

Diplomarbeit

**Perioperative intravenöse Verabreichung von
Magnesium zur Reduktion postoperativer
Schmerzen – eine systematische Übersichtsarbeit**

eingereicht von

Katharina Auer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

unter der Anleitung von

Ass.Prof. Dr.med.univ. Christian Dorn

ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Gottfried Fuchs

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 23.06.2016

Auer Katharina eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung meiner Diplomarbeit unterstützt haben.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Christian Dorn, Herrn Dr. Helmar Bornemann-Cimenti und Univ.Prof. Dr.med.univ. Gottfried Fuchs für die Bereitstellung des Themas und die kompetente und geduldige Unterstützung.

Auch meinen Eltern möchte ich danken, da sie mir das Studium finanziell ermöglicht haben und mir stets unterstützend zur Seite gestanden sind.

Zuletzt möchte ich mich noch bei meinem Freund Hannes bedanken, der mir bei der Erstellung meiner Diplomarbeit eine große Hilfe war.

Zusammenfassung

Hintergrund

Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit war es herauszufinden, ob die perioperative intravenöse Verabreichung von Magnesiumsulfat zur Reduktion der postoperativen Schmerzen und/oder des postoperativen Analgetikabedarfs führt.

Zusätzlich wurde auch geklärt, welche Dosis und welcher Verabreichungszeitpunkt am sinnvollsten erscheinen, welche Nebenwirkungen eine Rolle in der Behandlung spielen könnten und ob Magnesium Auswirkungen auf die in der Anästhesie verwendeten Medikamente hat.

Methoden

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine systematische Literatursuche in der wissenschaftlichen Datenbank Pubmed durchgeführt. Zur Suche wurden die Schlagwörter „magnesium“, „pain“, „intravenous“ verwendet. Insgesamt konnten 42 Studien in die Arbeit eingeschlossen werden.

Ergebnisse

Bei einem Großteil der Studien kam es im postoperativen Zeitraum zu einer Reduktion der Schmerzen und/oder des Analgetikabedarfs in der Magnesiumgruppe. Ein kleinerer Teil zeigte vergleichbare Ergebnisse zwischen der Magnesiumgruppe und der Kontrollgruppe. Eine Zunahme der postoperativen Schmerzen in der Magnesiumgruppe wurde nur in einer einzigen Publikation beobachtet.

Conclusio

Die perioperative intravenöse Verabreichung von Magnesiumsulfat stellt eine gute Möglichkeit zur Verbesserung der postoperativen Schmerzen und zur Reduktion des postoperativen Analgetikabedarfs dar. Da auch wenige Nebenwirkungen beobachtet wurden kann man annehmen, dass Magnesiumsulfat ein gut verträgliches Medikament ist, solange die Kontraindikationen beachtet werden.

Schlüsselwörter

Magnesium, intravenös, postoperativer Schmerz, postoperativer Analgetikabedarf

Abstract

Background

The aim of this systematic review was to evaluate if intravenous perioperative administration of magnesium sulfate could reduce postoperative pain and/or postoperative analgesic requirements. Another goal of this thesis was to reveal what dosage and what administration time period is recommended. Furthermore relevant side effects and interactions with medication were noted.

Methods

A part of this thesis was a systematic literature search in the scientific database Pubmed. The keywords “magnesium”, “pain” and “intravenous” were used for the search. A total of 42 studies could be included in the systematic review.

Results

Most of the studies showed decreased pain in the postoperative period and/or decreased analgesic requirements in the magnesium group. Only a few studies got similar results between the magnesium group and the control group. Increased postoperative pain was found only in one study.

Conclusion

The perioperative intravenous administration of magnesium sulfate is a good method to reduce the postoperative pain and the postoperative analgesic requirements. Because of the few side effects it seems to be a relatively safe form of therapy, as long as the contraindications were observed.

Keywords:

magnesium, intravenous, postoperative pain, postoperative analgesic requirements

Inhaltsverzeichnis

<u>DANKSAGUNGEN.....</u>	<u>II</u>
<u>ZUSAMMENFASSUNG.....</u>	<u>III</u>
<u>ABSTRACT.....</u>	<u>IV</u>
<u>GLOSSAR UND ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>VII</u>
<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>VIII</u>
<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	<u>IX</u>
<u>1. EINLEITUNG</u>	<u>1</u>
1.1 MAGNESIUM	2
1.1.1 PHYSIOLOGIE.....	2
1.1.2 PHARMAKOLOGISCHER WIRKMECHANISMUS.....	3
1.1.2.1 Calciumkanal-Antagonist.....	3
1.1.2.2 NMDA-Rezeptorantagonist.....	4
1.1.2.3 Verminderte Acetylcholinfreisetzung.....	6
1.1.3 EINSATZGEBIETE IN DER MEDIZIN	6
1.1.3.1 Antazida.....	7
1.1.3.2 Laxantien.....	8
1.1.3.3 Antiarrhythmika.....	9
1.1.3.4 Präeklampsie/Eklampsie	10
1.1.3.5 Tokolyse.....	11
1.1.3.6 Migräneprophylaxe.....	11
1.1.3.7 Wadenkrämpfe	12
1.1.3.8 Cholekinetikum.....	12
1.1.3.9 Status asthmaticus.....	12
1.1.4 HYPOMAGNESIÄMIE/HYPERMAGNESIÄMIE.....	12
1.1.4.1 Hypomagnesiämie.....	12
1.1.4.2 Hypermagnesiämie	13
1.1.5 NEBENWIRKUNGEN.....	14
1.1.6 KONTRAINDIKATIONEN.....	15
<u>2 METHODIK.....</u>	<u>16</u>

3	<u>RESULTATE</u>	18
3.1	STUDIEN MIT POSTOPERATIVER SCHMERZREDUKTION	18
3.2	STUDIEN OHNE POSTOPERATIVE SCHMERZREDUKTION	19
3.3	STUDIEN MIT POSTOPERATIVER SCHMERZZUNAHME	19
4	<u>DISKUSSION</u>	24
4.1	VERABREICHUNGSZEITPUNKT	24
4.1.1	PRÄOPERATIVER VERABREICHUNGSBEGINN	24
4.1.2	PERIOPERATIVER VERABREICHUNGSBEGINN	26
4.1.3	POSTOPERATIVE VERABREICHUNG	26
4.1.4	ZUSAMMENFASSUNG	27
4.2	DOSIERUNG	28
4.2.1	BOLUSDOSIS	28
4.2.1.1	Bolusdosis ohne kontinuierliche Infusion	29
4.2.1.2	Bolusdosis mit kontinuierlicher Infusion	30
4.2.2	KONTINUIERLICHE INFUSION	32
4.2.2.1	kontinuierliche Infusion ohne Bolusdosis	32
4.2.3	ZUSAMMENFASSUNG	33
4.3	NEBENWIRKUNGEN	34
4.3.1	HÄMODYNAMISCHE NEBENWIRKUNGEN	35
4.3.1.1	Blutdruck	35
4.3.1.2	Herzfrequenz	36
4.3.1.3	Atemfrequenz	37
4.3.2	SEDIERUNG	37
4.3.3	ANDERE NEBENWIRKUNGEN	37
4.3.4	ZUSAMMENFASSUNG	38
4.4	EINFLUSS VON MAGNESIUMSULFAT AUF DIE PERIOPERATIVE MEDIKATION	39
4.4.1	ALLGEMEINANÄSTHESIE	39
4.4.1.1	Anästhetikum	39
4.4.1.2	Muskelrelaxantien	40
4.4.1.3	intraoperative Analgetika	40
4.4.1.4	Zusammenfassung	41
4.4.2	SPINALANÄSTHESIE	42
5	<u>CONCLUSIO</u>	44
6	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	47

Glossar und Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer
ATPasen	Adenosintriphosphatasen
AV	atrioventrikulär
CT	Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
NCBI	National Centre for Biotechnology Information
NMDA	N-Methy-D-Aspartat
OP	Operation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 NMDA Rezeptor (Quelle: [10])	5
Abbildung 2 Ablauf der systematischen Literatursuche.....	17
Abbildung 3 Übersicht über Verabreichungszeitpunkte und Schmerzreduktion	27
Abbildung 4 Übersicht über Verabreichungsarten und Schmerzreduktion.....	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Einsatzgebiete und Dosierungen von Magnesium.....	7
Tabelle 2 Studien mit postoperativer Schmerzreduktion	20
Tabelle 3 Studien ohne postoperative Schmerzreduktion	21
Tabelle 4 Studien mit postoperativer Schmerzzunahme	21
Tabelle 5 Übersicht über alle Studien und die Dosierungen von Magnesiumsulfat	22

1. Einleitung

Ziel der postoperativen Schmerztherapie ist es einerseits einen möglichst großen analgetischen Effekt zu erzielen, andererseits aber auch die Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten. In vielen Fällen kommt es zu einer unzureichenden postoperativen Schmerzreduktion, wie eine im Jahr 2002 veröffentlichte Studie von Dolin et al. beweist. Diese Publikation kam zu dem Ergebnis, dass 26-33% der Patientinnen und Patienten nach Operationen an mäßigen bis starken Schmerzen leiden und 8-13% sogar sehr starke Schmerzen ertragen müssen [1]. Unzureichende postoperative Schmerztherapie bringt eine Reihe von Nachteilen mit sich, wie verzögerte Genesung und reduzierte Mobilität der Patientinnen und Patienten. Dadurch steigt die Unzufriedenheit der Patientinnen und Patienten, die Krankenstände werden länger und auch die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus verlängert sich, was wiederum zu erhöhten Kosten für das Gesundheitssystem führt.

Eine Möglichkeit, um eine adäquate Schmerzreduktion zu erzielen, wären zusätzlich zur postoperativen Schmerztherapie verwendete präventive Medikamente. Unter präventiven Medikamenten versteht man Pharmaka, die bereits frühzeitig, also vor oder während der Operation, verabreicht werden und das Auftreten von Schmerzen im postoperativen Zeitraum verhindern oder zumindest reduzieren. Es wurde bereits eine Reihe von Arzneimitteln in diesem Bereich angewandt, wie zum Beispiel die intravenöse Gabe von Ketamin oder die Anwendung von Lokalanästhetika, ohne dass eine zufriedenstellende Lösung gefunden wurde [2]. Eine weitere vielversprechende Therapieform ist die intravenöse Verabreichung von Magnesium im präoperativen und perioperativen Zeitraum. Zwar ist noch nicht genau geklärt, wie der analgetische Effekt von Magnesium zu Stande kommt, aber es scheint, dass dessen Funktion als N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptorantagonist und Calciumkanalblocker eine bedeutende Rolle in der postoperativen Schmerzreduktion spielen könnte.

Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob die intravenöse Gabe von Magnesium postoperativen Schmerz und postoperativen Analgetikabedarf reduzieren kann. Zusätzlich wurde in der Diskussion geklärt, welche Dosis und welcher Verabreichungszeitpunkt am sinnvollsten erscheinen, welche Nebenwirkungen eine Rolle in der Behandlung spielen könnten und ob Magnesium Auswirkungen auf die in der Anästhesie verwendeten Medikamente hat .

1.1 Magnesium

Der nachfolgende Abschnitt beschäftigt sich mit den physiologischen Aspekten von Magnesium, dessen pharmakologischer Wirkung und den Einsatzgebieten von Magnesium in der Medizin.

1.1.1 Physiologie

Magnesium spielt im menschlichen Organismus eine bedeutende Rolle. Es ist das zweithäufigste intrazelluläre Kation nach Kalium und das vierthäufigste Kation im gesamten menschlichen Körper. Bei mehr als dreihundert enzymatischen Reaktionen spielt Magnesium eine Rolle als Co-Faktor und ist involviert in verschiedenste Vorgänge, wie Hormonrezeptorbindungen, transmembranöser Ionenfluss, Muskelkontraktion, kardiale Erregbarkeit und Neurotransmitterfreisetzung [3]. Die Aktivität der Ionenkanäle wird von Magnesium beeinflusst, indem es die Kalium-, Calcium-, und NMDA-Kanäle hemmt.

Magnesium kann zu Wechselwirkungen mit anderen Elektrolyten führen. Die zelluläre Aufnahme von Kalium wird durch Magnesium gefördert, indem es auf die Natrium/Kalium Adenosintriphosphatasen (ATPasen) und die Kaliumkanäle wirkt. Besteht ein Magnesiummangel so kommt es zu zellulären Kaliumverlusten. Auch zwischen Magnesium und Calcium besteht eine Verbindung, welche unter anderem durch die Wechselwirkung zwischen Magnesium und Parathormon zu Stande kommt. Das in der Nebenschilddrüse produzierte Parathormon wird bei niedrigen Calciumwerten freigesetzt. Liegt aber ein niedriger Magnesiumspiegel vor, so hemmt das die Freisetzung von Parathormon und Calcium steigt nicht ausreichend an. Aus diesem Grund kann eine Hypomagnesiämie zur Entstehung einer Hypocalciämie führen. Korrigiert man den Magnesiumhaushalt mit einer intravenösen Infusion, so funktioniert dieser Mechanismus bereits nach wenigen Minuten wieder. Im Falle einer Magnesiumintoxikation wird vermehrt Parathormon freigesetzt und es kommt zum übermäßigen Anstieg von Calcium im Serum und eine Hypercalciämie kann sich entwickeln.

In hoher Konzentration wird durch Magnesium die Freisetzung einiger Hormone und Neurotransmitter blockiert. Ein Beispiel dafür wäre der Neurotransmitter Acetylcholin, dessen Freisetzung an der motorischen Endplatte zur willkürlichen Kontraktion der Skelettmuskulatur führt. [4, 5].

Die Plasmakonzentration von Magnesium sollte in einem Bereich von 0,75mmol/l bis 1mmol/l liegen. Im Plasma liegt 55% des Magnesiums in ionisierter Form vor. Die restlichen 45% sind an Proteine gebunden. Der Gesamtbestand von Magnesium im

menschlichen Körper beträgt circa 21g (0,9mol). Nur etwa 1% des im Organismus vorhandenen Magnesiums befindet sich im Extrazellularraum. Die Regulation des im Extrazellularraum befindlichen Magnesiums erfolgt über die Niere und den Gastrointestinaltrakt. Ungefähr zwei Drittel des Magnesiums und damit der größte Teil befinden sich im Knochen. Ein weiteres Drittel ist im Intrazellularraum und dort vor allem in der Muskulatur anzufinden. Da sich nur ein sehr geringer Teil des Magnesium im Plasma befindet, ist der Plasmabestand im Bezug auf den Gesamtbestand im Organismus nicht aussagekräftig [4, 6].

Der tägliche Bedarf an Magnesium beträgt in etwa 300 mg (12mmol) und soll über die orale Zufuhr gedeckt werden. Die Absorption von Magnesium findet im Darm statt. Die Aufnahme ist aber unvollständig und es kann nur circa ein Drittel des mit der Nahrung zugeführten Magnesiums aufgenommen werden. Durch verschiedene Hormone kann die Magnesiumaufnahme im Darm an den Bedarf des Körpers angepasst werden. Calcitriol und Somatotropin fördern die Aufnahme im Darm. Aldosteron und Calcitonin wiederum hemmen die Absorption. Zu besonders magnesiumreichen Lebensmitteln zählen Hülsenfrüchte, Getreide, Nüsse, Mandeln, Bananen, Bier, Naturreis, Kaffee, Gemüse und Fleisch.

Die Magnesiumausscheidung findet in der Niere statt und hängt vor allem von der Resorption in der Henle-Schleife ab. Gehemmt wird diese Resorption von hohen Magnesiumspiegeln, hohen Calciumspiegeln, niedrigen Kaliumspiegeln und durch die Einnahme von Diuretika, die an der Henle-Schleife ihre Wirkung entfalten (Schleifendiuretika). Parathormon, Glukagon und Calcitriol wiederum fördern die renale Resorption von Magnesium. [4, 5]

1.1.2 Pharmakologischer Wirkmechanismus

Im nachfolgenden Kapitel wird erklärt welche pharmakologischen Wirkmechanismen Magnesium aufweist.

1.1.2.1 Calciumkanal-Antagonist

Zu dieser Gruppe von Arzneimitteln zählen alle Substanzen, die den transmembranösen Calciumeinstrom hemmen, indem sie zu einer Blockade der spannungsabhängigen L-Typ (long lasting) Calciumkanäle führen, die sich in der Zellmembran von Muskelzellen befinden.

Durch das Öffnen der Calciumkanäle kommt es zum vermehrten Einstrom von Calciumionen und die intrazelluläre Konzentration steigt an. Durch die erhöhte Calciumkonzentration in der Zelle kommt es zur Zunahme der Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur. Calciumkanalblocker hemmen diesen Einstrom und setzen dadurch die Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur herab, wodurch es zur Vasodilatation der Blutgefäße kommt. Durch die Erweiterung der Blutgefäße sinkt der periphere Widerstand und der Blutdruck fällt ab. Der blutdrucksenkende Effekt der Calciumkanalblocker ist umso stärker, je höher der Blutdruck der Patientinnen und Patienten ist. Bei Werten, die im Normalbereich liegen, wird der Blutdruck durch die Einnahme von Calciumkanalantagonisten kaum beeinflusst.

Bei Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen spielen Calciumkanalblocker eine bedeutende Rolle, insbesondere zur Therapie der arteriellen Hypertonie und koronaren Herzkrankheit. Aber auch in anderen Bereichen, wie zum Beispiel zur Behandlung von Ösophagusachalasie, Migräne, Epilepsie und dem Raynaud-Syndrom, finden diese Arzneimittel ihren Einsatz.

