

Vorbehandlung mit Ketamin zur Prävention von Propofol-induzierten Schmerzen

Diplomarbeit

zum diplomierten Experten Anästhesiepflege NDS HF



Gabriel Zopp

August 2024

XUND Bildungszentrum Gesundheit Zentralschweiz

Kurs 23F A

Abstract

Diese Arbeit untersucht die Wirksamkeit der intravenösen Vorbehandlung mit Ketamin zur Prävention von Propofol-induzierten Schmerzen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die sich einer Allgemeinanästhesie unterziehen. Propofol, das aufgrund seines schnellen Wirkungseintritts und der kurzen Erholungszeit häufig verwendet wird, kann bei Verabreichung ohne medikamentöse Vorbehandlung zu Injektionsschmerzen führen. Obwohl Lidocain zur Schmerzlinderung weit verbreitet ist, zeigt es eine Versagensrate von 32 % bis 48 %. Vor diesem Hintergrund wurde Ketamin als mögliche Alternative aufgrund seiner analgetischen und möglicherweise lokalanästhetischen Eigenschaften untersucht.

Diese literaturgestützte Theoriearbeit, die sieben Studien und eine Meta-Analyse umfasste, konzentrierte sich auf die Wirksamkeit von subanästhetischen Dosen von Ketamin (0,1 bis 0,5 mg/kg). Die Ergebnisse zeigen, dass Ketamin selbst in niedrigen Dosen von 0,1 mg/kg die Schmerzen signifikant reduzieren kann, wobei eine Erhöhung auf 0,2 mg/kg die Wirksamkeit weiter steigert. Der Unterschied zwischen 0,3 mg/kg und 0,5 mg/kg war minimal, was darauf hindeutet, dass moderate Dosen bereits ausreichend wirksam sein können. Im Vergleich zu Lidocain zeigte Ketamin in mehreren Studien eine überlegene Schmerzlinderung, wobei die Ergebnisse je nach Dosierung und Studienbedingungen leicht variierten.

Praktische Empfehlungen beinhalten die Verabreichung von 0,2 mg/kg Ketamin, idealerweise 40 Sekunden vor der Propofol-Injektion, in Kombination mit einem Tourniquet, um die lokalanästhetische Wirkung zu verstärken. Die Arbeit betont zudem die Sicherheit von Ketamin in diesen Dosierungen, wobei nur selten Nebenwirkungen beobachtet wurden.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	4
1.1	Hinführung zum Thema.....	4
1.2	Fragestellung	5
1.3	Zielsetzungen.....	5
1.4	Eingrenzung	5
1.5	Methodik	5
2	Propofol-induzierter Schmerz.....	6
2.1	Pathophysiologie	6
2.2	Einflussfaktoren	7
3	Ketamin.....	8
3.1	Wirkungsmechanismus	8
3.2	Pharmakokinetik.....	8
3.3	Pharmakodynamik	9
3.3.1	Zentrale Wirkungen.....	9
3.3.2	Herz-Kreislauf-System.....	9
3.3.3	Atemwege.....	10
3.3.4	Andere Organsysteme.....	10
3.4	Unterschied zwischen Ketamin und Esketamin	10
4	Ketamin zur Prävention von Propofol-induzierten Schmerzen.....	11
5	Diskussion	19
5.1	Effektivität und Dosierung von Ketamin	19
5.2	Praktische Anwendung.....	20
5.3	Sicherheitsrelevante Aspekte von Ketamin.....	21
6	Schlussfolgerung.....	23
7	Reflexion.....	25
8	Danksagung	26
9	Literaturverzeichnis.....	27
10	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	28
11	Erklärung zur Diplomarbeit.....	29

1 Einleitung

1.1 Hinführung zum Thema

Im Rahmen meiner Weiterbildung als Experte Anästhesiepflege habe ich täglich Kontakt zu Patientinnen und Patienten, die sich entweder für geplante Eingriffe oder Notfalloperationen einer Allgemeinanästhesie unterziehen. Im Kantonsspital Uri, wie auch in vielen anderen Kliniken, setzen wir Propofol als bevorzugtes Hypnotikum für die Einleitung ein. Seine Eigenschaften des schnellen Wirkungseintritts und der raschen Erholung machen es zum am häufigsten verwendeten Hypnotikum in der heutigen Anästhesie (Madhu, Yathish, & Raghavendra Rao, 2019). Jedoch wird meiner Meinung nach eine spezifische Eigenschaft von Propofol manchmal unterschätzt: das Auftreten von Schmerzen, wenn es ohne medikamentöse Vorbehandlung verabreicht wird. Ich persönlich kann mich gut daran erinnern, dass in einigen Fällen, in denen auf eine Vorbehandlung verzichtet wurde, die Betroffenen teilweise mit schmerzverzerrtem Gesicht eingeschlafen sind oder von einem starken Brennen im Bereich der Einstichstelle berichtet haben. Eine Situation ist mir besonders in Erinnerung geblieben: Eine Patientin, bei der auf eine Vorbehandlung verzichtet wurde, zog während der Injektion den Arm ruckartig zurück, so dass der Venenzugang versehentlich entfernt wurde. Diese Art von Schmerz ist zwar keine ernsthafte Komplikation, wird jedoch häufig als eine der unangenehmsten Erfahrungen im Rahmen einer Allgemeinanästhesie wahrgenommen (Desousa, 2016). Die Prävalenz von Schmerzen während der Einleitung variiert bei Erwachsenen zwischen 28 % und 90 % (Sangawar et al., 2023). In einer Umfrage wurde der Propofol-Injektionsschmerz als siebtgrösstes Problem in der aktuellen klinischen Anästhesiepraxis eingestuft (Desousa, 2016).

Um diesem Problem entgegenzuwirken, hat sich der Einsatz von Lidocain als Vorbehandlung in vielen Kliniken etabliert, da es über lokalanästhetische Eigenschaften verfügt (Khadka & Sharma, 2021). Im Alltag stellte ich leider fest, dass die medikamentöse Vorbehandlung mit Lidocain nicht konsequent durchgeführt wird. Es wird häufig argumentiert, dass Lidocain nicht wirksam sei oder dass sich die Patientinnen und Patienten nach der Anästhesie nicht an den Schmerz erinnern können. Madhu et al. (2019) weisen in ihrer Studie darauf hin, dass die Versagensrate des üblicherweise verwendeten Lidocains zur Prävention von Propofol-Injektionsschmerzen zwischen 32 % und 48 % liegt. Aus diesem Grund habe ich nach alternativen medikamentösen Ansätzen gesucht und dabei auf zahlreiche Studien gestossen, die Ketamin als mögliche Lösung untersuchen. Obwohl Ketamin in der Anästhesie und Schmerztherapie gut etabliert ist, war mir seine Anwendung zur Vermeidung von Propofol-induzierten Schmerzen neu. Daher stellte ich mir die Frage, ob Ketamin eine wirksame Alternative zu Lidocain darstellen könnte.

1.2 Fragestellung

Wie eignet sich die intravenöse Vorbehandlung mit Ketamin zur Prävention von Propofol-induzierten Schmerzen?

1.3 Zielsetzungen

- Die Effektivität von Ketamin zur Prävention von Propofol-induzierten Schmerzen wird unter Berücksichtigung verschiedener Dosierungen bewertet und mit der von Lidocain verglichen.
- Es werden Empfehlungen für die praktische Anwendung von Ketamin als Vorbehandlung beschrieben, wobei sicherheitsrelevante Aspekte berücksichtigt werden.

1.4 Eingrenzung

Die Diplomarbeit befasst sich mit dem Einsatz von Ketamin als Vorbehandlung zur Prävention von Propofol-induzierten Schmerzen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten. Aktuelle Studien werden herangezogen, um die Wirksamkeit von Ketamin sowohl allein als auch im Vergleich zu Lidocain zu untersuchen. Dabei werden unterschiedliche Dosierungen, Verabreichungszeitpunkte, die Anwendung mit oder ohne Tourniquet sowie sicherheitsrelevante Aspekte berücksichtigt. Die Arbeit konzentriert sich dabei ausschliesslich auf erwachsene Patientinnen und Patienten.

Zu Beginn wird die Pathophysiologie des durch Propofol verursachten Schmerzes erläutert, gefolgt von einer Darstellung der pharmakologischen Eigenschaften von Ketamin. Der Hauptteil der Arbeit besteht aus der Analyse verschiedener Studien, deren Ergebnisse in der Diskussion gegenübergestellt und kritisch bewertet werden. Auf dieser Grundlage werden fundierte Schlussfolgerungen und Empfehlungen für die Praxis abgeleitet.

