

Diplomarbeit

**Der Einsatz von Ketamin in der Behandlung
chronischer Schmerzen**

eingereicht von

Daniel Pfingst

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Klinische Abteilung für Spezielle Anästhesiologie, Schmerz- und
Intensivmedizin**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz. Dr.med.univ.et scient. med.
Helmar Bornemann-Cimenti, MSc**

und

Dr.in med.univ. Kordulla Lang-Ilievich, MSc

Graz, 10.09.2019

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 10.09.2019

Daniel Pfingst eh

Danksagungen

Die Erstellung dieser Diplomarbeit wäre ohne die fachliche und persönliche Unterstützung einiger Menschen nicht möglich gewesen, weshalb ich Ihnen an dieser Stelle meinen Dank aussprechen möchte. Zunächst einmal möchte ich mich bei meinen Betreuern Dr. Helmar Bornemann-Cimenti und Dr. Kordula Lang-Ilievich bedanken, da Sie nicht nur geduldig mit mir waren, sondern mir auch mit Rat und Tat zur Seite standen.

Auch bei meinen Freunden und Studienkollegen möchte ich mich an dieser Stelle für die vergangenen Jahre bedanken, in denen wir vieles sehen, lernen und erleben durften. Für das Korrekturlesen möchte ich mich bei Kerstin Draxler, Andrew Kelly, Aurelia Kleber und Ivana Turek bedanken.

Abschließend gebührt meiner Familie meine tiefe Dankbarkeit, da durch Ihre uneingeschränkte Unterstützung dieses Studium erst ermöglicht wurde.

Zusammenfassung

Die Prävalenz für das Auftreten chronischer Schmerzen liegt in der Bevölkerung zwischen 11 und 19%. Die Pathophysiologie chronischer Schmerzen wurde auch nach Jahrzehnten klinischer Forschung noch nicht vollständig geklärt, weshalb es nicht verwunderlich ist, dass auch die Wahl der richtigen Schmerztherapie ein mitunter schwieriges Unterfangen darstellen kann. Wo First und Second Line Analgetika nicht den gewünschten Effekt erbringen, könnte subanästhetisch dosiertes Ketamin, einem Anästhetikum mit einer einzigartigen Wirkweise, Linderung verschaffen.

Im Rahmen einer systematischen Literaturübersicht wurde deshalb der Frage nachgegangen, welchen Stellenwert Ketamin in der Behandlung chronischer Schmerzen einnimmt. Um eine möglichst hohe Aussagekraft zu erzielen, diente die Online-Datenbank PubMed als Quelle für potenzielle Veröffentlichungen. Von 3338 detektierten Arbeiten erfüllten 3316 nicht die geforderten Kriterien und wurden ausgeschlossen. Die 22 verbliebenen Veröffentlichungen bilden als Ergebnis der Literatursuche die signifikante Grundlage dieser Arbeit.

Bei dem Großteil der Veröffentlichungen bewirkte Ketamin eine signifikante Schmerzreduktion. Je nach Aufbau und Fragestellung wurden bei einigen Studien auch ein analgetischer Effekt über den Behandlungszeitraum hinaus dokumentiert. Nebenwirkungen im subanästhetischen Bereich wurden häufig beschrieben, waren aber mild in der Ausprägung.

Aufgrund der Heterogenität der Studien im Aufbau, haben sich bisher noch keine konkreten Richtlinien zur Behandlung chronischer Schmerzen mit Ketamin etabliert und Aussagen darüber, wann Ketamin, bei welchem chronischem Schmerzsyndrom, eine wie gute Wirksamkeit zeigt, fallen aufgrund der limitierten Anzahl geeigneter Studien schwer. Deshalb stellt Ketamin zwar grundsätzlich eine Behandlungsoption dar und könnte in speziellen Einzelfällen auch zum Einsatz kommen. Aufgrund der vagen Studienlage und der uneinheitlichen Studienplanung spielt es in der Behandlung chronischer Schmerzen aber vorerst nur eine untergeordnete Rolle.

Abstract

Chronic pain prevalence of the general population lies between 11 and 19%. The pathophysiology of chronic pain is not fully understood, even after decades of clinical research. Therefore it is not surprising that choosing the right pain therapy is still a tricky endeavour. If the first and second line analgesics are unable to provide the necessary effect, alternatives such as subanaesthetic dosed ketamine, an analgesic with a unique mode of action, could be able to deliver relief.

In this systematic review the significance of ketamine in the treatment of chronic pain was investigated. PubMed database was used as a source for potential studies to achieve as high validity as possible. Of 3338 detected studies 3316 did not meet the required criteria and were excluded. The remaining 22 studies form the foundation of this thesis as a result of the literature search.

In a vast majority of the studies, ketamine induced a significant pain reduction. Depending on the structure and issue of the studies, some documented an analgesic effect that was significant even though taken beyond the treatment duration. Side effects in the subanaesthetic range were commonly described but lenient in manifestation.

Based on the heterogeneity setup of the studies, no specific guidelines for the treatment of chronic pain with ketamine have been established yet. A clear statement for the efficacy of ketamine is challenging due to the limited number of studies. This review concludes that ketamine is in general a treatment option and could be used in specific cases, but due to the scarce studies and inconsistent study setup ketamine plays for now a minor role in the treatment of chronic pain.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Abkürzungen	vi
1 Einleitung	1
1.1 Schmerz	1
1.1.1 Definition von Schmerz.....	1
1.1.2 Physiologie von Schmerz	1
1.1.3 Klinische Einteilung von Schmerz	7
1.1.4 Erfassung der Schmerzstärke.....	11
1.2 Ketamin.....	12
1.2.1 Wirkmechanismen	12
1.2.2 Strukturformen	13
1.2.3 Applikationsmöglichkeiten und Bioverfügbarkeit	14
1.2.4 Metabolisierung	14
1.2.5 Nebenwirkungsprofil	14
1.2.6 Ketamin zur Behandlung chronischer Schmerzen.....	15
2 Methoden.....	16
2.1 Inklusions-/Exklusionskriterien:	16
2.2 Suchstrategie:.....	17
3 Ergebnisse.....	18
4 Diskussion	23
4.1 Die Applikationsart.....	23
4.2 Die Dosis.....	26
4.3 Die Indikation	27
4.4 Das Studiendesign und der Wandel durch neue Erkenntnisse.....	30
5 Conclusio.....	32
6 Literaturverzeichnis.....	33

Abkürzungen

ac.pa	- acute pain
BTP	- breakthrough pain
ch.pa	- chronic pain
ch.	- chronic
CPM	- Conditioned Pain Modulation
CRPS	- complex regional pain syndrome
db	- double blind
FIQ	- Fibromyalgia Impact Questionnaire
K	- Ketamine
Lid	- Lidocain
MPQ	- McGill pain questionnaire
M	- Morphin
neu.pa	- neuropathic pain
NMDA	- N-methyl-D-aspartate
NRS	- nummeric rating scale
op.th.	- opioid therapy
pa.	- pain
pat	- patients
PK/PD	- Pharmacokinetic-pharmacodynamic
PL	- Placebo
R	- randomized
rac.	- racemic
S	- Saline
sess.	- session
VAS	- visual analog scale
VRS	- verbal rating scale
WAD	- Whiplash associated disorder

1 Einleitung

1.1 Schmerz

1.1.1 Definition von Schmerz

Die International Association for the Study of Pain (IASP) definiert Schmerz als ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis (1), welches auch mit einer Entzündung oder Gewebeschädigung in Verbindung gebracht werden kann (2). Häufig wird das Gefühl „Schmerz“ mit der Wahrnehmung einer Irritation assoziiert, was aber nicht immer zutreffend sein muss (3). Diese individuelle, unangenehme Erfahrung wird durch ein komplexes Geflecht aus sensorischen, pathophysiologischen, affektiven, soziokulturellen, behavioristischen und kognitiven Aspekten abgebildet (1) und wird oft mit bildlichen Worten wie bohrend, brennend, pochend und stechend charakterisiert, die alle einzigartige Qualitäten beschreiben (4, 5).

1.1.2 Physiologie von Schmerz

1.1.2.1 Nozizeption

Akut erfüllt Schmerz im Körper eine protektive Aufgabe (3). Bei der Schmerzwahrnehmung oder Nozizeption (leitet sich vom lateinischen Wort nocere [schaden] und capere [erfassen] ab) wird eine mögliche Gewebeschädigung in Form von Signalen weitergeleitet. Der Transport dieser nozizeptiven Information erfolgt über primär afferente Neurone, deren Endigungen als Nozizeptor bezeichnet werden. Nozizeptoren sind spezialisierte, weit verzweigte (4), freie Nervenendigungen, die in der Haut, den Muskeln, den Gelenken (6), den Gefäßen, den meisten inneren Organen (4), und nahezu in fast allen Geweben des Körpers zu finden sind (3).

Wenn es durch einen Stimulus zur Aktivierung eines Ionenkanals am Nozizeptor kommt, bewirkt der Kationeneinstrom eine Depolarisation, wodurch es zur Bildung eines Rezeptorpotentials kommt. Übersteigt dieses Rezeptorpotential nun einen bestimmten Schwellenwert, werden spannungsabhängige Natriumkanäle geöffnet und ein Aktionspotential kann generiert und der Schmerzreiz zum Rückenmark übertragen werden (7).

