

C. Nemes/Pfaffenhofen:

Der Wandel der intravenösen Narkose von der *balanced anesthesia* bis zur *TIVA* (Vortrag 15 Min)

„Die Wissenschaft lebt nur aus ihrer eigenen Überholung“ (Carl Zuckmayer)

„The greatest danger in modern technology isn't that machines will begin to think like men, but that men will begin to think like machines“ (Edward Weiss)

Semantische und etymologische Probleme (s.a. unten: Die Theorie über die *nothria*):

Der angelsächsische terminus technicus *balanced* entspräche im deutschem Sprachgebrauch dem Ausdruck *ausgewogen*, *das Gleichgewicht erhaltend*, aber auch *Balance*, der neben der Deutung *Gleichgewicht* auch *Ausgleich* (*Balancement*) zukäme¹. J. S. Bach hätte diesen Vorgang lieber *wohltemperiert* genannt, im Bestreben einer ausgewogenen Schwingung mit Gleichklang aller Tonarten im Klavier. Der Balancier ist aber auch ein Unruheregler und der Balancer¹ ein *Wagemeister*, ein *Wägender*, der auf dem Seil ein Kunststück, das *Balancement* vollbringt, voller Gefahren eines Absturzes. Sie sehen: Alle Varianten dieses Wortstammes sind für unsere Anästhesiekunst ein Volltreffer und es wäre ein plumper Versuch, Lundy's Ausdruck aus dem Jahre 1926² einfach als *balancierte Narkose* zu übersetzen. Ich würde das Wort *balanced* ausgewogener und ebenmäßig eher doch als *wohltemperierte* oder *potenzierte Anästhesie* oder einfach als *intravenöse Kombinationsanästhesie* (IVKA) verstehen, auch wenn sich mittlerweile andere Bezeichnungen im Neudeutsch eingebürgert hatten und das ursprüngliche Konzept² von G. W. Crile's *Anoci-Association* (1914) und J. S. Lundy's *balanced anesthesia* (1926) angesichts späterer Entwicklungen der NLA, TIVA und der TCI kaum mehr Bestand haben dürfte. Man ist auch nicht ganz berechtigt, die heute gebräuchlichen intravenösen Anästhesieverfahren mit intravenösen Hypnotika, volatilen Anästhetika und Opioidpharmaka oder mit Hilfe von CACI (computer-assisted continuous infusion, Alvis et al., 1985) bzw. CCIP (computer-controlled infusion pump), also die TIVA und TCI als *balancierte* Kombinationsnarkose im Sinne von Crile und Lundy anzusprechen. Dies wird in einem historischen Vergleich evident (**Tab. 1**).

Crile's Wortschöpfung *Anoci-association* kann nicht unmittelbar auf einen erkennbaren Wortstamm zurückgeführt werden; sie ist somit auch nicht übersetzbar, lediglich mit einem noxenfreien Verfahren (noxa= Schaden) deutbar: sie ließe sich am besten noch mit späteren Konzepten der *stress-freien Anästhesie* und der *Schmerzprävention* (*preemptive analgesia*) vergleichen (**Tab. 1**).

Das Wesentliche an der Urfassung dieses alten Konzeptes war ja der Versuch, die Inhalationsanästhesie oder die Lokalanästhesie, die beide als Alternativen um 1900 letztlich eine Ein-komponenten-Anästhesie darstellten, miteinander kombiniert als Regional- und Allgemein-anästhesie gegliedert, durch eine ausgewogene Kombination von Pharmaka steuerbarer und das Risiko minimierend herbeizuführen.

Versuche, dem Operationsstress durch präventive Cocainisierung der Nervenstämmen (Cushing 1902) oder durch neuroaxiale Blockaden vorzubeugen, gewannen einen neuen Stellenwert, als die Epiduralanästhesie als *anesthesia metamerica* (F. Pages 1921) oder *primär segmentäre Anästhesie* (Dogliotti 1931) vorgestellt wurde. Arthur Läden erzielte eine solche *segmentäre Schmerzaufhebung* durch paravertebrale Novocainblockade (1922), Lemmon mit Hilfe der *kontinuierlichen Spinalanästhesie* (1940;s.u.). Diese Verfahren der Regionalanästhesie standen somit um 1928-1934 (zu Beginn der Barbituratnarkose) nicht nur konkurrierend sondern auch flankierend für Komplettierung der Schmerzausschaltung bei Narkose zur Verfügung. Andererseits gelang Kirschner 1929 eine psycheschonende und gut steuerbare Allgemeinbetäubung auch mit der intravenösen Avertinnarkose zu erreichen. Ganz

wie schon vorher Crile 1908, der den Patienten mit Hyperthyreose durch tagelange präoperative *Scheininhalation* (von ätherischen Ölen) für eine *Überraschungsnarkose* mit Äther am Operationstag im Krankenzimmer vorbereiten ließ.

Mit Recht erhoffte man also, dass durch solche Kombinationen nicht nur eine Kompensation, d. h. ein Ausgleich zwischen Zielen und gefahrträchtigen Nebenwirkungen von Anästhetika und Adjuvantien bei gleichzeitiger gegenseitigen Potenzierung der Pharmaka erreicht wird, sondern auch, dass die vier Bausteine der Allgemeinanästhesie (**Abb. 1**) sich einsetzen ließen. Diese Ziele konnten jedoch erst nach Einführung der Barbituratnarkose (Weese und Scharpff 1932, Lundy 1935) und des Curare (Griffith und Johnson 1942) sowie nach allgemeiner Verbreitung der Endotrachealtechnik und kontrollierten Beatmung befriedigend gelöst werden.

Konklusion:

Da alle methodischen Varianten der Kombinationsanästhesie mehrere, gut definierbare und nicht wesensverwandte pharmakologische Angriffspunkte aufweisen und mehr als eine medikamentös induzierte Hypnose und Analgesie darstellen, soll der Begriff *Narkose* am besten vermieden und statt dessen der terminus technicus *Kombinationsanästhesie* gebraucht werden.

Wandelnde Konzepte in der Kombinationsanästhesie

(-> **Dia: Klassifizierung der Narkosemethoden um 1940**

-> **Dia: Übersicht der Narkosemethoden von der Lachgas- bis zur Xenonanästhesie)**

Seit etwa 50 Jahren sind wir gewöhnt, die Anästhesie mit einander potenzierenden Pharmaka als eine angewandte Methode der neurovegetativen und neuroendokrinen Steuerung anzusehen. In der perioperativen Praxis stellen wir ein Gleichgewicht der einzelnen Komponenten der Allgemein- und Regionalanästhesie her, indem wir versuchen neben Anxiolyse, Amnesie, Hypnose, tiefer Analgesie und Muskelrelaxation auch eine vegetative Blockade (vor allem eine Sympathikolyse) und die Unterdrückung endokriner Stressreaktion zu erreichen (**Abb.1**). Für die Narkotiseure der Chloform- und Äthermononarkose standen vor 1900 Hypnose und Analgesie im Vordergrund, meist verbunden mit einer Amnesie und einem langdauernden postnarkotischen Tiefschlaf. Die Bedeutung von Muskeler schlaffung und Ausschaltung störender vegetativer Reflexe wurde zwar erkannt; allein diese Ziele konnten damals noch nicht befriedigend in die Praxis erfüllt werden.

Diese Einstellung spiegelte sich in den älteren Klassifizierungsschemata der Narkose wider, in welchen den einzelnen Sinnes- und Schmerzempfindungen, Vitalparametern, wie der Atemtiefe und dem Herzschlag sowie der Willkürmotorik, Exzitation und Toleranzphase größere Bedeutung beigemessen wurde. Immerhin erkannten E. v. Bibra und E. Harless die Wichtigkeit der peripheren Reflexerregbarkeit des Sympathikus und der Aktivität der motorischen Ganglien (1847). John Snow stellte sogar die Anästhetikakonzentration im Serum mit den Narkosestadien in Korrelation, doch waren diese experimentellen Bestrebungen ohne Einfluß auf die Anästhesiepraxis. Zum ersten klinischen Einsatz des Curare (A. Läden, 1912 in Königsberg) und zur endgültigen Klassifizierung der Äthernarkose (A. Guedel, 1937) mit Berücksichtigung von Pupillenreaktion und Lähmungsgrad der Atemmuskeln war es noch ein weiter Weg.

Eine gewisse Tragik liegt in der historisch kaum ergründbaren Verspätung, in dem man auf die ersten Curareanwendungen zu Anästhesiezwecken nach den klassischen Experimenten von Sir Benjamin Brodie (1812) und Claude Bernard (1844-1856) weitere 100 Jahre warten musste (Rushman, Davies und Atkinson, 1996) und dass sich die Anästhesisten 50 Jahre lang nicht sonderlich für die Regionalanästhesie interessierten (Fink, 1988). Hingegen mag die späte Zuwendung auf das vegetative Nervensystem trotz der enormen Fortschritte der Neurophysiologie im 19. Jahrhundert (**Tab. 2**) nicht so bedauerlich erscheinen. Der Stand der

Grundlagenforschung in der klinischen Pharmakologie hätte eine auf die vegetative Blockade ausgerichtete Anästhesietechnik vor 1948-1950 (s.u.) ohnehin nicht erlaubt (Nemes 1996).

Erste Ansätze der intravenösen Anästhesie: Die Anoci-association von Crile und die balanced anesthesia von Lundy (s. a. Tab. 2):

Erstaunlich genug, dass die erste Form der totalen intravenösen Anästhesie mit einem Inhalationsanästhetikum, nämlich Äther erfolgte (Stoeckel 1996)! 1909 legte L. Burkhardt in Würzburg einen Bericht über 33 i.v. Äther-Infusionsnarkosen vor, die immerhin so erfolgreich waren, dass man das Verfahren bis etwa 1930 zu praktizieren bereit war (Burkhardt, 1909, Stoeckel, 1996); s. **Abb. 2**.

Paradoxerweise wies die Regionalanästhesie den Weg zu der intravenösen Kombinationsanästhesie. Zwar hatte es Ansätze für eine Prämedikation mit Opiaten wie mit Morphin schon ab 1863 gegeben (Sir J. B. Paget, J. N. v. Nussbaum, Cl. Bernard, L. Labbé, E. Guyon und O. Kappeler), jedoch nur für Linderung der Exzitation und Verlängerung der postnarkotischen Schlafphase. Bei diesen Mischnarkosen des späten 19. Jahrhunderts ging es nicht um Synergismus und Verringerung der Nebenwirkungen im Sinne eines gezielten, differenzierten Anästhesieverfahrens. Als Beginn der Kombinationsanästhesie, die dann gegen Ende des 20. Jahrhunderts die Inhalationsanästhesie in Form der TIVA abzulösen begann, kann der von E. Schneiderlin in Emmendingen ab 1900 empfohlene *Dämmerschlaf*, eine Morphin-Scopolamin-Basisnarkose angesehen werden. Aber auch hier ging es lediglich um Sedierung und Vorbeugung störender vagaler Reflexe und lediglich um eine starke Prämedikation, nicht um eine *Vollnarkose*.

Es war William Harvey Cushing's (1869-1939, s. **Abb. 3**) Idee, die großen, operativ freigelegten Nervenstämme und -plexen bei Amputation *vor* der Durchtrennung zu „kokainisieren“, wodurch er während des Eingriffs in Äthernarkose einen Antischock-Effekt zu erzielen hoffte (**Abb. 4**).*

(* Cushing's Methode, die er ab 1899 anzuwenden begann, lag die damalige Schocktheorie über die Hemmung der medullären vasomotorischen Aktivität durch die traumabedingten afferenten Impulse und Anämie zugrunde, die sich durch Messung des arteriellen Blutdruckes und der Pulszahl nachgewiesen wurde.)

Um diese hämodynamischen Änderungen bei den heroischen, mutilierenden Operationen exakter nachzuweisen, griff Cushing auf die *ether chart* Codman's (Massachusetts General Hospital) zurück. Mit diesem ersten Narkoseprotokoll wurde die Pulszahl (**Abb. 5**), später auch die Atemfrequenz und der systolische Blutdruck nach Scipione Riva-Rocci (1863-1937) graphisch aufgezeichnet**.

(** Die Messung des diastolischen Blutdruckes wurde erst ab 1906, nach Entdeckung der Gefäßtöne durch Nikolai Korotkow (1874-1937) möglich. Um 1900 schlugen auch andere wie Sydney Ormond Goldan (1869-1944) in dem Philadelphia Medical Journal (3. November 1900) und C. O'Reilly in Canada (Lancet 1901; 34: 636) solche Narkoseprotokolle vor, mit dessen Hilfe dem alle 10 Minuten einige Vitalparameter wie Pupillenreaktion, Puls- und Atemfrequenz während einer *intraspinalen Cocainisierung* registriert werden sollten.)

Diese Kombination von Leitungs- und Allgemeinanästhesie darf als Geburtsstunde der Kombinationsnarkose betrachtet werden. Nur wenig früher (1901) veröffentlichte George Washington Crile (1864-1943, **Abb. 6**) seine von Cushing geschätzte Monographie *Problems Relating to Surgical Operation*, in Philadelphia, in der er, wie in einer späteren Arbeit in Cleveland (1908) die enorme Wichtigkeit psychischer Faktoren auf den postoperativen Verlauf bei M. Basedow hingewiesen hatte (**Abb. 7**). Er rückte damit die Bedeutung von präoperativer Anxiolyse und intraoperativer Hemmung endokriner Fehlsteuerung durch *physiologische* Blockade der Nervenstämme mit Cocain in den Vordergrund *** .