1.5 Methodik

Diese Diplomarbeit ist eine literaturgestützte Theoriearbeit. Der methodische Schwerpunkt liegt auf der umfassenden Literaturrecherche. Deutsch- und englischsprachige Fachartikel und Studien wurden über die Datenbanken PubMed und Google Scholar zusammengetragen und verglichen. Es wurde darauf geachtet, dass die verwendete Literatur nicht älter als 10 Jahre ist.

2 Propofol-induzierter Schmerz

Propofol (2,6-Diisopropylphenol) ist ein Alkylphenol und gilt in der Anästhesie als nahezu ideales Hypnotikum für die intravenöse Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie. Allerdings bleibt der Schmerz bei der Injektion ein bedeutendes Problem. Diese unangenehme Erfahrung prägt sich den Patientinnen und Patienten oft nachhaltig ein. (Desousa, 2016). Doch warum verursacht die Verabreichung von Propofol Schmerzen? In diesem Kapitel wird diese Problematik näher erläutert, um ein besseres Verständnis dafür zu schaffen.

2.1 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des Propofol-induzierten Schmerz ist bisher nicht vollständig geklärt (Bushuven & Heise, 2013b). Es wurden jedoch verschiedene Theorien aufgestellt, um mögliche Mechanismen zu erklären. Da Propofol zur Gruppe der Phenole gehört, wird angenommen, dass seine Injektion eine Reizung von Haut und Schleimhäuten verursacht. Trotz seiner nahezu isotonischen Eigenschaften ist aufgrund der chemischen Struktur als Alkylphenol zu erwarten, dass Propofol Schmerzen hervorruft (Desousa, 2016). Diese Schmerzen treten entweder unmittelbar nach der Injektion oder typischerweise 10 bis 20 Sekunden später auf. Sofortige Schmerzen könnten durch eine direkte Stimulation des venösen Endothels entstehen, während verzögerte Schmerzen auf die Aktivierung der Kinin-Kaskade zurückgeführt werden (Mehta, Desai & Jain, 2022).

Eine weitere Hypothese besagt, dass der mit Propofol verbundene Schmerz durch eine direkte oder indirekte Interaktion mit den sensorischen Nervenfasern in der äusseren Gefässschicht der Venen verursacht wird. Dabei spielen bestimmte Proteine, die sogenannten nicht-selektiven ligandengesteuerten Kationenkanäle, eine zentrale Rolle. Zu diesen Proteinen gehören TRPA1 (Transient Receptor Potential Ankyrin 1) und TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1). Diese Proteine befinden sich in der Zellmembran und reagieren auf Reize wie Schmerz, Kälte und Dehnung. Studien haben gezeigt, dass fast alle Zellen, die TRPA1 exprimieren, auch TRPV1 besitzen und umgekehrt. Diese Proteine gelten als zentrale Vermittler der durch Propofol ausgelösten Schmerzen und der Freisetzung von Neuropeptiden. Die Freisetzung von Neuropeptiden an den peripheren und zentralen Enden sensorischer Neuronen führt zu vaskulären Leckagen und Dilatation, was wiederum neurogene Entzündungen und zentrale Sensibilisierung im Rückenmark zur Folge hat. Propofol induziert die Freisetzung von Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), das eine Schlüsselrolle bei der neurogenen Entzündung spielt, jedoch nur in Anwesenheit von TRPA1 und TRPV1. Diese Erkenntnisse deuten darauf hin, dass TRPA1 und TRPV1 entscheidend für die schmerzverursachende Wirkung von Propofol sind (Desousa, 2016).

2.2 Einflussfaktoren

In der Literatur werden verschiedene Faktoren beschrieben, die den durch Propofol verursachten Schmerz beeinflussen können (Sangawar et al., 2023). Einer der wesentlichen Faktoren ist die Injektionsgeschwindigkeit. Eine langsame Injektion von Propofol kann die Schmerzintensität erhöhen, da das Medikament länger mit der Venenwand in Kontakt bleibt, was die Freisetzung von Schmerzmediatoren fördert. Eine schnellere Injektion hingegen könnte diesen Effekt verringern (Desousa, 2016). Aus diesem Grund werden Injektionen in grössere Venen, wie die antekubitalen Venen, oft als weniger schmerzhaft empfunden als Injektionen in kleinere Venen, etwa auf dem Handrücken. In grösseren Venen kann sich das Medikament schneller mit dem Blutstrom vermischen, wodurch der Kontakt zur Venenwand und damit die Schmerzempfindung reduziert wird (Volpe, 2018).

Ein weiterer Faktor, der die Schmerzintensität beeinflussen kann, ist die Temperatur des Propofols. Es gibt Hinweise darauf, dass eine Abkühlung des Propofols auf 4 °C oder eine Erwärmung auf 37 °C die Schmerzintensität verringern kann (Volpe, 2018). Allerdings zeigen andere Studien, dass Temperaturänderungen keinen signifikanten Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung haben (Bushuven & Heise, 2013b). Aufgrund des Risikos einer Kontamination wird die Erwärmung von Propofol in der Praxis als unpraktikabel angesehen, was den klinischen Nutzen dieser Methode einschränkt (Volpe, 2018).

Die Zusammensetzung von Propofol spielt ebenfalls eine entscheidende Rolle bei der Schmerzintensität. Üblicherweise werden Emulsionen mit langkettigen Triglyceriden (LCT) verwendet, wie zum Beispiel im weit verbreiteten Disoprivan (AstraZeneca). Es gibt jedoch auch Propofol-Zubereitungen, die eine Kombination aus mittel- und langkettigen Triglyceriden (MCT/LCT) enthalten, wie Propofol MCT Fresenius (Fresenius Kabi) und Propofol-Lipuro (B. Braun) (Bushuven & Heise, 2013a; Desousa, 2016). Es wird vermutet, dass der geringere freie Propofol-Gehalt dieser MCT/LCT-Emulsionen zu einer Verringerung der Injektionsschmerzen führt. Studien haben gezeigt, dass MCT/LCT-Propofol im Vergleich zu LCT-Propofol zu einer Reduktion der Injektionsschmerzen führen kann. So wurde in einer Beobachtungsstudie bei MCT/LCT-Propofol eine Inzidenz von 28,7 % für Injektionsschmerzen festgestellt, während in anderen Studien vergleichbare Schmerzzraten zwischen den beiden Emulsionsarten berichtet wurden. Insbesondere in einigen Studien mit pädiatrischen Patientinnen und Patienten konnte eine signifikante Reduktion der Injektionsschmerzen durch MCT/LCT-Propofol nachgewiesen werden, während andere Studien keine signifikanten Unterschiede feststellten. Diese gemischten Ergebnisse legen nahe, dass MCT/LCT-Propofol im Allgemeinen keine signifikant geringeren Schmerzen verursacht als LCT-Propofol (Desousa, 2016).

3 Ketamin

Ketamin unterscheidet sich sowohl chemisch als auch in seiner Wirkung deutlich von allen anderen intravenösen Anästhetika und Hypnotika (Striebel, 2019). Im folgenden Kapitel werden die pharmakologischen Eigenschaften von Ketamin näher beleuchtet, um ein umfassendes Verständnis dieses Medikaments zu vermitteln.

3.1 Wirkungsmechanismus

Ketamin wirkt primär als nicht-kompetitiver Antagonist am NMDA-Rezeptor (N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor), wodurch es die exzitatorische neuronale Aktivität hemmt und hypnoanalgetische Effekte hervorruft (Thiel & Roewer, 2021). Durch die Blockade dieser Rezeptoren und die Verhinderung des spannungsabhängigen Natrium- und Kalziumeinstroms in die Nervenzellen wird eine spinale Sensibilisierung, also eine erhöhte Empfindlichkeit des Rückenmarks auf Schmerzreize, verhindert (Beubler, 2020). Darüber hinaus bindet Ketamin an die σ -Rezeptoren, die früher als Opioid-Rezeptoren klassifiziert wurden, was Effekte wie Tachykardie, Blutdruckanstieg und Dysphorie hervorrufen kann. Zusätzlich zeigt Ketamin eine agonistische Wirkung an den μ -Rezeptoren, die zur analgetischen Wirkung beiträgt (Striebel, 2019). Ein weiterer wesentlicher Mechanismus ist die Hemmung der Wiederaufnahme von Katecholaminen und Serotonin, was sowohl zur supraspinalen als auch zur spinalen Antinozizeption beiträgt. Dies erklärt teilweise die kreislaufstimulierenden Effekte des Medikaments. Ketamin stimuliert ausserdem das sympathische Nervensystem, was sowohl durch eine zentrale Steigerung der Sympathikusaktivität als auch durch die periphere Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme erfolgt (Thiel & Roewer, 2021). Zudem führt Ketamin durch die Blockierung von Acetylcholinrezeptoren zu einer Bronchodilatation (Beubler, 2020).