Ein schädlicher Stimulus bewirkt aber auch die Freisetzung chemischer Mediatoren. Diese Freisetzung kann vom Nozizeptor selbst oder als Folge einer Gewebeschädigung erfolgen. Sie initiieren nicht nur die Nozizeption, sondern vermitteln auch eine Hyperalgesie und die Initialisierung inflammatorischer Prozesse, wie ein erhöhter lokaler Blutfluss, vaskuläre Permeabilität sowie die Aktivierung und Migration von Blutzellen (3). Ein Beispiel dafür ist das extrazellulär häufig vorkommende Kininogen, dessen aktive Form Bradykinin in der Lage ist die ionische Leitfähigkeit von Nozizeptoren zu modulieren und so ihre Aktivierung zu erleichtern. Auch Histamin bindet an bestimmte Oberflächenrezeptoren der Nozizeptoren und führt zur Depolarisation. Zusätzlich bindet Histamin an Gefäße und bewirkt eine Vasodilatation, wodurch es zu Rötung und Schwellung im Bereich der Gewebeschädigung kommt (4).

Mechanische Stimulation, Temperaturveränderung, Sauerstoffentzug oder auch chemische Noxen, können zu einer Aktivierung von Ionenkanälen in der Nozizeptor Membran führen (4). Auf welche Stimuli eine freie Nervenendigung reagiert ist abhängig von der Rezeptorart in der Membran. So reagieren Vanilloid-Rezeptoren beispielsweise auf Hitze, Acidität und auf Capsaicin (6). Manche Nozizeptoren reagieren auf verschiedene Stimuli, sind also polymodal (7), andere wiederum sprechen spezifisch auf nur einen Stimulus an (4). Auf diese Weise wird die nozizeptive Information über die freien Nervenendigungen vom peripheren Gewebe bis hin zum Hinterhorn des Rückenmarks transportiert (6), wo sich die Zellkörper aller primär afferenten Neurone befinden, eben auch die der Nozizeption (3).

Die Nervenfasern unterscheiden sich in Aufbau und Funktion. Für die Schmerzweiterleitung sind hauptsächlich A δ Fasern und C Fasern zuständig. A δ Fasern verfügen über eine dünne Schicht Myelin und übertragen Signale mit einer Geschwindigkeit von 4 bis 30 m/sec. C Fasern hingegen sind unmyelinisiert und haben eine Übertragungsgeschwindigkeit von 2,5 m/sec (6). Während A δ Fasern einen stechenden Schmerz bewirken, verursachen die C Fasern einen langwierigen und eher dumpfen Schmerz (4). In der Peripherie finden sich häufiger C Fasern als A δ Fasern. In Gelenken wiederum sind A δ Fasern häufiger (6). Neben den A δ und C Fasern gibt es beispielsweise auch A β Fasern, die zu einem kleinen Teil nozizeptive Funktionen übernehmen. Im Hinterhorn des Rückenmarks erfolgt eine Umschaltung auf das sekundäre Neuron oder auf ein Interneuron. Dabei kommt es durch unterschiedliche Konstellationen von inhibitorischen oder exzitatorischen Signalen zu einer Modulation des Stimulus (3). Über den Tractus spinothalamicus (4) wird das Signal weitergeleitet zum Hirnstamm und dem cerebralem Cortex, wo die Signale ausgewertet und als Schmerz interpretiert werden (8).

Schmerz entsteht auf unterschiedliche Art und Weise. Neben der akuten Antwort auf einen Stimulus, wie Hitze oder eine Gewebeschädigung, existieren zudem langfristige Reaktionen, welche auch bestehen können, wenn die initiale Schädigung schon wieder verheilt ist (8). Dies kann auch durch die Nozizeption vermittelt werden. Durch wiederholte schädliche Stimuli, die zur Aktivierung des nozizeptiven Systems führen, verschiebt sich der für die Aktivierung notwendige Grenzbereich. Als Folge kommt es zu einer Amplifizierung, bei der auch Reize, die vorher eine weit geringere Reaktion hervorgerufen hätten, eine Aktivierung herbeiführen. Dieser Mechanismus wird als zentrale Sensibilisierung bezeichnet und dient dem Schutz von bereits geschädigtem Gewebe. In der Abwesenheit einer andauernden Gewebeschädigung kehrt dieser Zustand normalerweise wieder auf den ursprünglichen Zustand zurück. Mittlerweile wurden viele verschiedene Formen der funktionalen, chemischen und strukturellen Plastizität entdeckt, die zur Sensibilisierung des nozizeptiven Systems führen können, wie übermäßige Aktivierung, Inflammation und neuronale Verletzungen (9).

Ein Beispiel der zentralen Sensibilisierung ist die Aktivierung und Modulation des NMDA Rezeptors im Hinterhorn des Rückenmarks. Als Folge kommt es, durch post-translationale Veränderungen der Rezeptormembran und Veränderungen der Transkription, zu Allodynie und Hyperalgesie, auch wenn die initiale Ursache nicht mehr besteht. Der NMDA Rezeptor besitzt spannungsabhängige Mg^{2+} -Kanäle, welche allerdings normalerweise blockiert werden und eine Depolarisation verhindern. Ein temporärer Schmerzreiz wird über die Ausschüttung von Glutamat vom Nozizeptor und über die Weiterleitung der afferenten Neurone über AMPA und Kainate Rezeptoren übertragen. Wenn es im Zuge einer Verletzung oder Inflammation nun allerdings gehäuft zur Glutamat Ausschüttung kommt, verschiebt sich das Gleichgewicht. Wird eine kritische Reizschwelle erreicht kommt es zur Auflösung der Mg^{2+} Blockade am NMDA Rezeptor, was zu einer konsequenten Schmerzamplifizierung führt (10).

1.1.2.2 Modulation

Schmerz stellt sicher, dass ein Organismus notwendige Maßnahmen ergreift, um geschädigtes Gewebe ruhig zu stellen und zu schützen, um die Heilung zu ermöglichen. Unter bestimmten Voraussetzungen ist es allerdings auch notwendig die Schmerzantwort zu modulieren. Ein Beispiel dafür wäre eine Unterdrückung von Schmerz, um die Flucht in einer gefährlichen Situation zu ermöglichen (3). Die von Ronald Melzack und Patrick Wall in den 60-er Jahren postulierte Gate-Control-Theorie ist eine der ersten Veröffentlichungen über die Mechanismen der Schmerzmodulation. Die Theorie beschreibt, wie die synaptische Transmission nozizeptiver Informationen zwischen dem primären und dem sekundären Neuron moduliert werden kann. Interneurone der Substantia gelatinosa sind in der Lage die Weiterleitung eines nozizeptiven Stimulus zu modulieren (3, 11). Diese Interneurone haben Verknüpfungen zu Neuronen, die primär nicht nozizeptive Funktionen übernehmen. Dadurch kann eine aktivierte Schmerzfasern durch eine nicht nozizeptive Wahrnehmung in seiner Aktivität inhibiert werden. Das Reiben einer wunden Hautstelle, um den Schmerz zu unterdrücken wäre ein praktisches Beispiel (3).

Die absteigende Schmerzmodulation zeigt wie durch Regionen des Mittelhirns und der Medulla, sowohl auf- als auch absteigend, eine Kontrolle auf die Nozizeption ausgeübt werden kann (12). Das periaquäduktale Grau, eine neuroneneiche Region des Mittelhirns, erhält Informationen aus höheren Hirnregionen und ist in der Lage eine starke Analgesie zu erzeugen (4, 12).

Die rostrale ventromediale Medulla wiederum ist in der Lage, sowohl nozizeptive Informationen zu inhibieren als auch zu fördern. Somit bilden diese Strukturen Schaltstellen zur Kontrolle von absteigender Schmerzmodulierung, durch die sowohl Kortikale als auch subkortikale Regionen die Nozizeption beeinflussen können. Eine Dysregulation der absteigenden Schmerzmodulation könnte mitverantwortlich für die Entstehung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen sein (12).

Ebenso dienen Neuromodulatoren der Schmerzmodulation und ihre Freisetzung kann eine inhibierende Wirkung auf die Schmerzantwort haben. Ein Beispiel dafür stellen endogene Opioide dar. Sie binden an G-Protein gekoppelte Rezeptoren und verringern deren Erregbarkeit, durch die Inhibierung spannungsabhängiger Natriumkanäle und durch gleichzeitige Aktivierung von Kalium- und Calciumkanälen (3), was die Weiterleitung eines Reizes verhindert und so zu einer Analgesie führt.

1.1.2.3 Perzeption

Bei einem schmerzhaften Reiz wird sensorisch erfasst, wo er auftritt und in welcher Intensität. Emotional erfolgt anschließend eine Bewertung, wie unangenehm diese Erfahrung für das Individuum ist, und kognitiv erfolgt eine Interpretation, anhand früherer Erfahrungen, wie dieser Schmerz einzuordnen ist und welche Empfindungen er auslöst (13).

Mittels bildgebender Verfahren ist es möglich jene Regionen des Gehirns zu identifizieren, die durch einen schädlichen Stimulus aktiviert werden. Dazu gehören primärer und sekundärer somatosensorische Kortex, Gyrus cinguli pars anterior, Präfrontalkortex, Insula, Amygdala, Thalamus, Cerebellum, der ventrale Anteil des Tegmentum und der Nucleus Accumbens (12).

Für die Verarbeitung des sensorischen Schmerzanteils, also Schmerzqualität, Lage und Dauer, scheint der primäre und sekundäre somatosensorische Kortex, sowie die Insula zuständig zu sein. Das limbische System, also Gyrus cinguli pars anterior, Amygdala, der ventrale Anteil des Tegmentum und der Nucleus Accumbens, scheinen für die Beurteilung von Emotion und Beweggrund einer Reaktion zu sein und außerdem beteiligt an der Beurteilung von Affektion und Zusammenhang eines Schmerzreizes (12).