*** Cushing prägte dann in seinen Kommentaren zu Crile's Nervenblockaden den Begriff *regional anaesthesia*, als Abgrenzung von der damals üblichen *local anaesthesia*. Des weiteren setzt sich Cushing auch mit der Rückenmarksanästhesie von August Bier (A. Bier: Weitere Mitteilungen über Rückenmarksanästhesie. Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Chirurgie 1901, Bd.1:171) auseinander, indem er dieser Methode einen Antischockeffekt abspricht. Die *rachicocainization* mit Ausschaltung des thorakalen Sympathikus und conse-

aktiver passiver Überflutung (*flooding*) berge nämlich nach Cushing's Auffassung selbst die Gefahr des Blutdruckabfalls. Als auf potentiellen schockauslösenden Faktor versuchte Cushing auch auf die Aderpresse (Tourniquet) zu verzichten, da sie nach Freigabe der Durchblutung gewöhnlich zu starker Vasodilatation und Blutdruckabfall führt und das Einlegen von Drainagen mit nachhaltendem Blutverlust erforderlich machte. Statt Tourniquet führte er daher vor der Amputation eine sorgfältige selektive Ligatur aller großen Gefäße durch. Kamen Tourniquets überhaupt zur Anwendung, so wurden sie nie proximal, sondern distal der Amputationslinie angelegt, um einen weiteren blutsparenden Effekt zu erzielen (1902)!

Über die phylogenetische Evolution der Schmerzentstehung und –verarbeitung nachdenklich geworden, veröffentlichte 1910 Crile weitere, für die spätere Entwicklung der Kombinationsanästhesie entscheidenden Thesen in einer Festrede, die er, damals noch als Mitarbeiter des H. W. Cushing Laboratory of Experimental Medicine (Cleveland /Ohio) auf der Sitzung des Massachusetts General Hospital anlässlich der 64sten Wiederkehr des Äthertages gehalten hatte (**Abb. 7**).

Diesen ersten, auf theoretischen und experimentellen Grundlagen fussenden balancierten Techniken der Kombinationsanästhesie folgten jahrzehntelange Bemühungen die Inhalations- und Regionalanästhesie durch rektale (in den USA) oder intravenöse Hypnotika (in Europa) zu ersetzen (Goerig 1997). Insgesamt dürfen alle Variante dieser *deadly easy but easily dead* Verfahren (Sir R. Macintosh 1949) als Intermezzo und Holzweg in der Evolution der modernen Anästhesie bezeichnet werden, selbst wenn der intravenöse Zugangsweg auf eine mehr als dreihundertjährige Vorgeschichte zurückblicken durfte (Bergman 1990, Nemes 1998). Ihre erste Periode währte lange: von Pierre-Cyprien Oré's Chloralhydratnarkose vor allem für Behandlung von Tetanusfällen (1872), Ludwig Burkhardts intravenöser Ätheranästhesie (1909)***, N.P. Krawkows russischer Hedonal-Narkose und der rektalen Avertin-Basisnarkose (Otto Butzengeiger 1927) sowie der intravenösen Avertinnarkose mit 3%iger Lösung (Kirschner 1929). Letztere dürfte durch die ersten intravenösen Barbituratnarkose mit der Prüfsubstanz aus Elberfeld (Rudolf Bumm in Berlin, 1927) angeregt worden sein.

(***Der Hauptverdienst von Burkhardt liegt in der Etablierung der intravenösen Infusionstherapie, vor allem in Hamburg durch Hermann Kümmel (1910), eines Verfahrens, das kurz vorher noch als obsolet galt. Kirschners Tübinger Beitrag zur Entwicklung der intravenösen Narkose erwies sich pharmakologisch als Irrweg. Allerdings hatte er schon zur Injektion eine zeitgesteuerte Spezialapparatur entworfen, die nach dem Prinzip heutiger Infusionspumpen eine vorgewählte Menge automatisch verabreichte (M. Kirschner, 1929: Arch. klin. Chir. 130: 361; M. Kirschner, 1933: Arch. klin. Chir. 176:580; zit. Goerig, 1996).

Ihre Einfachheit, die kurze, exzitationsarme Einleitung täuschten allerdings die Enthusiasten dieser intravenösen Mononarkosen lange darüber hinweg, dass mit denen weder eine Schockprophylaxe noch eine Schmerzprävention möglich war. Dennoch darf nicht vergessen werden, dass gerade die i.v. Äthernarkose mit ihrem hohem Flüssigkeitsbedarf von bis zu drei Litern warmer Kochsalzinfusion die intraoperative Auskühlung und Hypovolämie milderte und damit den Beginn der intravenösen Infusionstherapie darstellte (H. Kümmel 1910). Andererseits konnte man auch mit der rektalen oder intravenösen Avertin-*Überraschungs-narkose*, ähnlich wie bei Criles *Anoci-Association*, bei Hyperthyreose eine bedeutende Stressreduktion erzielen (Kirschner 1929). . Dasselbe kann von der Ära der intravenösen Barbiturat-Mononanästhesie (1932- ca.1960) nur mit Einschränkungen behauptet werden, auch wenn sie mit Lachgasanalgesie (Organe und Broad 1938), Curare und Lachgas (Neff et al. 1947) oder mit Pethidin und Stickoxidul (Mushin und Rendell-Baker 1949) ergänzt wurde.

Die *Barbituratnarkose*, mit deren Prüfsubstanzen in den USA zwischen 1923 und 1930 Shonle und Moment (1923), Fitch, Waters und Tatum (1930) sowie Lundy und Dixon (1930) bereits einige Erfolge erzielten, bekam den heutigen Stellenwert erst jedoch nach der Synthese und Erprobung des Evipan (Hellmut Weese 1932: DMW 58: 1205, **Abb. 8**) und des Thiobarbiturat (J. S. Lundy und Ralph M. Waters, 1934; **Abb. 9**). Diese intravenösen Hypnotika konnten dann, sehr zum Bedauern von Martin Kirschner, das Avertin als Basisnarkotikum allmählich verdrängen. Dennoch blieb auch das Avertin bis in die fünfziger Jahre in Gebrauch (Goerig 1996).

Nach dem Zweiten Weltkrieg wurden Crile's Ideen über die Blockade der sensorischen und sympathischen Reizüberflutung in Form der *potenzierten Lokalanästhesie* wieder aufge-

griffen, ein Verfahren, das sich neben der pharmakologischen Hibernation (s.u.) eine Weile bei den Operateuren großer Beliebtheit erfreute.

In der Zeit zwischen weitgehender Aufgabe der Chloroformanästhesie (um 1910) und Einführung der Barbiturate nach 1932 faßte John Silas Lundy (1894-1972) 1926 in einem vor Zahnärzten und Internisten gehaltenen Vortrag alle wesentlichen Elemente der Allgemein-, Lokal- und Regionalanästhesie zusammen (Lundy 1926/b). Dabei ging er auf die besonderen Bedürfnisse hinsichtlich Anästhesie aus der Sicht von Operateuren, Internisten, Anästhesisten und Patienten ein, und umriß auf ganz einfache Weise die Faktoren eines umfassenden und flexiblen Anästhesiekonzepts. Als dessen Komponenten sah er, wie schon Crile und Cushing angedeutet hatten, präoperative Hypnose, Sedierung, Analgesie, Muskelrelaxation und Sicherstellung des Gasaustausches (*Aëreation*) an. Anästhetika, die all diese Ziele in sich vereinigten, mussten erst noch gefunden werden. Auch hatte Lundy zu beachten, dass in den Praxen und Kliniken Anästhesisten noch nicht immer zur Verfügung standen und daher die Lokal- und Regionalanästhesien vielfach von den Operateuren und Dentisten und die Narkosen von Internisten durchgeführt wurden. Letztere waren damals meist auch für die postoperative Betreuung des Patienten verantwortlich. Diese organisatorische Vielfalt und *nicht* etwa theoretische oder gar phylogenetische Aspekte der Schmerzgenese, wie bei Crile, waren für Lundy maßgeblich, alle methodischen Varianten der Anästhesie mit ihren Vor- und Nachteilen und Indikationsgebieten zusammenzufassen und ihre Kombinationsmöglichkeiten als *balanced anaesthesia* aufzuzeigen (**Abb. 10**), welche in späteren und heutigen Interpretationen eine ganz andere Deutung erfuhr! Meines Erachtens wurde dieser kurzen Mitteilung von Lundy in der Minnesota Medicine aus dem Jahre 1926 bisher eine allzu große historische Bedeutung beigemessen. Aus heutiger Betrachtung muten Lundy's Rezepte allenfalls seltsam antiquiert an. Einige Beispiele mögen meinen Standpunkt beleuchten (s.a. unten).

Für Lundy stand weniger die Reflexdämpfung als vielmehr die Verringerung der Toxizität von Anästhetika im Vordergrund. Diesen an sich wichtigen Effekt versuchte er jedoch auf ganz unorthodoxe Weise zu erzielen. Um die präoperative Morphiumdosis als Sedativum und Antitussivum (z. B. bei Thorakoplastiken) erhöhen zu können, ließ er während der Einleitung der Narkose 5%iges Kohlendioxid als Atemanaleptikum einatmen. Bei der Ausleitung inha-lierte der Patient wiederum CO₂ ein, um die Elimination des Äthers, insbesondere bei rektaler Öl-Äther-Mischungen (!) zu beschleunigen (Lundy, 1926/a). Zur Intensivierung der Analgesie empfahl Lundy Lokal- und Regionalanästhesie sowie die Inhalation von Lachgas und Äthylen. Äther diente ihm vor allem als Relaxans, wobei dann bei geplanter Ätheranästhesie auf die Morphinprämedikation wiederum verzichtet wurde, um die Pupillenreaktion als Prädiktor der Narkosetiefe zuverlässiger beurteilen zu können. Um anhaltender Zyanose und Hypoxie vorzubeugen, -kurzer hypoxischen Phase maß er keine Bedeutung bei-, schlug Lundy vor, die inspiratorische Sauerstoffkonzentration auf mehr als 20% zu erhöhen. Im Regelfall verabreichte man also die Inhalationsanästhetika noch immer im Luft-Kohlendioxid-Gemisch! Wir erinnern uns, dass E. Andrews schon 1968, also mehr als 60 Jahre vor Lundy's *balanced anaesthesia*, Sauerstoff für die Inhalationsnarkosen empfohlen hatte! Großen Wert legte Lundy allerdings auf die Ermittlung der maximal zulässigen Novocain- und Adrenalinosis, die er auf eher spekulative Weise durch eine mathematische Formel (CA/RT) ermittelte. Diese setzte sich aus Komponenten wie: C (Konzentration des LA), A (Menge des LA), Zeitdauer der Anwendung /R/ und Toleranz (T) aus klinischen Parametern (Alter des Patienten, Blutdruck und Pulzahl) zusammen.

Wir sehen also, dass Lundy ganz andere Ziele mit seinem Konzept der *balancierten* Anästhesie verfolgte, als wir dieser Publikation aus der historischen Rückblick heraus gewöhnlich zuzumessen pflegen. Auch spricht nichts dafür, dass seiner Arbeitsgruppe frühere, auf Schmerz- und Schockprophylaxe zielende Bestrebungen von Crile und Cushing oder eine Dosisreduktion durch gegenseitige Potenzierung der angewandten Pharmaka bewusst oder bedeutsam gewesen wären. Sein Verdienst besteht demnach lediglich darin, durch geschickte und individuelle Kombination der einzelnen Verfahren die toxisch bedingten Nebenwirkungen der einzelnen Pharmaka so gering wie möglich zu halten und die damals freilich allge- mein

bekanntesten Elemente einer gut ausgewogenen Anästhesie, sei es lokal oder allgemein, zu betonen. Jedoch, und dies sollte noch einmal betont werden, ohne besondere theoretische oder experimentelle Fundierung.

1950 wird das Prinzip der balancierten Anästhesie von G. J. Rees und T. C. Gray auf drei Komponenten – Narkose, Analgesie und Relaxation – vereinfacht (G. J. Rees, T. C. Gray 1950: Br. J. Anaesth. 22: 83), 10 Jahre später von denselben Autoren in einer neuen Trias – Narkose, Reflexunterdrückung und Relaxation modifiziert (G. J. Rees, T. C. Gray, 1960: Ir. J. Med. Sci 419: 499).

Die Theorie über *nothria* von Woodbridge: Versuch einer neuen semantischen Deutung der Anästhesie (1957):

Im gleichen Jahr, in dem Philip. D. Woodbridge seine eigenartige Semantik über die Definition der Anästhesie vorstellte, wurden auch die klassischen Guedelschen Narkosestadien (Guedel 1920-1937) einer generellen Revision unterzogen. Woodbridge erkannte jetzt als Dilemma der intravenösen Narkose, dass Thiopental und Curare ohne ausreichende Analgesie oder Reflexhemmung einen narkoseähnlichen Zustand vortäuschen können. Daher wollte Woodbridge diese Art Narkose nicht mehr als eine Allgemeinanästhesie definieren. Letztere sollte nämlich nach seiner Hypothese über die „nothria“ folgende vier Forderungen erfüllen (**Abb.11**):

- Sensorische Deafferentation (durch Analgesie oder tiefere Anästhesie),
- Motorblock (Relaxation bis hin zur flaxziden Paralyse),
- Unterdrückung von störenden (bei zu tiefer Anästhesie auch die vitalen, kardiorespiratorischen) Reflexen und
- Hypnose (narkotischer Schlaf, dessen Stufen von der Ataraxie und Delir bis zum Tiefschlaf reichen).