3.2 Pharmakokinetik

Ketamin zeichnet sich durch eine hohe Lipidlöslichkeit aus, die zu einem schnellen Anfluten im Gehirn führt. Der Wirkungseintritt erfolgt bereits nach wenigen Minuten (Thiel & Roewer, 2021). Etwa zehn Minuten nach der Verabreichung lässt die Wirkung nach, da Ketamin in andere stark durchblutete Gewebe umverteilt wird. Die Verabreichung kann intravenös, intramuskulär oder intranasal erfolgen (Mathejka, 2015). Ketamin wird hauptsächlich in der Leber durch Cytochrom-P450-abhängige Enzyme abgebaut, wobei Norketamin als Hauptmetabolit entsteht. Dieser hat etwa 20–30 % der pharmakodynamischen Wirksamkeit von Ketamin und weist eine etwas längere Eliminationshalbwertszeit auf. Die Metaboliten werden nach Konjugation überwiegend über die Nieren ausgeschieden (Thiel & Roewer, 2021).

3.3 Pharmakodynamik

3.3.1 Zentrale Wirkungen

Ketamin zeigt eine komplexe Mischung aus stimulierenden und hemmenden Effekten, die stark von der Dosis abhängen. Bei niedrigen Dosierungen (bis zu 0,5 mg/kg) wird vor allem die Schmerzwahrnehmung in den tieferen, thalamischen Hirnschichten reduziert. Selbst bei höheren Dosierungen bleiben die kortikalen Funktionen und das Bewusstsein teilweise erhalten, was zu einem Zustand führt, der als „dissoziative Anästhesie“ bekannt ist. Dieser Zustand ist durch eine Trennung von Bewusstsein und sensorischer Wahrnehmung gekennzeichnet. Bei noch höheren Dosierungen (1–2 mg/kg) tritt eine quasihypnotische Wirkung ein, die einem kataleptischen Zustand ähnelt, in dem die Patientinnen und Patienten starr und bewegungslos sind (Thiel & Roewer, 2021). Nach der Anwendung von Ketamin können insbesondere bei jüngeren Erwachsenen lebhaftere Träume, einschliesslich beängstigender Alpträume und Unruhezustände, auftreten. Diese Nebenwirkungen lassen sich durch die zusätzliche Gabe von Benzodiazepinen oder Hypnotika sowie durch eine Abschirmung vor Umweltreizen wie Lärm und grellem Licht mildern (Striebel, 2019). Darüber hinaus kann Ketamin exzitatorische Phänomene wie unwillkürliche Muskelbewegungen, Augenzucken (Nystagmus) und erweiterte Pupillen hervorrufen (Thiel & Roewer, 2021). Trotz eines Bewusstseinsverlusts bleiben wichtige Reflexe, wie der Lidschlussreflex, erhalten (Striebel, 2019). Ketamin bewirkt abhängig von der Dosierung eine zerebrale Vasodilatation, was die Hirndurchblutung erhöht, und den Hirndruck ansteigen lässt (Thiel & Roewer, 2021). Aufgrund dieser Wirkung ist die Anwendung von Ketamin bei Patientinnen und Patienten mit bereits erhöhtem Hirndruck, wie beispielsweise nach einem Schädel-Hirn-Trauma, umstritten (Striebel, 2019).

3.3.2 Herz-Kreislauf-System

Ketamin führt zu einer zentralen Erhöhung der Sympathikusaktivität und bewirkt zudem einen peripheren, indirekten sympathomimetischen Effekt. Diese Wirkungen führen zu einem Anstieg der Herzfrequenz sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks um etwa 30 % (Striebel, 2019). Der periphere Widerstand erhöht sich, während das Herzzeitvolumen leicht ansteigt oder konstant bleibt, was zu einer Steigerung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs um bis zu 70 % führt (Mathejka, 2015). Aufgrund dieser Effekte ist die Anwendung von Ketamin bei Patientinnen und Patienten mit bestehenden Herzerkrankungen kontraindiziert, da es zu einer Überlastung des Herzens kommen könnte. Allerdings können die kreislaufstimulierenden Effekte von Ketamin in bestimmten Fällen vorteilhaft sein, beispielsweise bei hypovolämischem Schock oder bei Polytrauma, wo eine Stabilisierung des Kreislaufs erforderlich ist (Thiel & Roewer, 2021).

3.3.3 Atemwege

Die Verabreichung von Ketamin führt häufig zu einer leichten Zunahme der Atemfrequenz. Erst bei hohen Dosen oder in Kombination mit anderen Anästhetika kann es zu einer Apnoe kommen (Mathejka, 2015). Aufgrund der möglichen Hypersalivation wird die zusätzliche Gabe von Atropin empfohlen, um das Risiko einer Atemwegsobstruktion zu minimieren. Ketamin bewirkt zudem eine Bronchodilatation, was die Atemwege entspannt. Diese Wirkung wird insbesondere vom R-Enantiomer des Ketamins vermittelt (Striebel, 2019).

3.3.4 Andere Organsysteme

Ketamin hat vielfältige Effekte auf den Skelettmuskeltonus. Es kann zu einer Erhöhung des Muskeltonus kommen, die durch die Beeinflussung zentraler nikotinerger Acetylcholinrezeptoren verursacht wird. In seltenen Fällen kann dies zu einem generalisierten Rigor mit Kieferklemme führen. Ketamin kann auch den intraokularen Druck, also den Druck im Inneren des Auges, erhöhen, indem es den Tonus der äusseren Augenmuskeln und die okuläre Perfusion steigert. Daher sollte Ketamin bei Operationen am Auge oder bei perforierenden Augenverletzungen vermieden werden. Während der Schwangerschaft kann Ketamin den Uteruston erhöhen, weshalb es bei drohender Uterusruptur oder Nabelschnurvorfällen kontraindiziert ist, also nicht angewendet werden sollte (Thiel & Roewer, 2021). Eine Beeinträchtigung der Leber- und Nierenfunktion durch Ketamin ist hingegen nicht zu erwarten (Mathejka, 2015).

3.4 Unterschied zwischen Ketamin und Esketamin

Ketamin und Esketamin unterscheiden sich hauptsächlich in ihrer chemischen Struktur und ihren pharmakologischen Eigenschaften. Ketamin ist ein Racemat, das aus den beiden Enantiomeren S(+)-Ketamin und R(-)-Ketamin besteht. Das S(+)-Enantiomer hat eine stärkere analgetische Wirkung, während das R(-)-Enantiomer stärkere halluzinogene Nebenwirkungen verursachen kann (Striebel, 2019). Während das ursprüngliche Ketamin beide Enantiomere im Verhältnis 1:1 enthält, besteht Esketamin hauptsächlich aus dem S(+)-Ketamin (Thiel & Roewer, 2021).

Dank der stärkeren analgetischen Wirkung von Esketamin kann die Dosierung im Vergleich zu racemischem Ketamin reduziert werden. Esketamin wird zudem schneller in der Leber metabolisiert, was zu einer kürzeren Halbwertszeit und einer besseren Steuerbarkeit führt. Beide Substanzen haben ähnliche kardiovaskuläre Wirkungen, doch verursacht Esketamin tendenziell weniger psychische und vegetative Stimulation beim Aufwachen (Mathejka, 2015). Aufgrund dieser Vorteile wird Esketamin häufig dem racemischen Ketamin vorgezogen (Striebel, 2019).

4 Ketamin zur Prävention von Propofol-induzierten Schmerzen

Ketamin wird in subanästhetischen Dosen zur Vorbehandlung von Propofol-induzierten Schmerzen eingesetzt. Diese Dosierungen können bis zu 0,5 mg/kg betragen. Im Gegensatz zur Anwendung als Anästhetikum führt diese Dosis zu einer Analgesie ohne Bewusstseinsverlust. Laut Thiel & Roewer (2021) kann bei diesen niedrigen Dosierungen trotz potenzieller Nebenwirkungen auf eine Prämedikation mit Benzodiazepinen und Atropin verzichtet werden, die üblicherweise zur Kontrolle von Nebenwirkungen wie Angst oder Speichelfluss eingesetzt werden.