Die Verwendung bildgebender Verfahren hat es ermöglicht nachzuweisen, wie stark sich die Aktivität von afferenten und efferenten Schmerzbahnen verändert, wenn Faktoren wie die Aufmerksamkeit, positive oder negative Emotionen oder auch Faktoren, die in keinem Bezug zu einem Schmerzreiz stehen, verändert werden. Bei Patient/innen mit chronischen Schmerzen konnten Veränderungen in jenen Hirnregionen nachgewiesen werden, die an der kognitiven und emotionalen Modulation von Schmerz beteiligt sind. Dies deutet auf einen Zusammenhang chronischer Schmerzen mit psychischer Belastung hin (13).

Was passiert, wenn die sensorische Erfassung gestört ist, zeigt eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, bei denen den Erkrankten das Konzept „Schmerz“ völlig unbekannt ist. Ein Vertreter dieser Gruppe ist die kongenitale Schmerzinsensibilität. Betroffene sind nicht in der Lage Schmerz zu empfinden. Auch wenn sonst kein sensorisches Defizit besteht, werden Schädigungen des eigenen Körpers von Betroffenen nicht wahrgenommen. Die Ursache für diese Erkrankung sind Mutationen, die zu einem Versagen des sensorischen Apparates führen, der für die Wahrnehmung eines Schmerzreizes zuständig ist. Aus Pakistan sind Fälle bekannt bei denen es durch eine Mutation im Gen SCN9A zu einer fehlerhaften Expression eines Natriumkanals kommt, der für die Bildung des Aktionspotentials notwendig ist. Durch einen fehlerhaften Baustein kommt es zum Zusammenbruch der Reizweiterleitung. Bei Betroffenen resultiert dies in einer völligen Unempfindlichkeit gegenüber Schmerz. Als Folge kommt es zu Verletzungen, Deformationen, Degenerationen und Infektionen, die die Lebenswahrscheinlichkeit deutlich verkürzen, weshalb Betroffene häufig jung sterben (4, 14).

1.1.3 Klinische Einteilung von Schmerz

1.1.3.1 Nozizeptiver vs. neuropathischer Schmerz

Die akute Aktivierung des nozizeptiven Systems durch einen schädigenden Stimulus dient als protektiver Mechanismus, der helfen soll, Schädigungen zu minimieren. Einerseits erfolgt ein reflexartiger Rückzug von der Quelle des schädlichen Stimulus und andererseits treten durch diese unangenehme Erfahrung komplexe Verhaltensstrategien in Kraft, die solche Kontakte in Zukunft Vermeiden sollen (9). Nozizeptiver Schmerz kann auch in chronischer Form, aufgrund einer Erkrankung oder Schädigung von Gewebe auftreten, wie beispielsweise bei einer Osteoarthritis (15).

Neuropathischer Schmerz hingegen entsteht als direkte Konsequenz einer Läsion oder Erkrankung, die das somatosensorische Systems beeinflussen (16). Diverse Schädigungen können im peripheren oder zentralen Nervensystem zur Entstehung von neuropathischem Schmerz führen. Patient/innen leiden typischerweise an paradoxen, sensorischen Wahrnehmungen mit Schmerz als dominierendes Symptom und einer veränderten Empfindlichkeit im betroffenen Bereich (15). Die Prävalenz von neuropathischen Schmerzen liegt bei etwa 7-10% in der Bevölkerung (7). Klinisch wird neuropathischer Schmerz als spontan beginnend oder einschließend charakterisiert. Häufig wird eine verstärkte Schmerzantwort beschrieben, die durch schädigende oder nichtschädigende Stimuli hervorgerufen werden kann (15), ähnlich wie im Rahmen einer Allodynie oder Hyperalgesie. In der Vorgeschichte finden sich meist Verletzungen und Erkrankungen des Nervensystems; dazu gehören Schlaganfälle, Nerven-traumata und auch die diabetische Neuropathie (15, 16).

1.1.3.2 Akuter vs. chronischer Schmerz

Schmerz ist subjektiv. Jeder lernt den Gebrauch dieses Begriffes anhand seiner eigenen Erfahrungen. Deshalb ist es schwierig eine eindeutige Grenze zwischen Normalität und Erkrankung festzulegen. Viele Menschen haben chronische Symptome, die ein bestimmtes Level nicht überschreiten, sodass die Funktion insgesamt nicht eingeschränkt wird. Der Übergang von „normal“ zu einer Erkrankung ist eine quantitative Abweichung (13), die sich, wie zuvor schon erwähnt, aus einem komplexen Geflecht aus sensorischen, pathophysiologischen, affektiven, soziokulturellen, behavioristischen und kognitiven Aspekten gebildet wird (1).

Akuter Schmerz tritt bei einer Schädigung von Gewebe auf. Er kann sich aus phasischen und tonischen Komponenten zusammensetzen. Die phasische Komponente tritt direkt bei einer Schädigung auf, besitzt eine kurze Dauer, eine hohe Intensität und geht mit einer reflexartigen Reaktion auf den schädlichen Reiz einher. Die tonische Komponente kann Stunden bis Tage andauern (3).

Als chronisch wird ein Schmerz anerkannt, wenn er über die normale Heilungszeit hinaus besteht und ihm die akute Warnfunktion der physiologischen Nozizeption verloren geht. Normalerweise wird Schmerz dann als chronisch eingestuft, wenn er, je nach Definition, länger als 3 bis 6 Monate lang bestehen bleibt (17).

Chronischer Schmerz kann dauerhaft präsent oder wiederkehrend sein. Die Einstufung des Schweregrads erfolgt anhand von Schmerzintensität, Leidensdruck und funktioneller Einschränkung (17). Viele chronischen Schmerzsyndrome besitzen eine neuropathische Komponente (3). Chronisch regionale Schmerzsymptome haben in der Bevölkerung eine Prävalenz von etwa 11-19% (7)

Eine einzelne Ursache für die Entwicklung von chronischem Schmerz lässt sich meist nicht identifizieren, allerdings gibt es viele Faktoren, die die Entwicklung chronischer Schmerzen begünstigen können. Dazu zählt man unter anderem vorherige chronische Schmerzen jeglicher Art, eine hohe Anzahl früherer Operationen, präoperativer Schmerz im Operationsgebiet, ein hoher Body Mass Index, Raucher in der Vergangenheit, Alter, genetische Prädispositionen, eine

Neigung zu Verletzungen in der Vergangenheit, sowie psychosoziale Faktoren wie die persönliche Einstellung zu Schmerzen und frühere Erfahrungen, den kulturellen Hintergrund, den ökonomischen Status, das soziale Umfeld, Neigungen zum Katastrophisieren oder zur Somatisierung, Schlafgewohnheiten, Ängstlichkeit und Depressionen (12).

Deshalb kommt es bei Patient/innen mit chronischen Schmerzen häufig zu Überschneidungen mit anderen somatischen Symptomatiken wie Erschöpfung, Schlaf, der keine Erholung bringt, und Stimmungsschwankungen. Ein breites Spektrum an Symptomen führt zu einer Vielzahl an Untersuchungen und verschiedenen Medikamenten, die zur Behandlung der gestellten Diagnosen eingenommen werden sollen, was wiederum die Wahrscheinlichkeit für Interaktionen und unerwünschte Nebenwirkungen erhöht (13).

Als primär chronisch wird ein Schmerz dann eingestuft, wenn er durch keine andere chronische Schmerzform besser beschrieben werden kann. Er ist eine neue phänomenologische Definition, die für Arten chronischer Schmerzen reserviert ist, deren Ätiologie noch unbekannt ist. Dabei sind eine oder mehrere anatomische Regionen betroffen und der Schmerz geht mit einer signifikanten emotionalen Belastung oder funktionellen Einschränkung einher (17).

Chronischer Tumorschmerz wird in erster Linie von einem Primärtumor oder Metastasen verursacht. Aber auch medizinische Behandlungen wie chirurgische Eingriffe, Radiotherapie und Chemotherapie können seine Entstehung begünstigen (17).

Chronische postoperative und posttraumatische Schmerzen, sind das Resultat einer Operation oder Verletzung, die über die Heilung hinaus bestehen bleiben. Um dieser Definition zu entsprechen müssen aber Schmerzen durch Infektionen, bösartige Wucherungen und auch vorbestehende Schmerzsyndrome ausgeschlossen werden (17).

Neuropathischer Schmerz entsteht wie schon angeführt durch Läsionen oder krankhafte Veränderungen des somatosensorischen Nervensystems. Zur Identifizierung des neuropathischen Schmerzes ist der Nachweis einer Läsion oder Erkrankung mittels bildgebender Verfahren, neurophysiologischer Untersuchungen, Labortests oder einer Biopsie notwendig. Zusätzlich wird auf eine positive oder negative sensorische Symptomatik geachtet, die kompatibel mit dem Innervationsgebiet der geschädigten nervösen Struktur sein muss. In der Vorgeschichte finden sich meist Verletzungen oder Erkrankungen des Nervensystems; dazu gehören Schlaganfälle, Nervenstraumata oder eine diabetische Neuropathie (16, 17).

Als Chronischer Kopfschmerz oder orofacialer Schmerz lassen sich nur Schmerzen werten, die mindestens 3 Monate lang bestehen und an mindestens 50% der Tage auftreten. Der Kopfschmerz selbst lässt sich weiter in idiopathisch, symptomatisch und orofacial unterteilen. Allerdings kann sich auch ein idiopathischer Kopfschmerz als lokalisierter orofacialer Schmerz darstellen (17).

Chronisch viszeraler Schmerz geht von den internen Organen aus. Er wird normalerweise im somatischen Gewebe der Haut, Unterhaut und Muskulatur in jenen Regionen wahrgenommen, die die gleiche sensorische Innervation besitzen, wie das Organ, von dem die Symptomatik ausgeht. Häufig tritt eine Hyperalgesie auf und die Schmerzintensität muss nicht in Relation zum Ausmaß einer internen Schädigung stehen (17).