Magnesium agiert als physiologischer Blocker der Calciumkanäle. Durch hohe Magnesiumkonzentrationen werden die Calciumkanäle blockiert und der intrazelluläre Calciumeinstrom wird vermindert. Der durch die Verabreichung von Magnesium zu Stande kommende gefäßerweiternde und blutdrucksenkende Effekt wird in der Medizin schon seit Jahren ausgenutzt. Ein Beispiel dafür wäre die Behandlung der Eklampsie, wo Magnesium als Medikament der Wahl eingesetzt wird und neben der antikonvulsiven Wirkung von Magnesium auch der antihypertensive und vasodilatatorische Effekt genutzt wird. [5, 7, 8]

1.1.2.2 NMDA-Rezeptorantagonist

NMDA-Rezeptoren sind ligandengekoppelte Glutamatrezeptoren, die sich in der Zellmembran von Neuronen befinden. Beim Ruhepotential blockiert ein Magnesiumion den Ionenkanal des Rezeptors und verhindert dadurch die Wirkung von Glutamat. Kommt es zur Aktivierung, so öffnet sich der Ionenkanal indem die Blockade aufgehoben wird. Nun kann Glutamat am Rezeptor binden und die Zelle wird durchgängig für Natriumionen und Calciumionen und es kommt zur Depolarisation dieser Zelle [9]. Neben der Bindungsstelle für Glutamat besitzen die NMDA-Rezeptoren auch eine Bindungsstelle für Glycin und D-Serin, welche beide zu einer Erhöhung der Affinität des Rezeptors für Glutamat führen können [8]. Abbildung 1 zeigt den Aufbau eines NMDA Rezeptors.

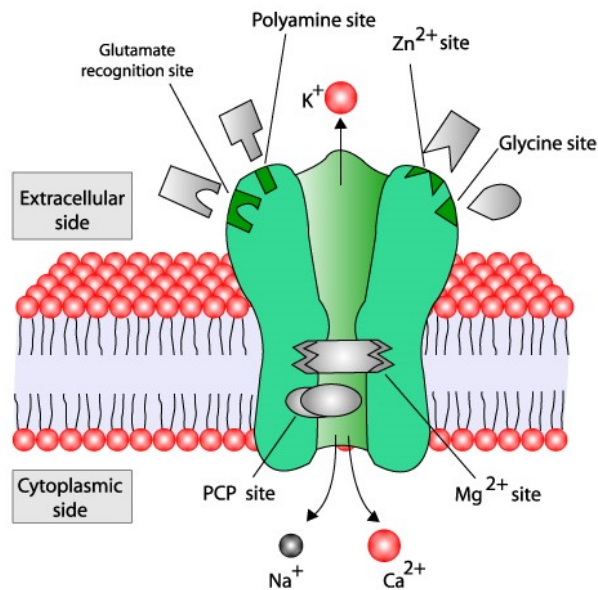


Abbildung 1 NMDA Rezeptor (Quelle: [10])

Im Zentralnervensystem spielen NMDA Rezeptoren eine entscheidende Rolle, indem sie neuronale Signale vermitteln und die neuronale Genexpression regulieren. Bei einer übermäßigen Stimulation dieser Rezeptoren kann es zur neuronalen Schädigung bis hin zum Tod kommen. Man nimmt an, dass NMDA Rezeptoren an der Entstehung vieler neurologischer Erkrankungen beteiligt sind. NMDA Rezeptor Antagonisten werden bereits in der Therapie von Morbus Parkinson (Amantadin), Epilepsie und degenerativen Hirnerkrankungen (Memantin) eingesetzt. Auch bei der Behandlung von alkoholkranken Patientinnen und Patienten spielen diese Medikamente eine Rolle. Hier wird Acamprosat eingesetzt um das Alkoholverlangen der betroffenen Patientinnen und Patienten zu reduzieren.

Desweiteren spielen NMDA Rezeptoren in der Schmerzverarbeitung eine wichtige Rolle. Aus diesem Grund haben Substanzen, die eine Blockade am Rezeptor bewirken, einen analgetischen Effekt. Ein Medikament, das in diesem Bereich eingesetzt wird, ist Ketamin. In niedriger Dosierung hat Ketamin eine stark analgetische Wirkung, ohne gleichzeitig zu einer Atemdepression zu führen. Verabreicht man die Substanz in höherer Dosis so überwiegt der anästhetische, hypnotische, amnestische und halluzinogene Effekt und die schmerzreduzierende Wirkung steht im Hintergrund. Eingesetzt wird Ketamin als Injektionsanästhetikum, bei therapieresistentem Status asthmaticus, sowie zur Anästhesie und Analgesie in der Notfallmedizin und bei äußerst schmerzhaften Eingriffen. Auch Magnesium fungiert als nichtkompetitiver NMDA Rezeptor Antagonist und kann deswegen als potentiell wirksames Analgetikum angesehen werden.

In der Folge von peripheren Verletzungen kann es zur Entstehung von zentraler Sensibilisierung und der Hyperalgesie kommen. Unter zentraler Sensibilisierung versteht man den Zustand, bei dem das Hinterhorn des Rückenmarks vermehrt erregbar ist und es dadurch zur erleichterten Antwort bei Reizeinstrom kommt. Entsteht bereits bei Signalen niedriger Intensität abnorm starker Schmerz so spricht man von Hyperalgesie. Man vermutet, dass NMDA Rezeptoren bei der Entstehung dieser Phänomene einen entscheidenden Einfluss haben. Deshalb kann der frühzeitige Einsatz von NMDA Rezeptor Antagonisten das Auftreten dieser Phänomene möglicherweise verhindern. [5, 9, 11-13]

1.1.2.3 Verminderte Acetylcholinfreisetzung

Acetylcholin ist ein erregender Neurotransmitter und wird von allen präganglionären Neuronen des Sympathikus und Parasympathikus ausgeschüttet. Im Körper übernimmt Acetylcholin vielfältige Aufgaben. Man unterscheidet zwei verschiedene Rezeptoren an denen Acetylcholin binden kann. Der nikotinische Rezeptor befindet sich an den postganglionären Neuronen des autonomen Nervensystems und an der motorischen Endplatte der Skelettmuskulatur. Bindet Acetylcholin an diesen Rezeptor, kommt es zur Erhöhung der Permeabilität für Kationen und nachfolgender Depolarisation der Zielzelle. An der motorischen Endplatte kontrahiert die Muskelzelle und am postganglionären Neuron wird die Erregung an nachfolgende Neurone weitergeleitet. Der muskarinische Acetylcholinrezeptor befindet sich am parasympathisch innervierten Erfolgsorgan und man unterscheidet fünf verschiedene Subtypen, die unterschiedliche Wirkungen zeigen [9].

Magnesium reduziert präsynaptisch die Freisetzung von Acetylcholin an der neuromuskulären Synapse. Dadurch gelangt weniger Acetylcholin an die postsynaptische Membran und die Muskelfasern werden weniger erregt. In hoher Dosis kann es durch Magnesium zu einer neuromuskulären Blockade kommen. [3, 14]

1.1.3 Einsatzgebiete in der Medizin

Magnesium wird in verschiedenen medizinischen Bereichen als Arzneimittel verwendet. Vor allem die Nutzung im gynäkologischen und kardiologischen Bereich und als Abführmittel ist weit verbreitet. Aber auch andere medizinische Einsatzgebiete profitieren von der Nutzung von Magnesium als Arzneimittel. Das nachfolgende Kapitel beschäftigt sich mit den verschiedensten Anwendungsgebieten von Magnesium als Medikament. In Tabelle 1 findet sich eine Zusammenfassung aller Indikationen mit der entsprechenden Dosierung und Verabreichungsform.

Tabelle 1 Einsatzgebiete und Dosierungen von Magnesium

Indikation	Verabreichungsform	Dosierung
Antazidum	oral	Magnesiumoxid bzw. Magnesiumhydroxid: Dosis abhängig vom Präparat z.B. Maaloxan- 1Tabl.: 200mg Magnesiumhydroxid + 100mg Aluminiumoxid
Laxans	oral	Magnesiumsulfat (Bittersalz): Einzeldosis von 10-20g
Torsade-de-pointes Tachykardie	intravenös	Magnesiumsulfat: 2g über 1-5min
Eklampsie	intravenös	Magnesiumsulfat: Therapie Krampfanfall 3-4g im Bolus Prophylaxe Krampfanfall 2g/h
Tokolyse	intravenös	Magnesiumsulfat: Anfangsdosis 4g Erhaltungsdosis 2-4g/h
Migräneprophylaxe	oral	orale Magnesiumpräparate: 2 mal 300mg/d
Wadenkrämpfe	oral	orale Magnesiumpräparate nach Bedarf (Tagesbedarf ca. 300mg/d)
Status asthmaticus	intravenös	Magnesiumsulfat: Einzelfusion 2g über 20min

1.1.3.1 Antazida

Unter Antazida versteht man Arzneimittel, die Salzsäure im Magen neutralisieren und dadurch zu einem Anstieg des pH-Werts im Magen führen. Bei Hyperazidität kommt es zur verstärkten Produktion von Salzsäure und dadurch zu einer Übersäuerung im Magen. Diese funktionelle Störung und deren Folgen, wie Sodbrennen und Magenbeschwerden, stellen eine Indikation zum Einsatz von Antazida dar. Auch bei milden Formen des

gastroösophagealen Reflux wirken Antazida sehr gut. Sie führen zu einer deutlich schnelleren Linderung der Beschwerden im Vergleich zu Protonenpumpenhemmern und H₂-Rezeptor-Antagonisten. Früher wurden Antazida auch zur Therapie von peptischen Ulzera verwendet. Allerdings zeigen sie deutlich schlechtere Wirkung als andere Arzneimittel und deshalb verzichtet man auf Antazida bei der Behandlung von peptischen Ulzera.

Zahlreiche Arzneimittel werden als Antazida eingesetzt, unter anderem Magnesiumverbindungen (Magnesiumoxid und Magnesiumhydroxid), Aluminiumverbindungen und Kombinationspräparate aus Magnesiumverbindungen und Aluminiumverbindungen. Kombinationspräparate werden am häufigsten eingesetzt, da sie einige Vorteile mit sich bringen. Einerseits kann dadurch der schnelle Wirkbeginn von Magnesiumhydroxid mit der langandauernden Wirkung von Aluminiumhydroxid kombiniert werden. Andererseits zeigen Kombinationspräparate auch weniger Nebenwirkungen, da sich die laxierende Wirkung von Magnesium und die obstipierende Wirkung von Aluminium ausgleichen.

Magnesiumoxid und Magnesiumhydroxid reagieren mit der Salzsäure unter Ausbildung von Magnesiumchlorid und bewirken dadurch eine Neutralisation der Salzsäure. Im Dünndarm entstehen aus Magnesiumchlorid unlösliche Phosphate und Carbonate, die zum größten Teil über den Stuhl ausgeschieden werden. Resorbiert und renal ausgeschieden werden nur etwa 10% der verabreichten Magnesiumverbindungen.

Antazida können zu Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten führen, indem sie die Resorption im Magen stören. Deswegen sollten andere Arzneimittel zwei Stunden vor oder nach der Einnahme von Antazida angewandt werden. [5, 8, 15].

1.1.3.2 Laxantien

Laxantien sind Medikamente, die zu einer beschleunigten Stuhlentleerung führen. Anwendung finden diese Arzneimittel zur Behandlung von Obstipation und zur Darmentleerung vor diagnostischen oder therapeutischen Eingriffen. Kontraindikationen für die Verwendung von Laxantien sind abdominelle Beschwerden unklarer Ursache, chronisch entzündliche Darmerkrankungen und ein Darmverschluss.

Eine Reihe von Pharmaka werden als Abführmittel eingesetzt, unter anderem auch osmotisch wirksame Laxantien. Dabei handelt es sich um schlecht oder unvollständig resorbierbare Substanzen, die Wasser im Darm zurückhalten und dadurch eine Eindickung des Stuhls verhindern. Eine Gruppe dieser osmotisch wirkenden Abführmittel stellen die

salinischen Laxantien dar, zu denen neben Natriumsulfat (Glaubersalz) auch Magnesiumsulfat (Bittersalz) zählt. Magnesiumsulfat wird in einer Einzeldosis von 10-20 Gramm eingenommen. Die Wirkung von Magnesiumsulfat beginnt 1-3 Stunden nach der Einnahme. Zusätzlich zu dem osmotischen Effekt von Bittersalz regt die Einnahme auch die Cholezystokininfreisetzung an, wodurch die intestinale Peristaltik und die intestinale Sekretion von Wasser und Elektrolyten gesteigert werden. [5, 6, 8, 15]

1.1.3.3 *Antiarrhythmika*

Abhängig von ihrem Wirkmechanismus werden Antiarrhythmika in vier verschiedene Klassen eingeteilt. Zur Klasse I zählen Natriumkanalblocker, zur Klasse II beta-Rezeptor-Antagonisten, zur Klasse III Kaliumkanalblocker und zur Klasse IV Calciumkanalblocker. Auch Magnesium wird als Antiarrhythmikum eingesetzt und ist bei der Torsade-de-pointes Tachykardie das Mittel der ersten Wahl. Ebenso kann Magnesium bei Herzglykosid induzierten Rhythmusstörungen eingesetzt werden. Da Magnesium keiner der vier Klassen an Antiarrhythmika zugeordnet werden kann, zählt es zu den Sonderformen.

Magnesium wirkt auf das Herz, indem es die Natrium/Kalium ATPase aktiviert und dadurch zu einer Stabilisierung des Membranpotentials führt. Die Verabreichung von Magnesium führt zum Anheben der ventrikulären Flimmerschwelle, zu einer Reduktion der Sinusknotenfrequenz, zu einer Verlängerung der Sinusknotenerholungszeit und der AV (atrioventrikulären) -Knoten-Refraktärzeit.

Bei der Torsade-de-pointes-Tachykardie handelt es sich um eine relativ seltene Sonderform der ventrikulären Tachykardie. Da es aber zur Entstehung von Kammerflimmern kommen kann, wird diese Rhythmusstörung als sehr gefährlich eingestuft. Häufig wird sie von Symptomen, wie Schwindel und Synkopen, begleitet und meist ist die Tachykardie nur von kurzer Dauer und sistiert spontan. Einen Risikofaktor zur Entstehung der Torsade-de-pointes-Tachykardie stellt die Einnahme von Medikamenten dar, die zur Verlängerung der QT Zeit im Elektrokardiogramm (EKG) führen. Beispiele für solche Medikamente wären Klasse Ia und III Antiarrhythmika, Antihistaminika, Antimykotika und Psychopharmaka. Aber auch Hypomagnesiämie, Hypokaliämie, Bradykardie und das weibliche Geschlecht erhöhen das Risiko für das Auftreten dieser tachykarden ventrikulären Herzrhythmusstörung. Bei den meisten Patientinnen und Patienten, die an dieser Form von Tachykardie leiden, liegt bereits eine vorbestehende Herzerkrankung vor. Therapie der Wahl beim Auftreten der Torsade-de-pointes

Tachykardie ist die intravenöse Gabe von Magnesiumsulfat. Insgesamt werden 2 Gramm Magnesium innerhalb weniger Minuten infundiert.

Auch bei Herzglykosid bedingten Rhythmusstörungen kann Magnesium intravenös verabreicht werden. Durch eine Digitalisvergiftung kann es zu unterschiedlichen Formen von Herzrhythmusstörungen kommen. Häufig werden ventrikuläre Tachykardien beobachtet. Durch die Einnahme von Digitalis kommt es zur Inaktivierung der Natrium/Kalium ATPase. Da Magnesium diese wiederum aktiviert, kann es einer Digitalisvergiftung entgegenwirken. Bei allen anderen Herzrhythmusstörungen findet Magnesium keine Anwendung [5, 6, 8, 16].

1.1.3.4 Präeklampsie/Eklampsie

Präeklampsie und Eklampsie zählen zu den Schwangerschaftsgestosen. Sie können in schweren Fällen sowohl eine Bedrohung für die Mutter als auch für das ungeborene Kind darstellen.

Treten bei einer zuvor gesunden Frau nach der 20. Schwangerschaftswoche erstmals eine Hypertonie und Proteinurie auf, so spricht man von einer Präeklampsie. Auch Ödeme zählen zu den Leitsymptomen dieser Erkrankung. Bis heute ist es noch nicht genau geklärt, wie es zur Entstehung von einer Präeklampsie kommt. Man vermutet, dass eine Immunreaktion zwischen dem Immunsystem der Mutter und dem Fremdeiweiß des ungeborenen Kindes stattfindet.

Eine Eklampsie kann sich sowohl in Folge einer schweren Präeklampsie als auch ohne vorbestehende Präeklampsie entwickeln. Bei diesem Krankheitsbild kommt es plötzlich zu einem generalisierten tonisch-klonischen Anfall mit Apnoe, Zyanose und Bewusstlosigkeit bis hin zur Entstehung eines Komas. Tritt Eklampsie auf, besteht akute Gefahr für Mutter und Kind und eine rasche Schwangerschaftsbeendigung mittels Sectio cesarea ist erforderlich.

Sowohl zur Behandlung als auch zur Prophylaxe eines eklamptischen Anfalls soll sofort eine antikonvulsive Therapie mittels hochdosiertem intravenös verabreichtem Magnesiumsulfat eingeleitet werden. Zur Unterbrechung eines Krampfanfalles werden der Patientin 3-4g Magnesium intravenös im Bolus verabreicht. Kann der Krampfanfall mit Magnesium allein nicht unterbrochen werden, so wird zusätzlich Diazepam infundiert. Zur Prophylaxe weiterer Krampfanfälle erfolgt die kontinuierliche intravenöse Magnesiuminfusion. Entweder werden 10%iges Magnesiumsulfat mit einer Dosis von 2

Gramm pro Stunde oder 20%iges Magnesiumascorbat mit einer Dosis von 3 Gramm pro Stunde verwendet.

Auch der antihypertensive Effekt von Magnesium wird bei der Therapie dieser Krankheitsbilder ausgenutzt. Durch die Verabreichung von Magnesium kommt es zur Blockade der Calciumkanäle und dadurch zur Vasodilatation der Blutgefäße. Reicht die Blutdrucksenkung durch Magnesium alleine nicht aus so müssen weitere Antihypertensiva verabreicht werden [17, 18].