Woodbridge betonte in diesem, erst 1957 in New Orleans vorgestellten Grundsatzreferat die eminente Bedeutung der Messung der Anästhesietiefe; eine Forderung, die bald für NLA und die TIVA das Hauptproblem darstellen sollte. Nach seiner Auffassung beinhaltet der Begriff *Narkose* letztendlich nur eine Gefühllosigkeit, Analgesie, eine rein sensorische Blockade und nicht zwangsläufig auch Reflexunterdrückung und Relaxation. Darum schlug er für die Definition der Kombinationsanästhesie das von Herbert M. Howe empfohlene griechische Wort *nothria* (νοθηρία= *Torpor*, mentale und motorische Inaktivität verbunden mit Analgesie) statt Narkose vor und gibt zahlreiche Beispiele, wie sich durch individuelle und der Eingriffsart angepasste Kombinationen von Narkotika, Hypnotika, Relaxantien eine Allgemeinanästhesie (oder *nothria*) erreichen lässt. Allerdings kamen dabei auch Inhalationsanästhetika, unserer heute gebräuchlichen Technik der Kombinationsanästhesie ähnlich, zur Anwendung.

Woodbridge's Leistung bestand eher darin, dass mit diesem neuen Konzept über die *nothria* die aus der Ätherära übernommenen, aber für die intravenösen Narkose unbrauchbar gewordenen Guedelschen Narkosestadien und -zeichen eine umfassendere Deutung gegeben und sie auch für andere Komponente wie die Reflexhemmung und Motorblockade anwendbar gemacht zu haben. So wären diese vier Komponenten in einem Narkoseprotokoll *stufenge-recht* (Stufe 0-4) darstellbar (**Abb.12**).

Die Fachwelt wollte diese recht schwerfällige und letztlich rein spekulative Arbeitsweise von Woodbridge nicht übernehmen und suchte – bis heute – nach anderen zuverlässigeren klinischen Kriterien für Messung der Anästhesietiefe. Bisher ohne durchschlagenden Erfolg.

Die Ära der Barbiturat-Mono und –Kombinationsanästhesie (1932-1950)

„In balanced anaesthesia, thiopentone is ideal for rapid production of unconsciousness, reflex response to stimuli being abolished with nitrous oxide, intravenous analgesic and/or muscle relaxants, depending in the circumstances. There is no advantage and there may even be dangers, associated with the use of doses greater than those required to produce sleep“ (J. W. Dundee, 1961: Safer intravenous anaesthesia)

Das Jahr 1932 erwies sich im doppelten Sinne als bedeutsam für die Anästhesiegeschichte. Zugleich mit der Synthese des Hexobarbital (Evipan von H. Weese und W. Scharpff) kamen nämlich auch die ersten Metallkanülen für die perkutane Venenpunktion jetzt auf den Markt. In Rausch der Begeisterung der folgenden Jahre, die dieser einfachen Narkoseform unverdient entgegengebracht wurde, vergaß man dann nicht nur die alten Thesen von dem prophylaktischen Wert der Schmerzausschaltung bei der Narkose, sondern auch Sicherheitsaspekte und das Fehlen der Relaxation bei der jetzt in Mode gekommenen Art der Allgemeinanästhesie mit Thiopental, Lachgas- und Sauerstoffgemisch. Die bisher einmalig große therapeutische Breite und die ausbleibende Exzitation verliehen den Barbituraten einen bleibenden Wert durch das ganze Jahrhundert bis in unsere Tage. Nach den ersten guten Ergebnissen (R. M. Waters und J. S. Lundy, 1934, zit. Dundee 1980, Lundy, 1935; s. a. oben) wurden die Barbiturate zunächst mit enormem Erfolg eingesetzt: Hexobarbital bis 1941 weltweit mehr als in vier Millionen Fällen, Thiopental in der Mayo-Klinik bei 32000 Patienten! Erst 1941, nach der größten Massenkatastrophe der Anästhesiegeschichte in Pearl Harbor trat dann eine Wende ein (King 1942). Thiopental wurde als „an ideal form of euthanasia“ gebrandmarkt (Halford 1943). Noch kurz davor, 1941 hatte J. R. Fulton dieses iv. Hypnotikum für die Versorgung von Verletzten der Seekriege ausdrücklich empfohlen! Erst nach dem Weltkrieg werden die ausgeprägte kardiodepressive Wirkung und Vasodilatation der Barbiturate erkannt. Es dauerte aber noch beinahe weitere zehn Jahre, bis 1950 Brodie, Mark und Papper nachwiesen, dass die Wirkdauer dieses Pharmakons nicht durch den Abbau, sondern durch eine schnelle Umverteilung determiniert wird.

Dieser Arbeit kommt daher eine historische Bedeutung zu, denn sie eröffnete eine neue Phase der pharmakokinetischen Studien in der Anästhesie, die bald Grundlage neueren Formen der balancierten Narkosetechniken werden sollte (Price 1960).

Gleichzeitig mit der Tragödie in Pearl Harbor erfuhr die Anästhesiegeschichte eine ihrer größten epochalen Wenden, als 1942 Griffith und Johnson das Curare endgültig in die Narkosepraxis einführten. Erst ab jetzt wird es möglich, die vier Grundkomponenten der Narkose (**Abb. 1**) mit der Technik der balancierten Anästhesie zu vereinigen (Gray und Halton 1946, Rees und Gray 1950, Woodbridge 1957). Es gab jedoch auch noch eine andere Entdeckung des Ungarn Hans Selye (1907-1982), ebenfalls in Montreal, welcher 1936 die Theorie von Stress, Alarmreaktion und *Allgemeinem Adaptationssyndrom* aufstellte. Ihm war es auch dann 1942 gelungen, Steroidabkömmlinge mit hypnotischem Effekt darzustellen.

Um 1940 herrschten jedoch im allgemeinen - und erst recht in Deutschland – Narkosemethoden vor, die die stürmische Entwicklung der Anästhesie nach Kriegsende noch nicht erkennen ließen (Nemes 1996). Bald mussten jedoch die reine Inhalationsanästhesie und die Barbiturat-kombinationsnarkose als allen Klinikern als rückständig erscheinen.

Hundert Jahre nach dem Bostoner Äthertag begann eine bis dahin ungeahnt rasante und tiefgreifende Wissenschaftsrevolution in der operativen Medizin, deren Innovationen bis heute nicht übertroffen worden sind. Zugleich wurde ein radikaler Wandel in Theorie und Praxis der Anästhesie vollzogen. Elementare, vitale Lebensfunktionen wie die Thermoregulation und Hämodynamik oder bisher sichere Todeszeichen wie Apnoe und Herzstillstand sind als Therapiemaßnahmen (!) durch die Medizintechnik verfügbar und steuerbar gemacht worden (Gray und Rees 1952). Sie haben ihren Schrecken verloren nach Einführung von Beatmungstherapie und extrakorporalem Kreislauf.

Neue Innovationen in der Evolution der Anästhesie: Kontrollierte Hypotension, Hypothermie und die pharmakologische Deafferentation (Hibernation) um 1945-1960:

->**Tab.3:** Vorläufer des Konzepts der Neuroplegie

->**Tab.4:** Pharmakologische Hibernation mit „Cocktail lytique“

Diese *neuen* Innovationen kündigten das Ende der Barbiturat-Lachgas-Kombinationsanästhesie an und rückten die Wichtigkeit der stressfreien Narkose über andere Wege erneut in den

Vordergrund. Doch ehe auf pharmakokinetische und –dynamische Studien ruhende moderne Anästhesiemethoden der NLA und der TIVA sich etabliert hätten, gab es noch einmal ein in den angelsächsischen Ländern nie akzeptiertes romantisches Intermezzo: die Theorie und Praxis des *künstlichen Winterschlafes, der künstlichen Hibernation* mit dem *Cocktail lytique*, versehen mit suggestiven Bezeichnungen wie *Déconnexion sympathique*, *Hibernation provoquée*, *Poikilothermie provoquée*, *Narcobiose*, *Semiléthargie*, *Biocémèse* oder *Hibernothérapie* (Huguenard 1950, Laborit 1951, Goldblat 1951), mit denen «die Idee der balanced anesthesiarg strapaziert wurde“ (Hügin 1989). Diese spekulative medikamentöse Polypragmasie (mit der Kombination von etwa sechs oder zehn hochwirksamen Pharmaka, darunter Pheno-thiazinen) orientierte sich am natürlichen Winterschlaf einiger Tiere (*vita reducta*) und am Phänomen der spontanen Deafferentation bei Wundstupor, sowie an der Theorie der lokalen Histoplegie (P. Décourt, 1954) und sonstigen Selbstrettungsstrategien von Säugetieren. Wesentlicher als diese Experimente war jedoch der Französische Indochinakrieg (1947-1954), in dem Laborit und Huguenard den traumatischen Schock bei Verwundeten mit Hilfe des *Cocktail lytique* (Largactil[®]) mit einigem Erfolg vorhüten konnten. Die Grundidee war dieselbe wie bei G. W. Crile's Anoci-association: “The result of action is reaction; of rest, restitution“.

-> **Tab. 5:** Anästhesie, neurohumorale Blockade und Homöostase

-> **Tab. 6:** Stammbaum der kombinierten Anästhesieverfahren und neurovegetativer Blockade

Von den theoretischen und klinischen Innovationen der operativen Medizin, die der Etablierung der künstlichen Hibernation Vorschub leisteten, sollen hier lediglich einige epochale Techniken erwähnt werden wie

- die Einflüsse der damals geltenden Schocktheorien von W. B. Cannon (1937) und H. C. Wiggers (1945) über die Rolle der Sympathikusreizung und Splanchnikushypoperfusion nach J. Reilly und R. Laplane,
- die Entdeckung und Klassifizierung der Alpha- und Betarezeptoren des sympathischen Nervensystems (Ahlquist, 1948) mit seinen pharmakologischen Grundlagen (Nickerson 1949), sowie
- einige neue Hilfsmethoden der Narkosepraxis wie die kontrollierte Hypotension durch Ganglioplegika mit bisquaternären Ammoniumsalzverbindungen (Gardner 1946, Barlow und Ing, 1948, Paton und Zaimis, 1949) zur Verringerung des intraoperativen Blutverlustes (Enderby 1950), die kontrollierte Hypothermie (ein noch von K. H. Bauer geprägter Begriff), manuelle Wiederbelebung bei geschlossenem Brustkorb (Kouwenhoven, Knickerbocker und Jude 1953), Defibrillation des Herzens bei geschlossenem Thorax (W. B. Kouwenhoven 1954-58, A. Blalock 1957), die Anfänge der Beatmungstherapie (1940-1954) sowie der extrakorporale Bypass mit der Herz-Lungen-Maschine ab 1953-1955, dessen experimentelle Grundlagen von J. Gibbon schon 1941 ausgearbeitet wurden. (s.a. **Tab. 7.:** Revolutionäre Entwicklungen um 1945, die für die Entwicklung der Neuroplegie und Hibernation begünstigten: s. a. **Tab. 8.:** Die fünf Grundpfeiler der Intensivmedizin)

Hatte man früher intuitiv versucht, Hypnotika und Analgetika ohne exakte Kenntnisse über Potenzierung und ungünstige Wechselwirkungen miteinander zu kombinieren, so versuchte man jetzt die einzelnen posttraumatischen neuronalen, endokrinen und zellulären Fehlsteuerungsmechanismen durch selektive Ausschaltung der von R. Leriche (1937) als *maladie post-operative* genannten Abwehrreaktionen abzumildern, d. h. durch *Neuroplegie, pharmakologische Deafferentation (Deconnexion)* die Homöostase aufrechtzuerhalten und vor allem die Hypoxietoleranz der vitalen Organe zu verbessern. Die raison d'être der *Hibernation* beruhte auf einigen eindrucksvollen experimentellen Studien und zahlreichen grundlegenden überzeugenden klinischen Untersuchungen über den posttraumatischen Stoffwechsel (D. P. Cuthbertson 1930-1942, J. E. Howard 1945 und W. E. Abbott 1946; s.u.), die zu ihrer zunächst kritiklosen Popularität –ab 1952 auch in Deutschland –beitrugen, die aber auch die spätere Ablehnung dieses von H. Laborit (1954, **Abb. 13**) als *potenzierte Narkose* gepriesenen Ver-

fahrens begründeten. Ihr Schicksal wurde entschieden, als die Protagonisten den tierexperimentellen Befunden eine allzu große Bedeutung beimaßen und sie zum allgemeinen Prinzip der Überlebensstrategie von traumatisierten Individuen erhoben. Von diesen Studien sollten hier nur wenige mit bleibender Gültigkeit angeführt werden:

- Die Potenzierung der Barbituratnarkose durch Adrenolytika (D. Bovet 1935),
- Der Schutz vor tödlicher Toxinwirkung bei ischämischen Darmläsionen durch Chlorpromazin (J. Reilly, E. Rivalier, A. Compagnon 1936 : Ann. Méd. 37 : 321),
- Die nephroprotektive Wirkung des Chlorpromazin durch selektive Vasodilatation der Nierenarterien (H. Laborit, C. Escudie, 1950: Presse Med. 58: 922)
- Die narkosepotenzierende Wirkung von Antihistaminika (C. A. Winter, 1948: J. Pharmacol. 94:7) und
- Der Antischockeffekt von Chlorpromazin und Hypothermie im hämorrhagischen Schockmodell (C. Jaulmes, H. Laborit, A. Bénitte, 1952 : C. R. Acad. Sci 234 : 372).

