



H. Böhler

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Caritas-Krankenhaus, Bad Mergentheim, Deutschland

170 Jahre Anästhesie

In der vorliegenden Oktoberausgabe dieser Zeitschrift erscheint ein historischer Artikel von Brandt und Artmeier-Brandt zum Thema „Sieg über den Operationsschmerz“ [2]. Die Autoren schildern detailliert die Sicht zweier Patienten aus der Ära vor Einführung der Anästhesie vor 170 Jahren. Hierbei wird deutlich, dass eine Operation in der damaligen Zeit ein äußerst schmerzhaftes, dramatisches Ereignis für den einzelnen Patienten bedeutete, das man auf jeden Fall zu verhindern versuchte. Eine ähnliche Aussage stammt von Johann Ulrich Bilguer aus dem Jahre 1761 [1]: *Nichts kan natürlicher als die allgemein herrschende Neigung seyn, lieber zu sterben, als das Abschneiden großer Glieder gerne und willig ausstehen zu wollen.*

Für die Durchführung einer Operation ohne Anästhesie gab es damals einige Prämissen. In der Regel benötigte man mehrere kräftige „Wärter“ zum Festhalten des Patienten. Alternativ gab es Operationsstühle, an denen man Arme und Beine des zu Operierenden mit Gurten fixieren konnte. Von extrem wichtiger Bedeutung war die Schnelligkeit des Operateurs. Ein ultraschneller Operateur konnte dem Patienten Sekunden bzw. Minuten heftigen Leidens ersparen. Einer der schnellsten Operateure dürfte Robert Liston (1794–1847) gewesen sein, bei dem Amputationen von Gliedmaßen zwischen 28 s und 2½ min dauerten. Er soll bei einer zügigen Amputation auch einmal akzidentell den Finger eines Assistenten abgetrennt haben.

Operation bedeutete meist Amputation

Vor Einführung der Anästhesie waren Operationen seltene Ereignisse. Im Massachusetts General Hospital in Boston fanden im 25-Jahres-Zeitraum von

1821 bis 1846 insgesamt 333 Operationen statt, darunter 123 Amputationen von Gliedmaßen [3]. Mit Einführung der Anästhesie am 16. Oktober 1846 vervielfachte sich die Anzahl der Operationen. In den 23 Jahren ab 1847 wurden im Massachusetts General Hospital bereits 1924 Operationen registriert, darunter 1098 Amputationen. Hieraus wird ersichtlich, dass die Einführung der Anästhesie zwar zu einer Zunahme der Operationshäufigkeit führte, dass sich jedoch die angewandten Operationsverfahren in den ersten zwei bis drei Jahrzehnten nicht änderten. Erst in den 1890er-Jahren kam es zu einer Zunahme der intraabdominellen Operationen.

» Vor 170 Jahren fand die erste öffentlich demonstrierte Äthernarkose statt

Am 16. Oktober 1846, also vor 170 Jahren fand im erwähnten Krankenhaus in Boston die erste öffentliche Demonstration einer erfolgreichen Äthernarkose für eine Operation statt. Bereits Jahre zuvor – im Jahre 1842 – hatte Crawford Williamson Long (1815–1878) erste erfolgreiche Äthernarkosen durchgeführt; er hatte dies jedoch erst im Jahre 1849 publik gemacht [5]. Die öffentliche Demonstration durch William Thomas Green Morton (1819–1868) im Oktober 1846 hingegen ermöglichte das Bekanntwerden dieses Verfahrens und legte den Grundstein für die weltweite Verbreitung der Anästhesie. Allerdings dauerte es aufgrund der damals limitierten transatlantischen Kommunikationsmöglichkeiten mehr als zwei Monate, bis diese Nachricht in Europa aufgenommen wurde, so dass erst im Dezember 1846 die ersten europäischen Äthernarkosen zur Anwendung kamen.

