

| Korrespondenzadresse:
B. W. Urban
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und spezielle Intensivmedizin
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25
D-53105 Bonn

Die Meyer-Overton-Regel: Was ist geblieben?

B. W. URBAN

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

Hintergrund der Meyer-Overton Regel

Narkose als Forschungsinstrument: *“Die Erscheinungen der Narkose haben keineswegs nur für den Pharmakolog ein hervorragendes Interesse, sondern besitzen eine überaus grosse Bedeutung für die gesamte allgemeine Biologie und insbesondere für die Zellenphysiologie, eine Bedeutung, die immer mehr zur Anerkennung kommt. In der vorliegenden Arbeit ist die Narkose in der That in erster Linie von solchen allgemeinen Gesichtspunkten aus behandelt. Es schien mir deswegen angezeigt, dieselbe in Buchform erscheinen zu lassen ...“.* So begründet Overton im Vorwort seines Buches¹ “Studien über die Narkose“ dessen Veröffentlichung im Jahre 1901, die sich jetzt zum 100. Male jährt.

Auch in dieser Hinsicht war Overton seiner Zeit weit voraus, dass er die Narkose nicht nur auf die Klinik beschränkt sah, sondern sie als Forschungsinstrument mit großem Potential erkannte. Wenn er von der gesamten allgemeinen Biologie spricht, sollten wir heute darunter durchaus auch die moderne Hirnforschung verstehen. Deshalb können wir das Buch von Overton auch heute noch mit Gewinn lesen, weil es nicht nur die Erkenntnisse der ersten 50 Jahre nach der Entdeckung der Anästhesie zusammenfasst, sondern darüber hinaus Schlussfolgerungen zieht, die auch heute noch aktuell sind und künftiger Anästhesieforschung wertvolle Denkanstöße geben können.

Gleichzeitige Entdeckung durch Overton und durch Meyer: Wenn wir heute von der Meyer-Overton Regel, der Meyer-Overton Korrelation oder der Meyer-Overton Hypothese sprechen, dann wird damit gewürdigt, dass sowohl Overton als auch Meyer unabhängig voneinander diese Zusammenhänge und Gesetzmäßigkeiten entdeckt und beschrieben haben. Overton hatte während seiner vieljährigen Untersuchungen über die osmotischen Eigenschaften der lebenden Pflanzen- und Tierzellen “narcotische Erscheinungen“ ursprünglich als Hilfsmittel zur Erforschung der Durchlässigkeitsverhältnisse der Zellen für verschiedene Verbindungen benutzt (ibid. S. 75). Jedoch verzögerte sich die Publikation der Ergebnisse der sich stetig ausweitenden osmotischen Untersuchungen. Die große Anzahl von Beobachtungen über die Narkose sowohl bei Pflanzen als auch bei Tieren bewogen ihn schließlich dazu, die wichtigeren der bisher erlangten Resultate, namentlich im Bezug auf den Mechanismus der Narkose, in einer kleineren Abhandlung zu veröffentlichen (ibid. S. III). Dazu sagt Overton im Vorwort seines Buches “Studien über die Narkose“ (ibid., S. III): *“... so entschloss ich mich einstweilen, die wichtigeren der bisher erlangten Resultate, namentlich im Bezug auf den Mechanismus der Narkose in einer kleineren Abhandlung zu veröffentlichen. Ich hatte bereits mit der Redaction derselben begonnen, als ich durch die Güte von Professor M. v. Frey, der meine Ansichten über den Mechanismus der Narkose bereits kannte, mit einer kleinen Mittheilung von Professor Hans Meyer in Marburg bekannt wurde, der von anderen Gesichtspunkten ausgehend und mit z. Th. anderem Material arbeitend im wesentlichen zu gleichen Ansichten über das Zustandekommen der Narkose durch indifferente Narcotica wie ich gekommen war. Durch die grosse Freundlichkeit von Professor Meyer erhielt ich die Correcturen zu den ausführlicheren Mittheilungen über diesen Gegenstand noch ehe die betreffenden Arbeiten im Drucke erschienen waren und möchte ihm auch an dieser Stelle dafür meinen verbindlichsten Dank aussprechen.“* Overton weist aber daraufhin: *“Der Verfasser ist zu derselben Theorie der Narkose theils durch ähnliche Ueberlegungen wie Meyer gekommen, ganz besonders aber durch Beobachtungen, die im Laufe seiner Untersuchungen über die osmotischen Eigenschaften der lebenden Pflanzen- und Thierzellen gemacht wurden (ibid. S. 71f).“*

