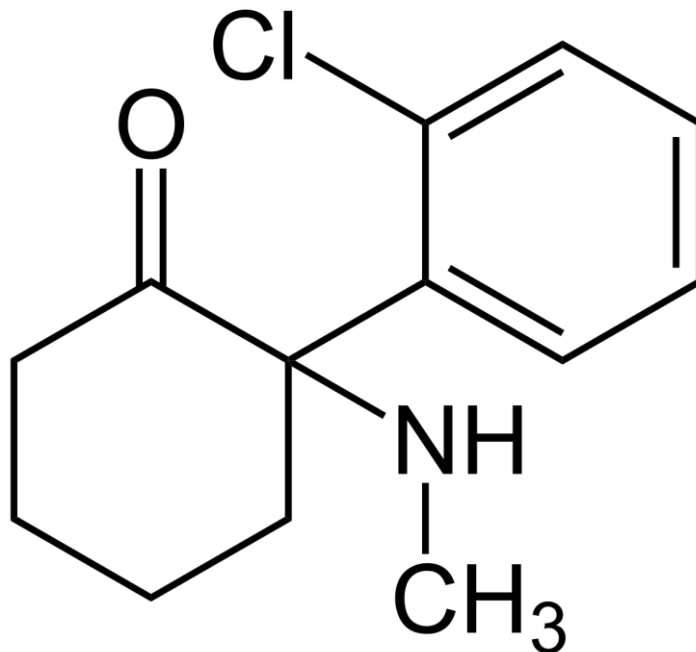


Nutzen der intraoperativen Ketamingabe für das postoperative Schmerzmanagement

Diplomarbeit zur diplomierten Expertin Anästhesiepflege NDS HF

Myriam Büchi
Bötzlingerstrasse 26
6467 Schattdorf



März 2019

Mentor: Sven von Niederhäusern
XUND Bildungszentrum Gesundheit Zentralschweiz

Klasse 17H A

Abstract

Ziele: Die Häufigkeit von anhaltenden, postoperativen Schmerzen nach einem abdominal chirurgischen Eingriff liegt bei 34 % (Masgoret et al., 2017). Das Wohlbefinden kann durch postoperative Schmerzen stark eingeschränkt werden. Anhaltende Schmerzen können zusätzlich zur Chronifizierung führen. Die Anwendung eines multimodalen Schmerzkonzepts ist daher eine wichtige Tätigkeit in der Anästhesie. Ein möglicher Bestandteil des perioperativen Schmerzmanagements kann die Verabreichung von Ketamin sein. Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, den Nutzen einer intraoperativen intravenösen Ketamingabe bei abdominal chirurgischen Eingriffen hinsichtlich der postoperativen Schmerzintensität und des Opiatverbrauchs literaturbasierend darzulegen. Zudem sollen der bestmögliche Anwendungszeitpunkt und die Dosierungsempfehlung der Ketaminverabreichung im Berufsalltag beschrieben werden, damit die grösste Effektivität erreicht wird und die geringsten Nebenwirkungen auftreten.

Methodik: Die Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken Pub Med, Cochrane Library und LIVIO sowie dem Bibnet. Aus den Recherchen konnten 4 Studien und 2 Reviews gewonnen werden, deren Ergebnisse miteinander verglichen wurden. Ausserdem wurden Informationen aus Fachzeitschriften und Fachbüchern miteinbezogen.

Ergebnisse: Die Studienlage, bezüglich Nutzen der intraoperativen intravenösen Ketamingabe, ist heterogen. Einige Studien befürworten den Nutzen und andere widerlegen diesen. Ein Grossteil der Studien und auch mehrere Reviews zeigen auf, dass die intraoperative intravenöse Ketamingabe eine effektive Ergänzung zur Schmerztherapie bei abdominal chirurgischen Eingriffen sein kann, wenn kein Periduralkatheter (PDK) verwendet werden kann. Es wurde ersichtlich, dass die Ketamingabe die postoperative Schmerzintensität und den Opiatverbrauch verringert. Zur optimalen Dosierung werden verschiedene Aussagen gemacht. Die Dosen variieren zwischen 0.15 und 0.5 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht (mg/kg KG). Die Literatur beschreibt verschiedene Herangehensweisen. In einigen Literaturen wird nur vor Hautschnitt ein Bolus verabreicht und in anderen zusätzlich während der ganzen Operation eine kontinuierliche Infusion. Die Literatur zeigt, dass eine subanästhetische Dosierung verabreicht werden und die Anwendung vor dem Hautschnitt stattfinden soll.

Schlussfolgerungen: Der Nutzen der intraoperativen intravenösen Ketamingabe bei abdominal chirurgischen Eingriffen wird durch die meiste Literatur bestätigt. Es konnte aufgezeigt werden, dass die postoperative Schmerzintensität, wie auch der Opiatverbrauch, durch die Ketamingabe reduziert werden kann.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	Hinführung zum Thema	4
1.2	Fragestellung.....	5
1.3	Zielsetzung	5
1.4	Eingrenzung	5
1.5	Methodik.....	5
2	Physiologie der Schmerzentstehung	6
2.1	Periphere Mechanismen.....	6
2.2	Zentrale Mechanismen	7
3	Ketamin	10
3.1	Wirkmechanismen und Pharmakodynamik.....	10
3.2	Pharmakokinetik.....	11
3.3	Nebenwirkungen und Risiken	12
4	Klinische Anwendung von Ketamin.....	12
4.1	Anwendung zur Schmerztherapie.....	13
4.2	Intraoperative intravenöse Ketamingabe	14
5	Diskussion	19
6	Schlussfolgerung	23
7	Reflexion	24
8	Danksagung	26
9	Literaturverzeichnis	27
10	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	29
11	Abkürzungsverzeichnis.....	29
12	Anhang.....	30

1 Einleitung

1.1 Hinführung zum Thema

In meinem Arbeitsalltag als Expertin Anästhesiepflege in Ausbildung ist das perioperative Schmerzmanagement von grosser Bedeutung und eine unserer Kernkompetenzen. Mir persönlich ist es ein Anliegen, den Patienten und Patientinnen die postoperative Phase möglichst angenehm zu gestalten und dabei die bestmögliche Schmerzsituation zu erzielen.

Während einer Laparotomie bei einem Patienten ohne PDK wurde ich von dem zuständigen Anästhesearzt aufgefordert, dem Patient Ketamin in einer Kurzinfusion zu verabreichen.

Dies mit der Begründung, dass der Patient davon postoperativ bezüglich Schmerzen profitieren würde. Die analgetische Wirkung von Ketamin war mir aus dem Unterricht in der Schule bekannt. Ich wusste aber auch, dass Ketamin unerwünschte Nebenwirkungen wie Halluzinationen und Alpträume verursachen kann. Der Ansatz für das perioperative Schmerzmanagement erschien mir angemessen. Nach Abwägung der Kontraindikationen bin ich der Aufforderung nachgekommen und habe dem Patienten Ketamin als Kurzinfusion verabreicht. Nach der Anästhesieausleitung wirkte der Patient auf mich etwas schläfrig, aber ansonsten zufrieden und schmerzfrei. Etwas später habe ich den Patienten im Aufwachraum (AWR) besucht und er äusserte, dass es ihm gut gehe und er keine Schmerzen verspüre. Ich habe dies auf die Wirkung des Ketamins rückgeschlossen.

Einige Tage später arbeitete ich mit einem anderen Anästhesearzt zusammen. Während einem weiteren abdominal chirurgischen Eingriff in Allgemeinanästhesie ohne PDK besprach ich mit ihm unsere Strategie bezüglich des perioperativen Schmerzmanagements. Dabei schlug ich die Ketamingabe vor. Ich musste feststellen, dass er dies nicht befürwortete und der Meinung war, dass dies doch gar nichts bringe. In mir kamen durch diese beiden Situationen nachfolgende Fragen auf: «Wirkt Ketamin effizient als Co-Analgetikum im Hinblick auf das perioperative Schmerzmanagement? Ist eine Gabe überhaupt sinnvoll und hat sie einen Nutzen für die Patienten und Patientinnen oder geben wir dies unnötig? » Zudem habe ich mich noch gefragt: « Wie viel Milligramm Ketamin sind überhaupt notwendig und gerechtfertigt und welche Nebenwirkungen hat die Gabe? »

Diese offenen Fragen haben mich motiviert diesen Themen auf den Grund zu gehen. Ich möchte mein Wissen bezüglich der Effektivität der intraoperativen Ketamingabe auf das postoperative Schmerzmanagement erweitern. Zusätzlich möchte ich herausfinden, welchen Nutzen die intraoperative Gabe von Ketamin auf das postoperative Schmerzmanagement hat. Dies, damit ich in Zukunft meine Meinung, basierend auf dem Wissen aus Studien zu diesem Thema, vertreten und mir auf meine oben gestellten Fragen eine Antwort geben kann.

1.2 Fragestellung

Welchen Nutzen hat die intraoperative intravenöse Ketamingabe, hinsichtlich des postoperativen Opiatverbrauchs und der Schmerzintensität, bei abdominal chirurgischen Eingriffen in Allgemeinanästhesie?

1.3 Zielsetzung

Mit dieser Diplomarbeit wird der Nutzen einer intraoperative intravenösen Ketamingabe hinsichtlich des postoperativen Opiatverbrauchs und der Schmerzintensität literaturbasierend dargelegt.

Zudem wird der bestmögliche Anwendungszeitpunkt und eine Dosierungsempfehlung der Ketaminverabreichung im Berufsalltag beschrieben, damit die grösste Effektivität erreicht wird und die geringsten Nebenwirkungen auftreten.

1.4 Eingrenzung

Der Fokus der Diplomarbeit liegt auf dem Einsatz von Ketamin bei einem abdominal chirurgischen Eingriff in Allgemeinanästhesie. Es werden Eingriffe berücksichtigt, bei welchen eine Anwendung eines Schmerzkatheters nicht möglich war oder von den Patienten und Patientinnen abgelehnt wurde. Die Diplomarbeit beschränkt sich auf die intraoperative und intravenöse Gabe. Ausserdem bezieht sich die Diplomarbeit auf erwachsene Patienten und Patientinnen, welche in die American Society of Anesthesiologists Klassifikation (ASA-Klassifikation) 1 bis 3 eingeteilt wurden. In dieser Diplomarbeit wird kurz auf die Physiologie der Schmerzleitung, mit Fokus auf die zentralen Mechanismen, eingegangen. Dies, um die Ketaminwirkung besser darzustellen.