Chronisch muskuloskelettaler Schmerz tritt als Teil einer Erkrankung auftritt, die im direkten Zusammenhang mit den Knochen, Gelenken, Muskeln oder Weichgeweben steht. Beispiele dafür können eine persistierende Inflammation, eine autoimmune oder metabolische Ätiologie und strukturelle Veränderungen von Knochen, Muskeln und Gelenken sein (17).

1.1.4 Erfassung der Schmerzstärke

Wie zuvor beschrieben ist Schmerz eine individuelle Erfahrung. Das erschwert eine objektive Erfassung ungemein, da nur das subjektive Schmerzerleben von Patient/innen dokumentiert werden kann und eine messbare Größe fehlt (3). Über die Zeit haben sich mehrere Ratingskalen zur Erfassung des Schmerzerlebens durchgesetzt.

- Die visuelle Analogskala (VAS) kann Werte von 0 bis 100 einnehmen, wobei 0 keine Schmerzen und 100 unerträgliche Schmerzen beschreibt.
- Die verbale Ratingskala (VRS) wird über verbale Abstufungen definiert. Die Beschreibung des Schmerzes reicht von „kein“, „mäßig“, „mittelstark“, „stark“, bis hin zu „stärkster vorstellbarer“ Schmerz.
- Die numerische Ratingskala (NRS) kann Werten von 0 bis 10 einnehmen, wobei 0 keine Schmerzen und 10 unerträgliche Schmerzen beschreibt (18).

Je nach Gebiet kann auch die Erfassung des subjektiven Schmerzerlebens erschwert sein. Patient/innen, denen das Vermögen fehlt, sich auszudrücken, können mittels solcher Skalen nicht bewertet werden.

Bei sehr jungen Kindern werden physiologische und behavioristische Indikatoren verwendet. Für ältere Kinder nutzt man Bilder mit unterschiedlichen Gesichtsausdrücken, aus denen sie wählen können(3). Bei der Verhaltensschmerzskala (behavioral pain scale) erfolgt die Beurteilung anhand des Gesichtsausdrucks, der Bewegungen der oberen Extremitäten und durch die Tolerierung der mechanischen Beatmung (6).

1.2 Ketamin

Wenn First Line und Second Line Schmerzmedikamente wie Opiode oder Antikonvulsiva keine befriedigende Analgesie bei Patient/innen mit chronischen Schmerzen bewirken können, sind eventuell Third Line Arzneistoffe wie Ketamin in der Lage Erleichterung zu verschaffen (19). Ketamin wurde im Jahr 1962 (20) als Alternative zu Phencyclidin entwickelt. Phencyclidin besitzt zwar eine analgetische Wirkung, verursacht zusätzlich häufig ein schweres Delirium. Sein Strukturanaloga Ketamin verfügt nur über ein Zehntel der Wirksamkeit des Phencyclidin, ist aber in der Lage rasch eine tiefgreifende Analgesie zu erzeugen, besitzt eine limitierte Wirkdauer und hat im Vergleich zu Phencyclidin ein geringeres Nebenwirkungsspektrum (21). Ketamin erzeugt eine dissoziative Anästhesie und besitzt dazu eine große therapeutische Breite, weshalb es zu den sichersten verfügbaren Anästhetika gezählt wird (21). Neben einem kataleptischen Zustand bewirkt Ketamin eine ausgeprägte Analgesie und Amnesie. Die Analgesie ist bei somatischem Schmerz größer als bei viszeralem Schmerz. Um die Nebenwirkungen von Ketamin, wie furchteinflößende Träume oder optische Halluzinationen, einzudämmen wird es häufig mit Benzodiazepinen kombiniert (22). Durch seinen einzigartigen Wirkmechanismus unterscheidet sich Ketamin von anderen Anästhetika (21). Die typischen Zeichen einer Narkose fehlen und je nach Verabreichungsgeschwindigkeit und der Kombination mit anderen Medikamenten bleiben auch die Schutzreflexe des oberen Respirationstrakts und der Muskeltonus der oberen Atemwege in Takt (22). Ketamin findet heute in der Anästhesie, Pädiatrie, Traumamedizin und Psychiatrie klinische Anwendung (21).

1.2.1 Wirkmechanismen

Während die meisten anderen Anästhetika ihre Wirkung über die Transmission von GABA erreichen, unterscheidet sich Ketamin durch seine Wirkung von Ihnen (21). Ketamin ist ein nichtkompetitiver N-methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptorantagonist, der die Neurotransmission von Glutamat, dem primären exzitatorischen Neurotransmitter im Zentralnervensystem reduziert, wodurch der analgetische Effekt hervorgerufen wird (23). Ketamin blockiert die exzitatorischen, postsynaptischen Potentiale und nutzt dafür mindestens zwei eigenständige

Mechanismen. Zum einen durch die Bindung an eine Stelle in der Kanalpore, um den Kanal zu blockieren, und zum anderen durch einen allosterischen Mechanismus, der die Kanalöffnungsfrequenz herabsetzt (21). Allerdings wirkt Ketamin, sowohl zentral als auch peripher, auch auf viele weitere Systeme ein (23). Ketamin ist in der Lage an viele Rezeptorsubtypen zu binden und diese zu beeinflussen. Dazu zählen die Opioidrezeptoren, der NMDA Rezeptor, der alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol proprionat Rezeptor, der Kainate Rezeptor und der gamma-amino Buttersäure Rezeptor. Zusätzlich inhibiert Ketamin die Serotonin- und Dopaminwiederaufnahme und inhibiert Spannungsabhängige Na⁺- und K⁺-Kanäle. Bei der Aufhebung der Opioidtoleranz durch Ketamin wird vermutet, dass es zu einer Interaktion des NMDA Rezeptors, des Stickstoffmonoxid Pathways und dem μ -Opioid Rezeptoren kommt. Aufgrund der Wirkung auf so viele verschiedene Rezeptortypen, wird Ketamin ein großes Potential zugeschrieben. Allerdings steigt auch die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen bei einem solchen Wirkungsspektrum an (19).

1.2.2 Strukturformen

Ketamin ist wie schon erwähnt ein Derivat des Phencyclidin. Es ist chemisch den Halluzinogenen ähnlich, wodurch sich auch die andersartige Wirkweise, im Vergleich zu anderen intravenösen Anästhetika, erklären lässt (22).

Es kommt als R- und S-Isomer vor. Das isolierte S-Ketamin zeigt eine höhere Affinität für den N-methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptor und erzeugt so eine drei Mal so starke analgetische Wirksamkeit wie das R-Isomer (21, 24). Auch intraoperativ wird S-Ketamin mit weniger Nebenwirkungen verknüpft. Unter anderem kommt es dabei zu weniger kardialer Stimulation, einer schnelleren Erholungsrate, weniger psychomimetische Nebenwirkungen und einer verringerten Inzidenz für die Entstehung eines Deliriums (21). Das R-Isomer hingegen scheint vielversprechend für die Behandlung von Depressionen zu sein, da es dort eine größere Wirksamkeit, mit gleichzeitig weniger Nebenwirkungen aufweist (21).

1.2.3 Applikationsmöglichkeiten und Bioverfügbarkeit

Es gibt viele verschiedene Möglichkeiten zur Administration von Ketamin, da es sowohl in Wasser als auch in Fett löslich ist. Die Methode der Wahl ist die intravenöse Applikation, da dort die Bioverfügbarkeit bei 100% liegt. Auch die intramuskuläre Applikation, welche in Notfallsituationen häufig zum Einsatz kommt, zeigt eine Bioverfügbarkeit von 93%. Bei der oralen und rektalen Applikation kommt es zu einer umfangreichen Metabolisierung im Rahmen des First-Pass Effekts. Dabei lassen sich zwar hohe Konzentrationen Norketamin im Blut nachweisen, aber dieser Metabolit besitzt eine geringere Wirksamkeit. Die Bioverfügbarkeit bei den intranasalen und subkutanen Applikationen schwankt, liegt aber meistens unter 50%. Auch Eine epidurale Applikation ist möglich, allerdings wurde in Tierversuchen, bei wiederholter Administration, ein toxischer Effekt auf das Zentralnervensystem beobachtet (25).

1.2.4 Metabolisierung

Aufgrund der guten Fettlöslichkeit von Ketamin und der begrenzten Bindungsfähigkeit an Proteine gelangt es schnell ins Gehirn. Ketamin hat eine Halbwertszeit im Organismus von etwa 10-15 Minuten. In der Leber erfolgt die Bildung verschiedener Metabolite über das Cytochrom P450 System. Einer dieser Metabolite ist Norketamin, welcher über noch etwa ein Drittel der analgetischen Wirksamkeit von Ketamin verfügt (21). Die Metabolite werden konjugiert und schlussendlich über Niere und Stuhl ausgeschieden. Dabei liegt die Eliminationshalbwertszeit etwa zwischen 2 ½ und 4 Stunden (22).

1.2.5 Nebenwirkungsprofil

Nebenwirkungen sind meist dosisabhängig und selbstlimitierend. Aufgrund der geringen Halbwertszeit von Ketamin klingen diese meist nach etwa 2 Stunden wieder ab. Ketamin wirkt sympathomimetisch – kann also zu Hypertonus, Tachykardie und Palpitationen führen. Des Weiteren kann es zur Hypersalivation, Hyperreflexie und teilweise zu einem erhöhten Muskeltonus führen. Vestibuläre Symptome wie Nausea, Emesis und Schwindel werden häufig beschrieben.

