

Diplomarbeit

**Die Detektion einer postoperativen Neuropathie
mittels von-Frey-Filamenten, postoperativen
Opiodverbrauchs und einer perioperativen
Ketamin Gabe**

eingereicht von

Anna Theresa Natmessnig

Mat.Nr.: 0433013

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin Graz

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Andreas Sandner-Kiesling

und

Dr. med. univ. Mischa Wejbora

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwende habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Graz, am 2. August 2010

Unterschrift

Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinen herzlichen Dank meinem Betreuer Univ. Prof. Andreas Sandner-Kiesling aussprechen, der mich während des Anästhesie Moduls für die Materie Ketamin, von-Frey, QST und neuropathischen Schmerz begeistern konnte.

Nicht weniger möchte ich mich bei meinem Zweitbetreuer Ass. Dr. Mischa Weijbora bedanken, der mir mit seinem Rat rund um die Uhr zu Seite stand und mich beim Verfassen der Arbeit immer unterstützte.

Mein Dank gebührt auch Anna, Katha, Mia und Sophie, die mir einerseits mit ihrem Statistik Wissen beiseite standen und diese Arbeit auch auf grammatische und stilistische Fehler durchsahen und sie lesbarer machten.

Aber vor allem meinen Eltern möchte ich an dieser Stelle ein großes Dankeschön sagen, da sie mich während der sechs unvergesslichen Jahre des Studiums immer unterstützt, motiviert und gesponsert haben. Ohne sie wäre ich nie soweit gekommen!

Danke!

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	iii
Inhaltsverzeichnis	iv
Glossar und Abkürzungen	vi
Abstract	ix
Zusammenfassung	x
Einleitung	xi
1. Allgemeiner Teil	11
1.1 Ketamin	11
(S)-Ketamin	11
Wirkmechanismen und Pharmakologie:	12
1.2 NMDA Rezeptor	13
Agonisten.....	15
Antagonisten.....	15
Modulatoren.....	16
1.3 Schmerz	17
Schmerzentstehung.....	17
Behandlung der Schmerzen	18
1.4 Neuropathischer Schmerz	19
Definition.....	19
Diagnostik.....	24
Therapie	25
1.5 Von Frey Filamente	30
1.6 QST	31
Definition.....	31
QST Zusammensetzung	32
2 Spezieller Teil	36
2.1 Fragestellung - Hypothese - Ziele des Projekts	36
2.2 Material und Methoden	37
PatientInnenrekrutierung	37
Durchführung.....	39
Ablauf	39
Outcome	42
Statistische Auswertung	43
2.3 Ergebnisse.....	44
Mechanische Schmerzsensitivität (von-Frey-Filamente)	46
Hyperalgesiezone	48
Opioidverbrauch	48
Sedierungsgrad der PatientInnen	50
VAS	51
Unerwünschte Wirkungen.....	53
Fallzahlenanalyse	53
2.4 Diskussion	54
Interpretation unserer Studienergebnisse.....	54
Opioidverbrauch	54
Mechanische Schmerzsensitivität.....	55
Hyperalgesie und Allodynie	56
Sedierungsscore.....	56

Schmerzwerte.....	57
Nebenwirkungen.....	58
Schwächen der Studie.....	59
Ausblick	60
2.5 Tabellen.....	61
2.6 Abbildungen.....	61
2.7 Quellen	63

Glossar und Abkürzungen

ASA	Physical Status Classification der American Society of Anesthesiologists
AUC	Fläche unter der Kurve (engl.: area under the curve)
AV	abhängige Variable
BMI	body mass index (kg/m ²)
Ca ²⁺	Kalzium
CaMK II	Calcium/Calmodulin dependent protein kinase II
CGRP	calcitonine gene related peptide
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Clinical Trials
CRF	Case Report Form
CRPS I/II	Komplexes regionales Schmerzsyndrom Typ I/II
DGN	Deutsche Gesellschaft für neuropathischen Schmerz
DFNS	Deutscher Forschungsverbund neuropathischer Schmerz
DN4	Douleur Neuropathique en 4
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (engl.: European Medicines Agency)
GABA	γ-Aminobuttersäure (engl.: Gamma-aminobutyric acid)
GCP	Good Clinical Practice
GLM	Grand linear Model (ANOVA)
GLOA	ganglionäre lokale Opioidanalgesie
H ⁺	Wasserstoff
HINS	Herzinsuffizienz
HWZ	Halbwertszeit
ICDSC	intensive Care delirium screening checklist
IQR	Interquartilsabstand (engl.: interquartile range)
QST	Quantitative sensorische Testung
K ⁺	Kalium
KHK	koronare Herzkrankheit
LANNS	Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
LEP	Laser-Schmerz-evozierten-Hirn-Potentiale

MAC	minimale alveoläre Konzentration (engl.: minimum alveolar concentration)
Mg ²⁺	Magnesium
MRI	Magnetresonanztomographie
Na ⁺	Natrium
NaCl	Natriumchlorid
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NK	Neurokinin
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NMDAR	N-Methyl-D-Aspartat Rezeptor
NO	Nitric oxide, Stickstoffmonoxid
NRS	numerical rating scale
NS	nozizeptives-spezifisches [Neuron] (engl.: nociceptive-specific)
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika (engl.: nonsteroidal anti-rheumatics)
NV	Normalverteilung
NW	Nebenwirkung
PCA	patientenkontrollierte Analgesie (engl.: patient controlled analgesia)
PCIA	patientenkontrollierte intravenöse Analgesie
PCEA	patientenkontrollierte epidurale Analgesie
PDU	präoperative Durchuntersuchung
PGB	Pregabalin
PGE	Prostaglandin E
PGIC	patient global impression of change
PNS	peripheres Nervensystem
p.o.	per oral
PONV	postoperative Übelkeit und Erbrechen (engl.: postoperative nausea and vomiting)
SD	Standardabweichung (engl.: standard deviation)
SFMGQ	Short Form des McGill Questionnaire
SP	Substanz P
SPSS	Statistical package for the Social Sciences
TENS	Transcutane elektrische Nervenstimulation
TRPV 1	transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1

TZA	Trizyklische Antidepressiva
UV	unabhängige Variable
VAS	visuelle Analogskala (engl.: visual analogue scale)
WDR	wide-dynamic-range [Neuron]
Zn ²⁺	Zink
ZNS	zentrales Nervensystem

Abstract

Introduction: Ketamine, when applied in a subanaesthetic dosage, reduces the nociceptive processing of postoperative pain in the synapsis. In high doses it causes psychotropic side effects and is therefore not used as a standard medication. Based on a clinical trial, this thesis discusses the hypothesis if opioids can be reduced by an additional continuous low dose S-Ketamine substitution. Another aim of the study was to analyze if opioid side effects and areas of abdominal allodynia and hyperalgesia can be decreased.

Material/Methods: We conducted a double-blind, randomized and placebo controlled study including 29 patients undergoing abdominal surgery. Each patient was administered either a high or low dose of S-Ketamine or placebo perioperatively. The amount of piritramide (Dipidolor®, Janssen-Cilag, Vienna) applied was recorded intra- and postoperatively by using a PCA device. Forty-eight hours after surgery each group of patients was tested for the existence of secondary allodynia and hyperalgesia by using von-Frey-Filaments. Furthermore they were questioned on opioid side effects.

Results: Twenty-six patients were analyzed per protocol. Compared to the placebo group, patients who received low-dose S-Ketamine showed a significant reduction of postoperative piritramide loading dose, but no significant reduction of the applied piritramide was found, neither via the PCA device nor the overall consumption. Analyses of the area of hyperalgesia and mechanical pain sensitivity on the abdominal skin revealed no significance.

Discussion: Our preliminary results suggest that low dose S-Ketamine reduces the postoperative opioid loading dose, pain at rest and movement 48 hours postoperatively, and side effects. In recent literature, perioperative administration of S-Ketamine causes an opioid-sparing effect in acute postoperative pain management, possibly leading to a more satisfying postoperative analgesia with less opioid-induced side effects. Moreover a significant reduction of long-term residual pain under S-Ketamine therapy was observed previously. Since our study is not yet completed, the number of patients needs to be increased before drawing definitive conclusions about the efficacy of perioperative low dose S-Ketamine.

Zusammenfassung

Hintergrund: S-Ketamin in subanästhetischer Dosierung reduziert die nozizeptive synaptische Verarbeitung von postoperativen Schmerzen. In der Routineanästhesie wird Ketamin als Anästhetikum aufgrund der psychotropen Nebenwirkungen nicht eingesetzt, die bei höheren Dosierungen häufiger auftreten. Daher wurde in dieser Studie die Hypothese untersucht, ob durch die kontinuierliche Zufuhr von minimal dosiertem S-Ketamin postoperativ ein signifikant reduzierter Opioidverbrauch erzielt werden kann. Sekundäres Ziel ist der Nachweis einer niedrigeren Inzidenz an Opioid induzierten Nebenwirkungen und einem geringeren Auftreten von Hyperalgesie zonen am Abdomen. **Methodik:** Es wurde eine doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Studie mit 26 Patienten beiderlei Geschlechts, die sich einem abdominalchirurgischen Eingriff unterzogen, durchgeführt. Die Probanden bekamen perioperativ entweder S-Ketamin in zwei verschiedenen Dosierungen (low- oder high dose S-Ketamin) oder Placebo verabreicht. Der Piritramid (Dipidolor®, Firma Janssen-Cilag, Wien) Verbrauch wurde mittels einer PCA-Pumpe gemessen und ausgewertet. 48 Stunden nach der Operation wurden die Patienten aller drei Studien-Gruppen mit Hilfe von von-Frey-Filamenten auf das Bestehen von sekundären Hyperalgesie- und Allodynie zonen untersucht, sowie die Patienten kontinuierlich nach typischen Opioid - Nebenwirkungen befragt. **Resultate:** Bei 26 Patienten konnten die Resultate per Protokoll ausgewertet werden. Die Analyse der Ergebnisse ergab im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion der Piritramid loading dose in der low-dose S-Ketamin Gruppe, aber keine signifikante Reduktion des Opioid Verbrauchs durch die PCA Pumpe oder den Gesamtverbrauch an postoperativen Piritramid. Die Auswertung der Hyperalgesiezone und der mechanischen Schmerz sensitivität erwies sich als statistisch nicht signifikant. **Konklusion:** Die Ergebnisse unserer interimistischen Auswertung ergaben, dass S-Ketamin die Loading Dose, die Schmerzwerte 48h postoperativ und Opioid induzierte Nebenwirkungen signifikant reduziert. Diese Ergebnisse unterstützen den, in der Literatur beschriebenen Opioid sparenden Effekt durch S-Ketamin, wodurch auch die Nebenwirkungen der Opiode in den Hintergrund treten. Vor Kurzem konnte auch eine signifikante Reduktion des Langzeit Residual Schmerzes durch S-Ketamin nachgewiesen werden. Die bisherigen Ergebnisse sind durch die geringe Fallzahl relativiert, zeigen aber einen Trend zu Gunsten der low-dose S-Ketamin Gruppe.

EINLEITUNG

Neuropathischer Schmerz gehört heute neben muskuloskeletalen und Kopfschmerzen zu den häufigsten Ursache für chronischen Schmerzen. In den letzten Jahren wurde festgestellt, dass trotz adäquater postoperativer Schmerztherapie immer noch bis zu 70 Prozent der Patienten über moderate bis starke Schmerzen klagen.^{59,60} Des Weiteren ist heute bekannt, dass Patienten, welche unter starken postoperativen Schmerzen leiden, mit einer hohen Wahrscheinlichkeit chronisch-neuropathische Schmerzen entwickeln können.⁶¹ Da der neuropathische Schmerz selbst eine große Bandbreite an Symptomen aufweist und somit oft schwer als dieser erkennbar ist, wird er oft nicht oder zu spät diagnostiziert. Aufgrund dessen ist auch die Behandlung sehr schwierig, da es unterschiedliche Ansätze in der Therapie gibt und man versucht zumindest die Schmerzintensität zu reduzieren.

Deshalb bemüht man sich heutzutage schon der Entstehung solcher Schmerzen entgegen zu wirken, indem man direkt während der Operation und der darauffolgenden postoperativen Phase eine adäquate, im Idealfall präventive Therapie verfolgt.

Da durch eine Monotherapie alleine eine optimale Schmerztherapie kaum zu erreichen ist, werden heute Kombinationen von analgetischen und koanalgetischen Substanzen sowie von verschiedenen Analgesietechniken (z. B. patientenkontrollierte intravenöse Schmerzpumpe (PCIA), Kathetherverfahren, etc.) eingesetzt. Diese unterschiedlichen Verfahren werden unter dem Begriff der balancierten Analgesie zusammengefasst.

Einen besonderen Stellenwert in der Behandlung postoperativer Schmerzen und in der Vorbeugung von chronisch-neuropathischen Schmerzen scheint dabei das Medikament S-Ketamin einzunehmen. Viele Arbeiten der letzten Jahre belegen die Wirksamkeit im Einsatz gegen den postoperativen Schmerz.^{5-10,13,14,16} Dennoch fehlen immer noch Daten zur optimalen Dosierung, zum geeigneten Anwendungsbereich und zum unbedenklichen Einsatz dieser alten Substanz. Vor diesem Hintergrund soll in dieser Diplomarbeit die Frage behandelt werden, inwiefern die intraoperative Gabe von S-Ketamin das postoperative Schmerzverhalten nach einer elektiven abdominalchirurgischen Operation beeinflusst. Bevor genauer auf die prospektive, doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Studie, die an der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

der Medizinischen Universität Graz durchgeführt wurde, eingegangen wird, werden einige allgemeine Aspekte zur Pathophysiologie des postoperativen Schmerzes, zu S-Ketamin und zur Detektion postoperativer Schmerzen mittels von-Frey-Filamenten und quantitativer sensorischer Testung beschrieben. Im speziellen Teil werden neben den eigenen Ergebnissen die wichtigsten Studien zum Einsatz von S-Ketamin zur Reduktion des postoperativen Schmerzes diskutiert.

1. ALLGEMEINER TEIL

Das Ziel der präventiven Schmerzprophylaxe ist erstens, die Verhinderung der Entstehung von pathologischen Schmerzen nach Gewebstraumatisierung und zweitens, die Verhinderung der Übersensibilisierung der zentralen sensorischen Bahnen.¹ Dem Isomer S-Ketamin wird dabei in subanästhetischer Dosierung eine besonders wichtige Rolle zuteil, nozizeptive synaptische Verarbeitung positiv zu beeinflussen, wodurch es der Entstehung von postoperativen Schmerzen entgegenwirkt.^{2,3}

1.1 Ketamin

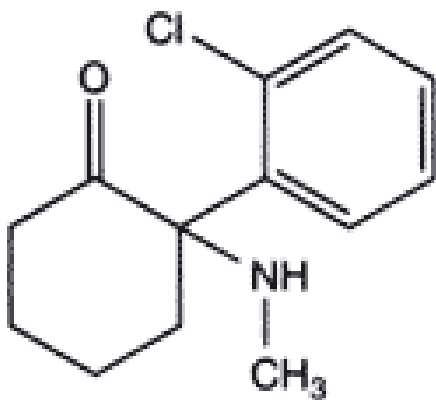


Abbildung 1 Strukturformel von Ketamin

Ketamin wurde vor mehr als 40 Jahren in der Hoffnung das perfekte Anästhetikum zu erschaffen, als Keto-Derivat eines Amins künstlich hergestellt (siehe Abbildung 1). Im Jahre 1974 wurde die analgetische Wirkung in subanästhetischer Dosierung entdeckt,⁴ eine Wirkung, die heute speziell in der Intensiv-, Notfall- und Katastrophenmedizin geschätzt und etabliert ist. Im Gegensatz dazu hat sich der perioperative Einsatz von Ketamin als Koanalgetikum zur postoperativen

Schmerzprophylaxe erst vor wenigen Jahren durchgesetzt,^{5,6,7,8} dementsprechend gibt es für die Anwendung, insbesondere für die optimale Dosierung, seit seiner Einführung nur wenige Evidenz-basierte Daten.⁹

(S)-Ketamin

Ketamin besitzt zwei Enantiomere, das (R)-Ketamin und das (S)-Ketamin. Das allgemeine pharmakologische Profil von (S)-Ketamin entspricht weitgehend dem des Racemats. Die analgetische und anästhetische Potenz von (S)-Ketamin ist um mehr als das Dreifache höher als die der (R)-Form bzw. doppelt so hoch wie die des

Racemats. Zur Erzielung gleichartiger Wirkungen ist mit (S)-Ketamin gegenüber dem Racemat eine Dosisreduktion um die Hälfte möglich. Darüber hinaus wird (S)-Ketamin schneller eliminiert und ist damit insgesamt besser steuerbar.^{2,3} Die unterschiedliche Wirkung von (R)- und (S)-Ketamin ist durch klinische Studien belegt.

Wirkmechanismen und Pharmakologie:

Wirkort und Wirkmechanismen der zahlreichen Ketamineffekte sind noch nicht restlos geklärt. Der Hauptwirkort befindet sich jedenfalls am Glutamat-NMDA-Rezeptorkomplex (NMDAR), der bei der Entstehung der zentralen Schmerzsensibilisierung sowie des neuropathischen Schmerzsyndroms beteiligt ist.⁴ Dort entfaltet Ketamin eine antagonistische Wirkung unter Verwendung der Phencyclidin-Bindungsstelle. Verlängerte Exzitationen des NMDAR führen zu einer Öffnung eines Ionenkanals, zur Entwicklung einer Opioidtoleranz und zu opioidinduzierten Schmerzen.¹⁰ Ketamin beeinflusst das cholinergene System, in dem es die NMDAR-abhängige Acetylcholin-Freisetzung verhindert. Ketamin hemmt ebenfalls andere Glutamatrezeptoren, darüber hinaus zeigt es eine schwache agonistische Wirkung an Opioidrezeptoren und eine Affinität zu GABA-Rezeptoren. Weiters wirkt es hemmend auf die periphere Wiederaufnahme von Katecholaminen wie Noradrenalin und Dopamin an der synaptischen Endplatte mit Verstärkung endogener wie exogener Katecholamineffekte.

