb. 17. Operationen mit EKZ 1961-2000 (n = 23 841) und Operationsspektrum. KHK = Koronare Herzkrankheit, HTPL = Herztransplantation.

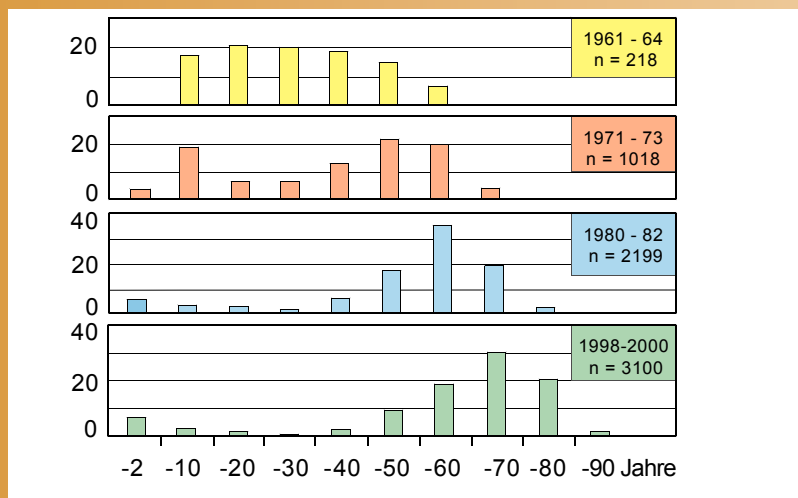


Abb. 18. Eingriffe mit EKZ 1961-2000: Altersverteilung in %.

In den Anfängen der Herzchirurgie am USZ betreuten Ruth Gattiker und (teilweise) Georg Hossli die herzchirurgischen Patienten. Im Jahre 1975 konsolidierte sich die Herzanästhesie mit einer Leitenden Ärztin, zwei Oberärzten und vier Assistenten als Einheit mit eigenem Dienst. 1987 erfolgte (nach wiederholtem Bedarfsnachweis) die Bewilligung einer 3. Oberarztstelle. Mit der Übernahme der Leitung der Intensivstation 1994 wurde der ärztliche Personalbestand des Herzanästhesiebereichs um eine Oberarzt- und zwei Assistentenstellen ergänzt; drei der fünf Assistentenstellen der Intensivstation wurden (und werden) weiterhin von der Klinik für Herz- und Gefässchirurgie besetzt. Seit der "Erweiterung Herzchirurgie USZ", d.h. der Übernahme der herzchirurgischen Patienten aus dem Kanton St. Gallen im Jahre 1997 umfassen Herzanästhesie- und Intensivbereich (einschliesslich der drei von der Klinik für Herz- und Gefässchirurgie besetzten Stellen) eine Leitende Ärztin, 7 Oberärzte und 15 Assistenten, d.h. insgesamt 23 ärztliche Mitarbeiter.

Einige Trends hat die Herzanästhesie des USZ (bisher) nicht berücksichtigt, teilweise aus Überzeugung, teilweise aus didaktischen oder logistischen Gründen. Dazu gehören das Pulmonalkatheter-"Moratorium", die "port access"-Herzchirurgie, die adjuvante thorakale Epiduralanästhesie, die thorakale Epiduralanästhesie ohne Intubation, die Akupunktur, die sog. "same day admission" (Patienteneintritt am Operationstag) und die postoperative Verlegung der herzchirurgischen Patienten auf eine Intermediate Care-Station (letzteres mangels Verfügbarkeit).

### Forschungsschwerpunkte

Eine Übersicht über 40 Jahre Herzanästhesie am USZ wäre unvollständig, ohne die wichtigsten klinisch-experimentellen Forschungsschwer-

punkte zu nennen. In den sechziger Jahren interessierte vor allem der Sauerstoff-Verbrauch in Hypothermie und der Effekt des arteriellen Kohlendioxid-Partialdrucks auf Hirndurchblutung und Herzminutenvolumen. Forschungsthemen der siebziger und achtziger Jahre waren die hämodynamischen Effekte neuer Katecholamine, die Stress-Suppression neuer Anästhesieverfahren, die Phosphodiesterase-Inhibitoren und die Zuverlässigkeit der Pulsoximetrie bei zyanotischen Herzvitien. Forschungsinteressen der achtziger und neunziger Jahre waren (unter anderen) nichtinvasive Verfahren zur Herzminutenvolumen-Bestimmung, Kreislauffeffekte von inhalierbarem Stickoxid bei pulmonaler Hypertonie, die Hämodilutionstoleranz in der Kardiochirurgie und die Aussagekraft des Bispektral-Index zur Vigilanzüberwachung während EKZ. Im Zusammenhang mit der transösophagealen Echokardiographie interessierten vor allem die perioperativen Änderungen der linksventrikulären Funktion und der Einfluss des Verfahrens auf das medizinische und chirurgische Management. Weitere Forschungsinteressen betreffen die Aussagekraft der Risikoevaluation in Bezug auf die postoperative Morbidität und Mortalität.

### Ausblick 2001ff.

Einige wesentliche Anliegen der nahen Zukunft sind die automatische Datenerfassung und die "closed-loop"-Anästhesie. Die Qualitätssicherung und -kontrolle wird an Bedeutung weiter zunehmen; Multizenterprojekte, welche die EWCI und die EACTA in Zusammenarbeit mit der McSPI-Forschungsgruppe in den USA durchführen, sind in diesem Zusammenhang äusserst nützlich. Interessante, längerfristige Zukunftsvisionen betreffen (unter anderen) die intrauterine Herzchirurgie und die

Genomforschung. Zu den bedeutsamsten, bisher ungelösten Problemen gehören die neuropsychologischen Störungen nach Herzchirurgie, die Mechanismen des "low systemic vascular resistance"-Syndroms nach Eingriffen mit Herz-Lungenmaschine einschliesslich der systemischen Entzündungsreaktion sowie die erweiterte Kosten-Nutzen-Analyse, welche die Lebensqualität nach herzchirurgischen Eingriffen miteinbezieht.

Die American Society of Cardiovascular Anesthesiologists, die EACTA, die EWCI und teilweise auch nationale Herzanästhesie-Arbeitsgruppen werden Ausbildungs-Richtlinien für Herzanästhesisten und Intensivmediziner erlassen, und die nationale und/oder europäische Zertifizierung der Ausbildung in transösophagealer Echokardiographie wird nicht aufzuhalten sein. Hingegen wird es voraussichtlich noch einige Zeit dauern, bis die Herzanästhesie als Subspezialität offiziell anerkannt wird, obwohl niemand die Bedeutung dieses Spezialfachs für die Entwicklung der Gesamtdisziplin der Anästhesiologie bestreitet.

---

### Quellenangaben

- Gattiker R. Anästhesie in der Herzchirurgie. Hans Huber, Bern Stuttgart Wien 1971 (Habilitationsschrift)
  - Gattiker R, Hossli G, Schmid ER. Persönliche Archive
  - Jahresberichte und -statistiken Universitätsspital Zürich 1961-2000
  - Medizinisch-historisches Institut der Universität Zürich (Direktor: Prof. Dr. B. Rüttimann)
-

# Entwicklung der Anästhesiologie am UniversitätsSpital Zürich. Anästhesie für Organtransplantationen

**Marco Piero  
Zalunardo**

Die Geschichte der Transplantation ist in erster Linie die Geschichte von revolutionären Heldentaten in der Chirurgie und von bahnbrechenden Errungenschaften der Immunologie. Die herausragenden Anästhesisten in der Transplantationsmedizin scheinen sich weniger effektiv in Szene gesetzt zu haben. Jedenfalls gibt es ausserhalb der einschlägigen Fachpresse kaum Spuren davon. Ein populäres Beispiel ist Christian Barnard, der 1967 das erste Herz transplantiert hat und bis zu seinem Tod im September 2001 immer wieder in der Regenbogenpresse aufgetaucht ist. Beinahe zeitgleich zur ersten Herztransplantation hat Thomas Starzl in Denver die erste erfolgreiche Lebertransplantation durchgeführt. Im Gegensatz dazu ist Yoogoo Kang, der inzwischen emeritierte Anästhesist des erfolgreichen Pittsburgher Transplantationsteams von Starzl und der Pionier der Transplantationsanästhesie, auch unter Anästhesisten nur den eingefleischten Spezialisten bekannt. Obwohl offenbar der Anästhesist nicht im Rampenlicht steht, ist die Qualität seiner Arbeit für das Outcome wesentlich und in manchen Fällen sogar entscheidend.

Grundlegende Kenntnisse der Immunologie und der Pathophysiologie und interdisziplinäres Denken

und Handeln sind heute unabdingbar für das perioperative Patientenmanagement in jeder der beteiligten Fachdisziplinen. Die Anästhesie für Transplantationen kann nur erfolgreich sein, wenn Kenntnisse der fachspezifischen Grunderkrankungen und deren möglicher Einfluss auf das intraoperative Management vorhanden sind. Der Anästhesist muss sich Fachwissen aneignen und über die aktuellen chirurgischen Techniken informiert sein. Zudem ist die aktive interdisziplinäre Zusammenarbeit eine wesentliche Voraussetzung für gute Resultate. Bereits bei der ersten Zürcher und gleichzeitig auch Schweizer Lungentransplantation am 10. November 1992 stand der interdisziplinäre Gedanke im Vordergrund (1). Man hat rechtzeitig erkannt, dass die frühzeitige Einbeziehung der Anästhesie, damals in erster Linie verkörpert durch Andreas Zollinger<sup>1</sup>, für den Erfolg des Programms ausschlaggebend war. Beim Leberprogramm kam der interdisziplinäre Gedanke erst mehrere Jahre nach der ersten Zürcher Transplantation von 1986 auf. Nachdem zu Anfang der neunziger Jahre die Hepatologen in die präoperative Abklärung und die perioperative Betreuung der Lebertransplantierten integriert wurden, konnte sich Mitte der neunziger Jahre auch die Anästhesie etablieren. Seither trifft man sich wöchent-

lich, um neue Patienten auf der Warteliste zu besprechen, neue Abklärungsschemata zu entwickeln, aber auch um Komplikationen zu analysieren.

Unser Gastaufenthalt 1994 in der Liver Unit im Queen Elisabeth Hospital in Birmingham wurde ursprünglich durch den Viszeralchirurgen Rolf Schlumpf<sup>2</sup> initiiert. Daniel Candinas<sup>3</sup> beschäftigte sich dort mit hepatobiliärer Chirurgie und Lebertransplantationen.

---

<sup>1</sup> PD Dr. med. Andreas Zollinger: von 1994 bis 1998 Leitender Arzt am Institut für Anästhesiologie des USZ und seit 1990 Initiant und Leiter des anästhesiologischen Transplantationsteams; ab 1999 Chefarzt des Instituts für Anästhesie und Reanimation am Stadtspital Triemli Zürich.

<sup>2</sup> Prof. Dr. med. Rolf Schlumpf: ehem. Leitender Arzt Viszeralchirurgie am USZ unter Prof. Dr. med. F. Largiadèr; seit 1998 Chefarzt Chirurgie am Kantonsspital Aarau.

<sup>3</sup> Prof. Dr. med. Daniel Candinas: ehem. Oberarzt Viszeralchirurgie am USZ unter Prof. Dr. med. F. Largiadèr; seit 1999 Liver Unit, Queen Elisabeth Hospital, Birmingham (UK); 2002 Direktor der Universitätsklinik für Viszerale und Transplantationschirurgie am Inselspital Bern.

Dieser Besuch hat nicht nur der interdisziplinären Zusammenarbeit in Zürich Aufschwung gebracht, sondern auch das anästhesiologische Management bei Lebertransplantationen massgeblich beeinflusst. So wurde beispielsweise durch die Einführung der Thrombelastographie das Gerinnungsmanagement bei Lebertransplantationen wesentlich optimiert (Abb. 1). Diese Methode ist bereits im Jahre 1948 durch H. Hartert entwickelt worden. Hierbei wird nicht die Aktivität der einzelnen Gerinnungskomponenten gemessen, vielmehr werden die Thrombusbildung und die Qualität des Thrombus in einer Kurve dargestellt, die nachgewiesenermassen sehr gut mit der Blutungsneigung im Operationsfeld korreliert. Eine Bedeutung für die klinische Praxis des Anästhesisten hat die Thrombelastographie jedoch erst durch Yoogoo Kang Mitte der achtziger Jahre erhalten (2). In der Ära vor der Thrombelastographie wurden Hypokoagulabilität oder Hyperfibrinolyse entweder gar nicht unterschieden oder zumindest nicht differenziert therapiert. Kang konnte auch nachweisen, dass durch das Gerinnungsmonitoring mittels Thrombelastographie der Verbrauch an Fremdblut und Blutkomponenten gesenkt werden kann.