Richtigerweise haben Laborit, Huguenard und ihre Anhänger erkannt, dass sich mit der Kombination und einschleichender Dosierung und ständigem Wechsel der Substanzen das Risiko von Toxizität und Tachyphylaxie verringern ließe. Andererseits übersahen sie ganz die immensen Gefahren der Sympathikolyse und Ganglioplegie bei hypovolämischen Patienten und maßen der Sauerstofftherapie keine höhere Priorität bei.

Darüber hinaus warfen Laborit's Thesen über den Sinn und Zweck der pharmakologischen Dekonnexion die Grundfrage der Schockforschung und der Intensivmedizin mit einer noch nie dagewesenen Aktualität auf, deren Dilemma Philosophen, Biologen und Forscher im ganzen 20. Jahrhundert ohnehin entzweien sollte. Auf diese medizinphilosophischen, erkenntnistheoretischen und teleologischen Aspekte soll hier nur kurz eingegangen werden. Die Anhänger der Hibernation akzeptierten die Theorie von *milieu interne* von Claude Bernard und der Homöostase von Cannon.

(->**Tab.9:** Wandel der Schocktheorien und -therapie im 20. Jahrhundert)

Nach der damals gültigen Interpretation stellt nicht das Überleben eines Organismus, sondern die Bewahrung der physischen Unabhängigkeit eines offenen biologischen Systems von der Umgebung um jeden Preis das höchste Ziel der Evolution dar, auch um den Preis des individuellen Todes. An diesem Punkt endet allerdings die naturwissenschaftliche Schau und bleibt auch dem historischen Rückblick nur noch die mystische Spekulation über die Sinnfrage der Schöpfung.

Diese existentielle Grundsatzfrage vermochten auch die folgenden Jahrzehnte letztlich nicht zu entscheiden. Denn einerseits zeigten zahlreiche klinische Studien über Stresshormone und Hypermetabolismus deutlich genug, dass eine zeitweilige umfassende Abschirmung des Organismus vor der posttraumatischen Fehlsteuerung und vegetativen Entgleisungen nach Schock, Trauma, Verbrennung, Sepsis und operativen Eingriffen in der postoperativen Phase durchaus sinnvoll sein kann (Vickers 1966, Zaimis 1968), ganz im Sinne der *Anoci-association* und einer *stress-freien Anästhesie*. In diesem Sinne fassten schon G. J. Rees und T. C. Gray die Allgemeinanästhesie als eine Einheit von Amnesie, Hypnose, Analgesie und Muskelrelaxation zusammen, deren Konzept nun durch die pharmakologische Hibernation mit der Neuroplegie, der neurovegetativen Blockade ergänzt wurde. Die *Unterwerfung-strategie* von Laborit und Huguenard opferte andererseits einer reversiblen Desintegration (*Deafferenzierung*) zuliebe die für das Überleben genauso wichtigen körpereigenen Abwehrmaßnahmen, den zumindest normalen Sympathikotonus und die für den Stress-Stoffwechsel adäquate Hämodynamik, die man bald durch Einsatz von Vasopressoren und Inotropika wiederherzustellen versuchte (Vickers 1966). So war es nur folgerichtig, dass sie auch Selye's Stresstheorie ablehnten und vom Einsatz der Cortikosteroide absahen. Auch diese Streitfrage über Sinn und Unsinn der Steroidtherapie nach Trauma und Sepsis sollte bis in unsere Zeit unentschieden bleiben.

Die wichtigsten, zumindest in der theoretischen und experimentellen Begründung bestechen-

den Ziele der neurovegetativen Blockade, der medikamentösen Hibernation s.
(-> **Tab. 10:** Spektrum und Ziele der neurovegetativen Blockade)

Die Jahre nach 1945 waren für diese Phantasiegebilde genauso günstig wie das Jahr 1846: In fast jedem Monat wurde ein neues *Anodyn* entdeckt (Hügin 1989). Genauso unkritisch enthusiastisch verhielten sich die Protagonisten dieser neuen Methode gegenüber, als sie sich anschickten, *Allgemeinanästhesie ohne Anästhetika* herbeizuführen (Huguenard 1951)! *K. Wiemers konnte in seiner Habilitationsschrift 1954 nachweisen, dass die Hypoxietoleranz des Gehirns unter Chlorpromazinbehandlung nicht verbessert, sondern verschlechtert wird.* Dieser experimentelle Befund widerlegte die wichtigste Hypothese der pharmakologischen Hibernation, deren Technik auf den Zeitgewinn und Verbesserung der Hypoxietoleranz abzielte: *Qui habet tempus, habet vitam.*
(Der kontrollierten Hypotension und Hypothermie lagen letztlich ähnliche pathophysiologische Konzepte zugrunde wie der medikamentösen Deafferentation, der Hibernation.)

Dennoch dürfen wir die Bedeutung der Hibernation für die Evolution anderer modernerer intravenöser Anästhesieverfahren nicht geringerschätzen. Diese Methode war von Anfang an, wie einst Crile's Anoci-association, für die ganze perioperative Phase, einschließlich Intensivtherapie angelegt. Die Forderung nach Deconnexion, Hypothermie, Ganglioplegie, Neuroplegie und Hemmung des Neuroendokriniums waren, für sich genommen, richtige Bestrebungen und Therapiestrategie. Vor allem die Senkung der Stoffwechselaktivität. Mit dieser gewollten Polypragmasie war es erstmalig gelungen, den potentiellen bzw. gefährlichen Wirkungen von Adrenalin, Acetylcholin und Histamin vorzubeugen. Andererseits setzte ihre Methodik auch ein umfassendes Monitoring voraus, die sich bei den gleichzeitig entwickelten Verfahren der Anästhesie (s.o.) ebenfalls als unentbehrlich erwies. So wurde der *Cardiotachymeter*^{T.M.} *Sintra* entwickelt (Huguenard, 1955), mit dessen Hilfe ab 1952 Körpertemperatur, Pulsfrequenz und EKG kontinuierlich und mit einstellbarer Alarmvorrichtung registriert werden konnten. Mehr als das *Kardiotron*^{T.M.} des Fritz von Schürer-Waldheim der 30er Jahre wurde dieser *Cardiotachymeter* Urtyp aller modernen Monitore in Anästhesie und Intensivmedizin. Ein Blick in die Hypothermieeinheit der Düsseldorfer Chirurgischen Klinik im Jahre 1958 (**Abb. 14**) lässt den enormen Vorsprung in wenigen Jahren nach dem Weltkrieg klar erkennen (E. Derra, M. Zindler, 1958). Die allergrößte Bedeutung der künstlichen Hibernation bestand jedoch darin, den Weg einer klinisch tauglicheren Anästhesiemethode, der NLA geebnet zu haben. Ohne Hibernation wäre nämlich die Neuroleptanalgesie nie entstanden.

(-> **Tab. 11::** Entwicklung des Konzepts von Hibernation, Neuroplegie und Hypothermie)

Neuroplegie im neuen Gewand: Die Praxis der Neuroleptanalgesie und –anästhesie (1959-1990):

Gleichzeitig mit der von Chen (1959-1967), Corssen und Domino (1966) inaugurierten *dissoziativen Anästhesie* stellten Joris De Castro und P. Mundeleer am 12. Juli 1959 eine Modifikation der pharmakologischen Hibernation unter dem Namen *Neuroleptanalgesie* vor, die bald und über 30 Jahre (Henschel, 1990) weltweit am häufigsten angewandte Anästhesieform weltweit werden sollte (**Abb. 15**). Beabsichtigten die Protagonisten der Hibernation „Anästhesie ohne Anästhetika“ zu bewerkstelligen, so verzichtete man bei der NLA lediglich auf die Barbiturate (*Anesthésie sans barbituriques*). Damit war die Ära der von Bürkle de la Camp 1952 noch eifrig propagierten Barbiturat-Langnarkose endgültig vorbei. Man hoffte somit, endlich alle Zellgifte aus der Narkosepraxis eliminiert zu haben.

Ganz entscheidend trugen die Folgerungen der National Halothan Study über die Gefahren der Halothanhepatitis im Jahre 1966 zu der Verbreitung der NLA bei. Nach dieser multizentrischen Studie begann man neue synthetische Opiate in höheren Dosen bei der Anästhesie einzusetzen.

De Castro und Mundeleer verabreichten zunächst - noch ganz in Manier der Dekonnexion -, eine Vielzahl von Substanzen (Hydergin, Procain, Insulin, Magnesium sowie Vitamin B, C und K), die sie vom Inventarium der Hibernation übernahmen und gaben anfangs zehn Varianten der NLA an. Im wesentlichen wurden jedoch jeweils zwei Hauptkomponente ausgetauscht: Das Chlorpromazin gegen ein Neuroleptikum (Haloperidol) und das Pethidin gegen das Phenoperidin.

Nur allmählich wurde diese zweite *französische Polypragmasie* mit der Zeit, vor allem durch die praktischen Vorschläge von Walter F. Henschel (1962/1963) in Bremen vereinfacht. Mit der Erarbeitung der Standardtechnik war die Initialphase der NLA abgeschlossen. In der zweiten Konsolidierungsphase (1963-1970) entwickelte man zahlreiche Modifikationen der Neuroleptanalgesie (Henschel 1996). Hat man die klassische Neuroleptanalgesie, bei der kein Lachgas verabreicht wurde, als *totale intravenöse Anästhesie* angesprochen, so bürgerte sich das Akronym TIVA als eigenständiger terminus technicus erst in Amerika ein (Schwilden 2002; s. a. u.). Hingegen wurde das mit Lachgaszufuhr kombinierte Verfahren der NLA als Neuroleptanästhesie bezeichnet.

Der Begriff der Neurolepsie war allerdings schon 1846 von Oliver Holmes geprägt worden. Die NLA brachte aber völlig neue Konzepte. Nicht mehr der tiefe narkotische Schlaf und die Blockade des vegetativen Nervensystems standen im Vordergrund, auch nicht die selektive Hemmung von Leitung und Perzeption der Schmerzsignale im Hirnstamm, wie dies bei der dissoziativen Anästhesie mit Ketamin der Fall war, sondern die *Mineralisation* (psychomotorische Sedierung, Hypokinesie und Katalepsie) sowie die Neurolepsie, d. h. eine markante Somnolenz, psychische Indifferenz (Ataraxie), verbunden mit vegetativer Stabilisierung durch eine selektive, quasi-rezeptorspezifische Blockade der subkortikalen Kernsysteme (im Thalamus und Hypothalamus) und in der *Formatio reticularis* mit Hilfe von Neuroleptika (Haloperidol und Dehydrobenzperidol). Darüber hinaus wurde auch eine milde periphere Alpha-Rezeptorenblockade und eine Dämpfung der Chemorezeptor-Triggerzone erreicht. Zunächst hielt man die Spontanatmung bei. Die Patienten blieben ansprechbar: - Ziele der NLA Typ I, die gelegentlich bis 1977 angestrebt wurden. Nur Henschel legte großen Wert auf eine intensive Analgesie und auf die kontrollierte Beatmung, die er mit von Janssen synthetisierten lipophilen, hochpotenten Opioidpharmaka, Dextromoramid und Fentanyl (Janssen 1962) sowie Curarisierung erreichte. Allmählich verbreitete sich diese Bremer NLA Typ II nach ganz Europa und Amerika, wo sie ab 1966 besonders von F. F. Foldes propagiert wurde. Allerdings machten häufiges Miterleben und eine nicht ausreichende Hypnose bald die wendung des Lachgases (Neuroleptanästhesie) oder die Kombination mit niedrig dosierten volatilen Anästhetika erforderlich. Andere nahmen Benzodiazepine als Ataraktika statt Droperidol (Beerhalter und Mitarb. 1959, R. Gattiker) oder verzichteten ganz auf Neuroleptika (Piritramid-Lachgas-Kombinationsanästhesie, G. Hempelmann und Mitarb. 1971).

Vereinfachung der Anästhesiemethoden nach pharmakokinetischen Prinzipien: Der Wettlauf zwischen Niedrigflussanästhesie und totaler intravenösen Anästhesie zwischen 1981 und 2000:

Die klassische Neuroleptanästhesie, immerhin die erste bewährte Variante der totalen intravenösen Anästhesie, büßte in den späten 80er Jahren gerade durch diese Modifikationen ihre einst immense Popularität vollständig ein. Auch der Vorstellung einer fortgesetzten postoperativen Analgesie mit partiellen Opiatagonisten in Form von *anesthésie analgesique séquentielle* (De Castro und Viars 1968, Rifat 1972) setzte die Entdeckung der *Remorphinisierung, des Fentanyl-Rebound* (Stoeckel und Mitarb. 1979) ebenfalls ein Ende, so dass ab 1980, kaum 20 Jahre nach Einführung der NLA wieder einmal eine grundsätzliche Neuorientierung in der Praxis erfolgen musste.

Die theoretische Grundlage hierfür lieferten der Nachweis von Opiatrezeptoren (W. R. Martin et al. 1967 : Pharmacol. Rev. 10 : 452, C. B. Pert, S.H. Snyder 1973: Science 179: 1011) und die Entdeckung endogener Opioid-Liganden (A. Goldstein 1974: Life Sci. 14: 615, A. Pert und

T. Yaksh 1974: Brain Res. 80:135 und S. H. Snyder 1977: NEJM 296: 266). Die sich häufenden Berichte über zentrale anticholinergische Krisen und neurotoxische Phänomene nach Droperidol und Gedächtnisstörungen nach Benzodiazepinen (Ghoneim und Mewaldt 1990) gaben daher Anlaß für Forscher und Kliniker, im Sinne einer *stressfreien Anästhesie* eine weitere Vereinfachung vorzunehmen, die man durch eine reine Opiatmonoanästhesie (*analgesic anaesthesia*) mit sehr hohen Morphindosen (Lowenstein 1969) oder extrem hohen, hypnotisch-anästhetischen Fentanyl Dosen (J. De Castro 1970: Anesth. Vigil Subvigile 1: 879) zu erreichen hoffte. Mittlerweile stehen aber noch hochpotentere und kurzlebige lipophile Opiatabkömmlinge (1974: Sufentanil und 1978: Alfentanil; ab 1993 auch das Remifentanil [Egan et al., 1993]) zur Verfügung, die sich durch ihre große therapeutische Breite und kurze HWZ in Kombination für die Infusionsanalgesie, für die TIVA besser eigneten als das Fentanyl (Shafer, Varvel, Aziz und Scott, 1990).