Durch diese Mechanismen kommt es zu einer Stimulation des Herz-Kreislauf-Systems. Diese zeigt sich durch ein erhöhtes Herzminutenvolumen, eine gesteigerte Herzfrequenz, einen erhöhten Puls und einen erhöhten zentralvenösen bzw. arteriellen Druck. Ketamin wirkt auf das periphere Nervensystem sowohl depressiv (durch Blockade des Membranstroms), als auch exzitatorisch (durch Modifikation der Natrium-Kanal-Fraktion). Der viszeral-analgetische Effekt ist für Ketamin zwar bewiesen, jedoch schwächer ausgeprägt als der somatisch-analgetische Effekt.

Die Plasmahalbwertszeit (HWZ) von S-Ketamin liegt bei ca. 2 Stunden, die klinische Wirkung ist aufgrund von Umverteilungseffekten mit ca. 10 min. jedoch deutlich kürzer.

Ketamin kann nasal, oral, lokal, intramuskulär, epidural, sowie intravenös appliziert werden. Bei parenteraler Verabreichung beträgt die Bioverfügbarkeit ca. 95%.

Neben- und Wechselwirkungen

(S)-Ketamin zeigt kurzfristig dosisabhängig vor allem psychomimetische Nebenwirkungen wie Halluzinationen, Somnolenz, Benommenheit, Schwindel, Müdigkeit und Nervosität.^{6,7} Gleichzeitig wirkt (S)-Ketamin als einziges Narkotikum auch blutdruck- und pulssteigernd. Im Rahmen der Notfallmedizin ist es das einzige Medikament, mit dessen Einsatz kreislaufstabilisierende, analgetische und narkotische Effekte kombiniert werden können. Die Indikation bei Patienten mit schwerer koronarer Herzerkrankung (z. B. Myocardinfarkt, KHK) ist hingegen aufgrund des Anstiegs der Herzarbeit kritisch zu hinterfragen.

In der Routineanästhesie wird (S)-Ketamin als Anästhetikum aufgrund der psychotropen Nebenwirkungen, die bei Dosierungen über 1 mg/kgKG/h häufiger auftreten, nicht eingesetzt. Die Kombination mit Benzodiazepinen und eine Reizabschirmung des Patienten kann das Auftreten von Alpträumen und Halluzinationen teilweise verhindern.

1.2 NMDA Rezeptor

Aufbau

Der NMDA Rezeptor (N-Methyl-D-Aspartat Rezeptor) ist ein Glutamat Rezeptor und besteht aus vier Subeinheiten (Heterotetramer), nämlich zwei NR1 und zwei NR2 Einheiten, welche folgendermaßen angeordnet sind: NR1 – NR1 – NR2 – NR2.⁴⁴ (Siehe Tabelle 2). Diese Einheiten haben unterschiedliche Funktionen und entstehen durch Teilung von GRIN1 und GRIN2. An die NR1 Einheit bindet der Co-Agonist Glycin und an NR2 bindet der Neurotransmitter Glutamat oder Aspartat. Somit erfordert die Aktivierung des NMDA – Rezeptors die Bindung von jeweils zwei Molekülen Glutamat oder Aspartat und zwei Molekülen Glycin.⁴¹ Den Namen hat dieser Rezeptor von dem selektiven Agonisten NMDA, welcher nur an diesem Glutamat Rezeptor bindet und an keinen anderen. Der extrazelluläre Teil des NMDA-Rezeptors besitzt zwei globuläre Strukturen, eine Liganden- bindende Stelle, sowie einen regulierenden Bereich. Die Agonisten bindende Komponente der Subeinheiten sind mit einem Bereich der Membran verbunden. Dieser Bereich besteht aus drei Transmembransegmenten, sowie einem selektiven K^+ Filter. Dieser membranverbindende Bereich leistet einen wichtigen Beitrag zur hohen Ca^{2+} Permeabilität und dem spannungsabhängigem Mg^{2+} Block des Ionenkanals.⁴⁰

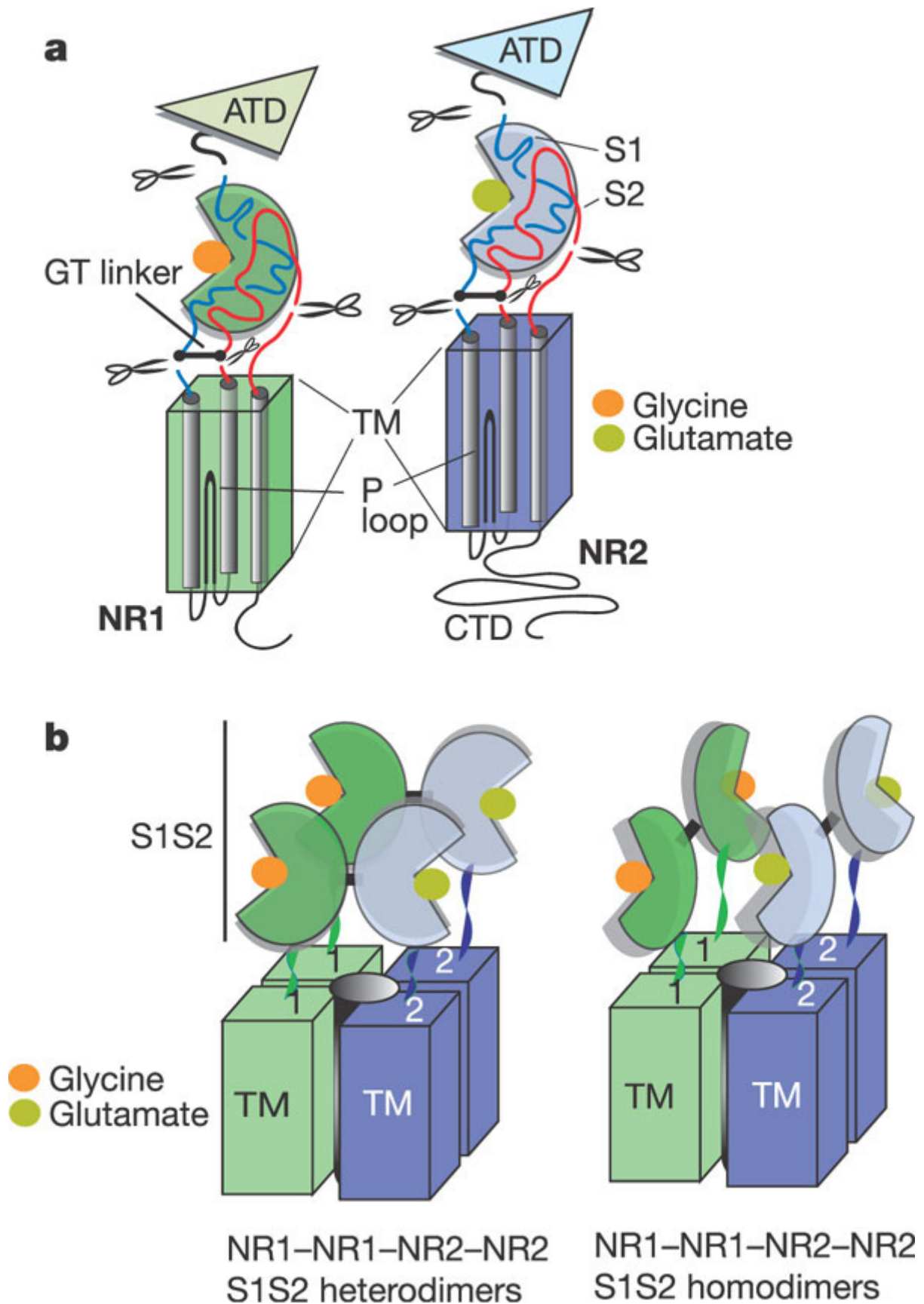


Abbildung 2 NMDA Rezeptor besteht aus 4 Subeinheiten (Heterotetramer). Die zwei NR1 und NR2 Einheiten sind folgendermaßen angeordnet: NR1 – NR1 – NR2 – NR2. An die NR1 Einheit bindet Glycin und an NR2 Glutamat oder Aspartat. ³⁹

Agonisten

Der NMDA Rezeptor benötigt sowohl Glutamat, als auch den Co-Agonisten Glycin, um den Ionenkanal zu öffnen, welcher nonselektiv auf Kationen wirkt. (Abbildung 3) Ein weiterer wichtiger Punkt um den Ionenfluss zu garantieren ist eine Membrandepolarisation, bei der sich das elektrische Potential, welches eher negativ ist, positiv verändert und somit kann Mg^{2+} , welches den Ionenkanal verschließt, in den Extrazellularraum geschiftet werden. Auf diese Weise können anschließend Ca^{2+} und Na^+ im Austausch mit K^+ in die Zelle einströmen.^{42, 43, 44,45} Ca^{2+} wirkt als second Messenger im Zellinneren und bewirkt eine Aktivierung von CaMK II, Kreatininkinase, phosphorylierenden Enzymen, NO (Stickstoffmonoxid). Des Weiteren werden Prostaglandine und NO produziert und in den extrazellulären Raum transportiert. Diese Produkte können die Freisetzung von exzitatorischen Aminosäuren und Neuropeptiden erleichtern.⁴⁰

Antagonisten

Die NMDA Rezeptor Antagonisten erzeugen eine sogenannte dissoziative Anästhesie, welche durch Amnesie, Analgesie und Katalepsie gekennzeichnet ist.⁵¹ Die Antagonisten werden in 4 Gruppen eingeteilt, die kompetitiven Antagonisten, welche sich an die Glutamat Bindungsstelle anheften, die Glycin Antagonisten, welche an der Glycin Bindungsstelle binden und diese blockieren, die nicht-kompetitiven Antagonisten, die die allosterische Bindungsstelle blockieren und die unkompetitiven Kanalblocker, welche den gesamten Ionenkanal blockieren.

Unkompetitiven Kanalblocker:

- Amantadin⁵²
- Dextromethorphan⁵³
- Dextrophan⁵³
- Ethanol
- Ketamin
- Memantine⁵⁴
- Stickstoffmonoxid⁵⁵

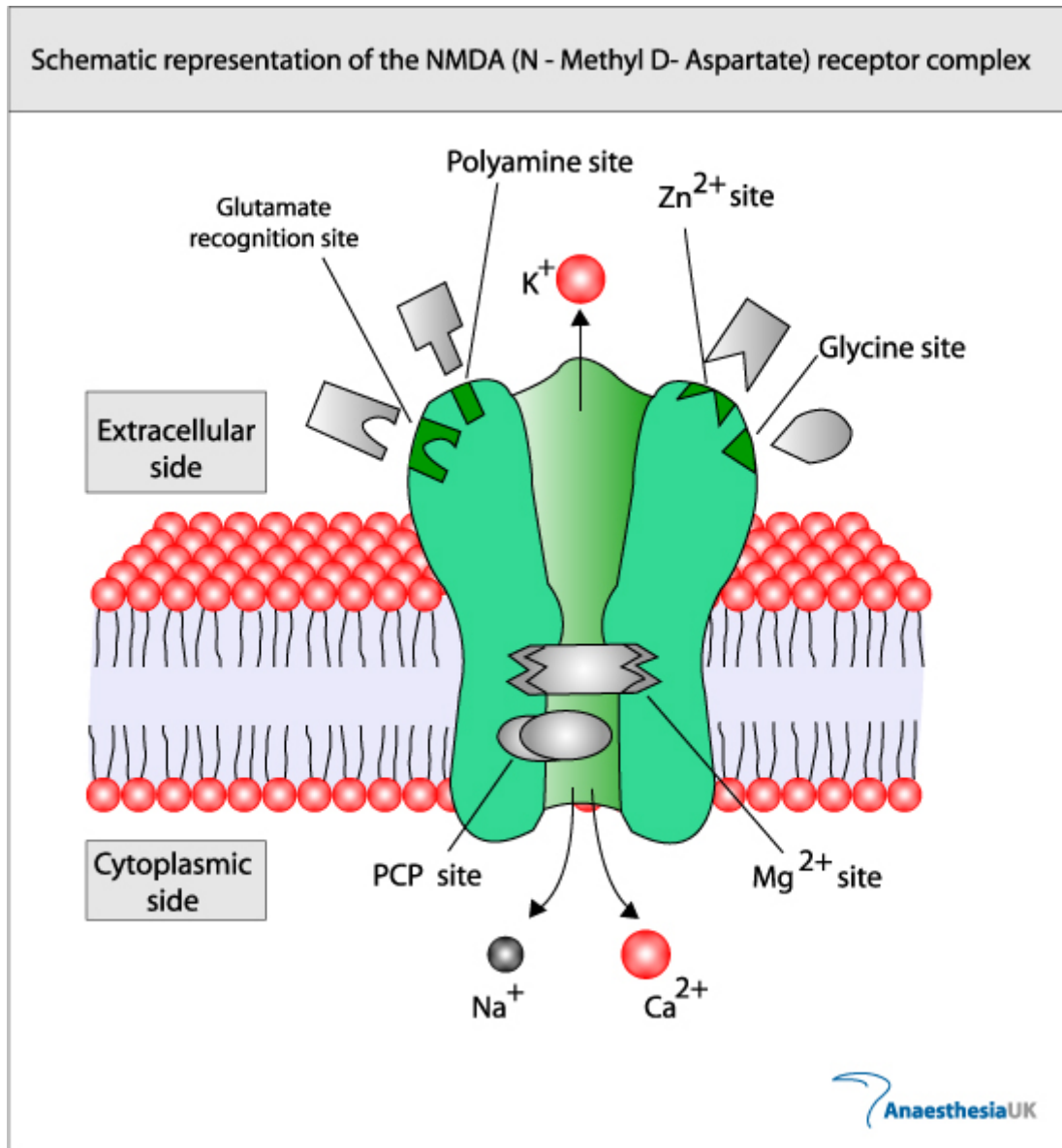


Abbildung 3 Schematischer Aufbau des NMDA Rezeptor. Abgebildet sind auch die Bindungsstellen von Glutamat, Glycin, Zink, welche extrazellulär liegen und jene von Magnesium, welche im Ionenkanal liegt. Des Weiteren ist zu sehen, dass Na⁺ und Ca²⁺ ins Zellinnere strömen und K⁺ hinaus transportiert wird. ⁴⁰

Modulatoren

Der NMDA Rezeptor wird durch verschiedene endogene und exogene Komponenten beeinflusst.

- Mg²⁺ blockiert nicht nur spannungsabhängig den Ionenkanal, sondern kann auch die NMDA induzierte Antwort auf positive Membranpotentiale beeinflussen.

- Na^+ , K^+ , Ca^{2+} wandern nicht nur durch den Ionenkanal, sondern modulieren auch die Aktivität des NMDA Rezeptors.
- Zn^{2+} kann den Rezeptor nicht-kompetitiv und spannungsunabhängig blockieren, durch eine Blockade der allosterische Bindungsstelle.
- Des Weiteren hat sich gezeigt, dass der NMDA-Rezeptor sehr sensitiv auf Veränderung der H^+ Konzentration reagiert und eine partielle Blockade hervorgerufen werden kann, wenn die H^+ Konzentration unter physiologische Bedingungen absinkt.^{40, 47}

1.3 Schmerz

Schmerzentstehung

Nozizeptoren sind freie Nervenendigungen, welche als Messfühler in der Haut, in Gelenken, in inneren Organen oder Muskeln dienen und auf verschiedene Schmerzreize reagieren. Diese lassen sich in mechanische (Zug, Druck), thermische (Wärme, Kälte) und chemische Reize unterteilen.

Diese speziellen Rezeptoren werden in Folge aufgrund dieser unterschiedlichen Reize depolarisiert, da es zu einem intrazellulären K^+ Anstieg kommt. Im weiteren Verlauf werden schmerzauslösende Mediatoren in der Zelle freigesetzt. Zu diesen zählen Leukotriene, Prostaglandin E_2 , Histamin und Bradykinin. Diese bewirken vor allem eine Sensibilisierung der Nozizeptoren, sodass auch normalerweise nicht toxische Reize einen Schmerz auslösen können (Hyperalgesie, Allodynie).

Durch Reizung der Nozizeptoren geben diese die Peptide Substanz P (SP) und „calcitonine gene related peptide“ (CGRP) ab. Dadurch wird die lokale Entzündungsreaktion gefördert.

Die Afferenzen der Nozizeptoren gelangen über langsame, unmyelinisierte C-Fasern oder über schnelle A – δ Fasern in das Hinterhorn des Rückenmarks. Die A-Delta Fasern leiten den Schmerz mit ca. 120 m/s weiter und es kommt zum sogenannten Erstsmerz, welcher als hell, akut, scharf und stechend wahrgenommen wird. Dieser Schmerz dient zur schnellen Entwicklung einer Gegenreaktion (z.B. Hand von Herdplatte ziehen). Die langsamen C-Fasern führen zu einem Zweitschmerz, welcher

als dumpf empfunden wird und schwer zu lokalisieren ist. Die Leitgeschwindigkeit beträgt ca. einen Meter pro Sekunde.

Vom Hinterhorn gelangen die Fasern durch Umschaltung und Kreuzung in der vorderen Kommissur (Commissura anterior) zum Vorderseitenstrang und können über diesen dann kranial ziehen. Nach den unterschiedlichen Zielen unterscheidet man den Vorderseitenstrang in:

- den Tractus spinothalamicus, welcher lateral liegt und im ventrobasalen Kernkomplex, in den posterioren und intralaminaren Kernen des Thalamus endet.
- den Tractus spinoreticularis, der in der Formatio reticularis endet.
- den Tractus spinotectalis, der zum Tectum des Mittelhirns zieht.

Am Ende der Schmerzleitung steht der primäre somatosensorische Kortex. Erst dort wird uns der Schmerz bewusst und anschließend im limbischen System bewertet.²¹

Behandlung der Schmerzen

Pharmakologische Schmerzbekämpfung:

- Peripher wirkende Analgetika, z.B.: Lokalanästhetika, PGE-Synthesehemmer, Antiphlogistika
- Zentral wirkende Analgetika: Opiode, Alkohol, NMDA-Rezeptor Antagonisten

Anästhesiologische Schmerzhemmung:

- Narkose
- Regionalanästhesie (Blockade der Nervenleitung)
- Lokalanästhetika (Verlegung der Na⁺-Kanäle zur reversiblen Blockade der Weiterleitung der Aktionspotentiale)

Neurochirurgische Schmerzhemmung:

- Durchtrennung des Vorderseitenstrangs: Dieses Verfahren wird vor allem bei

Patienten mit schweren, unbehandelbaren Schmerzen angewandt, mit nur noch kurzer Lebenserwartung.