Bei Patientinnen mit Eklampsie wurde anhand von pathologischen Präparaten, cerebraler Angiographie und CT (Computertomographie) das Vorhandensein von cerebralen Vasospasmen nachgewiesen. Da Magnesium als physiologischer Calciumkanalblocker wirkt, kommt es zur Entspannung der glatten Gefäßmuskulatur und den cerebralen Vasospasmen wird durch die Therapie mit Magnesium entgegengewirkt. [3]

1.1.3.5 Tokolyse

Tokolytika sind Medikamente, die zur Wehenhemmung eingesetzt werden. Indikationen zur Anwendung sind drohende Frühgeburten, operative Eingriffe in der Schwangerschaft, vorzeitige oder pathologisch verstärkte Wehentätigkeit, äußere Wendungen bei Beckenendlage und geburtshilfliche Notfälle.

Verabreichung von Magnesiumsulfat in hoher Dosis ist eine Möglichkeit, um die erwünschte Wehenhemmung zu erzielen. Initial wird Magnesiumsulfat in einer Dosis von 4-6 Gramm intravenös verabreicht. Im Anschluss daran wird der Patientin stündlich eine Erhaltungsdosis von 2-4 Gramm infundiert. [5].

1.1.3.6 Migräneprophylaxe

Indikation zur Intervallbehandlung von Migräne ist gegeben, wenn die Patientinnen und Patienten mehr als drei Attacken pro Monat erleiden oder die Anfallsdauer 72 Stunden überschreitet. Ziel der Therapie ist es die Häufigkeit und Dauer der Migräneattacken um mindestens die Hälfte zu reduzieren.

Magnesiumsulfat kann als Phasenprophylaktikum verwendet werden. Laut den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie soll Magnesium zur Intervallbehandlung in einer Dosis von 300 Milligramm zweimal pro Tag eingenommen werden. Allerdings stellt es laut den Leitlinien nur ein Mittel zweiter Wahl dar und wird deshalb nur angewandt, wenn Medikamente erster Wahl nicht den erwünschten Erfolg zeigen [5, 19].

1.1.3.7 Wadenkrämpfe

Wadenkrämpfe können durch verschiedene Ursachen bedingt sein. Eine mögliche Ursache ist die Hypomagnesiämie. In diesem Fall können die Krämpfe mittels oraler Einnahme von Magnesiumpräparaten behandelt werden. [5]

1.1.3.8 Cholekinetikum

Cholekinetika sind Medikamente, die eine Kontraktion der Gallenblase hervorrufen und dadurch zu einer Entleerung dieser führen. Angewandt werden diese Arzneimittel beim gestörten Abfluss der Galle aus der Gallenblase und den Gallengängen und bei der radiologischen Überprüfung der Entleerungsfähigkeit der Gallenblase. Lösungen von Magnesiumsulfat (10-30%ig) bewirken eine Entleerung der Gallenblase und werden deswegen als Cholekinetika verwendet. [5]

1.1.3.9 Status asthmaticus

Unter einem Status asthmaticus versteht man einen protrahiert verlaufenden Asthmaanfall der lebensbedrohlich für die betroffenen Patientinnen und Patienten ist. Aus diesem Grund sollte dieser Anfall so schnell wie möglich medikamentös therapiert werden. Zur Intensivierung der Therapie, wenn die Erstlinientherapie nicht den gewünschten Erfolg bringt, kann Magnesiumsulfat intravenös in einer Einzelninfusion von 2 Gramm über eine Zeitspanne von 20 Minuten verabreicht werden. [5, 8]

1.1.4 Hypomagnesiämie/Hypermagnesiämie

Die physiologische Plasmakonzentration von Magnesium liegt ungefähr in einem Bereich von 0,75mmol/l bis 1mmol/l [6]. Liegt die Plasmakonzentration darunter, so spricht man von einer Hypomagnesiämie, ist sie erhöht wird es als Hypermagnesiämie bezeichnet.

1.1.4.1 Hypomagnesiämie

Liegt der Serumspiegel von Magnesium unter 0,7mmol/l, spricht man von einer Hypomagnesiämie.

Ein erniedrigter Magnesiumspiegel kann durch verschiedenste Ursachen hervorgerufen werden und ist häufig multifaktoriell bedingt. Verminderte orale Zufuhr, verminderte gastrointestinale Absorption, wie es bei Malabsorption der Fall ist, und erhöhte Verluste im Gastrointestinaltrakt, bedingt durch Diarrhoe, Erbrechen, Steatorrhoe oder Laxantienabusus, zählen zu den möglichen Ursachen. Ebenso können erhöhte renale Verluste, hervorgerufen durch angeborene oder erworbene tubuläre Defekte, chronischen

Alkoholmissbrauch, Diabetes mellitus oder Einnahme von Medikamenten, wie Diuretika, ACE Hemmer, Aminoglykoside, Amphotericin, Cyclosporin und Cisplatin, ursächlich für eine Hypomagnesiämie sein. Auch lange Nahrungskarenz und parenterale Ernährung mit magnesiumfreien Lösungen können zur Reduktion des Magnesiumgehalts führen. Während des Wachstums und der Schwangerschaft besteht für den Organismus ein erhöhter Bedarf an Magnesium. Wird dieser nicht durch gesteigerte Zufuhr gedeckt, kommt es zu einem Magnesiummangel. Beim Stillen kann über die Brustdrüse und bei Verbrennungen über die Haut eine große Menge an Magnesium verloren gehen und deswegen sollte in diesen Fällen auf eine ausreichende Magnesiumzufuhr geachtet werden. Klinisch zeigt sich eine Hypomagnesiämie durch erhöhte neuromuskuläre Erregbarkeit, die sich wiederum durch Parästhesien, Tetanie, Tremor und Muskelschwäche äußert. Auch zu Konzentrationsstörungen, Apathie und Depression kann es kommen. Im kardialen System führt ein Magnesiummangel zu Arrhythmien und ventrikulärer Tachykardie mit Gefahr des Kammerflimmerns. Da der Magnesiumhaushalt und Calciumhaushalt sehr eng vergesellschaftet sind, kann man die Symptome häufig nicht von einer gleichzeitig bestehenden Hypocalciämie abgrenzen.

Ein therapeutisches Eingreifen ist bei einer milden Hypomagnesiämie mit einer Plasmakonzentration zwischen 0,6 – 0,7mmol/l meist nicht erforderlich. Kommt es zu intestinalen Verlusten von Magnesium, so wird eine tägliche Substitution von etwa 500mg empfohlen um einem Mangel vorzubeugen. Liegt eine schwere symptomatische Hypomagnesiämie vor, wird diese durch langsame intravenöse Substitution von Magnesiumsulfat in 5%iger Glukoselösung behandelt. Bei rein parenteraler Ernährung ist es wichtig darauf zu achten, dass täglich etwa 100mg Magnesium verabreicht werden um den täglichen Bedarf der Patientinnen und Patienten zu decken. Vor einer Magnesiumsubstitution sollte geklärt werden, ob eine normale Nierenfunktion vorliegt, um sicherzustellen, dass das verabreichte Magnesium normal abgebaut werden kann und keine Hypermagnesiämie entsteht. [3-6]

1.1.4.2 Hypermagnesiämie

Bei einem Serum-Magnesiumspiegel von über 1,6mmol/l spricht man von einer Hypermagnesiämie. Klinisch wird der erhöhte Magnesiumspiegel erst bei einer Konzentration von über 2mmol/l relevant. Ab einer Konzentration von 5mmol/l besteht akute Lebensgefahr für die betroffenen Patientinnen und Patienten.

Verminderte Ausscheidung von Magnesium, bedingt durch fortgeschrittene Niereninsuffizienz, ist die häufigste Ursache für einen erhöhten Magnesiumspiegel. Die Gefahr besteht vor allem dann, wenn zusätzlich zur Niereninsuffizienz noch magnesiumhaltige Antacida oder Abführmittel eingenommen werden. Aber auch bei normaler Nierenfunktion kann es bei exzessiver Magnesiumzufuhr zur Entstehung einer Hypermagnesiämie kommen, wie es zum Beispiel bei der Zufuhr großer Mengen an magnesiumhaltigen Infusionen oder massiver oraler Magnesiumeinnahme der Fall sein kann.

Verminderte neuronale Erregbarkeit ist das klinische Erscheinungsbild eines erhöhten Magnesiumspiegels. Es kommt zu fehlenden Sehnenreflexen und vermindertem Muskeltonus. Im kardialen Bereich kann es zu einer Überleitungsstörung im Herzen mit Bradykardie und AV-Block kommen. Der Blutdruck der Patientinnen und Patienten ist niedrig und es drohen Somnolenz und bei einer Konzentration von über 5mmol/l können eine Atemlähmung und ein diastolischer Herzstillstand auftreten.

Die Behandlung einer Hypermagnesiämie erfolgt bei Zeichen von Atemdepression oder kardialen Störungen. Im Notfall wird entweder Calcium intravenös verabreicht oder es wird eine Dialysebehandlung durchgeführt. Ziel der Therapie ist es Magnesium aus dem Blut zu entfernen und dadurch die Hypermagnesiämie zu reduzieren. Die renale Elimination von Magnesium kann durch Kochsalzinfusion oder das Schleifendiuretikum Furosemid gesteigert werden [5, 6].

1.1.5 Nebenwirkungen

Durch die Verabreichung von Magnesium kann es zu verschiedenen Nebenwirkungen kommen, auf die während der Therapie besonders geachtet werden sollte.

Da Magnesium als Calciumkanalblocker wirkt, kann es zur Vasodilatation und zur Reduktion des Blutdruckes kommen. Zwar zeigen Calciumkanalblocker für gewöhnlich bei Patientinnen und Patienten mit normalen Blutdruckwerten kaum antihypertensiven Effekt, aber die Entstehung einer Hypotonie sollte trotzdem als potentielle Nebenwirkung angesehen werden. Durch die gefäßerweiternde Wirkung von Magnesium kann es auch zum Auftreten eines Flush kommen.

Im kardialen System kann es durch die Einnahme von Magnesium zur Reduktion der Herzfrequenz, zur Entstehung eines AV-Blocks und zum Auftreten von Herzrhythmusstörungen kommen, da Magnesium die Sinusknotenerholungszeit und die AV-Knoten-Refraktärzeit verlängert und die Sinusknotenfrequenz reduziert.

Auch als Abführmittel ist Magnesium wirksam und dadurch kann es durch die Einnahme zur Entwicklung einer Diarrhoe kommen.

Magnesium vermindert die Acetylcholinfreisetzung an der motorischen Endplatte, wodurch es zu reduzierter Erregbarkeit der Muskelfasern kommt. Beachtet werden muss diese Nebenwirkung vor allem bei der gleichzeitigen Injektion von Muskelrelaxantien, da es zu einer Wirkungsverstärkung kommen kann.

Im Zentralnervensystem wird Magnesium ein sedierender Effekt zugeschrieben. Problematisch kann dieser Effekt vor allem bei der zeitgleichen Verabreichung von sedierend wirkenden Pharmaka werden. [3, 13, 16]

1.1.6 Kontraindikationen

Grundsätzlich ist Magnesium ein gut verträgliches und sicheres Medikament, allerdings gibt es eine Reihe von Erkrankungen, bei denen eine Therapie mit Magnesium kontraindiziert ist. Aus diesem Grund sollte vor Therapiebeginn immer überprüft werden, ob bei den Patientinnen und Patienten eine dieser Kontraindikationen vorhanden ist.

Bei bradykarden Herzrhythmusstörungen und AV-Überleitungsstörungen sollte keine Therapie mit Magnesium durchgeführt werden, da es durch den Wirkmechanismus von Magnesium zu einer Verstärkung dieser Krankheitsbilder kommen kann.

Liegt bei der Patientin oder dem Patienten eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz vor, so sollte auch kein Magnesium verabreicht werden. In diesem Fall kann keine ausreichende Ausscheidung über die Niere gewährleistet werden und bereits bei niedrigen Dosen besteht die Gefahr eine Hypermagnesiämie hervorzurufen.

Myasthenia gravis ist eine Autoimmunerkrankung, bei der Autoantikörper die Acetylcholinrezeptoren an der motorischen Endplatte blockieren. Da Magnesium zur Reduktion der Acetylcholinfreisetzung führt, verstärkt sich das Krankheitsbild unter Magnesiumtherapie. Deswegen sollte bei Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis darauf verzichtet werden.

Eine bereits vor der Therapie bestehende Hypermagnesiämie und bekannte Allergien gegen Magnesium sind weitere Kontraindikationen, die beachtet werden müssen [6, 13].

2 Methodik

Im Rahmen dieser Übersichtsarbeit wurde eine systematische Suche in der wissenschaftlichen Datenbank Pubmed des NCBI (National Centre for Biotechnology Information) durchgeführt, um relevante Literatur zum Thema „perioperative intravenöse Verabreichung von Magnesium zur Reduktion postoperativer Schmerzen“ zu finden.

Die Schlagwörter „magnesium, pain, intravenous“ wurden für die Suche verwendet und es konnten Publikationen im Zeitraum von 1996 bis 2015 in die Arbeit aufgenommen werden.

Einbezogen wurden nur kontrollierte randomisierte Studien, die entweder auf Deutsch oder auf Englisch verfasst wurden. Ein weiteres Einschlusskriterium war der Verabreichungszeitpunkt von Magnesium. Es wurden nur Studien ausgewählt, bei denen die Gabe von Magnesium entweder im präoperativen oder im perioperativen Zeitraum begonnen wurde. Postoperative Schmerzskalen und/oder postoperativer Analgetikabedarf mussten in den Studien angegeben sein, um eine Aussage über die Schmerzen nach der Operation treffen zu können.

Eine erste Vorselektierung erfolgte mittels eines Titelscreenings und Abstractscreenings. Alle verbliebenen Werke wurden im Anschluss einem Volltextscreening unterzogen.

Nach Beendigung dieses Arbeitsschrittes wurden die Referenzlisten der in die Arbeit aufgenommenen Studien auf zusätzliche relevante Literatur durchsucht.

In Abbildung 2 ist der genaue Ablauf der systematischen Literatursuche zu sehen.

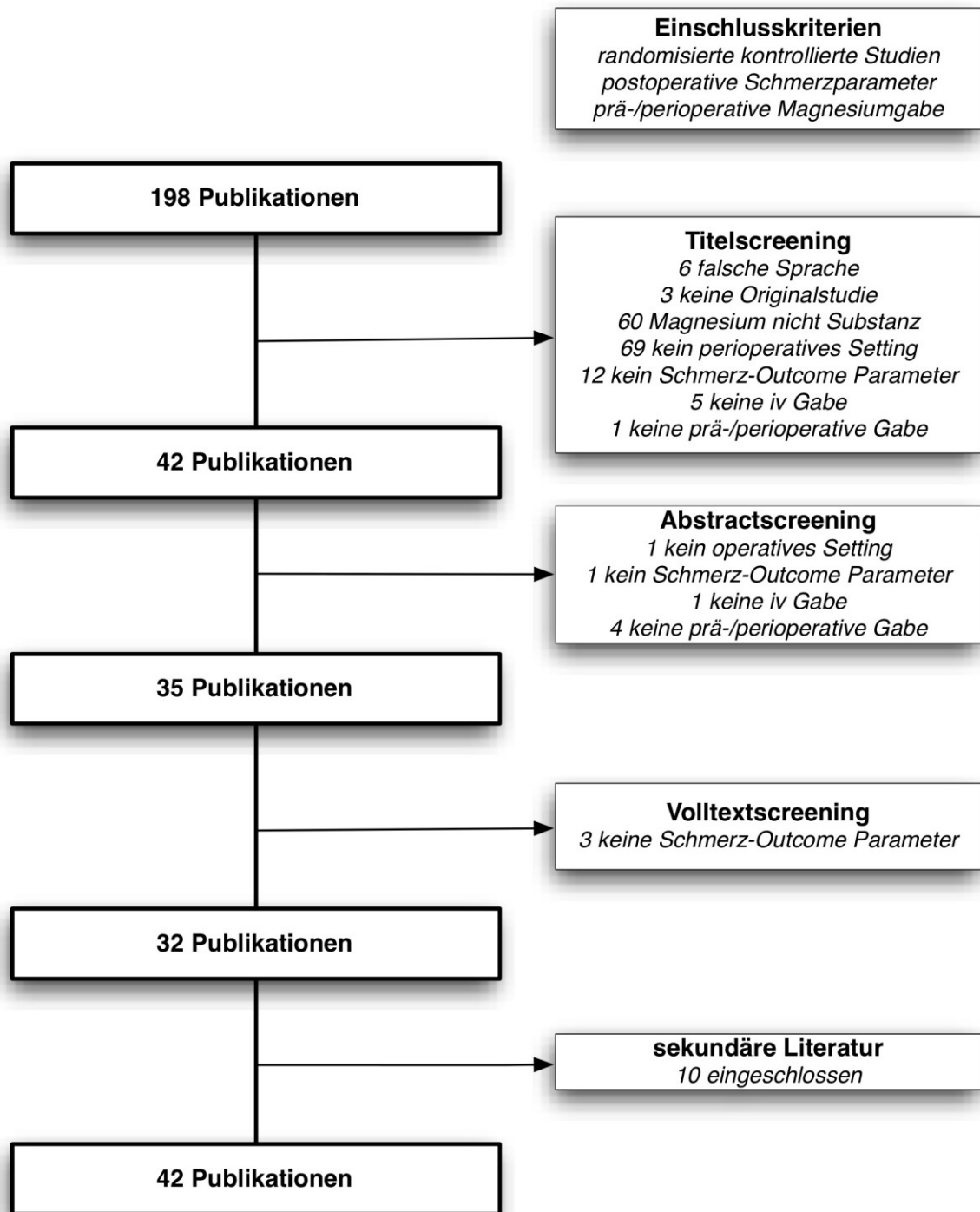


Abbildung 2 Ablauf der systematischen Literatursuche

3 Resultate

Ende Juni 2015 wurde die Suche in der Literaturodatenbank Pubmed beendet. Von den 198 gefundenen Publikationen konnten bereits im Titelscreening 156 ausgeschlossen werden. Im Abstractscreening wurden 7 und im Volltextscreening 3 weitere nicht berücksichtigt. Bei der Durchsichtung der Referenzlisten der verbliebenen 32 Werke konnten 10 weitere hinzugefügt werden.