Neben seiner zentralen analgetischen Wirkung besitzt Ketamin als NMDA-Rezeptor-Antagonist auch lokalanästhetische Eigenschaften. Es blockiert diese Rezeptoren sowohl im Gefäßendothel als auch im zentralen Nervensystem. Die lokalanästhetische Wirkung von Ketamin unterdrückt den afferenten Schmerzpfad und reduziert den durch Propofol verursachten Injektionsschmerz nicht nur durch zentrale Analgesie, sondern auch durch direkte lokale Effekte. Interessanterweise weist Ketamin strukturelle Ähnlichkeiten mit Kokain auf, was ebenfalls zu einer analgetischen Wirkung durch lokale Mechanismen führen kann (Sangawar et al., 2023).

Um die lokalanästhetische Wirkung von Ketamin zu verstärken, wird häufig ein Tourniquet verwendet, um die Armvene vom restlichen Kreislaufsystem zu isolieren. Dadurch kann das Medikament direkt auf die Endothel-Nozizeptoren wirken, die eine Schlüsselrolle in der lokalen Schmerzunterdrückung spielen (Sangawar et al., 2023).

Zur Beantwortung der Fragestellung, wie sich Ketamin zur Prävention von Propofol-induzierten Schmerzen eignet, wurden sieben Studien und eine Meta-Analyse ausgewählt. Diese Studien berücksichtigen unterschiedliche Dosierungen von Ketamin, verschiedene Verabreichungszeitpunkte sowie die Effektivität im Vergleich zu Lidocain. Die Ergebnisse dieser Studien werden im nächsten Kapitel zusammengefasst.

Zur besseren Übersicht sind die Ergebnisse der einzelnen Studien, mit Ausnahme der Meta-Analyse, am Ende dieses Kapitels in einer Tabelle dargestellt. In der rechten Spalte "Schmerzintensität" wird die Anzahl der Patientinnen und Patienten aufgeführt, die ihre Schmerzen anhand einer verbalen Bewertungsskala (von 0 bis 3) bewertet haben. Diese Skala ist wie folgt zu interpretieren:

- 0 = keine Schmerzen
- 1 = leichte Schmerzen
- 2 = moderate Schmerzen
- 3 = starke Schmerzen

Sangawar et al. (2023)

Bei der Auswahl der Studien wurde zunächst die von Sangawar et al. (2023) berücksichtigt, da sie die niedrigste Ketamin-Dosis verwendete. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit von 0,1 mg/kg Ketamin zur Prävention von Propofol-induzierten Schmerzen untersucht. Es handelte sich um eine prospektive, doppelblinde, randomisierte Kontrollstudie, in die 72 erwachsene Patientinnen und Patienten mit ASA-Status I und II einbezogen wurden, die sich elektiven Operationen unterzogen. Die Teilnehmenden wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe A erhielt Ketamin und Gruppe B eine Kochsalzlösung (NaCl 0,9 %). Beide Gruppen erhielten ihre Vorbehandlung, gefolgt von einer Propofol-Injektion.

Zur Vorbereitung erhielten alle Teilnehmenden 40 mg Pantoprazol und 4 µg/kg Robinul intravenös. An demselben Arm, an dem der intravenöse Katheter platziert war, wurde ein Tourniquet mit einem Druck von 70 mmHg angelegt. Die Studienmedikamente wurden über einen Zeitraum von zehn Sekunden intravenös verabreicht. Nach 60 Sekunden wurde der Druck abgelassen, gefolgt von der Propofol-Injektion.

Die Ergebnisse zeigten, dass in der Ketamin-Gruppe (Gruppe A) keine der Patientinnen und Patienten moderate oder starke Schmerzen verspürte, während in der Kochsalzlösungs-Gruppe (Gruppe B) mehrere Patientinnen und Patienten moderate bis starke Schmerzen angaben. Die Unterschiede in den Schmerzbewertungen zwischen den beiden Gruppen waren statistisch hoch signifikant. Die hämodynamischen Parameter sowie EtCO₂ und SpO₂ waren in beiden Gruppen vergleichbar, und es traten keine Nebenwirkungen auf.

Die Studie demonstrierte, dass die Verwendung einer niedrigen Dosis von 0,1 mg/kg Ketamin vor der Propofol-Injektion, kombiniert mit einem Tourniquet, die Injektionsschmerzen signifikant reduzieren kann, ohne bedeutende hämodynamische Veränderungen oder Nebenwirkungen zu verursachen.

Madhu et al. (2019)

Um den Einfluss einer höheren Dosierung von Ketamin auf das Schmerzempfinden zu beurteilen, wurde die Studie von Madhu et al. (2019) analysiert. In dieser Studie wurden 90 erwachsene Patientinnen und Patienten, die sich elektiven chirurgischen Eingriffen unterzogen, zufällig in drei Gruppen eingeteilt: Gruppe K100 erhielt 0,1 mg/kg Ketamin, Gruppe K200 erhielt 0,2 mg/kg Ketamin, und Gruppe S erhielt NaCl 0,9 % als Placebo. Die Studienmedikamente wurden über 15 Sekunden verabreicht, gefolgt von der Propofol-Injektion. Zusätzlich wurden hämodynamische Parameter wie Herzfrequenz und Blutdruck gemessen, um mögliche kardiovaskuläre Auswirkungen der Ketamin-Dosierungen zu beurteilen. Die Ergebnisse zeigten, dass die Inzidenz von Schmerzen in den Gruppen K100, K200 und S bei 50 %, 23,3 % und 83,3 % lag.

Die Schwere der Schmerzen war in der Gruppe K200 am geringsten; in dieser Gruppe berichtete keiner der Teilnehmenden von moderaten oder starken Schmerzen. In der Gruppe K100 traten hingegen leichte bis moderate Schmerzen auf, während in der Gruppe S 26,7 % der Teilnehmenden starke Schmerzen erlebten. Die hämodynamischen Parameter zeigten keine klinisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, obwohl in der Gruppe K200 statistisch signifikante Veränderungen der Herzfrequenz beobachtet wurden, die auf eine sympathische Stimulation durch Ketamin zurückgeführt wurden. Diese Veränderungen waren jedoch nicht klinisch relevant und erforderten keine aktiven Interventionen. Es wurden keine Nebenwirkungen wie Delirium oder Halluzinationen beobachtet.

Die Studie unterstützt die Vorbehandlung mit Ketamin, insbesondere in einer Dosierung von 0,2 mg/kg, da diese Dosierung eine effektive Schmerzlinderung bietet, ohne bedeutende hämodynamische Nebenwirkungen zu verursachen.

Khadka & Sharma (2021)

Zur Bewertung der Effektivität von Ketamin im Vergleich zu Lidocain wurde die Studie von Khadka & Sharma (2021) herangezogen. In dieser prospektiven, vergleichenden Studie wurden 89 Patientinnen und Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe K erhielt 0,2 mg/kg Ketamin, während Gruppe L 0,5 mg/kg Lidocain 2 % verabreicht wurde. Zunächst wurde der Arm mit dem intravenösen Zugang für 20 Sekunden angehoben, um das venöse Blut abfließen zu lassen. Anschliessend wurde ein Gummitourenquet am Unterarm angelegt, um die Venen zu verschliessen. 60 Sekunden nach der Verabreichung der Studienmedikamente wurde das Tourenquet gelöst, und ein Viertel der berechneten Propofol-Dosis wurde injiziert.

Unmittelbar nach der Propofol-Injektion berichtete ein Patient in der Ketamin-Gruppe von leichten Schmerzen, während in der Lidocain-Gruppe 27,27 % der Teilnehmenden leichte Schmerzen verspürten. Hinsichtlich moderater und starker Schmerzen wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. Zwei Minuten nach der Propofol-Injektion gaben insgesamt 12 Teilnehmende leichte Schmerzen an: ein Patient in der Ketamin-Gruppe (2,22 %) und 11 in der Lidocain-Gruppe (25 %).

Die Studie ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf hämodynamische Parameter, Sauerstoffsättigung und Nebenwirkungen. In der Ketamin-Gruppe traten bei zwei Teilnehmenden gestörte Aufwachreaktionen auf, die jedoch statistisch nicht signifikant waren.

Die Studie kommt zu dem Schluss, dass niedrig dosiertes Ketamin die Häufigkeit und Schwere von Schmerzen bei der Propofol-Injektion wirksamer reduziert als Lidocain. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass die Verwendung eines Tourenquets selbst Schmerzen verursachen kann, was bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollte.

Shah, Parmar & Rajput (2023)

Um die Ergebnisse von Khadka und Sharma (2021) mit einer weiteren Studie zu vergleichen, die ähnliche Gruppen und Interventionen untersucht hat, wurde die Studie von Shah et al. (2023) herangezogen. In dieser prospektiven, randomisierten Studie wurden 108 Probandinnen und Probanden im Alter von 18 bis 65 Jahren, die sich einer elektiven Operation unterzogen, in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe K erhielt 0,2 mg/kg Ketamin, während Gruppe L 0,5 mg/kg Lidocain erhielt. Beide Medikamente wurden langsam über 5 Minuten infundiert, gefolgt von der Propofol-Injektion. Zur Prämedikation erhielten alle Teilnehmenden 0,004 mcg/kg Robinul.