Weitere Verfahren:

- Stimulationsverfahren: Transcutane elektrische Nervenstimulation (TENS), Elektroakupunktur, Hinterstrangreizung
- Bädertherapie
- Psychologische Verfahren^{21,22}

1.4 Neuropathischer Schmerz

Definition

Damit ein neuropathischer Schmerz entsteht, muss eine Schädigung oder Erkrankung zentraler oder peripherer afferenter somatosensorischer Nervenstrukturen vorliegen.^{33, 34} Aufgrund dessen fallen sekundäre schmerzhafte Läsionen wie z.B. eine schmerzhafte Spastik nicht in diese Definition.

Die Unterscheidung neuropathischer und nozizeptiver Schmerzen ist von essentieller Bedeutung und oft sehr schwierig für den/die UntersucherIn. Nozizeptiver Schmerz kann durch mechanische, thermische, chemische oder elektrische Stimulation der Schmerzrezeptoren (Nozizeptoren) entstehen. Diese Art des Schmerzes kann in allen Geweben ausgelöst werden und ist eine physiologische Reaktion auf eine physiologische Stimulation. Stammt der Schmerz aus Knochen, Gelenken, Muskeln oder Haut, so spricht man von somatischem Schmerz. Kommt der Stimulus aber aus den Eingeweiden, so nennt man diese Art des Schmerzes viszeralen Schmerz.

Beispiele für den nozizeptiven Schmerz:

- Postoperativer Schmerz
- Frakturen/Kontusion
- Myocardinfarkt
- Kolitis, Pancreatitis

- Rheumatische Gelenkserkrankungen

Der neuropathische Schmerz ist im Gegensatz dazu ein chronischer Zustand. Der Schmerz wird schneller empfunden und leichter fortgeleitet. Außerdem liegt eine gestörte Schmerzverarbeitung im Gehirn vor. Selbst wenn das auslösende Ereignis (z.B. Operationsnarbe) abgeheilt ist, persistiert der Schmerz. Typische Beispiele für den neuropathischen Schmerz wären:

- Postzosterische Neuralgie
- Schmerzen nach mechanischen Nervenläsionen (posttraumatische Neuropathie)
- Schmerzen bei Polyneuropathie (v.a. diabetische Polyneuropathie)
- Schmerzen nach Amputation (Phantom- oder Stumpfschmerz)
- Zentrale Schmerzsyndrome (z.B. bei ischämischen Hirninfarkten, Rückenmarksverletzungen, Multiple Sklerose usw.)
- Komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS) Typ II ³³

Doch nicht immer kann man eindeutig zwischen diesen beiden Arten entscheiden. Es existieren Mischformen mit anderen Schmerzentitäten (z. B. Tumorschmerzen bei Infiltration neuronaler Strukturen, chronische Rückenschmerzen oder CRPS I). ¹⁸

Pathophysiologie

Essentiell bei der Entstehung des neuropathischen Schmerzes sind die Na⁺- und K⁺-Kanäle, die für die Generierung und Weiterleitung der Aktionspotentiale und somit der Schmerzsignale verantwortlich sind. Auf zentraler Ebene, an den Hinterhorn - Neuronen werden verschiedene Ionenkanäle aktiviert, welche zu einer vermehrten Aktivierung der NMDA - Rezeptoren und zu einer vermehrten Freisetzung von Neuropeptiden führt. Somit wird das rezeptive Feld vergrößert und es kommt zu einer erhöhten Erregbarkeit auf Reize der C-Fasern, welche dann eine Fehlinformation an den Cortex weiterleiten.

In weiterer Folge kommt es durch die erniedrigte Erregbarkeitsschwelle zu einer Freisetzung von Prostaglandinen und Neuropeptiden, welche wiederum zu einer

Sensibilisierung der Nozizeptoren führt.

Aufgrund dessen sind die zentralen Neurone übererregt. Es kann so zu Spontanaktivitäten kommen.¹⁹

Zentraler Schmerz entsteht durch Läsionen des Rückenmarks, der spinothalamischen Bahnen, des Thalamus oder bei Verletzungen efferenter schmerzmodulierender Bahnen.

Neurophysiologische Mechanismen abnormer Aktivität und Chronifizierungsfaktoren des Schmerzes im zentralen Nervensystem

- Disinhibition
 - Degeneration bzw. Deaktivierung von hemmenden Interneuronen
 - Läsion bzw. Deaktivierung der deszendierenden Hemmung
- Modulation der deszendierenden Hemmung
- Periphere oder zentrale Sensibilisierung („sensitization“)
 - Hochregulierung von Dynorphin (Neuromodulator)
 - Entzündliche Glia – Reaktion
- Ektopische Aktivität
- Ephaptische Aktivität
- Deafferenzierung (Phantomschmerz bei Amputation)
- Plastizität
 - Sprouting
 - Funktionelle Umwidmung von Neuronen nach Deafferenzierung
- Genetische Veränderungen (Expression von „immediate early genes“)²⁵

Symptome des neuropathischen Schmerzes

Durch die Läsion im afferenten System beschreiben viele PatientInnen ein Taubheitsgefühl in den betroffenen Regionen. Diese sogenannten negativen sensorischen Symptome werden von den PatientInnen als unangenehm, aber nicht als schmerzhaft empfunden. Diese negativen Symptome sind gleich zu stellen mit dem Neuronenverlust. Hierbei kommt es zu einer Verminderung oder sogar zu einem Ausfall der jeweiligen somato - sensorischen Qualität. Zu den negativen Symptomen zählen unter anderem Hypästhesie, Hypalgesie, Thermhypästhesie, Pállhypästhesie, Lagesinnstörungen oder entsprechende Anästhesie.

Die positiven Symptome entstehen durch eine Übererregbarkeit der Neuronen. Diese Beschwerden bedürfen einer spezifischen Therapie, da sie oft sehr schmerzhaft sein können. Beispiele für diese Art der Beschwerden sind zum Beispiel Parästhesien, einschließende Schmerzattacken, Dysästhesien, oberflächliche Schmerzen, Allodynien oder Hyperalgesien.

Es ist von äußerster Wichtigkeit, das somatosensorische Profil zu erfassen, da mit diesem der neuropathische vom nozizeptiven Schmerz abgegrenzt werden kann.

Die Begriffe werden in der Tabelle 1 erklärt.

	Symptome	Definition
positive Symptome	Parästhesie	Fehlempfindung, z.B.: Kribbeln
	Dysästhesie	Missempfindung
	Allodynie	ein normalerweise nicht schmerzhafter Reiz löst Schmerz aus, z.B.: statische, dynamische (brush-allodynia) oder thermische Reize (Wärme, Kälte)
	Hyperalgesie	ein minimal schmerzhafter Reiz löst starken Schmerz aus
	spontane Schmerzattacken	Schmerzattacken ohne erkennbaren Auslöser
negative Symptome	Hypästhesie	verminderte Empfindung nicht schmerzhafter Reize
	Pallhypästhesie	herabgesetzte Vibrationsempfindung
	Hypalgesie	verminderte Wahrnehmung schmerzhafter Reize
	Thermhypästhesie	reduzierte Empfindung von Warm- oder Kalt-Reizen

Tabelle 1 Positiv- und Negativ Symptomatik des neuropathischen Schmerzes¹⁸

Bei der postoperativen Neuropathie kommt es zu einer Schmerz sensation im und um den Bereich des Operationsgebiets. Bei PatientInnen mit vorangegangenen Amputationen, bei denen eine komplette Durchtrennung großer Nervenstämmen

vorliegt, kommt es zu Deafferenzierungsschmerzen.³³ Diese Art der Schmerzen wird auch als Phantomschmerzen bezeichnet und ist eine besondere Form des projizierten Schmerzes.²² Hier erzeugen nach einer Amputation die spontan aktiven Nozizeptoraxone in den proximalen Nervenstümpfen den Phantomschmerz, welcher in der nicht mehr vorhandenen Extremität wahrgenommen wird.²¹

In Tabelle 2 werden die Unterschiede zwischen dem neuropathischen und nozizeptiven Schmerz noch einmal zusammengefasst.

Merkmal	neuropathisch	nozizeptiv
Schmerzcharakter	brennend, bohrend, elektrisierend	drückend, bohrend, reißend, ziehend, stechend
gestörte Motorik	entsprechend der Beteiligung motorischer Nerven bzw. Verbindungen	keine Paresen, Schonhaltung
gestörte Sensibilität	entsprechend der Beteiligung sensibler Nerven bzw. Verbindungen	lokal, jedoch nicht topographisch dem somatosensorischen System zuzuordnen
autonome Zeichen	häufig bei peripheren oder spinalen Läsionen	nur lokale Zeichen
diverses	Positiv- bzw. Negativ- Phänomene	keine dermatomalen Somatopien,

Tabelle 2 Eine gute Anamnese erleichtert die Differenzierung zwischen neuropathischen und nozizeptiven Schmerz. In der Tabelle werden jene wichtigen Punkte (Schmerzcharakter, Motorik, Sensibilität und die autonomen Zeichen) genauer beschrieben, die man erfragen sollte.²⁵

Diagnostik

Die Diagnose wird mittels Anamnese, Screening - Fragebögen, klinischen

Untersuchungen, Schmerzzeichnungen und apparativen Messmethoden gestellt. ¹⁸

Die Anamnese eines SchmerzpatientInnen sollte Informationen zu Beginn und Dauer der Schmerzen, zeitliche Charakteristika (Dauerschmerz vs. intermittierender Schmerz), Schmerzcharakter und Schmerzlokalisierung enthalten. Besonders wichtig ist es, zu erfragen in wie weit der/die PatientIn in seinem/ihrer Alltag beeinträchtigt ist und ob es erfolglose Behandlungen gegeben hat. Zum Schluss sollte der/die UntersucherIn noch auf Komorbiditäten wie Depression, Angst oder Schlafstörungen eingehen. ³³

Zu den Fragebögen zählen u.a. Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4) ²⁶, Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANNS) ²⁷ oder painDETECT. Die Sensitivität und Spezifität liegt bei über 80%. Die Fragebögen werden vom Patienten ausgefüllt und erfasst Schmerzintensität, -muster und -qualität.

Bei der körperlichen Untersuchung wird die Sensibilität genauestens geprüft und die Dokumentation der Ausdehnung der Positiv- und Negativ-Symptomatik ist besonders wichtig.

Zwei neurophysiologische Methoden stehen zur Erfassung neuropathischer Schmerzen zur Verfügung, nämlich die quantitative sensorische Testung (QST) und die Analyse der Laser-Schmerz-evozierten-Hirn-Potentiale (LEP).

Falls ein zentrales Schmerzsyndrom besteht, kann man zusätzlich zu den oben genannten Methoden noch eine bildgebende Diagnostik verwenden (z.B. MRI) oder auch eine Liquordiagnostik. ³⁶

Therapie

Therapieziele:

- Schmerzreduktion um 25 - 33%
- Verbesserung der Lebensqualität
- Verbesserung der Schlafqualität
- Erhaltung der sozialen Aktivität

Erhaltung der Arbeitsfähigkeit³⁴

Medikamentöse Therapie

Da sich diese Diplomarbeit vor allem der postoperativen Neuropathie als Variante der posttraumatischen Neuropathie widmet, gehe ich nur auf die Behandlung dieser Entität ein.

Bei der Behandlung des neuropathischen Schmerzes gibt es mehrere Leitlinien, nach denen man sich richten kann.

Das trizyklische Antidepressivum (TCA) Amitriptylin, Antikonvulsiva mit Wirkung auf die neuronalen Kalziumkanäle und das topische angewandte Lokalanästhetikum Capsaicin wären jene Medikamente, welche in den Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und den Guidelines der EFNS angeführt werden.

Amitriptylin

Dieses Medikament gilt als analgetisch wirksamste Substanz zur Behandlung der postoperativen Neuropathie (25 – 100mg).²⁰ Es zählt zu den Monoamin - Reuptakeinhibitoren und wirkt am spannungsabhängigen Na⁺ - Kanal. Hier wird die Wiederaufnahme der monoaminergen Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin gehemmt. Des Weiteren haben sie eine sympathikolytische Eigenschaft. Bei den Antidepressiva ist eine individuelle Titration in Abhängigkeit von Wirkung und Nebenwirkung erforderlich. Insbesondere bei älteren PatientInnen sollte man dieses Medikament einschleichen.

Zu den NW zählen:

Müdigkeit, Mundtrockenheit, Obstipation, Vergesslichkeit, Schwindel, Gewichtszunahme, orthostatische Dysregulation, Erektionsbeschwerden, Miktionsbeschwerden, Brechreiz, Tremor und cardiale NW. Ab einem Alter von 65 Jahren wird die Durchführung eines EKGs empfohlen.

Kontraindikationen wären:

Glaukom, Prostatahypertrophie, Thrombose, kardiale Reizleitungsstörungen,

Herzinsuffizienz (HINS), erhöhte Sturzneigung, gesteigertes Anfallsrisiko, Leberschäden, gleichzeitige Therapie mit MAO Hemmern.

Antikonvulsiva

Zu den in der Therapie des neuropathischen Schmerzes eingesetzten Antikonvulsiva zählen Gabapentin und Pregabalin.

Die genaue Wirkungsweise von Gabapentin und Pregabalin sind noch nicht restlos geklärt, man geht momentan von einer Blockade an der $\alpha 2 - \delta$ Untereinheit an dem neuronalen Kalziumkanal aus.

Gabapentin hat vor allem eine gute Wirkung bei neuropathischem Schmerz vom gemischten Typ und wirkt sich positiv auf die Hyperalgesie, auf die brennende Komponente des Schmerzes, Allodynie und den plötzlich einschießenden Schmerz aus.

NW:

Die Substanz wird im Allgemeinen gut vertragen. Anfangs kann es zu Müdigkeit, Schwindel und Knöchelödemen kommen.

Pregabalin wirkt ebenfalls an der $\alpha 2 - \delta$ Untereinheit der spannungsabhängigen Kalziumkanäle. Dieses Antikonvulsivum wirkt sowohl an peripheren, als auch zentralen nozizeptiven Neuronen und reduziert dadurch den Ca^{2+} -Einstrom in die Zelle. Somit kommt es anschließend zu einer reduzierten Freisetzung von Glutamat und der Substanz P.

Pregabalin wirkt sehr gut bei der postzosterischen Neuralgie und bei der diabetischen Neuropathie. Außerdem wirkt es sich auch schlafverbessernd aus und somit kann eine sehr häufig auftretende Komorbidität des neuropathischen Schmerzes erfolgreich mit behandelt werden.

NW:

Am Anfang der Therapie kann es zu Müdigkeit, Schwindel und Gewichtszunahme kommen. Des Weiteren können periphere Ödeme, Gangstörungen und Ataxie auftreten.

Capsaicin

Dies ist ein im roten Pfeffer vorkommender Vanilloidrezeptor Agonist (TRPV1), der nach wiederholtem Auftragen auf die Haut zu einem reversiblen Funktionsverlust und zu einer reversiblen Degeneration der nozizeptiven Afferenzen führt. Diese Substanz wird auf Salbenbasis in 0,025 – 0,1%iger Lösung angewandt. Die Anwendung dieser Therapie erwies sich bei Mastektomie und Postzosterneuralgie als wirksam.

Die Salbe sollte 4x täglich für 4 – 6 Wochen auf das schmerzende Areal aufgetragen werden.

NW:

Am Beginn kommt es durch die Histaminfreisetzung und Mastzellaktivierung zu einer Vasodilatation und Pruritus. Außerdem werden initial C-Fasern gereizt und es kann zu einem Hautbrennen kommen, welches durch Verwendung eines Lokalanästhetikums unterbunden werden kann. Durch eine längere Anwendung reduziert sich die Intensität des Brennens (Toleranzentwicklung).^{16,18, 20}

Eine weitere Leitlinie wurde von dem National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) entwickelt. Sie behandelt den neuropathischen Schmerz in 3 Schritten.³⁵

First Line Treatment

- Amitriptylin:

Startdosis: 10mg/ die, diese wird dann zur Zieldosis auf-titriert, sollte aber eine Maximaldosis von 100mg/die nicht überschreiten.

- Pregabalin:

Die Startdosis liegt hier bei 150mg/die, welche auf den Tag verteilt eingenommen wird. Auch diese Dosis wird auf titriert und sollte 600mg/die nicht überschreiten.

- Falls das gewünschte Therapieergebnis eintritt, sollte man die Behandlung fortsetzen und eventuell versuchen die Dosis langsam zu reduzieren.

- Im gegebenen Fall, dass Amitriptylin den gewünschten Erfolg erzielt, aber der/die PatientIn die Nebenwirkungen nicht aushält, sollte der/die behandelnde Arzt/Ärztin auf Imipramin oder Nortriptylin umsteigen.
- Des Weiteren haben sich Opiode im klinischen Alltag bewährt und kommen empirisch zur Anwendung. Vor allem schwach wirksame Opiode, wie z.B.: Tramadol oder Buprenorphin werden speziell bei der Behandlung des neuropathischen Schmerzes eingesetzt.

Second Line Treatment

Falls die zu erwartende Schmerzreduktion bei Therapie mit der Maximaldosis nicht eintritt kann man weitere Therapieversuche starten.

- Kombitherapie von Amitriptylin mit Pregabalin oder von Amitriptylin auf Pregabalin wechseln und umgekehrt.

Third Line Treatment

Sollte nun immer noch kein Erfolg mit der oben genannten Therapie eintreten, kann man noch einen Schritt weiter gehen.

- Tramadol p.o., ev. in Kombination mit dem Second Line Treatment.
- Topische Lokalanästhetika für jene PatientInnen, welche für eine orale Medikamentengabe nicht in Frage kommen.³⁵

Nicht medikamentöse Therapie

Zur Überbrückung jener Zeit, bis die Medikamente ihre Wirkung voll entfalten können, und als Unterstützung der medikamentösen Therapie kommen Infiltrationen, Blockaden (z.B. Sympathikusblockaden oder Plexusblockaden) oder die ganglionäre lokale Opioidanalgesie (GLOA) in Frage. Doch es fehlen hier die kontrollierten Studien zum Beweis der Wirksamkeit.