1.5 Methodik

Die Diplomarbeit ist eine Theoriearbeit und die Methodik stützt sich auf eine Literaturrecherche. Diese erfolgte in den Datenbanken PubMed, Cochrane Library und LIVIO sowie dem Bibnet. Aus den Recherchen konnten mehrere Studien und Reviews gewonnen werden, deren Ergebnisse miteinander verglichen wurden. Zudem werden Informationen aus Fachzeitschriften und Fachbüchern miteinbezogen.

2 Physiologie der Schmerzentstehung

Schmerz ist eine subjektive Empfindung und kann nicht gemessen werden. Das Erleben von Schmerz ist individuell und wird durch Faktoren beeinflusst. Die Physiologie der Schmerzentstehung ist jedoch bei jedem Menschen gleich und wird in diesem Kapitel erläutert (Carr & Mann, 2014).

2.1 Periphere Mechanismen

Damit Schmerzen wahrgenommen werden können, müssen sie aufgenommen, weitergeleitet und im Gehirn verarbeitet werden. Dieser Vorgang wird als Nozizeption bezeichnet. Für die Aufnahme eines schmerzhaften Reizes sind die sogenannten Nozizeptoren zuständig. Sie sind als freie Nervenendigungen in der Haut, Muskulatur, Gelenken, Organen, Peritoneum und Faszien lokalisiert. Es werden drei Rezeptortypen unterschieden. Es gibt Mechanosensoren, Thermosensoren und polymodale Rezeptoren (Larsen, 2013).

Nozizeptoren haben eine hohe Reizschwelle. Ihre Aktivierung benötigt Kräfte, welche bedrohlich für das Gewebe sind. Ohne Einwirkung von Noxen sind Nozizeptoren nicht aktiv, das heißt, sie generieren keine Aktionspotentiale. Durch eine Gewebsschädigung werden die Nozizeptoren aktiviert (Mense, 2004). Dann sind sie in der Lage den schmerzhaften Reiz in einen elektrischen Impuls umzuwandeln und ihn als Aktionspotential weiterzuleiten (Sittl, 2010). Durch die Aktivierung der Nozizeptoren kommt es lokal zu entzündlichen Zell- und Gewebereaktionen. Es werden algetische Substanzen freigesetzt. Dazu gehören Bradykinin, Serotonin, Prostaglandine, Histamin und Leukotrien (Larsen, 2013). Werden diese Substanzen freigesetzt, kommt es zu einer peripheren Sensibilisierung. Ein solch sensibilisierter Nozizeptor hat eine herabgesetzte Ansprechschwelle, wodurch er schneller erregbar ist. Durch die erhöhte Empfindlichkeit reagiert er nun auf schwache, nicht noxische Reize (Mense, 2004). Durch die oben genannten Substanzen werden weitere, schlafende Nozizeptoren aktiviert (Larsen, 2013), was zu einem erheblich verstärkten Signaleingang führt (Schaible, 2007). Diese Prozesse verursachen eine schmerzempfindlichere Umgebung der Gewebsschädigung. Das gesteigerte Empfinden von Schmerzreizen am Ort des geschädigten Gewebes wird primäre Hyperalgesie genannt (Sittl, 2010).

Die afferenten Fasern der Nozizeptoren führen zu zwei Arten von Nervenfasern, den A-delta-Fasern (A- δ -Fasern) und C-Fasern. A- δ -Fasern sind myelinisiert und leiten den Impuls schnell weiter. C-Fasern leiten Impulse langsamer, da sie nicht myelinisiert sind (Carr & Mann, 2014).

2.2 Zentrale Mechanismen

Die afferenten Impulse der Nozizeptoren aus der Peripherie enden im Hinterhorn der grauen Substanz des Rückenmarks (Bernatzky & Likar, 2009). Hier findet nun die synaptische Übertragung statt (Messlinger, 2002). Zusätzlich gibt es eine Verschaltung zu motorischen und vegetativen Efferenzen. Dies führt zu Fluchreflexen und Aktivierung des Sympathikus (Bernatzky & Likar, 2009). Die ankommenden Nervenfasern enden an unterschiedlichen Neuronen. Man unterscheidet nozizeptorspezifische Neuronen (NS-Neurone) und Wide-dynamic-range-Neuronen (WDR-Neurone). Die NS Neuronen werden von A- δ - und C-Fasern erreicht und die WDR Neuronen zusätzlich noch von anderen Mechanosensoren der Haut (Sittl, 2010). Die NS-Neuronen reagieren also ausschliesslich auf Schmerzreize. Die WDR-Neuronen hingegen werden zusätzlich durch andere, nichtnozizeptive, Rezeptoren angetrieben. Das heisst, sie reagieren auch auf Berührungen (Mense, 2004).

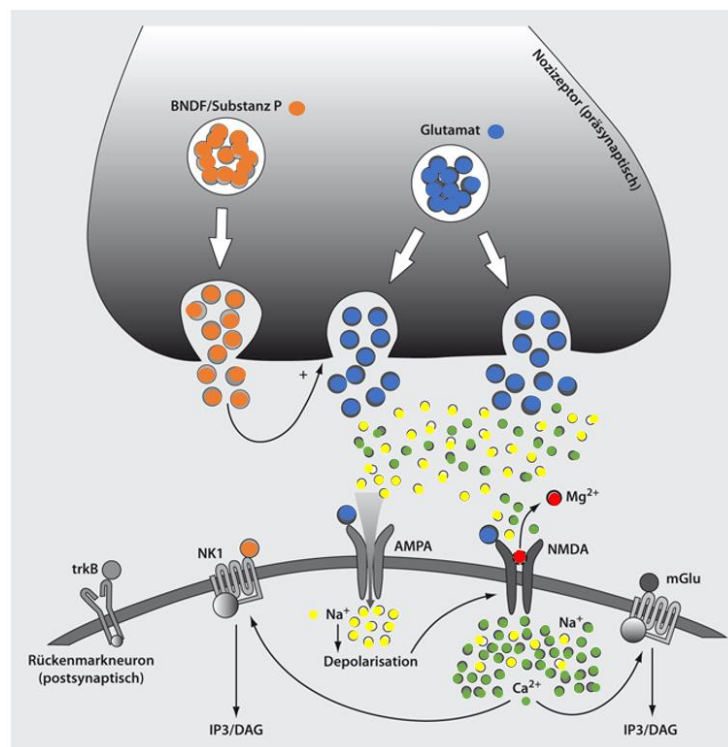


Abbildung 1 Synaptische Übertragung im Rückenmark (Magerl & Treede, 2011, S. 45).

Abbildung (Abb.) 1 zeigt die synaptische Übertragung im Rückenmark von der afferenten Nervenfasern auf das Hinterhornneuron. Das ankommende Aktionspotential führt bei den NS- und WDR-Neuronen präsynaptisch zur Ausschüttung verschiedener Neurotransmitter in den synaptischen Spalt. Dazu gehören Substanz P, Glutamat und Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP). Diese Substanzen binden postsynaptisch an spezifische Rezeptoren. Substanz P (in Abb. 1 orange gefärbt) bindet an den Neurokinin-1-Rezeptor (NK1-Rezeptor). Glutamat (in Abb. 1 blau gefärbt) bindet an zwei Rezeptoren, den α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionsäure-Rezeptor (AMPA-Rezeptor) und den N-Methyl-D-Asparat-Rezeptor

(NMDA-Rezeptor) (Bernatzky & Likar, 2009). Der AMPA-Rezeptor hat einen Ionenkanal, welcher für Natrium durchlässig ist (in der Grafik gelb gefärbt). Der NMDA-Rezeptor hat einen etwas grösseren Durchmesser, so dass bei einer Öffnung dessen auch Kalzium einströmen kann (in Abb. 1 grün gefärbt) (Magerl & Treede, 2011). Ein niedrigfrequenter Impulseinstrom der afferenten Nervenfasern führt präsynaptisch zur Freisetzung von Glutamat. Dieses bindet, wie oben erwähnt, an den AMPA- und den NMDA-Rezeptor (Mense, 2004). Das in den synaptischen Spalt freigesetzte Glutamat führt darin zu einem ausgeprägten Kalziumanstieg (Bernatzky & Likar, 2009). Die Besetzung der Rezeptoren durch Glutamat führt zur Öffnung der Ionenkanäle mit einem Natrium- und Kalziumeinstrom. Dadurch kommt es zur Depolarisation des postsynaptischen Neurons und der Impuls wird weiter zum Gehirn geleitet (Weninger, 2002).

Die meisten der NMDA-Rezeptoren können beim ersten Eintreffen von Glutamat nicht aktiviert werden. Ihre Ionenkanäle sind im Innern durch Magnesium blockiert (in Abb. 1 rot eingefärbt). Durch diese sogenannte Magnesiumblockade wird der Übertritt von Kalzium und Natrium verhindert (Magerl & Treede, 2011). Aufgrund der Blockade des NMDA-Rezeptors, kann also nur der AMPA-Rezeptor aktiviert werden. Das einströmende Natrium führt zu einer kurzen Depolarisation des postsynaptischen Neurons. Danach geht dieses wieder in den alten Stand der Erregbarkeit zurück. Ein hochfrequenter Impulseinstrom führt zusätzlich zur Freisetzung von Substanz P und CGRP (Mense, 2004). Sie dienen als Co-Transmitter und bewirken postsynaptisch, durch Bindung an ihre spezifischen Rezeptoren, auch eine Depolarisation. Substanz P steigert ausserdem die Glutamatfreisetzung. Die Depolarisation der NK1- und AMPA-Rezeptoren führen nun zur Aktivierung der NMDA-Rezeptoren. Die Magnesiumblockade wird sukzessive durch deren Depolarisationen aufgehoben. Je länger die Aktivierung andauert, desto mehr NMDA-Rezeptoren werden für die Übertragung verfügbar (Magerl & Treede, 2011). Nun wird durch die Bindung von Glutamat der Kalziumkanal des NMDA-Rezeptors geöffnet und es gibt eine zusätzliche Depolarisation (Mense, 2004). Durch die nun auch zur Verfügung stehenden NMDA-Rezeptoren und die neu gebildeten NK1-Rezeptoren, werden die Schmerzinformationen vermehrt übertragen. Es kommt zu vermehrten und längeren Depolarisationen. Die gesteigerte Effizienz der synaptischen Übertragung führt postsynaptisch zu einer Summation von Signalen. Dadurch werden Schmerzinformationen verstärkt weitergeleitet. Dies wird als Wind-up bezeichnet (Magerl & Treede, 2011). Das Wind-up-Phänomen führt im Gehirn zu einer gesteigerten Schmerzempfindung (Carr & Mann, 2014).