Die Ergebnisse zeigten, dass 62,96 % der Teilnehmenden in der Ketamin-Gruppe (Gruppe K) keine Schmerzen verspürten, verglichen mit 29,63 % in der Lidocain-Gruppe (Gruppe L). Leichte Schmerzen traten bei 33,33 % der Ketamin-Gruppe auf, verglichen mit 57,41 % in der Lidocain-Gruppe. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Moderate bis starke Schmerzen wurden in beiden Gruppen selten beobachtet und zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In Gruppe L entwickelten drei Teilnehmende eine Bradykardie und ein Patient eine Hypotonie, während in Gruppe K zwei Teilnehmende eine Tachykardie entwickelten.

Insgesamt wird Ketamin (0,2 mg/kg) als wirksamer als Lidocain (0,5 mg/kg) zur Prävention von Propofol-induzierten Schmerzen bewertet.

Jayaprakash, Prathibha, Gopakumar & Thomas (2020)

Um den direkten Einfluss unterschiedlicher Ketamin-Dosierungen auf die Schmerzlinderung bei Propofol-Injektionen zu bewerten, wurde die Studie von Jayaprakash et al. (2020) herangezogen. In dieser prospektiven, doppelblinden, randomisierten und placebokontrollierten Studie wurden 160 Probandinnen und Probanden im Alter von 20 bis 60 Jahren, die sich einer elektiven Operation unterzogen, in fünf Gruppen eingeteilt. Die Gruppen erhielten unmittelbar vor der Propofol-Injektion entweder 0,1 mg/kg Ketamin (KT1-Gruppe), 0,3 mg/kg Ketamin (KT2-Gruppe), 0,5 mg/kg Ketamin (KT3-Gruppe), 1,5 mg/kg Lidocain (LA-Gruppe) oder NaCl 0,9 % (NS-Gruppe) als Placebo.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Häufigkeit und Intensität der Schmerzen in der NS-Gruppe am höchsten war, während die Gruppen mit höheren Ketamin-Dosen (KT2 und KT3) signifikant weniger Schmerzen berichteten. In der NS-Gruppe hatten 100 % der Teilnehmenden Schmerzen, verglichen mit 78,2 % in der LA-Gruppe, 81,3 % in der KT1-Gruppe, 31,2 % in der KT2-Gruppe und 28,1 % in der KT3-Gruppe. Die Schmerzintensität war in den Gruppen KT2 und KT3 signifikant geringer als in den anderen Gruppen. Keiner

der Teilnehmenden in den Ketamin-Gruppen (KT2 und KT3) verspürte moderate oder starke Schmerzen. Die Unterschiede in der Schmerzintensität zwischen diesen Gruppen und der Lidocain-Gruppe waren statistisch signifikant.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigten zwei Teilnehmende der KT2-Gruppe und drei der KT3-Gruppe postoperativ Verhaltensauffälligkeiten. Diese Nebenwirkungen wurden jedoch als statistisch nicht signifikant bewertet, und es waren keine aktiven Interventionen erforderlich. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Verabreichung von 0,3 mg/kg Ketamin unmittelbar vor der Propofol-Injektion eine wirksame und sichere Methode zur Vorbehandlung darstellt, ohne signifikante Nebenwirkungen zu verursachen.

Mehta et al. (2022)

Um die Auswirkungen der Dauer der venösen Okklusion in Kombination mit Ketamin auf den durch Propofol induzierten Schmerz zu bewerten, wurden die Ergebnisse der Studie von Mehta et al. (2022) analysiert. Ziel dieser Untersuchung war es, die optimale Dauer der venösen Okklusion zur Reduktion von Propofol-induzierten Schmerzen zu ermitteln. In der prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten Studie wurden 60 Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 60 Jahren mit einem ASA-Status I oder II in drei Gruppen aufgeteilt: Gruppe K20 (20 Sekunden Okklusion), Gruppe K40 (40 Sekunden Okklusion) und Gruppe K60 (60 Sekunden Okklusion). Alle Teilnehmenden erhielten vor der Intervention eine intravenöse Prämedikation mit 0,08 mg/kg Ondansetron und 4 mcg/kg Robinul. Zur Durchführung der venösen Okklusion wurde eine Blutdruckmanschette auf etwa 70 mmHg aufgepumpt, während 0,2 mg/kg Ketamin verabreicht wurde. Nach Ablauf der jeweiligen Okklusionszeit wurde die Manschette entfernt und 25 % der berechneten Propofol-Dosis injiziert.

Die Ergebnisse zeigten, dass in der Gruppe K20 75 % der Patientinnen und Patienten Schmerzen verspürten, wobei 25 % leichte, 35 % moderate und 15 % starke Schmerzen angaben. In der Gruppe K40 berichteten lediglich 15 % über Schmerzen, davon 10 % leichte und 5 % moderate Schmerzen. In der Gruppe K60 traten bei 15 % der Teilnehmenden leichte Schmerzen auf, während moderate oder starke Schmerzen nicht festgestellt wurden. Der Unterschied in der Schmerzintensität zwischen der Gruppe K20 und den Gruppen K40 und K60 war statistisch signifikant, während zwischen K40 und K60 keine signifikanten Unterschiede beobachtet wurden.

Die Studie kam zu dem Schluss, dass eine venöse Okklusion von 40 Sekunden genauso effektiv ist wie eine von 60 Sekunden, verglichen mit einer Dauer von 20 Sekunden. Die kürzere Okklusionszeit wurde als angenehmer bewertet, da sie weniger Schmerzen durch das Tourniquet selbst verursachte. Die hämodynamischen Parameter blieben in allen Gruppen vergleichbar und wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

Ranjbar, Khezri & Rajabian (2019)

Um die Wirksamkeit von Ketamin in Kombination mit einem Tourniquet genauer zu untersuchen, wurde die Studie von Ranjbar et al. (2019) ausgewählt. In dieser doppelblinden, randomisierten klinischen Studie wurden 120 Patientinnen und Patienten mit ASA-Status I in sechs Gruppen eingeteilt. In den Gruppen eins und vier wurde vor der Verabreichung von 0,1 mg/kg Ketamin ein Tourniquet oberhalb des Venenkatheters angelegt und bis zum systolischen Blutdruck der Teilnehmenden aufgepumpt. Nach 30 Sekunden wurde das Tourniquet wieder entfernt. In den Gruppen zwei und fünf wurde Ketamin 30 Sekunden vor der Propofol-Injektion verabreicht, jedoch ohne Anwendung eines Tourniquets. Die Gruppen drei und sechs erhielten ausschliesslich Propofol, ohne vorherige Ketamin-Verabreichung.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Patientinnen und Patienten, die Ketamin in Kombination mit einem Tourniquet erhielten, die geringste Schmerzintensität aufwiesen. In diesen Gruppen berichteten nur 20 % der Teilnehmenden von Schmerzen. Im Vergleich dazu lag die Schmerzprävalenz in den Gruppen, die Ketamin ohne Tourniquet erhielten, bei 50 % bzw. 30 %. In den Gruppen, die nur Propofol erhielten, gaben 65 % bzw. 80 % der Patientinnen und Patienten Schmerzen an.

Die Autoren der Studie kamen zu dem Schluss, dass Ketamin in Kombination mit einem Tourniquet eine signifikante lokalanästhetische Wirkung entfaltet und die Schmerzintensität deutlich reduziert. Sie befürworteten diese Methode als wirksame Massnahme zur Reduktion von Propofol-induzierten Schmerzen. Auch in den Gruppen ohne Tourniquet zeigte sich eine signifikante Schmerzreduktion durch Ketamin im Vergleich zu den Gruppen, die ausschliesslich Propofol erhielten.

Wu, Xu, Wang & Jiang (2024)

Angesichts der vergleichbaren Ergebnisse früherer Studien ist es sinnvoll, die kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse von Wu et al. (2024) zu berücksichtigen. Diese Analyse umfasste 13 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 2105 Patientinnen und Patienten, die Ketamin mit Placebo oder anderen Medikamenten zur Prävention von Propofol-induzierten Schmerzen verglichen.