Da Ketamin den cerebralen Metabolismus steigert, kann es zu einer Erhöhung des intrakraniellen Drucks führen. Die psychoaktiven Fähigkeiten des Ketamins limitieren den Einsatz im klinischen Bereich. Selbst im subanästhetischen Bereich können noch dissoziative Nebenwirkungen auftreten. Änderung der Wahrnehmung im visuellen, auditiven und somatosensorischen Bereich und Symptome der Depersonalisierung und Derealisierung, sowie Spracharmut werden beschrieben. Die psychedelischen Effekte des Ketamins haben neben der klinischen Limitierung auch zu seiner Popularität als Modedroge geführt. Bei geringerer Dosierung dominiert der stimulierende Effekt und die Anwender erfahren eine milde Dissoziation mit Halluzinationen und der Verzerrung von Raum und Zeit. Höhere Dosierungen führen zu schwereren, Schizophrenie ähnlichen Symptomen mit Wahrnehmungen, die sich komplett von der Realität trennen(21).

1.2.6 Ketamin zur Behandlung chronischer Schmerzen

Die Behandlung von chronischem Schmerz bleibt eine Herausforderung, da seine vollständige Pathophysiologie (26) auch nach Jahrzehnten klinischer Forschung unklar bleibt. Neben vielen anderen Behandlungskonzepten wurde auch Ketamin zur Behandlung chronischer Schmerzen in Betracht gezogen. Seit 1989 sind eine Reihe von klinischen Studien über den Einsatz von Ketamin zur Behandlung chronischen Schmerzes veröffentlicht worden(26).

2 Methoden

Zur Erarbeitung, welchen Stellenwert Ketamin in der Behandlung erwachsener Patient/innen mit chronischem Schmerzen hat, wurde eine systematische Literaturübersicht erarbeitet. Die Online-Datenbank PubMed bildete die Grundlage für die hier erfassten Ergebnisse.

2.1 Inklusions-/Exklusionskriterien:

Um für diese Abhandlung eine Relevanz und Aussagekraft zu besitzen, wurden nur Veröffentlichungen inkludiert, die sich thematisch mit Ketamin und chronischem Schmerz auseinandersetzen. Als chronisch wurde Schmerz eingestuft, der länger als 3 Monate besteht. Jede Ketaminform, Applikationsart und Anwendungshäufigkeit wurde inkludiert, aber auch in den Ergebnissen dokumentiert. Nur Veröffentlichungen der englischen Sprache wurden berücksichtigt. Als Zielgruppe definiert wurden Erwachsene; Frauen und Männer. Ausgewählt wurden nur klinische Studien die prospektiv, randomisiert und wenn möglich auch doppel-blind sind. Als primärer Outcome wurde der Schmerzwert definiert und als sekundärer Outcome die Verwendung von zusätzlichen Analgetika. Exkludiert wurden die Veröffentlichungen, wenn sie vom Thema abwichen, im nicht klinischen Setting geplant, nicht randomisiert, in-vitro oder im Tiermodell durchgeführt wurden sowie Reviews und Meta-Analysen. Auch exkludiert wurden jene Veröffentlichungen, die im Rahmen der Volltextsuche nicht zugänglich waren.

2.2 Suchstrategie:

Um auf PubMed möglichst die Veröffentlichungen zu finden, die sich sowohl mit Ketamin als auch mit chronischem Schmerz auseinandersetzen, wurde eine Liste mit Suchbegriffen erstellt und die Datenbank im Anschluss daran durchsucht. Dafür wurden folgende Suchbegriffe verwendet: ketamine, ketalar, calipsol, ketanest, ketaset, calypsol, kalipsol, ci-581, allodyn, analg, arthralg, brachialg, causalg, cephalalg, cervicodyn, colic , eudyn, fibromyalg, headache, hyperalg, hypoalg, maldyn, migraine , neuralg, nocicept, odontalg, ophthalmodyn, vulvodyn, otalg, pain, radicul, toothache, orchidodyn, coccygodyn, CRPS, nuchalg, lumbalg, trial, study, random, placebo, control, RCT, Patient, clinic, human, adult, men, women.

Als nächstes folgte eine Auslese, der so gefundenen Literatur. Einerseits mussten Arbeiten, welche doppelt gelistet wurden, ausgeschlossen werden und andererseits musste eine Selektion erfolgen, damit Arbeiten mit wertvollen Informationen hervortreten können. Dafür wurde sich eines mehrstufigen Selektionsprozesses bedient. Mit Hilfe von Rayyan QCRI (27) wurde dieser Schritt vereinfacht. Im ersten Schritt erfolgt ein Titelscreening, bei dem alle gefundenen Veröffentlichungen anhand ihres Titels auf Exklusionskriterien hin begutachtet wurden. Veröffentlichungen, bei denen sich im Titel kein Exklusionsgrund finden ließ, wurden im zweiten Schritt mittels eines Abstract Screenings begutachtet. Auch hier wurden wieder jene Arbeiten selektiert, die keine Exklusionskriterien aufweisen. Im Abstract Screening wurde aber auch, wenn möglich, der thematische Bezug überprüft. Im dritten Schritt der Volltextsuche wurde der gesamte Artikel nach Inklusions- und Exklusionskriterien untersucht. Jene Veröffentlichungen, die nach diesem mehrstufigen Selektionsprozess noch übrigblieben, bilden die Grundlage für die Ergebnisse dieser Diplomarbeit.

3 Ergebnisse

Als Ergebnis der Literatursuche in der Online-Datenbank wurden 3338 Veröffentlichungen detektiert. Im Rahmen des Titelscreening wurden davon 3257 Arbeiten ausgeschlossen und die verbleibenden 81 Veröffentlichungen dem Abstract Screening unterzogen. Für die Volltextsuche qualifizierten sich insgesamt 34 Veröffentlichungen. Zwei Arbeiten waren als Volltext nicht zugänglich, was ihren Ausschluss zur Folge hatte. Insgesamt erfüllten 22 Veröffentlichungen die geforderten Kriterien und wurden in der folgenden Tabelle erfasst.

Author	Jad. Sc.	patients / issue/ period / Design	Assessment / Follow up	Performance	Nw. Ket.	Appl.	Pain level	additional analgesics	QST	Statement
I. Noppers 2011 (28)	5	N=24; fibromyalgia; R, DB, PL	FIQ weekly meas. of effect for 8w	30min Inf.: (1) 0.5 mg/kg S-ket. (2) 5mg midaz. (active PL.)	No diff. Betw. grps	i.v.	baseline FIQ scores 52±4 and 50±3 in (S)-K and midaz. groups. No effects observed in w1–8 following treatm.		-	No signif. Eff. From (S)-K on spontan. + experim. Pain param. in fibromyalgia pat. compared to an active placebo (Midaz.).
D.P. Maher 2017 (29)	5	N=62; ch.pa; p>3Mo.; R, DB, PL	QST	30min 50ml Inf.: (1) 18pat., no op.th. - 05mg/kg K; (2) 18pat., no op.th. - S; (3) 12pat., op.th. - 05mg/kg K; (4) 13pat., op.th. - S	no effects comp. with PL	i.v.	K Inf. no diff. in QST. But stat. diff. in the pre- to postinfusion change in average temporal summation response betw. grp3 and grp4 (-5.22 ± 9.96 vs 13.81 ± 19.55; P=.004)	grp3 oral M	+	Thermal QST phenotypes, specifically the changes in the average temporal summation response, afterK inf. are diff among subj. who use opioids compared with a PL but not in subj. who not use chr. opioid th.
U. Eichenberger 2008 (30)	4	N=20; Phantom Limbch.pa; NRS>3; R, DB, PL	VAS every 4h betw. two sess.	4 sess. (at least 48h apart); 1h Inf. 20ml: (1) 200IE calcit. (2) rac. K 0.4 mg/kg (only 10/20pat.) (3) 200IE of calcit. + 0.4 mg/kg K; (4) 0.9% S.	light vis. Halluc., hearing and posit. feeling impairment	i.v.	Kombi. red. pain intensity signific. pain intensity signific. lower comp. (K alone not tested...too many missing values).		-	K red. intensity of pain signif. Adding calcitonin does not confer addit. benefit.
V. Hüge 2010 (31)	4	N=16; neu.pa; R, DB (no PL)	QST before, during and after treatment	2x five sprays into each nostril: (1) (S)-K. 0.2 mg/kg; (2) (S)-K. 0.4 mg/kg.	Higher dosing elicited signif. more side eff.	intra-nasal	Pain scores decrease signif. in both grps with min. pain at 60 min after admin. (70 ± 10% and 61 ± 13% of initial pain)		+	Intranasal admin. of (S)-K rapidly induces adequate plasma conc. The time course of analgesia correlated with plasma conc.
Y.M. Amr 2011(32)	4	N=40; ch.pa sec. to spinal cord inj.; p>6Mo; R, DB, PL	VAS bef. and 7,15,30,45,60d post inj.	(1) 0.2 mg/kg K single bolus epid. Inj. + gabap. 300mg 3xd; (2) 0.9% S single bolus epid. Inj. + gabap. 300mg 3xd.	No detect. side eff. reported	epid.	VAS significantly lower in Group I at 7, 15, 30d after Inj. (P 0.02 < 0.0001, =0.0001 respectively).	premed. i.m. Midaz.	-	K epidurally seems to be a safe adjunct to gabap. in post spinal cord injury-related ch.pa. Analgesic efficacy was limited to 30d
M. Niesters 2013 (33)	4	N=10; CPM responses in ch.pa pts; R, DB, PL	NRS, eVAS, QST	3 sess. (at least 2w apart) 1h inf.: (1) 0.57mgkg ⁻¹ S(+)-K; (2) M bolus of 0.05mgkg ⁻¹ followed by 0.015 mgkg ⁻¹ h ⁻¹ ; (3) 0.9%S	Nausea (2); Emesis (2)	i.v.	Pain relief: K [NRS: 0.3(0.3)], followed by M [1.8(0.7)] and PL [3.2(0.7)]. Duration: K lasting >12h in 8/10 and >6h in rest.; M >6h in 8/10 and >6h in in rest		+	In ch.neu.pa. Pat. with similar QST abnormalities, treatment with PL, M, and K activated previously absent CPM responses, suggesting a role of engagement of descending pain inhibition in their analgesic efficacy.
M.J. Sigtermans 2009 (34)	4	N=60; CRPS-1; R, DB, PL	NRS (1w bef. 11w After)	4.2d inf.: (1) 22.2 ± 2.0 mg/h/70kg K (2) S.	naus. 63%vs 17%PL./ emes. 47% vs 10%PL./ psychom.eff. 93%vs17%PL.	i.v.	baseline NRS 7.20(1.16) K and 6.87(1.43) PL. lowest NRS at the End of w 1 (K 2.68±0.51; PL 5.45±0.48).	no strong opioids	-	signif. pain red. over a prolonged period of 10w. Lowest pain score at the End of w1: K 2.68 ± 0.51; PL 5.45 ± 0.48. no functional improvement.