Insgesamt wurden 42 randomisierte kontrollierte Studien in die Arbeit eingeschlossen. Die Einteilung der Publikationen erfolgte anhand ihres Ergebnisses in der postoperativen Schmerzreduktion. Zeigte sich in den Publikationen ein reduzierter postoperativer Analgetikabedarf und / oder niedrigere Ergebnisse in den Schmerzskaalen in der Magnesiumgruppe so wurden sie zu den Studien mit postoperativer Schmerzreduktion zugeordnet. Waren sowohl der Analgetikabedarf als auch die Schmerzskaalen vergleichbar zwischen der Magnesiumgruppe und der Kontrollgruppe so wurden die Publikationen zu den Studien ohne postoperative Schmerzreduktion zugeteilt. Kam es zu erhöhtem Analgetikabedarf und / oder zur Zunahme der Schmerzen im postoperativen Zeitraum so zählten die Arbeiten zu den Studien mit postoperativer Schmerzzunahme. Tabelle 5 zeigt eine Übersicht über alle Studien und die verwendeten Dosierungen von Magnesiumsulfat.

3.1 Studien mit postoperativer Schmerzreduktion

Postoperative Schmerzreduktion zeigte sich in 33 Publikationen. In allen Arbeiten wurde der postoperative Analgetikabedarf bestimmt und 30 ergaben eine signifikante Reduktion. Schmerzskaalen zur Beurteilung der postoperativen Schmerzintensität wurden in 32 Publikationen verwendet und 26 davon stellten deutlich niedrigere Werte in der Magnesiumgruppe dar.

Präoperative Gabe von Magnesium, definiert als Verabreichung der Studienmedikation vor Anästhesiebeginn, erfolgte in 15 Publikationen. In 6 Studien wurde Magnesium ausschließlich präoperativ verabreicht, in 7 Fällen wurde die Gabe während der Operation fortgesetzt und in 2 Studien wurde Magnesium zusätzlich im perioperativen und im postoperativen Zeitraum infundiert.

In 26 Studien fand die Verabreichung von Magnesium perioperativ statt. Ausnahmslos perioperativ wurde Magnesium 13 Mal verabreicht, in 6 Fällen kam es zu zusätzlicher präoperativer Gabe, 2 Mal wurde Magnesium sowohl präoperativ als auch perioperativ und

postoperativ verabreicht und in 5 Studien fand die Verabreichung im perioperativen und postoperativen Zeitraum statt.

Rein postoperative Magnesiumgabe wurde in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. In 7 Publikationen wurde die Magnesiumgabe aber auf den postoperativen Zeitraum ausgedehnt. Eine Übersicht über alle Studien mit postoperativer Schmerzreduktion zeigt Tabelle 2.

3.2 Studien ohne postoperative Schmerzreduktion

Insgesamt 8 Publikationen fanden keinen signifikanten Unterschied in der postoperativen Schmerzintensität zwischen der Magnesiumgruppe und der Kontrollgruppe. In allen Studien wurden sowohl der postoperative Analgetikabedarf berechnet als auch postoperative Schmerzskaalen verwendet.

Perioperative Magnesiumgabe fand in 7 Studien statt. Bei einer Studie wurde Magnesium sowohl präoperativ als auch perioperativ und postoperativ gegeben. In 3 Fällen wurde Magnesium ausschließlich im perioperativen Zeitraum verabreicht und in 3 weiteren Publikationen erfolgte zusätzlich postoperative Magnesiumgabe. Ausnahmslos präoperative Verabreichung der Studienmedikation fand in einer Studie statt. Alle Studien ohne postoperative Schmerzreduktion sind in Tabelle 3 zu sehen.

3.3 Studien mit postoperativer Schmerzzunahme

Verstärkte postoperative Schmerzen in der Magnesiumgruppe wurden in einer einzigen Publikation beschrieben, welche in Tabelle 4 beschrieben wird. Im postoperativen Zeitraum wurde mit Schmerzskaalen gearbeitet und es zeigte sich, dass 3 Stunden nach der Operation signifikant stärkere Schmerzen bei den Patientinnen und Patienten in der Magnesiumgruppe vorhanden waren. Auch sehr heftige Schmerzen waren in der Magnesiumgruppe in den ersten vier postoperativen Stunden signifikant häufiger und signifikant weniger Patientinnen und Patienten waren schmerzfrei. Im postoperativen Analgetikabedarf kam es zu ähnlichen Ergebnissen zwischen der Magnesiumgruppe und der Kontrollgruppe.

Die Verabreichung der Studienmedikation fand in dieser Studie sowohl im präoperativen als auch im perioperativen und postoperativen Zeitraum statt.

Tabelle 2 Studien mit postoperativer Schmerzreduktion

Autor/Jahr	N (Intervention/Kontrolle)	postoperativer Analgetikabedarf	postoperative Schmerzskaalen
Mireskandari et al., (2014) [20]	50 (25/25)	reduziert	erniedrigt
Taheri et al., (2015) [21]	40 (20/20)	reduziert	erniedrigt
Rezae et al., (2013) [2]	70 (35/35)	reduziert	erniedrigt
Kahraman et al., (2014) [22]	38 (19/19)	/	erniedrigt
Mohararie et al., (2013) [23]	32(16/16)	reduziert	erniedrigt
Kumar et al., (2013) [24]	60 (30/30)	reduziert	erniedrigt
Jabbour et al., (2014) [25]	50 (25/25)	reduziert	kein Unterschied
Kocman et al., (2013) [26]	60 (20/20/20)	reduziert nach 1h in Gruppe B, kein Unterschied nach 24h	erniedrigt nach 1h,3h in Gruppe B
Pastore et al., (2013) [27]	12 (6/6)	reduziert	erniedrigt nach 4h,12h,24h
Gupta et al., (2011) [28]	60 (30/30)	reduziert	erniedrigt nach 5h
Song et al., (2011) [29]	90 (30/30/30)	kein Unterschied	erniedrigt nach 24h,48h
Kiran et al., (2011) [30]	100 (50/50)	reduziert nach 4h,8h,16h	erniedrigt
Hwang et al., (2009) [31]	40 (20/20)	reduziert	erniedrigt nach 4h,24h,48h
Dabbagh et al., (2009) [32]	60 (30/30)	reduziert	erniedrigt nach 1h,3h,6h,12h
Mentes et al., (2008) [33]	83 (41/42)	reduziert	erniedrigt nach 0h,4h,12h in Ruhe und 0h,4h,8h bei Husten
Ferasatkish et al., (2008) [34]	218 (109/109)	reduziert	erniedrigt nach 6h,12h,18h,24h
Ryu et al., (2008) [35]	50 (25/25)	reduziert	erniedrigt nach 24h, 48h
Khafagy et al., (2007) [36]	60 (20/20/20)	reduziert	/
Cizmeci et al., (2007) [37]	60 (30/30)	reduziert in ersten 30min	erniedrigt nach 5min,10min,15min,30min
Tauzin-Fin et al., (2006) [38]	30 (15/15)	reduziert	kein Unterschied
Seyhan et al., (2006) [39]	80 (20/20/20/20)	reduziert	kein Unterschied
Turan et al., (2005) [40]	30 (15/15)	reduziert	erniedrigt nach 6h
Apan et al., (2004) [41]	50 (25/25)	reduziert	erniedrigt nach 6h
Bhatia et al., (2003) [42]	50 (25/25)	kein Unterschied	erniedrigt nach 0h,1h
Kara et al., (2002) [43]	24 (unklar)	reduziert	erniedrigt nach 30min, 18h

Alavi et al., (2011) [44]	185 (95/90)	reduziert	erniedrigt nach 3h,6h,12h
Koinig et al., (1998) [45]	46 (23/23)	reduziert	kein Unterschied
Levaux et al., (2002) [46]	24 (12/12)	reduziert von 6-24h	erniedrigt
Tramer et al., (1996) [47]	42 (21/21)	reduziert	kein Unterschied
Steinlechner et al., (2006) [48]	39 (19/20)	kein Unterschied	erniedrigt nach 8h,9h
Saadawy et al., (2009) [49]	120 (40/40/40)	reduziert	erniedrigt nach 2h,6h,12h in Ruhe und 2h,6h,12h,18h,24h bei Husten
Mavrommati et al. (2004) [50]	42 (21/21)	reduziert	kein Unterschied
De Oliveira et al. (2013) [51]	46 (23/23)	reduziert	erniedrigt

Tabelle 3 Studien ohne postoperative Schmerzreduktion

Autor/Jahr	N (Intervention/Kontrolle)	postoperativer Analgetikabedarf	postoperative Schmerzskalen
Kogler et al., (2009) [52]	68 (35/33)	kein Unterschied	kein Unterschied
Schulz-Stübner et al., (2001) [53]	50 (25/25)	kein Unterschied	kein Unterschied
Ko et al., (2001) [54]	58 (29/29)	kein Unterschied	kein Unterschied
Zarauza et al., (2000) [55]	92 (24/22/23/23)	kein Unterschied	kein Unterschied
Peach et al., (2006) [56]	120 (42/38/40)	kein Unterschied	kein Unterschied
O'Flaherty et al., (2003) [57]	80 (20/20/20/20)	kein Unterschied	kein Unterschied
Tramer et al., (2007) [58]	200 (101/99)	kein Unterschied	kein Unterschied
Frassanito et al. (2015) [59]	40 (20/20)	Kein Unterschied	Kein Unterschied

Tabelle 4 Studien mit postoperativer Schmerzzunahme

Autor/Jahr	N (Intervention/Kontrolle)	postoperativer Analgetikabedarf	postoperative Schmerzskalen
Wilder-Smith et al., (1997) [60]	24 (13/11)	kein Unterschied	erhöht nach 3h

Tabelle 5 Übersicht über alle Studien und die Dosierungen von Magnesiumsulfat

Autor/Jahr	Operation (OP)	präoperative Dosis	perioperative Dosis	postoperative Dosis
Mireskandari et al., (2014) [20]	Sectio caesarea	50mg/kg	/	/
Taheri et al., (2015) [21]	Hysterektomie	50mg/kg	/	/
Rezae et al., (2013) [2]	Sectio caesarea	50mg/kg	/	/
Kahraman et al., (2014) [22]	Hysterektomie	/	65mg/kg	/
Mohararie et al., (2013) [23]	Laparotomie	40mg/kg	10mg/kg/h	/
Kumar et al., (2013) [24]	OP's unterhalb des Nabels	50mg/kg	10mg/kg/h	10mg/kg/h für 12h
Jabbour et al., (2014) [25]	Skoliosekorrektur	/	50mg/kg im Bolus + 8mg/kg/h	/
Kocman et al., (2013) [26]	Cholezystektomie	/	A: 5mg/kg; B; 7,5mg/kg	/
Pastore et al., (2013) [27]	Hüftersatz	/	50mg/kg im Bolus + 15mg/kg/h	/
Gupta et al., (2011) [28]	Lungenreduktion	/	30mg/kg im Bolus + 2ml/h(12mg in 2ml/h)	2ml/h(12mg in 50ml) für 24h
Song et al., (2011) [29]	Thyreoidektomie	/	30mg/kg im Bolus + 10mg/kg/h	/
Kiran et al., (2011) [30]	Leistenoperation	50mg/kg	/	/
Hwang et al., (2009) [31]	HTEP	/	50mg/kg im Bolus + 15mg/kg/h	/
Dabbagh et al., (2009) [32]	orthopädische OP's der unteren Extremität	/	8mg/kg/h	/
Mentes et al., (2008) [33]	Cholezystektomie	/	50mg/kg	/
Ferasatkish et al., (2008) [34]	Koronararterienbypass	/	0,032mmol/kg/h	/
Ryu et al., (2008) [35]	Hysterektomie	50mg/kg	15mg/kg/h	/
Khafagy et al., (2007) [36]	Hernioraphie	50mg/kg	8mg/kg/h (Gruppe1) 16mg/kg/h (Gruppe2)	/
Cizmecici et al., (2007) [37]	Septorhinoplastik	50mg/kg	8mg/kg/h	/
Tauzin-Fin et al., (2006) [38]	radikale Prostatektomie	/	50mg/kg	/
Seyhan et al., (2006) [39]	Hysterektomie	40mg/kg	10mg/kg (Gruppe2) 20mg/kg(Gruppe3)	10mg/kg (Gruppe2) 20mg/kg(Gruppe3) bis 4h nach Intubation

Turan et al., (2005) [40]	OP's an der Hand mit iv. Regionalanästhesie	/	IVRA mit 10ml 15% Magnesium	/
Apan et al., (2004) [41]	Operationen der unteren Extremität	/	5mg/kg im Bolus + 500mg/h	500mg/h für 24h
Bhatia et al., (2003) [42]	Cholezystektomie	50mg/kg	15mg/kg/h	/
Kara et al., (2002) [43]	Hysterektomie	/	30mg/kg im Bolus + 500mg/h	500mg/h für 20h
Alavi et al., (2011) [44]	Koronararterienbypass	/	80mg/kg über 1h	/
Koinig et al., (1998) [45]	Arthroskopie am Knie	/	50mg/kg im Bolus + 8mg/kg/h	/
Levaux et al., (2002) [46]	lumbale Arthrodesse	50mg/kg	/	/
Tramer et al., (1996) [47]	Hysterektomie	/	15ml 20%Magnesium im Bolus + 2,5ml/h (insgesamt 13g)	2,5ml/h für 20h
Steinlechner et al., (2006) [48]	Herzoperation	/	86,5mg/kg im Bolus+13,8mg/kg/h	13,8mg/kg/h für 12h
Saadawy et al., (2009) [49]	Cholezystektomie	50mg/kg	25mg/kg/h	/
Kogler et al., (2009) [52]	Thorakotomie	/	30-50mg/kg im Bolus + 500mg/h	500mg/h für 24h
Schulz-Stübner et al., (2001) [53]	Pars Plana Vitrektomie	/	50mg/kg	/
Ko et al., (2001) [54]	Hysterektomie	/	50mg/kg im Bolus + 15mg/kg/h	15mg/kg/h für 6h
Zarauza et al., (2000) [55]	colorektale Op's	/	30mg/kg/h im Bolus + 10mg/kg/h	10mg/kg/h für 20h
Peach et al., (2006) [56]	Sectio caesarea	50mg/kg (Gruppe1) 25mg/kg (Gruppe2)	2g/h (Gruppe1) 1g/h (Gruppe2)	2g/h für 24h (G.1), 1g/h für 24h (G.2)
O'Flaherty et al., (2003) [57]	Tonsillektomie	/	30mg/kg	/
Tramer et al., (2007) [58]	ambulante Hernien oder Varizen OP	/	4g (10ml) 40%Mg als Bolus	/
Wilder-Smith et al., (1997) [60]	Hysterektomie	200mg Magnesium	200mg/h	200mg/h für 5h
Mavrommati et al., (2004) [50]	Hernioplastik	/	30mg/kg im Bolus + 6mg/kg/h	/
Frassanito et al. (2015) [59]	Kniearthroskopie	40mg/kg	10mg/kg/h	/
De Oliveira et al. (2013) [51]	Ambulante Mastektomie	50mg/kg	15mg/kg/h	/

4 Diskussion

Anhand dieser systematischen Übersichtsarbeit soll geklärt werden, ob durch die intravenöse Verabreichung von Magnesium im präoperativen und / oder perioperativen Zeitraum postoperativer Schmerz reduziert werden kann. Ein Großteil der für diese Arbeit herangezogenen Studien kam zu dem Ergebnis, dass Magnesium zur postoperativen Schmerzreduktion führt. In einem geringeren Anteil der Publikationen zeigte die Verabreichung von Magnesium keine Wirksamkeit und die postoperative Schmerzintensität zwischen den unterschiedlichen Gruppen war ähnlich. In einer einzigen Studie kam es durch die Verabreichung von Magnesium zur Zunahme der Schmerzen.

Alle Publikationen hatten dasselbe Studiendesign und waren randomisierte kontrollierte Studien. Im Bezug auf Verabreichungszeitpunkt und Dosierung von Magnesiumsulfat zeigten sich Unterschiede zwischen den einzelnen Studien. Im Rahmen dieser Arbeit soll geklärt werden welcher Verabreichungszeitpunkt und welche Dosierung anhand der derzeitig vorhandenen Studienlage am sinnvollsten erscheinen. Zusätzlich sollen durch Magnesium hervorgerufene Nebenwirkungen erkannt werden, damit bei der Verabreichung von Magnesiumsulfat speziell auf diese geachtet werden kann. Mögliche Arzneimittelinteraktionen von Magnesiumsulfat mit operativ angewandten Pharmaka spielen beim perioperativen Einsatz eine wichtige Rolle und deswegen sollte diese Arbeit auch auf diese Problematik eingehen.

4.1 Verabreichungszeitpunkt

In einem Großteil der Studien fand die Verabreichung der Studienmedikation im perioperativen Zeitraum statt. Definiert wurde dieser Zeitraum als Zeitspanne zwischen Anästhesiebeginn und Operationsende. Einige Arbeiten begannen aber auch bereits vor Anästhesiebeginn mit der Gabe von Magnesiumsulfat. Eine Ausdehnung der Medikamentenapplikation auf den postoperativen Zeitraum wurde in manchen Publikationen angewandt. Der nachfolgende Abschnitt soll klären, welche Verabreichungszeitpunkte anhand der Studienergebnisse als sinnvoll betrachtet werden können.

4.1.1 Präoperativer Verabreichungsbeginn

In insgesamt 18 Publikationen wurde mit der Verabreichung von Magnesium vor Anästhesiebeginn begonnen. Auf Weiterführung der Magnesiumgabe nach

Anästhesiebeginn wurde in 7 Studien verzichtet, sodass Magnesium ausschließlich im präoperativen Zeitraum appliziert wurde. Von diesen 7 Studien zeigte sich in den Publikationen von Mireskandari et al. [20], Taheri et al. [21], Rezae et al. [2], Kocman et al. [26], Kiran et al. [30] und Levaux et al. [46] eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität. Nur in der Arbeit von O'Flaherty et al. [57] waren die Ergebnisse im postoperativen Zeitraum zwischen den unterschiedlichen Gruppen ähnlich.