(-> **Tab. 12:** Spektrum der „stressfreien“ Anästhesie)

In diesen Zeitraum fällt auch die Einführung und Verbreitung der Niedrigflussanästhesie mit Inhalationsnarkotika, deren Praxis ebenfalls einer umfassenden pharmakokinetischen Fundierung bedurfte. Allerdings liefen die Entwicklungen von low flow Anästhesie und TIVA parallel, ohne dass sie sich gegenseitig beeinflusst hätten (Schwilden 2002). Pharmakokinetische Theorien über volatile Anästhetika sind schon von Zuntz 1897 entwickelt worden. Doch erst die Einführung des Begriffs *MAC (Minimale Alveoläre Konzentration)* durch E. I. Eger II, L.J. Saidman und B.Brandstater im Jahre 1965 (Anesthesiology 26: 756) erlaubte die Potenz der Inhalationsanästhetika mit Unterdrückung eines bestimmten chirurgischen Stimulus in Einklang zu bringen. Dieses Konzept ging aus der Prämisse aus, dass sich die alveoläre Konzentration der Anästhetika unter *steady state* Bedingungen dem Gewebsspiegel des Pharmakons im Hirn entspräche. Wenn auch das MAC-Konzept sich für Messung der Narkosetiefe für die Praxis bewährt hatte, so konnten pharmakokinetische Studien über volatile Anästhetika für die TIVA nicht sonderlich dienlich sein. Aus dem einfachen Grunde, weil die terminale Halbwertszeit der Inhalationsnarkotika durch die Speicherung in und Rückverteilung aus dem Fettgewebe bestimmt wird und somit sie als Parameter für die Wirkdauer nicht relevant ist (Schwilden et al., 1985). Das Fettgewebe kann für den Zeitraum der Narkose als ein quasi Eliminationsorgan angesehen werden. Realistischere Vorstellungen erzielt man durch die Messung der alveolären Konzentration, deren Abfall mit den Aufwachzeiten besser korreliert (Schwilden et al. 1985). Darüber hinaus kann die Biotransformation der neuesten volatilen Anästhetika fast vollständig vernachlässigt werden. Dies ist ein weiterer Grund, warum sich die pharmakokinetisch begründeten Dosierungsschemata von Inhalationsanästhetika nicht eignen, pharmakokinetische Modelle für die intravenösen Hypnotika und Opioide zu entwerfen.

In den 80er Jahren erforschte man die pharmakokinetischen Charakteristika von Anästhetika erneut und man entwarf mathematische Modelle für offene Zwei- oder Mehrkompartmentsysteme mit linearer Pharmakokinetik (Krüger-Thieme 1968, Segré 1968, Segré 1976, Wagner 1974 und Gibaldi und Perrier 1975). Gleichzeitig fanden Infusionspumpen, bald mit programmierbaren Mikroprozessoren ausgestattet, Eingang in die Anästhesiepraxis.

(-> **Tab.13:** Theoretische Fundierung der TIVA: Mathematisch-pharmakokinetische Modelle)

Das grundsätzliche Dilemma wurde erst jetzt erkannt; zugleich boten sich aber auch praktische Lösungen an. Der Nachteil der Pharmakotherapie mit Bolusgaben und intermittierender Verabreichung von i.v. Anästhetika lag schon immer darin, dass sich mit einem solchen, dem Zufall und der Empirie überlassenen groben pharmakokinetischen Dosierungsschema optimale pharmakodynamische Ziele am Effektororgan nie befriedigend erreichen ließen. Hierzu waren u. a. Kenntnisse über exakte pharmakokinetische Daten (Verteilungsvolumen, totale Clearance) und Definieren einer anästhetischen (oder hypnotischen) Zielkonzentration am Effektororgan mit der *target controlled infusion (TCI)**, die Bestimmung der sog. *context-*

sensitiven Halbwertszeit (Hughes et al. 1992)** sowie eine individuelle und flexible Anpassung der Infusionsrate in einem *computer-kontrollierten, interaktiven, closed-loop-(feedback) System* erforderlich. Diese *CACI-Systeme (Computer Assisted Continuous Infusion; s. a. u.)* sind als *quasi intravenöse Verdampfer* aufzufassen (Egan 1996).

* Der Begriff TCI wurde von der damaligen Firma ICI bzw. Zeneca, die Propofol herstellte, und unter Beteiligung von Dr. Ian Glen (ICI) bzw. von der akademischen Seite von Prof. G. N. C. Kenny populär gemacht (Schwilden 2002).

** Das Konzept zu *context sensitive half time* wurde von Schwilden, Stoeckel, Lauven und Schüttler in Bonn schon Anfang der 80er Jahre entwickelt und an sich treffender sie als *Effektive Abfallzeit EZ* genannt (Schwilden, ZAK Berlin, 1982). Statt dessen bürgerte sich dennoch später die Bezeichnung *context sensitive HWZ* von Hughes et al. aus dem Jahre 1992 ein.

Hier soll daran erinnert werden, dass TIVA und TCI keine austauschbare Begriffe sind. TCI meint die auf einem pharmakokinetischen Modell beruhende computerunterstützte Verabreichung von intravenösen Anästhetika. Für die TCI-Technik ist der gleichmäßige Effekt (am Zielorgan) wichtiger als die konstante Plasmakonzentration (Schwilden 2002).

Diese theoretische Arbeiten und Prägung von Begriffen waren für die Entwicklung und Verbreitung der totalen intravenösen Anästhesie, der TIVA entscheidend, deren erste experimentellen, linear-pharmakokinetischen Modelle*** von den Bonner Anästhesisten, Schwilden, Stoeckel und Schüttler ab 1981 ausgearbeitet wurden.

Schwilden hatte seine mathematischen Modelle für lineare Mehrkompartmentsysteme*** mit Hilfe von Differentialgleichungen (**Tab. 11-12**), allerdings zunächst ohne das ältere pharmakokinetische Vorbild von Krüger-Thieme für Zweikompartiment-Systeme (1968) gekannt zu haben, entwickelt. Aber nicht nur die ersten Algorithmen für die TIVA als *experimental settings* wurden in Bonn von Schwilden, Lauven, Stoeckel, Schüttler und Kloos (1981-1989) ausgearbeitet, sondern gleichzeitig auch ein Basic Programm (Software) auf einem der ersten tragbaren Heimrechner (PET 2001 von Commodore) geschrieben und damit Pumpen gesteuert. Die erste computergesteuerte totale intravenöse Narkose an einem Patienten fand in der Herzchirurgie in Bonn statt, mit einem HP-Tischcomputer, dessen Programmierung von Herrn Beerse (Fa. Janssen Pharmaceutica) und von Schwilden übernommen wurde. Dieses System hatte den generischen Namen *CATIA (Computer Assisted Titration of Intravenous Anaesthesia)*. Erst später ließ die Fa. Janssen dasselbe System unter den Namen *TIAC (Total Intravenous Anaesthesia Computer)* als Markenname sichern lassen (Schwilden 2002).

*** Lineare Pharmakokinetik bedeutet, dass, wenn die Dosierung (die Infusionsrate) verdoppelt wird, so verdoppelt sich auch der Konzentrationsverlauf. *Die Abhängigkeit typischer pharmakokinetischer Parameter wie Clearance und Verteilungsvolumen kann dabei hochgradig nicht-linear von physiologischen Größen abhängen* (Schwilden 2002)!

Weitere Arbeitsgruppen, welche ebenfalls Software zur Durchführung von TCIs entwickelten, formierten sich vor allem an der Duke University um Jacobs, Glass und Reves (Alvis et al. 1985) und der Stanford University um Stanski und Hug (1982) bzw. Shafer und Mitarb. (1988-1992). (Das System von Alvis, Reves und Mitarb. war ein dem Bonner Software ähnliches Programm. Es benutzte eine numerisch-iterative Lösungsmethode von Differentialgleichungen, die die Pharmakokinetik beschrieben, deren explizite Lösung jedoch schon 1981 Schwilden angegeben hatte; Schwilden 2002.)

Zahlreiche klinische Studien haben die praktischen Dosierungsfragen von Methohexital (Schwilden et al. 1987), des Propofol (Fragen et al. 1983, White und Kenny 1990), der Propofol-Alfentanil-Kombination (Schüttler et al. 1988), des Alfentanil (Stanski und Hug 1982) oder des Remifentanil (Egan et al. 1993), des Atracurium (Nilsson et al. 1987) und des Vecuronium (de Vries et al. 1986), auch unter semiquantitativer EEG-Überwachung der Anästhesietiefe (Schwilden et al. 1989) geklärt; ihre lineare Pharmakokinetik war auch in Computersimulation nachvollziehbar (Shafer et al. 1988). Eindeutig zeigte sich die Über-

legenheit dieser automatisch arbeitenden Spritzenpumpen im Vergleich mit manuell gesteuerten Perfusoren (Alvis et al. 1985, Roberts et al. 1988 und Russel et al. 1995). Um 1990 war zwar die experimentelle Phase der TIVA weitgehend abgeschlossen, breite klinische Anwendung erreichte jedoch diese vorläufig letzte Anästhesiemethode erst mit der Einführung kommerzieller, programmierbarer Infusionspumpen, die zum ersten Mal 1996 auf dem damaligen Welkongress in Sydney von Fa. Zeneca vorgestellt und 1997 zugelassen wurden (Diprifusor^{T.M.}/Zeneca; Gray und Kenny 1998, Glen 1998; Schwilden 2002).



Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine für die klinische Praxis zufriedenstellend flexible, automatische Anpassung der Pharmakokinetik von Anästhetika an die aktuellen pharmakodynamischen Wirkungen und Erfordernissen am Effektororgan erst in den letzten 20 Jahren mit der TIVA realisiert werden konnte. „Denn was man messen kann, das existiert auch“ (Max Planck).

Grob vereinfachend könnte man die Entwicklung der modernen Anästhesie nach 1846 auch als eine ewige Suche nach optimaler Dosis-Wirkung-Beziehung, also eine „dosing history“ darstellen. „Eine wissenschaftliche Revolution ersetzt – stellte schon Carl Friedrich von Weizsäcker fest – ein Paradigma durch ein anderes“.

Ein vorläufiger Höhepunkt der 150jährigen Evolution der Anästhesie scheint um 2000, in der Epoche der Niedrigflussanästhesie und der TIVA, mit diesen zwei konkurrierenden Methoden zunächst erreicht, wenn auch andere Probleme wie die Überwachung der Anästhesietiefe oder eine universelle Theorie über Wirkungsmechanismen von Anästhetika gerade dadurch jetzt mit einer imperativen Dringlichkeit das Hauptinteresse der anästhesiologischen Forschung zunehmend beanspruchen (White 1987).

Felix qui potuit rerum cognoscere causas (Vergil). Ob damit auch das Ende der Entwicklung der Anästhesiegeschichte angedeutet werden kann, ist nicht zu beantworten.

Rezeptorspezifische, hochselektive falsche Neurotransmitter, durch deren gezielte Interaktionen gezielte Funktionen einzelner Hirnareale selektiv ausgeschaltet werden können, sind genauso vollstellbar geworden wie die Darstellung neuer stereospezifischen Enantiomere³ oder die Modifikationen der Xenonanästhesie, also wieder eine intavenöse Inhalationsnarkose, in an Lipide gebundener intravenöser Form. Dies wäre allerdings auch das Ende der *pulmonalen Narkose* wie sie vor 100 Jahren von Franz Kuhn angestrebt worden war. Ein Epilog altherkömmlicher Methoden gewiß und zugleich ein Prolog der vor Jahrzehnten erträumten *Servoanästhesie* mit automatischer Steuerung der Dosierung nach Anästhesietiefe wie sie nach Beginn der EEG-Registrierung während der Narkose von den Protagonisten prophezeit worden war.

Nur das Festhalten an der endotrachealen Technik über viele Jahrhunderte bleibt uns gewiß.

¹ Nach F. W. Thieme, 1859: Neues vollständiges kritisches Wörterbuch der Englischen und Deutschen Sprache. G. Meyers Verlag, Altona, S. 44 und G. Wahrig, 1975: Deutsches Wörterbuch. Bertelsmann Lexikon-Verlag, Gütersloh, S. 567

² Nach R. Bumm, 1927: Dtsch. Zschr. f. Chir. 202: 289)

³ Die Forderung nach isomergereinigten Xenobiotika wurde meines Wissens erst von Gundert-Remy 1988 erhoben (zit. Albrecht, Hering, Schüttler und Schwilden 1996).