Author	Jad. Sc.	patients / issue/ period / Design	Assessment / Follow up	Performance	Nw. Ket.	Appl.	Schmerzwert	zusätzlich Analgetika	QST	Statement
F.K. Rigo 2017 (35)	5	N=42; neu.pa; p>6Mo; R, DB (no PL) active controlled clinical trial	VAS over 3mo	3x per day over 3months: (1) 3mg methad. (2)30mg K (3) 3 mg methad. + 30mg K	Incid. of side eff. similar in the grps.	oral	methad., K, or methad. + K gradually and equally red. neurop. pain. No stat. Signif. diff.	supplem. analg. med.	-	All treatm. reduced neu.pa.; K and methad.+K red. the incid. of allodynia, burning and shooting pain. Also reduced incid. of some side effects (hallucin., vomiting, naus., dizzin., constip., and migr.),
D. Lemming 2007 (36)	5	N=20; p>1y; WAD; R, DB, PL	VAS 3x per session	4 sess. (at least 1w apart). Inf.: (1)REMI/KET (2)KET/P (3)REM/P (4)P/P. Target conc. 1 and 2 ng/ml Remif. and 100ng/ml K	KET/REMI relatively high number of subj. with other side-eff.	i.v.	combi. (KET/REMI) most effective in alleviating pain intensity comp. Other grps. (35% n=7 classif. as non-resp.)		-	K/REMI analgesic effect on habitual pain. Experim. pain was attenuated by both combi. containing the opioid, however, K seemed to enhance the effect of REMI on electrical pain thresholds when a low REMI target conc. used.
Y.M. Amr 2010 (37)	4	N=40; p>6m; ch.pa rel. to Spinal Cord Inj.; R, DB, PL	VAS 1w daily, weekly for 1mo after term.	1w daily Inf over 5h.: (1) 80mg K over +300mg gabap. 3x d; (2) S +300mg gabap. 3x d	3pat. short-lasting delusions	i.v.	(1) signif. pain score improve. over (2) at all meas. during and 2w after Inf. term.. No stat. diff. between grps at 3/4w (P = 0.54 and P = 0.25)		-	Multi-day low dose K inf. as adjuv. to gabap. in post-spinal cord injury related ch.pa is safe and efficacious in red. pain, but the effect compared to PL ceased 2 weeks after inf. termin.
R.J. Schwartzman 2009 (38)	5	N=19; CRPS; p>0.8y; R, DB, PL	MPQ 2w bef. Treatm. And 3mo after	10d 4h Inf. (25 ml/h): (1) 0.35 mg/kg/h K; (2) S	4 compl. of naus., head., tiredn. or dysphoria at some point. No psychomim. side eff.	i.v.	study <u>stopped at halfway point</u> . Outpat. exper. limited to dose of 25mg/h. Over the dur. of the study (2y)...show that 50mg/h provide greater, longer relief without any complic..	clonid. (0.1mg) + midaz. (2mg bef/after Inf.)	+	K provides signif. relief, overtime symptoms return. i.v. K in an outpatient setting resulted in statistically signif. (p < 0.05) red. in many pain param. Surprisingly, subjects in active PL grp demonstrated little treatment effect in any of these same parameters. results warrant a larger rnd PL controlled trial using higher doses of K and a 5m follow up in stratified pat.
J. Sorensen 1995 (39)	5	N=31; fibromyalgia; Lid+K=R,DB,PL M= not R	VAS Lid. and K.: 1w bef inf., betw. inf., and dur. 1w after sec. Inf.	Study1: 4 inj. slowly over 10min (1) 10mg M; 0,8mg Naloxon (2) S; test started 15min after Inj. Study2: 30min Inf. 5mg/kg L or S Study3: 30min Inf. 0.3 mg/kg K orS	5pat. feeling of unreality, 4pat. Dizziness, 3pat. change in hearing	i.v.	K: signif. red. of pain at the End of inj. (p<0.05), and 20-80min after compared to PL (p<0.01-p<0.001). Pat. classif.: 1PL resp, 8 resp, and 2 non-resp.; 6resp. had a pain red. for 2-7d.	Paracet., dextro-propoxyphen	-	low-dose K reduces both pain and pressure hyperalgesia and increases pain tolerance at tender point areas in patients with FM. These findings strongly support the theory that tender points represent secondary hyperalgesia.

Author	Jad. Sc.	patients / issue/ period / Design	Assessment / Follow up	Performance	Nw. Ket.	Appl.	Schmerzwert	zusätzlich Analgetika	QST	Statement
A. Dahan 2011 (40)	3	N=60; CRPS-1; PK/PD; R,PL (not DB)	Pain scores dur. Treatm. and weekly for 11 w.	100h Inf.: (S)-K or PL. Inf. rate slowly increased from 5mg/h (per 70kg) to 20mg/h based upon side effects	No major side eff.	i.v.	mean K dose 1568 ± 601mg full analgesic eff. in 2pat. NRS=0 over 11w. 17 pat. show NRS red. persist beyond treatm w but gradually return to baseline val (R3)		-	Long-term (S)-K treatm. is eff. in causing pain relief in CRPS-1 pat. Analgesia outlasting treatm. period by 50d. Tendency towards an improvement in K eff. with shorter disease dur.. population, chance for K treatm. eff. was 67%, while the chance for a PL resp. was 23%; The onset/offset half-life was 11d, indicat that the effect of (S)-K persisted well beyond treatment period and dissipated after about 55d.
P.M. Finch 2009 (41)	4	N=20; limb CRPS; p>2m; R, DB, PL	sens.Test. on sympt. and contral. limb + forehead bef. +30m after	2x (at least 1w apart) 0.5ml cream applied: (1) K hydrochloride 10% in Pluronic lecithin organogel (PLO); (2) PLO	Systemic effects unlikely - No plasma level detectable	topical	K applied inhib. allodynia to light brushing and hyperalgesia to punctate stimulation. Pain+touch threshold did not change signif. after applic..		-	In several pat., K treatment of the symptomatic limb inhibited allodynia to brushing the ipsilateral forehead, suggesting that the mechanism that mediates allodynia in the symptomatic limb contributed to allodynia at more remote sites.
M. Backonja 1994 (42)	3	N=6; neu.pa 3pts. PNS 3pts. CNS; R, DB, PL	VAS bef 5-10m following treatm.	2 sess. (at least 4 h apart), morning/afternoon single dose over 5 min: (1) 250 µg/kg K (2)PL	single dose Inj. well toler..	subcut. Inf.	5/6 resp. with temporary decrease of ongoing pain. In 5/6 allodynia, hyperalgesia and after-sensation improv. after the admin. of K.	premed. loraz. or midaz.	-	i.v. K can provide partial pain relief in pat. with peripheral and central ch.neu.pa. and dysesthesia syndromes. The pain relief is temporary and without long-term eff..
D.B. Carr 2004 (43)	5	N=20; 2-7daily BTP epis.; R, DB, PL	phone 24 h after for adverse effects	2sess. (min. 48h apart) 1h self-administr. of intran. (10-50mg): (1) 10%K-hydrochloride; (2) PL	fatig., dizzin., feeling of unreality, change in vis. and naus..	intra-nasal	mean red. in NPIS: 2.65unit K grp vs 0.81u PL ... 40% lower than the pre-treatment score, compared.	by-the-clock doses of analg.	-	A signif. analgesic efficacy of intranasal K in comparison to intranasal PL for BTP in ch.pa pat.
S.A. Bouwense 2011 (44)	5	N=9; ch.pa Pancreat.; R, DB, PL	VAS, MPQ and SOPPT bef. inf., after 3h of inf. and 1h after inf.	2sess. (at least 1w apart) 3h Inf.: (1)20ml of 2.5mg/ml (S)-K; (2)20ml of S	Light-headedness, dizziness, an odd taste	i.v.	SOPPT value after inf. signif. higher than pre-inf. 2109 kPa(IQR 964-3035) vs 1914 kPa (IQR 842-2884), P = 0.03. No signif. corr. between VAS and sf-MPQ-DLV score found		+	(S)-K inf. more eff. than PL in increasing PPTs in pat with ch.pa. Pancreatitis immediately after infusion. This effect did not outlast the infusion.