Eine sowohl präoperative als auch perioperative Infusion von Magnesiumsulfat wurde in den Arbeiten von Moharari et al. [23], Ryu et al. [35], Khafagy et al. [36], Cizmeci et al. [37], Bhatia et al. [42], Saadawy et al. [49] und de Oliveira et al. [51] durchgeführt. Alle diese 7 Publikationen kamen zu dem Resultat, dass in der Magnesiumgruppe die Schmerzintensität reduziert war. In 4 weiteren Arbeiten wurde die Magnesiuminfusion neben der präoperativen und perioperativen Verabreichung auch auf den postoperativen Zeitraum ausgedehnt, wobei jedoch nur die Studien von Kumar et al. [24] und Seyhan et al. [39] eine Verminderung in der Schmerzintensität zeigten. Bei der Studie von Paech et al. [56] waren die postoperativen Schmerzen zwischen den Gruppen vergleichbar und bei der Publikation von Wilder-Smith et al. [60] waren die Schmerzen drei Stunden nach der Operation in der Magnesiumgruppe stärker und es erlitten mehr Patientinnen und Patienten in den ersten vier postoperativen Stunden heftige Schmerzepisoden.

Die Studienergebnisse zeigen, dass sowohl die rein präoperative als auch die präoperative und perioperative Verabreichung von Magnesium wirksam ist und ein Beginn der Magnesiumgabe vor Anästhesieinduktion als sinnvoll angesehen werden kann.

Präoperative Gabe wird definiert als Verabreichung der Studienmedikation vor Anästhesiebeginn. Wann aber genau mit der Verabreichung begonnen wurde, war von Studie zu Studie unterschiedlich und die Magnesiumapplikation wurde in einem Zeitraum von einer Stunde vor Anästhesiebeginn bis unmittelbar davor durchgeführt. Eine Stunde vor Anästhesiebeginn wurde die Magnesiumapplikation in der Studie von Paech et al. [56] durchgeführt und in dieser Publikation wurde keine postoperative Schmerzreduktion nachgewiesen. In allen anderen Studien wurde erst später mit der Medikamentengabe begonnen. In den Arbeiten von Wilder Smith et al. [60] und O'Flaherty et al. [57] wurde fünf Minuten vor Anästhesiebeginn mit der Verabreichung von Magnesium begonnen und in beiden Fällen kam es zu keiner Schmerzreduktion. Postoperative Schmerzreduktion und / oder reduzierter Analgetikabedarf wurde in allen Studien beobachtet, in denen mit der Verabreichung von Magnesium im Zeitraum von dreißig bis zehn Minuten vor

Anästhesieinduktion begonnen wurde. Aus diesem Grund scheint es sinnvoll zu sein die Magnesiuminfusion in diesem Zeitraum zu beginnen.

4.1.2 Perioperativer Verabreichungsbeginn

Mit der Verabreichung der Studienmedikation nach Anästhesiebeginn wurde in 24 Studien begonnen. In 8 Fällen wurde die Magnesiuminfusion zusätzlich auf den postoperativen Zeitraum ausgedehnt, wobei die Publikationen von Kogler et al. [52], Ko et al. [54] und Zarauza et al. [55] keine Schmerzreduktion feststellen konnten. Bei den Studien von Gupta et al. [28], Apan et al. [41], Kara et al. [43], Tramer et al. [47] und Steinlechner et al. [48] zeigte sich im postoperativen Zeitraum eine verminderte Schmerzintensität.

Die restlichen 16 Arbeiten verabreichten Magnesiumsulfat ausschließlich im Zeitraum zwischen Anästhesiebeginn und Operationsende. Verringerte postoperative Schmerzen und / oder postoperativer Analgetikabedarf wurden in den Publikationen von Kahraman et al. [22], Jabbour et al. [25], Pastore et al. [27], Song et al. [29], Hwang et al. [31], Dabbagh et al. [32], Mentès et al. [33], Ferasatkish et al. [34], Tauzin-Fin et al. [38], Turan et al. [40], Alavi et al. [44], Koinig et al. [45] und Mavrommati et al. [50] beobachtet. Die Studien von Schulz-Stübner et al. [53], Tramer et al. [58] und Frassanito et al. [59] zeigten ähnliche postoperative Schmerzergebnisse zwischen der Magnesiumgruppe und der Kontrollgruppe. Aufgrund der vorhandenen Datenlage scheint der Verabreichungsbeginn nach Anästhesiebeginn wirkungsvoll zu sein, da in den meisten Studien postoperative Schmerzreduktion zu beobachten war.

4.1.3 Postoperative Verabreichung

Eine Ausdehnung der Therapie auf den postoperativen Zeitraum kann angesichts der Studienergebnisse nicht empfohlen werden, da in einigen Publikationen kein Nutzen zu erkennen war. Von den insgesamt 12 Arbeiten, die Magnesium auch nach Operationsende infundierten, zeigte sich in den Arbeiten von Kumar et al. [24], Gupta et al. [28], Seyhan et al. [39], Apan et al. [41], Kara et al. [43], Tramer et al. [47] und Steinlechner et al. [48] eine Schmerzreduktion. Ähnliche Ergebnissen zwischen der Magnesiumgruppe und der Kontrollgruppe stellten die Studien von Kogler et al. [52], Ko et al. [54], Zarauza et al. [55] und Paech et al. [56] fest. In der Publikation von Wilder-Smith et al. [60] wurde in der Magnesiumgruppe sogar eine signifikante Zunahme der Schmerzen nach drei Stunden postoperativ beobachtet. Ausschließlich postoperative Verabreichung von

Magnesiumsulfat wurde in dieser Übersichtsarbeit nicht berücksichtigt und deswegen kann auch keine Aussage darüber gemacht werden.

4.1.4 Zusammenfassung

Die derzeitige Studienlage deutet darauf hin, dass sowohl der präoperative als auch der perioperative Verabreichungsbeginn von Magnesium einen Sinn machten und man daher beides als wirkungsvoll betrachten kann. Eine Übersicht über die Ergebnisse ist in Abbildung 3 sehen.

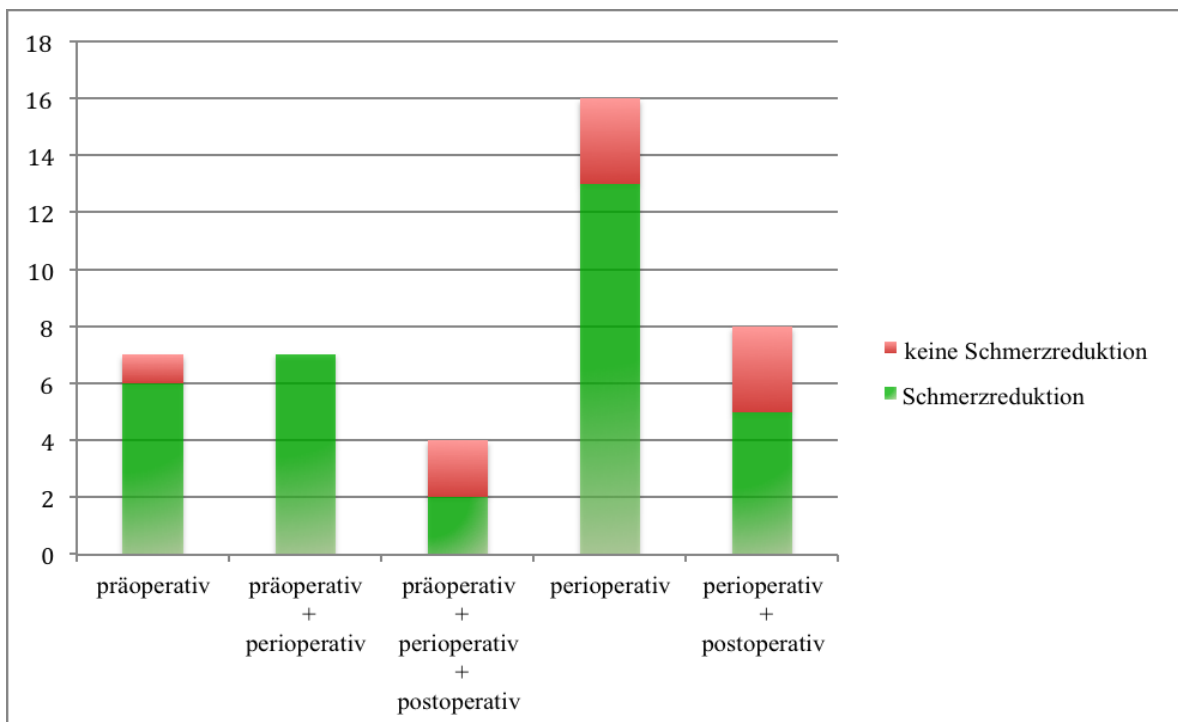


Abbildung 3 Übersicht über Verabreichungszeitpunkte und Schmerzreduktion

Anhand der bisher durchgeführten Studien kann man nicht erkennen welcher Verabreichungsbeginn die bessere Wirksamkeit zeigt. Um diese Frage zu beantworten, müssten weitere Studien durchgeführt werden, die sich speziell mit dieser Fragestellung auseinandersetzen. In allen Publikationen, in denen die Verabreichung von Magnesium präoperativ begonnen und während der Operation fortgesetzt wurde, zeigte sich im postoperativen Zeitraum eine verringerte Schmerzintensität. Allerdings wurde diese Verabreichungsform nur in 7 Publikationen gewählt. Um zu erkennen, ob dieser Verabreichungszeitraum der wirkungsvollste ist, müssten noch weitere Studien durchgeführt werden.

Mit den zur Zeit vorhandenen Ergebnissen kann man erkennen, dass die ausschließlich präoperative sowie die ausschließlich perioperative und die sowohl präoperative als auch perioperative Verabreichung als wirkungsvoll angesehen werden können. Weiterführung der Magnesiuminfusion nach Operationsende kann nicht empfohlen werden, da die Studienergebnisse hier schlechtere Ergebnisse zeigen.

4.2 Dosierung

In diesem Kapitel wird auf die geeignete Dosierung von Magnesium eingegangen. Wählt man eine zu niedrige Magnesiumdosis, so kommt es zu keiner ausreichenden Wirksamkeit und das gewünschte Therapieziel wird nicht erreicht. Wird eine zu hohe Dosis verabreicht, so kommt es zur Zunahme der Nebenwirkungen und es besteht die Gefahr eine Hypermagnesiämie zu entwickeln, welche durch Symptome wie verminderte neuronale Erregbarkeit, fehlende Sehnenreflexe, verminderter Muskeltonus, Hypotonie und Überleitungsstörung am Herzen gekennzeichnet ist, wie im Kapitel 1.1.4.2 erklärt wird. Aus diesem Grund ist es wichtig eine Dosierung zu finden, die einerseits ausreichende Wirksamkeit zeigt, andererseits aber auch möglichst geringe Nebenwirkungen mit sich bringt und zu keiner Hypermagnesiämie führt.

In den Publikationen wurden verschiedene Dosierungen von Magnesiumsulfat angewandt. In manchen Studien wurde Magnesium ausschließlich im Bolus verabreicht, sodass eine größere Menge an Magnesium über einen kurzen Zeitraum infundiert wurde. Andere Arbeiten verabreichten die Studienmedikation mittels einer kontinuierlichen Infusion, bei der eine bestimmte Menge Magnesiumsulfat pro Stunde appliziert wurde. Einige Studien kombinierten die beiden Verabreichungsformen, sodass Magnesiumsulfat sowohl mit einer Bolusdosis als auch mit einer kontinuierlichen Infusion infundiert wurde. Im nachfolgenden Abschnitt soll sich zeigen, welche Dosierungen den gewünschten Effekt erzielen und anhand der Studienergebnisse als sinnvoll betrachtet werden können.

4.2.1 Bolusdosis

Ein Großteil der Studien verabreichte Magnesiumsulfat im Bolus. Nur die Arbeiten von Kahraman et al. [22], Dabbagh et al. [32], Mentis et al. [33] und Alavi et al. [44] verzichteten darauf. In einigen Studien wurde Magnesium ausschließlich im Bolus infundiert. Die meisten Publikationen setzen aber die Verabreichung von Magnesiumsulfat in einer zusätzlichen kontinuierlichen Infusion fort.

4.2.1.1 *Bolusdosis ohne kontinuierliche Infusion*

Eine ausschließlich im Bolus stattfindende Infusion der Studienmedikation fand in 12 Publikationen statt. In den Arbeiten von Mireskandari et al. [20], Taheri et al. [21], Rezae et al. [2], Kocman et al. [26], Kiran et al. [30], Mentès et al. [33], Tauzin-Fin et al. [38], Turan et al. [40] und Levaux et al. [46] wurde im postoperativen Zeitraum eine Reduktion der Schmerzen und / oder reduzierter Analgetikabedarf beobachtet. Mit Ausnahme der Studien von Kocman et al. [26] und Turan et al. [40] wurde Magnesium immer in einer Dosis von 50mg/kg infundiert. In der Publikation von Kocman et al. [26] gab es neben einer Kontrollgruppe zwei Magnesiumgruppen, bei denen jeweils eine unterschiedliche Dosis infundiert wurde. In der ersten Magnesiumgruppe wurde eine Dosierung von 5mg/kg verwendet, in der zweiten Magnesiumgruppe wurde eine etwas höhere Dosierung von 7,5mg/kg angewandt. Im Rahmen intravenöser Regionalanästhesie wurden in der Arbeit von Turan et al. [40] 10ml 15% Magnesiumsulfat injiziert, was einer Menge von 12,4mmol bzw. 5,1g entspricht.

Zu keiner Reduktion der postoperativen Schmerzen kam es in der Arbeit von Schulz-Stübner et al. [53], wo 50mg/kg Magnesiumsulfat verabreicht wurde. Auch die Studien O'Flaherty et al. [57] und Tramer et al. [58] zeigten keinen Einfluss auf die postoperativen Schmerzen. Eine Dosis von 30mg/kg Magnesiumsulfat wurde in der Arbeit von O'Flaherty et al. [57] infundiert und eine Gesamtmenge von 4g Magnesiumsulfat verabreichte die Studie von Tramer et al. [58].

Von den insgesamt 12 Studien, die Magnesiumsulfat ausschließlich im Bolus infundierten, wurde in 8 Fällen eine Dosis von 50mg/kg gewählt. Zur postoperativen Schmerzreduktion kam es in den Publikationen von Mireskandari et al. [20], Taheri et al. [21], Rezae et al. [2], Kiran et al. [30], Mentès et al. [33], Tauzin-Fin et al. [38] und Levaux et al. [46]. Die einzige Ausnahme stellte die Studie von Schulz-Stübner et al. [53] dar, wo ähnliche postoperative Schmerzergebnisse zwischen der Magnesiumgruppe und der Kontrollgruppe beobachtet wurden. Aufgrund dieser Ergebnisse kann eine im Bolus stattfindende Infusion von Magnesiumsulfat in einer Dosierung von 50mg/kg als sinnvoll angesehen werden. Ob auch niedrigere Dosierungen wirkungsvoll sind ist anhand der Studienlage nicht zu erkennen. In der Studie von Kocman et al. [26] zeigten sich trotz der niedrigen Dosierung von 5mg/kg und 7,5mg/kg in den Magnesiumgruppen postoperativ reduzierte Schmerzen. Bei einer Dosierung von 30mg/kg kam es in der Publikation von O'Flaherty et al. [57] zu keiner Schmerzreduktion. In der Arbeit von Tramer et al. [58] wurde eine Standarddosis verwendet, welche nicht an das Körpergewicht angepasst wurde. Deswegen ist ein

Vergleich mit den anderen Arbeiten schwierig. Nimmt man ein Durchschnittsgewicht von 75kg an, so wurde in der Studie von Tramer et al. [47] eine Dosis von 53,33mg/kg Magnesiumsulfat infundiert, wobei sich kein Effekt zeigte. Allerdings ist eine Dosierung, welche an das Körpergewicht angepasst ist, vielversprechender, da bei allen Patientinnen und Patienten vergleichbare Mengen an Pharmaka verabreicht werden. In der Arbeit von Turan et al. [40] wurde die Anästhesie mittels intravenöser Regionalanästhesie durchgeführt und ein Vergleich mit den anderen Publikationen ist aus diesem Grund nicht möglich.

4.2.1.2 Bolusdosis mit kontinuierlicher Infusion

In insgesamt 26 Studien wurde die Verabreichung von Magnesiumsulfat mit einer Bolusinfusion begonnen und mit einer kontinuierlichen Infusion fortgesetzt. Eine Reduktion der postoperativen Schmerzen und / oder des postoperativen Analgetikabedarfs wurde in den Publikationen von Moharari et al. [23], Kumar et al. [24], Jabbour et al. [25], Pastore et al. [27], Gupta et al. [28], Song et al. [29], Hwang et al. [31], Ryu et al. [35], Khafagy et al. [36], Cizmeci et al. [37], Seyhan et al. [39], Apan et al. [41], Bhatia et al. [42], Kara et al. [43], Koinig et al. [45], Tramer et al. [47], Steinlechner et al. [48], Saadawy et al. [49], Mavrommati et al. [50] und de Oliveira et al. [51] beobachtet. Als Bolusdosis wurde in den meisten Fällen eine Dosierung von 30mg/kg, 40mg/kg oder 50mg/kg verwendet. Eine Ausnahme stellte die Studie von Tramer et al. [47] dar. Hier wurde die Dosierung nicht an das Körpergewicht angepasst und es wurden jeder Patientin und jedem Patienten 3g Magnesiumsulfat infundiert. Bei einem Körpergewicht von 75kg würde das bedeuten, dass pro Kilogramm 40mg verabreicht wurden, was wiederum eine zu den anderen Studien vergleichbare Dosierung darstellt. Eine deutlich höhere Menge an Magnesium wurde in der Publikation von Steinlechner et al. [48] verwendet, wo 86,5mg/kg infundiert wurden. Eine niedrigere Bolusdosis verwendete die Arbeit von Apan et al. [41], wo nur 5mg/kg verabreicht wurden.