Quellennachweis mit weiterführender Literatur:

- Aburel E. 1931: L'anesthésie locale continue (prolongée) en obstétrique. Bull. Soc. Obstét. Gynecol. 20: 35
- Ahlquist, R. P. 1948: A study of adrenotropic receptors. Am. J. Physiol. 153: 586-600
- Albrecht S., Hering W., Schüttler J., Schwilden H., 1996: Neue intravenöse Anästhetika: Remifentanyl, S(+)-Ketamin, Eltanolon und Target Controlled Infusion. Anaesthesist 45: 1129-1141
- Aldrete J.A., Clapp H. W., Fishman J. and O'Higgins J. W. 1971: Pentazepam: a supplementary agent. Anesth. Analg. Curr. Res. 50: 498-504
- Aldrete J. A., Tan S. T., Carrow D. W. and Watts M. K. 1976: Pentazepam (pentazocin+ Diazepam) supplementing local analgesia for laparoscopic sterilization. Analg. Anesth. Curr. Res. 55:177-181
- Alvis J. M., Reves J. G., Spain J. A., Sheppard L. C. 1985: Computer-assisted continuous infusion of the intravenous analgesic fentanyl during general anesthesia – an interactive system. IEEE Trans. Biomed. Eng. 32:323-329
- Alvis J. M., Reves J. G., Govier A. V. et al. 1985 : Computer assisted continuous infusions of fentanyl during cardiac anesthesia : comparison with a manual method. Anesthesiology 63: 41-49
- Atkinson R. S., Rushman G. B., Davies N. J. H. 1993 : Lee's Synopsis of Anaesthesia. Butterworth/ Heinemann, Oxford. 11th ed.
- Avram M. J. 1996: General principles of drug infusions. In: R. J. Fragen, ed.: Drug Infusions in Anesthesiology. 2nd ed., Lippincott – Raven Publ., Philadelphia, p 1-24
- Bailey P. L., Stanley Th. H. 1994: Intravenous Opioid Anesthetics. In: R. D. Miller: Anesthesia. Churchill-Livingstone, New York, p291-387
- Barlow R. B., Ing H. R. 1948: Curare-like action of certain quaternary ammonium bases. Br. J. Pharmacol. Chemother. 3: 298-304
- Beerhalter H., Seifen A., Beerhalter E. 1969: Methoden der Neuroleptanalgesie (NLA) in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde unter spezieller Berücksichtigung der Valium-Kombinationsnarkose. Anaesthesist 18: 361
- Bergman Norman A.1990: Early Intravenous Anesthesia: An Eyewitness Account. Anesthesiology 72: 185-186
- Bier A. 1899: Versuche über Cocainisierung des Rückenmarks. Dtsch. Z. Chir. 51: 361

- Bouillon, Th., Hoefl A. 2000: Target-Controlled Infusions (TCI): Verabreichung intravenöser Anästhetika mit computergesteuerten Spritzenpumpen. Refresher Course: Aktuelles Wissen für Anästhesisten. Hrsg. DAAF, 26. 5. 2000, Springer Verlag, Berlin, S.183-198
- Breimer D. D. 1984: Pharmakokinetik der intravenösen Induktionsmittel Methohexital and Thiopental. In: Ch. Lehmann, B. Landauer, H. Roth, Hrsg.: Intravenöse Narkosemittel. peri-med Verlag, Erlangen, S.13-22
- Brodie, B.B., Mark, L. C., Papper, E.M. 1950: The fate of thiopental in man and a method for its estimation in biological material. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 98:85
- Burkhardt L. 1909: Über Chloroform- und Äthernarkose durch intravenöse Injektion. *Arch. f. exp. Pathos. u. Pharm.* 61: 323-342
- De Castro G., Mundeleer P. 1959: Anesthésie sans sommeil ·La neuroleptanalgesie·. *Acta Chir. Belg.* 58: 989
- Chadwick T. H., Swerdlow M. 1949: Thiopentone – curare in abdominal surgery. *Anaesthesia* 4:76 (zit. Hügin 1989)
- Chen G., Weston J. K. 1960: The analgesic and anesthetic effects of 1-(1-phenylcyclohexyl) piperidine-HCl on the monkey. *Anesth. Analg.* 39: 132
- Corning J. L. 1885: Spinal anaesthesia and local medication of the cord. *N. Y. Med. J.* 42:483
- Corssen G., Domino E. F. 1966: Dissociative anesthesia: further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI 581. *Anesth. Analg.* 45: 29
- Corssen G., Domino E. F. and Sweet R. B. 1964: Neuroleptanalgesia and -anesthesia. *Anest. Analg. Curr. Res.* 43: 748-762
- Crile G. W. 1908: Surgical aspects of Graves' disease with reference to the psychic factor. *Ann. Surg.* 47: 864-869
- Crile G. W. 1910: Phylogenetic association in relation to certain medical problems. *Boston Med. Surg. J.* 163:893-904
- Crile G. W., Lower W. E. 1914: Anoci-Association. W. B. Saunders & Co., Philadelphia/London
- Curry S. H. 1980: Drug disposition and pharmacokinetics. 3rd ed., Blackwell Scientific Publ., Oxford
- Cushing H. 1902: On the avoidance of shock in major amputations by cocainization of large nerve-trunks preliminary to their division. *Ann. Surg.* 36: 321-345
- De Castro J., Mundeleer P. 1959: Anesthésie sans barbituriques: La neuroleptanalgesie (R 1406, R 1625, Hydergine, Procaine). *Anesthésie Analgésie Réanimation (Paris)* 16 : 1022-1056)
- De Castro J., Viars P. 1968: Anesthésie analgésique séquentielle ou A.A.S. *Ars Med.* 23 :121
- Dogliotti A. M. 1931: Eine neue Methode der regionären Anästhesie: "Die primäre segmentäre Anästhesie". *Zbl. Chir.* 58: 3141-..
- Dudziak R., Hrsg. 1983: Neuroleptanalgesie – Standort und aktuelle Bedeutung einer Anästhesiemethode. Perimed Fachbuch-Verlagsges., Erlangen
- Duncum B. M. 1994: The development of inhalation anaesthesia. Royal Society of Medicine Press Ltd., London/New York, p375-404 ("Mixed anaesthesia" and premedication)
- Dundee J. W. 1979: Intravenous Anaesthetic Agents. E. Arnold (Publishers) Ltd., London, 119-130
- Dundee J. W. 1980: Historical vignettes and classification of intravenous anesthetics. In: Aldrete J.A., Stanley T. H., eds.: Trends in Intravenous Anesthesia. Year Book Medical Publ., Chicago, p.1
- Edmund-Seal J., Prys-Roberts C. 1970: Pharmacology of drugs used in neuroleptanalgesia. *Brit. J. Anaesth.* 42: 207
- Egan T. D. 1996: Intravenous drug delivery systems: toward an intravenous vaporizer. *Journal of Clinical Anaesthesia* 8: 8S-14S
- Egan T. D., Lemmens H. J. M., Fiset P. et al. 1993 : The pharmacokinetics of a new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 79: 881-892

- Enderby G. E. H. 1950: Controlled circulation with hypotensive drugs and posture to reduce bleeding in surgery: preliminary results with pentamethonium iodide. *Lancet* 1: 1145
- Fink B. Raymond 1988: History of neural blockade. In: M. J. Cousins, Ph. O. Bridenbaugh, eds.: *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Pain Management*. 2nd ed., J. B. Lippincott Co., Philadelphia, pp.3-21
- Fitch R. H., Waters R. M., Tatum A. L. 1930: The intravenous use of the barbituric acid hypnotics in surgery. *Am. J. Surg.* 9: 110-114
- Foldes F. F., Kepes E. R., Kronfeld P. P. and Shiffman H. P. 1966: A rational approach to neuroleptanesthesia. *Anesth. Analg. Curr. Res.* 45: 642 (zit. Dundee, 1979)
- Fragen R. J., Hanssen E. H. J. H., Denissen P. A. F. et al. 1983: Disoprofol (ICI 35868) for total intravenous anaesthesia. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 27: 113-116
- Fragen R. J., Avram M. J. 1994: Barbiturates. In R. D. Müller, ed. : *Anesthesia*. Churchill-Livingstone, New York, Vol. 1: 229-246
- Fragen R. J. 1996: Drug infusions in anesthesiology. 2nd ed., Lippincott - Raven Publ., Philadelphia, p149-172
- Francois-Franck C. A. 1882 : Action paralysante locale de la cocaïne sur les nerfs et les centres nerveux. Applications à la technique expérimentale. *Arch. Physiol. Norm. Pathol.* 24: 562
- Fulton, J. R. 1941: Anesthesia in naval practice. *S. Clin. North Amer.* 21: 1545-1588
- Gardner W. J. 1946: The control of bleeding during operation by induced hypotension. *JAMA* 132: 572
- Gepts E. 1998: Pharmacokinetic concept for TCI anaesthesia. *Anaesthesia* 53; Suppl. 1: 4-12
- Ghoneim, M. M., Korttila, K. 1977: Pharmacokinetics of intravenous anaesthetics: implications for clinical use. *Clin. Pharmacokinet.* 2: 344
- Ghoneim M. M., Mewaldt S. P. 1990: Benzodiazepines and human memory: a review. *Anesthesiology* 72: 926-938
- Gibaldi M., Perrier D. 1975: Pharmacokinetics. *Drugs and pharmaceutical sciences*. vol. 1 Marcel Dekker, New York
- Glass P. S. A., Shafer S. L., Jacobs J. R., Reves J. G. 1994: Intravenous drug delivery systems In: R. D. Miller, ed.: *Anesthesia*. 4th ed., Churchill Livingstone, New York, vol.1: 389-416
- Glen J. B. 1998: The development of Diprifusor: a TCI system for propofol. *Anaesthesia* 53: Suppl. 1: 13-21
- Goerig, M. 1996: Zur intravenösen Avertinnarkose. DAK 1996: Von der Clysmatica Nova zur TIVA: Zur Geschichte der intravasalen Anästhesie. Abstract 96.2
- Goerig M. 1997: Die Anästhesie in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts. In: L. Brandt, Hrsg.: *Illustrierte Geschichte der Anästhesie*. Wissenschaftl. Verlagsges. mbH, Stuttgart, S. 140-144
- Goldblat, A. 1951: Anesthésie et inhibition contrôlée du système neurovégétatif. *Acta A Anesth. Belg.* 2 :746
- Gray T. C., Halton J. 1946: A milestone in anaesthesia? (d-tubocurarine chloride). *Proc. R. Soc. Med.* 39: 400
- Gray T. C., Halton J. 1946: Technique for use of t-tubocurarine chloride with balanced anaesthesia. *Br. Med. J.* 2: 293
- Gray T.C., Rees, G. J. 1952: Role of apnoea in anaesthesia for major surgery. *Brit. med. J.* 2: 891
- Gray J. M., Kenny G. N. C. 1998: Development of the technology for Diprifusor TCI systems. *Anaesthesia* 53: Suppl. 1: 22-27
- Griffith H. R., Johnson R. W. 1942: The use of curare in general anaesthesia. *Anesthesiology* 3: 418
- Guedel, A. E. 1937: *Inhalation Anesthesia: A Fundamental Guide*. Macmillan Co., New York pp.14-60
- Halford F. J. 1943: A critique of intravenous anaesthesia in war surgery. *Anesthesiology* 4: 67

- Henschel W. F. 1962: Symposium über Neuroleptanalgesie anlässlich des Ersten Europäischen Kongresses f. Anaesthesiologie. Wien
- Henschel W. F., Hrsg., 1990: 30 Jahre Neuroleptanalgesie. Urban & Schwarzenberg, München/Wien/Baltimore
- Henschel W. F. 1996: 30 Jahre Neuroleptanalgesie aus eigener Sicht. DAK 1996: Von der Clysmatica Nova zur TIVA: Zur Geschichte der intravasalen Anästhesie. Abstract 96.8
- Hughes M. A., Glass P. S. A., Jacobs J. R. 1992: Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anaesthetic. *Anesthesiology* 76: 334-41
- Hügin W. 1989: Anaesthesia. Entdeckung, Fortschritt, Durchbrüche. Editiones <Roche>, Base
- Hug C. C. 1978: Pharmacokinetics of drugs administered intravenously. Review Article. *Anesth. Analg.* 57 : 704-723
- Huguenard P. 1951: Essais d'anesthésie générale sans anesthésique. *Anesth. Analg.* 8: 15
- Huguenard P. 1955 : Le cardi tachymètre « Sintra ». *Anesth. Analg. (Paris)* 12: 752
- Hull C. J. 1990: Editorial: How far can we go with compartmental models? *Anesthesiology* 72: 399-402
- Janssen P. 1962: Pharmacology of analgesics and neuroleptics used for surgical anesthesia. Europ. Congress of Anaesthesiology, Wien, Sept. 1962
- Jarman R. 1941: History of intravenous anesthesia with six years experience in the use of Pentothal sodium. *Postgrad. Med. J.* 17: 70-80
- King E. 1942: The treatment of army casualties in Hawaii. *Army Medical Bulletin* 61: 18
- Kirschner M. 1929 : Eine psycheschonende und steuerbare Form der Allgemeinbetäubung. *Chirurg* 1: 673-682
- Krüger-Thieme E. 1968 : Continuous intravenous infusion and multicompartment accumulation. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 4 :317-324
- Laborit H. 1951 : L'anesthésie facilitée par les synergies médicamenteuses. Masson, Paris
- Laborit H., Huguenard P. 1954: Pratique de l'hibernothérapie en chirurgie et en médecine. Masson, Paris
- Läwen A. 1922: Ueber segmentare Schmerzaufhebung durch paravertebrale Novocaininjektionen zur Differentialdiagnose intraabdomineller Erkrankungen. *Med. Wschr.* 69: 1423-...
- Lemmon W. T. 1940: A method for continuous spinal anesthesia. *Ann. Surg.* 111: 141
- Lowenstein E., Hollowell P., Levine F. H. et al. 1969: Cardiovascular responses to large doses of intravenous morphine in man. *NEJM* 281: 1389
- Lundy, J. S. 1926/a: Carbon dioxid as an aid in general anesthesia. *JAMA* 85:1953
- Lundy J. S. 1926/b: Balanced anesthesia. *Minn. Med.* 9: 399-404
- Lundy J. S., Dixon C. F. 1930: Some new hypnotics of the barbituric acid series. *Minnesota Med.* 13: 679-681
- Lundy J. S. 1935: Intravenous anesthesia: Preliminary report of the use of two new thio-barbiturates. *Proc. Mayo Clin.* 10: 534-543
- Macintosh, R. R. 1949: Death under anaesthetics. *Br. J. Anaesth.* 21: 107
- Manalan S. A. 1942: Caudal block anesthesia in obstetrics. *J. Indiana State Med. Assoc.* 35: 564
- Mirakhur R. K., Morgan M. 1998 : Intravenous anaesthesia : a step forward. *Anaesthesia* 53: Suppl. 1:1-3
- Mushin W. W., Rendell-Baker L. 1949 : Pethidine as a supplement to nitrous oxide anaesthesia. *Brit. Med. J.* 2: 472
- Neff W., Mayer E.C., de la Luz Perales M. 1947 : Nitrous oxide and oxygen anesthesia with curare relaxation. *West J. Med.* 66: 67
- Nemes C. 1996 : Beiträge zur Geschichte der neurovegetativen Blockade mit besonderer Betonung der Neuroplegie und Hibernation. DAK 1996, 22. 06. 1996 : Abstracts
- Nemes C. 1998 : Die Geschichte der intravenösen Anästhesie (1656-1996). In: A. Barankay, K. Darvas, Zs. Fürst, E. Tassonyi, Hrsg.: *Intravénás anesztézia*. Aesculart, Budapest, S. 13-26 (in ungarischer Sprache)