Author	Jad. Sc.	patients / issue/ period / Design	Assessment / Follow up	Performance	Nw. Ket.	Appl.	Schmerzwert	zusätzlich Analgetika	QST	Statement
J. Persson 1998 (45)	4	N=8; rest pain due to arter. Oblit.; R, DB, PL	VAS bef. Inf. and after 2.5,5,10,20,30,40,50,60 m	4sess. (at least 1d apart) 5min Inf.: (1)0.15; (2)0.30; (3)0.45 mg/kg rac. K; (4) 10mg M	disturbed cognition and perception	i.v.	transient but complete pain relief in all pat. at dose (0.45 mg/ kg)	opioids as standard treatm. for pat.	-	dose-dependent potent analgesic effect of K.. Interestingly the 3 pat. with complete pain relief from K, had poor pain relief from M, and high pain scores. No clear correl. betw. plasma-conc. and pain ratings.
L. Nikolajsen 1996 (46)	4	N=11; phantom limb pa.; R, DB, PL	VAS, MPQ bef., during, after inf.	2 sess. (at least 3d apart): 45min Inf.: (1) 5min bolus at 0.1mg/kg K + Inf. 7µg/kg/min K, (2)saline	Side effects were observed in 9 pat.	i.v.	K signif. relief of stump/phantom pain (P < 0.05). The red. also signif. 30min after inf.		-	K incr. pressure-pain thresholds and red. Wind-up-like pain signif.. All pat. resp. with a decrease pain (VAS) and (MPQ). NMDA receptor antagonists may have a potential in the treatment of stump and phantom limb pain.
A. Kvarnström 2003 (47)	4	N=12; peripheral neu.pa.; R, DB, PL	VAS bef. and at T:0, T:15, T:45, T:60, T:120, T:150	3 sess. (at least 1w apart) approx. 4h Inf.: (1) 0.4mg/kg K-hydrochloride (2) 2.5mg/kg L-hydrochloride (3) S	frequent side-effects like somnol. dizziness...	i.v.	mean VAS red. was 55%, 34% and 22% for K, Lid and PL. Resp. to treatm. in 7/12	regular med	+	Ketamine showed a signif. analgesic eff..clinical usefulness limited by side-effects.
D. Lemming 2005 (48)	4	N=33; ch.pa WAD; R, DB, PL	VAS 5d bef.+ 5d after each sess. before, during, after inf.(10,20,30, 45, 60, 120m)	4sess. (at least 1w apart) 30min Inf.: (1)0.3mg/kg M; (2) 5mg/kg L; (3) 0.3mg/kg K; (4)S		i.v.	Of 18responders., 15Mresp, 11Lid.resp., and 14K resp.; pat. with less than 2y disorder duration , 7resp. M, 5 Lid., 8 K; pat. with longer than 2y, 8 resp. M, 6Lid., and 6K		-	heterogen. in resp. to different pharmac. challenges among individuals with chr. WAD.
M.E. Lynch 2005 (49)	5	N=92; neu.pa.; R, DB, PL	11-point NRS 3w additional MPQ	over 3w 3xd topical appl. of 4ml cream to the site of max pain: (1) moisturizing cream-like base (2) 2% Amitriptyline (3) 1%K (4) 2%amitript. + 1%K	Minimal side effects encountered	topical	no diff. Betw. grps.. Blood conc. no signif. Syst. absorption.	80% using at least one other analgesic	-	no difference betw. grps. Optimization of doses may be required. Another study has revealed that higher conc. of these agents combined do produce signif. analgesia.

4 Diskussion

4.1 Die Applikationsart

Bei 15 Veröffentlichungen wurde Ketamin intravenös appliziert, bei einer Studie subkutan, bei zwei Studien topisch, bei zwei weiteren Studien intranasal und in jeweils einer Studie fand eine orale und epidurale Applikation statt. Durch die unterschiedlichen Arten der Applikation und die daraus resultierende, wie oben bereits beschriebene, unterschiedliche Bioverfügbarkeit, werden Vergleichbarkeit und Interpretation der Studien erschwert. Generell lässt sich aber feststellen, dass Ketamin vielversprechende Eigenschaften zur Behandlung verschiedenster chronischer Schmerzsyndrome aufweist, wobei konkrete Richtlinien zur Vermeidung dosisabhängiger Nebenwirkungen dringend notwendig wären.

Bei der topischen Applikation kommen P.M. Finch et al. (41) und M. E. Lynch et al. (49) zu gegensätzlichen Ergebnissen. Ein direkter Vergleich aufgrund der Unterschiede im Studiendesign erscheint schwierig. Sowohl die Schmerzform, die Applikationsprotokolle, die Schmerzwertfassung als auch die Beurteilung der Ergebnisse unterscheiden sich in beiden Studien maßgeblich voneinander. So wurde auch beim Design der Studien ein unterschiedlicher primärer Outcome verfolgt. Bei P.M. Finch et al. wurde die Wirkung bei CRPS Patient/innen in Form einer sensorischen Testung während der Applikation und 30 Minuten danach ermittelt. Ketamin war im Testsetting der Studie von P.M. Finch et al. in der Lage Allodynie und Hyperalgesie zu inhibieren. Bei M. E. Lynch et al. wurde bei Patient/innen, die unter neuropathischen Schmerzen leiden, der Schmerzwert über die 3 Wochen hinweg mittels NRS und MPQ erfasst. M. E. Lynch et al. konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen Ketamin- und Placebogruppe feststellen, aber verwiesen darauf, dass dies möglicherweise mittels einer Dosisanpassung behoben werden könnte, da auch in einer früheren Studie Ketamin eine topische Wirkung zugeschrieben wurde (49).

Sowohl bei der oralen Applikation durch F.K. Rigo et al. (35), bei der epiduralen Applikation durch Y.M. Amr et al. (32), als auch bei der intranasalen Applikation durch V. Hüge et al. (31) und DB Carr et al. (43), bewirkt Ketamin im Behandlungszeitraum eine signifikante Schmerzreduktion. Bei drei der vier Studien bestanden die Populationen aus Patient/innen, die unter neuropathischen Schmerz leiden. Nur bei DB Carr et al. wurde die Wirkung von Ketamin auf BTP (breakthrough pain) untersucht. Da sich auch hier die Studienprotokolle in Bezug auf Applikationsprotokoll, Schmerzwerterfassung und Beurteilung der Ergebnisse maßgeblich unterscheiden, sind zwar Parallelen und ein gewisser Konsens erkennbar, eine direkte Vergleichbarkeit ist aber nicht möglich.

Bei 15 Studien wurde Ketamin intravenös appliziert und in der Studie von M. Backonja et al. (42) wurde der Wirkstoff subkutan injiziert. Aufgrund der ähnlichen Bioverfügbarkeit und des Alters der Studie von M. Backonja et al., wurde diese zu der Gruppe der intravenösen Applikation hinzugefügt. Trotz der identischen Applikationsart weist auch diese Gruppe große Unterschiede im Studienaufbau und in der Herangehensweise auf. Dazu zählen das Applikationsprotokoll (Applikationsform, Applikationsdauer, Dosierung), die Definition und Differenzierung des Schmerztyps, die Dokumentation (Durchführung, Schmerzwerterfassung, Follow-up und Nebenwirkungsprofil), sowie die Definition der Rahmenbedingungen, wie beispielsweise die Erfassung zusätzlicher Analgetika der Probanden. 14 der 16 Veröffentlichungen berichten von einer signifikanten Schmerzreduktion durch die Gabe von Ketamin. Allerdings häufig in Kombination mit den zuvor schon erwähnten leichten Nebenwirkungen durch Ketamin. Dazu zählen Studien über nicht näher differenzierten chronischen Schmerz, neuropathischen Schmerz, Phantomschmerz, CRPS, WAD (Whiplash associated disorder) und eine Studie über Fibromyalgie. Eine genaue Differenzierung, ob S-Ketamin oder das Racemat für die Studie verwendet wurde, ist nicht immer ersichtlich. Die Wirkdauer erscheint in den einzelnen Studien sehr variabel, was sich auch auf den sehr heterogenen Aufbau zurückführen lässt. Bei einigen Veröffentlichungen gibt es kein Follow-up oder der Zeitraum beträgt nur einige Stunden. Ein Vergleich mit anderen Veröffentlichungen, deren Follow-up über mehrere Wochen und Monate andauert, erscheint daher wenig sinnvoll.

Bei intravenöser Anwendung gibt es bestehen Unterschiede in der Art und Weise der Applikation, der Infusionsdauer und der Dosierung. In der Vergangenheit wurden verschiedene Ansätze und Applikationsprotokolle ausgetestet, um Nebenwirkungen möglichst gering zu halten. So wurde in der Studie von L. Nikolajsen et al. (46) erst ein Bolus verabreicht, um schnell eine bestimmte Plasmakonzentration zu erreichen und anschließend über 45 Minuten zusätzlich eine Infusion verabreicht, um diesen Spiegel zu erhalten. Bei M. Backonja et al. (42) und J. Persson et al. (45) hingegen wurde nur eine Kurzzeitinfusion über 5 Minuten verabreicht. Über die Hälfte der Studien, bei denen eine intravenöse Applikationsart gewählt wurde, sind Kurzzeitinfusionen zwischen 5 und 60 Minuten. Das restliche Feld reicht von einigen Stunden, über Studien bei denen täglich einige Stunden lang eine Infusion verabreicht wird, bis hin zu zwei Studien, bei denen eine Infusionszeit von über 4 Tagen gewählt wurde.

Das Konzept einer Langzeitinfusion wurde von M.J. Sightermans et al. (34) und A. Dahan et al. (40) verfolgt, bei der durch eine geringe Dosierung Nebenwirkungen minimiert und durch die längere Applikationsdauer eine bessere Wirkung erzielt werden soll (26). Als Ursache für eine bessere Wirksamkeit einer Langzeitinfusion wird vermutet, dass durch die kontinuierlichen, repetitiven und lang andauernden Infusionen die krankheitsmodulierende Wirkung von Ketamin besonders gut wirken kann. Dabei wird eine Kaskade an Vorgängen in Gang gesetzt, an deren Anfang wahrscheinlich die Desensibilisierung steht (50).