Meyer-Overton Regel als Teil einer Hypothese zu Narkose: In seinem Buch beginnt Overton (ibid. S. 71) das für die Darlegung seiner “Neuen Theorie der Narkose durch indifferente Verbindungen“ entscheidende Kapitel “Allgemeine Begründung der Theorie von H. Meyer und dem Verfasser“ mit einem vollständigen Zitat der von Meyer² 1899 formulierten “Theorie der Alkoholnarkose“. Mit indifferenten Verbindungen sind Verbindungen gemeint, die weder basisch, noch sauer, noch salzartiger Natur sind (ibid. S. 7). Overton hat dieses

Vorgehen, Meyer zuerst zu zitieren, so begründet (ibid. S. IV): *“Obgleich zu meinen Ansichten über die Narkose völlig unabhängig von den bereits bestehenden Hypothesen über die Narkose geführt, die ich erst später kennen lernte, schien es mir doch zweckmässig, einen Ueberblick über diese Hypothesen zu geben und dieselben kritisch zu sichten.”* Damit hat sich Overton der von Meyer gewählten prägnanten Formulierungen angeschlossen (ibid., S. 71):

- “1. Alle chemisch zunächst indifferenten Stoffe, die für Fett und fettähnliche Körper löslich sind, müssen auf lebendes Protoplasma, sofern sie sich darin verbreiten können, narcotisch wirken.*
- 2. Die Wirkung wird an denjenigen Zellen am ersten und stärksten hervortreten müssen, in deren chemischem Bau jene fettähnlichen Stoffe vorwalten und wohl besonders wesentliche Träger der Zellfunction sind: in erster Linie also an den Nervenzellen.*
- 3. Die verhältnissmässige Wirkungsstärke solcher Narcotica muss abhängig sein von ihrer mechanischen Affinität zu fettähnlichen Substanzen einerseits, zu den übrigen Körperbestandtheilen, d.i. hauptsächlich Wasser andererseits; mithin von dem Theilungscoefficienten, der ihre Vertheilung in einem Gemisch von Wasser und fettähnlichen Substanzen bestimmt.”*

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

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

Definition und Charakterisierung der Narkose

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

Overton¹ unterscheidet (S. 20) zwischen einer wirklichen Narkose und einer reinen Unempfindlichkeit für Schmerz (Analgesie), denn für ihn ist Narkose über Analgesie hinaus durch Verlust von Reflexen (ibid. S. 180), aller Sensibilität (Pflanzen und Tiere) und Paralyse (Tiere) charakterisiert (S. 27). Auch bei Nervenzellen, Muskelzellen, Pflanzenzellen und anderen Gewebelementen spricht Overton von Narkose (S. 5), meint aber in diesem Zusammenhang die Aufhebung bzw. Lähmung einer Funktion. Zwischen den Begriffen Narkotika und Anästhetika unterscheidet Overton im Gegensatz zu anderen Autoren nicht (S. 6).

Differenzierte Begriffsdeutung: Drei verschiedene Bedeutungen und Vorstellungen sind in dem heutigen Begriff Narkose (Allgemeinanästhesie) enthalten: 1) das klinische Ziel, einen chirurgischen Eingriff zu ermöglichen, 2) das Anästhesieverfahren selbst, welches dieses klinische Ziel erreichen soll, und 3) die Vielzahl der physiologischen und biochemischen Wirkungen am Patienten, die durch die in diesem pharmakologischen Verfahren verwendeten

Anästhetika hervorgerufen werden. Diese Wirkungen sind nicht alle zur Verwirklichung des klinischen Ziels von Bedeutung, können aber als schädliche Nebenwirkungen diesem im Wege stehen.