- Nickerson M. 1949 : The pharmacology of adrenergic blockade. *Pharmacol. Rev.* 1 : 27
- Nilsson A., Tamsen A., Persson M. P. 1987: Atracurium infusion in total intravenous anaesthesia. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 31 : 205-208S
- Oré P.-C. 1874 : De l'anesthésie produite chez l'homme par les injections de chloral dans les veines. *Compt. Rend. Acad. Sci* 78 : 515-517, 651-654
- Organe G. S. W., Broad R. J. B. 1938: Pentothal with nitrous oxide and oxygen. *Lancet* II: 1170
- Pages F. 1921: Anesthesia metamerica. *Rev. Sanid. Milit. Argent.* 11: 351-365
- Parkhouse J. 1960: Awareness during surgery. *Postgrad. Med. J.* 36: 674
- Paton W. D. M., Zaimis E. J. 1949: The pharmacological actions of polymethylene bistrimethylammonium salts. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 4: 381-400
- Price H.L. 1960: A dynamic concept of the distribution of thiopental in the human body. *Anesthesiology* 21:40
- Rees D. I., Howell M. L. 1986: Ketamine-atracurium by continuous infusion as the sole anesthetic for pulmonary surgery. *Anesth. Analg.* 65: 860-864
- Reves J. G., Glass P., Lubarsky D. A. 1994: Nonbarbiturate Intravenous Anesthetics. In: Miller R. D. ed.: *Anesthesia*. Churchill-Livingstone, New York, p248-288
- Rifat K., 1972: Pentazocine in sequential analgesic anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 44:175
- Roberts F.L., Dixon J., Lewis G. T. et al. 1988 : Induction and maintenance of propofol anaesthesia. A manual infusion scheme. *Anaesthesia* 43; Suppl.: 14-17
- Rohland M., Tozer T. N. 1980: *Clinical pharmacokinetics*. Lea & Febiger, Philadelphia
- Rushman G. B., Davies N. J. H., Atkinson R. S. 1996: *A Short History of Anaesthesia. The First 150 Years*. Butterworth/Heinemann, Oxford, pp.70-87
- Russel D., Wilkes M. P., Hunter S. C. et al. 1995: Manual compared with target controlled infusion of propofol. *Br. J. Anaesth.* 75: 562-65
- Schüttler J., Schwilden H, Stoeckel, H. 1983: Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia. Practical implications. *Anaesthesia* 38; Suppl. 53-56
- Schüttler J., Kloos S., Schwilden H., Stoeckel H. 1988: Total intravenous anaesthesia with propofol and alfentanil by computer-assisted infusion. *Anaesthesia, Suppl.* 43:2-7
- Schwilden H. 1981 : A general method for calculating the dosage scheme in linear pharmacokinetics. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 20 : 379-386
- Schwilden H., Stoeckel H., Lauven P. M. Schüttler J., 1985: Pharmacokinetics and MAC: Practical implications for dosage of volatile anesthetics. In: *Schriftenreihe Anaesthesiologie und Intensivmedizin*, Bd. 185. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, S. 17-21
- Schwilden H., Schüttler J., Stoeckel H. 1987: Closed-loop feedback control of methohexitone anesthesia by quantitative EEG analysis in humans. *Anesthesiology* 67: 344-347
- Schwilden H., Stoeckel H., Schüttler J. 1989: Closed-loop feedback control of propofol anesthesia by quantitative EEG analysis in humans. *Br. J. Anaesth.* 62: 290-296
- Schwilden H., Nemes C., 2002: Interview in Briefform über die Evolution der TIVA (31.5. 2002); unveröffentlichte Korrespondenz
- Segré G. 1968 : Kinetics of interaction between drugs and biological systems. *Farmacol. (Ed. Sci)* 23:907
- Segré G. 1976: Mathematical models in the study of drug kinetics. In: J. Berger, W. Bühler, R. Repges, P. Tautu, eds. : *Lecture Notes in Biomathematics*, vol. 11. Springer, Berlin-Heidelberg-New York
- Sénègue J., Roux M., Huguenard P. 1951 : Essais d'anesthésie sans anesthésique, anesthésie par potentialisation et hibernation artificielle. *Mém. Acad. Chir.* 77: 20, 614
- Sexton J. C. 1905 : Death following scopolamin-morphine injection. *Lancet Clin.* 55: 582
- Shafer S. L., Gregg K. M. 1992: Algorithms to rapidly achieve and maintain stable drug concentrations at the site of drug effect with a computer-controlled infusion pump. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 20. 147-169
- Shafer S. L., Siegel L. C., Cooke J. E., Scott J. C. 1988: Testing computer-controlled infusion pumps by simulation. *Anesthesiology* 68: 261-266

- Shafer S. L., Varvel J. R., Aziz N., Scott J. C. 1990: Pharmacokinetics of fentanyl administered by computer-controlled infusion pump. *Anesthesiology* 73: 1091-1102
- Shonle H. A., Moment A., 1923: Some new hypnotics of the barbituric acid series. *J. Am. Chem. Soc.* 45: 243-249
- Smith R. R. 1908: Scopolamin-morphine anaesthesia. *Surg. Gynec. Obstetr.* 7: 414
- Smith M. T., Smith T. C., 1981: The unsteady model. An alternative approach to nonlinear pharmacokinetics. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 20 : 387-398
- Stanski D. R., Hug C. C. Jr. 1982: Alfentanil – a kinetically predictable narcotic analgesic. Editorial. *Anesthesiology* 57: 435-438
- Stoeckel H., Hengtsmann J. H., Schüttler J. 1979: Pharmacokinetics of fentanyl as a possible explanation for recurrence of respiratory depression. *Br. J. Anaesth.* 51:741
- Stoeckel, H. 1995: Anfänge der computergesteuerten TIVA – aus persönlicher Sicht. *DAK* 1996: Von der Clysmatica Nova zur TIVA: Zur Geschichte der intravasalen Anästhesie. Abstract 96.10
- Taylor P. 1980: Ganglionic stimulating and blocking agents. In: Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed. A.G. Gilman, L. S. Goodman, Th. W. Rall, F. Murad. Macmillan Publ. Co., New York, p 215-221
- Vickers M. D. 1966: Adrenergic drugs and their antagonists in anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 38: 728
- de Vries J. W., Ros H. H., Booij L. H. 1986 : Infusion of vecuronium controlled by a closed-loop system. *Br. J. Anaesth.* 58: 1100-1103
- Wagner J. G. 1974: A safe method for rapidly achieved plasma concentration plateaus. *Clin. Pharmacol. Ther.* 16: 691-700
- Weese H., Scharpff W. 1932: Evipan, ein neuartiges Einschlafmittel. *Deutsch. Med. Wschr.* 58: 1205-1207
- Weiner, N. 1980: Norepinephrine, epinephrine, and the sympathomimetic amines. Drugs that inhibit adrenergic nerves and block adrenergic receptors. In: Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed. A. G. Gilman, L. S. Goodman, Th. W. Rall, F. Murad. Macmillan Publ. Co., New York, p 145-180, p 181-214
- White P. F. 1983: Use of continuous infusion versus intermittent bolus administration of fentanyl or ketamine during outpatient anesthesia. *Anesthesiology* 59: 294-300
- White D. C. 1987: Anaesthesia: a privation of the senses. A historical introduction and some definitions. In: M. Rosen, J. N. Lunn, eds.: *Consciousness, awareness and pain in general anaesthesia*. Butterworth, London
- White P. F. 1989: Clinical use of intravenous anesthetic and analgesic infusions. *Anesth. Analg.* 68: 161-171..
- White M., Kenny G. N. C. 1990: Intravenous propofol anaesthesia using a computerised infusion system. *Anaesthesia* 45: 204-209
- Wood A. 1855: A new method of treating neuralgia by the direct application of opiates to the painful points. *Edinburgh Med. Surg. J.* 82: 265-281
- Woodbridge P. D. 1957: Changing concepts concerning depth of anesthesia. *Anesthesiology* 18: 536-550
- Wormer E. J. 1989: Syndrome der Kardiologie und ihre Schöpfer. *Medikon V.*, München, S. 34
- Zaimis E. 1968: Vasopressor drugs and catecholamines. *Anesthesiology* 29: 734-762
- Zindler M. 1958: Die Unterkühlungsanästhesie. In: E. Derra, Hrsg.: *Handbuch der Thoraxchirurgie*. Springer Verlag, Berlin

Abb. 1: Die wichtigsten Komponenten der Allgemeinanästhesie
(nach Rees und Gray, 1950* und Woodbridge 1957, modifiziert):



(* nach G. J. Rees, T. C. Gray, 1950: Br. J. Anaesth. 22: 83)

Tab. 1: Entstehung des G. W. Criles's Konzepts über die Anoci-association (1908-1910)

spezielle neuronale Energie (J. P. Müller 1826)	Entstehung der Arten durch die Evolution (Ch. Darwin 1859)	„The Integrative Action of the Nervous System“ (Sir Ch. Scott Sherrington)	Fulminant tödliche Verläufe nach Strumektomie bei Hyperthyreose
Angst Schmerz Trauma Operation und	Theorie über neuronale Erschöpfung durch Summierung	Theorie über phylogenetische Evolution der Schmerzgenese als	

Postop. Neurose

ungehemmter
sensorischer
Stimuli
(Mumford)

Überlebensstrategie
(G. W. Crile 1910)

**Erregung von
Nociceptoren***
(*noci-summation*)
(C. W. Crile)

inaktiv

aktiv

inaktiv

**prophylaktische
Nervenblockade**
vor Amputation
(C.A. Francois-Franck 1882
H. Cushing 1902)

Inhalationsanästhesie
(Äther > Lachgas):
keine sensorische
Blockade*

Anoci-association (Crile 1910)
Schockprevention durch
1) präoperative Psychoprophylaxe
2) Morphinprämedikation
3) Inhalationsanästhesie
(Äther und Lachgas) und
4) Lokal/Regionalanästhesie

**segmentäre
neuroaxiale
Blockaden**
(F. Pages 1921
A.Läwen 1922
Dogliotti 1931)

**preemptive
analgesia
(Schmerzprävention)**
PCA
transdermale Opiate
(TTS)

Totale Intravenöse Anästhesie
(Schwilden et al. 1981) und
Analgesiedierung

* "The word anesthesia – meaning without feeling – describes accurately the effect of ether in anesthetic dosage. Although no pain is felt in operations under inhalation anesthesia, the nerve impulses set up by a surgical operation still reach the brain. We know that not every portion of the brain is fully anesthetized, since surgical anesthesia does not kill.. Traumatic impulses are not excluded by ether anesthesia from the part of the brain that is apparently asleep"/Crile/

**Tab. 2: Entwicklung der Neurophysiologie bis 1950
(Wormer, 1989 und Nemes, 1996):**

17. Jahrhundert	Isolierung von Vagus, sympathischen Nerven und prävertebralen Ganglien	Ch. Estienne, Pourfour de Petits, Th. Willis
1732	Ganglien als "cerebra secundaria" anzusehen	J. Winslow
1811	Entdeckung der medullären Atemzentren	J. J. LeGallois
1821	Differenzierung der vorderen u. hinteren Spinalnerven	Fr. Magendie
1825	Unterscheidung von Area prä-u. postcentrale	L. Rolando
1826	Thesen über spezifische neuronale Energie	J. P. Müller
1833	Entdeckung der spinalen Reflexe	M. Hall
1842	Struktur des Rückenmarks in Serienschnitten	B. Stilling
1844	Bremswirkung des N. vagus: Hemmungstheorie	E. Weber
1845	Herzstillstand nach Vagusreizung	J. L. Budge