In etwa zur gleichen Zeit hat A. Zollinger eine weitere Monitoringtechnik eingeführt: Die kontinuierliche, intraarterielle Blutgasmessung mit dem Paratrend<sup>®</sup>-Sensor (Abb. 2). Sie wird bei uns seither routinemässig bei Lungen- und Lebertransplantationen eingesetzt und erlaubt es, ohne zeitraubende Blutentnahmen und Analysen die Verläufe und Trends der Blutgase und des pH zu verfolgen. Dadurch können intraoperative Entwicklungen besser abgeschätzt, antizipiert und sogar allenfalls verhindert werden, wie zum Beispiel der Einsatz der Herz-Lungenmaschine bei Lungentransplantationen.

Beide Monitoringverfahren sind damals zum ersten Mal überhaupt in dieser Indikation in der Schweiz eingesetzt worden. Auch die transösophageale Echokardiographie (TOE) hat ihren festen Stellenwert in der Anästhesie für Transplantationen und wird in Zürich seit 1996 regelmässig eingesetzt (Abb. 2). Neben der Beurteilung der Kontraktilität, Füllung und Dimension beider Ventrikel können auch Anastomosen der Lungengefässe und der Vena cava inferior beurteilt werden. Während der Reperfusionphase

bei Lebertransplantationen kommt es häufig zu einer verminderten Compliance des linken Ventrikels mit Verschlechterung der Hämodynamik. Obwohl die Füllungsdrücke eher hoch sind, sieht man im TOE einen relativ leeren Ventrikel. Eine optimale Therapie dieser Situation ist nur mit TOE möglich. Allfällige Luftembolien bei der Freigabe der Zirkulation können ebenfalls leicht detektiert werden. Abb. 2 zeigt den Einsatz dieser neuen Überwachungsverfahren bei einer Lebertransplantation.



Abb. 1. Thrombelastographiergerät.



Abb. 2. Geräte für transösophageale Echokardiographie, Fiberbronchoskopie und kontinuierliche Blutgasmessung (Paratrend<sup>®</sup>) im Einsatz während einer Lebertransplantation.

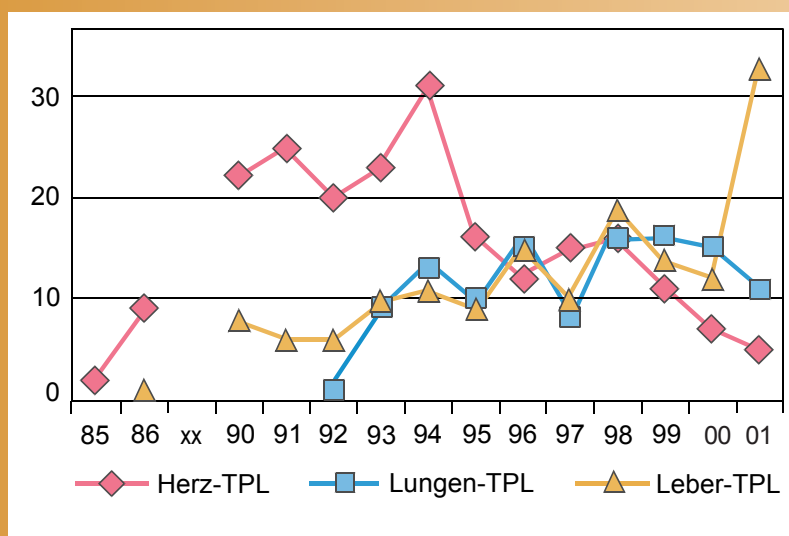
Die Geschichte der Anästhesie für Transplantationen am Universitätsspital Zürich entwickelte sich parallel zur Geschichte der Organtransplantation, jedoch immer mit einer leichten Verspätung auf die internationale Entwicklung. (Tab. 1) Die erste Nierentransplantation in Zürich wurde am 17. Dezember 1964 durchgeführt, zwei Jahre später als die erste überhaupt. Die erste Herztransplantation nahm hier 1969 Professor Ake Senning vor, zwei Jahre nach Barnard. Vier Jahre nach der ersten Pankreastransplantation wurde im USZ zum ersten Mal eine Bauchspeicheldrüse transplantiert. Im Gegensatz zur Nierentransplantation wurden Herz-, Lungen- und Lebertransplantationen aufgrund der durch Abstossung bedingten schlechten Resultate hier und international weitgehend aufgegeben. Die erste Lebertransplantation wurde in Zürich in der Cyclosporinära, die durch die FDA 1983 eingeläutet wurde, am 26. November 1986 durchgeführt, 1985 die erste Herztransplantation und 1992 die erste Lungentransplantation. Die erste Domino-Lebertransplantation fand in Zürich am 17. August 1999 statt. Dabei überlässt ein junger Patient seine voraussichtlich noch jahrelang funktionierende, aber mit einem Stoffwechseldefekt behaftete Leber einem wesentlich älteren Patienten, während er selbst eine gesunde Spenderleber erhält. Die erste Lebendleberspende fand vor rund einem Jahr statt. Seither wurden insgesamt 5 Lebendlebertransplantationen durchgeführt. Lebendlungenspenden wären am USZ theoretisch denkbar, sind zur Zeit jedoch nicht geplant. Ein pädiatrisches Lebertransplantationsprogramm, welches in Zusammenarbeit mit dem Kinderspital durchgeführt würde, ist zur Zeit auf Eis gelegt.

In Abb. 3 sieht man die zahlenmässige Entwicklung der Herz-, Lungen- und Lebertransplantationen im Verlauf der letzten 15 Jahre, wobei die Jahre 1987-89 nicht dargestellt sind. Die Herztransplantationen verzeichneten Ende der achtziger und Anfang der neunziger Jahre einen rasanten Anstieg, dem sich jedoch ein kontinuierlicher

Abnahme anschloss. Nach einer zweijährigen Aufbauphase pendelte sich die Zahl der jährlich am USZ durchgeführten Lungentransplantationen zwischen 10 bis 15 ein und ist vor allem in den letzten zwei Jahren erfreulich angestiegen. Interessant ist auch die Entwicklung der Zahlen im Vergleich zur gesamten Schweiz.

**Tab. 1. Chronologie der Organtransplantation**

	Weltweit	USZ
Cornea	1905	
Bluttransfusion	1918	
Niere (Lebendspender)	1954	1964
Niere (Spender verstorben)	1962	1966
Lunge	1963	1992
Herz	1967	1969
Leber	1967	1986
Pankreas	1969	1973
Herz-Lunge	1981	1988
Cyclosporin-Ära	1983	
Leber (Lebendspender)	1989	2000
Lunge (Lebendspender)	1990	
Dünndarm	1991	
Domino-Leber	1995	1999



**Abb. 3. Transplantations-Statistik 1985-2001 des Universitätsspitals Zürich.**

In Abb. 4 sind die gesamtschweizerischen Zahlen von 1998 bis jetzt aufgeführt. Es sind alle Transplantationen bis Ende 2001 berücksichtigt. Die dunklen Säulen entsprechen den Zürcher Zahlen. Hier kommt deutlich zum Ausdruck, dass aufgrund des Umbruchs in der Viszeralchirurgie von 1999 bis 2000 ein kontinuierlicher Rückgang der Fallzahlen zu verzeichnen ist. Um so erfreulicher ist der sprunghafte, zweieinhalbfache Anstieg, das heisst von einem Fünftel zu fast der Hälfte der in der ganzen Schweiz durchgeführten Lebertransplantationen. Die gesamtschweizerischen Zahlen scheinen konstant zu sein. Abb. 5 zeigt die entsprechenden Zahlen für die Lungentransplantationen. Der Anteil des USZ bleibt in etwa konstant. Bemerkenswert ist die leicht rückläufige gesamtschweizerische Entwicklung. Bei den Herztransplantationen (Abb. 6) sieht man einerseits einen gesamtschweizerischen Rückgang über die letzten vier Jahre mit einem abnehmenden Anteil Zürichs von fast 40 auf 14 %. Diese relative Abnahme der Zahlen ist auch auf die in diesem Zeitraum gestiegene Zahl von Herztransplantationszentren in der Schweiz zurückzuführen.

Die Überlebensrate bei Lungen- und Lebertransplantierten ist in Zürich vor allem in der zweiten Hälfte der neunziger Jahre bis jetzt überdurchschnittlich – gemessen am internationalen Standard. Dies ist sicher auf die guten Leistungen der Teams zurückzuführen. Daneben spielt aber auch ein weiterer Faktor eine gewichtige Rolle: Die Fallzahl ("caseload"). Bei einem Leberprogramm mit 160 Lebertransplantationen pro Jahr – wie zum Beispiel in Birmingham – wagt man sich eher an Transplantationen mit äusserst hohem Risiko und schlechter Prognose. Logischerweise wird durch

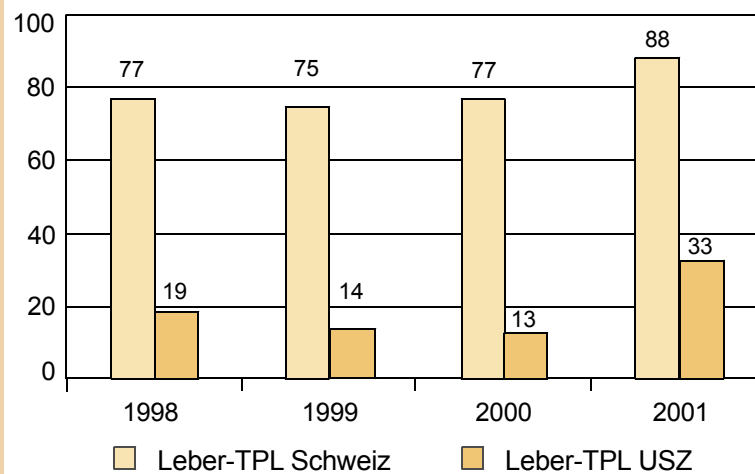


Abb. 4. Lebertransplantationen 1998-2001 in der Schweiz und im USZ.

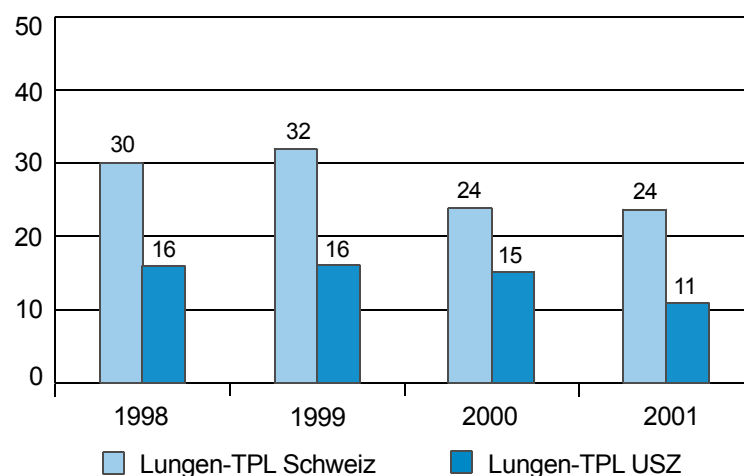


Abb. 5. Lungentransplantationen 1998-2001 in der Schweiz und im USZ.

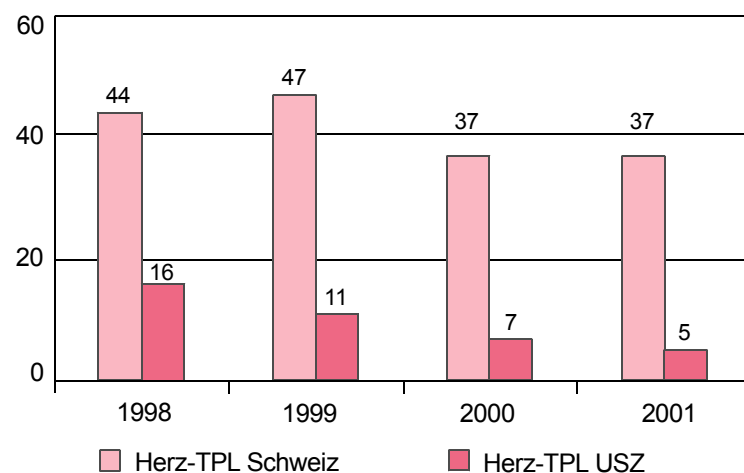


Abb. 6. Herztransplantationen 1998-2001 in der Schweiz und im USZ.

diese risikoreichere Strategie die Statistik verschlechtert. Das heisst natürlich nicht, dass diese Zentren schlechter arbeiten.