Bei der kontinuierlichen Infusion variierte die Dosierung von Magnesium deutlich. Die niedrigste Dosierung war 6mg/kg/h und wurde in der Studie von Mavrommati et al. [50] verwendet. In der Studie von Saadawy et al. [49] wurde mit 25mg/kg/h die größte Menge an Magnesium infundiert. In den Publikationen von Apan et al. [41], Kara et al. [43] und Tramer et al. [47] wurde die Dosis unabhängig vom Körpergewicht gewählt und es wurde bei jeder Patientin und jedem Patienten dieselbe Standarddosis von 500mg/h infundiert. Bei einer Patientin oder einem Patienten mit einem Körpergewicht von 75kg würde das

bedeuten, dass ihm Magnesium in einer Menge von 6,67mg/kg/h verabreicht wurde. In allen anderen Arbeiten wurde die Dosierung an das Körpergewicht der Patientinnen und Patienten angepasst und es wurde eine Dosierung zwischen 6mg/kg/h und 25mg/kg/h gewählt.

Zu vergleichbaren postoperativen Schmerzbefunden kam es in den Studien von Kogler et al. [52], Ko et al. [54], Zarauza et al. [55], Paech et al. [56] und Frassanito et al. [59]. Die Bolusdosis variierte zwischen 25mg/kg und 50mg/kg. Die höchste kontinuierliche Infusionsdosis wurde in der Arbeit von Paech et al. [56] verabreicht. In dieser Arbeit wurde den Patientinnen und Patienten entweder 1g oder 2g Magnesium pro Stunde infundiert, je nachdem welcher Gruppe sie zugeordnet wurden. Nimmt man ein Körpergewicht von 75kg her, so wurde Magnesium in einer Menge von 26,67mg/kg/h bzw. 13,34mg/kg/h infundiert. Auch in der Publikation von Kogler et al. [52] wurde Magnesium unabhängig vom Körpergewicht in einer Dosierung von 500mg/h gewählt. In der Arbeit von Ko et al. [54], Zarauza et al. [55] und Frassanito et al. [59] wurde die Magnesiummenge ans Körpergewicht angepasst und in einer Dosis von 15mg/kg/h bzw. 10mg/kg/h verabreicht.

In der Studie von Wilder-Smith et al. [60] kam es in der Magnesiumgruppe zur Zunahme der postoperativen Schmerzen. Hier wurde die Dosierung nicht an das Körpergewicht angepasst und es wurde eine Standardbolusdosis von 200mg verwendet. Im Anschluss wurde die Magnesiumverabreichung mit 200mg/h fortgeführt.

In 22 Studien wurde eine Bolusdosis zwischen 30mg/kg und 50mg/kg verwendet. Bis auf die Arbeiten von Kogler et al. [52], Ko et al. [54], Zarauza et al. [55], Paech et al. [56] und Frassanito et al. [59] kam es immer zur postoperativen Schmerzreduktion. Aufgrund dieser Ergebnisse scheint eine Dosierung in dieser Menge sinnvoll zu sein. In 2 Fällen wurde eine vom Körpergewicht unabhängige Dosierung gewählt. In der Publikation von Tramer et al. [47] kam es zu reduzierten Schmerzen und es wurde den Patientinnen und Patienten 3g Magnesium infundiert, was vergleichbar mit der Dosierung zwischen 30mg/kg und 50mg/kg ist. In der Studie von Wilder-Smith [60] wurde den Patientinnen und Patienten eine deutlich niedrigere Dosis von 200mg/h infundiert und es zeigten sich postoperativ verstärkte Schmerzen. Aber auch in der Arbeit von Apan et al. [41] wurde eine niedrige Dosierung von 5mg/kg gewählt und es kam zu einer Reduktion der postoperativen Schmerzen. Deswegen kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch eine niedrigere Dosierung sinnvoll sein kann. Eine höhere Dosierung von 86,5mg/kg wurde in der Studie von Steinlechner et al. [48] appliziert und es zeigte sich ebenso Wirksamkeit. Ob diese

höhere Dosierung nun bessere Ergebnisse mit sich bringt kann anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht geklärt werden und es müsste in weiteren Studien untersucht werden, ob eine höhere Dosierung vorteilhaft ist.

Mit Ausnahme der Publikationen von Ko et al. [54], Zarauza et al. [55] und Frassanito et al. [59] zeigten alle Studien, die eine kontinuierliche Infusion in einer Dosierung von 6mg/kg/h bis 25mg/kg/h verwendeten, Wirksamkeit. Keine Schmerzreduktion konnte in der Studie von Paech et al. [56] festgestellt werden, wo Magnesium mit 2g bzw. 1g pro Stunde verabreicht wurde, was mit einer Dosierung zwischen 6mg/kg/h und 25mg/kg/h vergleichbar ist. In vier Fällen wurde 500mg/h Magnesium unabhängig vom Körpergewicht verabreicht. Bis auf die Publikation von Kogler et al. [52] zeigte sich auch hier immer postoperative Schmerzreduktion. Eine deutlich niedrigere Dosierung wurde in der Arbeit von Wilder-Smith et al. [60] verwendet, indem nur 200mg/h infundiert wurde. Hier kam es im postoperativen Zeitraum zu einer Zunahme der Schmerzen und eine Dosierung in dieser niedrigen Menge sollte aus diesem Grund vermieden werden. Abschließend kann man sagen, dass aufgrund der Ergebnisse eine Bolusdosis von 30-50mg/kg empfohlen werden kann und eine kontinuierliche Infusion in einer Menge von 6mg/kg/h bis 25mg/kg/h gewählt werden sollte.

4.2.2 Kontinuierliche Infusion

Bei einer kontinuierlichen Infusion wird den Patientinnen und Patienten eine definierte Menge Magnesiumsulfat pro Stunde verabreicht. Die 24 Studien, die Magnesiumsulfat sowohl im Bolus als auch anhand einer kontinuierlichen Infusion infundierten, wurden bereits im vorangegangenen Kapitel behandelt. Der nachfolgende Abschnitt beschäftigt sich mit den Publikationen, die auf eine Bolusdosis verzichteten und Magnesiumsulfat ausschließlich mittels einer kontinuierlichen Infusion applizierten.

4.2.2.1 *kontinuierliche Infusion ohne Bolusdosis*

In den Publikationen von Kahraman et al. [22], Dabbagh et al. [32], Ferasatkish et al. [34] und Alavi et al. [44] wurde Magnesiumsulfat ausschließlich mittels einer kontinuierlichen Infusion verabreicht. Eine postoperative Schmerzreduktion wurde in allen vier Arbeiten beobachtet. Die Studie von Alavi et al. [44] verwendete eine relativ hohe Dosis von 80mg/kg/h. Allerdings wurde die Infusion bereits eine Stunde nach Anästhesiebeginn beendet, sodass die Gesamtdosis für eine Patientin oder einen Patienten 80mg/kg betrug. Magnesiumsulfat in deutlich niedrigerer Dosierung verabreichte die Publikation von

Dabbagh et al. [32], wo Magnesiumsulfat in einer Menge von 8mg/kg/h infundiert wurde. Eine Gesamtdosis von 65mg/kg Magnesium in 250ml Dextrose wurde in der Arbeit von Kahraman et al. [22] angewandt. Für die Verabreichung wurde eine intraoperative Infusionsrate von 3ml/min gewählt, sodass den Patientinnen und Patienten pro Stunde eine Magnesiummenge von 46,8mg/kg infundiert wurde. Die Publikation von Ferasatkish [34] applizierte Magnesiumsulfat in einer Dosis von 0,032mmol/kg/h. Rechnet man diese Dosis auf Milligramm um, so erhält man eine Menge von 3,85 mg/kg/h.

Da es nur vier Studien gab, die Magnesium in dieser Form verabreichten und alle Studien deutliche Unterschiede in der Dosierung zeigten, ist es nicht möglich eine Aussage darüber zu machen, welche Dosierung am sinnvollsten ist. Da es aber in allen Fällen zur postoperativen Schmerzreduktion kam, scheint eine kontinuierliche Magnesiuminfusion von Nutzen zu sein. Um eine bessere Aussagekraft zu erzielen müssten aber weitere Studien durchgeführt werden, um mehr Vergleichsergebnisse zu bekommen.

4.2.3 Zusammenfassung

Sowohl bei der Verabreichung von Magnesiumsulfat im Bolus als auch bei der kontinuierlichen Infusion zeigten sich in den meisten Publikationen positive Ergebnisse in Bezug auf die postoperative Schmerzreduktion. Die meisten Studien kombinierten diese beiden Verabreichungsformen, sodass Magnesiumsulfat sowohl im Bolus als auch mittels einer kontinuierlichen Infusion infundiert wurde. Von den insgesamt 25 Studien, die Magnesium in dieser Art verabreichten, kam es in 20 Fällen zu einer Verminderung der Schmerzen und / oder des Analgetikabedarfs im postoperativen Zeitraum. Auf Grund der durchwegs positiven Ergebnisse kann diese Verabreichungsform empfohlen werden. Eine Bolusdosis ohne anschließende kontinuierliche Infusion wählten 12 Studien. Auch hier waren die Ergebnisse überzeugend und bis auf 3 Publikationen kam es immer zur postoperativen Schmerzreduktion. Deswegen scheint auch eine ausschließlich im Bolus stattfindende Verabreichung von Magnesiumsulfat Sinn zu machen. Da nur vier Arbeiten Magnesiumsulfat ausschließlich mittels einer kontinuierlichen Infusion applizierten, ist es schwierig darüber eine Aussage zu machen. Zwar deutet die Studienlage darauf hin, dass auch hier gute Ergebnisse zu erwarten sind, da es in allen Fällen zu einer Verminderung der Schmerzen kam, aber es wären noch weitere Publikationen nötig, um eine bessere Aussagekraft zu erzielen. In Abbildung 4 ist eine Übersicht über die Verabreichungsarten und die Wirksamkeit in Bezug auf die postoperative Schmerzreduktion zu sehen.

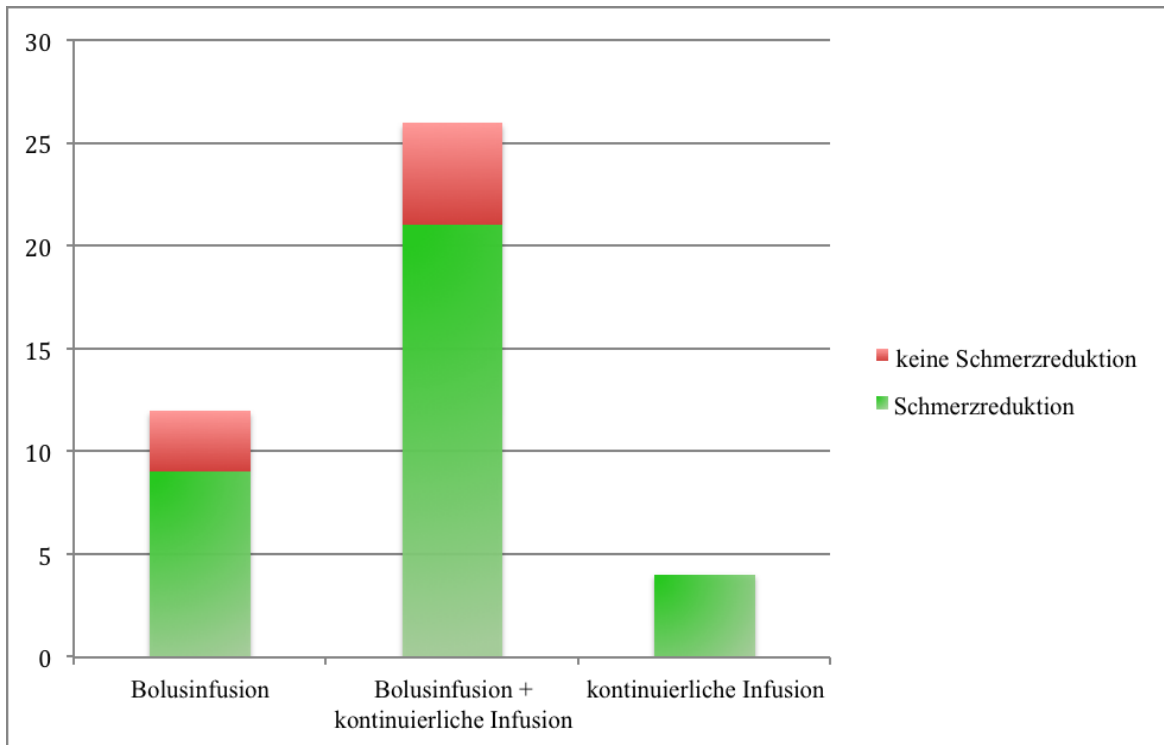


Abbildung 4 Übersicht über Verabreichungsarten und Schmerzreduktion

Da fast alle Studien eine Infusion im Bolus durchführten ist es zu empfehlen den Patientinnen und Patienten eine Bolusdosis zu verabreichen. Bei der Dosierung gab es relativ geringe Schwankungen. Wurde Magnesiumsulfat ausschließlich im Bolus infundiert, so verabreichten die meisten Studien eine Dosis von 50mg/kg. Da die Studienergebnisse durchwegs positiv waren kann diese Dosierung empfohlen werden. Verabreicht man Magnesium im Bolus und mit einer kontinuierlichen Infusion, so wurde in den meisten Studien eine Bolusdosis von 30mg/kg, 40mg/kg oder 50mg/kg gewählt und auch diese Dosierungen können aufgrund guter Wirksamkeit empfohlen werden. Bei der kontinuierlichen Infusion gab es deutliche Varianz und anhand der Studienergebnisse kann man nur sagen, dass eine Dosierung zwischen 6mg/kg/h und 25mg/kg/h gewählt werden sollte. In den 4 Arbeiten, in denen Magnesiumsulfat ausschließlich im Bolus verabreicht wurde, gab es große Unterschiede in der Dosierung und aus diesem Grund kann keine Dosierung empfohlen werden.

4.3 Nebenwirkungen

Verabreicht man ein Medikament, so ist es wichtig zu wissen welche Nebenwirkungen auftreten können. Bei Magnesiumsulfat spielen vor allem hämodynamische Nebenwirkungen eine Rolle. Da Magnesium als Calciumkanalblocker fungiert, kann es zur

Vasodilatation und dadurch zur Entstehung einer Hypotonie kommen. Im kardialen System kann es durch die Verabreichung von Magnesium zu einer Abnahme der Herzfrequenz kommen und es können sich eventuell bradykarde Herzrhythmusstörungen oder ein AV-Block entwickeln. Man vermutet, dass Magnesiumsulfat im Zentralnervensystem einen sedierenden Effekt hat und deswegen stellt sich auch die Frage, ob es durch die Verabreichung von Magnesiumsulfat zu einer verstärkten Sedierung der Patientinnen und Patienten kommt.

4.3.1 Hämodynamische Nebenwirkungen

In den Publikationen von Mireskandari et al. [20], Taheri et al. [21], Rezae et al. [2], Kahraman et al. [22], Kumar et al. [24], Jabbour et al. [25], Kocman et al. [26], Gupta et al. [28], Song et al. [29], Kiran et al. [30], Hwang et al. [31], Kogler et al. [52], Mentès et al. [33], Ferasatkish et al. [34], Ryu et al. [35], Khafagy et al. [36], Cizmeci et al. [37], Seyhan et al. [39], Turan et al. [40], Apan et al. [41], Bhatia et al. [42], Kara et al. [43], Schulz Stübner et al. [53], Ko et al. [54], Zarauza et al. [55], Koinig et al. [45], Tramer et al. [47], O'Flaherty et al. [57], Saadawy et al. [49], Mavrommati et al. [50] und Frassanito et al. [59] wurde darauf geachtet, ob es durch die Verabreichung von Magnesium zu einer Veränderung der hämodynamischen Parameter kommt. Insbesondere wurde auf eine Veränderung des Blutdruckes, der Herzfrequenz und der Atemfrequenz geachtet.

4.3.1.1 Blutdruck

Durch die Wirkung von Magnesium als Calciumkanalantagonist kommt es zu einer Vasodilatation der Gefäße und ein Hypotonus kann daraus resultieren. Aus diesem Grund haben viele Publikationen darauf geachtet, ob es in der Magnesiumgruppe zu einer Abnahme des Blutdruckes bzw. des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAP) kommt. Ein signifikant niedrigerer Blutdruck bzw. MAP in der Magnesiumgruppe wurde in den Studien von Rezae et al. [2], Moharari et al. [23], Gupta et al. [28], Ryu et al. [35], Khafagy et al. [36] und Seyhan et al. [39] beobachtet. Deutlich weniger hypertensive Episoden in der Magnesiumgruppe beobachtete die Studie von Schulz Stübner et al. [53]. Sowohl präoperativ, also vor Magnesiumverabreichung, als auch postoperativ wurde ein signifikant niedrigerer Blutdruck in der Studie von Mentès et al. [33] beschrieben. Da aber bereits vor Magnesiumgabe ein niedrigerer Blutdruck in der Magnesiumgruppe vorherrschte, ist es nicht möglich festzustellen, ob die postoperative Blutdruckreduktion auf Magnesium zurückzuführen ist oder nicht und das Ergebnis hat deswegen keine

Aussagekraft. In der Arbeit von Ferasatkish et al. [34] kam es nach der Magnesiumgabe bei zwei Personen zu einem ausgeprägten Abfall von Blutdruck und Herzfrequenz, sodass sie aus der Studie ausgeschlossen werden mussten. In allen anderen Publikationen war der Blutdruck zwischen der Magnesiumgruppe und der Kontrollgruppe vergleichbar.

Da einige Studien eine Blutdruckreduktion in der Magnesiumgruppe feststellen konnten, muss Hypotonie als potentielle Nebenwirkung von Magnesiumsulfat angesehen werden. Aus diesem Grund sollte auf jeden Fall während und nach der Verabreichung von Magnesiumsulfat eine Beobachtung des Blutdrucks durchgeführt werden.