1847	Rückenmark wird in tiefer Äthernarkose vor der Medulla oblongata gelähmt	M.-J.-P. Flourens und D. Gruby
1847	Lokale Ätheranwendung hemmt galvanische Reizantwort an freigelegten Nerven	F. A. Longet, V. Masson E. v. Bibra u. E. Harless
1844-1856	Curare hemmt die Signalübertragung an den neuromuskulären Nahtstellen	Cl. Bernard
1860-1904	Feinstruktur der motorischen Endplatte geklärt	O. Funke (1860), W. Krause u. Ch. Rouget (1863), R. y Cajal (1897-1904)
1899	Entdeckung und Synthese des Adrenalin	J. Abel, Stolz und Dukin
1903	Effekte der Sympathikusstimulation denen des Adrenalin ähnlich	T. R. Elliot
1907	Postulat über « receptive substance of the cells »	J. N. Langley
1910 1914	Struktur und pharmakologische Aktivität von synthetischen Amininen. Prägung des Begriffs <i>Sympathomimetika</i> Entdeckung von nikotin- u. muskarinergen Rezeptoren und des Acetylcholins	G. Barger und H. H. Dale* Sir H. Dale
1921-1927	Vagusstoff ist der neurohumaraler Botenstoff Ach	O. Loewi, P. Rylant
1948	Entdeckung von Alfa- u. Beta-Rezeptoren	R. P. Ahlquist
1954	Nachweis des Ach in den synaptischen Vesikeln	E. DeRobertis, H. S. Bennett

- G. Barger, H. H. Dale, 1910: Chemical structure and sympathomimetic action of amines. J. Physiol. (London) 41: 19-59

Tab. 3: Theoretische Fundierung der TIVA: Mathematische Modelle für die Pharmakokinetik intravenöser Pharmaka in einem Multikompartmentensystem
(nach H. Schwilden, 1981, S. Albrecht, W. Hering, J. Schüttler und H. Schwilden, 1996, R. K. Mirakhur, M. Morgan, 1998, Bouillon und Hoeft, 2000)

1968: Akkumulation der Pharmaka bei kontinuierlicher intravenöser Infusion in einem offenen Zweikompartmentensystem mit linearer Pharmakokinetik (E. Krüger-Thieme)

1968: Interaktionskinetik von Pharmaka in biologischen Systemen (G. Segré)

1974: Mit Infusion nach Initialbolus kann eine Steady state-Plasmakonzentration nur nach einer etwa 4mal so langen Verabreichungs- wie Eliminations-Halbwertzeit erreicht werden (J. G. Wagner). Infusionsrate (I_{ss})= Clearance x Steady state Konzentration (C_{ss})

1975/1976: Mathematische Modelle der Pharmakokinetik: Die Höhe der konstanten Plasmakonzentration wird durch die totale (renale+ hepatische) Clearance bestimmt (S. H. Curry, W. E. Evans et al., M. Gibaldi, D. Perrier und G. Segré). Das Verteilungsvolumen als Determinant für die Infusionsrate ist vor allem bei Substanzen mit schmaler therapeutischer Breite von Bedeutung.

1980: Erste Ansätze für TIVA: Pharmakokinetisches Infusionsmodell für das Etomidat (J. Schüttler, H. Stoeckel, M. Wilms, H. Schwilden und P. M. Lauven)

1981: Vorstellung eines BET-Algorithmus, eines mathematischen Infusionsmodells für intravenöse Anästhetika im Mehrkompartmentsystem mit linearer (H. Schwilden) und nichtlinearer Pharmakokinetik (M. T. Smith, T. C. Smith) zur Erzielung beliebiger Plasmakonzentrationsabläufe.

1981-1983: Die ersten mikroprozessor-gesteuerten Spritzenpumpen für automatische Dosisanpassung von Etomidat, Midazolam, Propofol und Alfentanil für Analgosedie-

rung und TIVA (H. Schwilden, 1981, J. Schüttler, H. Schwilden und H. Stoeckel, 1983)

1984: Nur Pharmaka mit kurzer Eliminations-HWZ und hoher totalen Clearance eignen sich für die TIVA (D. D. Breimer)

1985-1986: Computer-assistierte, interaktive Dosierung intravenöser Anästhetika (J. M. Alvis, J. A. Spain, L. C. Sheppard, 1985, H. Schwilden, 1986)

1987: *Open-loop*-kontrollierte Propofolinfusion (R. M. Tackley, G. T. Lewis et al.)

1992: Konzept der *context-sensitiven* Halbwertszeit (M. A. Hughes, P. S. Glass und J. R. Jacobs), das bereits von Schwilden und Mitarb. als *Effektive Abfallzeit EZ* bereits 1982 ausgearbeitet hatten.

1988-1998: TIVA (Propofol und Alfentanil) mit Hilfe computer-gesteuerter Infusionssysteme zur Etablierung einer *Zielkonzentration im Effektororgan: Target-controlled Infusion, TCI* (J. Schüttler, S. Kloos, H. Schwilden und H. Stoeckel, 1988, M. White, G. N. C. Kenny, 1990, S. L. Shafer, K. M. Gregg, 1992) versus manuell gesteuerte Propofolinfusion nach der 10-8-6-Regel (F. L. Roberts, J. Dixon et al., 1988, D. Russel, 1998)

1996-1998: Einführung des ersten kommerziellen Diprifusor-TCI-Systems/ZenecaTM (D. Russel, M.P. Wilkes et al., 1995, H. F. Engbers, 1995, F. S. Servin, 1998 und J. M. Gray, GNC Kenny, 1998)

Tab. 4: Dosierungsrichtlinien für die TIVA (P. A. Mitenko, R. I. Ogilvie, 1972: Clin. Pharmacol. Ther. 13: 329-335):

Bolusgröße = gewünschte Plasmakonzentration x Verteilungsvolumen
Infusionsrate= erwünschte Plasmakonzentration x totale Clearance

Liste von Abbildungen und Tabellen:

Titelblatt:

Intravenöse Pharmakotherapie der Vergangenheit und Zukunft

(nach Glass, Shafer, Jacobs und Reves 1994, p390, fig.13-1) und die

Landkarte der chirurgischen Anästhesie: Stressphasen und Plasmakonzentration

(nach Glass, Shafer, Jacobs und Reves 1994, p391, fig. 13-3)

Tab.1 (Folie): Entwicklung des Crile's Konzept über die Anoci-association (1908-1910)

Tab. 1: Entwicklung der Neurophysiologie bis 1950

Abb. 1: Die vier Komponenten der Allgemeinanästhesie

Abb. 2: Titelblatt der Intravenösen Anästhesie von Burkhardt (1909)

Abb. 3: W. Harvey Cushing (Portrait)

Abb. 4: Titelblatt der Arbeit von Cushing über prophylaktische Cocainisierung der Nervenstämmchen (1902)

Abb. 5: Die ersten Narkoseprotokolle von H. Cushing (1902)

Abb. 6: Portrait von George W. Crile

Abb. 7: Crile's Arbeit über die Anoci-association (1908) und die Evolution der Schmerzgenese aus phylogenetischer Sicht (1910)

Abb. 8: Portrait von Helmut Weese

Tab. 2 (Folie): Entwicklung der Neurophysiologie bis 1950

Abb. 9: Portrait von J. Silas Lundy

Abb. 10: Balanced anesthesia (Titelblatt Lundy's erster Publikation (1926)

Abb. 11: Die nothria-Hypothese von Ph. D. Woodbridge (1957)

Abb. 12: Narkoseprotokoll von Ph. D. Woodbridge (1957)

Tab. 3.(Folie): Vorläufer der Konzepte von Neuroplegie –zur Diskussion
 Tab. 4 (Folie): Pharmakologische Dekonnexion: Künstliche Hibernation mit dem Cocktail lytique – zur Diskussion
 Tab. 5 (Folie): Anästhesie, neurohumorale Blockade und Homöostase – zur Diskussion
 Tab. 6 (Folie): Stammbaum der kombinierten Anästhesieverfahren und neurovegetativen Blockade – zur Diskussion
 Tab. 7 (Folie): Wissenschaftsrevolution in der operativen Medizin nach 1945, die die Entstehung und Akzeptanz der künstlichen Hibernation begünstigten
 Tab. 8 (Folie): Die 5 Grundpfeiler der Intensivmedizin
 Abb. 13: Portrait von P. Huguenard
 Tab. 9 (Folie): Wandel der Schocktheorien und –therapie im 20. Jahrhundert – zur Diskussion
 Abb. 14 (Folie): Düsseldorfer Hypothermieeinheit in den 50er Jahren - zur Diskussion
 Tab. 11 (Folie): Entwicklung der Konzepte von Hibernation, Neuroplegie und Hypothermie - zur Diskussion
 Abb. 15: Titelblatt der Ankündigung der NLA (De Castro und Mundeleer 1959)
 Tab. 12: Spektrum der stressfreien Anästhesie – zur Diskussion
 Tab. 13: Theoretische Fundierung der TIVA: Mathematisch-pharmakokinetische Modelle

Übersicht der Evolution der intravenösen Anästhesie

1901: G. W. Crile: Problems Relating to Surgical Operation
 1902: W. H. Cushing: Cocainisierung der Nervenstämmе vor Amputation als Schockprophylaxe
 1908: C. W. Crile: *Überraschungsnarkose* und Kombination von Allgemein- und Regionalanästhesie (Anoci-association) zur präoperativer Anxiolyse, sensorischen Blockade und Hemmung endokriner Fehlsteuerung während der Operation
 1909: L. Burkhardt *totale* intravenöse Ätheranästhesie
 1926: Konzept der *balanced anesthesia* von J. S. Lundy
 1929: M. Kirschner: *Überraschungsnarkose* mit i.v. Avertin
 1932: H. Weese und W. Scharpff: Synthese und Erprobung des Evipan
 1934: J. S. Lundy, R. M. Waters: Synthese und Erprobung des Thiobarbiturat
 1942: H. Griffith, E. Jonson: Einführung der Curare in die Anästhesiepraxis
 1943: F. J. Halford: Thiopental-Mononarkose ist ein "*ideal form of euthanasia*"!
 1950-1960: G. J. Rees, T. C. Gray: Trias Narkose, Reflexunterdrückung und Relaxation
 1950-1960: P. Huguenard, H. Laborit: künstliche Hibernation mit dem cocktail lytique zur pharmakologischen Deafferentation (Neuroplegie)
 1957: Ph. D. Woodbridge's neue semantische Deutung der Anästhesie (*nothria*)
 1959: J. de Castro, P. Mundeleer: Neuroplegie im neuen Gewand: die Neuroleptanalgesia. Erste Form der totalen intravenösen Anästhesie
 1967-1973: W. R. Martin, C. B. Pert et al., A. Goldstein, A. Pert und T. Yaksh: Nachweis von endogenen Opiatrezeptoren und Entdeckung von endogenen Opioid-Liganden
 1969: E. Lowenstein et al.: analgesic anesthesia (Opiat-Mononarkose)
 1979: Entdeckung der Ursachen der Remorphinisierung (H. Stoeckel et al.)
 1981: H. Schwilden, J. Schüttler, H. Stoeckel, P. M. Lauven: Mathematisch-

pharmakokinetische Modelle der TIVA

1996: DiprifusorTM/Fa. Zeneca : Kommerzielle, programmierbare Infusionspumpen für TIVA

Meilensteine in der Evolution der (totalen) intravenösen Anästhesie

Jahr(e):	Verfasser:	Methode(n):	Zielsetzung
1901.1908	W.H. Cushing C. W. Crile	Cocainisierung der Nervenstämm Anoci-Association: Kombination von Regional- und Allgemeinanästhesie	präventive sensorische Blockade Anxiolyse, sensorische Blockade und Stressreduktion („Überraschungsnarkose“)
1909-1929	L. Burkhardt	Intravenöse Ätheranästhesie	Vermeiden von Exzitation und freier Zugang zum Oropharynx
1926	M. Kirschner J. S. Lundy	Intravenöse Avertinnarkose Konzept der“ balanced anesthesia“ (Kombination von Regional- und Allgemein- anästhesie)	„Überraschungsnarkose“ Selektive Steuerung der einzelnen Komponenten der Narkose: Hyp- nose, Analgesie u. Muskelrelaxation
1932-1950	H. Weese J. S. Lundy J. R. Fulton u.a.	Ära der Barbiturat-Mono- und Kombinations- narkose	Narkose ohne Inhalationsnarkotika
1942 Äther-	H. Griffith, E. Johnson	Einführung des Curare in die Anästhesiepraxis	Muskelrelaxation ohne tiefe narkose
1950-1959	H. Laborit, P. Huguenard	künstliche Hibernation mit Cocktail lytique	pharmakologische Deafferentation und Anästhesie ohne Anästhetika
1959-ca. 1980	J. de Castro, P. Mundeleer, W. F. Henschel, F. F. Foldes	Neuroleptanalgesie und –anästhesie	I.v. Anästhesie ohne Barbiturate (Neuroplegie)
1969	E. Lowenstein et al.	analgesic analgesia	Opiat-Monoanästhesie
1981-2000	H. Schwilden, J. Schüttler, H. Stoeckel, P. M. Lauen, J. M. Alvis et al., D. R. Stanski, C. C. Hug und S. L. Shafer et al.	Totale Intravenöse Anästhesie (TIVA) nach pharmakokinetischen Modellen in einem linearen Mehrkompartmentsystem mit Hilfe von mikroprozessor-gesteuerten, interaktiven, closed- loop Infusionen	Einklang zwischen Pharmakokine- tik und –dynamik durch effektive Zielkonzentration am Effektoror- gan (target controlled infusion)