Narkoseziel: Um einen chirurgischen Eingriff zu ermöglichen, stand bei der Narkose historisch ursprünglich die Ausschaltung der Schmerzempfindung und der Schmerzreaktionen im Gesamtorganismus sowie die Unterbindung von Bewegungen und Muskelrelaxation im Vordergrund³. Heute soll nicht nur der physische sondern auch der psychische Schmerz unterdrückt sein; deswegen soll in der Narkose auch das Angstempfinden, das Bewusstsein und das Gedächtnis ausgeschaltet sein. Inzwischen kommen aber noch andere, nicht von allen geteilte Erwartungen hinzu, nicht nur wenn an das aktuelle Stichwort "Intraoperative Wachheit" gedacht wird. Schlägt man ein beliebiges Lehrbuch der Anästhesie auf, so fällt auf, dass es kein einheitliches, sondern viele Ziele gibt, die in der Narkose erreicht werden sollen, je nachdem, welche chirurgischen Eingriffe durchgeführt werden.

Narkoseverfahren: Eine Vielzahl von Anästhesieverfahren ist im Laufe der Zeit entwickelt und für die verschiedenen klinischen Zielvorgaben optimiert worden. Inzwischen ist der MAC Begriff Standard und die kontrollierte Gabe des Inhalationsanästhetikums über einen kalibrierten Verdampfer Routine geworden. Zu Zeiten Overtons¹ war dies aus technischen Gründen noch undenkbar, obwohl er die Bedeutung eines solchen Vorgehens schon sehr klar erkannt hatte (ibid. S. 23): *"Der Umstand, dass Versuche über die Narkose mit solchen Luftgemischen, die eine bestimmte und constant bleibende Quantität des Narcoticums in einem bekannten Volumen des Luftgemisches enthalten, besonderer ziemlich complicirter Apparate bedürfen ..., verschuldet es, dass bis jetzt derartige Versuche erst mit sehr wenigen narkotischen Verbindungen angestellt worden sind und dass dieses Verfahren der Anästhesirung in der praktischen Chirurgie so wenig Eingang gefunden hat, obgleich seine Vorzüge sonst unbestreitbar sind."*

Inzwischen werden keine Mononarkosen mehr durchgeführt. Sie sind durch Verfahren der balancierten Anästhesie ersetzt worden, in denen Kombinationen verschiedener Anästhetika und Anästhetika-Adjuvantien gegeben werden. Bereits Overton hatte die Vorteile eines solchen Vorgehens beschrieben, da er auch erkannt hatte, dass alle Anästhetika Nebenwirkungen haben (ibid. S. 71): *"Selbstverständlich ist Meyer sich bewusst, dass die Mehrzahl dieser in Fetten löslichen neutral reagirenden Verbindungen Nebenwirkungen ausüben. Diese Nebenwirkungen können in gewissen Fällen (wie wir später sehen werden) so stark hervortreten, dass sie die narcotische Wirkung völlig verdecken, d.h. eigentlich so den Hauptwirkungen werden"*. Im Folgenden nimmt Overton das Prinzip der balancierten Anästhesie vorweg (ibid. S. 71): *"Nicht selten lassen sich dann aber die narcotischen Wirkungen der betreffenden Verbindungen darthun, indem man dieselben im Verein mit einem reiner wirkenden Narcoticum (z.B: Aethyläther, Chloroform etc.) anwendet. Die narcotischen Wirkungen jener Verbindungen addiren sich dann zu den narcotischen Wirkungen des Aethyläthers etc., während die übrigen Wirkungen in der niedrigeren Concentration, die dann zur Herbeiführung vollständiger Narkose genügen, mehr zurücktreten"*. Dazu führt Overton näher aus (ibid. S143): *"Es liegt in der That sehr nahe, die unerwünschten Nebenwirkungen eines Narcoticums durch die entgegengesetzten Nebenwirkungen eines anderen Narcoticums theilweise aufzuheben oder, wenn dies nicht möglich ist, wenigstens die lästigen Nebenwirkungen dadurch zu vermindern oder unschädlich zu machen, dass man durch Anwendung kleinerer Dosen eines Narcoticums zunächst sowohl seine narcotische Wirkung wie seine Nebenwirkungen verkleinert, dann aber durch Hinzufügung eines zweiten Narcoticums mit etwas anderen Nebenwirkungen die Narkose zu einer vollständigen macht und die verschiedenen Nebenwirkungen der beiden Narcotica, aber in geschwächter Form, in Kauf nimmt. Mir scheint es sehr wahrscheinlich, dass die Narkose (Anästhesie) der Zukunft sich auf eine zweckmässige Combination mehrerer Narcotica gründen wird."*