Wird der Schmerzreiz nicht ausreichend unterdrückt, hält der nozizeptive Impulseinstrom an. Es kommt zur zentralen Sensibilisierung. Die fehlende Unterdrückung führt zu einer erhöhten präsynaptischen Ausschüttung von Substanz P. Dies hat postsynaptisch eine vermehrte int-

razelluläre Freisetzung von Kalzium aus den Speichern zur Folge. Die vermehrte Freisetzung von Kalzium bewirkt eine Neusynthese von NK1-Rezeptoren. Die Zahl der Rezeptoren auf der Oberfläche der Hinterhornneuronen nimmt zu (Weninger, 2002). Durch die Öffnung der NMDA-Kanäle wird die Reizschwelle der postsynaptischen Neuronen herabgesetzt. Sie werden sensibler und haben eine erhöhte Erregbarkeit (Mense, 2004). Dadurch können am NS- und WDR-Neuron erheblich leichter Aktionspotentiale ausgelöst werden. Folge davon ist, dass nichtnozizeptive Nervenfasern, die bis anhin keine Verbindung mit dem WDR-Neuron hatten, Anschluss an das nozizeptive System erlangen. Leichte Berührungen werden nun als schmerzhaft empfunden. Dies wird als Allodynie bezeichnet (Maag, Stengel & Baron, 2006). Durch die gesenkte Empfindlichkeit der Hinterhornneuronen, wird nun der gesunde Bereich um die Gewebsschädigung in der Peripherie empfindlicher. Diese verstärkte Schmerzempfindung in der Umgebung der Gewebsschädigung wird als sekundäre Hyperalgesie bezeichnet. Kleine Traumata oder Berührungen in der Umgebung des geschädigten Gebietes können nun einen Schmerzreiz auslösen (Sittl, 2010).

Nicht alle postsynaptischen Hinterhornneurone haben AMPA-Rezeptoren mit einem Natriumkanal. Sie sind nur mit NMDA-Kanälen ausgestattet, welche für ihre Aktivierung hochfrequente Impulse benötigen. Dies bedeutet, dass diese Neuronen im Normalfall nicht aktiviert werden können. Sie sind sogenannte stumme Synapsen. Wenn es zu einem hochfrequenten oder langanhaltenden, nozizeptiven Impulseinstrom kommt, können diese stummen Synapsen geöffnet werden. Es kommt zu einer Neusynthese von AMPA-Kanälen. Dadurch können anschliessend diese Neuronen zusätzlich erregt werden. Dies ist ein zusätzlicher Aspekt der zentralen Sensibilisierung (Mense, 2004). Die zentrale Sensibilisierung besteht normalerweise solange, bis der Impulseinstrom am Rückenmark endet. Es kann aber sein, dass die zentrale Sensibilisierung bestehen bleibt, wenn der Impulseinstrom aufhört. Diese andauernde, zentrale Sensibilisierung kann durch neuronale Prozesse entstehen. Sie wird Langzeitpotenzierung (LTP) genannt. Dabei besteht eine dauerhaft erhöhte Effizienz der synaptischen Übertragung, welche solange bestehen bleibt, bis es zu einer Depotenzierung kommt (Schaible, 2007).

Nach dem Rückenmark wird die nozizeptive Information in Form von Aktionspotentialen über den Vorderseitenstrang bis zu Neuronen im Gehirn weitergeführt. Die Aktionspotentiale werden in verschiedene Hirnzentren wie Stammhirn, Zwischenhirn und Grosshirn weitergeleitet. Erst im Grosshirn wird der Schmerz bewusst und als Schmerz wahrgenommen. Zusätzlich kommt es im limbischen System zu einer emotionalen Bewertung (Bernatzky & Likar, 2009). Im Gross- und Stammhirn, im Rückenmark und in der Peripherie findet die körpereigene Schmerzhemmung statt, auch Modulation genannt. Auf Rückenmarksebene gibt es hem-

mende Überträgerstoffe. Dazu gehören die Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und das Glycin (Sittl, 2010). Sie hemmen präsynaptisch die Freisetzung von Glutamat und Substanz P (Weninger, 2002).

Regelmässige Entzündungen, Traumas oder operative Eingriffe führen zu peripheren und oft auch zentralen Sensibilisierungen. Folge einer zentralen Sensibilisierung kann die Bildung eines Schmerzgedächtnisses sein. Dies bedeutet, dass schwach schmerzhaft oder gar nicht schmerzhaft Reize, wie zum Beispiel eine Berührung, bereits eine starke Erregung hervorrufen. Die betroffene Person wird schmerzempfindlicher. Diese Überempfindlichkeit kann auch nach Beseitigung der Schmerzursache noch anhalten und zur Chronifizierung der Schmerzen führen (Bernatzky & Likar, 2009).

3 Ketamin

Ketamin ist ein Anästhetikum, welches chemisch den Halluzinogenen ähnelt. Es besteht aus den zwei Isomeren S-(+)- und R-(-)- Ketamin. Sie liegen im Verhältnis 1:1 vor. Der S-Anteil ist stärker analgetisch und hat weniger Nebenwirkungen als der R-Anteil. Das Präparat Esketamin hingegen besteht aus zwei Anteilen von S-(+)-Ketamin (Larsen, 2013). Im nachfolgenden Kapitel werden die Wirkmechanismen, Pharmakodynamik und -kinetik sowie Nebenwirkungen erläutert.

3.1 Wirkmechanismen und Pharmakodynamik

Ketamin weist unterschiedliche Effekte und Wirkmechanismen auf. Dosisabhängig besitzt es eine analgetische und eine hypnotische Wirkung. Hauptwirkmechanismus ist die nicht kompetitive Hemmung des NMDA-Rezeptors. Ketamin bindet an die Phenyklidin-Bindungsstelle und verschliesst dadurch die Kanalöffnung. Ankommendes Glutamat kann nun nicht mehr an den Rezeptor anbinden. Der davon abhängige Calcium- und Natriumeinstrom wird zeit-, konzentrations- und stimulationsabhängig gehemmt (Halbeck, Dumps & Bolkenius, 2018). Durch diesen Wirkmechanismus hat Ketamin einen stark analgetischen Effekt (Reuber, 2017). Das Schmerzempfinden wird aufgehoben. Die sensorische Wahrnehmung wird gedämpft, bleibt aber erhalten (Halbeck et al., 2018). Das Wind-up-Phänomen, die zentrale Sensibilisierung mit sekundärer Hyperalgesie und das Schmerzgedächtnis sind Prozesse, bei denen die NMDA-Rezeptoren involviert sind. All diese Prozesse können zur Chronifizierung von Schmerzen beitragen (Kress, 1997). Eine zentrale Sensibilisierung und die damit verbundenen Prozesse können durch die Gabe eines NMDA-Rezeptorantagonisten wie Ketamin unterdrückt und auch rückgängig gemacht werden (Schaible, 2007). Ketamin kann seinen hemmenden Effekt nur am bereits aktivierten und somit geöffneten NMDA-Rezeptorkanal ausüben. Je höher die Intensität der eintreffenden Reize, desto stärker analgetisch wirkt Ketamin. Der Antagonismus am NMDA-Rezeptor ist als Hauptmechanismus verantwortlich für die

Analgesie, aber auch Anästhesie, Amnesie und psychomimetische Wirkung. Ketamin wirkt auf weitere Neurotransmittersysteme und Ionenkanäle, die zur Analgesie und Anästhesie beitragen (Kress, 1997). Hierzu zählen die AMPA-Rezeptoren sowie die mü- und kappa-Opioidrezeptoren. Ketamin hat auch einen lokalanästhetischen Effekt durch die Blockade der Natrium- und Kaliumkanäle am Rückenmark und in den peripheren Nerven (Himmelseher & Wilhelm, 2012).

Weiter ruft Ketamin eine Dissoziation zwischen thalamoneokortikalem und limbischem System hervor (Larsen, 2013). Die thalamoneokortikalen Bahnen werden gehemmt und das limbische System stimuliert (Himmelseher & Wilhelm, 2012). Sinnesreize werden unverändert weitergeleitet, jedoch im Gehirn nicht mehr richtig verarbeitet. Dadurch erzeugt es eine sogenannte dissoziative Anästhesie (Larsen, 2013). Bei einer wachen Person bewirkt dies einen kataleptischen Zustand, indem die Person von der Umgebung abgekoppelt erscheint, ohne dass ein richtiger Schlafzustand eintritt (Reuber, 2017). Die Funktion des Hirnstamms und die damit verbundenen Schutzreflexe und Spontanatmung werden gedämpft, bleiben aber in subanästhetischen Dosierungen erhalten (Himmelseher & Wilhelm, 2012). Die Person hat die Augen weit geöffnet und scheint zu fixieren. Dieser Zustand geht mit einer Amnesie einher (Larsen, 2013). Durch den psychotropen Effekt kommt es zu Veränderungen der visuellen, akustischen und somatosensorischen Wahrnehmung (Halbeck et al., 2018).

Ketamin wirkt an nikotinergen und muskarinergen Acetylcholinrezeptoren. Es hemmt dabei die cholinerge Übertragung (Himmelseher & Wilhelm, 2012). Die anticholinerge Wirkung könnte die Amnesie, den Bewusstseinsverlust und die Sympathikusstimulation mit Begleiteffekten wie Bronchospasmus und Mydriasis erklären (Kress, 1997). Durch die Sympathikusstimulation wirkt Ketamin auch kardiovaskulär stimulierend (Larsen, 2013). Ketamin hemmt ausserdem die Wiederaufnahme von Noradrenalin an den synaptischen Endplatten. Dadurch kommt es zu einer verlängerten Wirkung von Noradrenalin an der Synapse und vermehrtem Übertritt in den Blutkreislauf (Kress, 1997). Dies bewirkt einen verstärkten Katecholamineffekt mit Steigerung des Blutdrucks (BD), der Herzfrequenz (HF) und des Herzzeitvolumens (HZV) (Halbeck et al., 2018).