4.3.1.2 Herzfrequenz

Magnesiumsulfat erniedrigt die Sinusknotenfrequenz und verlängert die AV-Knoten-Refraktärzeit und die Sinusknotenerholungszeit. Dadurch kann es zum Absinken der Herzfrequenz sowie zur Entwicklung von Herzrhythmusstörungen und eines AV-Blocks kommen. Aus diesem Grund sollte bei bradykarden Herzrhythmusstörungen und AV-Überleitungsstörungen auf eine Magnesiumgabe verzichtet werden, da es zur Verstärkung der Krankheitsbilder kommen könnte. Andererseits kann diese Wirkung von Magnesium bei tachykarden Herzrhythmusstörungen genützt werden und die intravenöse Verabreichung stellt bei der Torsade-de-pointes Tachykardie die Therapie der ersten Wahl dar.

Eine signifikante Abnahme der Herzfrequenz in der Magnesiumgruppe wurde in den Studien von Song et al. [29], Khafagy et al. [36] und Seyhan et al. [39] festgestellt. Zu einer ausgeprägten Bradykardie kam es bei zwei Personen in der Publikation von Ferasatkish et al. [34]. Bei allen anderen Publikationen wurde kein Unterschied zwischen der Magnesiumgruppe und der Kontrollgruppe beobachtet.

Zwar zeigten nur wenige Studien eine deutlich niedrigere Herzfrequenz in der Magnesiumgruppe, aber da drei Studien eine reduzierte Herzfrequenz nachgewiesen haben und in einer Studie zwei Personen eine ausgeprägte Bradykardie entwickelten, sollte auch eine Reduktion der Herzfrequenz als potentielle Nebenwirkung angesehen werden und Magnesium nur unter Überwachung der Herzfrequenz infundiert werden.

Die Entstehung einer bradykarden Herzrhythmusstörung oder eines AV-Blocks wurde in keiner Studie beobachtet.

4.3.1.3 Atemfrequenz

Eine reduzierte Atemfrequenz in der Magnesiumgruppe wurde in einer einzigen Studie beobachtet. In der Publikation von Steinlechner et al. [48] musste aufgrund einer Atemfrequenz von unter 10/min in der Magnesiumgruppe häufiger eine Dosisreduktion der Analgetika (Remifentanyl) durchgeführt werden als in der Kontrollgruppe. Da aber in keiner weiteren Studie eine veränderte Atemfrequenz festgestellt wurde, kann man keinen Einfluss von Magnesium auf die Atemfrequenz erkennen.

4.3.2 Sedierung

Da Magnesiumsulfat eine sedierende Wirkung im Zentralnervensystem zugeschrieben wird untersuchte man in den Studien von Kiran et al. [30], Mentes et al. [33], Khafagy et al. [36], Tazuin-Fin et al. [38], Seyhan et al. [39], Apan et al. [41], Bhatia et al. [42], Kara et al. [43], Zarauza et al. [55], Koinig et al. [45], Tramer et al. [47], O'Flaherty et al. [57], Saadawy et al. [49], Mavrommati et al. [50] und de Oliveira et al. [51] mittels postoperativen Sedierungsskalen, ob es in der Magnesiumgruppe zu einer Zunahme der Sedierung gekommen ist.

In der Arbeit von Khafagy et al. [36] zeigte sich in der höher dosierten Magnesiumgruppe, in der eine Bolusdosis von 50mg/kg und eine kontinuierliche Infusion von 16mg/kg/h verabreicht wurde, eine signifikante Verstärkung der postoperativen Sedierung. Keine Zunahme wurde in der Magnesiumgruppe beobachtet, in der eine niedrigere Dosis von 50mg/kg Magnesiumsulfat im Bolus und eine kontinuierliche Infusion von 8mg/kg/h infundiert wurde. Eine verstärkte postoperative Sedierung in der Magnesiumgruppe wurde auch in der Publikation von Kiran et al. [30] beschrieben. In den anderen 13 Studien, die postoperative Sedierungsskalen verwendeten, kam es zu ähnlichen Ergebnissen zwischen der Magnesiumgruppe und der Kontrollgruppe. Eine Zunahme der Sedierung durch Magnesium kann als mögliche Nebenwirkung nicht ausgeschlossen werden, da 2 Studien eine verstärkte postoperative Sedierung in der Magnesiumgruppe beobachteten. Da aber nur insgesamt 15 Studien postoperative Sedierungsskalen verwendeten, ist die Aussagekraft eingeschränkt und weitere Studien müssten sich speziell mit dieser Thematik beschäftigen.

4.3.3 Andere Nebenwirkungen

Zu einer Zunahme der postoperativen Übelkeit in der Magnesiumgruppe kam es in der Publikation von Ko et al. [54]. Von den insgesamt 29 Personen pro Gruppe litten in der

Magnesiumgruppe 6 Patientinnen und Patienten und in der Kontrollgruppe nur 2 Patientinnen und Patienten unter postoperativer Übelkeit. In keiner anderen Publikation wurde über verstärkte postoperative Übelkeit berichtet und in den Studien von Jabbour et al. [25], Gupta et al. [28], Ryu et al. [35] und Kara et al. [43] wurde sogar eine Abnahme von postoperativer Übelkeit und Erbrechen beobachtet. Allerdings war der Unterschied in der Publikation von Kara et al. [43] nicht signifikant. Da nur eine einzige Studie eine Zunahme der Übelkeit zeigte und in drei Studien sogar eine signifikante Reduktion beobachtet wurde ist es nicht anzunehmen, dass postoperative Übelkeit und Erbrechen durch Magnesiumsulfat verstärkt werden.

Über bessere Schlafqualität in der Magnesiumgruppe berichteten die Arbeiten von Jabbour et al. [25], Bhatia et al. [42], Kara et al. [43], Levaux et al. [46], Tramer et al. [47] und Saadawy et al. [49]. Eine schlechtere Schlafqualität und verstärkte Insomnie in der Magnesiumgruppe wurde in keiner Studie beobachtet und Magnesiumsulfat scheint keine negative Auswirkung auf die Schlafqualität zu haben. In allen Arbeiten, die eine bessere Schlafqualität in der Magnesiumgruppe zeigten, kam es auch zur postoperativen Schmerzreduktion und die Verbesserung des Schlafes kann eventuell auch auf den erniedrigten postoperativen Schmerz zurückzuführen sein.

4.3.4 Zusammenfassung

Eine Abnahme der Herzfrequenz und eine Reduktion des Blutdrucks sind als potentielle Nebenwirkungen von Magnesiumsulfat anzusehen. In 6 Publikationen kam es zu einer Abnahme des Blutdrucks und in 3 Arbeiten zu einer signifikanten Reduktion der Herzfrequenz in der Magnesiumgruppe. Aus diesem Grund sollten diese Nebenwirkungen bei der Applikation von Magnesium berücksichtigt werden, auch wenn ein Großteil der Studien keinen Effekt auf den Blutdruck und die Herzfrequenz nachweisen konnte.

Da 2 Studien eine Zunahme der Sedierung in der Magnesiumgruppe beobachteten, kann auch eine verstärkte Sedierung als mögliche Nebenwirkung von Magnesium angesehen werden. Allerdings wurde nur in 15 Publikationen eine postoperative Sedierungsskala verwendet und um eine höhere Aussagekraft zu erreichen wären weitere Studien, die sich mit dieser Thematik beschäftigen, notwendig.

Weitere relevante, durch Magnesiumsulfat hervorgerufene, Nebenwirkungen wurden in keiner Publikation beschrieben. Postoperative Übelkeit wurde nicht zu den Nebenwirkungen gezählt, da sich nur in einer einzigen Arbeit eine Zunahme in der

Magnesiumgruppe zeigte und in 3 Arbeiten sogar eine signifikante Abnahme der Übelkeit auftrat.

4.4 Einfluss von Magnesiumsulfat auf die perioperative Medikation

Setzt man Magnesiumsulfat im perioperativen Zeitraum ein stellt sich einem die Frage, welche Wechselwirkungen mit intraoperativ angewandten Pharmaka auftreten können. Welche Medikamente zum Einsatz kommen hängt von der Art des Anästhesieverfahrens ab. Bei den ausgewählten Studien wurde die Operation entweder in Allgemeinanästhesie oder Spinalanästhesie durchgeführt. Die einzige Ausnahme stellt die Publikation von Turan et al. [40] dar, wo eine intravenöse Regionalanästhesie angewandt wurde. Allerdings untersuchte diese Studie den Einfluss von Magnesium auf die verwendeten Medikamente nicht.

4.4.1 Allgemeinanästhesie

Wird die Operation mittels Allgemeinanästhesie durchgeführt spielen verschiedene Arzneimittel eine Rolle. Zur Einleitung der Narkose wird den Patientinnen und Patienten ein Anästhetikum verabreicht. In den meisten Studien wurde Propofol verwendet. Ebenso werden den Patientinnen und Patienten Muskelrelaxantien und intraoperative Analgetika verabreicht. Hierbei kamen je nach Studie unterschiedliche Präparate zum Einsatz.

4.4.1.1 *Anästhetikum*

Propofol wurde in den Studien von Ryu et al. [35], Khafagy et al. [36], Cizmeci et al. [37], Seyhan et al. [39] und Schulz Stübner et al. [53] intravenös verabreicht und es wurde überprüft, ob Magnesiumsulfat eine Auswirkung auf den Propofolbedarf hat. Ähnliche Ergebnisse zwischen der Kontrollgruppe und der Magnesiumgruppe zeigten sich in den Publikationen von Ryu et al. [35] und Schulz Stübner et al. [53]. Eine signifikante Reduktion des Bedarfs in der Magnesiumgruppe wurde in den Arbeiten von Khafagy et al. [36], Cizmeci et al. [37] und Seyhan et al. [39] beobachtet.

In der Publikation von Saadawy et al. [49] wurde die Narkose mit dem Inhalationsanästhetikum Sevofluran eingeleitet und es zeigten sich signifikant niedrigere endexpiratorische Konzentrationen in der Magnesiumgruppe.

In allen anderen Publikationen wurde nicht untersucht, ob Magnesiumsulfat den Bedarf an Anästhetika beeinflusst.

Von den 6 Studien, die den Einfluss von Magnesiumsulfat auf das verwendete Anästhetikum überprüften, kam es in 4 Fällen zu einer signifikanten Reduktion. 2 Studien stellten ähnliche Ergebnisse fest und ein erhöhter Bedarf in der Magnesiumgruppe wurde nie festgestellt. Deswegen scheint es, dass Magnesiumsulfat zu einem erniedrigten Bedarf an Anästhetika führen kann.

4.4.1.2 Muskelrelaxantien

In den Studien wurde die Muskelrelaxation mit unterschiedlichen Pharmaka durchgeführt. Rocuronium verwendeten die Arbeiten von Jabbour et al. [25], Ryu et al. [35] und Mavrommati et al. [50]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in den Arbeiten von Jabbour et al. [25] und Mavrommati et al. [50]. Signifikant weniger Rocuronium benötigten die Patientinnen und Patienten der Magnesiumgruppe in der Studie von Ryu et al. [35].

Die Publikationen von Khafagy et al. [36], Kara et al. [43], Tramer et al. [47], Bhatia et al. [42] und Ko et al. [54] verabreichten Vecuronium. Signifikant weniger Vecuronium in der Magnesiumgruppe wurde in den Arbeiten von Khafagy et al. [36] und Ko et al. [54] benötigt. In den anderen drei Arbeiten kam es zu ähnlichen Ergebnissen zwischen der Magnesiumgruppe und der Kontrollgruppe.

Die Studie von Seyhan et al. [39] verwendete Atracurium und stellte einen erhöhten Bedarf in der Kontrollgruppe fest. Cisatracurium verabreichten die Publikationen von Saadawy et al. [49], wo ein höherer Bedarf in der Kontrollgruppe festgestellt wurde. Auch die Publikation von Tazuin-Fin et al. [38] verwendete Cisatracurium, allerdings kam es hier zu ähnlichen Ergebnissen zwischen den unterschiedlichen Gruppen. Ein signifikant niedrigerer Bedarf an Muskelrelaxantien wurde in der Arbeit von Schulz Stübner et al. [53] beobachtet, wo Mivacurium verwendet wurde.

Von den insgesamt 12 Studien, die einen Einfluss von Magnesiumsulfat auf den Bedarf an Muskelrelaxantien untersuchten, wurde in 6 Fällen ein deutlich erniedrigter Bedarf in der Magnesiumgruppe festgestellt. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in den restlichen 6 Studien und ein erhöhter Bedarf in der Magnesiumgruppe wurde nie festgestellt. Aus diesem Grund kann man annehmen, dass Magnesiumsulfat den Bedarf an Muskelrelaxantien reduzieren kann.

4.4.1.3 intraoperative Analgetika

In den Publikationen von Moharari et al. [23], Gupta et al. [28], Seyhan et al. [39], Kara et al. [43], Koinig et al. [45], Saadawy et al. [49], Tramer et al. [47], Kogler et al. [52],

Zarauza et al. [55] und Mavrommati et al. [50] wurde Fentanyl zur intraoperativen Analgesie appliziert. Signifikant weniger Fentanyl benötigten die Patientinnen und Patienten der Magnesiumgruppe in den Publikationen von Moharari et al. [23], Kara et al. [43], Koinig et al. [45], Saadawy et al. [49], Kogler et al. [52] und Mavrommati et al. [50]. In den restlichen 4 Studien wurde eine ähnliche Menge an Fentanyl verabreicht.

Remifentanyl wurde in den Publikationen von Jabbour et al. [25], Ryu et al. [35], Cizmeci et al. [37] und Schulz Stübner et al. [53] verwendet. Ein signifikant niedrigerer Bedarf wurde nur in der Studie von Schulz-Stübner et al. [53] beobachtet. In den anderen 3 Arbeiten wurden den Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe ähnliche Mengen appliziert.

Sufentanil zur intraoperativen Schmerzbehandlung wählte die Arbeit von Tazuin-Fin et al. [38]. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Magnesiumgruppe und der Kontrollgruppe konnte nicht festgestellt werden. Ähnliche Ergebnisse stellte auch die Arbeit von Apan. et al. [41] fest, wo allerdings nur angegeben wurde, dass Morphinum verabreicht wurde aber nicht welches Präparat.

Von den 16 Studien, die untersuchten ob Magnesiumsulfat zu einer Veränderung des intraoperativen Analgetikabedarfs führt, kam es in 7 Fällen zu einer signifikanten Reduktion in der Magnesiumgruppe. In den anderen 9 Studien wurden vergleichbare Mengen an Analgetika verabreicht. Aus diesem Ergebnis kann man erkennen, dass Magnesiumsulfat zu einer Reduktion der intraoperativen Analgetika führen kann, auch wenn die Mehrzahl der Studien keine signifikante Reduktion feststellen konnte. Erhöhter Bedarf wurde nie festgestellt und daher ist es nicht anzunehmen, dass Magnesiumsulfat zu einer intraoperativen Schmerzverstärkung bzw. zu einer verminderten Wirkung der intraoperativen Analgetika führt.

4.4.1.4 Zusammenfassung

Anhand der Studienergebnisse kann man erkennen, dass Magnesium einen Einfluss auf die intraoperativ verabreichten Medikamente haben kann. Es zeigte sich entweder ein reduzierter Medikamentenbedarf in der Magnesiumgruppe oder ein vergleichbarer Bedarf zwischen den unterschiedlichen Gruppen. Zu einer Zunahme der Verabreichung an Anästhetika, Muskelrelaxantien oder Analgetika kam es in keiner der Studien. Daraus kann man den Schluss ziehen, dass Magnesiumsulfat die Wirkung der intraoperativ verwendeten Medikamente nicht abschwächt. Ein reduzierter Bedarf konnte jedoch in einigen Studien

beobachtet werden, was bei der Dosierung der intraoperativ verwendeten Pharmaka auf jeden Fall beachtet werden sollte.

4.4.2 Spinalanästhesie

Unter Spinalanästhesie wurden die Operationen in den Studien von Kahraman et al. [22], Kumar et al. [24], Pastore et al. [27], Hwang et al. [31], Dabbagh et al. [32], Apan et al. [41], Paech et al. [56] und Frassanito et al. [59]. durchgeführt. Keine Angaben, ob Magnesiumsulfat zu Veränderungen in der Wirkung der Spinalanästhesie führt, gab es in den Publikationen von Pastore et al. [27] und Dabbagh et al. [32]. Eine signifikant längere Wirkungsdauer der Spinalanästhesie in der Magnesiumgruppe stellte die Studie von Kahramann et al. [22] fest. Die Publikation von Kumar et al. [24] überprüfte den Beginn und das Ende der Spinalanästhesie und es zeigten sich vergleichbare Ergebnisse zwischen der Magnesiumgruppe und der Kontrollgruppe. Eine ähnliche Dauer der motorischen Blockade zeigte die Publikation von Apan et al. [41]. Allerdings wurden die ersten Schmerzmittel in der Magnesiumgruppe deutlich später verabreicht als in der Kontrollgruppe. Keine veränderte Wirkung in der Magnesiumgruppe im Bezug auf das erste Schmerzaufreten und die verwendete Dosis von Bupivacain konnte die Publikation von Hwang et al. [31] feststellen. Die Arbeit von Paech et al. [56] verglich die Zeiten für den ersten Analgetikabedarf zwischen der Magnesiumgruppe und der Kontrollgruppe. Ein Unterschied konnte nicht festgestellt werden. Auch die Studie von Frassanito et al. [59] konnte keinen Unterschied im Bezug auf den Wirkeintritt der Spinalanästhesie und dem Zeitpunkt der ersten Schmerzen finden.

Da nur 6 Studien den Einfluss von Magnesiumsulfat auf die Spinalanästhesie untersuchten und keine einheitlichen Zielparameter vorhanden waren, ist es schwierig mit diesen Ergebnissen eine Aussage zu machen. Die Zeit für den ersten Analgetikabedarf wurde in 2 Publikationen untersucht. Wobei es in einem Fall zu ähnlichen Ergebnissen und im anderen Fall zu einem deutlich späteren Analgetikaeinsatz in der Magnesiumgruppe kam. In Bezug auf die Wirkungsdauer der Spinalanästhesie wurde einmal eine deutlich längere Wirkungszeit in der Magnesiumgruppe festgestellt, einmal waren der Beginn und das Ende der Spinalanästhesie zwischen den Gruppen vergleichbar und eine weitere Arbeit zeigte ein vergleichbare Wirkungszeit des motorischen Blocks. Zwei andere Studien untersuchten den Zeitpunkt der ersten Schmerzen und beide kamen zu vergleichbaren Ergebnissen zwischen den Gruppen. Eine dieser Studien untersuchte zusätzlich den Bedarf an Bupivacain ohne einen Unterschied festzustellen. Die andere Studie verglich den

Wirkungsbeginn der Spinalanästhesie und es zeigte sich ein ähnlicher Wirkungseintritt in den beiden Gruppen.