Aus Tab. 2 ist zu ersehen, dass die Überlebensrate im Lungenprogramm in den Jahren 1997 bis 2000 mit 82% wesentlich besser ist als in den Jahren zuvor. Wie in einer kürzlich publizierten Arbeit von Rudolf Speich<sup>4</sup> dargelegt, ist das deutlich verbesserte Outcome in erster Linie auf den Einsatz von Mycophenolat Mofetil (CellCept®) und die CMV-Prophylaxe mit Ganciclovir (Cymevene®) zurückzuführen (3). Einen negativen Einfluss auf die Überlebensrate hatte der Einsatz der Herz-Lungenmaschine und der Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten. Verglichen mit europäischen

und amerikanischen Standards ist die 5-Jahres-Überlebensrate bei Lebertransplantationen überdurchschnittlich und liegt bei ca. 90 % für Patienten mit Leberzirrhose und bei ca. 80 % für Patienten mit hepatozellulärem Karzinom. Alle Schweizer Leberprogramme haben überdurchschnittlich gute Überlebensraten.

Die Schweiz ist ein föderalistischer Staat. Ebenso föderalistisch ist die Praxis der Organtransplantation. Bern, Basel, Genf, Lausanne und Zürich teilen sich die wenigen Spenderorgane auf. Auch wenn nur fünf Organe pro Jahr transplantiert werden, denkt man nicht im Ernst daran, ein Programm einzustellen. Zuviel Prestige, Einfluss und Geld stehen dahinter. Obwohl wir in der Schweiz trotz des kleinen Case-

loads überdurchschnittlich gute Resultate haben, gibt es klare Hinweise darauf, dass die Anzahl Fälle pro Jahr einen signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsstatistik hat. Dieser Zusammenhang wurde von Edwards et al. (4) untersucht. In dieser retrospektiven Studie wurden zwei Zeitabschnitte verglichen: 1987-91 und 1992-94. Zudem wurde zwischen Zentren mit weniger und mehr als 20 Lebertransplantationen pro Jahr unterschieden. Wie aus Tab. 3 hervorgeht, ist die Mortalität im Laufe der Zeit gesunken, das heisst in der Gruppe 1992-94 deutlich niedriger gewesen. Ebenso deutlich ist aber auch der Unterschied in Bezug auf den Caseload. Zentren mit weniger als 20 Lebertransplantationen pro Jahr hatten in beiden Zeitperioden eine höhere Mortalität.

**Tab. 2. Überlebensraten im Lungentransplantationsprogramm des USZ**

2-Jahres-Überlebensrate 1992-1996	60 %
2-Jahres-Überlebensrate 1997-2000	82 %
5-Jahres-Gesamt-Überlebensrate	63 %

<sup>4</sup> Prof. Dr. med. Rudolf Speich:  
Leitender Arzt Medizinische Klinik A,  
Departement Innere Medizin des USZ;  
Lungentransplantationsteam

**Tab. 3. Abhängigkeit der Überlebensrate nach Lebertransplantation vom Caseload. Nach Edwards EB et al (1999) The effect of the volume of procedures at transplantation centers on mortality after liver transplantation. N Engl J Med 34: 2049-2053**

	1987-1991			1992-1994		
	<20 TPL pro Jahr	>20 TPL pro Jahr	Gesamt	<20 TPL pro Jahr	>20 TPL pro Jahr	Gesamt
Zentren (n)	61	27	88	47	52	99
Transplantationen (n)	1946	7677	9623	837	6526	7363
Patienten (n)	1738	6622	8360	770	5929	6699
1-Jahres-Mortalität (%)	29,9	25,1	26,1	25,9	20,0	20,7
Follow-up komplett (%)	99,5	99,6	99,6	95,9	94,8	95,0

Obwohl die Resultate der Transplantationsteams am USZ überdurchschnittlich sind, sieht die Zukunft der Transplantationschirurgie im Allgemeinen nicht unbedingt verheissungsvoll aus. Eine wesentliche Einschränkung wird das zunehmend sinkende Spenderangebot sein. Es ist anzunehmen, dass es in absehbarer Zeit eine bundesweite Evaluation der verschiedenen Transplantationszentren geben wird. Spätestens dann wird die Konzentration einzelner Programme diskutiert werden müssen. Aufgrund weiter steigender Gesundheitskosten wird die Hightech-Medizin als wichtiger Kostenfaktor immer mehr in Bedrängnis geraten. Im Forschungsbereich werden voraussichtlich auf den Gebieten der Immunsuppressiva, der Xenotransplantation und der überbrückenden Massnahmen und Techniken neue Errungenschaften zu vermelden sein.

---

### Literatur

- 1 Speich R, Böhler A, Zollinger A et al. (1995) Die isolierte Lungentransplantation - Evaluation von Patienten und erste Resultate. Schweiz Med Wochenschr. 125: 786-795
- 2 Kang YG, Martin DJ, Marquez J et al. (1985) Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. Anesth Analg 64: 888-896
- 3 Speich R, Boehler A, Zalunardo MP, Stocker R, Russi EW, Weder W (2001) Improved results after lung transplantation - analysis of factors. Swiss Med Wkly 131: 238-245
- 4 Edwards EB, Roberts JP, McBride MA, Schulak JA, Hunsicker LG (1999) The effect of the volume of procedures at transplantation centers on mortality after liver transplantation. N Engl J Med 341: 2049-2053

# Entwicklung der Anästhesiologie am UniversitätsSpital Zürich. Notfallmedizin

**Martin  
Brüesch**

Die medizinische Versorgung von Patientinnen und Patienten in den Notfallstationen der Krankenhäuser wird als Notfallmedizin bezeichnet. In den Vereinigten Staaten gibt es den Beruf des Emergency Physician, des Spezialisten für klinische Notfallmedizin. Einiges deutet darauf hin, dass sich dieser Berufszweig in absehbarer Zeit auch in Europa etablieren wird. Nur etwa 5 % der Patienten einer Notfallstation benötigen jedoch während ihres Aufenthalts das Fachwissen eines Anästhesisten.

Notfallmedizin kann aber auch als das interdisziplinäre Teilgebiet der Medizin verstanden werden, welches sich mit der Diagnose und Erstversorgung von lebensbedrohlichen Notfällen befasst, z.B. bei schweren Unfällen, Vergiftungen, akut lebensbedrohlichen Krankheitszuständen wie Herzinfarkt, Koma, Schock oder Herz-Kreislauf-Stillstand (1). Viele solche lebensbedrohliche Zustände können durch Massnahmen aus der täglichen Praxis des Anästhesisten gemildert oder behoben werden, die Entwicklung dieser Notfallmedizin hängt deshalb eng mit der Entwicklung der Anästhesiologie zusammen. Eine umfassende Darstellung der Entwicklung dieses interdisziplinären Gebietes ist hier nicht möglich. Exemplarisch soll deshalb die Entstehung einiger

lebensrettender Massnahmen beschrieben werden.

Das Esperanto der Notfallmediziner ist der Algorithmus. Algorithmen ermöglichen eine fach- und berufsübergreifende Kommunikation, ein Handeln nach allgemein anerkannten Richtlinien oft sogar im Rahmen einer "evidence based medicine", eine Behandlung ohne Zeitverlust, ein weitgehend vom Therapeuten unabhängiges Vorgehen und die Möglichkeit der Schulung, Überprüfung und Zertifizierung des Personals. Die grösste Verbreitung haben die Algorithmen der American Heart Association (AHA) und des American College of Surgeons (ACS) in den Programmen "Advanced Cardiac Life Support" (ACLS) und "Advanced Trauma Life Support" (ATLS) gefunden (2, 3). Beide Programme basieren auf dem "airway-breathing-circulation"-Algorithmus (ABC-Algorithmus). Sichern der Atemwege, Beatmung und Kreislaufbehandlung haben in dieser Reihenfolge bei jedem vital bedrohten Notfallpatienten Priorität. Die Anästhesisten sind aufgrund der täglichen Erfahrung im Operationsaal die geeigneten Fachleute für Diagnose und Therapie von vielen ABC-Problemen. Je nach Ursache arbeiten sie dabei mit Spezialisten aus verschiedenen Fachgebieten zusammen; deshalb ist das einheitli-

che, Algorithmen folgende Diagnose- und Therapiekonzept gerade für die Anästhesisten besonders hilfreich.

"Airway" und "breathing" sind eng mit dem Leben verknüpft, dies ist schon lange bekannt. Im 18. Jahrhundert ist Ertrinken eine häufige Todesursache. Sogenannte "Humane Societies" werden in ganz Europa gegründet und erlassen Vorschriften für die Rettung von Ertrunkenen. Das Freimachen der Atemwege steht bereits damals an erster Stelle der Bemühungen. 1856 stellt Hall fest, dass der bewusstlose Patient in Rückenlage häufig eine Verlegung der Atemwege durch seine Zunge aufweist und dieser Zustand durch geeignete Massnahmen behoben werden kann (4).

Auch die Atmung und Beatmung werden schon früh beschrieben. Paracelsus soll 1530 einen apnoischen Patienten mit einem Blasbalg beatmet haben, allerdings ohne Erfolg. Die Blasbalgmethode ist damals weit verbreitet. Da Leblose die Umgebungstemperatur annehmen, also kalt werden, hofft man durch Einblasen von heisser Luft oder Tabakrauch in Nase, Mund und Rektum das Sterben aufzuhalten. Erst als 1811 Brodie zeigt, dass vier Unzen Tabak einen Hund und eine Unze Tabak eine Katze töten, wird

auf Tabak in der Reanimation verzichtet und zwanzig Jahre später verlässt die Fachwelt auch die Blasbalgmethode, weil Leroy d'Etoilles feststellt, dass auch die Überblähung der Lunge ein Tier töten kann (5).

Es folgt die Ära der manuellen Ventilation. Eine Vielzahl von Möglichkeiten wird dabei ausprobiert und beschrieben. Hall dreht 1856 den Patienten sechzehnmal pro Minute vom Bauch auf die Seite (6), in Frankreich wird 1892 das rhythmische Herausziehen der Zunge beschrieben (7). Leblose werden auf Fässer gebunden und rhythmisch bewegt oder gar an den Füßen aufgehängt, um die Atmung zu stimulieren. Mitte der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts wird die manuelle Beatmung nach Holger Nielsen (Abb. 1) populär. Der Patient befindet sich dabei in Bauchlage und der Thorax wird von dorsal komprimiert.

1954 äussert sich Hossli in der "Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift" über die Behandlung des bewusstlosen Patienten (8). Dabei sind drei Dinge bemerkenswert: Die Rolle des Anästhesisten als Fachperson bei der Betreuung dieser Patienten, die ablehnende Haltung gegenüber der Kohlensäure als damals gebräuchlichem Atemstimulans und die Beschreibung des ABCS. Sichern der Atemwege durch Intubation und spätestens nach 24 Stunden durch Tracheotomie; Beatmung, wenn nötig mit Sauerstoff und Schockbekämpfung; dabei sollen, wenn möglich, keine Katecholamine verwendet werden, und der Blutdruck soll, solange die Blutung nicht gestillt ist, nicht zu hoch sein.

Vier Jahre später, 1958, veröffentlicht Safar seine bahnbrechende Arbeit über die Mund-zu-Mund-Beatmung (Abb. 2). Er ver-

gleicht dabei manuelle Beatmungsmethoden gegen die Mund-zu-Mund-Beatmung und zeigt, dass die Atemspende allen anderen Methoden überlegen ist. Seine Studien wurden übrigens an freiwilligen Probanden durchgeführt, diese wurden über 1-2 Stunden mit Succinylcholin relaxiert und von anderen Versuchspersonen mit den zu testenden Methoden beatmet (9). Im selben Jahr hält Hossli einen Vortrag über das Verhalten des Arztes beim Scheintod, publiziert 1959 in der "Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift" (10). Er plädiert darin, die Mund-zu-Mund-Beatmung

der gebräuchlichen manuellen Beatmung nach Holger Nielsen vorzuziehen. 1963 erscheint von Hubert Seiler die Dissertation "Praktische Erfahrungen mit der künstlichen Beatmung in der Ersten Hilfe in der Schweiz unter besonderer Berücksichtigung der Beatmung mit dem Mund (Gesammelte Wiederbelebungsfälle 1960/61 in der Schweiz)", angefertigt unter der Leitung von Professor Hossli (11). Von 112 Rettungsfällen wurden 97 künstlich beatmet, davon überlebten 58. Das Ergebnis bei Mund-zu-Mund-Beatmung war dabei besser als bei den manuellen Beatmungsarten.