3.2 Pharmakokinetik

Ketamin kann intravenös (i.v.), intramuskulär (i.m.), oral, nasal, rektal oder epidural verabreicht werden. Ketamin gibt es als 1 % und 5 % Lösung (Reuber, 2017). I.v. verabreicht hat Ketamin eine Bioverfügbarkeit von 93 %. Nach i.v. Gabe ist der maximale Plasmaspiegel in 30 bis 90 Sekunden erreicht (Halbeck et al., 2018). Ketamin hat eine geringe Proteinbindung, dafür eine hohe Lipidlöslichkeit. Dies hat einen schnellen Transfer ins Gehirn zur Folge. I.v. verabreicht hat es eine Wirkungsdauer von 5 bis 15 Minuten (Reuber, 2017). Die Verteilungshalbwertszeit beträgt 10 bis 15 Minuten. Wiederholte Injektionen und die Kombination

mit Benzodiazepinen, Neuroleptika und anderen Sedativa verlängern die Wirkdauer (Larsen, 2013). Ketamin wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. 90 % wird zu aktiven Metaboliten Nor- und Dehydronorketamin umgewandelt. Diese haben etwa ein Drittel der Wirkstärke von Ketamin, was die länger dauernde Analgesie erklären könnte. Sie werden anschliessend über die Nieren und den Stuhlgang ausgeschieden. 4 % werden unverändert renal ausgeschieden (Reuber, 2017). Die Eliminationshalbwertszeit beträgt je nach Literatur 2 bis 4 Stunden. (Reuber, 2017; Larsen, 2013).

3.3 Nebenwirkungen und Risiken

Bei wachen Personen können durch die Gabe von Ketamin Alpträume, optische Halluzinationen, Seh- und Denkstörungen auftreten, welche als furchterregend und bedrohlich erlebt werden. Daher ist die Kombination mit einem Benzodiazepin sinnvoll (Larsen, 2013).

BD und HF nehmen zu. Dadurch steigt auch das HZV. Folge der Tachykardie und der erhöhten Druck-Volumen-Arbeit des Herzens ist ein erhöhter, myokardialer Sauerstoffverbrauch. Diese Nebenwirkungen können durch die Anästhetika einer Allgemeinanästhesie oder einer rückenmarksnahen Regionalanästhesie gedämpft oder gar verhindert werden (Larsen, 2013). Sind die Reserven des Sympathikus ausgeschöpft, hat Ketamin eine negativ inotrope Wirkung und somit einen kardiodepressiven Effekt (Halbeck et al., 2018). Bei einer wachen Person kommt es meist zum Anstieg der Atemfrequenz. Durch die gesteigerte Sekretion der Speichel- und Bronchialdrüsen kann es zur Hypersalivation kommen. Trotz meist erhaltener Schutzreflexe ist zu beachten, dass eine Aspiration bei einer nichtintubierten Person möglich ist. Je nach Höhe der Dosis kann Ketamin zur Atemdepression mit nicht ausreichenden Schutzreflexen führen (Larsen, 2013). Die Atemdepression hat eine hypoventilatorische Hyperkapnie zur Folge. Diese bewirkt im Gehirn eine Vasodilatation und eine intrazerebrale Druckerhöhung (Halbeck et al., 2018). Durch den gesteigerten Muskeltonus kann es zu unwillkürlichen Bewegungen, Grimassieren und Vokalisationen kommen. Auch kann gelegentlich eine Starre des Körpers mit Kieferklemme auftreten. Eine solche Wirkung kann mit Muskelrelaxanzien oder Inhalationsanästhetika durchbrochen werden (Larsen, 2013).

4 Klinische Anwendung von Ketamin

Ketamin kann als Monoanästhetikum zur Analgosedierung für kleinere chirurgische Eingriffe verwendet werden. Zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie sollte Ketamin in Kombination mit einem anderen Hypnotikum angewendet werden (Larsen, 2013). Ketamin kann weiter zur Supplementierung von Regionalanästhesien und bei einem therapieresistenten Status asthmaticus angewendet werden (Reuber, 2017). Präklinisch wird es zur Analgesie in der Notfallmedizin angewandt (Larsen, 2013).

Grundsätzlich soll Ketamin nicht verwendet werden, wenn ein Anstieg der HF, des BD oder des intrakraniellen Drucks vermieden werden muss. Dementsprechend ist es bei koronarer Herzkrankheit, Hypertonie, manifestierter Herzinsuffizienz, Aorten- und Mitralstenose, Hirnblutungen oder Aneurysma kontraindiziert. Weiter ist die Indikation bei Präeklampsie und Eklampsie, Uterusruptur oder Nabelschnurvorfal, Hyperthyreose, psychiatrischen Erkrankungen und Epilepsie nicht gegeben (Reuber, 2017; Larsen, 2013; Halbeck et al., 2018).

4.1 Anwendung zur Schmerztherapie

Aufgrund des analgetischen Wirkmechanismus, liegt es nahe, Ketamin als Komponente einer multimodalen Schmerztherapie einzusetzen (Himmelseher & Wilhelm, 2012). Zur postoperativen Schmerzlinderung werden Opiate meist aufgrund ihres guten analgetischen Effekts verwendet. In hohen Dosen können diese zu Hyperalgesie, unerwünschten Nebenwirkungen wie Sedation, respiratorische Insuffizienz, Hypotonie, Nausea oder auch Toleranz führen (Kaur, Saroa & Aggarwal, 2015). Die Häufigkeit von persistierenden, postoperativen Schmerzen nach einem abdominalen Eingriff liegt bei 34 %. Die Hauptkomponente von persistierenden postoperativen Schmerzen ist die zentrale Sensibilisierung mit sekundärer Hyperalgesie. Sie verändert die Intensität der Wahrnehmung unmittelbarer postoperativer Schmerzen und kann zur Chronifizierung führen (Masgoret et al., 2017). Durch den NMDA-Rezeptor-Antagonist Ketamin kann die zentrale Sensibilisierung mit Hyperalgesie und die Opiattoleranz verhindert werden (Kaur, Saroa & Aggarwal, 2015). Daher kann Ketamin als Adjuvans zur intra- und postoperativen Schmerztherapie angewandt werden (Meyer-Friessem & Pogatzki-Zahn, 2018).

Ketamin scheint einen positiven Effekt auf die postoperative Schmerzintensität und den Opiatbedarf zu haben (Meyer-Friessem & Pogatzki-Zahn, 2018). Es gibt Evidenz, einschliesslich einer Cochrane Review, dass eine intraoperative Ketamingabe den Analgetikabedarf reduzieren und die Analgesiequalität verbessern kann (Himmelseher & Wilhelm, 2012). Meist wird wegen befürchteter Halluzinationen von einer Anwendung aber abgesehen (Kirsch, Ries Gisler & Ruppen, 2017). Die Untersuchungen bezüglich Dosis, Applikationsweg und Applikationsdauer sind heterogen (Brack & Schäfer, 2009). Die notwendige Dosierung ist unklar. Eine hohe Dosis (high-dose) an Ketamin verursacht eine Anästhesie, eine subanästhetische geringere Dosis (low-dose) hingegen ist ein potentes Analgetikum (Garcia-Navia, Lopez, Egea-Guerrero, Arenas & Gutiérrez, 2016). Low-dose Ketamin bietet eine angepasste Grundlage für die Reduktion des postoperativen Opiatverbrauchs, darin sind sich die meisten Autoren und Autorinnen einig (Meyer-Friessem & Pogatzki-Zahn, 2018). Low-dose Ketamin ist definiert als ein i.v. Bolus kleiner als 1 mg/kg KG. Wird Ketamin als kontinuierliche i.v. Infusion verabreicht, wird low-dose bei einer Rate von unter 20 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht ($\mu\text{g}/\text{kg KG}$) pro Minute definiert (Kaur et al., 2015).

4.2 Intraoperative intravenöse Ketamingabe

Für die vorliegende Arbeit wurden 4 Studien ausgewählt. In der untenstehenden Tabelle 1 werden die Studienresultate übersichtlich dargestellt und anschliessend im Text erläutert.

Tabelle 1 Überblick Resultate der Studien (Garcia-Navi et al., 2016; Kaur et al., 2015; Guignard et al., 2002; Lehmann & Klaschik, 2001).

Autor	Probanden	Dosierung Ketamin i.v.	Zeitpunkt	Analgesie intraoperativ	Analgesie postoperativ
Garcia-Navi et al.	n = 22	Bolus à 0.5 mg/kg KG	5 Minuten vor Hautschnitt	2 µg/kg KG Fentanyl zur Einleitung, dann bei Bedarf wiederholen 30 Minuten vor Hautnaht 2 g Metamizol und 50 mg Tramadol i.v.	i.v. patientenkontrollierte Analgesie (PCA) mit Morphin (Bolus 1.5 mg)
Kaur et al.	n = 80	Bolus à 0.2 mg/kg KG und dann Infusion à 0,1 mg/kg KG pro Stunde	vor Hautschnitt bis Abschluss Hautnaht	2 mg/kg KG Tramadol i.v. zur Einleitung	i.v. Morphin Bolus à 0.05 mg/kg KG 1 g Paracetamol i.v.
Lehmann & Klaschik	n = 80	Bolus à 0.15 mg/kg KG	Zur Einleitung	1.5 µg/kg KG Fentanyl zur Einleitung, dann bei Bedarf wiederholen	i.v. Piritramid Bolus à 3 mg i.v. PCA mit Piritramid (Bolus 1 mg)
Guignard et al.	n = 50	Bolus à 0.15 mg/kg KG und dann Infusion à 0.12 mg/kg KG pro Stunde	Zur Einleitung bis Hautnaht	Remifentanylperfusion 30 Minuten vor Hautnaht 0.15 mg/kg KG Morphin i.v.	i.v. Morphin Bolus à 3 mg 4 Stunden postoperativ i.v. PCA mit Morphin (Bolus 1 mg)