Anästhesien keine Selbstverständlichkeit

Noch 170 Jahre nach Einführung der Anästhesie finden schmerzhaft Operationen ohne jegliche Anästhesie statt. Es kursieren Videos, in denen gezeigt wird, wie ganze Gruppen von männlichen Kindern mit einem Messer und einem Schlagwerkzeug in Sekundenbruchteilen ohne Anästhesie zirkumzidiert werden. Im Internet finden sich auch Videos über Tonsillektomien bei wachen Kindern ohne Gabe von Anästhetika, wobei beteiligte Ärzte in Interviews angeben, die Anästhesie sei zu gefährlich und zeitraubend. Und Anästhesisten selbst haben lange Zeit gezögert, Anästhetika bei Operationen von Frühgeborenen einzusetzen [4]: *We have avoided the use of anaesthetic or analgesic agents which, in our experience, are unnecessary.*

Es gibt auch vereinzelt Extremsituationen, in denen Operationen ohne Anästhesie durchgeführt werden. Am bekanntesten ist die Selbstoperation von Aaron Lee Ralston, dessen Arm im Jahre 2003 unter einem Stein eingeklemmt war und der sich nach 127 h den Arm selbst amputierte. Basierend auf diesem Erlebnis entstand der Film *127 Hours*. Die Mexikanerin Inés Ramírez Pérez führte im Jahre 2000 mit einem Küchenmesser einen Kaiserschnitt bei sich selbst durch, nachdem sie sich mit drei Gläsern Schnaps betäubt hatte. Der Junge und sie selbst überlebten den Eingriff ohne weitere Probleme [6]. Leonid Rogozov benutzte bei seiner notfallmäßigen Selbst-Appendektomie in der Antarktis 1961 jedoch Procain als Lokalanästhetikum, mit dem er die Gewebe infiltrierte [7].

Der Artikel von Brandt und Artmeier-Brandt in diesem Heft [2] erinnert uns daran, dass die Anästhesie bei Operationen

früher keine Selbstverständlichkeit war. Seit 170 Jahren gibt es die Möglichkeit, Operationen generell in Schmerzfreiheit für den Patienten durchzuführen, wodurch – zusammen mit der Antisepsis – die Grundlage für die Entwicklung der modernen Chirurgie in ihrer heutigen Vielfalt gelegt wurde.



H. Böhler

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. H. Böhler

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Caritas-Krankenhaus Uhlandstr. 7, 97980 Bad Mergentheim, Deutschland
hubert.boehrer@ckbm.de

Interessenkonflikt. H. Böhler gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Bilguer JU (1761) Abhandlung von dem sehr seltenen Gebrauch, oder, der beynahe gänzlichen Vermeidung des AblöSENS der menschlichen Glieder. Arnold Wever, Berlin, S20
2. Brandt L, Artmeier-Brandt U (2016) Sieg über den Operationsschmerz. *Anaesthesist*. doi:10.1007/s00101-016-0195-y
3. Greene NM (1979) Anesthesia and the development of surgery (1846–1896). *Anesth Analg* 58:5–12
4. Lippmann M, Nelson RJ, Emmanouilides C, Diskin J, Thibeault DW (1976) Ligation of patent ductus arteriosus in premature infants. *Br J Anaesth* 48:365–369
5. Long CW (1849) An account of the first use of sulphuric ether by inhalation as an anaesthetic in surgical operations. *Southern Med Surg J* 5:705–713
6. Molina-Sosa A, Galvan-Espinosa H, Gabriel-Guzman J, Valle RF (2004) Self-inflicted cesarean section with maternal and fetal survival. *Int J Gynecol Obstet* 84:287–290
7. Rogozov V, Bermel N (2009) Autoappendectomy in the Antarctic. *Br Med J* 339:1420–1422

Opiat ohne Nebenwirkung

Ein internationales Forscherteam mit Beteiligung der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU) hat ein neues Opioid-Schmerzmittel entwickelt. Das neue Analgetikum scheint kaum schwerwiegende Nebenwirkungen zu verursachen. Bisher wurde der Wirkstoff erfolgreich in Modellversuchen getestet. Ihre Ergebnisse haben die Wissenschaftler jetzt in "Nature" veröffentlicht.