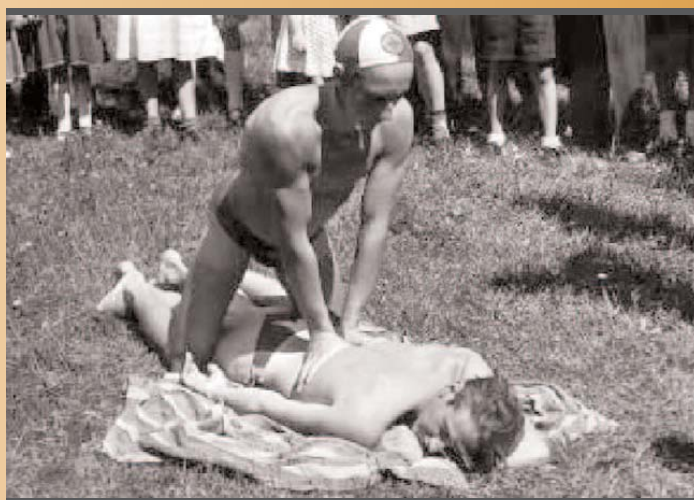


Abb. 1. Manuelle Beatmungstechnik nach Holger Nielsen.



Abb. 2. Mund-zu-Mund-Beatmung.

Die Wichtigkeit der "circulation" ist auch schon lange bekannt, allerdings sind das künstliche Aufrechterhalten der Zirkulation mittels externer Herzmassage und das Defibrillieren des Herzens bei Kammerflimmern relativ junge Erfindungen. 1892 beschreibt der deutsche Chirurg Maass die externe Herzmassage als Methode der Wiederbelebung beim Herztod nach Chloroformeinatmung (12). Diese Entdeckung wird aber nicht weiter beachtet, und die Herzmassage wird bis 1960 via Thorakotomie direkt am Herzen durchgeführt. 1958 stellt Knickerbocker fest, dass beim Aufsetzen von schweren Defibrillatorelektroden der Blutdruck von Versuchstieren ansteigt, 1960 propagiert er dann zusammen mit Jude und Kouwenhoven die externe geschlossene Herzmassage (13). In der Sowjetunion ist diese Methode schon länger bekannt, leider vom Westen unbemerkt. Negovski, welcher 1946 das erste Forschungslabor für Reanimatologie gründet, führt bereits 1940 Versuche mit externer Herzmassage beim Tier durch (14). 1962 publizieren Middendorp und Hossli einen Fallbericht über die Wirksamkeit der äusseren Herzmassage an Hand von Druckmessungen (15). Sie stellen fest, dass eine Frequenz um 100 pro Minute ideal ist (diese entspricht den heute gültigen Richtlinien) und dass diese Form der Herzmassage auch von ungeübten effizient durchgeführt werden kann. 1963 publiziert Hossli in der "Schweizerischen Ärztezeitung" die Richtlinien für Ärzte betreffend die äussere Herzmassage (16). Im gleichen Jahr verfasst er einen Artikel in der Zeitschrift "Praxis" über die Erfahrungen mit der extrathorakalen Herzmassage anhand von 24 Herz-Kreislauf-Stillständen bei 23 Patienten im Kantonsspital Zürich (17). Es überleben primär 15 Patienten, 12 definitiv. Bei

den Überlebenden wurde zehnmal durch externe Herzmassage und sechsmal mit zusätzlicher Thorakotomie für interne Herzmassage, intrakardiale Injektion und direkte Defibrillation erfolgreich reanimiert. Bloss einmal wurde extern, leider erfolglos, defibrilliert, weil lediglich bei einem Patienten sowohl ein EKG wie auch ein brauchbarer Defibrillator bereitstanden.

Die medizinische Behandlung mit elektrischem Strom ist so alt wie die Entdeckung der Elektrizität. 1775 findet Abildgaard, dass man mit Strom Hühner töten kann (18). 1788 erhält Kite eine Silbermedaille der "England's Royal Humane Society" für seine Arbeit "An Essay on the Recovery of the Apparently Dead" (19). Darin ist der Fall eines dreijährigen Kindes beschrieben, welches aus dem zweiten Stock eines Hauses fiel und leblos liegen blieb. Ein Arzt begann nach 20 Minuten mit der Anwendung von Elektroschocks an verschiedenen Körperteilen; als er diese Elektroschocks transthorakal anwendete, begann das Kind wieder zu atmen und erwachte nach drei Tagen aus dem Koma. Die Elektroschockgeräte, die damals gebraucht wurden, gleichen vom Konzept her den heutigen Defibrillatoren, bestehen sie doch auch aus einem Kondensator und zwei Elektroden. Allerdings besteht ihr Anwendungszweck im Feststellen des Todes; treten beim Elektroschock keine Muskelkontraktionen mehr auf, kann der Patient für tot erklärt werden: Der Scheintod ist ein Schreckgespenst der damaligen Zeit. Beim beschriebenen Krankheitsbild des dreijährigen Kindes handelt es sich wahrscheinlich auch nicht um ein Kammerflimmern, sondern um ein Schädelhirntrauma mit einem Glasgow Coma Scale-Wert von 6; das Kind reagierte deshalb

nur auf die starken Schmerzreize der Elektroschocks. Was Abildgaard seinen Hühnern angetan hat, wird 1849 von Ludwig und Hoffa als Fibrillation der Ventrikel beschrieben, sie interpretieren dies jedoch als Laborphänomen (20). Erst 40 Jahre später stellt John Mc William die Hypothese auf, dass die zugrundeliegende Ursache des Herz-Kreislauf-Stillstandes am häufigsten ein Kammerflimmern ist und nicht wie bis dahin angenommen ein Stillstand des Herzens in der Systole. 1898 gelingt es dann Prevost und Battelli erstmals, mit elektrischem Strom ein Kammerflimmern am Tierherzen zu beenden (21). Hooker, Kouwenhoven und Langworthy haben dieses Konzept dann Anfang der dreissiger Jahre übernommen und konnten 1933 mit Wechselstrom einen Hund erfolgreich defibrillieren (22).

Am Menschen wurde eine erfolgreiche Defibrillation erstmals von Claude Beck 1947 durchgeführt (23). Nach mehrmaliger Schockabgabe von 60 Hertz-Wechselstrom mit einer Spannung von 110 Volt und einer Stromstärke von 1,5 Ampère wurde ein 14jähriger Knabe, welcher während einer Trichterbrust-Operation ein Kammerflimmern entwickelte, erfolgreich intern defibrilliert. Kouwenhoven konnte dann in den fünfziger Jahren, immer noch mit Wechselstrom, Hunde transkutan defibrillieren. Allerdings gelang dies, wieder vom Westen unbemerkt, 1946 schon Gurvich in der Sowjetunion und sogar noch mit Gleichstrom (24). Am ersten Österreichischen Kongress für Anästhesiologie in Salzburg 1951 stellt Hossli den Fall einer 67jährigen Frau vor, die bei der Entfernung eines 2,1 kg schweren Lungenfibroms ein Kammerflimmern entwickelte (25). Dieses wurde nicht durch Defibrillation beendet, sondern

durch Procainamid. 1956 konnte Zoll den ersten Menschen transkutan mit einem selbst entwickelten Defibrillator (Abb. 3) mit einer Stromstärke von 15 Ampère defibrillieren (26). 1957 gelang Friesinger die transkutane Defibrillation eines 42-jährigen Patienten. Der Patient erlitt in der Notfallstation einen Herzkreislauf-Stillstand und wurde durch Beatmung und extrathorakale Herzmassage reanimiert. Friesinger, der einige Male bei den Tierversuchen von Kouwenhoven dabei war, erinnerte sich an den Defibrillator-Prototypen im Labor. Nachdem ihm der Portier das Labor von Kouwenhoven im 11. Stock aufgeschlossen hatte, wurde das grosse Gerät in die Notfallstation gebracht und der Patient erfolgreich defibrilliert. Dieser lebte dann noch 18 Jahre weiter. 1961 werden dann auch im Westen die ersten Defibrillatoren mit Gleichstrom entwickelt (27). Dies ermöglicht Ende der sechziger Jahre den Bau von Geräten mit Batterie und damit die Defibrillation ausserhalb des Krankenhauses. Nebst der technischen Weiterentwicklung der Geräte hinsichtlich Wellenform des abgegebenen Stromes bis hin zu den heutigen biphasischen Defibrillatoren (Abb. 4) und hinsichtlich der Technologie und Beschaffenheit der Elektroden, um Verbrennungsverletzungen zu minimieren, sind die letzten Jahre vor allem geprägt durch den steigenden Stellenwert der Defibrillation im Ablauf der Reanimation. Gemäss den heute gültigen internationalen Richtlinien ist die frühzeitige transkutane Defibrillation die einzige Massnahme beim Kammerflimmern, welche einen bewiesenen therapeutischen Nutzen hat.

Für Kite ist es im 18. Jahrhundert wichtig, dass möglichst wenig Zeit zwischen Ereignis und Beginn der medizinischen Hilfe verstreicht. Baron Dominique-Jean Larrey entwickelt unter Napoleon Bonaparte die "ambu-



Abb. 3. Dr. Zoll mit dem ersten Defibrillator zur transkutanen Anwendung (Zoll 1956).



Abb. 4. Moderner biphasischer Defibrillator (Zoll M-Serie).

lance volante". Er kann damit unnötige Todesfälle, aber auch unnötiges Leiden der Soldaten vermindern. Das Konzept besteht im schnellen Zugang zum Patienten, in der Behandlung und Stabilisierung auf dem Feld und im raschen Transport mit medizinischer Versorgung.

1901, als Overton sein Buch zur Narkosetheorie schreibt, wird in Buffalo der amerikanische Präsident McKinley bei einem Attentat schwer verletzt. Er wird mit einer motorisierten Ambulanz ins nächste Spital gebracht, wo der Magendurchschuss von einem Gynäkologen operiert wird, der Präsident überlebt diese Operation nur um wenige Tage. Hossli schreibt 1963 in einer Sondernummer der Zeitschrift "Praxis" (28): "Es darf mindestens niemand mehr ersticken oder

verbluten, dessen Tod durch zweckmässige Rettungsmassnahmen hätte verhindert werden können ... der Transport soll nicht so rasch wie möglich, sondern unter den besten Bedingungen, nicht in das nächste, sondern in das am besten geeignete Krankenhaus erfolgen". Obwohl die medizinische Versorgung des Präsidenten und das Zitat von Hossli mehr als 60 Jahre auseinanderliegen, beschreiben sie trefflich eine transatlantische notfallmedizinische Kontroverse, "scoop-and-run" gegen "stay-and-play". Jean-Pierre Chevènement, der ehemalige Innenminister Frankreichs, ist ein gutes Beispiel für die Fortschritte in der Reanimation, denn er ist 1998 Opfer eines Narkosezwischenfalles mit länger dauernder mechanischer Reanimation geworden und stellt sich 2002 den französischen Präsidentschaftswahlen. Er verkündete am 31. August 1997 den Tod von Lady Di. Hätte der amerikanische Präsident McKinley im Europa des "stay-and-play" möglicherweise überlebt, hätte Lady Di fast hundert Jahre später vielleicht vom amerikanischen System profitiert, dauerten doch die präklinische Versorgung und der Transport der Princess of Wales ins sechs Kilometer entfernte Krankenhaus mehr als eine Stunde.