Garcia-Navi et al. (2016) untersuchten in ihrer prospektiven, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie primär die Wirkung einer Einzeldosis Ketamin auf den intraoperativen Opiatverbrauch bei gynäkologischen Laparotomien. Sekundär wurden auch die postoperative Schmerzintensität, der postoperative Opiatverbrauch und die Nebenwirkungen in den ersten 24 Stunden beurteilt. Die 22 Probanden und Probandinnen wurden in eine Ketamin- oder Kontrollgruppe eingeteilt. 5 Minuten vor Hautschnitt erhielten die Studienteilnehmenden der Ketamingruppe einen i.v. Bolus à 0.5 mg/kg KG Ketamin. Die Kontrollgruppe erhielt eine i.v. verabreichte Kochsalzlösung zum selben Applikationszeitpunkt und der gleichen Dosierung. Während der Narkoseeinleitung erhielten beide Gruppen 2 µg/kg KG Fentanyl. Bei Bedarf wurde dies während der Operation repetiert. Zusätzlich erhielten beide Gruppen 15 bis 30 Minuten vor Hautnaht 2g Metamizol und 50mg Tramadol. Postoperativ bekamen alle Probanden und Probandinnen eine PCA mit Morphin für 24 Stunden. Die PCA hatte keine Basisrate und gab bei Drücken des Knopfes einen Bolus von 1.5 mg ab. Danach hatte sie eine Sperrzeit von 10 Minuten. Sonst wurden keine anderen Analgetika verwendet. Für die Studienergebnisse wurden der totale intraoperative Fentanyl- und postoperative Morphinverbrauch aufgezeichnet. Die postoperative Schmerzintensität wurde mit Hilfe der virtuellen Analogskala (VAS) erfasst. Dies wurde unmittelbar AWR gemacht und danach nach 2, 4, 8 und 24 Stunden postoperativ wiederholt. Zusätzlich wurden alle Nebenwirkungen notiert. In der Ketamingruppe konnte intraoperativ ein signifikant ($p = 0.001$) verminderter Opiatverbrauch verzeichnet werden. Postoperativ bestand zwischen den Gruppen bezüglich VAS und Morphinverbrauch in den ersten 24 Stunden postoperativ kein Unterschied ($p = 0.26$). Keine Probandin oder Proband hatte Nebenwirkungen wie Halluzinationen, Desorientiertheit oder Dysphorie. Es konnte ein signifikant ($p = 0.027$) reduziertes postoperatives Nausea und Vomiting (PONV) Risiko verzeichnet werden. Zusammenfassend unterstützt die Studie die low-dose Bolusgabe von Ketamin zur Reduktion postoperativer Schmerzen und Opiatverbrauch nicht. Sie zeigt jedoch auf, dass eine intraoperative Ketamingabe positiv für den intraoperativen Opiatverbrauch ist.

In der prospektiven, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie von Kaur et al. (2015) nahmen 80 Probanden und Probandinnen teil, welche sich einer Cholezystektomie unterzogen. Das Ziel der Autoren und Autorinnen war es herauszufinden, welchen Effekt die intraoperative low-dose Ketamingabe in Bezug auf postoperative Schmerzen hat. Die Studienteilnehmenden wurde zufällig in eine Ketamin- und in eine Kontrollgruppe eingeteilt. Die Ketamingruppe erhielt vor Hautschnitt einen i.v. Bolus Ketamin à 0.2 mg/kg KG und anschliessend eine kontinuierliche Infusion à 0.1 mg/kg Kg pro Stunde bis Abschluss der Hautnaht. Die Kontrollgruppe erhielt Kochsalzlösung zum gleichen Zeitpunkt, Volumen und Infusionsrate. Zur Narkoseeinleitung erhielten beide Gruppen 2 mg/kg KG Tramadol i.v. Postoperativ im AWR erhielten beiden Gruppe bei VAS > 3 einen i.v. Bolus Morphin à 0.05

mg/kg KG. Die Gesamtzahl der Probanden und Probandinnen, welche Morphin benötigten, sowie die Gesamtmenge an gegebenem Morphin in den ersten 24 Stunden, wurden notiert. Zusätzlich wurden auch Nebenwirkungen vermerkt. Vor Verlegung auf die Station erhielten alle Probanden und Probandinnen 1 g Paracetamol. In den ersten 24 Stunden postoperativ wurde die Schmerzintensität anhand der VAS ermittelt. Dies geschah unmittelbar im AWR und wurde nach 2, 4, 6, 12 und 24 Stunden postoperativ wiederholt. Die Autoren und Autorinnen konnten in ihrer Studie während der ersten 6 Stunden postoperativ eine signifikante ($p < 0.05$) Reduktion der Schmerzintensität in der Ketamingruppe verzeichnen. Von 12 bis 24 Stunden postoperativ bestand kein Unterschied in der Schmerzintensität zwischen den beiden Gruppen. In der Ketamingruppe benötigten postoperativ nur 5 Probanden und Probandinnen Morphin. In der Kontrollgruppe hingegen alle, also 100%. Dies ergibt eine statistische Signifikanz von $p = 0.001$. Des Weiteren konnten die Autoren und Autorinnen aufzeigen, dass im weiteren Verlauf die Ketamingruppe einen signifikant ($p = 0.001$) reduzierten Verbrauch von Morphin in den ersten 24 Stunden postoperativ aufweist. In beiden Gruppen traten keine Nebenwirkungen wie Halluzinationen oder Alpträume auf. Die Autoren und Autorinnen dieser Studie unterstützen also die intraoperative i.v. low-dose Ketamingabe zur Reduktion der postoperativen Schmerzen und des Morphinverbrauchs.

Lehmann & Klaschik (2001) rekrutierten für ihre prospektive, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie 80 Probanden und Probandinnen. Sie unterzogen sich alle einer Laparotomie. Die Autoren und Autorinnen wollten überprüfen, ob eine Gabe niedrig dosiertes Ketamin postoperativ einen relevanten analgetischen Effekt erzielen kann. Für die Studie wurden die Studienteilnehmenden in eine Ketamin- und eine Kontrollgruppe eingeteilt. Die Ketamingruppe erhielt zur Narkoseeinleitung einen 0.15 mg/kg KG i.v. Bolus Ketamin. Die Probanden und Probandinnen der Kontrollgruppe erhielten eine identische Dosis Kochsalzlösung. Zusätzlich erhielten beide Gruppen zur Narkoseeinleitung 1.5 µg/kg KG Fentanyl. Dies konnte intraoperativ je nach klinischem Bedarf wiederholt werden. Im AWR wurden behandlungsbedürftige Schmerzen mit einem 3 mg i.v. Bolus Piritramid therapiert im Abstand von 20 Minuten, bis eine deutliche Schmerzreduktion erreicht war. Sobald die Probanden und Probandinnen genug wach waren und eine VAS unter 3 angaben, konnten sie auf die Allgemeinstation verlegt werden. Dort erhielten sie eine i.v. PCA mit Piritramid. Die Dosis betrug 1 mg bei einer Sperrzeit von 5 Minuten und keine Basisrate. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12 und 24 Stunden postoperativ wurden die Studienteilnehmenden mittels der VAS und der verbalen Rating-Skala (VRS) nach ihrem Wohlbefinden gefragt. Zusätzlich wurden Nebenwirkungen, BD, HF und Atemfrequenz festgehalten. In den ersten 24 Stunden postoperativ konnten die Autoren und Autorinnen keinen Unterschied in Piritramidverbrauch und Schmerzintensität feststellen. Es ergab sich kein Unterschied in den Nebenwirkungen. BD, HF und Atemfrequenz waren in den beiden Gruppen vergleichbar und lagen im Normalbereich. In beiden Gruppen überwog

die Nausea. Halluzinationen, Alpträume oder Dysphorie wurden in keiner Gruppe verzeichnet. Die Autoren und Autorinnen kommen zum Fazit, dass niedrig dosiertes Ketamin zur Narkoseeinleitung keinen präventiven analgetischen Effekt besitzt.

Guignard et al. (2002) wollten in ihrer randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie feststellen, inwiefern eine intraoperative low-dose Ketamingabe die postoperativen Schmerzen verbessert bei einer Anästhesie mit Remifentanyl. Dafür nahmen 50 Probanden und Probandinnen, welche sich einer grösseren abdominalen Operation unterziehen mussten, teil. Sie wurden zufällig in eine Ketamin- und in eine Kontrollgruppe eingeteilt. Zur Narkoseeinleitung erhielten alle Studienteilnehmenden einen Bolus Remifentanyl à 1 µg/kg KG. Das Remifentanyl wurde die ganze Operation lang infundiert und die Infusion wurde mit einer Rate von 0.25 µg/kg KG pro Minute begonnen. Bei Bedarf wurde die Dosis schrittweise erhöht. Die Ketamingruppe erhielt eine Minute nach Gabe des Narkotiums initial einen i.v. Bolus Ketamin à 0.15mg/kg KG, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion mit einer Rate von 2 µg/kg KG pro Minute. Die Kontrollgruppe erhielt eine Kochsalzlösung mit dem selben Volumen. Die Remifentanyl- und Ketamininfusion wurden bei Hautnaht gestoppt. Alle Studienteilnehmenden erhielten 30 Minuten vor Ende der Operation 0.15 mg/kg KG Morphin i.v. Postoperativ im AWR erhielten sie bei Schmerzen 3 mg Morphin i.v. in 5 Minuten Intervallen bis VRS weniger 2 war. 4 Stunden nach Extubation erhielten beide Gruppen eine i.v. PCA mit Morphin. Diese gab einen Bolus zu 1 mg ab, hatte eine Sperrzeit von 5 Minuten und keine Basisrate. Die PCA wurde bis 24 Stunden postoperativ belassen. Der intraoperative Remifentanylverbrauch wurde aufgezeichnet. Des Weiteren wurde die Schmerzintensität mit Hilfe der VAS und der VRS in der ersten Stunde postoperativ alle 15 Minuten erfragt und danach nach 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20 und 24 Stunden postoperativ. Als letztes wurde der Zeitpunkt der ersten Morphingabe und der totale Morphinverbrauch der ersten 24 Stunden postoperativ notiert. Die Autoren und Autorinnen konnten feststellen, dass in der Ketamingruppe der Remifentanylverbrauch signifikant ($p < 0.01$) tiefer war als in der Kontrollgruppe. BD, HF und Ephedrinverbrauch war in beiden Gruppe gleich. Die Zeit des Erwachens bis zur Extubation war in beiden Gruppen etwa identisch. Die Schmerzintensität war in den ersten 15 Minuten postoperativ in der Ketamingruppe weniger. Später gab es in den Gruppen keinen Unterschied mehr bezüglich der Schmerzintensität. Die Probanden und Probandinnen der Ketamingruppe forderten postoperativ Morphin signifikant ($p < 0.01$) später an. Der gesamte Morphinverbrauch der Ketamingruppe war in den ersten 24 Stunden signifikant ($p < 0.01$) tiefer als in der Kontrollgruppe. Psychomotorische Nebenwirkungen wurden in keiner der Gruppen beobachtet. Abschliessend kommen die Autoren und Autorinnen zum Entschluss, dass eine Remifentanyl Narkose unterstützt durch eine low-dose Ketamingabe den intraoperativen Remifentanyl- und den postoperativen Morphinverbrauch reduziert. Dies ohne unerwünschte Nebenwirkungen.