Psychotherapeutische Behandlungen spielen bei der Behandlung von chronischen Schmerzen eine große Rolle, da man dem biopsychosozialen Krankheitskonzept viel

zu wenig Bedeutung schenkt. Außerdem kann diese Art der Behandlung den Verlauf der Krankheit und die Compliance des/der Patienten/Patientin entscheidend beeinflussen, denn sie lernen aktiv mit der Bewältigung ihres Schmerzes umzugehen.

Eine physikalische Therapie oder auch eine Ergotherapie kann einerseits zu einer Linderung der Schmerzen führen, sowie eine Beeinflussung von pathologischen Bewegungsabläufen verändern und Fehlregulationen beseitigen.³⁴

1.5 Von Frey Filamente

Seit ihrer Entwicklung 1894 von Maximilian Ruppert Franz von Frey werden die von Frey Filamente bei sensorischen Testungen eingesetzt.

Max von Frey entdeckte in den 1890ern die Schmerzpunkte an der menschlichen Haut, als er die Intensitätsschwelle für Berührung mittels feinen Haaren untersuchte. Dabei setzte er ein Haar an der Haut an und ließ Kraft auf dieses Haar wirken. Von Frey testete so lange, bis er jene Kraftschwelle entdeckte die nötig war, um eine Berührungssensation auszulösen. Er änderte dabei aber den Durchmesser der verwendeten Haare. Von Frey konnte sowohl Kalt-, Warm- als auch Schmerzpunkte lokalisieren. Somit kam er zu der Erkenntnis, dass die menschliche Haut ein Mosaik aus sensorischen Punkten für Wärme, Kälte, Schmerz und Berührung ist. Diese Entdeckung begründete von Freys Theorie der Rezeptorsensitivität.

Das Prinzip der Untersuchung basiert auf der orthogonale Applikation der „Haare“ rund um den zu untersuchenden Bereich auf der Haut. Es wird so lange Kraft ausgeübt, bis das Filament in der Mitte eine Ausbuchtung in Form eines liegenden „U“ bildet.

Von Frey selbst verwendete am Anfang noch Tierhaare, aber seit Mitte des 20. Jahrhunderts wechselte man auf Nylon Filamente.

Diese sind seit dem unter dem Namen „Semmes-Weinstein Monofilamente“ in Verwendung. Dieses Set beinhaltet 20 kalibrierte Nylon Monofilamente mit einer Länge von 40mm und einem Durchmesser von 0.064 – 1.143 mm.

Mithilfe der von Frey Filamenten kann man die mechanische Schmerzsensitivität

testen und quantifizieren. Man beginnt bei dem feinsten, d.h. im Durchmesser kleinstem Monofilament, und testet, ob der/die PatientIn etwas spürt.

Zu beachten ist natürlich, dass die Versuchsperson nicht sieht wo und wann man das Filament an der Haut ansetzt. Sollte der/die PatientIn nichts wahrnehmen, greift man zu dem nächst größeren und testet so lange weiter, bis der/die PatientIn entweder eine Berührung des von Frey Filament wahrnimmt oder einen Schmerz verspürt.^{23,24}

1.6 QST

Definition

Die quantitative sensorische Testung (QST) ist eine standardisierte Erweiterung der klinisch-neurologischen Sensibilitätsprüfung. Da dieses Verfahren eine psychophysische Methode ist, hängt es sehr stark von der Mitarbeit des/der Patienten/Patientin ab. Aufgrund dessen sind standardisierte Instruktionen und Applikationen für die Messungen erforderlich. Erst dann sind die Ergebnisse einzelner QST - Labore untereinander vergleichbar.^{17, 19}

Bei der Durchführung der QST werden kalibrierte Reize auf die Haut oder tieferliegende Gewebe aufgebracht, um mittels thermische und mechanischer Reize die Wahrnehmungs-, Schmerz- oder Schmerztoleranzschwellen zu bestimmen. QST erlaubt eine vollständige Erfassung der Funktion aller somatosensiblen Funktionsmodalitäten, von der Funktion einzelner Nervenfasertypen in der Haut (C-, A δ -, und A β -Fasern) bis hin zu einer zentral veränderten Schmerzverarbeitung im Rückenmark oder Gehirn.¹⁸

Mit der quantitativen sensorischen Testung können sowohl Funktionsverluste (z.B. Hypästhesie) und Funktionssteigerungen (Allodynie, Dysästhesie, usw.) diagnostiziert werden. Daher ist diese Methode hervorragend dazu geeignet neuropathische Schmerzsyndrome zu erfassen.

Im Rahmen des deutschen Forschungsverbandes für neuropathischen Schmerz (DFNS) wurde ein standardisiertes Protokoll entwickelt, damit das Verfahren von dem/der TesterIn unabhängig bleibt, die Ergebnisse vergleichbar sind und das

Verfahren wiederholbar ohne eine Veränderung der Ergebnisse macht. ¹⁹

QST Zusammensetzung

Die QST setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen. Mit 7 Untersuchungen werden 13 Parameter erhoben. Die Messung des betroffenen Areals dauert rund 30 Minuten und zur Kontrolle wird dieselbe Testung in einem gesunden Hautareal durchgeführt. Diese wären:

- Thermische Untersuchung mit einer Thermode (Peltier Element). Hierbei wird ausgehend von 32 Grad Celsius die Temperatur schrittweise, jeweils um 1 Grad Celsius erhöht oder erniedrigt, bis der/die PatientIn mittels Mausclick die Messung unterbricht. Die Cut-off Temperaturen sind 0 bzw. 50 Grad Celsius. Initial wird die Wahrnehmungsschwelle getestet, erst danach die Schmerzschwelle, sowohl für Wärme als auch für Kälte. Das System ist Computergestützt und somit kommt es zu keiner Verzögerung der Messung.



**Abbildung 4 während der
quantitativen sensorischen
Testung ³⁰**

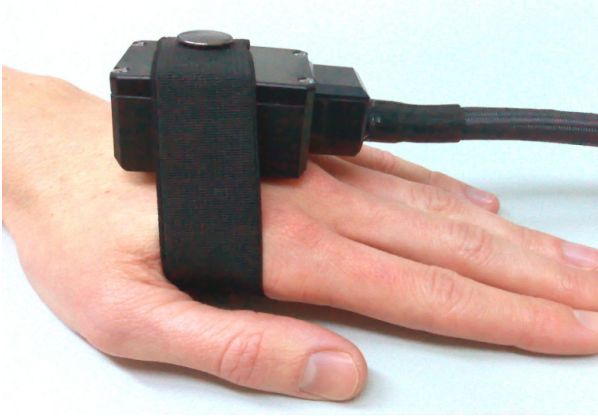


Abbildung 5 Thermode - Peltier Element²⁹

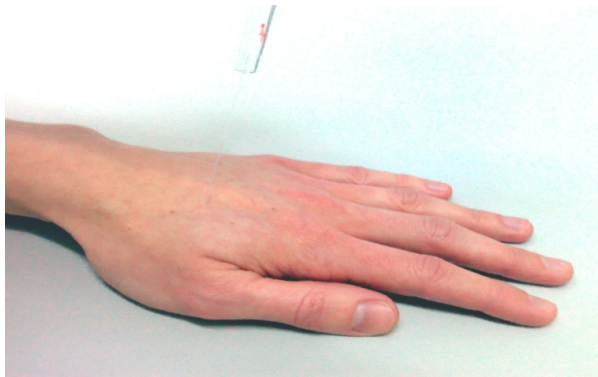


Abbildung 6 von-Frey-Filament zur Testung der mechanischen Schmerzempfindlichkeit²⁹

- Mit einem Satz von-Frey-Filamenten (von 0,25-512 mN) wird die mechanische Empfindungsschwelle gemessen. Die Schmerzschwelle kann definiert werden.
- Das Pinprick Verfahren dient zur Untersuchung der mechanischen Schmerzschwelle. Bei dieser Untersuchung werden Reize mit stumpfen Nadeln verursacht. Diese Nadeln haben ein unterschiedliches Gewicht. Somit werden unterschiedliche Empfindungen wahrgenommen. Es ist ein nicht-



Abbildung 7 Pinprick Verfahren²⁹

invasives Verfahren: Die Haut wird nicht verletzt.

- Im nächsten Untersuchungsschritt wird zunächst mit dem Pinprick Verfahren die mechanische Schmerzempfindlichkeit (Pinprick Hyperalgesie) gemessen, wobei der/die PatientIn den Reiz der stumpfen Nadel auf einer Skala von 0-100 beurteilt.
- Zusätzlich wird die mechanisch dynamische Allodynie getestet. Hier muss der/die PatientIn wieder auf einer Skala von 0-100 einen bewegten Berührungsreiz auf die Schmerzintensität hin beurteilen. Dieser Reiz wird mit Hilfe zweier Wattestäbchen (3 und 100 mN) oder eines Pinsels (200-400 mN) ausgelöst.



Abbildung 8 Pinsel zur Testung der mechanisch dynamischen Allodynie²⁹



Abbildung 9 Wattestäbchen zur Testung der mechanisch dynamischen Allodynie²⁹

- Anschließend untersucht man noch, ob eine Veränderung im zentralen Nervensystem vorliegt. Diese Veränderungen führen zu einer Verstärkung des Schmerzes. Dieses Symptom nennt man Wind-up Phänomen. Diese Untersuchung wird wieder mittels Pinprick Verfahren (256 mN) durchgeführt und der/die PatientIn beurteilt die Schmerzintensität von 10 Nadelreizen hintereinander.
- Zum Schluss werden mit einer Stimmgabel das Vibrationsempfinden und die Vibrationsschwelle getestet. ^{36 - 38}



**Abbildung 10 Stimmgabel zur
Testung des
Vibrationsempfindens ²⁹**

2 SPEZIELLER TEIL

2.1 Fragestellung - Hypothese - Ziele des Projekts

Folgende Hypothesen sollten durch diese doppelblinde, randomisierte, aktiv-placebo kontrollierte Studie bewiesen werden.

- Die primäre Hypothese lautet, dass durch die perioperative kontinuierliche Zufuhr von 0,015mg/kgKG/h (S)-Ketamine (Gruppe L, low dose) bei großen abdominalchirurgischen Eingriffen im Vergleich zu Placebo (Gruppe P) ein signifikant reduzierter Opioidverbrauch (primäre Zielgröße) erzielt werden kann.
- Außerdem wird die Wirksamkeit der verschiedenen Dosierungen aller drei Gruppen untereinander verglichen. Gruppe H: 0,25mg Bolus und 0,125mg/kg/h (S)-Ketamin, Gruppe L: 0,015mg/kgKG/h (S)-Ketamin, Gruppe P: Placebo
- Sekundäres Ziel ist der Nachweis einer niedrigeren Inzidenz an Opioid induzierten Nebenwirkungen und einem geringeren Auftreten von Allodynie- bzw. Hyperalgesiezonen am Abdomen (sekundäre Zielgröße).
- Außerdem soll gezeigt werden, dass Halluzinationen und negative psychomimetische Nebenwirkungen bei niedrigen Dosierungen (0,015mg/kgKG/h) nicht auftreten (sekundäre Zielgröße).

Klinischen Beobachtungen zufolge scheint eine intermittierende NMDA-Blockierung zu genügen, um das stimulierte und aufgeschaukelte nozizeptive System in den Zustand vor der Aktivierung zurückzusetzen, was eine Erniedrigung der Schmerzreizschwelle und Erhöhung der Schmerzintensitätswahrnehmung nach sich zieht und bei derart niedriger Dosierung das Indikationsspektrum für (S)-Ketamin potentiell erweitern könnte.¹⁷

Weiters ist eine Nachuntersuchung/Befragung der PatientInnen nach 3, 6 und 12 Monaten geplant, um die Entwicklung von chronischem Schmerz zu erfassen.

2.2 Material und Methoden

Die Studie wurde während des Zeitraums März 2009 bis April 2010 an der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin Graz durchgeführt. Die Planung und Ausführung der Studie entsprach den Vorgaben für Good Clinical Practice (GCP) und wurde im Vorhinein von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt. Das Design und die Beschreibung der Studie wurden gemäß dem Consolidated Standards of Reporting Clinical Trials (CONSORT) Statement abgefasst.⁵⁶

PatientInnenrekrutierung

Von allen einzuschließenden PatientInnen, bei denen ein großer abdominalchirurgischer Eingriff (OP-Dauer > 2 Stunden) durchgeführt werden soll, wird eine schriftliche Einwilligungserklärung eingeholt.

Die PatientInnenrekrutierung erfolgt im Rahmen der präoperativen anästhesiologischen Durchuntersuchung (PDU) und Aufklärung. ProbandInnen, die den Einschlusskriterien entsprechen, werden auf die Studie und ihr prinzipielles Interesse daran angesprochen. Danach erfolgt durch einen an der Studie beteiligten Anästhesisten eine mündliche Aufklärung über den Ablauf der Studie, den patientenseitigen Mehraufwand, sowie über die studienbezogenen Risiken. Darüber hinaus wird jedem/jeder Probanden/Probandin zusätzlich ein Aufklärungsbogen zum Durchlesen gegeben. Nach schriftlicher Einwilligung des/der Patienten/Patientin wurde diese/r randomisiert in die Studie eingeschlossen.

Es wurden nur jene PatientInnen eingeschlossen, welche alle Einschlusskriterien erfüllten und keine negative Auswirkung auf den/die PatientInnen durch die Studienmedikation zu erwarten war.

Die Ein- und Ausschlusskriterien welche zu einer Aufnahme in die Studie führten, sind in Tabelle 3 detailliert beschrieben.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • ASA 1-3 • Geeignet für PCA (Compliant, kreislaufstabiler Patient mit Verständnis für das Therapiekonzept, ohne Schlafapnoe oder Sucht in der Anamnese) • Mind. 18 Jahre alt • Körpergewicht zwischen 50 und 120 kg • Fähigkeit des Patienten Auskunft über die Schmerzintensität, Schmerzlokalisation, Schmerzqualität, Schmerzperiodik, Schmerztendenz sowie über im Zuge der Studiendurchführung auftretenden Nebenwirkungen Auskunft zu geben. • großer abdominalchirurgischer Eingriff geplant (OP-Dauer > 2 Stunden) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bekannte Allergie, Überempfindlichkeit oder Kontraindikationen gegen Ketamin oder Morphin • Fehlende Compliance bzw. Unvermögen das Studienprotokoll zu verstehen • Leberenzyme größer als der fünffach erhöhte obere Grenzwert • Kreatinin >2.0 mg/dl • Schwere KHK • Opioidabusus in der Anamnese • Laufende Therapie mit retardierten Opioiden • Schwangerschaft • Teilnahme an einer anderen Studie

Tabelle 3 Ein- und Ausschlusskriterien

Durchführung

Für die Studie werden die PatientInnen grundsätzlich in drei verschiedene Gruppen randomisiert eingeteilt. Für alle drei Gruppen gilt: Dies geschieht mittels einer computergenerierten Zufallsliste.

Gruppe H (high dose), die validierte Kontroll Gruppe: Ist die Gruppe mit der höchsten, derzeit für diese Indikation empfohlenen Gesamtdosis (S)-Ketamin.^{8,12} Die PatientInnen erhalten 0,25mg/kg (S)-Ketamin als Bolus ca. 50-60 Minuten vor Hautschnitt. Gleichzeitig startet 0,125mg/kg/h (S)-Ketamin als kontinuierliche Perfusion bis 48 Stunden postoperativ.

Gruppe P, die Placebogruppe: die PatientInnen erhalten Placebo als Bolus ca. 50-60 Minuten vor Hautschnitt und gleichzeitig startet Placebo als kontinuierliche Perfusion bis 48 Stunden postoperativ.

Gruppe L (low dose), die MiniKet-Gruppe: die PatientInnen erhalten Placebo als Bolus ca. 50-60 Minuten vor Hautschnitt und gleichzeitig startet 0,015mg/kg/h (S)-Ketamin als kontinuierliche Perfusion bis 48 Stunden postoperativ.

Gruppe H	Gruppe P	Gruppe L
0,25mg/kg S Ketamin Bolus	NaCl Bolus	NaCl Bolus
0,125mg/kg/h S Ketamin	NaCl	0,015mg/kg/h S Ketamin

Tabelle 4 Ketamindosierung in den drei Studiengruppen

Ablauf

Circa eine Stunde vor Operationsbeginn bekamen die PatientInnen die Studienmedikation (S-Ketamin oder Placebo) zusammen mit der üblichen Prämedikation.

Die Vollnarkose wird dann von einer/einem erfahrenen, nicht mit den Studien in Kontakt stehenden, Anästhesisten oder Anästhesistin mit 2,0-3,0 µg/kg/min Remifentanyl, 1,5 – 2,5 mg/kg Propofol und 0,6 mg/kg Rocuronium eingeleitet und mit 0,9 – 1,3 MAC Sevofluran aufrechterhalten. Als Analgetikum wird intraoperativ 0,2 –

0,3 µg/kg/min Remifentanyl intravenös verabreicht. Als post-operative Schmerzprophylaxe wird weiters Piritramid 0,15mg/kgKG (Dipidolor®, Firma Janssen-Cilag, Beerse) verabreicht. Die Dauer der Operation soll mind. 120 Minuten betragen und wird stets von einem/einer erfahrenen, ebenso verblindeten OperateurIn ausgeführt.

Postoperativ wird im Aufwachraum unter kontinuierlichem Monitoring mit Hilfe von Loading Dosen von Piritramid ein Ziel-VAS von ≤ 3 in Ruhe und ≤ 5 unter Belastung (Hustenstoss) eingestellt. Anschließend wird eine intravenöse PCA-Pumpe mit Piritramid (90 mg Piritramid mit NaCl 0,9% ad 90ml; 1 ml = 1 mg Piritramid) mit folgenden Einstellungen aktiviert: Einzeldosis 0,02 mg/kg. Sperrzeit 10 Minuten; 4-Stundenmaximum 0,3 mg/kg.

Kein zusätzliches Analgetikum darf appliziert werden. Bei starken Schmerzen, die durch die PCA-Pumpe nicht adäquat kontrolliert werden können, kann der/die PatientIn nach Rücksprache mit der Studienleitung aus der Studie ausgeschlossen und alternativ behandelt werden. Der postoperative Beobachtungszeitraum endet nach 48 Stunden.