Eine der Herausforderungen der heutigen Notfallmedizin besteht in der Überprüfung von etablierten, scheinbar bewährten Methoden. "Airway" und "breathing" stehen am Anfang der Versorgung des vital bedrohten Patienten, ein Konzept das pathophysiologisch sinnvoll ist. Heute sind aber immer weniger Leute bereit, einen wildfremden Menschen Mund-zu-Mund zu beatmen. Zudem hat sich gezeigt, dass eine suffiziente Beatmung häufig schwierig ist. Die internationalen Guidelines 2000 für die Reanimation berücksichtigen diese Entwicklung und erlauben dem Laien, eine kardiale Reanimation auch ohne Beatmung durchzuführen. Bis jetzt war die Pulskontrolle vor der Herzmassage unabdingbar aus Angst, einem nicht pulslosen Patienten Scha-

den zuzuführen. Das Feststellen der Pulslosigkeit ist selbst für den geübten Fachmann aber schwierig, deshalb muss der Laie nicht mehr nach dem Puls, sondern nach Lebenszeichen suchen. Dies ist möglicherweise weniger sicher, aber bestimmt praktikabler. Viele Patienten profitieren von einer sorgfältigen, umfassenden präklinischen Betreuung, aber nicht alle. Es müssen klare präklinische Entscheidungsstrategien, welche sich am Zustand des Patienten orientieren und den Prinzipien der "evidence based medicine" folgen, erarbeitet werden. Untersuchungen zeigen, dass erkrankte Personen häufig von einer "play-and-stay"-Strategie profitieren, der Notarzt kann viele lebensrettende Massnahmen vor Ort ausführen (29). Das

Unfallopfer mit penetrierenden Verletzungen hingegen braucht häufig die möglichst schnelle chirurgische Therapie, welche nur ein entsprechend ausgerüstetes Krankenhaus bieten kann (30).

Das Institut für Anästhesiologie des Universitätsspitals Zürich hat viel zur präklinischen und klinischen Notfallmedizin beigetragen. Viele Ideen aus den späten fünfziger und sechziger Jahren sind heute realisiert oder auf dem Weg dazu. Es braucht sowohl Visionen als auch Realitäts-sinn, um eine nachhaltige Entwicklung einzuleiten. Das ist in diesem Bereich zweifellos gelungen. Hossli schreibt 1957 in der Zeitschrift "Der Anaesthetist" zum Grundsätzlichen der modernen Wiederbelebung (31). Er hält fest, dass Atemwegssicherung, Atmung und Kreislaufstabilisierung äusserste Priorität haben, und dieser ABC-Algorithmus findet 20 Jahre später durch die AHA und das ACS grosse Verbreitung. Im gleichen Artikel wird die Wichtigkeit der Ausbildung von Sanitätsleuten hervorgehoben; 30 Jahre später entsteht der Beruf des Rettungsanästhetikers. Weiter fordert er die Beachtung der Transportfrage. Er hätte die Kranken gerne im Innern der Helikopterkabine transportiert, eine Forderung, die durch die Schweizerische Rettungsflugwacht (Rega) bald umgesetzt wurde: Er forderte Geräte zur künstlichen Beatmung in den Rettungsfahrzeugen; die Rega ist auch diesbezüglich zu einem internationalen Vorbild geworden. Der europäische Flugzeugbauer Airbus hat kürzlich das Flying Hospital, ein Modul für das Transportflugzeug A310-300 vorgestellt (Abb. 5). Diese fliegende Intensivstation gleicht stark der umgerüsteten Caravelle, mit der Hossli 1977 elf Verletzte nach einem Busunglück aus Ägypten repatriert hat (Abb. 6).



Abb. 5. Flying Hospital (Airbus A310-300).



Abb. 6. Zur Krankenstation umgerüstete Caravelle 1977.

Die Innovationen der vergangenen 100 Jahre bilden die Basis der heutigen Notfallmedizin. Heute müssen die Praktiken laufend überprüft und an neue wissenschaftliche Erkenntnisse angepasst werden. Neue Technologien sollen eingeführt und sinnvoll genutzt werden. Automatische Defibrillatoren, Cyber-Medizin, interaktive Patientensimulatoren sind einige Beispiele dafür. Ob ein Patient von einem Notfallteam gerettet werden kann, hängt einerseits von den medizinischen Fähigkeiten der Team-

mitglieder, andererseits aber auch von der Zusammenarbeit innerhalb des Teams ab. Die Zusammenarbeit ist wesentlich durch das Verhalten der einzelnen Mitglieder geprägt. Eine Gruppe von hervorragend ausgebildeten Einzelkämpfern wird in einer Notfallsituation immer ein schlechteres Ergebnis erreichen als ein gut zusammen spielendes Team. Teamfähigkeit ist nicht primär gegeben, die Zusammenhänge zwischen eigenem Verhalten und Verhalten der Mitmenschen müssen erlernt werden. In der

kommerziellen Fliegerei gehören solche Inhalte zur Aus- und Weiterbildung. Hier wurde auch klar gezeigt, dass viele Flugunfälle durch bessere Teamperformance hätten verhindert werden können. Viele Zeichen deuten darauf hin, dass dies in der Medizin genauso ist. Deshalb zum Abschluss folgende These: Die Leistungsfähigkeit eines interdisziplinären Notfallteams, gemessen am Patienten-Outcome, kann durch entsprechende Schulung in "Human Aspect Development" massgeblich gesteigert werden (32).

---

### Literatur

- 1 Brockhaus Enzyklopädie in 24 Bänden (1999) 20., Neubearb. Aufl. Brockhaus, Leipzig Mannheim
- 2 Circulation (2000) 102: Suppl I
- 3 American College of Surgeons, Committee on Trauma (1997) Advanced trauma life support program for doctors, 6th ed. American College of Surgeons, Chicago
- 4 Hall M (1856) Asphyxia, its rationale and its remedy. Lancet 1:393-394
- 5 Keith A (1909) Three Hunterian lectures on the mechanism underlying the various methods of artificial respiration practiced since the foundation of the Royal Humane Society in 1774. Lancet 1: 745-749, 825-828, 895-899
- 6 Jennings JCS (1856) Dr. Marshall Hall on asphyxia. Med Times Gaz 12: 525
- 7 Laborde JV, Billot C (1892) Application du procédé de traction de la langue, ou procédé de la langue au traitement de l'asphyxie par les gaz des égouts-deux succès. Bull Acad Méd 28: 718-723
- 8 Hossli G (1954) Die Behandlung des bewusstlosen Patienten. Schweiz Med Wochenschr 84: 338-342
- 9 Safar P, Elam J (1958) Manual versus mouth-to-mouth methods of artificial respiration. Anesthesiology 19: 111-112
- 10 Hossli G (1959) Das Verhalten des Arztes beim Scheintod. Schweiz Med Wochenschr 89: 762-766
- 11 Seiler H (1963) Praktische Erfahrungen mit der künstlichen Beatmung in der ersten Hilfe in der Schweiz unter besonderer Berücksichtigung der Beatmung mit dem Mund (Gesammelte Wiederbelebungsfälle 1960/61 in der Schweiz). Dissertation Zürich
- 12 Maass F (1892) Die Methode der Wiederbelebung bei Herztod nach Chloroformeinatmung. Berlin Klin Wochenschr 29: 265-268
- 13 Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GG (1960) Closed chest cardiac massage. J Am Med Ass 173: 1064-1067
- 14 Negovsky VA (1988) Fifty years of the Institute of General Reanimation of the USSR Academy of Medical Sciences. Crit Care Med 16: 287-291
- 15 Middendorp U, Hossli G (1962) Die Wirksamkeit der äusseren Herzmassage an Hand von Druckmessungen. Anaesthesist 11: 116-118
- 16 Hossli G (1963) Äussere Herzmassage (Richtlinien für Ärzte und hierfür besonders ausgebildete Helfer). Schweiz Ärztezeitung 44: 277-279

- 
- 17 Hossli G (1963) Erfahrungen mit der extrathorakalen Herzmassage. Praxis 52: 484-489
- 18 Driscoll TE, Ratnoff OD, Nygaard OF (1975) The remarkable Dr. Abildgaard and countershock. The bicentennial of his electrical experiments on animals. Ann Intern Med 83: 878-882
- 19 Kite C (1788) An essay on the recovery of the apparently dead. London
- 20 Hoffa M, Ludwig C (1850) Einige neue Versuche über Herzbewegung. Zschr Ration Med 9: 107-144
- 21 Prevost JL, Battelli F (1899) Sur quelques effets des décharges électriques sur le coeur des mammifères. C R Séances Acad Sci 129: 1267-1268
- 22 Hooker DR, Kouwenhoven WB, Langworthy OR (1933) The effect of alternating electrical currents on the heart. Am J Physiol 103: 444-454
- 23 Beck CS, Pritchard WH, Feil HS (1947) Ventricular fibrillation of long duration. JAMA 135: 985-986
- 24 Gurvich N, Yuniev SG (1946) Restoration of a regular rhythm in the mammalian fibrillating heart. Am Rev Soviet Med 3: 236-239.
- 25 Hossli G (1953) Ein Fall von langdauerndem Herzstillstand bei der Entfernung eines grossen Lungenfibroms. Anaesthesist 1: 176-177
- 26 Zoll PM, Linenthal AJ, Gibson W (1956) Termination of ventricular fibrillation by externally applied electric countershock. New Engl J Med 254: 727-732
- 27 Lown B (1962) Comparison of AC and DC electroshock across the closed chest. Am J Cardiol 10: 223-233
- 28 Hossli G (1963) Vorwort zur Sondernummer Wiederbelebung. Praxis 52: 462-463
- 29 Pepe PE, Wyatt CH, Bickell WH, Bailey ML, Mattox KL (1987) Relationship between total prehospital time and outcome in hypotensive victims of penetrating injuries. Ann Emerg Med 16: 293-297
- 30 Bickell WH, Wall MJ, Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, Mattox KL (1994) Immediate versus delayed resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. N Engl J Med 331: 1105-1109
- 31 Hossli G (1957) Grundsätzliches zur modernen Wiederbelebung. Anaesthesist 6: 13-15.
- 32 Heering C, Osterwalder J (2000) Human Aspect Development (HADmedical) oder, was Medizin und Pflege von der zivilen Luftfahrt lernen können. Schweiz Ärztezeitung 81: 352-353
-

## Entwicklung der Anästhesiologie am UniversitätsSpital Zürich. Schmerztherapie

**Monika Jaquenod**

Als Anästhesisten haben wir uns zur Schmerztherapie verpflichtet. Die Patienten dürfen während der Operation keine Schmerzen haben. Dies ist dank der modernen Anästhesie ohne Einschränkung möglich. Doch Schmerzen bestehen nach der Operation weiter. Über die letzten Jahre haben wir Anästhesisten im Universitätsspital uns dem Thema Schmerz gestellt, wir haben uns der Patienten angenommen, die an heftigen Schmerzen leiden, sei es an akuten oder chronischen Schmerzen. Im Folgenden wollen wir uns mit dem Schmerz auseinandersetzen, mit seiner Entstehung, seiner Bedeutung und dem therapeutischen Angebot, das für die Schmerzpatienten aufgebaut worden ist.

Jeder von uns hat Schmerzen am eigenen Körper erlebt und deren Intensität unterschiedlich gewertet. Kurzzeitige Schmerzen vergessen wir bald, länger anhaltende Schmerzempfindungen aber können zermürben, machen uns lustlos, müde und gereizt. Gerne würden wir in diesen Momenten auf das Schmerzsystem ganz verzichten. Doch die Schmerzempfindung ist eine elementare Voraussetzung für die Erhaltung der körperlichen Integrität. Schmerzen haben eine Warnfunktion und schützen uns vor potenziellen Schädigungen.

Den Schmerz in seiner ganzen Dimension umfassend zu beschreiben ist schwierig. Die internationale Schmerzgesellschaft (International Association for the Study of Pain, IASP) hat nun folgende Definition formuliert: "Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühls-erlebnis, das mit aktueller oder potenzieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben ist". Schmerzen sind ein höchst individuelles Geschehen, sie werden je nach persönlicher Erfahrung gewertet und verarbeitet. Das endgültige und eigentliche Schmerzerlebnis ist von vielen Faktoren abhängig. Wir alle kennen dieses Phänomen: Sind wir übermüdet, verärgert oder in grosser zeitlicher Anspannung, dann kann der sonst banale Kopfschmerz unerträglich werden.