Aufgrund der Heterogenität der Studienlage, ist es sinnvoll zusätzlich die Ergebnisse von Reviews miteinzubeziehen. In einer Cochrane Review haben Bell, Bahl, Moore & Kalso (2006) die perioperative Ketamingabe für den akuten postoperativen Schmerz untersucht. Dazu haben sie 37 randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studien einbezogen mit insgesamt 2'240 Probanden und Probandinnen. Zur Untersuchung haben die Autoren und Autorinnen die Studien in Untergruppen nach Applikationsweg und -dauer eingeteilt. In einer Gruppe wurde der Nutzen eines Bolus Ketamin i.v. intraoperativ vor Hautschnitt verabreicht untersucht. Dazu gab es 12 Studien mit total 266 Studienteilnehmenden. Die dabei verabreichten Dosen variierten zwischen 0.15 und 1 mg/kg KG. Die Autoren und Autorinnen kamen zum Resultat, dass in 8 von 12 Studien die postoperative Schmerzintensität reduziert wurde und ebenso der postoperative Opiatverbrauch. 4 Studien hingegen zeigten keine signifikante Differenz in der postoperativen Schmerzintensität zwischen Ketamin- und Kontrollgruppe. Bezüglich der Dosierungsempfehlung, dem optimalen Anwendungszeitpunkt und der Wiederholungen der Gabe legt sich das Cochrane Review nicht fest. In allen verwendeten Studien wurde Ketamin in subanästhetischen Dosen verabreicht. Die Frage nach der optimalen Dosierung bleibt offen. In 21 von 37 Studien traten keine unerwünschten Nebenwirkungen wie Halluzinationen, Albträume oder Dysphorie auf. In 4 Studien konnten psychomimetische Effekte beobachtet werden. Bell et al. kommen zum Fazit, dass in 27 von 37 Studien eine subanästhetische Dosis Ketamin den Analgetikabedarf und die Schmerzintensität wirksam reduziert. Durch die Gabe von Ketamin kann der Morphinbedarf in den ersten 24 Stunden postoperativ wirksam gesenkt werden. Auch kann das PONV Risiko reduziert werden und unerwünschte Nebenwirkungen treten meist gar nicht auf oder sind, wenn vorhanden, mild. Die Autoren und Autorinnen vermerkten, dass die Daten mit Vorsicht interpretiert werden sollten, da die gewonnenen Studien heterogen sind. Das Ergebnis kann nicht in ein bestimmtes Verabreichungsschema mit Ketamin übersetzt werden.

Jouguelet-Lacoste, La Colla, Schilling & Chelly (2015) haben in ihrer Review den Nutzen von Ketamin für die postoperative Analgesie untersucht. Dazu haben sie 39 Studien eingeschlossen, welche die postoperative Schmerzintensität und den Opiatverbrauch untersuchten. In allen Studien wurde das Ketamin i.v. verabreicht. In 26 Studien wurde Ketamin als Bolus, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion, verabreicht, in den restlichen als Bolus. Die Autoren und Autorinnen kamen zum Resultat, dass low-dose Ketamin i.v. verabreicht den postoperativen Opiatverbrauch um 40% senken kann und die Schmerzintensität reduziert. Weder bei einer kontinuierlichen Infusion, noch nach Bolusgabe traten in den Studien unerwünschte Nebenwirkungen auf. Die Autoren und Autorinnen unterstützen die low-dose i.v. Infusion von Ketamin für das postoperative Schmerzmanagement, die optimale Dosierung und Verabreichungsschema sind noch zu bestimmen.

5 Diskussion

Der Nutzen der intraoperativen i.v. Ketamingabe wird durch die Studien von Kaur et al. (2015) und Guignard et al. (2002) bestätigt. Beide Studien unterstützen die Ketamingabe für das postoperative Schmerzmanagement. Auch die Cochrane Reviews von Bell et al. (2006) und Jouguelet-Lacoste et al. (2015) befürworten den Nutzen. Intraoperativ i.v. verabreichtes Ketamin ist eine mögliche Methode, um den postoperativen Opiatverbrauch zu reduzieren und die Schmerzintensität zu verringern. Diesen Resultaten gegenüber stehen die Studien von Garcia-Navi et al. (2016) und Lehmann & Klaschik (2001). Die Autoren und Autorinnen dieser beiden Studien sind zum Schluss gekommen, dass die intraoperative Ketamingabe keinen Nutzen zeigt.

Die Studien sind sehr heterogen, da verschiedene Zeitpunkte, Zeitspannen und Dosierungen angewendet werden. Zur optimalen Dosierung mit der besten Effektivität und den geringsten Nebenwirkungen sind unterschiedliche Angaben zu finden. Jeder Studie kann man eine Dosierungsempfehlung entnehmen. Diese wird jedoch in keiner Studie begründet und nicht mit anderen Dosierungen verglichen. Alle Autoren und Autorinnen applizieren in ihren Studien subanästhetische Dosen Ketamin. Die optimalste Dosierung bleibt weiterhin unklar. Die Dosierungen des Bolus variieren zwischen 0.15 und 0.5 mg/kg KG. Garcia-Navi et al. (2016) und Lehmann & Klaschik (2001) beschränken sich auf eine Bolusgabe. Kaur et al. (2015) und Guignard et al. (2002) hingegen verabreichen nach der Bolusgabe eine kontinuierliche Infusion. Dies bis zum Abschluss der Hautnaht. Keiner der Autoren und Autorinnen gibt eine Begründung bezüglich Zeitspanne der Verabreichung ab. Die Dosierung der kontinuierlichen Infusion variiert zwischen 0.1 und 0.12 mg/kg KG pro Stunde. Ebenso legen die Reviews keine Dosierungsempfehlung fest und geben lediglich an, dass eine subanästhetische Dosierung effektiv wirkt (Bell et al., 2006; Jouguelet-Lacoste et al., 2015). Lehmann & Klaschik (2001) und Guignard et al. (2002) haben sich für dieselbe Dosis des Bolus entschieden und kommen bezüglich ihrem Nutzen zu einem jeweils anderen Fazit. Guignard et al. (2002) befürworten die Gabe. Sie verabreichen nach dem Bolus eine kontinuierliche Infusion. Beide Autoren und Autorinnen haben die niedrigste Dosierung gewählt. Kaur et al. (2015) befürworten die Gabe. Diese haben eine ähnliche Dosis wie Lehmann & und Klaschik und Guignard et al. gewählt. Sie haben sich danach für eine kontinuierliche Infusion entschieden. Garcia-Navi et al. (2016) haben die höchste Dosis gewählt und dies als Bolus verabreicht. Es fällt auf, dass die Studien mit Bolusgabe den Nutzen nicht befürworten. Die Autoren und Autorinnen, welche sich anschliessend für eine kontinuierliche Infusion entschieden haben, hingegen befürworten den Nutzen.

Lehmann & Klaschik (2001) und Guignard et al. (2002) verabreichen den initialen Bolus jeweils zur Narkoseeinleitung. Garcia-Navi et al. (2016) und Kaur et al. (2015) injizieren den

initialen Bolus vor Hautschnitt. Garcia-Navi et al. (2016) geben genau an, dass der Bolus 5 Minuten vor Hautschnitt verabreicht wurde. Kaur et al. (2015) lassen das Zeitfenster vor Hautschnitt offen und äussern sich nicht präzise dazu. Keiner der Autoren und Autorinnen begründet den Anwendungszeitpunkt oder gibt an, wieso dieser so gewählt wurde. Lehmann & Klaschik (2001) erwähnen in ihrer Studie, dass sich ein nozizeptiver Stimulus durch Blockade der Nervenbahn verhindern lässt, wenn die Applikation vor dem Stimulus stattfindet. Gleiche Verfahren würden nach dem Schmerzreiz weniger oder gar nicht wirken.

Zur Schmerztherapie werden in den Studien unterschiedliche Schmerzkonzepte angewandt. Die Autoren und Autorinnen arbeiten intra- wie auch postoperativ mit unterschiedlichen Analgetika und Opiaten. Zur Narkoseeinleitung verwenden Garcia-Navi et al. (2016) und Lehmann & Klaschik (2001) Fentanyl. Bei Bedarf wird dies intraoperativ wiederholt. Zusätzlich erhalten alle Studienteilnehmenden bei Garcia-Navi et al. (2016) 30 Minuten vor Hautnaht Metamizol und Tramadol. Kaur et al. (2015) hingegen verwenden das Opiat Tramadol, jedoch nur zur Narkoseeinleitung. Intraoperativ werden keine weiteren Opiate verabreicht. Guignard et al. (2002) beginnen zur Narkoseeinleitung mit einer kontinuierlichen Remifentanilinfusion und lassen diese bis zur Hautnaht laufen. Bei Bedarf wird die Dosis schrittweise erhöht. Zusätzlich erhalten alle Probanden und Probandinnen 30 Minuten vor Operationsende einen i.v. Bolus Morphin à 0.15 mg/kg KG. Garcia-Navi et al. (2016) wenden als Einzige zur intraoperativen Analgesie nicht nur Opiate an, sondern noch weitere Analgetika. Sie verabreichen in ihrem Schmerzkonzept alle 3 Stufen der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Die anderen Autoren und Autorinnen verabreichen intraoperativ lediglich Opiate.

Die postoperative Analgesie unterscheidet sich je nach Studie. Kaur et al. (2015) verabreichen i.v. Morphin bei Bedarf als Bolus. Bei Guignard et al. (2002) wird im AWR i.v. Morphin bolusweise bei Bedarf verabreicht und nach 4 Stunden eine PCA mit Morphin installiert. Garcia-Navi et al. (2016) installieren postoperativ eine i.v. PCA mit Morphin. Die PCA Dosierungen unterscheiden sich in den beiden Studien. Lehmann & Klaschik (2001) hingegen verabreichen postoperativ Piritramid und installieren eine i.v. PCA mit Piritramid. In allen 4 erwähnten Studien werden zur postoperativen Schmerzlinderung Opiate verwendet und keine anderen Analgetika. Bei Lehmann & Klaschik wird jedoch Piritramid und nicht Morphin, wie bei den anderen 3 Studien angewandt. Somit wird in allen Studien der eigentliche Opiatverbrauch gemessen. Lediglich in der Studie von Kaur et al. (2015) wird im AWR vor Verlegung auf die Station noch 1 g Paracetamol verabreicht.