Der Ablauf der Studie wird noch einmal in Abbildung 11 beschrieben.

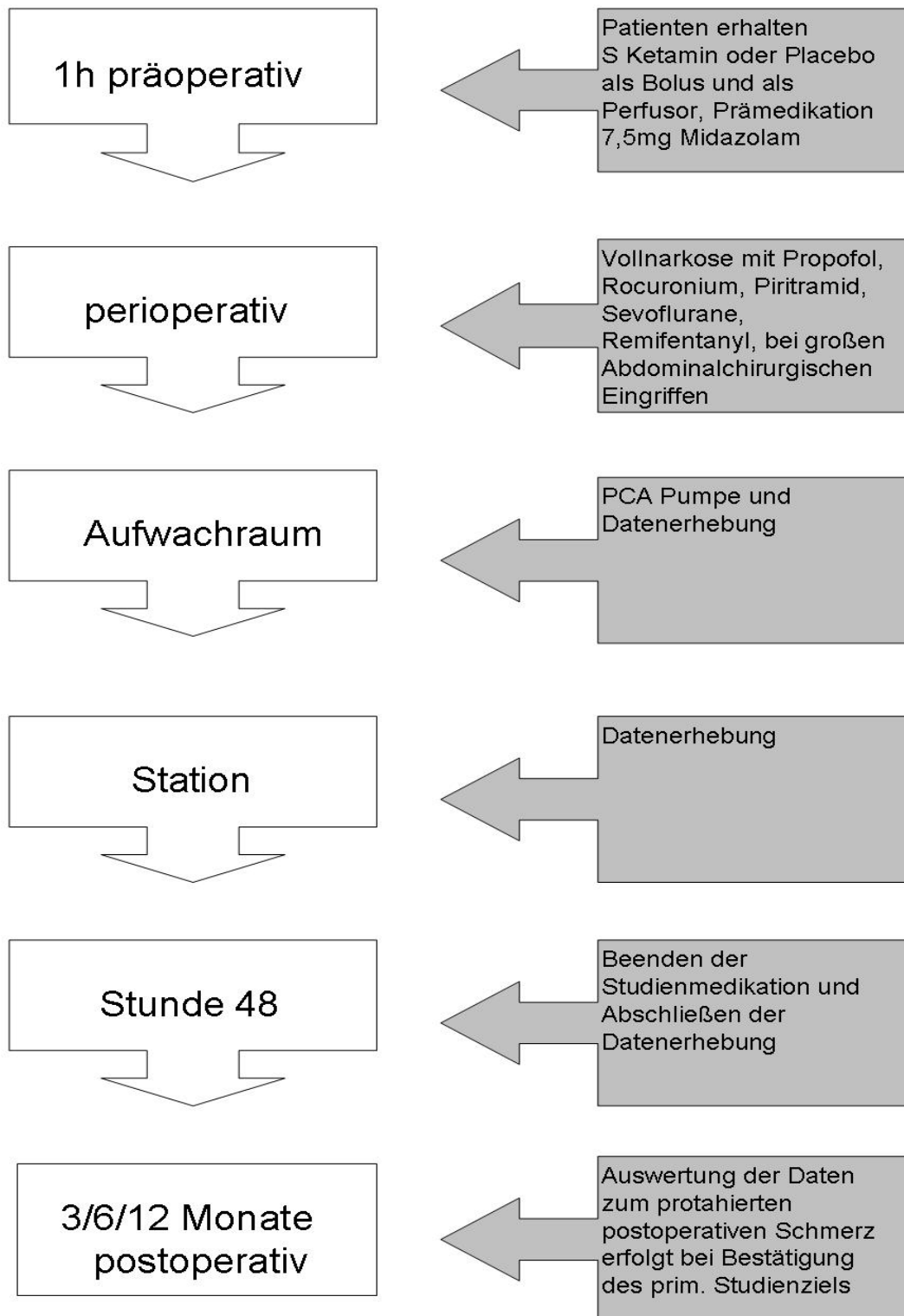


Abbildung 11 Ablauf der Studie

Outcome

Anhand des PCA-Protokolls und des Case-Report-Form (CRF) werden VAS-Scores in Ruhe und Bewegung, PGIC (patient global impression of change)¹¹, SF-MCGQ (short form of the McGill-Pain Questionnaire)¹², Sedierungsgrad, Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)¹³, Atemfrequenz, Herzfrequenz, Blutdruck, Harnverhalten und Opioidverbrauch sowie Zeitspanne bis zur ersten PCA Anforderung dokumentiert:¹⁴ die ersten vier Stunden stündlich, die nächsten acht Stunden zweistündlich, danach vierstündlich (insgesamt über 48 Stunden).

Andere Symptome wie Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, trockener Mund, Kopfschmerz, verschwommenes Sehen, Ataxie sowie das eventuelle Auftreten und die Größe von Allodyniezonen¹⁵ erfasst mit Wattestäbchen (static allodynia), Pinsel (brush allodynia) oder Hyperalgesiezonen, gemessen mit von-Frey-Filamenten¹⁶ (pin prick hyperalgesia) sowie thermische Hyperalgesie gemessen mittels Hitzeapplikation¹⁷ am 1. postoperativen Tag werden zusätzlich im CRF dokumentiert und die einzelnen Gruppen graphisch zueinander in Relation gesetzt.

PatientInnen werden nach 3, 6, und 12 Monaten postoperativ per Telefon zu ihrem Schmerzverlauf, nach Residualschmerzen, nach Wundheilungserfolg, einer eventuellen Tumorrezidivrate und allgemeinen Befinden befragt.

Die Prüfung mit den von Frey Filamenten erfolgte in zwei Schritten. Am Vortag der Operation wurde der/die PatientIn mit Hilfe der Monofilamente im Bereich des zu erwartenden Operationsgebietes getestet, wobei man alle vier Richtungen überprüfte (rechts, links, cranial und caudal). Somit konnte man einen Ausgangswert für spätere Berechnungen der mechanischen Pain-Sensitivity produzieren. Hierzu verwendet der/die UntersucherIn das 20-teilige Set von Von-Frey-Filamenten, welche sich durch ihre aufsteigende Filamentstärke unterscheiden (1,65 – 6,45 nm). Dann wird in Abständen von einem halben Zentimeter von außen nach innen untersucht und jene Filamentstärke in der Case Report Form (CRF) notiert, bei der der/die PatientIn Schmerz verspürte. Dieselbe Methode haben wir dann noch am Daumenballen durchgeführt.

48 Stunden nach der Operation wird diese Untersuchung noch einmal durchgeführt. Der/die UntersucherIn sollte hier im Wesentlichen gleich vorgehen wie bei der

Erstuntersuchung.

Die Ausbreitung der Hyperalgesiezone wurde mittels dem standardisiertem von-Frey-Filament Nummer 19 (180g) ermittelt, indem man sich in Zentimeterschritten zu der Operationsnarbe bewegt. Falls der Stimulus als schmerzhaft wahrgenommen wird, wird der Abstand bis zur Wunde vermessen. Insgesamt können auf diese Weise 8 Werte ermittelt werden (2 cranial, 2 caudal, 2 links und 2 rechts). Auch diese Ergebnisse wurden im CRF dokumentiert, um den mittleren hyperalgetischen Abstand zur Wunde zu berechnen zu können.

Sowohl vier als auch 48 Stunden postoperativ wurde der Sedierungsgrad des/der Patienten/Patientin mittels des ICDSC - Scores ermittelt. Bei dieser Untersuchung werden 8 Parameter erhoben, welche alle mit 0 oder 1 bewertet und am Schluss addiert werden. Zu diesen Parametern zählen:

- Bewusstseinsveränderungen/ Bewusstseinsstörung
- Unaufmerksamkeit
- Desorientiertheit
- Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder Psychosen
- Psychomotorische Erregung oder Verlangsamung
- Unpassende, nicht angemessene Sprechweise/Sprache oder Ausdrucksweise
- Störungen des Schlaf- oder Wachrhythmus
- Symptomschwankungen

Maximal kann eine Punktezahl von 8 erreicht werden ab 4 Punkten spricht man von einem Delir. ^{57, 58}

Statistische Auswertung

Alle Daten wurden entweder als Median mit oberem und unterem Interquartilsabstand (IQR) oder als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) angegeben. Zur Bewertung der Normalverteilung wurde bei allen erhobenen Werten der Kolmogorov-Smirnov Test durchgeführt. Jene Daten, die eine Normalverteilung

aufwiesen, kam ANOVA zur Anwendung. Diese Art der Auswertung kann man anwenden, wenn die abhängige Variable (AV) eine metrische und die unabhängige Variable (UV) eine nominale Dimension hatte. Falls beide Variablen nominal waren wurden die Berechnungen mittels Chi-Quadrat durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha=0,05$ festgelegt.

Sollten Alter oder Geschlecht nicht gleichmäßig in allen Gruppen verteilt sein, muss man jene Parameter mit sämtlichen unabhängigen Variablen korrelieren. Falls eine signifikante Korrelation besteht, muss man das Alter oder Geschlecht der PatientInnen als Covariate bei den weiteren Berechnungen mit ANOVA einfließen lassen. Eine weitere Voraussetzung ist die metrische Dimension der Covariate. Dies war der Fall bei dem VAS Score in Ruhe und Bewegung 48h postoperativ.

Die statistischen Berechnungen wurden mit SPSS (Version 17) durchgeführt.

2.3 Ergebnisse

Im Zeitraum von März 2009 bis Mai 2010 wurden 29 PatientInnen in die Studie eingeschlossen, wobei drei nach der Aufnahme wieder heraus fielen: Ein Patient war gleichzeitig in eine andere Studie eingeschlossen, der Zweite konnte mit der PCA Pumpe nicht umgehen und der dritte Patient brach die Studie ab.

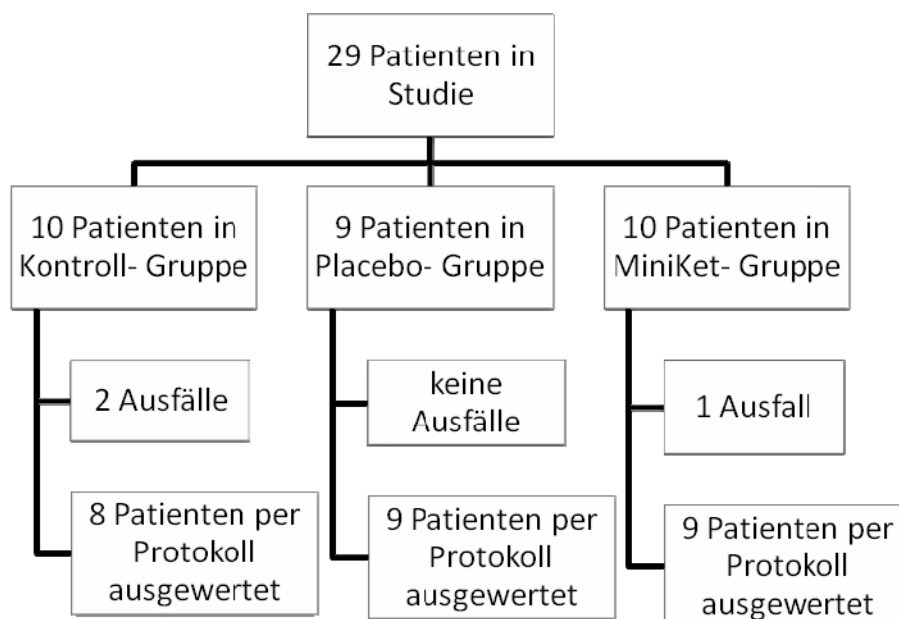


Abbildung 12 Patientenflussdiagramm

Die Berechnungen ergaben, dass alle Parameter normalverteilt sind. Des Weiteren

muss man vor der Auswertung berechnen, ob in den 3 Behandlungsgruppen, sowohl das Alter als auch die Geschlechter gleich verteilt sind. Da in den Berechnung der Geschlechterverteilung kein signifikanter Unterschied ermittelt werden konnte ($p=0,226$), kann man sagen, dass in allen drei Gruppen die Geschlechter gleich häufig vorkommen.

Bei der Ermittlung der Altersverteilung zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,031$). Aufgrund dessen muss man nun das Alter mit sämtlichen unabhängigen Variablen korrelieren.

Die demographischen Daten des Patientengutes sind in Tabelle 5 beschrieben.

	Kontroll Gruppe	Placebo Gruppe	MiniKet Gruppe
Anzahl d. Patienten	8	9	9
Geschlecht (m/w)	6/2	3/6	5/4
ASA I/II/III	1/1/6	2/3/4	0/5/4
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)
Alter (Jahren)	67,12 (59,1 - 75,1)	53,1 (45,6 - 60,7)	64,7 (57,1 - 72,2)
Gewicht (kg)	79,25 (70,6 – 87,9)	73,89 (65,7 -82,0)	78,0 (69,9 – 86,2)
Größe (cm)	171,7 (165,9-177,6)	170 (164,5 – 175,5)	169,1(163,6– 174,6)
BMI	27,05 (23,9 – 30,2)	25,49 (22,5 – 28,4)	27,4 (24,4 – 30,3)

Tabelle 5 Demographischen Patientendaten (IQR = Interquartil Ratio)

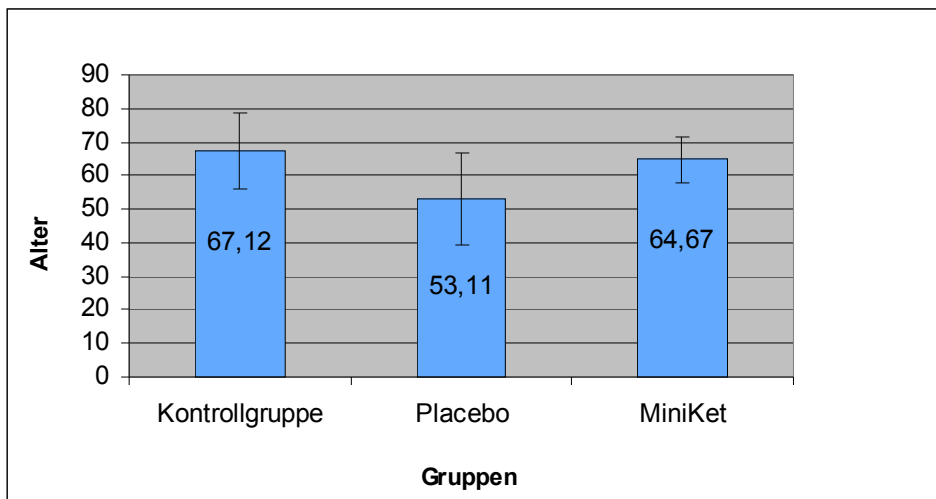


Abbildung 13 Die Abbildung zeigt die Mittelwerte des Alters inklusive der Standardabweichung innerhalb der drei untersuchten Studienruppen. In der Kontrollgruppe (high-dose Ketamin Gruppe) befanden sich 8 Patienten und in der Placebo, sowie in der MiniKet Gruppe (low-dose Ketamin Gruppe) befanden sich jeweils 9 Patienten.

Mechanische Schmerzsensitivität (von-Frey-Filamente)

Im CRF wurden die Werte der präoperativen Untersuchung mittels der von-Frey-Filamente und jene der postoperativen 48h nach der Operation in allen drei Gruppen dokumentiert, um danach eine Differenz zwischen diesen beiden Werten bilden zu können, um sie statistisch auswerten und beurteilen zu können. Die statistische Analyse dieser Werte ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen (p -Wert = 0,591). Auch die Ergebnisse der mechanischen Schmerzsensitivität am Daumenballen waren nicht signifikant ($p=0,917$). In der Abbildung sind die erzielten Ergebnisse graphisch dargestellt.

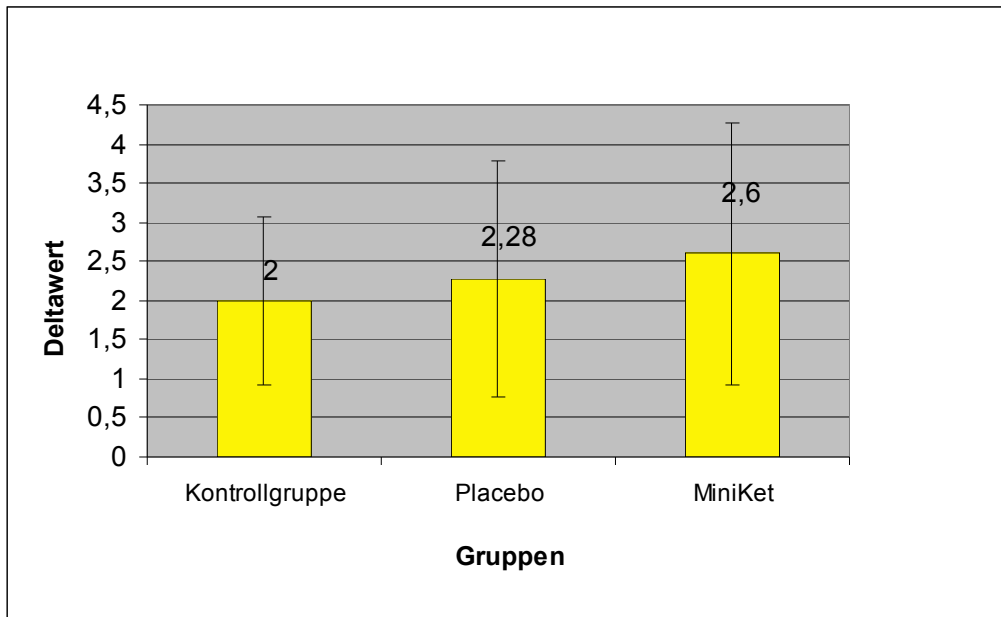


Abbildung 14 Die Abbildung zeigt die Mittelwerte der von-Frey Testung am Daumenballen inklusive der Standardabweichung der drei untersuchten Studiengruppen. In der Kontrollgruppe (high-dose Ketamin Gruppe) befanden sich 4 Patienten und in der Placebo Gruppe ebenso und in der MiniKet Gruppe (low-dose Ketamin Gruppe) befanden sich 5 Patienten.