Die Ergebnisse zeigten, dass Ketamin bei der Reduktion von Propofol-Injektionsschmerzen insgesamt wirksamer war als Placebo, Lidocain, Dexdor und Thiopental, insbesondere bei der Verringerung schwerer Schmerzen. Bei der Linderung starker Schmerzen war Ketamin ebenfalls effektiver als Placebo und Lidocain, jedoch nicht signifikant besser als Dexdor und Thiopental.

Die Meta-Analyse bestätigte zudem die Sicherheit von subanästhetischen Dosen von Ketamin ($\leq 1,0$ mg/kg), da keine signifikanten Unterschiede in hämodynamischen Parametern oder anderen Nebenwirkungen im Vergleich zu den Kontrollgruppen festgestellt wurden. Fünf Studien berichteten, dass Ketamin im Vergleich zu NaCl 0,9 % keine signifikanten Veränderungen der Herzfrequenz verursachte, wobei eine Studie mehr Fälle von Tachykardie in der Ketamin-Gruppe im Vergleich zur Dexdor-Gruppe feststellte. In vier Studien wurden keine signifikanten Unterschiede in den Blutdruckveränderungen nach der Verabreichung von Ketamin festgestellt, und eine Studie zeigte sogar, dass Ketamin einen Blutdruckabfall nach der Induktion verhinderte. Zwei Studien stellten fest, dass Ketamin trotz potenziell erhöhter Atemwegssekretion keinen signifikanten Einfluss auf die Sauerstoffversorgung hatte. Psychiatrische Nebenwirkungen wurden nur in einer Studie bei 5 von 96 Teilnehmenden berichtet, die jedoch keine aktive Intervention erforderten. Zusammenfassend zeigt die Meta-Analyse, dass Ketamin in subanästhetischen Dosen eine wirksame und sichere Methode zur Prävention von Propofol-induzierten Schmerzen darstellt.

Tabelle 1. Übersicht der Studien

Autor / Jahr	Gruppen & Interventionen	Probanden & Probandinnen	Tourniquet	Zeitpunkt	Schmerzintensität			
					0	1	2	3
Sangawar et al. (2023)	Ketamin 0.1mg/kg	36	Ja	60 Sek.	31	5	0	0
	NaCl 0.9%	36			8	14	5	9
Madhu et al. (2019)	Ketamin 0.1mg/kg	30	Nein	Direkt	15	8	7	0
	Ketamin 0.2mg/kg	30			23	7	0	0
	NaCl 0.9%	30			5	7	10	8
Khadka & Sharma (2021)	Ketamin 0.2mg/kg	45	Ja	60 Sek.	32	1	8	4
	Lidocain 2% 0.5mg/kg	44			21	12	7	4
Shah et al. (2023)	Ketamin 0.2mg/kg	54	Nein	Direkt	34	18	1	1
	Lidocain 1% 0.5mg/kg	54			16	31	5	2
Jayaprakash et al. (2020)	Ketamin 0.1mg/kg	32	Nein	Direkt	6	15	11	0
	Ketamin 0.3mg/kg	32			22	9	1	0
	Ketamin 0.5mg/kg	32			23	9	0	0
	Lidocain 1% 1.5mg/kg	32			7	14	11	0
	NaCl 0.9%	32			0	0	13	19
Metha et al. (2022)	Ketamin 0.2mg/kg	20	Ja	20 Sek.	5	5	7	3
	Ketamin 0.2mg/kg	20		40 Sek.	17	2	1	0
	Ketamin 0.2mg/kg	20		60 Sek.	17	3	0	0
Ranjbar et al. (2019)	Ketamin 0.1mg/kg	20	Ja	30 Sek.	16	2	1	1
	Ketamin 0.1mg/kg	20	Nein	30 Sek.	10	3	4	3
	ohne Ketamin	20	Nein	x	7	6	4	3
	Ketamin 0.1mg/kg	20	Ja	30 Sek.	14	3	1	2
	Ketamin 0.1mg/kg	20	Nein	30 Sek.	14	4	1	2
	ohne Ketamin	20	Nein	x	4	3	5	8

5 Diskussion

5.1 Effektivität und Dosierung von Ketamin

Die Wirksamkeit von Ketamin zur Prävention von Propofol-induzierten Schmerzen wurde in mehreren Studien untersucht, wobei die verabreichten Dosierungen im subanästhetischen Bereich zwischen 0,1 und 0,5 mg/kg lagen. Die Studie von Sangawar et al. (2023) verwendete die niedrigste Dosis von 0,1 mg/kg Ketamin. In Kombination mit einem Tourniquet führte diese Dosierung zu einer signifikanten Reduktion der Injektionsschmerzen im Vergleich zur Placebo-Gruppe, was darauf hinweist, dass selbst die niedrigste untersuchte Dosis wirksam ist. Ranjbar et al. (2019) erzielten mit derselben Dosierung ebenfalls eine signifikante Schmerzlinderung im Vergleich zu Gruppen ohne Vorbehandlung. Madhu et al. (2019) bestätigten die Wirksamkeit der 0,1 mg/kg-Dosierung und untersuchten zusätzlich eine Dosierung von 0,2 mg/kg. Sie fanden heraus, dass die höhere Dosis eine stärkere Schmerzreduktion bewirkte, was darauf hindeutet, dass eine Erhöhung der Ketamin-Dosis die Wirksamkeit weiter steigern kann. Die Untersuchung von Jayaprakash et al. (2020) ergab, dass eine Dosis von 0,5 mg/kg Ketamin im Vergleich zu 0,3 mg/kg nur minimale zusätzliche Vorteile bei der Schmerzreduktion brachte.

Drei Studien verglichen die Wirksamkeit von Ketamin mit Lidocain. Khadka & Sharma (2021) sowie Shah et al. (2023) verwendeten beide eine Dosis von 0,2 mg/kg Ketamin und verglichen diese mit 0,5 mg/kg Lidocain. Beide Studien zeigten, dass Ketamin im Vergleich zu Lidocain eine bessere Schmerzlinderung bot. Jayaprakash et al. (2020) stellten ebenfalls fest, dass 0,3 mg/kg und 0,5 mg/kg Ketamin eine statistisch bessere Schmerzlinderung im Vergleich zu 1,5 mg/kg Lidocain bewirkten. Allerdings war die Dosis von 0,1 mg/kg Ketamin weniger effektiv als Lidocain, was möglicherweise auf die in dieser Studie verwendete höhere Lidocain-Dosierung zurückzuführen ist.

Die Meta-Analyse von Wu et al. (2024) unterstützte diese Befunde und zeigte, dass Ketamin effektiver als Placebo, Lidocain, Dexdor und Thiopental bei der Reduzierung der Inzidenz von Propofol-induzierten Schmerzen war.

Inwiefern diese Ergebnisse auf die Effektivität und Dosierung von Esketamin übertragbar sind, wurde in den untersuchten Studien nicht thematisiert. Obwohl Striebel (2019) empfiehlt, Esketamin gegenüber Ketamin vorzuziehen, boten die analysierten Studien keinen direkten Vergleich der beiden Substanzen.

5.2 Praktische Anwendung

Ranjbar et al. (2019) zeigten in ihrem direkten Vergleich von Methoden mit und ohne Tourniquet, dass die Verwendung eines Tourniquets in Kombination mit Ketamin die Schmerzintensität signifikant reduzieren kann. Ihre Ergebnisse deuteten darauf hin, dass diese Methode die Häufigkeit von moderaten bis starken Schmerzen deutlich verringert. Ähnlich argumentierten Sangawar et al. (2023), dass das Tourniquet die lokalanästhetischen Eigenschaften von Ketamin verstärken könne. Khadka & Sharma (2021) erkannten zwar die Effektivität dieser Methode an, wiesen jedoch darauf hin, dass das Tourniquet selbst zusätzliche Schmerzen verursachen und den Komfort der Patientinnen und Patienten beeinträchtigen könnte. Im Gegensatz dazu zeigten die Studien von Jayaprakash et al. (2020), Madhu et al. (2019) und Shah et al. (2023) eine signifikante Schmerzreduktion ohne die Anwendung eines Tourniquets.

Der Zeitpunkt der Ketamin-Verabreichung und die Dauer der venösen Okklusion variierten zwischen den Studien. Während Jayaprakash et al. (2020), Madhu et al. (2019) und Shah et al. (2023) Ketamin direkt vor der Propofol-Injektion ohne Tourniquet verabreichten, setzten Sangawar et al. (2023) und Khadka & Sharma (2021) Ketamin 60 Sekunden vor der Injektion ein, begleitet von einem Tourniquet. Ranjbar et al. (2019) wählten eine Okklusionszeit von 30 Sekunden.