Gelöscht: 2

Erstaunlich und problematisch ist in diesem Zusammenhang, dass es heute immer noch kaum Untersuchungen zu Wirkmechanismen der Narkose gibt, die sich mit der gleichzeitigen Gabe

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

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

Modellsysteme: Bereits wenige Jahre nach Entdeckung der Narkose hat man nach in-vivo und in-vitro Modellsystemen für die Narkose gesucht. Sehr bald wurden Tiere und deren Reflexe als Modelle für die Anästhesie verwendet; so wählte Overton¹ beispielsweise das Schwimmvermögen von Kaulquappen. Diesen Modellen liegt die Annahme zugrunde, dass die am Tier beobachteten Reaktionen Rückschlüsse auf den Zustand des Gehirns zulassen. Eger⁴ führte in diesem Zusammenhang für den Menschen das MAC-Konzept und die Reaktion auf einen Hautschnitt ein. Inzwischen hat sich die Reaktion auf einen Hautschnitt jedoch nicht als ein kortikal gesteuerter sondern als ein Spinalreflex erwiesen und damit auch alle Tiermodelle in Frage gestellt⁵⁻⁸. Andere, die kortikale Komponente der Narkose beschreibenden Modelle basieren auf der Messung charakteristischer Veränderungen in spontaner oder evozierter elektrischer Gehirnaktivität⁹⁻¹⁰. Die Gültigkeit und Anwendbarkeit dieser Modelle werden immer noch heftig und kontrovers diskutiert.

Meyer-Overton Korrelationen

Eine sehr große Zahl von zumeist kleinen organischen Molekülen ohne gemeinsame chemische oder physikalische Struktur (Abbildung 1) haben narkotische oder anästhetische Wirkung¹¹⁻¹³. Da Anästhetika sich so sehr in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften unterscheiden können, scheint es unwahrscheinlich, dass sie ausschließlich spezifisch nur mit sehr wenigen Rezeptoren interagieren. Trotzdem ist diesen Anästhetika etwas gemein. Seit 100 Jahren ist mit den Arbeiten von Meyer und Overton bekannt, dass die Wirkung der Anästhetika sehr gut mit ihrer Lipophilie korreliert¹⁴.