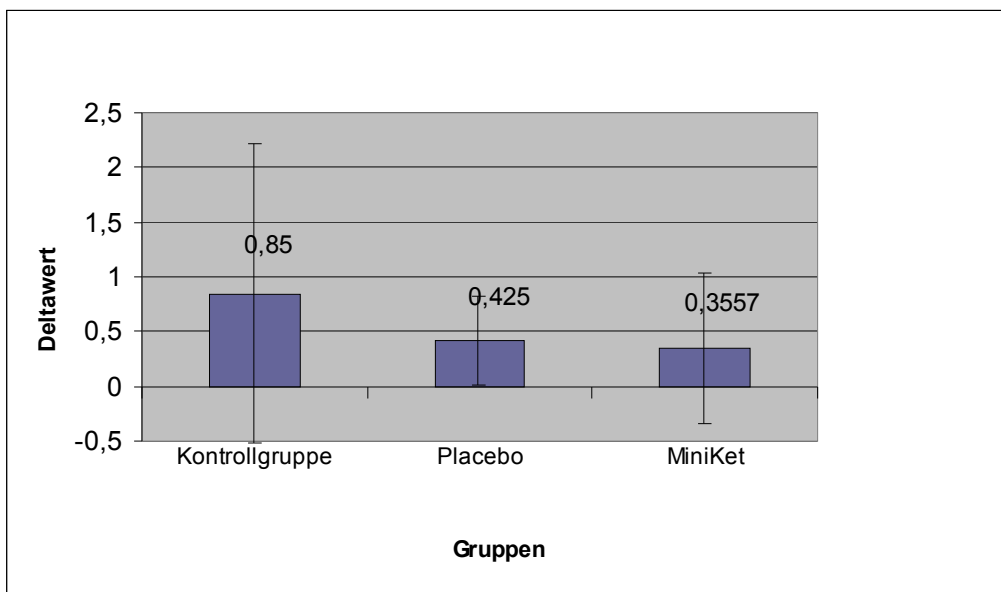


Abbildung 15 Die Abbildung zeigt die Mittelwerte der von-Frey Filament Testung am Abdomen inklusive der Standardabweichung der drei untersuchten Studiengruppen. In der Kontrollgruppe (high-dose Ketamin Gruppe) und in der Placebo Gruppe befanden sich jeweils 6 Patienten und in der MiniKet Gruppe (low-dose Ketamin Gruppe) befanden sich 7 Patienten.

Hyperalgesiezone

Der mittlere Abstand zum Wundrand, der vom Probanden als schmerzhaft empfunden wurde, unterschied sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den beiden Studiengruppen (p -Wert = 0,322). Nach 48h wiesen Patienten der Placebo-Gruppe sekundäre hyperalgetische bzw. allodyne Zonen mit gemitteltem Wundrandabstand von 3,92 cm (SD 1,64), Probanden der MiniKet-Gruppe von 3,92 cm (SD 2,83) und Probanden der Kontroll Gruppe von 7,3 cm (SD 6,71) auf. In der Abbildung 15 sind die Ergebnisse beider Gruppen ebenfalls graphisch veranschaulicht.

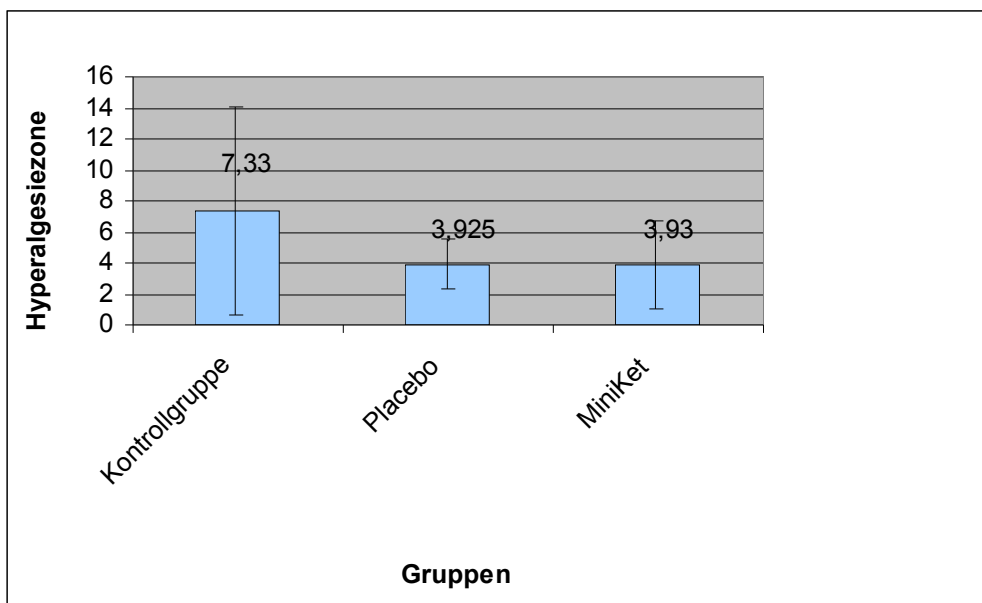


Abbildung 16 Die Abbildung zeigt den gemittelten Wundrandabstand der sekundären hyperalgetischen bzw. allodynen Zone der drei untersuchten Studiengruppen. In der Kontrollgruppe (high-dose Ketamin Gruppe) befanden sich 6 Patienten, in der Placebo Gruppe 5 und in der MiniKet Gruppe (low-dose Ketamin Gruppe) befanden sich 7 Patienten.

Opioidverbrauch

In der MiniKet-Studie haben wir den Piritramidverbrauch sowohl intraoperativ, als auch postoperativ festgehalten und konnten anschließend auch den individuellen Opioidverbrauch durch Anlegen einer PCA (Patient controlled Analgesia) Pumpe dokumentieren.

Innerhalb der drei Gruppen zeigte sich, dass die intraoperative Piritramidgabe zwischen den Gruppen nicht signifikant unterscheidet ($p=0,335$). Die Loading Dose,

welche sich aus den postoperativen Opioid Boli, bis zum Start der PCA Pumpe, zusammensetzt, war mit einem p-Wert von 0,044 signifikant.

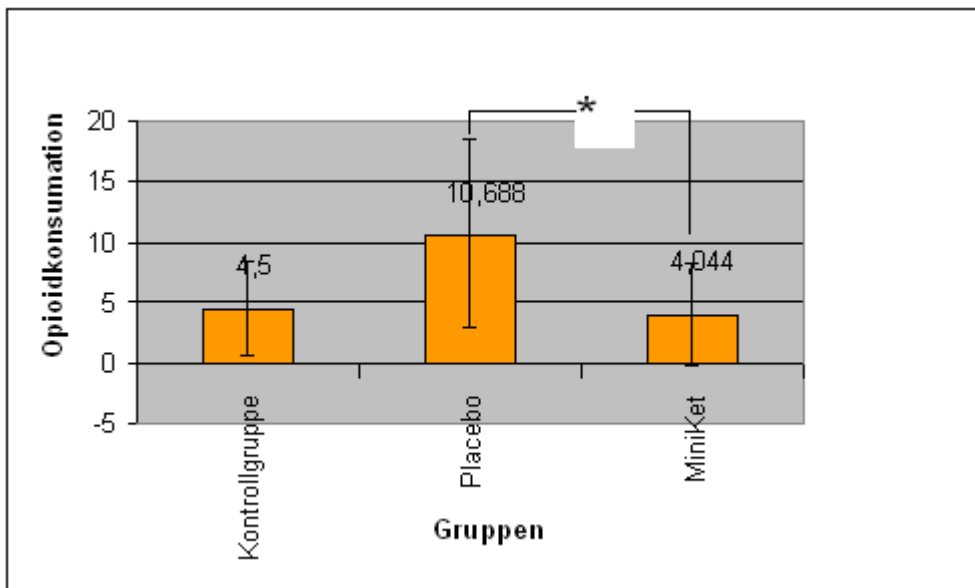


Abbildung 17 Die Abbildung zeigt die gemittelte Loading Dose inklusive der Standardabweichung innerhalb der drei untersuchten Studiengruppen. Die höchste Opioidkonsumation findet sich in der Placebo Gruppe. (* $p < 0.05$ im Vergleich zu Placebo) In der Kontrollgruppe (high-dose Ketamin Gruppe) und in der Placebo Gruppe befanden sich jeweils 8 Patienten und in der MiniKet Gruppe (low-dose Ketamin Gruppe) befanden sich 9 Patienten.

Die Auswertung der Piritramidgabe durch die PCA Pumpe ergab ein nicht signifikantes Ergebnis ($p = 0,055$).

Der Gesamtverbrauch an Opioiden war mit einem p-Wert von 0,124 nicht signifikant.

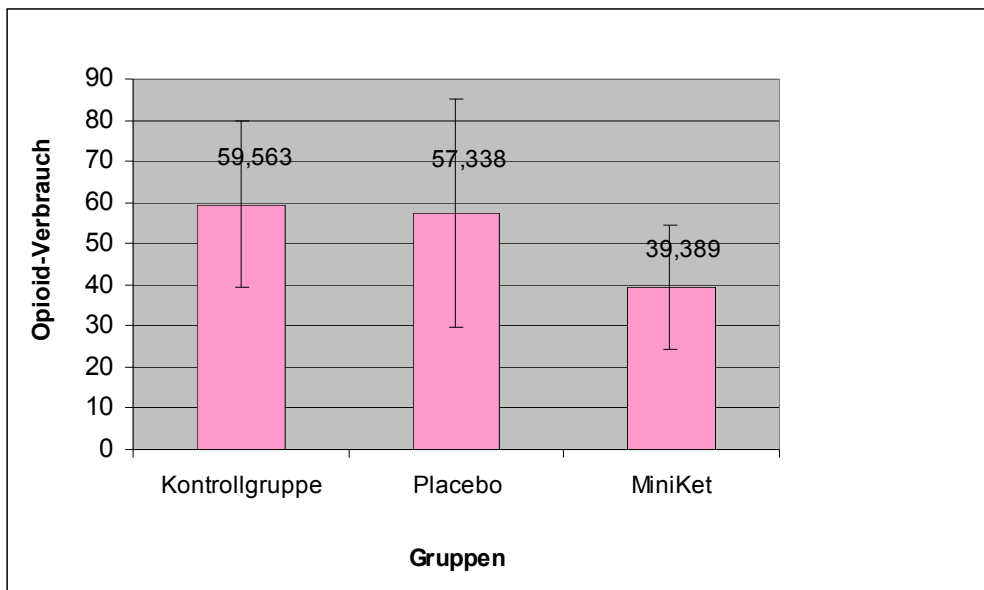


Abbildung 18 Die Abbildung zeigt den gemittelten gesamten Opioidverbrauch inklusive der Standardabweichung der drei untersuchten Studiengruppen. Der geringste Bedarf an Opioiden bestand in der low dose Ketamin Gruppe. In der Kontrollgruppe (high-dose Ketamin Gruppe) und in der Placebo Gruppe befanden sich jeweils 8 Patienten und in der MiniKet Gruppe (low-dose Ketamin Gruppe) befanden sich 9 Patienten.

Sedierungsgrad der PatientInnen

Bei den Werten 4 Stunden postoperativ ergab sich ein nicht signifikanter Unterschied zwischen den zu testenden Gruppen ($p=0,071$).

Für die erhobenen Werte 48 Stunden postoperativ ergab sich ein p-Wert von 0,036 und somit war der signifikante Unterschied zwischen den Gruppen belegt. Wobei bei dem Vergleich der Gruppen die Signifikanz wiederum zwischen der high- und low-dose S-Ketamin Gruppe zu finden ist ($p=0,045$). Auch hier waren die Patienten der high-dose Gruppe stärker eingeschränkt in ihrer Wahrnehmung.

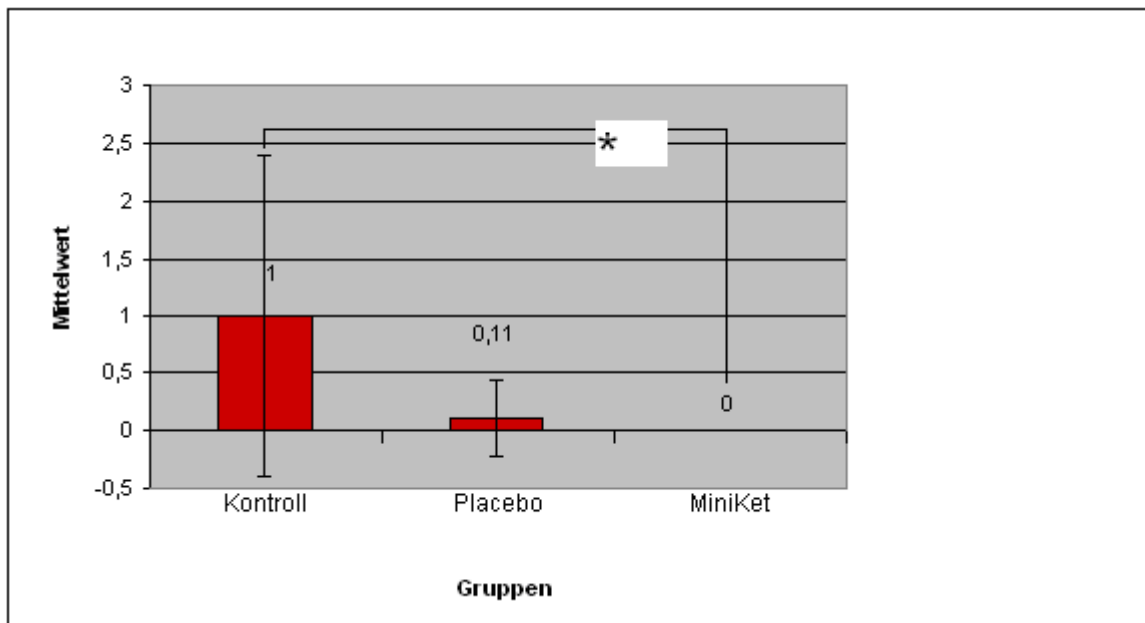


Abbildung 19 Die Abbildung zeigt den gemittelten ICDSC Score 48h postoperativ inklusive der Standardabweichung. Die höchste Sedierung wurden in der high-dose Gruppe erhoben. (* $p=0.036$ im Vergleich zu low-dose Ketamin Gruppe). In der Kontrollgruppe (high-dose Ketamin Gruppe) befanden sich 8 Patienten . In der MiniKet (low-dose Ketamin) Gruppe und in der Placebo Gruppe befanden sich jeweils 9 Patienten.

VAS

Die statistische Auswertung der VAS Werte in Ruhe für den Wert der ersten Stunde keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,296$). Bei den Werten, welche 48h postoperativ erhoben wurden, war ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,017 nachzuweisen. Das bedeutet, dass jene Patienten in der Placebo-Gruppe mehr Schmerzen angeben als jene in der MiniKet- oder Kontrollgruppe.

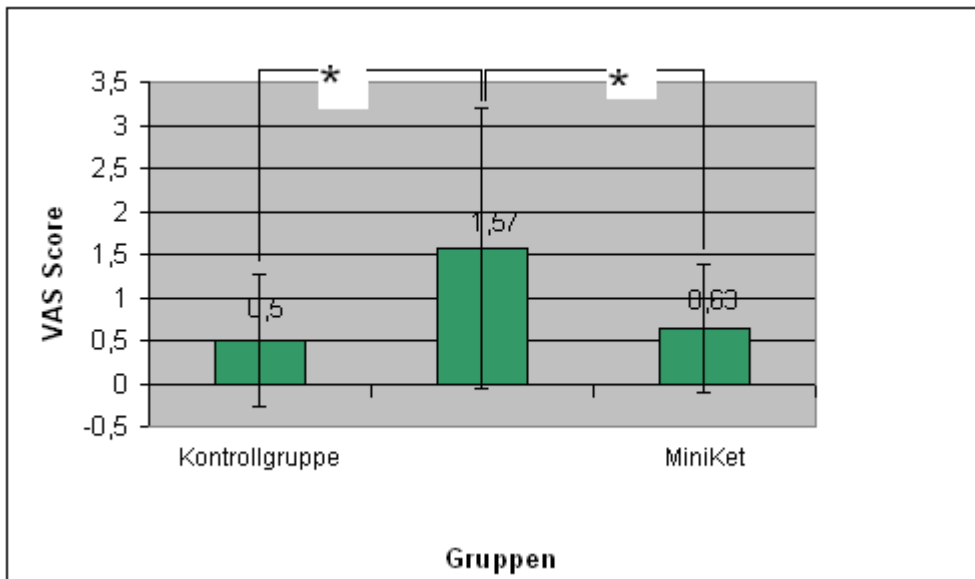


Abbildung 20 Die Abbildung zeigt den gemittelten VAS Score bei Ruhe 48h postoperativ inklusive der Standardabweichung. Die meisten Schmerzen wurden in der Placebo Gruppe angegeben. (* $p < 0.05$ im Vergleich zu Placebo). In der Kontrollgruppe (high-dose Ketamin Gruppe) und in der MiniKet (low-dose Ketamin) Gruppe befanden sich jeweils 8 Patienten und in der Placebo Gruppe befanden sich 7 Patienten.

Bei der Auswertung der Schmerzen unter Belastung zeigte sich ein signifikanter Unterschied 48 Stunden postoperativ ($p = 0,048$). Hier geben die Patienten der Placebogruppe größere Schmerzen an.