Es wird ersichtlich, dass jede Studie ein anderes Schmerzkonzept gewählt hat. Dadurch sind die Studienergebnisse nur bedingt miteinander vergleichbar. Eine nahezu opiatfreie Narkoseführung, wie sie Kaur et al. (2015) führen, kann die Wirkung der Ketamininfusion sicher besser aufzeigen. Bei Garcia-Navi et al. (2016) Lehmann & Klaschik (2001) und Guignard et al. (2002) wird das Opiat bei Bedarf intraoperativ repetiert oder die Dosis erhöht. Dies könnte

die Beurteilung der Ketaminwirkung erschweren. Garcia-Navi et al. (2016) und Guignard et al. (2002) verabreichen kurz vor Operationsende noch weitere Analgetika oder Opiate. Dies kann die postoperativen Schmerzen abschwächen und die Beurteilung der Ketaminwirkung erschweren. Dadurch kann es zur Verfälschung der Studienergebnisse kommen.

Die Studienergebnisse bezüglich dem postoperativem Opiatverbrauch sind nicht einheitlich. Kaur et al. (2015) und Guignard et al. (2002) können in ihren Studien eine signifikante Reduktion des postoperativen Opiatverbrauchs durch die intraoperative i.v. Ketamingabe feststellen. Garcia-Navi et al. (2016) und Lehmann & Klaschik (2001) können hingegen in ihren Studien keinen Unterschied bezüglich postoperativem Opiatverbrauch feststellen. Alle Studien messen dafür postoperativ den totalen Opiatbedarf. Alle, bis auf Kaur et al. (2015), wählen nur ein Opiat postoperativ. Somit kann man den postoperativen Opiatbedarf vergleichen. Unklar ist jedoch, wie lange die intraoperativ verabreichten Opiate und Analgetika noch nachwirken und dadurch die postoperativen Schmerzen maskieren. Guignard et al. (2002) können weiter aufzeigen, dass die Ketamingruppe signifikant später Morphin anfordert als die Kontrollgruppe.

Die Ergebnisse zur Effektivität der intraoperativen Ketamingabe in Bezug auf die postoperative Schmerzintensität sind, wie auch der Opiatverbrauch unterschiedlich. Kaur et al. (2015) können in den ersten 6 Stunden postoperativ eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität verzeichnen. In den nachfolgenden Stunden postoperativ besteht kein Unterschied mehr zwischen den Gruppen. Garcia-Navi et al. (2016) und Lehmann & Klaschik (2001) kommen zum Ergebnis, dass die Ketamingabe keinen Einfluss auf die postoperative Schmerzintensität hat. Guignard et al. (2002) verzeichnen in den ersten 15 Minuten postoperativ eine tiefere Schmerzintensität. In der Zeit danach können sie keinen Unterschied mehr feststellen. Die Cochrane Review von Bell et al. (2006) und die Review von Jougelet-Lacoste et al. (2016) verzeichnen eine Reduktion der postoperativen Schmerzintensität. Der oben beschriebene positive Effekt auf den Opiatverbrauch muss nicht automatisch eine Besserung der Schmerzintensität bedeuten. Alle Studien wenden zur Auswertung der postoperativen Schmerzintensität die VAS alleine oder auch in Kombination mit der VRS an. Alle Studien wiederholen zudem die Messung der Schmerzen in den ersten 24 Stunden postoperativ mehrfach. Somit gehen in der Messung alle Autoren und Autorinnen ähnlich vor und die Resultate würden sich vergleichen lassen. Wie zu Anfang schon beschrieben, ist Schmerz ein subjektives Empfinden und kann nicht gemessen werden. Demzufolge ist die Schmerzintensität postoperativ sehr individuell. Das Empfinden und Angeben der Zahlen ist von Person zu Person unterschiedlich. Diese Studienergebnisse eignen sich daher nicht dazu, miteinander verglichen zu werden.

Negative Auswirkungen der Ketamingabe in subanästhetischen Dosen werden in keiner der 4 Studien beschrieben. Es treten weder Halluzinationen, noch Alpträume oder Dysphorie auf.

Garcia-Navi et al. (2016) können sogar ein signifikant reduziertes PONV Risiko verzeichnen. Lehmann & Klaschik (2001) berichten hingegen, dass die Nausea das überwiegende postoperative Problem war. Lehmann & Klaschik (2001) und Guignard et al. (2002) vergleichen zusätzlich BD, Puls und Atemfrequenz. Diese liegen jeweils bei der Ketamin- und Kontrollgruppe im Normalbereich und weichen nicht voneinander ab. In den Reviews werden nur vereinzelt unerwünschte Nebenwirkungen dokumentiert. Nebenwirkungen wie Halluzinationen, Alpträume oder Dysphorie werden selten beschrieben.

6 Schlussfolgerung

Der Nutzen der intraoperativen i.v. Ketamingabe bei abdominal chirurgischen Eingriffen wird durch 2 Studien bestätigt. Beide Studien unterstützen die Ketamingabe für das postoperative Schmerzmanagement. Die beiden Reviews befürworten die Ketamingabe ebenfalls. Intraoperativ i.v. verabreichtes Ketamin ist dementsprechend eine mögliche und effektive Methode, um einerseits den postoperativen Opiatverbrauch und andererseits die Schmerzintensität zu reduzieren, wenn bei abdominal chirurgischen Eingriffen kein PDK gemacht wird. Diesen Resultaten gegenüber stehen jedoch 2 untersuchte Studien. Die Autoren und Autorinnen dieser beiden Studien sind zum Fazit gekommen, dass die intraoperative Ketamingabe keinen Nutzen bezüglich postoperativem Schmerzmanagement hat.

Bezüglich der Dosisempfehlung, dem optimalen Anwendungszeitpunkt und der Wiederholungen der Gabe besteht in der Literatur keine einheitliche Meinung. Alle Studien wenden Ketamin in subanästhetischen Dosen an. Einige Studien bevorzugen die Bolusgabe und andere führen anschliessend eine kontinuierliche Infusion weiter. Die Bolusdosierungen reichen von 0.15 bis 0.5 mg/kg KG. Die Dosierung der kontinuierlichen Infusion variiert zwischen 0.1 und 0.12 mg/kg KG pro Stunde. Es fällt auf, dass, wenn nach Bolusgabe eine kontinuierliche Infusion weiter verabreicht wird, der Nutzen für das postoperative Schmerzmanagement grösser ist, als wenn nur ein Bolus verabreicht wird. Bezüglich Anwendungszeitpunkt sind sich die Studien einig. In allen Ketaminanwendungen wird der Bolus und die anschliessende Infusion vor Hautschnitt verabreicht.

Die Fragestellung, «Welchen Nutzen hat die intraoperative intravenöse Ketamingabe hinsichtlich des postoperativen Opiatverbrauchs und der Schmerzintensität bei abdominal chirurgischen Eingriffen in Allgemeinanästhesie? », kann mit Hilfe der Studienergebnisse erfolgreich beantwortet werden. Der Nutzen und somit die vorausgehende Hypothese werden grösstenteils bestätigt, auch wenn dies nicht alle Studien befürworten. Aus den Recherchen zeigt sich, dass noch grosse Uneinigkeiten und Lücken bezüglich Dosierung, Zeitpunkt und Zeitspanne bestehen.

Zukünftige Studien sollten auf einer grösseren Anzahl an Probanden und Probandinnen basieren. Dies hilft die Aussagekraft der Ergebnisse zu steigern. Des Weiteren wäre es notwendig, die ideale Dosierung, Anwendungszeitpunkt und Zeitspanne zu erforschen und zu definieren. Diesbezüglich sind sich die meisten Studien noch uneinig. Ein einheitliches Schmerzkonzept intra- sowie postoperativ während der Studienführung sollte angewendet werden. Dies könnte zu einem besseren Vergleich beitragen.

7 Reflexion

Mit dieser Diplomarbeit habe ich versucht, den Nutzen einer intraoperativen intravenösen Ketamingabe hinsichtlich des postoperativen Opiatverbrauchs und der Schmerzintensität darzulegen. Mit Hilfe der Studienergebnisse wollte ich aufzeigen, wie die Ketamingabe im Berufsalltag aussehen könnte. Dazu war es mein Ziel, Dosierungen, Anwendungszeitpunkte und angewandte Zeitspannen festzuhalten, damit die grösste Effektivität erreicht wird und die geringsten Nebenwirkungen auftreten.

In den untersuchten Studien bin ich auf unterschiedliche Dosierungsempfehlungen, Anwendungszeitpunkte und Zeitspannen für die intraoperative intravenöse Ketamingabe gestossen. Durch die Bearbeitung der Literatur erachte ich es als sinnvoll, einen Ketaminbolus von 0.15 mg/kg KG zusätzlich zu den anderen Medikamenten bei Narkoseeinleitung zu verabreichen. Dadurch können andere Schmerzreize, wie zum Beispiel die Intubation, zusätzlich gedämpft werden. Anschliessend würde ich eine kontinuierliche Ketamininfusion mit 0.1 mg/kg KG pro Stunde weiterführen. Diese würde ich mit Abschluss der Hautnaht stoppen. Diese Anwendung würde den postoperativen Opiatverbrauch senken und die Schmerzintensität verringern. Das Ziel, den Nutzen darzulegen, konnte ich somit erfolgreich erreichen. Da in jeder Studie unterschiedliche Dosierungen verwendet wurden, kann das Ziel, die optimale Anwendung im Berufsalltag darzulegen, nur bedingt erreicht werden. Durch die Studienergebnisse konnte ich feststellen, dass die Patienten und Patientinnen von einer subanästhetischen Ketamindosierung profitieren. Unter subanästhetischer Dosierung versteht man eine Dosis unter 1 mg/kg KG. Durch die Studienergebnisse konnte die optimale Dosierung nicht ermittelt werden. Der Nutzen wurde durch die geringste, in den Studien angewendete Dosierung, bestätigt, daher würde ich diese verwenden. Da die geringste Dosierung einen effektiven Nutzen zeigt, muss die Dosierung nicht höher gewählt werden. Dies mit der Begründung, dass das Nebenwirkungsrisiko somit möglichst geringgehalten werden kann. Die Studienergebnisse haben zudem gezeigt, dass eine anschliessende kontinuierliche Infusion einen effektiveren Nutzen hat als eine Bolusgabe. Aus diesem Grund würde ich nach dem Bolus eine kontinuierliche Ketamininfusion weiterführen. Zusätzlich zur Ketamininfusion würde ich ein Schmerzkonzept wählen, welches alle 3 Stufen des WHO Stufenplans abdeckt. Dies mit der Begründung postoperative Schmerzen möglichst zu vermeiden. Durch ein multimodales Schmerzkonzept möchte ich den Patienten und Patientinnen die postoperative Phase basierend auf den Schmerzen möglichst angenehm gestalten.