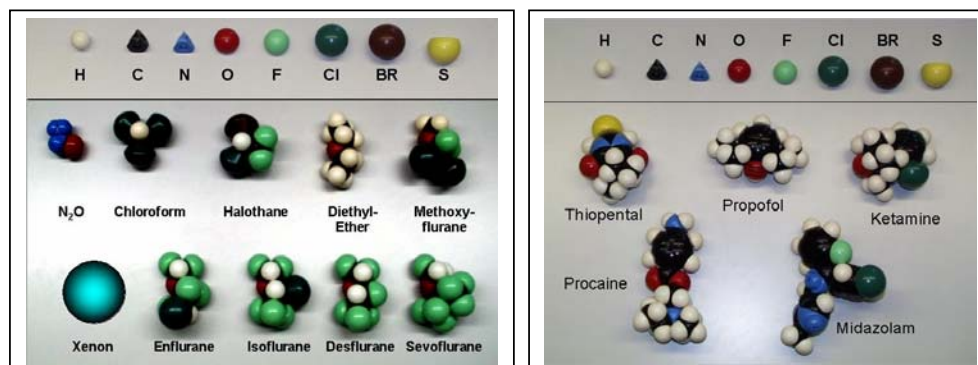


Abbildung 1: Kalottenmodelle von Inhalationsanästhetika (links) und intravenös applizierter Anästhetika (rechts). Anästhetika unterscheiden sich in ihrer physikalischen Größe und in ihren chemischen Eigenschaften, da sie unterschiedliche Atome und Atomgruppen (siehe unterschiedliche Farben) besitzen.

Diese Meyer-Overton Korrelation zeigt einen Zusammenhang zwischen einem Anästhetikum und seiner Wirkpotenz auf: Die wirksame Konzentration eines Anästhetikums in der Applikationsphase (Blut, Alveolarraum oder Elektrolyt in der Versuchskammer) ist umgekehrt

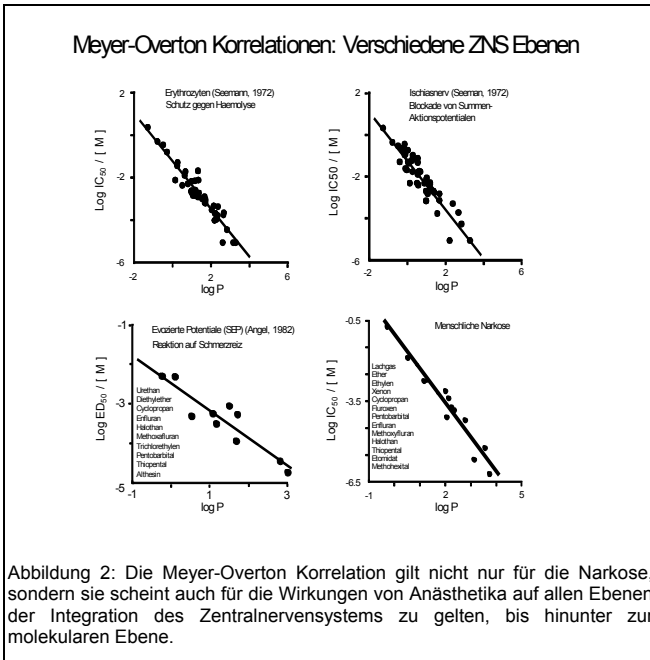


Abbildung 2: Die Meyer-Overton Korrelation gilt nicht nur für die Narkose, sondern sie scheint auch für die Wirkungen von Anästhetika auf allen Ebenen der Integration des Zentralnervensystems zu gelten, bis hinunter zur molekularen Ebene.

proportional seinem Verteilungskoeffizienten (Partitionskoeffizient) zwischen einer lipophilen Wirkphase und der wässrigen oder gasförmigen Applikationsphase. Die doppellogarithmisch aufgetragene Meyer-Overton Korrelation (Abbildung 2) zeigt eine lineare Abhängigkeit der anästhetischen Wirksamkeit von dem Verteilungskoeffizient des Anästhetikums. Anders ausgedrückt: Das Produkt aus der anästhetischen Wirkkonzentration in der Applikationsphase und dem Partitionskoeffizienten ist eine Konstante. Die Konstante ist die Konzentration des Anästhetikums in der Wirkphase, bei der es seine Wirkung erreicht und sich im chemischen Gleichgewicht zwischen der Wirkphase und der Applikationsphase befindet. Wegen ihrer

lipophilen Eigenschaften hat man sich diese Wirkphase auch als Membran vorgestellt. Diese Korrelation deutet aber nicht nur auf Membranen als einem entscheidenden molekularen Wirkort hin, sondern diese Wirkorte könnten sich auch in lipophilen Domänen von Proteinen befinden. Da lipophile Wechselwirkungen unspezifisch sind¹⁵, ist anzunehmen, dass Anästhetika an vielen verschiedenen Stellen wirken. Inzwischen ist gezeigt worden, dass die Meyer-Overton Korrelation nicht nur vielfach auf der molekularen Ebene, z.B. für Ionenkanäle gilt, sondern sich auf den verschiedenen Ebenen der Integration im Zentralnervensystem immer wieder als gültig erweist.