### **Akute postoperative Schmerztherapie**

Unmittelbar nach der Operation sind die Anästhesisten mit postoperativen Schmerzen konfrontiert. Noch vor 20 Jahren haben viele Patienten an heftigen postoperativen Schmerzen gelitten. Dies wegen vieler Vorurteile gegenüber den Opioiden und der vorherrschenden Meinung, dass Schmerzen nach Operationen ertragen werden müssen. In der postoperativen Schmerztherapie

sind beachtliche Fortschritte erzielt worden; heute dürfen diese Schmerzen nicht mehr als gegeben hingenommen werden, sondern sollten früh und konsequent behandelt werden. Postoperative Schmerzen führen zu verzögerter Mobilisation und erhöhen die Belastung der Atmungs- und Kreislaufsysteme. Zudem gibt es Hinweise, dass starke Schmerzen zu lang anhaltenden Veränderungen des Schmerzsystems führen können und dadurch die Basis zur Schmerzchronifizierung gelegt wird. Ganz wichtig ist der Umstand, dass die Schmerzwahrnehmung und die Wirkung der Schmerzmittel individuell stark unterschiedlich ausgeprägt sind. So kann die Schmerzintensität nach einer gleichen Operation von Patient zu Patient stark variieren, und der Bedarf an Schmerzmitteln kann um ein Vielfaches verschieden sein. Bei grösseren Eingriffen ist deshalb die Individualisierung der Schmerztherapie sehr wichtig. Bei der patientenkontrollierten Analgesietechnik ("patient controlled analgesia", PCA) ist diese Voraussetzung erfüllt: Der Patient kann sich selbst mittels Knopfdruck die von ihm benötigte Menge eines Schmerzmittels, meist ein starkes Opioid, applizieren (Abb. 1). Heute zählt die postoperative Schmerztherapie zu einem wichtigen Teilgebiet der Anästhesie am Universitätsspital Zürich. So werden Patienten mit

starken postoperativen Schmerzen vom Anästhesieteam täglich besucht und entsprechend individuell betreut.

### Chronische Schmerzen

Werden Schmerzen länger als 3 bis 6 Monate empfunden, so spricht man von chronischen Schmerzen. Diese lang anhaltenden Schmerzen haben ihre Signalwirkung verloren. Im Gegenteil, oft werden gerade Nervenschmerzen - wie wir sie im Folgenden beleuchten werden - in Körperregionen empfunden, die vollständig intakt sind, oder in Körperteilen, die nicht mehr vorhanden sind, wie dies der Phantomschmerz eindrücklich zeigt. Chronische Schmerzen führen zu tiefgreifenden Veränderungen beim Patienten und seiner Umgebung. Sie verursachen Angst, Traurigkeit, Wut, soziale Isolation, Schlaflosigkeit, Inaktivität und führen oft zum Verlust der Arbeit und Hobbies. Die körperliche Inaktivität hat Folgen auf den ganzen Körper; es kommt zu einer zunehmenden Dekonditionie-

rung mit Schwund der Muskulatur und Verkürzung der Sehnen, Kapseln und Bänder. Schon bei geringen körperlichen Aktivitäten treten Schmerzen auf, zum Teil verbunden mit vegetativen Reaktionen wie Übelkeit, Schweißausbrüchen oder Schwindel. Die Schmerzforschung hat in den letzten 20 Jahren viele neue Erkenntnisse gebracht und wird immer grössere Dimensionen des Schmerzes aufzeigen. Komplexe Modelle der Schmerzleitung und der Schmerzchronifizierung sind entstanden. Im Folgenden sollen diese Fortschritte beleuchtet werden.

### Grundlagen der Schmerzleitung

Descartes zeichnete bereits 1664 ein Schema der Schmerzleitung (Abb. 2). Der Schmerz wird dabei durch Hitze ausgelöst und über einen Leitungsstrang von der Peripherie zum Gehirn geführt. Anders als in früheren Modellen wird der Schmerz nicht mehr im Herz, sondern im Hirn

wahrgenommen. Ein schmerzhafter Reiz führt demnach zu einer klar voraussagbaren Antwort. Der Schmerz ist proportional zum Ausmass des Stimulus. Dieses einfache Schmerzmodell blieb bis in die Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts gültig. Neuere Erkenntnisse zeigen ein sehr viel komplexeres, veränderbares, plastisches Nervensystem.

### Physiologie der Schmerzleitung

Im Körper werden Meldungen von Schadenereignissen von spezialisierten Sensoren, den sogenannten Nozizeptoren aufgenommen. Nozizeptoren sind freie Nervenfaserverendigungen, die in fast allen Organen vorhanden sind. Nozizeptoren der Haut reagieren spezifisch auf Hitze, chemische und physikalische Reize. Nozizeptoren in Hohlorganen, wie beispielsweise im Darm oder in der Harnblase, werden durch Dehnung oder Kontraktion erregt. Erreicht der Reiz einen gewissen Schwellenwert, wird ein Aktionspotential ausgelöst. Die Information wird entlang der Nervenfasern weitergeleitet und erreicht zuerst das Hinterhorn des Rückenmarkes. Von dort ziehen Nervenbahnen über weitere Umschaltstationen wie den Hirnstamm und Thalamus zum Kortex. In der Hirnrinde findet die bewusste Erkennung und Lokalisation der Schmerzen statt. Das Schmerzverhalten ist eine komplexe, integrative Leistung des zentralen Nervensystems. Hier werden durch die Erregung von Schmerzfasern zusätzliche Systeme aktiviert. Auf Ebene des Rückenmarkes werden motorische Reflexe ausgelöst; sogenannte Fluchtreflexe: Wir ziehen auf einen Schmerzreiz sofort die entsprechende Extremität zurück. Im Hirnstamm werden die Schmerzinformationen in die Steuerung von Atmung und Kreislauf integriert. Die Atmung wird gesteigert, der Kreislauf wird



Abb. 1. Patientin in Aufwachraum mit PCA-Gerät: Ausgelöst durch einen Knopfdruck wird Morphium in kleinen Dosen direkt in die Vene appliziert.



Abb. 2. René Descartes' "L'homme" (1664).

aktiviert, Puls und Blutdruck steigen an. Weitere Verbindungen beeinflussen die Aufmerksamkeit und den Wachheitszustand.

An der Schmerzmodulation ist auf allen Ebenen des zentralen Nervensystems eine Vielzahl schmerzhemmender Systeme beteiligt; es gibt verschiedene absteigende schmerzhemmende Nervenbahnen und ein höchst effizientes körpereigenes Opioidsystem. Diese körpereigenen schmerzhemmenden Systeme schützen z.B. Schwerverletzte mit massiven Gewebeerletzungen vor stärksten Schmerzen. In der Schmerztherapie wird die Aktivierung schmerzhemmender Systeme therapeutisch genutzt; beispielsweise mit physikalischen Massnahmen, der Akupunktur, der transkutanen elektrischen Nervenstimulation oder mit dem Rückenmarksstimulator.

**Pathophysiologie der Schmerzleitung**

**Periphere Sensibilisierung:** Eine Gewebeschädigung oder eine Entzündung führt zur Ausschüttung einer Vielzahl von Mediatoren ("inflammatory soup"); diese erhöhen die Erregbarkeit der Schmerzrezeptoren am Ort der Schädigung und im Nachbargewebe. Schlafende Rezeptoren werden rekrutiert. Die Schmerzempfindung wird verstärkt, und bisher nicht schmerzhafte Reize erzeugen Schmerzen. Es ist eine periphere Sensibilisierung eingetreten.

**Zentrale Sensibilisierung:** Bei wiederholten Schmerzmeldungen von der Peripherie zum Rückenmarkshinterhorn kommt es zu komplexen Veränderungen auf zentraler Ebene. Bisher inaktive Rezeptoren werden erregt, neue Proteine werden hergestellt, es gibt tiefgreifende Veränderungen auf molekulargenetischer Ebene. Eine zentrale Rolle spielen dabei die

NMDA-Rezeptoren. Werden diese medikamentös blockiert, so werden die Sensibilisierungsprozesse gebremst. Neue Verbindungen zwischen verschiedenen Nerven werden geknüpft: Normalerweise sind die Aβ-Fasern (Berührung) und die Schmerzfasern (C-Fasern und Aδ-Fasern) anatomisch klar voneinander getrennt. Bei der zentralen Sensibilisierung kommt es zu neuen Verknüpfungen zwischen beiden Systemen. In Abb. 3

sieht man einen histologischen Schnitt vom Rückenmarkshinterhorn: Nach einer peripheren Nervenläsion dringen die Schmerzfasern in das Gebiet der Aβ-Fasern vor. Klinisch kommt es zum Phänomen der Allodynie, d.h. Berührung wird nun als Schmerz empfunden. Diese vielen plastischen Veränderungen führen zu einem Schmerzgedächtnis. Der Schmerz überdauert das schädigende Ereignis über Tage, Wochen, Monate oder gar Jahre.

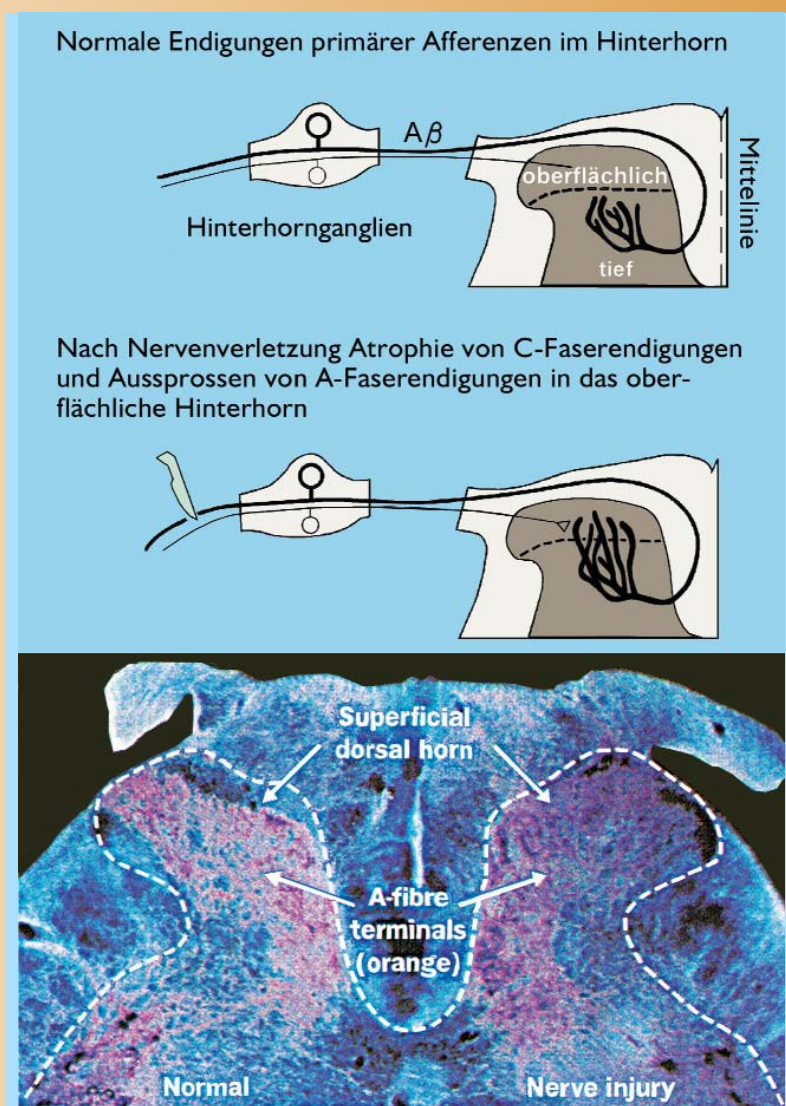


Abb. 3. Prozess der zentralen Sensibilisierung. Aufgrund der Verbindung von Berührungssignale leitenden Aβ-Fasern und schmerzleitenden C-Fasern im Rückenmark wird Druck auf die Haut als Schmerz empfunden. Mit Genehmigung reproduziert nach Woolf CJ, Mannion RJ (1999) Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. Lancet 353: 1959-1964.



Abb. 4. Komplexes regionales Schmerzsyndrom Typ I (früher Morbus Sudeck) nach unkomplizierter Radiusfraktur. Aus Bär E, Felder M, Kiener B, Hrsg (1998) *Algodystrophie*. SUVA, Luzern.