Anhand der Recherchen konnte ich diverse neue Erkenntnisse gewinnen. Die Ketamingabe führt zu einem postoperativen reduzierten Opiatverbrauch und teils auch zur verringerten Schmerzintensität. Daher ist es aus meiner Sicht sinnvoll, bei abdominal chirurgischen Ein-

griffen Ketamin anzuwenden. Ich bin nun in der Lage die Ketamingabe im Berufsalltag optimal anzuwenden und konnte mein Fachwissen diesbezüglich erweitern. In Zukunft bin ich im Arbeitsalltag in der Lage, meine Meinung fachlich fundiert zu vertreten.

Während der Literaturrecherche bin ich auf sehr viele Studien gestossen. Davon musste ich zur Bearbeitung meiner Diplomarbeit eine sinnvolle Auswahl treffen. Ich habe bewusst 2 Studien mit einer Befürwortung der Gabe und 2 Studien, welche den Nutzen nicht befürworten, gewählt. Ich hätte ohne Probleme 4 Studien auswählen können, welche die Gabe alle befürworten. Es war mir wichtig, die Pro- und Kontras der intraoperativen Ketamingabe in der Diskussion aufzeigen zu können, daher habe ich mich für jeweils 2 befürwortende und 2 nicht befürwortende Studien entschieden. Um trotzdem die Frage des Nutzens beantworten zu können, habe ich noch die 2 Reviews miteinbezogen. Diese haben bereits viele Studien untersucht und sind zu einem Ergebnis gekommen.

Mit meinem Schreibprozess und meiner Arbeitsweise bin ich zufrieden. Bei einer weiteren Arbeit würde ich wieder dasselbe Vorgehen wählen. Die Literaturrecherche habe ich zu Beginn zu oberflächlich betrieben. Während dem Schreiben der Arbeit habe ich bemerkt, dass ich in der Literatur Lücken habe und mir Informationen fehlen. Daher musste ich während dem Schreibprozess eine zweite, vertiefere Literaturrecherche betreiben. Trotz zeitintensiver Literaturrecherche, Bearbeitung der Literatur und Schreibprozesse der Arbeit, hatte ich stets Freude und Spass an meinem gewählten Thema.

8 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei allen Personen, die mich während des Verfassens dieser Diplomarbeit unterstützt und motiviert haben. Einen besonderen Dank möchte ich an meinen Mentor Sven von Niederhäusern richten. Für seine hilfreiche Beratung möchte ich ihm herzlich danken. Besonders meinem privaten Umfeld möchte ich danken, dass sie mich tatkräftig unterstützt haben und sich Zeit für das Korrekturlesen genommen haben.

9 Literaturverzeichnis

- Bell, RF., Bahl, JB., Moore, RA. & Kalso, EA. (2006). Perioperative ketamin for acute postoperative pain (Review). *The Cochrane Collaboration*, 1, S. 1-41.
- Bernatzky, G. & Likar, R. (2009). Wie Schmerzen entstehen: Schmerzphysiologie. In Likar, R., Bernatzky, G., Märkert, D. & Ilias, W. (Hrsg.). *Schmerztherapie in der Pflege*. (S. 21-35). Wien: Springer-Verlag.
- Brack, A. & Schäfer, M. (2009). Analgetika. In Kochs, E., Adams, H. A. & Spies, C. (Hrsg.). *Anästhesiologie (2. Auflage)*. (S. 102-103). Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Carr, E. C. J. & Mann, E. M. (2014). *Schmerz und Schmerzmanagement*. (3. Auflage). Bern: Verlag Hans Huber.
- Garcia-Navia, J., Lopez, J. T., Egea-Guerrero, J. J., Arenas, A. V. & Gutiérrez, V. (2016). Effect of a single dose of lidocaine and ketamine on intraoperative opioids requirements in patients undergoing elective gynecological laparotomies under general anesthesia. A randomized, placebo controlled pilot study. *Farmacia Hospitalaria*, 40(1), S. 44-51.
- Guignard, B., Coste, C., Costes, H., Sessler, D. I., Lebrault, C., Morris, W., Simmonet, G. & Chauvin, M. (2002). Supplementing Desflurane-Remifentanyl Anesthesia with Small-Dose Ketamin Reduces Perioperative Opioid Analgesic Requirements. *Anesthesia Analgesia*, 95, S. 103-108.
- Halbeck, E., Dumps, C. & Bolkenius, D. (2018). Medikamente zur intravenösen Narkoseinduktion: Ketamin, Midazolam und Synopsis der gängigen Hypnotika. *Der Anaesthetist*, 67(8), S. 617-634.
- Himmelseher, S. & Wilhelm, W. (2012). Ketamin. In Rossaint, R., Werner, C. & Zwissler, B. (Hrsg.). *Die Anästhesiologie (3. Auflage)*. (S. 225-229). Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag.
- Jouguelet-Lacoste, J., La Colla, L., Schilling, D. & Chelly, J. E. (2015). The Use of Intravenous Infusion or Single Dose of low-Dose Ketamin for Postoperative Analgesia : A Review of the Current Literature. *Pain Medicine*, 16, S. 383-403.
- Kaur, S., Saroa, R. & Aggarwal, S. (2015). Effect of intraoperative infusion of low-dose ketamine on management of postoperative analgesia. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, 6(2), S. 378-382.
- Kirsch, M., Ries Gisler, T. & Ruppen, W. (2017). Rein oder raus – wie wirksam ist die Zugabe von Ketamin in einer Opioid-PCA-Pumpe? *Anästhesie Journal*, 3, S. 32-33.
- Kress, H. G. (1997). Wirkmechanismen von Ketamin. *Der Anaesthetist*, 46(3), S. 8-19.
- Larsen, R. (2013). *Anästhesie*. (10. Auflage). München: Urban & Fischer.
- Lehmann, K. A. & Klaschik, M. (2001). Klinische Untersuchung über die präemptive Analgesie durch niedrig dosiertes Ketamin. *Der Schmerz*, 15(4), S. 248-253.

- Maag, R., Stengel, M. & Baron, R. (2006). Pathophysiologie neuropathischer Schmerzen. *Der Diabetologie*, 2(2), S. 104-113.
- Magerl, W. & Treede, R. D. (2011). Physiologie von Nozizeption und Schmerz. In Kröner-Herwig, B., Frettlöh, J., Klingler, R. & Nigels, P. (Hrsg.). *Schmerzpsychotherapie (7.Auflage)*. (S. 29-75). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Masgoret, P., Gomar, C., Tena, B., Taurà, P., Rios, J. & Coca, M. (2017). Incidence of persistent postoperative pain after hepatectomies with 2 regimes of perioperative analgesia containing ketamine. *Medicine*, 96(15), S. 1-9.
- Mense, S. S. (2004). Funktionelle Neuroanatomie und Schmerzreize. *Der Schmerz*, 18(3), S. 225-237.
- Messlinger, K. (2002). Physiologie und Pathophysiologie der Schmerzentstehung. *Manuelle Medizin*, 40(1), S. 13-21.
- Meyer-Friessem, C. & Pogatzko-Zahn, E. (2018). Postoperative Schmerztherapie. In Wilhelm, W. (Hrsg.). *Praxis der Anästhesiologie*. (S. 560-561). Berlin: Springer Verlag.
- Reuber, P. (2017). Injektionsanästhetika. In Heck, M., Fresenius, M. & Busch, C. (Hrsg). *Repetitorium Anästhesiologie (8. Auflage)*. S. 205-229. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Schaible, H.-G. (2007). Pathophysiologie des Schmerzes. *Der Orthopäde*, 36(1), S. 8-16.
- Sittl, R. (2010). Grundlagen der Schmerzphysiologie. *intensiv*, 18, S. 172-176.
- Weninger, E. (2002). Perioperative Schmerztherapie in der Gynäkologie und Geburtshilfe. *Der Gynäkologe*, 35(12), S. 1231-1240.

10 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Titelbild: Strukturformel von Ketamin (2018). Abgefragt am 20. Januar 2019 von <https://de.wikipedia.org/wiki/Ketamin>

Abbildung 1: Synaptische Übertragung im Rückenmark (Magerl & Treede, 2011, S. 45).

Tabelle 1: Überblick Resultate der Studien (Garcia-Navi et al., 2016; Kaur et al., 2015; Guignard et al., 2002; Lehmann & Klaschik, 2001).

11 Abkürzungsverzeichnis

AA	= Allgemeinanästhesie
Abb.	= Abbildung
A- δ -Fasern	= A-delta-Fasern
AMPA-Rezeptor	= α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionsäure-Rezeptor
ASA-Klassifikationen	= American Society of Anesthesiologists
AWR	= Aufwachraum
BD	= Blutdruck
CGRP	= Calcitonin Gene-Related Peptide
GABA	= Gamma-Aminobuttersäure
HF	= Herzfrequenz
High-dose	= hohe Dosis
HZV	= Herzzeitvolumen
i.m.	= intramuskulär
i.v.	= intravenös
low-dose	= geringere Dosis
LTP	= Langzeitpotenzierung
mg/kg KG	= Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht
NK1-Rezeptor	= Neurokinin-1-Rezeptor
NMDA-Rezeptor	= N-Methyl-D-Asparat-Rezeptor
NS-Neurone	= nozizeptorspezifische Neuronen
PCA	= Patienten kontrollierte Analgesie
PDK	= Periduralkatheter
PONV	= postoperative Nausea und Vomiting
μ g/kg KG	= Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht
VAS	= virtuellen Analogskala
VRS	= verbale Rating-Skala
WDR-Neurone	= Wide-dynamic-range-Neuronen

12 Anhang

I. Erklärung zur Diplomarbeit

Ich bestätige,

dass ich die vorliegende Diplomarbeit selbstständig verfasst habe und dass fremde Quellen, welche in der Arbeit enthalten sind, deutlich gekennzeichnet sind,

dass alle wörtlichen Zitate als solche gekennzeichnet sind,

dass ich die Bereichsleitung Weiterbildung vorgängig informiere, wenn die Arbeit als Ganzes oder Teile davon veröffentlicht werden.

Ich nehme zur Kenntnis, dass das Bildungszentrum XUND über die Aufnahme der Diplomarbeit in der Bibliothek, einer Aufschaltung auf der Homepage des Bildungszentrums XUND oder auf Homepages von Fachgesellschaften entscheidet. Sie kann ebenso zu Schulungszwecken für den Unterricht in den NDS Studien AIN verwendet werden.

Ort und Datum:

Schattdorf, 9. März 2019

Vorname, Name:

Myriam Büchi

Unterschrift:

Myriam Büchi