Die Dauer der venösen Okklusion wurde unterschiedlich gehandhabt: Sangawar et al. (2023) und Khadka & Sharma (2021) hielten die Okklusion für 60 Sekunden aufrecht, während Ranjbar et al. (2019) die Okklusion nur für 30 Sekunden anwandten. Mehta et al. (2022) untersuchten die optimale Dauer und stellten fest, dass eine 40-sekündige Okklusion effektiver als eine 20-sekündige war und genauso effektiv wie eine 60-sekündige, jedoch für die Patientinnen und Patienten komfortabler.

Ein weiterer zu berücksichtigender Aspekt ist der angewandte Druck bei der venösen Okklusion. Sangawar et al. (2023) und Mehta et al. (2022) verwendeten einen Druck von 70 mmHg, während Ranjbar et al. (2019) den Okklusionsdruck auf den systolischen Blutdruck der Probanden einstellten. Khadka & Sharma (2021) machten keine Angaben zum verwendeten Druck. Es bleibt unklar, inwieweit der angewandte Druck die Effektivität der Methode beeinflusst, da keine der Studien eine Begründung für die Wahl des Drucks lieferte. In der Meta-Analyse von Wu et al. (2024) wurden auch Studien einbezogen, die die Tourniquet-Methode verwendeten. Allerdings gab die Analyse keine spezifische Empfehlung für oder gegen diese Methode ab, was auf die Notwendigkeit weiterer Forschung hinweist.

5.3 Sicherheitsrelevante Aspekte von Ketamin

Um beängstigende Alpträume und Unruhezustände zu vermeiden, empfiehlt Striebel (2019) die Gabe eines Benzodiazepins. In den untersuchten Studien wurde jedoch am Operationstag kein Benzodiazepin wie Midazolam verabreicht. Thiel & Roewer (2021) argumentieren, dass bei der Verwendung von Ketamin in subanästhetischen Dosen auf Midazolam verzichtet werden kann. Die Studien von Sangawar et al. (2023), Madhu et al. (2019) und Shah et al. (2023) zeigten, dass keine Nebenwirkungen wie Delirium oder Halluzinationen auftraten. Allerdings berichteten Khadka & Sharma (2021) von gestörtem Aufwachverhalten bei zwei Patienten in der Ketamin-Gruppe. Auch Jayaprakash et al. (2020) beobachteten Verhaltensauffälligkeiten bei Teilnehmenden in den Gruppen, die 0,3 mg/kg und 0,5 mg/kg Ketamin erhielten. Obwohl diese Unterschiede statistisch nicht signifikant waren, könnte dies darauf hindeuten, dass höhere Ketamin-Dosierungen das Risiko solcher Verhaltensauffälligkeiten erhöhen.

In keiner der Studien war eine aktive Intervention zur Behandlung dieser Nebenwirkungen erforderlich. Die Meta-Analyse von Wu et al. (2024) bestätigte die allgemeine Sicherheit von Ketamin in subanästhetischen Dosierungen hinsichtlich postoperativer Verhaltensauffälligkeiten.

Zur Prävention einer möglichen Hypersalivation empfiehlt Striebel (2019) die Gabe eines Anticholinergikums wie Atropin. Thiel & Roewer (2021) argumentieren jedoch, dass bei der Anwendung von Ketamin in subanästhetischen Dosierungen auf ein Anticholinergikum verzichtet werden kann. In den Studien von Shah et al. (2023) und Sangawar et al. (2023) erhielten die Probandinnen und Probanden zusätzlich Robinul, ohne dass respiratorische Auffälligkeiten auftraten. Auch in den Studien ohne Robinul-Prämedikation wurden keine signifikanten Unterschiede in den respiratorischen Parametern zwischen den Ketamin-Gruppen und den Kontrollgruppen festgestellt. Die Meta-Analyse von Wu et al. (2024) zeigte, dass Ketamin trotz potenziell erhöhter Atemwegssekretionen keinen signifikanten Einfluss auf die Sauerstoffversorgung hatte.

Bezüglich der Hämodynamik berichteten Sangawar et al. (2023), dass bei einer Dosis von 0,1 mg/kg Ketamin keine wesentlichen hämodynamischen Veränderungen auftraten. Madhu et al. (2019) fanden bei derselben Dosis ebenfalls keine klinisch signifikanten Unterschiede, stellten jedoch bei der 0,2 mg/kg-Dosierung statistisch signifikante Veränderungen der Herzfrequenz fest, die auf eine sympathische Stimulation durch Ketamin zurückzuführen waren. Shah et al. (2023) beobachteten bei zwei Teilnehmenden eine deutlich erhöhte Herzfrequenz, während ansonsten keine relevanten Unterschiede festgestellt wurden. Jayaprakash et al. (2020) sowie Khadka & Sharma (2021) stellten ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede fest.

Die Meta-Analyse von Wu et al. (2024) bestätigte, dass es keine signifikanten Unterschiede in der Hämodynamik gab, obwohl eine Studie mehr Fälle von Tachykardie in der Ketamin-Gruppe im Vergleich zur Dexdor-Gruppe verzeichnete.

Obwohl in allen Studien keine signifikanten Unterschiede in der Hämodynamik oder bei postoperativen Verhaltensauffälligkeiten festgestellt wurden, ist zu beachten, dass sich diese Studien auf erwachsene Personen mit ASA-Status I und II konzentrierten. Die Ergebnisse zur Sicherheit können daher nicht ohne Weiteres auf Kinder oder ältere Menschen übertragen werden.

6 Schlussfolgerung

Propofol ist das am häufigsten verwendete Hypnotikum in der Anästhesie, jedoch treten bei seiner Verabreichung ohne medikamentöse Vorbehandlung häufig Schmerzen auf. Die Prävalenz dieser Schmerzen liegt bei Erwachsenen laut Sangawar et al. (2023) zwischen 28 % und 90 %. Obwohl Lidocain in vielen Kliniken standardmässig zur Schmerzlinderung eingesetzt wird, zeigt es eine Versagerrate von 32 % bis 48 % (Khadka & Sharma, 2021; Madhu et al., 2019). Aufgrund dieser Einschränkungen wurde Ketamin als mögliche Alternative untersucht, um Propofol-induzierte Schmerzen zu verhindern.

Die Ergebnisse der untersuchten Studien zeigen, dass Ketamin in subanästhetischen Dosierungen zwischen 0,1 und 0,5 mg/kg wirksam zur Prävention von Propofol-induzierten Schmerzen eingesetzt werden kann. Bereits eine niedrige Dosierung von 0,1 mg/kg führte zu einer signifikanten Schmerzreduktion, während eine Erhöhung auf 0,2 mg/kg die Wirksamkeit weiter steigern kann (Sangawar et al., 2023; Madhu et al., 2019). Der Nutzen einer weiteren Erhöhung auf 0,5 mg/kg war im Vergleich zu 0,3 mg/kg nur geringfügig, was darauf hindeutet, dass moderate Dosierungen bereits ausreichend wirksam sein können (Jayaprakash et al., 2020).

Im Vergleich zu Lidocain zeigte Ketamin in mehreren Studien eine überlegene Wirksamkeit bei der Schmerzprävention, wobei diese Überlegenheit je nach Dosierung und Verabreichungsmethode variierte (Khadka & Sharma, 2021; Shah et al., 2023; Jayaprakash et al., 2020).

Zur Formulierung praktischer Empfehlungen wurden verschiedene Verabreichungszeitpunkte und die Anwendung von Ketamin mit oder ohne Tourniquet untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass sowohl die Methode mit als auch ohne Tourniquet in Kombination mit Ketamin die Schmerzintensität signifikant reduzieren kann. Ranjbar et al. (2019) berichteten von einer besseren Schmerzreduktion bei Verwendung eines Tourniquets. Sowohl die Verabreichung 60 Sekunden vor der Propofol-Injektion als auch eine direkte Verabreichung erwiesen sich als wirksam (Sangawar et al., 2023; Madhu et al., 2019). Bei der Anwendung eines Tourniquets empfehlen Mehta et al. (2022) eine Okklusionsdauer von 40 Sekunden, da diese effektiver als 20 Sekunden ist und im Vergleich zu 60 Sekunden keine signifikanten zusätzlichen Vorteile bietet.

Hinsichtlich der Sicherheitsaspekte zeigte Ketamin in den untersuchten Dosierungen eine gute Verträglichkeit, ohne signifikante Nebenwirkungen wie Delirium, Halluzinationen oder relevante hämodynamische Veränderungen zu verursachen (Wu et al., 2024). Es sollte jedoch beachtet werden, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis individuell für jede Patientin und jeden Patienten abgewogen werden muss (Thiel & Roewer, 2021). Auf eine medikamentöse Prämedikation mit Benzodiazepinen oder Anticholinergika kann in diesem Zusammenhang verzichtet werden (Thiel & Roewer, 2021).