Theorie der Narkose von Meyer und Overton

Zelluläre Theorie: Meyer und Overton haben wie anfangs bereits schon erwähnt folgende Schlussfolgerungen aus der Existenz der Meyer-Overton Korrelationen gezogen: *“Die Wirkung wird an denjenigen Zellen am ersten und stärksten hervortreten müssen, in deren chemischem Bau jene fettähnlichen Stoffe vorwalten und wohl besonders wesentliche Träger der Zellfunktion sind: in erster Linie also an den Nervenzellen.“* In einer der ersten Anästhesiehypothesen hatten Bibra und Harless bereits 1847 postuliert, dass das Lecithin und Cholesterin aus Ganglienzellen auslaugen (ibid. S. 51). Statt von der Löslichkeit der Cholesterine, Lecithine etc. in gewissen Anästhetika auszugehen, haben Meyer und der Verfasser umgekehrt die Löslichkeit der indifferenten Narkotika in den cholesterin-lecithinartigen Verbindungen der Zelle zum Ausgangspunkt der Theorie gewählt und die Annahme gemacht, dass die Narkose eine Folge der (eben durch diese Aufnahme fremder Verbindungen veranlassten) Modifikation jenes physikalischen Zustandes der lecithin- und cholesterinartigen Verbindungen ist, der in der normalen Zelle herrscht. Dazu Overton wörtlich: *“Sehr wahrscheinlich ist auch, dass die*

indifferenten Narcotica in erster Linie ihre Wirkung auf die cholesterin- und lecithinartigen Bestandtheile der Zellen ausüben – aber nicht in der von Bibra und Harless angenommenen Weise, sondern der Art, dass sie den physikalischen Zustand, in dem diese Bestandtheile sich unter normalen Verhältnissen in der Zelle befinden, verändern, ohne aber das Austreten dieser Bestandtheile aus den Zellen zu veranlassen“ (ibid. S. 53).

Physikalische Theorie: Overton hatte schon früh die unspezifische Wirkung der Anästhetika charakterisiert: *“Da in vielen Fällen leicht gezeigt werden kann, dass ein chemischer Eingriff in diese Verbindungen (Lecithine etc.) durch die indifferenten Narcotica nicht stattfindet und es sich also wirklich bloss um eine Aenderung des physikalischen Zustandes der Lecithine etc. handeln kann, so wird in erster Linie die Menge der aufgenommenen fremden Verbindung (Narcoticum) für die Stärke der Wirkung massgebend sein, obgleich es keineswegs ausgeschlossen erscheint, dass der qualitativen Natur der Verbindung eine gewisse Bedeutung zukommt. Man kann auch darüber im Zweifel sein, ob es hauptsächlich auf die Zahl der Molecüle der Narcotica, welche von einer gegebenen Menge der Gehirn-Lipoide (so mögen die lecithin-cholesterinartigen Bestandtheile der Zellen der Kürze wegen bezeichnet werden) aufgenommen wird, oder mehr auf das Volumen des aufgenommenen Narcoticums ankommt. In beiden Fällen wird aber die Stärke des Narcoticums in erster Linie von dem Theilungscoefficienten des Narcoticums zwischen Wasser einerseits, den Gehirn Lipoiden andererseits abhängen. Diese Folgerung der Theorie ist dem Experiment zugänglich und hat sich sowohl in Meyer’s wie in meinen Versuchen in so ausgedehntem Maasse bestätigt, dass die Theorie einen sehr hohen Grad von Wahrscheinlichkeit erhält“ (ibid. S. 54).*

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

Denkanstöße für zukünftige Forschung

Anästhesie ein schlafähnlicher Zustand? Overton sagt sehr wenig darüber aus, wie es von