Anhand dieser Ergebnisse kann man nur erkennen, dass Magnesiumsulfat einen Einfluss auf die Spinalanästhesie ausüben kann. Um eine bessere Aussagekraft über den Einfluss von Magnesiumsulfat auf die Spinalanästhesie zu erzielen müssten weitere Studien durchgeführt und einheitliche Zielparameter gewählt werden.

5 Conclusio

Aus dem Ergebnis der Übersichtsarbeit lässt sich ableiten, dass Magnesium zur Reduktion der postoperativen Schmerzen gut geeignet ist. Ein Großteil der Studien führte zur Verminderung des postoperativen Analgetikabedarfs und / oder der postoperativen Schmerzen. Ein deutlich geringerer Anteil an Publikationen konnte keinen Effekt von Magnesiumsulfat nachweisen und nur eine einzige Studie zeigte Schmerzverstärkung in der Magnesiumgruppe.

Da kaum Nebenwirkungen in den unterschiedlichen Arbeiten beschrieben wurden kann man annehmen, dass Magnesium ein gut verträgliches Medikament ist. Wichtig ist es nur vor dem Einsatz zu überprüfen, ob Kontraindikationen bei den Patientinnen und Patienten vorhanden sind. Allerdings wurde in manchen Publikationen eine Zunahme von Hypotonie und Bradykardie in der Magnesiumgruppe beobachtet. Aus diesem Grund sollte während und nach der Infusion von Magnesiumsulfat eine Kontrolle von Blutdruck und Herzfrequenz durchgeführt werden. Schwerwiegende Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Herzrhythmusstörungen, wurden nie beschrieben.

Auf die perioperativ verwendeten Medikamente zeigt Magnesium keinen negativen Einfluss. Entweder bleibt die Wirkung der Medikamente unverändert oder es kommt zu einer verstärkten Wirkung der Pharmaka, was wiederum zu einer Einsparung von Medikamenten führen kann. Eine Wirkungsabschwächung der Arzneimittel und damit einhergehender erhöhter Bedarf kam in keiner Studie vor. Allerdings wurde der Einfluss von Magnesiumsulfat auf die perioperativ verwendeten Medikamente von einem Großteil der Studien nicht untersucht. Um näher auf diese Thematik eingehen zu können müssten weitere Studien angelegt werden.

Mit Ausnahme einer einzigen Publikation, wo es zur Schmerzverstärkung in der Magnesiumgruppe kam, gab es keinen Nachteil für die Patientinnen und Patienten in der Magnesiumgruppe. Die meisten Personen profitierten sogar deutlich von der Verabreichung von Magnesiumsulfat, da sie weniger Schmerzen im postoperativen Zeitraum hatten und auch weniger Analgetika benötigten. Weniger Schmerzen bedeutet, dass die Patientenzufriedenheit steigt und sich die Patientinnen und Patienten auch schneller von der Operation erholen. Dadurch entstehen Vorteile für die Patientinnen und Patienten sowie auch Vorteile für das Gesundheitssystem, weil dadurch in manchen Fällen die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und des Krankenstandes der Patientinnen und Patienten verkürzt werden kann. Aufgrund der Einsparung von Schmerzmitteln im

postoperativen Zeitraum können durch die Analgetika hervorgerufene Nebenwirkungen reduziert werden und das Wohlbefinden der Patientinnen und Patienten im postoperativen Zeitraum kann gesteigert werden.

Magnesiumsulfat stellt eine einfache und gut verträgliche Methode zur postoperativen Schmerzreduktion dar. Welche Dosierung und welcher Verabreichungszeitraum am besten geeignet sind, ist mit den derzeitigen Studienergebnissen nicht wirklich zu erkennen. Während sich alle Studien bei der Bolusdosis relativ einig waren, gab es größere Unterschiede in der perioperativen kontinuierlichen Dosierung von Magnesiumsulfat. Auffällig war auch, dass manche Studien mit deutlich niedrigerer Dosierung Schmerzreduktion zeigten, andere Studien mit höherer Dosierung wiederum nicht. Daher scheint es, dass die Dosierung nicht der ausschlaggebende Faktor ist, ob Magnesium nun wirksam ist oder nicht. Wichtig ist es die Dosis an das Körpergewicht der Patientinnen und Patienten anzupassen, da dadurch jeder Person dieselbe Menge an Medikamenten verabreicht wird. Nimmt man eine Standarddosis, die nicht an das Körpergewicht angepasst ist, so kann es bei Personen mit niedrigem Körpergewicht leichter zu einer Überdosierung von Magnesiumsulfat kommen. Aus diesem Grund ist eine an das Gewicht angepasste Dosierung auf jeden Fall sicherer für die Patientinnen und Patienten und sollte unbedingt verwendet werden.

Ob jetzt der präoperative oder perioperative Beginn der Magnesiuminfusion besser ist kann man mit den Studienergebnissen auch nicht erkennen. Da aber beide Verabreichungszeitpunkte gute Ergebnisse mit sich bringen scheint es auch keinen großen Unterschied zu machen, ob man vor oder erst während der Operation mit der Infusion beginnt. Die Weiterführung der Magnesiuminfusion auf den postoperativen Zeitraum zeigt schlechte Ergebnisse und deswegen sollte darauf verzichtet werden und die Magnesiuminfusion mit der Operation beendet werden.

Weil die perioperative intravenöse Verabreichung von Magnesiumsulfat einige Vorteile in Bezug auf die postoperative Schmerzreduktion zeigt, kann ein Einsatz im klinischen Alltag auf jeden Fall empfohlen werden. Zusätzlich ist die Verabreichung von Magnesium auch gut verträglich und führt selten zu Nebenwirkungen. Die Anwendung von Magnesium im perioperativen Zeitraum wäre auch ohne großen Aufwand möglich. Während der Operation findet sowieso eine Monitorisierung der Vitalparameter der Patientinnen und Patienten statt. Dadurch würden mögliche Nebenwirkungen wie Hypotonie und Bradykardie sofort bemerkt werden und man kann umgehend darauf reagieren. Vor allem bei sehr schmerzhaften Operationen würde eine Magnesiuminfusion besonders sinnvoll

sein. Bei Operationen, die zu geringeren Schmerzen führen, ist sie weniger effektiv, da hier postoperativ sowieso weniger Schmerzen vorhanden sind und sich die Patientinnen und Patienten nach kurzer Zeit wieder erholt haben.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die präoperative und perioperative Verabreichung von Magnesium eine vielversprechende und nebenwirkungsarme Möglichkeit zur Reduktion der postoperativen Schmerzen darstellt und in der Zukunft auf jeden Fall eine Rolle im klinischen Alltag spielen könnte.

6 Literaturverzeichnis

1. Dolin, S.J., J.N. Cashman, and J.M. Bland, *Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data*. Br J Anaesth, 2002. **89**(3): p. 409-23.
2. Rezae, M., K. Naghibi, and A.M. Taefnia, *Effect of pre-emptive magnesium sulfate infusion on the post-operative pain relief after elective cesarean section*. Adv Biomed Res, 2014. **3**: p. 164.
3. Fawcett, W.J., E.J. Haxby, and D.A. Male, *Magnesium: physiology and pharmacology*. British Journal of Anaesthesia, 1999. **83**(2): p. 302-320.
4. Schmidh, R.F., F. Lang, and M. Heckmann, *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. 2011: Springer-Verlag.
5. Mutschler, E., et al., *Arzneimittelwirkungen–Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. Endo-Praxis, 2008. **24**(03): p. 29-29.
6. Lemmer, B.n. and K. Brune, *Pharmakotherapie*. 2007: Springer.
7. Iseri, L.T. and J.H. French, *Magnesium: nature's physiologic calcium blocker*. Am Heart J, 1984. **108**(1): p. 188-93.
8. Graefe, K.H., W.K. Lutz, and H. Bönisch, *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie*. 2011: Georg Thieme Verlag.
9. Horn, F., *Biochemie des Menschen: das Lehrbuch für das Medizinstudium*. 2005: Georg Thieme Verlag.
10. AnaesthesiaUK. *NMDA receptor*. 2005 12.1.2009 [cited 2015 27.12.2015]; Available from: <http://www.frca.co.uk/article.aspx?articleid=100515>.
11. Liu, H.-T., et al., *Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium: Part I*. Anesthesia & Analgesia, 2001. **92**(5): p. 1173-1181.
12. Petrenko, A.B., et al., *The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review*. Anesthesia & Analgesia, 2003. **97**(4): p. 1108-1116.
13. Schneider, D. and F. Richling, *Checkliste Arzneimittel A-Z*. 2013: Georg Thieme Verlag.
14. James, M.F., *Clinical use of magnesium infusions in anesthesia*. Anesthesia & Analgesia, 1992. **74**(1): p. 129-136.
15. Scholz, H., G. Kuschinsky, and R. Böger, *Taschenbuch der Arzneibehandlung*. 2005: Springer.
16. Stühlinger, H., *Magnesium und Kalium in der Notfallmedizin*. Journal für Mineralstoffwechsel, 2003. **10**(1): p. 8-17.
17. Breckwoldt, M., M. Kaufmann, and A. Pfeleiderer, *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2007: Georg Thieme Verlag.
18. Goerke, K., J. Steller, and A. Valet, *Klinikleitfaden Gynäkologie Geburtshilfe*. 2014: " Elsevier, Urban&FischerVerlag".
19. Diener, H.C., *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 2012: Georg Thieme Verlag.
20. Mireskandari, S.M., et al., *Effects of preoperative magnesium sulphate on post-cesarean pain, a placebo controlled double blind study*. J Family Reprod Health, 2015. **9**(1): p. 29-33.
21. Taheri, A., et al., *Effect of low-dose (single-dose) magnesium sulfate on postoperative analgesia in hysterectomy patients receiving balanced general anesthesia*. Anesthesiol Res Pract, 2015. **2015**: p. 306145.

22. Kahraman, F. and A. Eroglu, *The effect of intravenous magnesium sulfate infusion on sensory spinal block and postoperative pain score in abdominal hysterectomy*. Biomed Res Int, 2014. **2014**: p. 236024.
23. Shariat Moharari, R., et al., *Magnesium Can Decrease Postoperative Physiological Ileus and Postoperative Pain in Major non Laparoscopic Gastrointestinal Surgeries: A Randomized Controlled Trial*. Anesth Pain Med, 2014. **4**(1): p. e12750.
24. Kumar, M., et al., *Effect of intravenous magnesium sulphate on postoperative pain following spinal anesthesia. A randomized double blind controlled study*. Middle East J Anaesthesiol, 2013. **22**(3): p. 251-6.
25. Jabbour, H.J., et al., *Ketamine and magnesium association reduces morphine consumption after scoliosis surgery: prospective randomised double-blind study*. Acta Anaesthesiol Scand, 2014. **58**(5): p. 572-9.
26. Kocman, I.B., et al., *The effect of preemptive intravenous low-dose magnesium sulfate on early postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy*. Acta Clin Croat, 2013. **52**(3): p. 289-94.
27. Pastore, A., et al., *Intravenous infusion of magnesium sulphate during subarachnoid anaesthesia in hip surgery and its effect on postoperative analgesia: our experience*. Transl Med UniSa, 2013. **5**: p. 18-21.
28. Gupta, S.D., et al., *Effect of magnesium infusion on thoracic epidural analgesia*. Saudi J Anaesth, 2011. **5**(1): p. 55-61.
29. Song, J.W., et al., *Magnesium sulfate prevents remifentanil-induced postoperative hyperalgesia in patients undergoing thyroidectomy*. Anesth Analg, 2011. **113**(2): p. 390-7.
30. Kiran, S., R. Gupta, and D. Verma, *Evaluation of a single-dose of intravenous magnesium sulphate for prevention of postoperative pain after inguinal surgery*. Indian J Anaesth, 2011. **55**(1): p. 31-5.
31. Hwang, J.Y., et al., *I.V. infusion of magnesium sulphate during spinal anaesthesia improves postoperative analgesia*. Br J Anaesth, 2010. **104**(1): p. 89-93.
32. Dabbagh, A., et al., *Intravenous magnesium sulfate for post-operative pain in patients undergoing lower limb orthopedic surgery*. Acta Anaesthesiol Scand, 2009. **53**(8): p. 1088-91.
33. Mentés, O., et al., *Effect of intraoperative magnesium sulphate infusion on pain relief after laparoscopic cholecystectomy*. Acta Anaesthesiol Scand, 2008. **52**(10): p. 1353-9.
34. Ferasatkish, R., et al., *Effect of magnesium sulfate on extubation time and acute pain in coronary artery bypass surgery*. Acta Anaesthesiol Scand, 2008. **52**(10): p. 1348-52.
35. Ryu, J.H., et al., *Effects of magnesium sulphate on intraoperative anaesthetic requirements and postoperative analgesia in gynaecology patients receiving total intravenous anaesthesia*. Br J Anaesth, 2008. **100**(3): p. 397-403.
36. Khafagy, H.F., E.S. Osman, and A.F. Naguib, *Effects of different dose regimens of magnesium on pharmacodynamics and anesthetic requirements of balanced general anesthesia*. J Egypt Soc Parasitol, 2007. **37**(2): p. 469-82.
37. Cizmeci, P. and Z. Ozkose, *Magnesium sulphate as an adjuvant to total intravenous anesthesia in septorhinoplasty: a randomized controlled study*. Aesthetic Plast Surg, 2007. **31**(2): p. 167-73.
38. Tauzin-Fin, P., et al., *Intravenous magnesium sulphate decreases postoperative tramadol requirement after radical prostatectomy*. Eur J Anaesthesiol, 2006. **23**(12): p. 1055-9.

39. Seyhan, T.O., et al., *Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, haemodynamic variables and postoperative pain relief in gynaecological surgery*. Br J Anaesth, 2006. **96**(2): p. 247-52.
40. Turan, A., et al., *Intravenous regional anesthesia using lidocaine and magnesium*. Anesth Analg, 2005. **100**(4): p. 1189-92.
41. Apan, A., et al., *Postoperative magnesium sulphate infusion reduces analgesic requirements in spinal anaesthesia*. Eur J Anaesthesiol, 2004. **21**(10): p. 766-9.
42. Bhatia, A., et al., *Effect of intraoperative magnesium infusion on perioperative analgesia in open cholecystectomy*. J Clin Anesth, 2004. **16**(4): p. 262-5.
43. Kara, H., et al., *Magnesium infusion reduces perioperative pain*. Eur J Anaesthesiol, 2002. **19**(1): p. 52-6.
44. Alavi, S.M., et al., *Intraoperative magnesium sulfate can reduce narcotic requirement after coronary bypass surgery*. 2011.
45. Koinig, H., et al., *Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements*. Anesth Analg, 1998. **87**(1): p. 206-10.
46. Levaux, C., et al., *Effect of intra-operative magnesium sulphate on pain relief and patient comfort after major lumbar orthopaedic surgery*. Anaesthesia, 2003. **58**(2): p. 131-5.
47. Tramer, M.R., et al., *Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia*. Anesthesiology, 1996. **84**(2): p. 340-7.
48. Steinlechner, B., et al., *Magnesium moderately decreases remifentanil dosage required for pain management after cardiac surgery*. Br J Anaesth, 2006. **96**(4): p. 444-9.
49. Saadawy, I.M., et al., *Lidocaine vs. magnesium: effect on analgesia after a laparoscopic cholecystectomy*. Acta Anaesthesiol Scand, 2010. **54**(5): p. 549-56.
50. Mavrommati, P.D., et al., *The perioperative infusion of low doses of magnesium sulfate reduces analgesic requirements in patients undergoing abdominal hernioplasty*. Acute Pain, 2004. **5**(3): p. 81-87.
51. De Oliveira, G.S., et al., *Systemic magnesium to improve quality of post-surgical recovery in outpatient segmental mastectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Magnes Res, 2013. **26**(4): p. 156-64.
52. Kogler, J., *The analgesic effect of magnesium sulfate in patients undergoing thoracotomy*. Acta Clin Croat, 2009. **48**(1): p. 19-26.
53. Schulz-Stubner, S., et al., *Magnesium as part of balanced general anaesthesia with propofol, remifentanil and mivacurium: a double-blind, randomized prospective study in 50 patients*. Eur J Anaesthesiol, 2001. **18**(11): p. 723-9.
54. Ko, S.H., et al., *Magnesium sulfate does not reduce postoperative analgesic requirements*. Anesthesiology, 2001. **95**(3): p. 640-6.
55. Zarauza, R., et al., *A comparative study with oral nifedipine, intravenous nimodipine, and magnesium sulfate in postoperative analgesia*. Anesth Analg, 2000. **91**(4): p. 938-43.
56. Paech, M.J., et al., *Does magnesium sulfate reduce the short- and long-term requirements for pain relief after caesarean delivery? A double-blind placebo-controlled trial*. Am J Obstet Gynecol, 2006. **194**(6): p. 1596-602; discussion 1602-3.
57. O'Flaherty, J.E. and C.X. Lin, *Does ketamine or magnesium affect posttonsillectomy pain in children?* Paediatr Anaesth, 2003. **13**(5): p. 413-21.
58. Tramer, M.R. and C.J. Glynn, *An evaluation of a single dose of magnesium to supplement analgesia after ambulatory surgery: randomized controlled trial*. Anesth Analg, 2007. **104**(6): p. 1374-9, table of contents.

59. Frassanito, L., et al., *Intravenous infusion of magnesium sulfate and postoperative analgesia in total knee arthroplasty*. *Minerva Anesthesiol*, 2015.
60. Wilder-Smith, C.H., R. Knopfli, and O.H. Wilder-Smith, *Perioperative magnesium infusion and postoperative pain*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1997. **41**(8): p. 1023-7.