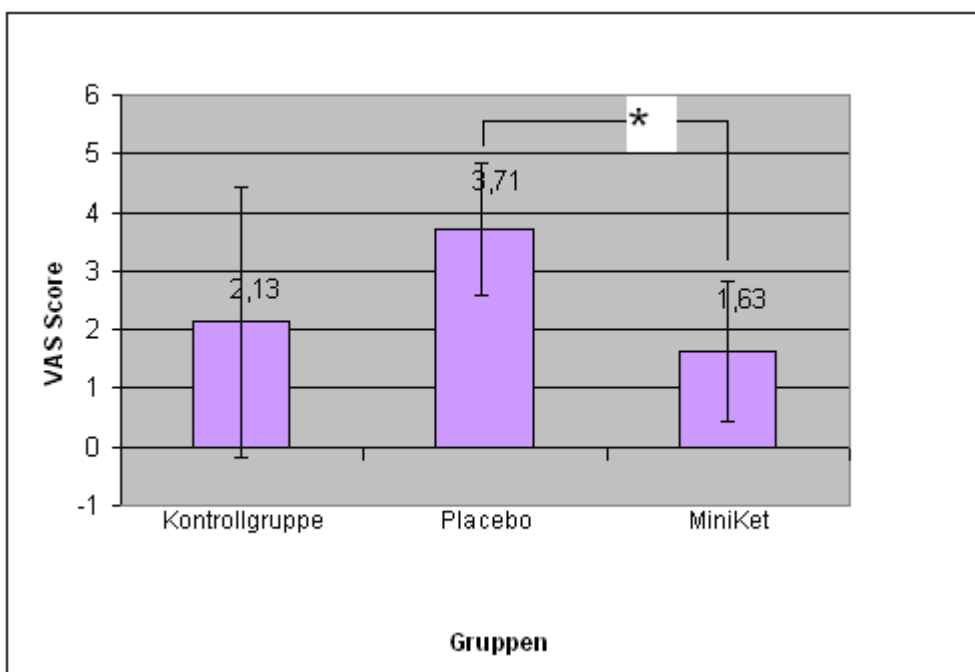


Abbildung 21 Die Abbildung zeigt den gemittelten VAS Score unter Belastung 48h postoperativ, inklusive der Standardabweichung. Die meisten Schmerzen wurden in der Placebo Gruppe angegeben. (* $p < 0.05$ im Vergleich zu Placebo). In der Kontrollgruppe (high-dose Ketamin Gruppe) und in der MiniKet (low-dose Ketamin) Gruppe befanden sich jeweils 8 Patienten und in der Placebo Gruppe befanden sich 7 Patienten.

Unerwünschte Wirkungen

Neben dem Schmerzmittelverbrauch, den Schmerzen und der mechanischen Schmerzsensitivität wurden natürlich auch die unerwünschten Nebenwirkungen mittels der CRFs festgehalten. Die Auswertungen der Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel, verschwommenes Sehen, Ataxie) erfolgte mittels Chi Quadrat. Kopfschmerzen eine Stunde postoperativ traten in der Placebogruppe auf ($p=0.032$). Die restlichen Nebenwirkungen zeigten keinen signifikanten Unterschied..

Fallzahlanalyse

Da es sich nur um vorläufige Ergebnisse einer Studie handelt, sollte man neuerlich jene PatientInnenanzahl berechnen, welche groß genug ist um signifikante Ergebnisse zu erhalten.

Die Berechnung der Fallzahl ist von 4 Variablen abhängig:

- Signifikanzniveau
- Effektgröße
- Teststärke
- Stichprobenumfang

Diese beeinflussen sich gegenseitig. Das Signifikanzniveau ist in unserem Fall α , üblicherweise mit 0,05 festgesetzt. Die Teststärke ist $1 - \alpha$ und somit mit 0,8 festgelegt. Der zu erwartende Effekt soll natürlich möglichst groß sein. Sobald man dieses festgelegt hat, kann man in Tabellen nachschlagen (siehe Tabelle Bortz, Döring, Seite 613).⁵⁰ Daraus ergibt sich für unsere Studie eine Teilnehmeranzahl von 21 Personen pro Gruppe.

Fazit: Man sollte mindestens 63 Personen in die Studie einschließen um ein signifikantes Ergebnis zu erhalten.

2.4 Diskussion

In dieser Studie wurde erstmals S-Ketamin in einer derartig niedrigen Dosierung für den postoperativen Schmerz evaluiert, daher ist es begrenzt möglich, die Resultate mit anderen klinischen Studien zu diesem Thema zu vergleichen. Da es sich in meiner Arbeit aber um eine interimistische Auswertung der bisherigen Datenlage handelt, muss man die vorhandenen Ergebnisse mit Vorbehalt und nur als vorläufig sehen. Die Entblindung fand durch einen unabhängigen Dritten statt. Die Studie wird jetzt noch weitergeführt, bis die ursprünglich errechnete Fallzahl erreicht ist und valide Aussagen getroffen werden können.

Interpretation unserer Studienergebnisse

Opioidverbrauch

Die Auswertung der 26 PatientInnen ergab, dass die Loading Dose in der Placebo-Gruppe signifikant höher war als in den anderen beiden Gruppen.

Man muss jedoch anmerken, dass sich der summative Piritramidverbrauch zwischen den drei Gruppen nicht signifikant unterscheidet. Das kann unter anderem an der Gewichtsverteilung innerhalb der Gruppen liegen, sowie an der postoperativen Bolusgabe, die sowohl durch den AnästhesistInnen als auch durch den individuellen Wunsch und Schmerz des PatientInnen variieren.

Dass mittels präoperativer oder intraoperativer S-Ketamingabe der postoperative Opioidverbrauch signifikant reduziert wird, vor allem jener der mittels PCA Pumpe gemessen wird, ist mittlerweile schon durch viele Studien, z.B. durch jene von De Kock 2001 oder durch den Cochrane Review von Bell 2006 belegt.^{7, 8} Diese Ergebnisse waren jedoch in unserer Studie nicht nachzuweisen. Hier ist der Vergleich mit anderen Studien jedoch sehr schwierig, da es zwar solche gibt, die sich mit Ketamin in subanästhetischer Dosis beschäftigt haben, doch besteht eine große Heterogenität in den Studiendesigns. So untersuchte De Kock 2001 die Wirkung von niedrig dosiertem Ketamin auf den postoperativen Schmerz und konnte nachweisen, dass jene Gruppe, welche einen 0.5 mg/kgKG Bolus vor der Inzision erhielten und danach bis zum Ende der Operation eine kontinuierliche Infusion mit 0.25 mg/kgKG

eine signifikante Reduktion des Opioidverbrauches aufwiesen.⁷ Jedoch wurde rein der Opioidverbrauch mit der PCA Pumpe gemessen, und nicht der Overall Verbrauch wie bei uns.

In einer anderen Studie zeigte sich, dass eine präinzisiale Ketamingabe keinen Einfluss auf den postoperativen Opioidverbrauch hat. Aubrun et al.¹³ verabreichte einen intraoperativen Bolus Ketamin in einer Dosierung von 0.15 mg/kgKG. Anschließend wurde 30 Minuten vor Operationsende noch 50 mg Ketoprofen und 0.2mg/kgKG Morphin appliziert. Diese Studie konnte jedoch weder eine Verbesserung der postoperativen Schmerzen noch eine Reduktion des postoperativen Opioidverbrauchs nachweisen.

An dieser Stelle muss aber angemerkt werden, dass unsere Studie nur schwer mit den beiden oben genannten zu vergleichen ist, da diese eine höhere Anzahl an Patienten aufwiesen (zwischen 90¹³ und 100⁷) und die DeKock Studie fünf⁷ zu untersuchende Gruppen beinhaltete und die Aubrun Studie nur zwei¹³.

Mechanische Schmerzsensitivität

Die Ergebnisse der Auswertung der mechanischen Schmerzsensitivität ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den zu testenden Gruppen.

Das heißt für die ersten ausgewerteten PatientInnen, dass präoperativ verabreichtes subanästhetisches S-Ketamin und höher dosiertes S-Ketamin keine Auswirkung auf die mechanische Schmerzsensitivität hat. Das ist ein eher enttäuschendes Ergebnis, doch es gibt auch keine vergleichbaren Studien, welche alleine die von-Frey-Filamente als Test der mechanischen Schmerzsensitivität anwenden.

An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass sowohl die Ergebnisse als auch die Studiendesigns inklusive durchgeführter Operationen sehr heterogen sind. So ist es nicht möglich, einen definitiven Schluss aus den Resultaten der Studien zu ziehen. Außerdem wird in diesen Studien nicht auf den postoperativen neuropathischen Schmerz oder die mechanische Schmerzsensitivität eingegangen. Aus diesem Grund ist es nur möglich die primären Outcomegrößen wie postoperative Schmerzminderung durch VAS- oder NRS- Scores (numerical rating scale) und

Reduktion von Opioidverbrauch und wo angeführt die Inzidenz von Nebenwirkungen untereinander darzustellen und zu vergleichen.

Hyperalgesie und Allodynie

Auch die Auswertung der durchschnittlichen Allodynie- und Hyperalgesiezone rund um das Operationsgebiet ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den zu testenden Gruppen. Auch das ist enttäuschend, da einige Studien mit ihren Ergebnissen das Gegenteil beweisen, nämlich eine Reduktion der Hyperalgesiezone nach der präoperativen Verabreichung von S-Ketamin. Doch es muss gesagt werden, dass in jenen Studien die Dosierung von Ketamin bzw. die Probandenanzahl höher war.

Stubhaug¹⁶ führte 1997 an 20 Patienten, welche ihre Niere spendeten, eine doppelblinde randomisierte Studie mit 2 Gruppen (Placebo und Ketamin) durch. Die Ergebnisse sprachen für sich, da sowohl die mechanische Hyperalgesie reduziert werden konnte, als auch das „Wind up“-Phänomen in der Ketamin Gruppe. Die Ketamin Gruppe erhielt am Beginn der Operation einen 0.5mg/kgKG Ketamin Bolus und danach eine Ketamin Infusion mit 2µg/kg/min für die ersten 24h und anschließend wurde die Dosis auf 1µg/kg/min für die nächsten 24h reduziert. De Kock⁷ konnte 2000 dieselbe Wirkung von Ketamin auf die Entwicklung einer postoperativen Hyperalgesie nachweisen. Vorteile dieser Studie waren eine hohe Patientenzahl (100) und eine höhere Gruppenanzahl. Somit konnte Ketamin in vier unterschiedlichen Dosierungen getestet werden und jene Gruppe mit der höchsten Ketamin Dosierung i.v. konnte den oben genannten Effekt nachweisen. Des Weiteren ist noch zu erwähnen, dass DeKock zwar auch die epidurale Anwendung von Ketamin untersuchte, aber dessen Anwendung nicht empfiehlt, da er keinen Benefit nachweisen konnte.

Da es sich aber bei diesen Werten nur um ein vorläufiges Ergebnis handelt, lassen unsere Werte hoffen, dass nach Abschluss der Studie ein signifikantes Ergebnis vorliegen wird.

Sedierungsscore

Die Resultate der Auswertung des Sedierungsgrades ergaben, dass jene

PatientInnen in der Kontrollgruppe mit der höchsten S-Ketamin Dosierung auch den höchsten Score beim ICDSC erreichten, sowohl 4h als auch 48h postoperativ. Meiner Meinung nach, war dieses Ergebnis zu erwarten, da die häufigsten Nebenwirkungen von Ketamin Halluzinationen und Albträume sind.^{6,7}

Der ICDSC Score wurde von Bergeron et al. 2001⁵⁷ erstbeschrieben und wies eine Sensitivität von 99% und eine Spezifität von 64% auf. Somit handelt es sich also um ein gutes Screening Tool zur Beurteilung eines Delirs. Den höchsten Wert (max. Wert = 4), welcher von uns beobachtet wurde, fand sich in der high-dose S-Ketamin Gruppe. Er wurde nur einmal beobachtet und entspricht einem Delir, laut den Kriterien von Bergeron et al.⁵⁷ In der low-dose S-Ketamin Gruppe gab es keinen einzigen Patienten mit Anzeichen für ein Delir (max. Wert = 0). In der Placebo-Gruppe gab es nur einen Patienten mit einem maximalen Wert von eins. Aus diesen Ergebnissen kann man schließen, dass je höher die Dosis von S-Ketamin ist, umso höher das Risiko ist ein Delir zu erleiden.

Dieses Ergebnis korreliert auch mit der Studie von Kvarnström⁴⁹, welcher die Effektivität von intravenösen Ketamin und Lidocain in einer doppelblinden randomisierten und placebokontrollierten Studie an PatientInnen mit diagnostiziertem neuropathischen Schmerz testete. Er stellt dabei jedoch die klinische Verwendbarkeit von S-Ketamin in Frage, aufgrund der häufig auftretenden Nebenwirkungen.

Schmerzwerte

Die Auswertungen ergaben, dass bei den PatientInnen unmittelbar nach der Operation in allen drei Gruppen kein signifikanter Unterschied im Bezug auf die Schmerzen in Ruhe und Belastung besteht. Jedoch 48h nach der Operation wurde von den PatientInnen der Placebogruppe ein signifikant höherer Schmerzwert sowohl in Ruhe als auch in Belastung angegeben.

Auch diese Ergebnisse korrelieren mit der aktuellen Studienlage. In sämtlichen Studien, bei denen Ketamin in subanästhetischer Dosierung zur Anwendung kam, wurde eine Reduktion der postoperativen Schmerzen nachgewiesen. Bei diesen Studien handelt es sich vor allem um jene von Arigiadou⁵, De Kock⁷ und Stubhaug¹⁶.

Arigiado konnte nachweisen, dass PatientInnen, welche wiederholt intraoperative S-

Ketamin Boli erhielten, postoperativ einen geringeren VAS Score angaben, als jene welche überhaupt kein S-Ketamin erhielten.⁵ Diese Ergebnisse korrelieren teilweise mit unseren Werten, da bei uns erst 48h nach der Operation ein signifikanter Unterschied zwischen der Placebo Gruppe und den anderen beiden Gruppen ermittelt werden konnte.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam DeKock. Auch er zeigte, dass intraoperatives S-Ketamin den postoperativen VAS Score senkt. Diese Resultate kann man auch nur bedingt mit unseren Erkenntnissen vergleichen, da DeKock eine höhere Dosis an S-Ketamin verwendete (0.5mg/kgKG Bolus und eine Infusion mit 0.25mg/kgKG S-Ketamin pro h).⁷

Im Cochrane-Review von Bell et al. 2009⁸ wurden 37 Studien mit insgesamt 2240 PatientInnen verglichen, welche Ketamin perioperativ anwandten. 27 dieser Studien haben herausgefunden, dass perioperative subanästhetische Ketamindosen die Schmerzintensität, gemessen mit VAS oder NRS, PONV (postoperative Nausea or vomiting) und den 24h Opioidverbrauch, gemessen durch eine PCA, reduzierten. Die restlichen 10 Studien ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen Ketamin und Placebo. 18 Studien wurden aus diesem Review ausgeschlossen, weil Ketamin transdermal, intraartikulär oder direkt in die Wunde verabreicht wurde. Des Weiteren waren bei einigen Studien die PatientInnenanzahl zu gering oder die PCA Settings nicht abgestimmt.

Es ist noch anzumerken, dass in den Gruppen die Altersverteilung nicht gleich war. Die VAS-Werte korrelierten 48h postoperativ negativ mit dem Alter, d.h. je älter die PatientInnen waren, desto weniger Schmerzen gaben sie an.

Nebenwirkungen

Erstaunlich ist, dass keine signifikanten Ergebnisse auftraten, bis auf den Kopfschmerz eine Stunde postoperativ in der Placebogruppe.

Ebenso interessant ist, dass kein einziger der 26 PatientInnen über eine Ataxie geklagt hat. Da aber alle ProbandInnen im Bett gelegen sind, konnte man die PatientInnen auch nicht auf das Vorhandensein einer Ataxie untersuchen.

Für mich ist das sehr verwunderlich, da Patienten, welche mit Ketamin analgosediert

wurden, oft über Halluzinationen, Somnolenz, Benommenheit, Schwindel, Müdigkeit und Nervosität klagen.^{6,7} Kein einziger Patient in der zu untersuchenden low-dose S-Ketamin Gruppe berichtete über Alpträume oder eines der oben genannten Symptome und ich führe das auf die Verwendung der besonders niedrigen Dosierung von S-Ketamin zurück. Ich sehe es als ersten Erfolg unserer Studie, da diese Nebenwirkungen S-Ketamin früher in ein schlechtes Licht gerückt haben und dieses Medikament heute nur in der Notfall- und Katastrophenmedizin regelmäßig eingesetzt wird.

Schwächen der Studie

Da es sich bisher nur um vorläufige Ergebnisse handelt, gibt es noch nicht sehr viele Schwächen, welche man an dieser Stelle anführen kann.

An erster Stelle sei hier erwähnt, dass die Verwendung der QST Testbatterie leider nur an vier eingeschlossenen PatientInnen durchgeführt werden konnte und somit keine Auswertung dieser Daten vorgenommen werden konnte.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Loading Dose signifikant ist, der gesamte Opioidverbrauch aber nicht. Ich vermute, dass es an der Gewichtsverteilung der PatientInnen liegt, da jene mit einem höheren BMI eine höhere Dosis Schmerzmittel benötigt, aber valide Aussagen sind erst nach Abschluss der Studie zu treffen.

Da mehrere UntersucherInnen in die Studie involviert waren, sind die Untersuchungen vor allem mit den von-Frey-Filamenten oft von der individuellen Anwendung der UntersucherInnen abhängig und somit nicht standardisiert. Als primäre Einschränkung für die Studie ist einmal die alleinige Verwendung von von-Frey-Filamenten zur Erfassung der hyperalgetischen und allodynen Zonen zu sehen, weil dadurch nur ein Modus der Hyperalgesieprüfung möglich war, nämlich jener auf mechanischen Druck. Andere Schmerz Wahrnehmungen, wie z.B. Wärme-Kälte oder Vibrationsempfinden, konnten mit den verwendeten Filamenten nicht untersucht werden. Möglicherweise hätte eine Testung der unterschiedlichen Schmerzmodalitäten zu einem genaueren Ergebnis geführt.

Ausblick

Trotz der vorläufigen Auswertung von rund einem Drittel des geplanten PatientInnengutes und der leider nicht signifikanten Ergebnisse im Bezug auf die mechanische Schmerzsensitivität und der Allodynie- und Hyperalgesiezonen, ist diese Studie auf einem guten Weg nach Beendigung viele signifikante Resultate zu erzielen. Vor allem ist es meiner Meinung nach wichtig zu erwähnen, dass es zwar viele Studien gibt, die S-Ketamin prä- oder intraoperativ geben, doch in einer derartigen Dosierung ist die hier beschriebene Studie einzigartig. Eine definitive Aussage zum Stellenwert von low dose S-Ketamin im perioperativen Setting kann jedoch erst nach Ende der Studie getroffen werden.