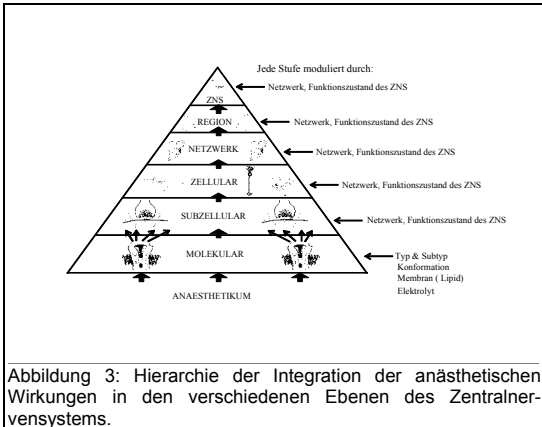


Abbildung 3: Hierarchie der Integration der anästhetischen Wirkungen in den verschiedenen Ebenen des Zentralnervensystems.

der zellulären Wirkung der Anästhetika zur Narkose im Gesamtorganismus kommt. Sehr viele Ebenen der Integration liegen zwischen diesen beiden Polen des Zentralnervensystems (Abbildung 3), die leider noch zum großen Teil unerforscht sind. In dieser Haltung ist Overton leider immer noch sehr modern. Aber einige Gedanken über die zelluläre Ebene hinausgehend äußert er doch, wenn er zum Beispiel sagt: *“Die Erscheinungen der künstlichen Narkose haben so grosse Aehnlichkeit mit denjenigen des natürlichen Schlafes, dass man ganz unwillkürlich zu der Frage gedrängt wird, ob nicht der natürliche Schlaf durch eine von dem Organismus*

selbst producirte, narcotisch wirkende Substanz verursacht sein dürfte“ (ibid., S144f) und weiter: *“...stellt der Schlaf gewissermassen nur eine Vorstufe der vollständigen Narkose dar, indem die meisten Reflexe noch erhalten sind“* (ibid. S. 180). Aber seine weiteren Versuche, Parallelen zum Schlaf zu ziehen, von dessen Mechanismen noch viel weniger bekannt war als heute, bringen ihn nicht weiter und er verlässt diesen Erklärungsversuch bald.

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

Speziesabhängige und gewebespezifische Wirkungen von Anästhetika: Obwohl Overton davon ausging, dass die Mechanismen der chirurgischen Narkose und die Mechanismen der narcotischen Wirkungen auf zellulärer Ebene die gleichen sind, hat er nicht übersehen, dass *“Bei dieser Gleichheit der zur Narkose erforderlichen Concentration des Aethers in dem Blutplasma der Säugethiere, Vögel, Amphibien, Insecten und Entomostraken muss noch einmal mit allem Nachdruck betont werden, dass dies nicht für alle Thierklassen gilt. Bei verschiedenen Gruppen der Würmer ist eine mindestens doppelt so hohe Concentration des*

Aethers zur Narkose erforderlich, bei einigen noch höhere Concentrationen. Bei den Protozoen und Pflanzen sind etwa 6mal höhere Concentrationen des Aethers zur Narkose erforderlich als bei den Kaulquappen“ (ibid. S. 91). Weiter sagt Overton dazu: *“Ebenso geht aus den Untersuchungen mit Gewissheit hervor, dass die Stärke der Narcotica in erster Linie durch ihre relativen Löslichkeiten in Wasser und den Gehirn-Lipoiden bestimmt wird, obgleich es zur Zeit nicht berechtigt wäre, den Satz auszusprechen, dass alle indifferenten Narcotica den gleichen Grad von Narkose provocieren, wenn sie sich in gleichen molekularen Concentrationen in den Gehirn-Lipoiden angesammelt haben“* (ibid. S176).