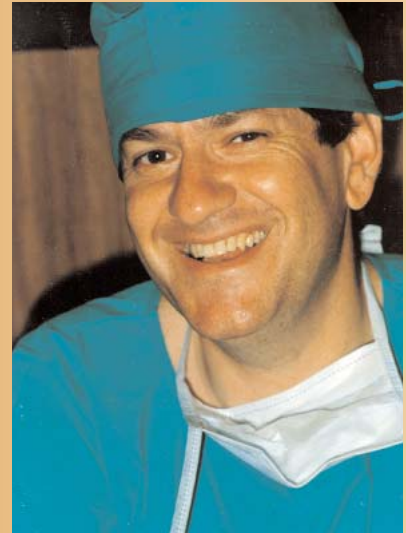


Abb. 5. Prof. Dr. med. Eli Alon, Initiator der Schmerztherapieeinheit am Institut für Anästhesiologie.

Sensibilisierungsvorgänge spielen sich besonders bei der Schädigung von Nervengewebe ab. Werden periphere oder zentrale Nervenstrukturen verletzt, können sich wegen der plastischen Veränderungen im zentralen Nervensystem lang anhaltende sogenannte neuropathische Schmerzen ausbilden. Nach einer Amputation entsteht der Phantomschmerz durch Verletzung peripherer Nerven. Neuropathische Schmerzen treten ebenso bei Querschnittsgelähmten in den gelähmten Körperteilen, beim Herpes zoster, bei der diabetischen Neuropathie oder bei Nervenverletzungen nach Operationen auf. Der neuropathische Schmerz hat einen ganz spezifischen Schmerzcharakter: Brennend, elektrisierend, spitzig oder kribbelnd.

**Vegetatives Nervensystem:** Der Sympathikus kann bei eingetretenen Sensibilisierungsprozessen die Erregbarkeit von Schmerzfasern verstärken und damit die Chronifizierung begünstigen. Neu bilden sich  $\alpha$ -Adrenozeptoren auf Schmerznerven

und im Spinalganglion. Die Mitbeteiligung des vegetativen Nervensystems an der schmerzhaften Extremität kann durch eine Temperaturdifferenz, livide Hautverfärbungen und Ödembildungen in Erscheinung treten. In Abb. 4 sieht man die vegetative Dysregulation nach einer einfachen Radiusfraktur. Ein komplexes regionales Schmerzsyndrom Typ I (früher Morbus Sudeck) hat sich ausgebildet.

### Schmerzambulatorium am Institut für Anästhesiologie des Universitätsspitals Zürich

Pionier der anästhesiologischen Schmerztherapie bei chronischen Schmerzpatienten am Institut für Anästhesiologie des Universitätsspitals Zürich war Prof. Dr. med. Eli Alon (Abb. 5). Sein Hauptinteresse galt schon früh der geburtshilflichen Analgesie. Er war fest davon überzeugt, dass eine schmerzfreie Geburt mit einem epiduralen Katheter nicht nur aus medizinisch notwendigen Gründen indiziert werden soll, son-

dern für jede Frau, die schmerzarm gebären möchte. Denn eine schmerzhafte Geburt kann nicht nur für die Mutter zur Tortur werden, sondern kann auch ungünstige Auswirkungen auf das Kind haben. Nach und nach hat er sein Wissen auch bei der Behandlung von chronischen Schmerzpatienten angewendet.

Nach meiner Rückkehr von einem eineinhalbjährigen Aufenthalt in Sydney in einer der grössten Schmerzkliniken der Welt bekam das Schmerzambulatorium 1996 zusätzliche personelle Ressourcen und eine Verstärkung der Fachkompetenz. Jedes Jahr stieg die Anzahl der hausinternen Konsilien mit gleichzeitigem Ausbau der ambulanten Konsultationen an. Mit zunehmender Nachfrage wurde auch die Wartezeit für zugewiesene Patienten leider immer länger.

Das Schmerzteam besteht nun aus zwei Oberärztinnen und einer Arztsekretärin und darf neuerdings

auch auf die Unterstützung einer Krankenschwester zählen (Abb. 6). Unser Aufgabengebiet umfasst die Betreuung von ambulanten Patienten mit chronisch gutartigen und bösartigen Schmerzen (Abb. 7), Schmerzkonsilien auf sämtlichen Abteilungen des Universitätsspitals Zürichs und die Beratung von Hausärzten. Ein weiteres grosses Aufgabengebiet ist die Mitarbeit auf der interdisziplinären Palliativstation der Radioonkologie und in der Palliativgruppe der Gynäkologie; im Vordergrund stehen dort regelmäßige Visiten und die Weiterbildung der Mitarbeiter. Zudem untersteht uns die Organisation der interdisziplinären Schmerzsprechstunde des USZ. Das anästhesiologische Behandlungsrepertoire umfasst eine Fülle von Behandlungsmöglichkeiten. Sie reichen von einfachen Triggerpunkteinfiltrationen bis hin zu Dauerblockaden der schmerzleitenden Nervenbahnen, welche auch bei schwersten Schmerzzuständen noch Erfolg versprechen (Abb. 8 und 9).

Oftmals sind chronische Schmerzen wegen der Komplexität der Ursache und der Behandlung nicht mehr von einer einzelnen Disziplin zu bewältigen. Deshalb ist die interdisziplinäre Kooperation von wesentlicher Bedeutung. Gerade das Universitätsspital bildet mit seinen vielen Spezialgebieten ein einzigartiges Umfeld für eine umfassende Beurteilung und Therapie von chronischen Schmerzpatienten. Um diese Chance zu nutzen und die notwendige Vernetzung dieser Spezialgebiete zu erreichen, wurde im Jahre 1995 die interdisziplinäre Schmerzsprechstunde geschaffen. Es handelt sich dabei um eine Spezialsprechstunde, in welcher der Patient während einer Woche von den Disziplinen anästhesiologische



Abb. 6. Schmerzteam: M. Jaquenod, Oberärztin; L. Kirchheimer, Sekretärin; B. Schaeppi, Oberärztin; B. Bonnet, Schmerzschwester.



Abb. 7. Schmerzsprechstunde im Schmerzambulatorium.

Schmerzmedizin, Neurologie, Neuropsychologie, Psychiatrie und Rheumatologie beurteilt wird. An je einem Wochentag wird der Patient dabei ambulant während ca. einer Stunde von einem der beteiligten Fachärzte untersucht. Am Ende der Woche findet zusammen mit dem Patienten ein interdisziplinärer Austausch statt, zu

dem jeweils auch der zuweisende Hausarzt eingeladen wird. Durch diese Zusammenführung des im Universitätsspital verfügbaren Fachwissens kann eine therapeutische Verbesserung oftmals auch in Fällen erreicht werden, welche in der Vergangenheit als "hoffnungslos" bezeichnet wurden.

### Die Schmerztherapie ist ein wichtiges Teilgebiet der Anästhesie geworden

"Der Schmerz ist ein schlimmerer Herr als der Tod", so ein Zitat von Albert Schweitzer. Die Behandlung von starken Schmerzen ist eine grosse Herausforderung der Medizin. Das weltweite Engagement von Anästhesisten für die Schmerzpatienten, der Einsatz von hochpotenten Analgetika, verschiedene Bloc-

kadetechniken oder die Entwicklung von invasiven Schmerztherapiemöglichkeiten wie Schmerzpumpen oder Hinterstrangstimulatoren haben einen grossen Beitrag zur Weiterentwicklung der Schmerztherapie geleistet.

Unser Schmerzambulatorium ist weltweit im Vergleich zu anderen universitären Zentren noch klein. Dank der unermüdlichen Unterstützung durch Prof. Th. Pasch und dem

grossen Engagement der Mitarbeiter haben wir in den letzten Monaten die räumliche und personelle Situation deutlich verbessern können. Wir hoffen, dass diese positive Entwicklung weiter anhalten wird und dass wir in Zukunft auch unsere Assistenten in der Schmerztherapie weiterbilden können, denn die Schmerztherapie ist zu einem integralen Bestandteil sowohl an unserem Institut als auch in der Fachdisziplin Anästhesiologie geworden.



Abb. 8. Lidocaininfusion zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen.



Abb. 9. Programmierung einer im Bauchfett liegenden Schmerzpumpe.

## Perspektiven der Anästhesiologie in Europa

Hugo  
Van Aken

Es ist immer gefährlich, Vorhersagen über zukünftige Aspekte der Medizin zu wagen; denn vieles von dem, was vorhergesagt wurde, wird nie eintreten. Trotzdem scheint es mir sinnvoll, solche Vorhersagen zu wagen, und sei es nur, um uns alle zum Nachdenken über die Zukunft unseres Fachgebietes anzuregen, Diskussionen auszulösen oder gar um perspektivisches Handeln zu fördern.

Zum besseren Verständnis möchte ich zunächst einige allgemein gebräuchliche Begriffe klar definieren:

**Anästhesiologie** ist das klinische Fach schlechthin und verlangt Fertigkeiten und Wissenschaft innerhalb einer klinischen Disziplin. Sie ist ein breit gefächertes Gebiet, das auf eine Vielzahl von Grundlagenfächern, aber auch auf zahlreiche klinische Fächer zurückgreift und sich über die gesamte Medizin erstreckt. Andere Fächer sind durch Faktoren wie Patientenalter (Pädiatrie), Geschlecht (Gynäkologie), Grundleiden (Onkologie) klar voneinander getrennt. Diese Grenzen führen in diesen Fächern zwangsläufig zu einer vertikalen Organisation. Die Anästhesiologie dagegen ist horizontal angelegt und befasst sich mit fast allen vertikal angelegten

Fächern, nicht nur im klinischen Bereich, sondern auch im Bereich der Grundlagenforschung (Physiologie, Pharmakologie).

**Akademische Anästhesiologie** ist ein intellektueller Ansatz, der die wissenschaftlichen Grundlagen der Anästhesiologie, das klinische Wissen der praktischen Anästhesie und die Entwicklung und Verbreitung neuen medizinischen Wissens beinhaltet.

Die **Anästhesie** im ursprünglichen Sinne beschreibt einen schmerzfreien Zustand, oftmals mit gezielter Ausschaltung des Bewusstseins (Narkose) oder mit alleiniger Unterbrechung nozizeptiver Impulse am wachen Patienten durch die gezielte Anwendung von Methoden der Regionalanästhesie.

Die **klinische Praxis der Anästhesie** ist somit weit mehr als die Durchführung einer Narkose: Sie beinhaltet die perioperative medizinische Beurteilung und Behandlung von kranken und verletzten Patienten, von Patienten mit Schmerzen und solchen mit Erkrankungen, die intensivmedizinisch behandelt werden müssen.

Angesichts der steigenden durchschnittlichen Lebenserwartung in unserer Bevölkerung benö-

tigen zunehmend mehr Patienten diese Dienstleistungen der Anästhesie. Eine französische Studie zeigt, dass die Anzahl von Anästhesien pro Jahr auf 100 Einwohner in den letzten Jahren drastisch zugenommen hat. Dies ist hauptsächlich auf einen deutlichen Anstieg der OP-Frequenz im höheren Lebensalter zurückzuführen (1).

Jüngste Daten belegen den hohen Sicherheitsstandard des Fachgebiets. Die anästhesiebedingte Mortalität liegt unter 1 : 250 000. Dies darf allerdings nicht zu einem Nachlassen der Bemühungen um eine weitere Senkung der perioperativen Morbidität/Mortalität führen. Immerhin haben Hochrisikopatienten eine perioperative Mortalität von ca. 3 %, die Morbidität beträgt ca. 10 % (2).

Bereits die präoperative Versorgung, insbesondere eine adäquate präoperative Diagnostik und entsprechende Vorbereitung des Patienten sind entscheidend für die perioperative Mortalität und Morbidität. Mehrere Studien zeigen, dass die perioperative Gabe eines Beta-Blockers bei koronaren Risikopatienten zu einer deutlichen Reduktion der Morbidität und Mortalität führt.

## Wer soll Anästhesien durchführen?

Diese Frage versuchte ich kürzlich in meiner Eigenschaft als Präsident der Europäischen Akademie für Anästhesiologie in einem Editorial (3) zu einem Artikel von Michael Vickers zu beantworten. Der Titel des Artikels lautete: "Non-physician anaesthetist: can we agree on their role in Europe?" (4). Ob und in wie weit die Anästhesie oder Teile der Anästhesieführung an Anästhesiepflegekräfte weiterdelegiert werden können, hängt in erster Linie vom Zustand des Patienten ab, von der Art der Anästhesie sowie von der Zusammenarbeit mit dem supervisierenden Anästhesisten, der letztlich auch die Verantwortung trägt. Weltweit ist in den meisten Anästhesiebereichen eine derartige Einbeziehung weniger qualifizierter Anästhesieteams üblich. Solange eine derartige Arbeitsteilung bzw. Aufgaben-delegation nicht zu einem Qualitätsverlust führt, ist dagegen grundsätzlich nichts einzuwenden. Ausnahmen sind nur vorstellbar bei stark eingeschränkten finanziellen Möglichkeiten (wie z.B. in Entwicklungsländern) oder bei Massunfällen.