Eine praktische Empfehlung zur Anwendung von Ketamin zur Prävention von Propofol-induzierten Schmerzen wäre eine Dosierung von 0,2 mg/kg, die idealerweise 40 Sekunden vor der Propofol-Injektion in Kombination mit einem Tourniquet verabreicht wird.

Obwohl es Studien zu Esketamin in diesem Kontext gibt, fehlen direkte Vergleiche der Effektivität von Esketamin und Ketamin in Bezug auf Propofol-induzierten Schmerz. Darüber hinaus sollten Studien durchgeführt werden, um zu untersuchen, inwieweit der angewandte venöse Okklusionsdruck die Effektivität der Tourniquet-Methode beeinflusst, und um eine einheitliche Lösung für die optimale Druckeinstellung zu finden.

7 Reflexion

Die Erarbeitung meiner Diplomarbeit stellte sich als anspruchsvolle und herausfordernde Aufgabe heraus. Die Themenwahl, die Eingrenzung des Themas und die Strukturierung der einzelnen Kapitel waren dabei besonders herausfordernd. Rückblickend war die Wahl meiner Fragestellung jedoch sehr passend, da sie es mir ermöglichte, das Thema umfassend zu beleuchten. Anfangs war ich mir bezüglich der Zielsetzungen unsicher, doch im Laufe der Arbeit konnte ich diese klarer definieren.

Zu Beginn der Recherche war die grosse Menge an gefundenen Studien überwältigend. Ich identifizierte zunächst über 30 vermeintlich passende Studien, doch im Laufe des Schreibprozesses wurde mir bewusst, dass nicht alle relevant waren. Der Auswahlprozess war anspruchsvoll, und letztlich konzentrierte ich mich auf sieben Studien und eine Meta-Analyse. Durch diesen Prozess lernte ich, wie wichtig es ist, den Aufbau von Studien zu verstehen, relevante Aspekte zu identifizieren und gezielt nach qualitativ hochwertigen Studien zu suchen.

Während der gesamten Arbeit wurde mir die Bedeutung einer klaren Fokussierung auf die Fragestellung immer wieder bewusst. Es war entscheidend, sich ständig die Frage zu stellen: "Welche Studien bringen den grössten Nutzen zur Beantwortung meiner Fragen?" Diese Fokussierung half mir, den Überblick zu behalten, auch wenn die Erarbeitung mehr Zeit in Anspruch nahm als ursprünglich geplant.

Die Kapitel „Propofol-induzierter Schmerz“ und „Ketamin“ nahmen mehr Raum ein als erwartet. Nach sorgfältiger Überlegung entschied ich mich jedoch, diese Kapitel ausführlich zu gestalten, da sie einen zentralen Bestandteil meiner Arbeit darstellen. Die intensive Auseinandersetzung mit diesen Themen ermöglichte es mir, fundiertes Wissen zu erwerben, das mir auch in meinem beruflichen Alltag von grossem Nutzen sein wird.

Ein wertvoller Beitrag kam aus der Schreibwerkstatt, wo ich auf die Möglichkeiten der Künstlichen Intelligenz aufmerksam gemacht wurde. Diese unterstützte mich beispielsweise dabei, ein ansprechendes Titelbild für meine Arbeit zu generieren und bestimmte Textpassagen zu optimieren.

Rückblickend bin ich sehr zufrieden mit meiner Themenwahl und stolz auf die Ergebnisse meiner Arbeit. Trotz der Herausforderungen war die Entscheidung, mich auf die Vorbehandlung mit Ketamin zu konzentrieren, die richtige Wahl. Die Erkenntnisse aus meiner Diplomarbeit werde ich in einer fachinternen Weiterbildung vorstellen. Ich hoffe, dadurch das Bewusstsein für die Relevanz von Propofol-induzierten Schmerzen zu schärfen und die praktische Umsetzung der erarbeiteten Anwendungsempfehlungen zu fördern.

8 Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich tatkräftig bei der Verfassung meiner Diplomarbeit unterstützt haben. Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, meiner Freundin und meinem Arbeitsteam am Kantonsspital Uri, die mir stets zur Seite standen und mich kontinuierlich motivierten. Ein weiterer Dank geht an meine Studiengangsleiterin, Frau Karin Müller, die mich während des gesamten Schreibprozesses begleitet und meine Diplomarbeit massgeblich in die richtige Richtung gelenkt hat.

9 Literaturverzeichnis

- Beubler, E. (2020). *Kompendium der medikamentösen Schmerztherapie*. (7. Auflage). Berlin: Springer Verlag
- Bushuven, S., & Heise, D. (2013a). Propofol up2date–Teil 1: Geschichte und pharmakologische Charakteristika. *AINS-Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*, 48(06), S. 378-385
- Bushuven, S., & Heise, D. (2013b). Propofol up2date–Teil 2: Patientengruppen, unerwünschte Wirkungen und die Nachfolgesubstanz Fospropofol. *AINS-Anästhesiologie Intensivmedizin· Notfallmedizin Schmerztherapie*, 48(07/08), S. 444-452
- Desousa, K. A. (2016). Pain on propofol injection: Causes and remedies. *Indian Journal of pharmacology*, 48(6), S. 617-623
- Jayaprakash, R., Prathibha, V. K., Gopakumar, G. & Thomas, M. (2020). Effect of small-dose ketamine in the prevention of pain on propofol injection: a prospective randomized controlled study. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 10(5), S. 437-441
- Khadka, B. & Sharma, N. R. (2021). A Comparative Study between Ketamine and Lidocaine or Decrease Propofol Injection Pain During Induction of Anesthesia. *Birat Journal of Health Sciences*, 6(1), S. 1304-1309
- Madhu, K. P., Yathish, S. K. & Raghavendra Rao, R. S. (2019). Effect of low dose ketamine pretreatment on propofol injection pain: A randomised double blind, controlled trial. *Indian Journal of Clinical Anaesthesia*, 6(3), S. 450-454
- Mathejka E. (2015). Intravenöse Anästhetika. In Ullrich L. & Stolecki D. (Hrsg.). *Intensivpflege und Anästhesie* (3. Auflage). (S. 624-628). Stuttgart: Georg Thieme Verlag
- Mehta, J., Desai, J. B. & Jain, A. (2022). Comparison of efficacy of three different venous occlusion duration on pre-treatment with injection ketamine to prevent propofol injection pain in patients undergoing surgery under general anaesthesia. *International Journal of Health Sciences*, 6(S3), S. 1514-1528

Ranjbar, M. S., Khezri, M. & Rajabian, M. (2019). Effects of Pre-treatment with Ketamine and Tourniquet Application on the Prevention of the Pain Induced by Propofol Injection: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Reviews in Clinical Medicine*, 6(2) S. 45-48

Sangawar, M. A., Shewalkar, M. S., Shinde, P. M., Cham, S. C., & Shende, A. N. (2023). Evaluation of efficacy of low dose IV ketamine for prevention of pain associated with IV propofol injection. *Indian Journal of Clinical Anaesthesia*, 10(3), S. 235-241

Shah, S., Parmar, S. & Rajput T. (2023). PREVENTION OF PROPOFOL INJECTION PAIN-COMPARISON BETWEEN LIDOCAINE VS KETAMINE INFUSION. *International Journal of Scientific Research*, 12(02), S. 57-59

Striebel H. W. (2019). *Die Anästhesie - Grundlagen, Formen der Allgemeinanästhesie, Lokal- und Regionalanästhesie, Besonderheiten, Narkoseprobleme* (4. Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag

Thiel, H. & Roewer, N. (2021). *Anästhesiologische Pharmakotherapie - Von den Grundlagen der Pharmakologie zur Medikamentenpraxis* (4. Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag

Volpe, T. (2018). *Preventive methods for reducing propofol-induced pain by intravenous administration*. Master's thesis. Zagreb: University of Zagreb, School of Medicine

Wu, Q., Xu, F., Wang, J. & Jiang, M. (2024). Efficacy and Safety of Ketamine Compared with Placebo and Other Medications for Preventing Propofol Injection Pain in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Pain Research*, S. 459-476

10 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Titelbild: Bild erstellt mit dem Image Generator von OpenAI (2024)

S.1

Tabelle 1. Übersicht der Studien, siehe Literaturverzeichnis,

S.18

11 Erklärung zur Diplomarbeit



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:

Erstfeld, 15.08.2024

Vorname, Name:

Gabriel Zopp

Unterschrift:

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'G. Zopp', written over a light blue grid background.

1.8.2017