2.5 Tabellen

Tabelle 1 Positiv- und Negativ Symptomatik des neuropathischen Schmerzes ¹⁸	23
Tabelle 2 Eine gute Anamnese erleichtert die Differenzierung zwischen neuropathischen und nozizeptiven Schmerz. In der Tabelle werden jene wichtigen Punkte (Schmerzcharakter, Motorik, Sensibilität und die autonomen Zeichen) genauer beschrieben, die man erfragen sollte. ²⁵	24
Tabelle 3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	38
Tabelle 4 Ketamindosierung in den drei Studiengruppen	39
Tabelle 5 Demographischen Patientendaten (IQR = Interquartil Ratio).....	45

2.6 Abbildungen

Abbildung 1 Strukturformel von Ketamin	11
Abbildung 2 NMDA Rezeptor besteht aus 4 Subeinheiten (Heterotetramer). Die zwei NR1 und NR2 Einheiten sind folgendermaßen angeordnet: NR1 – NR1 – NR2 – NR2. An die NR1 Einheit bindet Glycin und an NR2 Glutamat oder Aspartat. ³⁹	14
Abbildung 3 Schematischer Aufbau des NMDA Rezeptor. Abgebildet sind auch die Bindungsstellen von Glutamat, Glycin, Zink, welche extrazellulär liegen und jene von Magnesium, welche im Ionenkanal liegt. Des Weiteren ist zu sehen, dass Na ⁺ und Ca ²⁺ ins Zellinnere strömen und K ⁺ hinaus transportiert wird. ⁴⁰	16
Abbildung 4 während der quantitativen sensorischen Testung ³⁰	32
Abbildung 5 Thermode - Peltier Element ²⁹	33
Abbildung 6 von-Frey-Filament zur Testung der mechanischen Schmerz sensitivität ²⁹	33
Abbildung 7 Pinprick Verfahren ²⁹	33
Abbildung 8 Wattestäbchen zur Testung der mechanisch dynamischen Allodynie ²⁹	34
Abbildung 9 Pinsel zur Testung der mechanisch dynamischen Allodynie ²⁹	34
Abbildung 10 Stimmgabel zur Testung des Vibrationsempfindens ²⁹	35
Abbildung 11 Ablauf der Studie	41
Abbildung 12 Patientenflussdiagramm	44
Abbildung 13 Die Abbildung zeigt die Mittelwerte des Alters inklusive der Standardabweichung innerhalb der drei untersuchten Studienruppen. In der Kontrollgruppe (high-dose Ketamin Gruppe) befanden sich 8 Patienten und in der Placebo, sowie in der MiniKet Gruppe (low-dose Ketamin Gruppe) befanden sich jeweils 9 Patienten.	46
Abbildung 14 Die Abbildung zeigt die Mittelwerte der von-Frey Testung am Daumenballen inklusive der Standardabweichung der drei untersuchten Studiengruppen. In der Kontrollgruppe (high-dose Ketamin Gruppe) befanden sich 4 Patienten und in der Placebo Gruppe ebenso und in der MiniKet Gruppe (low-dose Ketamin Gruppe) befanden sich 5 Patienten.	47
Abbildung 15 Die Abbildung zeigt die Mittelwerte der von-Frey Filament Testung am Abdomen inklusive der Standardabweichung der drei untersuchten Studiengruppen. In der Kontrollgruppe (high-dose Ketamin Gruppe) und in der	

Placebo Gruppe befanden sich jeweils 6 Patienten und in der MiniKet Gruppe (low-dose Ketamin Gruppe) befanden sich 7 Patienten.	47
Abbildung 16 Die Abbildung zeigt den gemittelten Wundrandabstand der sekundären hyperalgetischen bzw. allodynen Zone der drei untersuchten Studiengruppen. In der Kontrollgruppe (high-dose Ketamin Gruppe) befanden sich 6 Patienten, in der Placebo Gruppe 5 und in der MiniKet Gruppe (low-dose Ketamin Gruppe) befanden sich 7 Patienten.	48
Abbildung 17 Die Abbildung zeigt die gemittelte Loading Dose inklusive der Standardabweichung innerhalb der drei untersuchten Studiengruppen. Die höchste Opioidkonsumation findet sich in der Placebo Gruppe. (* p<0.05 im Vergleich zu Placebo) In der Kontrollgruppe (high-dose Ketamin Gruppe) und in der Placebo Gruppe befanden sich jeweils 8 Patienten und in der MiniKet Gruppe (low-dose Ketamin Gruppe) befanden sich 9 Patienten.	49
Abbildung 18 Die Abbildung zeigt den gemittelten gesamten Opioidverbrauch inklusive der Standardabweichung der drei untersuchten Studiengruppen. Der geringste Bedarf an Opioiden bestand in der low dose Ketamin Gruppe. In der Kontrollgruppe (high-dose Ketamin Gruppe) und in der Placebo Gruppe befanden sich jeweils 8 Patienten und in der MiniKet Gruppe (low-dose Ketamin Gruppe) befanden sich 9 Patienten.	50
Abbildung 19 Die Abbildung zeigt den gemittelten ICDSC Score 48h postoperativ inklusive der Standardabweichung. Die höchste Sedierung wurden in der high-dose Gruppe erhoben. (*p=0.036 im Vergleich zu low-dose Ketamin Gruppe). In der Kontrollgruppe (high-dose Ketamin Gruppe) befanden sich 8 Patienten . In der MiniKet (low-dose Ketamin) Gruppe und in der Placebo Gruppe befanden sich jeweils 9 Patienten.	51
Abbildung 20 Die Abbildung zeigt den gemittelten VAS Score bei Ruhe 48h postoperativ inklusive der Standardabweichung. Die meisten Schmerzen wurden in der Placebo Gruppe angegeben. (*p<0.05 im Vergleich zu Placebo). In der Kontrollgruppe (high-dose Ketamin Gruppe) und in der MiniKet (low-dose Ketamin) Gruppe befanden sich jeweils 8 Patienten und in der Placebo Gruppe befanden sich 7 Patienten.	52
Abbildung 21 Die Abbildung zeigt den gemittelten VAS Score unter Belastung 48h postoperativ, inklusive der Standardabweichung. Die meisten Schmerzen wurden in der Placebo Gruppe angegeben. (*p<0.05 im Vergleich zu Placebo). In der Kontrollgruppe (high-dose Ketamin Gruppe) und in der MiniKet (low-dose Ketamin) Gruppe befanden sich jeweils 8 Patienten und in der Placebo Gruppe befanden sich 7 Patienten.	52

2.7 Quellen

-
- ¹ Pogatzki-Zahn EM. et al. From preemptive to preventive analgesia. *Curr Op Anaesthesiol* 2006;19:551-5
- ² Adams, H.A. & Werner, C. Vom Racemat zum Eutomer: (S)-Ketamin - Renaissance einer Substanz? *Anaesthesist* 1997. Bd. 46, S. 1026-1042
- ³ G. Hempelmann und D. F. M. Kuhn: Klinischer Stellenwert von S-(+)-Ketamin, *Der Anaesthesist* 46 (1997) S3-S7
- ⁴ Hocking G. et al. Ketamine: Does life begin at 40. *Pain Clinical Update* June 2007; 15,3
- ⁵ Argiriadou H, Himmelseher S et al.: Improvement of pain treatment after major abdominal surgery by intravenous (S)-Ketamine. *Anesth Analg* 2004;98:1413-8
- ⁶ De Kock M, Lavand´homme P. The clinical role of NMDA receptor antagonists for the treatment of postoperative pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21:85-98
- ⁷ De Kock M, Lavand´homme P, Waterloos H. ´Balanced analgesia`in the perioperative period: is there a place for ketamine *Pain* 92 (2001) 373-380
- ⁸ Bell RF. et al. Perioperative Ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25; (1)
- ⁹ Slogoff S, GW Allen, LV Wessels, et al.: Clinical experience with subanaesthetic ketamine. *Anesthesia and analgesia* 1974; **53**: 354-358
- ¹⁰ Hocking G, MJ Cousins. Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. *Anesthesia and analgesia* 2003; **97**: 1730-1739.
- ¹¹ John T. Farrar et al Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale , *Pain* 94 (2001) 149–158
- ¹² Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, Scholz J, Tölle TR, Wittchen HU, Jensen TS. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain.* 2007 Feb;127(3):199-203. Epub 2006 Dec 19. Review
- ¹³ Aubrun F. et al. Effect of a low-dose ketamine regimen on pain, mood, cognitive function and memory after major gynaecological surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2008 Feb; 25(2):97-105. Epub 2007 Sep 26.
- ¹⁴ Bilgin H. et al. The influence of timing of systemic ketamine administration on postoperative morphine consumption. *J Clin Anesth.* 2005 Dec; 17(8):592-7.

-
- ¹⁵ Leung A, Wallace MS, Ridgeway B, Yaksh T. Concentration-effect relationship of intravenous alfentanil and ketamine on peripheral neurosensory thresholds, allodynia and hyperalgesia of neuropathic pain. *Pain*. 2001 Mar; 91(1-2):177-87.
- ¹⁶ Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997 Oct; 41(9):1124-32.
- ¹⁷ Wallace MS et al. Concentration-effect relationships for intravenous alfentanil and ketamine infusions in human volunteers: effects on acute thresholds and capsaicin-evoked hyperpathia. *J Clin Pharmacol*. 2002 Jan;42(1):70-80.
- ¹⁸ R. Baron, D. Treede, Diagnostik neuropathischer Schmerzen, *Dtsch. Med. Wochenschr*. 2007; 132: 2139 – 2144
- ¹⁹ <http://akh-consilium.at> , Stand:
- ²⁰ N. Attal, G. Cruccu et al., EFNS Guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain, *European Journal of Pain* 2006; 13: 1153 – 1169
- ²¹ Lehrbuch der Physiologie, Rainer Klinke und Stefan Silbernagl, 570ff.
- ²² Taschenatlas der Pathophysiologie, Stefan Silbernagl und Florian Lang, 2.korr. Auflage, 320ff
- ²³ Pearce JM, The law of specific nerve energies and sensory spots. *European Neurology*, 2005; 54: 115-117
- ²⁴ Pearce JM, Von Freys Pain Spots. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Dec; 77 (12):1317
- ²⁵ Buettner UW, Chronische neuropathische Schmerzen. *Dolor*. 2006, 2;
- ²⁶ Bouhassira D, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;**114**:29-36
- ²⁷ Bennett, The LANNSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001; 92: 147-157
- ²⁸ <http://www.neuro.med.tu-muenchen.de/dfns/patienten/QST.html> Stand: 28.5.2010
- ²⁹ http://www.neuro.med.tu-muenchen.de/dfns/presse/bilder_PI_QST_112008.html
Stand: 28.5.2010
- ³⁰ <http://www.schmerz-nottwill.ch/index.php?id=24> Stand: 28.5.2010
- ³¹ <http://www.neuro.med.tu-muenchen.de/dfns/patienten/images>

-
- ³² G. Cruccu et al, EFNS Guidelines on neuropathic pain assesment 2004, 11 : 153 – 162
- ³³ Leitlinie der DGN zur Erfassung neuropathischer Schmerzen 2008
- ³⁴ Leitlinie der DGN zur Therapie neuropathischer Schmerzen 2006
- ³⁵ T. Tan et al., Pharmacological management of neuropathic pain in non-specialist settings: summary of NICE guidance, *BMJ* 2010; 340: c1079
- ³⁶ R. Rolke et al., Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values, *Pain* 2006; 123: 231 – 243
- ³⁷ C. Geber et al. : Zertifizierungsrichtlinien für QST Labore, *Der Schmerz* 2009, 23; 65 – 96
- ³⁸ P. M. Lang et al. : Zusammenhang von Quantitativer Sensorischer Testung und Fragebögen zu neuropathischen Schmerzen am Beispiel chronischer Ischämieschmerzen bei PAVK, *Der Schmerz* 2009, 23; 251 - 258
- ³⁹ www.nature.com/nature/journal/v438/n7065/fig_tab/nature04089_F1.html
- ⁴⁰ www.frca.co.uk/article.aspx?articleid=100515
- ⁴¹ Laube, B; Hirai H, Sturgess M, Betz H and Kuhse J. Molecular determinants of antagonists discrimination by NMDA receptor subunits: Analysis of the glutamate binding site on the NR2B subunit. *Neuron* 1997; 18(3): 493-503
- ⁴² Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF (March 1999). "The glutamate receptor ion channels". *Pharmacol. Rev.* **51** (1): 7–61.
- ⁴³ Liu Y, Zhang J (October 2000). "Recent development in NMDA receptors". *Chin. Med. J.* **113** (10): 948–56
- ⁴⁴ Cull-Candy S, Brickley S, Farrant M (June 2001). "NMDA receptor subunits: diversity, development and disease". *Curr. Opin. Neurobiol.* **11** (3): 327–35.
- ⁴⁵ Paoletti P, Neyton J (February 2007). "NMDA receptor subunits: function and pharmacology". *Curr Opin Pharmacol* **7** (1): 39–47.
- ⁴⁶ Chen PE, Geballe MT, Stansfeld PJ, Johnston AR, Yuan H, Jacob AL, Snyder JP, Traynelis SF, Wyllie DJ (May 2005). "Structural features of the glutamate binding site in recombinant NR1/NR2A N-methyl-D-aspartate receptors determined by site-directed mutagenesis and molecular modeling". *Mol. Pharmacol.* **67** (5): 1470–84.
- ⁴⁷ Huggins DJ, Grant GH (January 2005). "The function of the amino terminal domain in NMDA receptor modulation". *J. Mol. Graph. Model.* **23** (4): 381–8.
- ⁴⁸ Eby GA, Eby KL (2006). "Rapid recovery from major depression using magnesium

treatment". *Medical hypotheses* **67** (2): 362–70

⁴⁹ Kvarnström A, Karlsten R, Quiding H, Emanuelsson BM, Gordh T. "The effectiveness of intravenous ketamine and lidocaine on peripheral neuropathic pain". *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 868-877

⁵⁰ Bortz, Döring: Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler, 3. Auflage

⁵¹ Pender J. "Dissociative anesthesia". *JAMA*. 1971 Feb. 15; 215 (7): 1126-30

⁵² Fukui S. "Clinical application of amantadine, an NMDA antagonist, for neuropathic pain". *J Anesth*. 2001; 15(3): 179-81

⁵³ Wong BY et al. "Dextrophan and dextromethorphan, common antitussives, are antiepileptic and antagonize N-methyl-D-aspartate in brain slices". *Neurosci. Lett*. 1988; 85(2): 261-6

⁵⁴ Chawla PS, Kochar MS. What's new in clinical pharmacology and therapeutics. *WMJ*. 2006 May; 105(3):24-9

⁵⁵ Grasshoff C. Anaesthetic drugs: linking molecular actions to clinical effects. *Curr Pharm Des*. 2006; 12(28): 3665-79

⁵⁶ <http://www.consort-statement.org/> Stand 22.6.2010

⁵⁷ Bergeron et al. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool . *Intensive Care Med* 2001; 27: 859-864

⁵⁸ Plaschke et al. Comparison of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) with the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for delirium in critical care patients gives high agreement rate(s). *Intensive Care Med* 2008; 34: 431-436

⁵⁹ Pavlin, D.J., et al., Pain as a factor complicating recovery and discharge after ambulatory surgery. *Anesth Analg*, 2002. 95(3): p. 627-34,

⁶⁰ Apfelbaum, J.L., et al., *Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged*. *Anesth Analg*, 2003. **97**(2): p. 534-40,

⁶¹ Kehlet, H., T.S. Jensen, and C.J. Woolf, Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*, 2006. 367(9522): p. 1618-25.

Weiterführende Literatur

- a. Zakine J, Samarcq D, Lorne E, Moubarak M, Montravers P, Beloucif S, Dupont H. Postoperative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Anesth Analg*. 2008 Jun;106(6):1856-61.
- b. Aydin ON, Ugur B, Ozgun S, Eyigor H, Copcu O. Pain prevention with intraoperative ketamine in outpatient children undergoing tonsillectomy or tonsillectomy and adenotomy. *J. of Clinical Anesthesia*. 19(2):115-9, 2007 Mar.
- c. Adriaenssens G, Vermeyen KM. Postoperative analgesia with i.v. patient-controlled morphine: effect of adding ketamine. *Br J Anaesth*. 1999 Sep;83(3):393-6
- d. Sprenger T, Valet M, Woltmann R, Zimmer C. Imaging pain modulation by subanesthetic S-(+)-ketamine. *Anesth Analg*. 2006 Sep;103(3):729-37.
- e. Pöyhiä R, Vainio A. Topically administered ketamine reduces capsaicin-evoked mechanical hyperalgesia. *Clin J Pain*. 2006 Jan;22(1)
- f. Joris J, Kaba A, Lamy M. Transition between anesthesia and post-operative analgesia: relevance of intra-operative administration of analgesics. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2001; 52(3):271-9.
- g. Schmid, R.L., Sandler, A.N. and Katz, J., 1999. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 82, pp. 111–125.
-

Curriculum vitae

Anna Natmessnig

Adresse:
Feldgasse 3
2444 Seibersdorf
NÖ

E-Mail: anna_nat@hotmail.com
Tel: 0043.2255.6415

Persönliche Daten:

Geburtstag: 18.3.1986
Geburtsort: Wien
Staatsbürgerschaft: Österr.

Ausbildung:

seit 09/2004	Medizinstudium an der Medizinischen Universität Graz
1996-2004	Don Bosco Gymnasium der Salesianer in Unterwaltersdorf
1992-1996	Volksschule Seibersdorf-Deutsch Brodersdorf

Famulaturen:

Februar 2005: KH Wr. Neustadt – Abteilung für Pathologie
Februar 2006 :KH der Barmherzigen Brüder in Eisenstadt - Abteilung für Chirurgie

Juli 2006: KH der Barmherzigen Brüder Eisenstadt – Abteilung für HNO
August 2006: KH der Barmherzigen Brüder Eisenstadt – Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe

Februar 2008 :KH der Barmherzigen Brüder Eisenstadt – Abteilung für Innere Medizin

August 2008: Tu Du Hospital, HCMC, Vietnam – Abteilung für gynäkologische Laparoskopie

Februar 2010: KH der Barmherzigen Brüder Eisenstadt – Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe

Ehrenamtliche Tätigkeiten:

Rot-Kreuz Praktikantin im Notarztsystem Graz (NEF Graz Ost) seit Dezember 2008