Kürzlich konnte Jeffrey Silber, Director of the Center of Outcome Research in Philadelphia, an über 200 000 Patienten jedoch belegen, dass ein Verzicht auf die Anästhesieführung durch Anästhesisten die Mortalität drastisch erhöht (5). Er zeigte, dass die 30-Tage-Mortalität pro 10 000 chirurgischen Eingriffen 25 Mal höher war, wenn kein Anästhesist die Anästhesie beaufsichtigte. Traten Komplikationen bei nicht fachärztlich überwachten Anästhesien auf, so verstarben pro 10 000 chirurgischen Eingriffen 69 Patienten mehr als von denen, die fach-

ärztlich überwacht wurden. Diese lang ersehnte Studie kam zu dem eindeutigen Ergebnis, dass die perioperative Mortalität drastisch ansteigt, wenn auf eine fachärztliche Überwachung verzichtet wird. Der gerade publizierte 2-Jahresbericht der "National Confidential Enquiry into Perioperative Deaths" (6) muss uns daher zum Nachdenken anregen. Dessen Autoren stellen fest, dass in Grossbritannien eine fachärztliche Aufsicht gerade bei Risikopatienten nur bei 21 % der Anästhesien gegeben und bei 10 % der Todesfälle der Assistent alleine war. Zusätzlich wird zunehmend deutlich, dass die Art der Anästhesie einen erheblichen Einfluss auf das Outcome von Patienten hat. Ich möchte Ihnen dies anhand einiger Beispiele erläutern:

- Der Einfluss der Anästhesie reicht weit über die Phase des Krankenhausaufenthalts hinaus: Enlund et al. konnten zeigen, dass Patienten nach einer Propofol-Remifentanyl-Narkose die Arbeit einen Tag eher wiederaufnahmen als vergleichbare Patienten, die eine Thiopental-Lachgas-Narkose erhalten hatten (verkürzter Arbeitszeitausfall) (7).

- Berg et al. konnten belegen, dass die Applikation langwirkender Muskelrelaxantien gehäuft zu postoperativen pulmonalen Komplikationen führt (8).

- Kurz u. Mitarb. wiesen nach, dass die intraoperative Erwärmung von Patienten bzw. der Erhalt der Normothermie zu einer Reduktion der Wundinfektionsrate führt (9).

- Christopherson et al. zeigten, dass eine Periduralanästhesie die Häufigkeit von Re-Eingriffen wegen mangelnder Perfusion bei gefässchirurgischen Eingriffen der unteren Extremität senkt (10).

## Intensivmedizin

Die Rolle des Anästhesisten in der Intensivmedizin ist ein weiterer wichtiger Eckpfeiler unseres Fachgebietes. Das ursprüngliche Ziel der operativen Intensivmedizin, nämlich die sehr aufwendige Therapie schwerstkranker Patienten auf einer Station konzentriert und intensiv durchzuführen, ist nicht neu. Schon Florence Nightingale entwickelte dieses Konzept vor über 100 Jahren.

Eine Studie aus Israel zeigt, dass mit Intensivtherapie wirklich Leben gerettet werden kann: Anfang der neunziger Jahre wurden in einem 760-Betten-Krankenhaus mit begrenzter Intensivkapazität Patienten nach dem "First come - first serve"-Prinzip auf die Intensivstation aufgenommen. Wenn die Aufnahmekapazität der Intensivstation erschöpft war, wurde auf der Allgemeinstation therapiert, einschließlich künstlicher Beatmung. Dabei waren Alter und Schweregrad der Erkrankung (APACHE II-Score) von Patienten, die auf der Intensivstation therapiert wurden, vergleichbar mit denen derjenigen Patienten, die auf der Allgemeinstation behandelt wurden. Die Wahrscheinlichkeit zu versterben war somit theoretisch bei beiden Gruppen gleich. Tatsächlich aber war die Mortalität auf der Intensivstation nur halb so hoch (11)!

Es ist also offensichtlich, dass Intensivstationen Leben retten. Perioperativ geschieht hier etwas, das auf Allgemeinstationen nicht geleistet werden kann. Die Konzentration von intensivpflichtigen Patienten auf speziell geeigneten Station sichert einen sinnvollen, ökonomischen Einsatz von Material und Personal. Ich bin davon überzeugt, dass es einen festen Platz für uns Anästhesisten auf der Intensivstation gibt. Wenn

ein Anästhesist verantwortlich für die Intensivstation ist, dann sollte er dies aber rund um die Uhr sein. Hochqualifiziertes Personal ist das Rückgrat einer jeden Intensivstation. Personalqualität ist der wichtigste Faktor für Kosteneffektivität.

### Schmerztherapie

Es gibt mehrere Gründe für eine verzögerte postoperative Erholung: Operationstrauma, Schmerz, perioperativer Stress und die Immobilisation.

Die Idee der multimodalen Therapie wurde von Hendrik Kehlet entwickelt (12). Hauptkomponenten seines Ansatzes sind: Präoperative Schulung des Patienten, perioperative Stressreduktion, hervorragende postoperative Schmerztherapie unter Einsatz von Periduralkathetern, intensive Physiotherapie mit frühzeitiger Mobilisierung von Patienten und frühzeitige enterale Ernährung.

Die Einrichtung eines Akut-Schmerzdienstes ist essenziell für die Verbesserung des perioperativen Outcome. Selbst wenn der eigentliche Akutschmerzdienst primär sehr teuer ist, so werden diese Ausgaben durch Einsparungen bei den Kosten der Intensivtherapie wieder ausgeglichen, da ein Akutschmerzdienst erheblich zu einer Verkürzung der Liegedauer auf der Intensivstation beiträgt (13).

### Perioperative Medizin

Dies sind nur einige wenige Beispiele, die verdeutlichen, dass wir uns als Anästhesisten nicht nur auf den OP konzentrieren dürfen. Der Anästhesist wird zunehmend zu einem perioperativen Mediziner, der für die prä-, intra- und postoperative Situation des Patienten verantwort-

lich ist. Wir müssen den gesamten chirurgischen Ablauf im Blick haben, um unsere Rolle als perioperativer Mediziner zu begreifen und anzunehmen. In einigen Kliniken, insbesondere an Universitätskliniken, beträgt heutzutage die intraoperative Betreuung des Patienten weniger als 50% der anästhesiologischen Aufgaben. Nichtsdestotrotz sollten wir unsere Berufsbezeichnung nicht in perioperative Medizin umbenennen, wie Webster kürzlich in einem Editorial in *Anaesthesia* vorgeschlagen hat (14). Aber wir sollten unsere Aufgabe als moderner Anästhesist im Krankenhaus neu definieren, wie dies vor zwei Jahren die *European Academy of Anaesthesiology* in einem Editorial vorgeschlagen hat (15).

### Perspektiven der Europäischen Fachgesellschaften für Anästhesiologie

In den letzten Jahren sind auf der europäischen Bühne unseres Fachgebietes immer mehr Orchestermitglieder aufgetreten, die mit ihrem Instrument lautstark in Erscheinung traten und immer mehr Einsätze verlangten. Damit war aber den Interessen unseres Fachgebietes langfristig nicht gedient, denn die zunehmende Zahl konkurrierender Aktivitäten auf europäischer Ebene führte eher zu einer gegenseitigen Schwächung als zu einer Summation der Kräfte.

Besonnenen Kollegen ist seit langem klar, dass die zersplitterten Aktivitäten zusammengeführt werden müssen, um eine möglichst grosse Durchschlagskraft zu erreichen (16). Dennoch bedurfte es langwieriger, streckenweise diffiziler Gespräche, um die verschiedenen Interessensgruppen mit ihren verschiedenen Exekutivkomitees, vertreten durch starke Persönlichkeiten, zusammen zu bringen.

Mittlerweile haben sich die Orchestermitglieder auf einen Dirigenten geeinigt, die *European Federation of Anaesthesiologists (EFA)*, die sich im Januar 2000 konstituiert hat (17). Die erste entscheidende Leistung war es, das *European Journal of Anaesthesiology* als gemeinsames wissenschaftliches Publikationsorgan der drei grossen Anästhesievereinigungen auf europäischer Ebene (*EAA = European Academy of Anaesthesiology*, *ESA = European Society of Anaesthesiologists*, *CENSA = Confederation of European National Societies of Anaesthesiologists*) festzulegen. Dieses erste grosse Ziel wurde bereits am 1. Januar 2000 realisiert. Die nächste Herausforderung war es, die grossen europäischen Anästhesiekongresse zusammenzuführen. In dieser Hinsicht wurde am 3. Februar 2001 ein Durchbruch erreicht: Ab dem Jahre 2002 haben die *EAA* und die *ESA* ihre beiden Kongresse zusammengelegt. Der gemeinsame Kongress wird den Namen "Euroanaesthesia" tragen. Der erste Euroanaesthesia-Kongress hat vom 6.-9. April 2002 in Nizza stattgefunden. Im darauffolgenden Jahr wird dann die Tagung der *CENSA* ebenfalls in den Euroanaesthesia-Kongress integriert. Diese erste gemeinsame Tagung von *EAA*, *ESA* und *CENSA* wird vom 31. Mai - 3. Juni 2003 in Glasgow stattfinden.

Damit wird Europa in Zukunft ein ähnliches Forum haben, wie es die *American Society of Anesthesiologists (ASA)* mit ihrer Jahrestagung in Nordamerika etabliert hat. Dieses Forum wird den geeigneten Rahmen bieten, europäische Forschungsergebnisse primär wieder auf dem europäischen Kontinent vorzustellen.

## Literatur

- 1 Clergue F, Auroy Y, Péquignot F, Jouglu E, Lienhart A, Laxenaire MC (1999) French survey of anesthesia in 1996. *Anesthesiology* 91: 1509-1520
- 2 Rodgers A, Walker N, Schug S, et al. (2000) Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *Br Med J* 321: 1493-1497
- 3 Van Aken H (2000) Who should provide anaesthesia? *Eur J Anaesthesiol* 17: 535-536
- 4 Vickers MD (2000) Non-physician anaesthetists: can we agree on their role in Europe? *Eur J Anaesthesiol* 17: 537-541
- 5 Silber JH, Kennedy SK, Even-Shoshan , Chen W, Koziol LF, Showan AM, Longnecker DE (2000) Anesthesiologist direction and patient outcomes. *Anesthesiology* 93:152-163
- 6 [www.ncepod.org.uk](http://www.ncepod.org.uk)
- 7 Enlund M, Kobosko P, Rhodin A (1996) A cost-benefit evaluation of using propofol and alfentanil for a short gynecological procedure. *Acta Anaesthesiol Scand* 40: 416-420
- 8 Berg H, Viby-Mogensen J, Roed J, Mortensen CR, Engbæk J, Skovgaard LT, Krintel JJ (1997) Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. *Acta Anaesthesiol Scand* 41: 1095-1103
- 9 Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R (1996) Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. *N Engl J Med* 334: 1209-1215
- 10 Christopherson R, Beattie C, Frank SM patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. *Anesthesiology* 79: 422-434
- 11 Frischo-Lima P, Gurman G, Schapira A Porath A (1994) Rationing critical care - what happens to patients who are not admitted? *Theor Surg* 9: 208-211
- 12 Kehlet H (1997) Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 78: 606-617
- 13 Brodner G, Mertes N, Buerkle H, Marcus MAE, Van Aken H (2000) Acute pain management: analysis, implications and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 17: 566-575
- 14 Webster NR (2000) The anaesthetist as peri-operative physician. *Anaesthesia* 55: 839-840
- 15 Van Aken H, Thomson D, Smith G, Zorab J (1998) 150 years of anaesthesia - a long way to perioperative medicine: the modern role of the anaesthesiologist. *Eur J Anaesthesiol* 15: 520-523
- 16 Van Ackern K (1999) Eine einheitliche europäische Anästhesie-Organisation. *AnästH Intensivmed* 40: 176
- 17 Van Ackern K, Götz E, Van Aken H (2001) Anästhesie in Europa: Von Streuung zur Bündelung der Kräfte. *AnästH Intensivmed* 42: 652-654