Die bisherigen Studien beschränkten sich darauf, die klassischen Opiate zu optimieren. Die Entwicklung eines völlig neuen Schmerzmittels ist nun einem internationalen Team der FAU, der Stanford University, der University of California, San Francisco (UCSF) und der University of North Carolina (UNC) gelungen. Im Modellversuch konnten die Forscher nachweisen, dass ihr neuer Wirkstoff PZM21, der keinerlei chemische Ähnlichkeit mit den bisherigen Opiaten besitzt, genauso effektiv wie Morphin Schmerzen lindert. Atemdepression sowie Abhängigkeit konnten hingegen nicht nachgewiesen werden. Im Rahmen der weiteren Entwicklung soll untersucht werden, ob ähnlich hoffnungsvolle Ergebnisse auch beim Menschen erzielt werden können.

Internationale Teamarbeit

Um den maßgeschneiderten Wirkstoff zu entwickeln, nutzten die Wissenschaftler die erst kürzlich entdeckte Struktur des sogenannten μ -Opioidrezeptors, dem wichtigsten Angriffspunkt für starke Schmerzmittel auf Opiatbasis. Diese wurde von der Arbeitsgruppe um den Nobelpreisträger und Stanford-Professor Brian Kobilka unter Beteiligung von FAU-Professor Peter Gmeiner, Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie, aufgeklärt.

Mit Hilfe des sogenannten Docking-Verfahrens berechnete die Arbeitsgruppe um Prof. Brian Shoichet von der UCSF zunächst an einem Hochleistungsrechner, welche von mehr als drei Mio. potenziellen Wirkstoffen am geeignetsten erscheinen, mit dem μ -Opioidrezeptor zu interagieren. Dies führte zu 23 Molekülen, die die Arbeitsgruppe von Prof. Bryan Roth an der University of North Carolina experimentell auf ihre Rezeptorbindung hin untersuchte, um einen vielversprechenden Treffer herauszufiltern.

Während starke Arzneistoffe in nanomolaren Konzentrationen am Rezeptor wirken, erkennen Treffer aus computerunterstützten Docking-Prozessen ihren Angriffspunkt nur in mikromolarer Konzentration. Die Molekülstruktur wurde deshalb von der FAU-Arbeitsgruppe um Prof. Gmeiner so verändert, dass sich ihre Wirksamkeit wesentlich erhöhte. Ihre Experimente führten schließlich zum hochaktiven Wirkstoffmolekül PZM21.

„Interessanterweise handelt es sich bei PZM21 um einen funktionell selektiven Wirkstoff. Er ist in der Lage sogenannte G-Proteine, die mit dem Rezeptor in Wechselwirkung stehen, zu aktivieren, nicht jedoch das Signalmolekül β -Arrestin, das für die Opioid-typischen Nebenwirkungen verantwortlich ist“, erklärt Gmeiner. Man konnte zusätzlich durch sogenannte Struktur-Wirkungs-Untersuchungen und Molekular-Dynamic-Simulationen die Bindungsposition von PZM21 im Rezeptor bestimmen – eine Erkenntnis, die für die Übertragung des Prinzips der funktionellen Selektivität auf andere pharmazeutisch relevante G-Protein gekoppelte Rezeptoren wichtig ist.

Das Ziel soll auch hier die Entwicklung neuartiger Arzneistoffkandidaten ohne Nebenwirkungen sein.

Vielfältige Untersuchungen der pharmakologischen Arbeitsgruppen zeigten schließlich in vitro und im Tiermodell das gewünschte Ergebnis: starke schmerzreduzierende Eigenschaften, jedoch keine Anzeichen für Atemstillstand oder suchttypisches Verhalten sowie kaum Verstopfung – eine weitere Nebenwirkung unter der Schmerzpatienten oft leiden.

DOI:<http://dx.doi.org/10.1038/nature19112>

Weitere Informationen:
Prof. Dr. Peter Gmeiner
peter.gmeiner@fau.de