Overton spricht hier nicht so klar an, dass sich die Wirkmechanismen der chirurgischen Narkose und die anästhetischen Wirkmechanismen auf Körperreflexe oder auf Körperzellen doch unterscheiden können und dass die chirurgische Narkose aus einer ganzen Anzahl von Einzelwirkungen besteht (Abbildung 4). Overton stellte bereits für Substanzen, die wir heute zumeist den intravenösen Anästhetika zuordnen würden, fest: *“Die oft sehr verschiedene Intensität der Wirkungen der basischen Verbindungen bei näher verwandten Organismen oder bei solchen, die wenigstens zu demselben Typus gehören, ist nicht leicht zu erklären“* (ibid. S. 174) und *“...und man scheint zu der Annahme gezwungen zu sein, dass die Zellenproteine in histologisch und physiologisch einander entsprechenden Gewebelementen bei verschiedenen Thierarten etwas differieren“* (ibid.

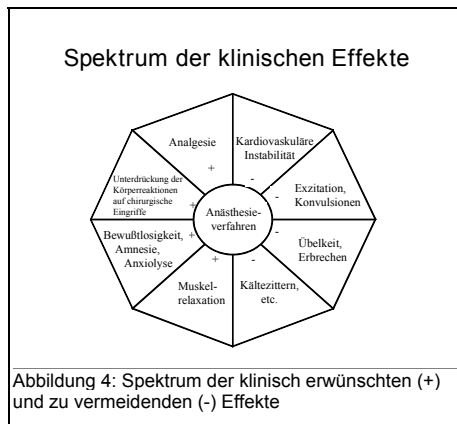


Abbildung 4: Spektrum der klinisch erwünschten (+) und zu vermeidenden (-) Effekte

S174f).

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

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

Was ist geblieben?

Meyer-Overton Korrelation: In dem Vorwort zu seinem Buch fasste Overton (1901, S. III) seine Ziele zusammen: *“Diese Beobachtungen und die dadurch angeregten Versuche haben es möglich gemacht, soweit zunächst die indifferenten Verbindungen in Betracht kommen, einmal diejenigen Eigenschaften einer Verbindung zu präzisieren, welche dieselbe überhaupt zu einem Narcoticum stempeln, dann auch die relative Stärke der einzelnen Narcotica aus gewissen physikalischen Eigenschaften derselben wenigstens annähernd vorauszusagen“*. Inzwischen ist die Gültigkeit der Meyer-Overton Korrelation nicht nur auf der molekularen Ebene für viele Ionenkanäle nachgewiesen worden sondern auch für viele vernetzte Prozesse.

Die Erklärungen zu den Wirkmechanismen der chirurgischen Narkose sind kaum noch aktuell, obwohl Overton wie an verschiedenen Beispielen gezeigt hier auch für uns heute noch gültige und verfolgbare Denkanstöße gegeben hat.

Erkenntnisse zu Wirkprinzipien: Gültig geblieben sind ebenfalls viele Beobachtungen zu Wirkungen von Anästhetika. Einige wurden in diesem Beitrag bereits angesprochen. Andere sind ebenfalls verblüffend aktuell. Kurz seien hier noch weitere Beispiele gebracht, die auch zeigen sollen, dass sich eine Lektüre des Buches von Overton auch heute noch sehr lohnt und dem modernen Forscher wertvolle Denkanstöße bringen kann. Beispielsweise erkannte Overton die Additivität von Anästhetika und nutzte diese aus, um die anästhetische Potenz schwer löslicher Substanzen zu bestimmen (ibid. S. 7). Er teilte die Anästhetika in zwei Klassen ein, die wir heute als Inhalationsanästhetika und Intravenöse Anästhetika unterscheiden (ibid. S. 10). Er beschrieb, dass die Wirkung eines Anästhetikums durch viele Faktoren moduliert wird, z.B. Natur der betreffenden Gehirnzellen (Tierspezies, Entwicklungsstadium der Gehirnzellen), Temperatur, Natur des Narkotikums, Menge (Konzentration) des Narkotikums (ibid. S. 12) und dass von zwei chemisch sehr nahe verwandten Verbindungen die eine vorwiegend narkotisch, die andere vorwiegend krampferregend wirken kann (ibid. S. 182).

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

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

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

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

Referenzen:

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