In der Beobachtungsstudie von AMC. Anaya et al. (26) wird sich mit der klinischen Anwendung der ambulanten Ketamin Infusionstherapie, zur Behandlung chronischer Schmerzen, in Südkorea auseinandergesetzt und die praktische Anwendung auf die Kongruenz zu früheren Veröffentlichungen untersucht. Auch in der Studie von AMC. Anaya et al. wird auf die vielversprechenden Eigenschaften Ketamins zur Behandlung chronischer Schmerzen hingewiesen. Gleichzeitig wird aber die limitierte Aussagekraft vieler Studien, aufgrund der geringen Probandenzahl, der mangelnden Verblindung, der heterogenen Dosierung und der variablen Administrationsprotokolle, kritisiert. Zusätzlich geben AMC. Anaya et al. zu bedenken, dass es dadurch möglich sei, dass Ergebnisse verzerrt werden, dosisabhängige Nebenwirkungen auftreten und die Anwendung Ketamins, als ambulante Infusionstherapie, limitiert werden könnten. Abschließend wird aber

auch die ausgiebige Anwendung von Ketamin zur Behandlung chronischer Schmerzen, im klinischen Alltag, in Südkorea, hervorgehoben(26). Auch laut F. Bell et al. (51) scheint sich die ambulante Behandlung mit Ketamin Infusionen in den US immer größerer Beliebtheit zu erfreuen. Laut eines Medscape Berichts hätten sich mittlerweile über Tausend Ketamin Kliniken, die Infusionen für eine Vielzahl von Leiden anbieten, dort etabliert (51).

4.2 Die Dosis

Wie zuvor schon beschrieben, besitzt Ketamin ein sehr breites Nebenwirkungsprofil. Da Nebenwirkungen aber stark dosisabhängig sind, nimmt die Dosierung im Behandlungskonzept eine entscheidende Rolle ein. Durch eine geringere Dosierung wird versucht die Nebenwirkungen möglichst zu minimieren. Bei den in den Ergebnissen erfassten Veröffentlichungen liegt die Dosis bei der intravenösen Applikation zwischen 0,15mg/kg bei J. Persson et al. (45) und 5mg/kg bei D.P. Maher et al. (29). Wie zuvor erwähnt, bestehen aber bei der intravenösen Anwendung auch Unterschiede in der Art und Weise der Applikation und der Infusionsdauer. Dementsprechend fallen auch je nach Studienaufbau die Nebenwirkungen unterschiedlich aus. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Übelkeit, Erbrechen und ein gewisses Maß an psychotropen Effekten (50).

Bei zwei Studien wurde Ketamin topisch appliziert. Bei P.M. Finch et al. (41) wurden 0,5ml10% Ketaminhydrochlorid Creme appliziert und bei M. E. Lynch et al. (49) wurde eine Creme mit einem Ketamingehalt von 1% appliziert. Bei P.M. Finch et al. wurde die Wirkung bei CRPS Patient/innen mittels einer sensorischen Testung ermittelt und, wie zuvor aufgeführt, war Ketamin in dem Setting dieser Studie in der Lage Allodynie und Hyperalgesie zu inhibieren. Bei M. E. Lynch et al. hingegen wurde bei Patient/innen mit neuropathischen Schmerzen der Schmerzwert erfasst und es konnte keine signifikante Veränderung festgestellt werden. M. E. Lynch et al. verwiesen jedoch selbst darauf, dass das Ausbleiben einer Wirkung möglicherweise mit einer Dosisoptimierung behoben werden könnte.

Bei zwei Studien erfolgte eine intranasale Applikation von Ketamin.

Bei V. Hugel et al. (31) wurden 0,2mg/kg oder 0,4mg/kg S-Ketamin verabreicht und bei DB Carr et al. (43) erfolgte eine Selbstadministration von 10-50mg Ketamin, je nach Schmerzzustand, durch die Patient/innen. Bei beiden zeigten sich im Behandlungszeitraum eine signifikante Schmerzreduktion durch Ketamin, auch wenn eine Studienpopulation aus Patient/innen mit neuropathischen Schmerzen bestand und die andere aus Patient/innen, die an BTP (breakthrough pain) leiden.

Bei F.K. Rigo et al. (35) wurde von Patient/innen, die unter neuropathischem Schmerz leiden, drei Mal täglich 30mg Ketamin oral über drei Monate hinweg eingenommen. Auch hier zeigte sich eine signifikante Schmerzreduktion durch Ketamin.

Bei Y.M. Amr et al. (32) wurde 0,2mg/kg Ketamin epidural bei Patient/innen, die unter neuropathischem Schmerz leiden, appliziert.

Dabei zeigte sich eine signifikante Schmerzreduktion, deren analgetischer Effekt auf 30 Tage begrenzt war.

4.3 Die Indikation

Die in den Ergebnissen erfasste Studienpopulationen leiden an verschiedenen chronischen Schmerzsyndromen. Allgemein zusammengefasst gehören dazu nicht näher differenzierter chronischer Schmerz, neuropathischer Schmerz, CRPS, Phantomschmerz, WAD (Whiplash associated disorder), BTP (breakthrough pain) und Fibromyalgie.

Die Studienpopulationen, der Veröffentlichungen von D.P. Maher et al. (29), M. Niesters et al. (33), Y.M. Amr (32), Y.M. Amr (37), S.A. Bouwense et al.(44) und J. Persson et al. (45), leiden unter nicht näher differenziertem chronischem Schmerz. In der Studie von D.P. Maher et al. (29), wurde durch Ketamin keine signifikante Schmerzreduktion, aber Veränderungen in der temporalen Summation bewirkt. Bei Niesters et al., bei beiden Veröffentlichungen von Y.M. Amr und bei J. Persson et al. wurde durch Ketamin eine signifikante Schmerzreduktion bei chronischem

Schmerz herbeigeführt. Bei S.A. Bouwense et al. sorgte Ketamin für die Verschiebung des Druckschmerz Grenzbereichs. Da sich der Studienaufbau und der primäre Outcome bei den einzelnen Studien massiv unterscheidet, ist ein Vergleich der einzelnen Studien untereinander nicht möglich. Erschwerend hinzu kommt, dass die chronischen Schmerzsyndrome bei dieser Gruppe nicht weiter differenziert werden können.

Unter neuropathischem Schmerz leiden die Studienpopulationen von V. Huge et al. (31), F.K. Rigo et al. (35), M. Backonja et al. (42), A. Kvarnström et al. (47) und M.E. Lynch et al. (49). Ketamin scheint bei neuropathischem Schmerz einen signifikanten analgetischen Effekt zu erzeugen, der bei allen Studien, außer bei der Veröffentlichung von M.E. Lynch et al., beobachtet wurde. Bei M. Backonja et al. führte Ketamin allerdings lediglich zu einer partiellen Schmerzlinderung und bei V. Huge et al. wurde nur eine Korrelation von analgetischem Effekt und Plasmakonzentration festgestellt. Bei F.K. Rigo et al. wurde beschrieben, dass ein reduziertes Vorkommen von Allodynie, durch Ketamin, bewirkt werde. Nur von M.E. Lynch et al. konnte kein Unterschied zwischen Ketamin- und Placebogruppe festgestellt werden. Allerdings vermuten M.E. Lynch et al. selbst, dass dies, wie oben schon beschrieben, mittels einer Dosisanpassung möglicherweise behoben werden könnte. Auch hier unterscheidet sich der Studienaufbau und das primäre Outcome der einzelnen Studien so massiv, dass ein Vergleich nicht möglich ist.

Bei allen in dieser systematischen Literaturübersicht erfassten CRPS Studien, bei denen Ketamin intravenös appliziert wurde, wird eine signifikante Schmerzreduktion über mehrere Wochen berichtet. Dazu zählen die Studien von MJ Sigtermans et al. (34), A. Dahan et al. (40) und R.J. Schwartzman et al. (38). Auch die weiter oben schon erwähnte topische Studie von P.M. Finch et al. (41) deutet auf eine positive Wirkung von Ketamin zur Behandlung von CRPS hin. Doch auch hier zeigt sich bei näherer Betrachtung, dass ein Vergleich der Studien nur bedingt sinnvoll ist. Die Studie von A. Dahan et al. wurde nicht doppelblind geplant und die Studie von R.J. Schwartzman et al. wurde sogar abgebrochen. Die Begründung für den Abbruch war, dass außerhalb der Studie festgestellt worden sei, dass eine Dosiserhöhung bessere Ergebnisse ohne zusätzliche Komplikationen liefere (38). Bei vier Veröffentlichungen, die ein ähnliches

Ergebnis postulieren, könnte eine gute Verträglichkeit und Wirkung von Ketamin zur Behandlung von CRPS Patient/innen vermutet werden, wenn die Qualität der Studien insgesamt besser wäre. So lässt sich nur der Wunsch nach zukünftigen klinischen Studien äußern, deren Design und Durchführung eine höhere Qualität aufweisen. Bis dahin lässt sich eine Wirkung von Ketamin, in der Behandlung von CRPS Patient/innen nur vermuten.

Unter Phantomschmerzen leiden die Studienpopulationen von U. Eichenberger et al. (30) und L. Nikolajsen et al. (46). U. Eichenberger et al. stellen in ihrer Studie zwar fest, dass Ketamin die Schmerzintensität signifikant reduziert, aber die Studie besitzt leider kaum eine relevante Aussagekraft, da ihre Durchführung große Lücken aufweist. Auch L. Nikolajsen et al. beschreiben eine Reduktion der Schmerzintensität in ihrer Studie. Hinzu kommt, dass beide Studien ein unterschiedliches primäres Outcome untersuchen, weshalb auch hier eine Wirkung nur vermutet werden kann.

Die Studien von D. Lemming et al. (48), (36) untersuchen die Wirkung von Ketamin bei der Behandlung von WAD (Whiplash associated disorder). Bei D. Lemming et al. 2005 (48) zeigt sich ein heterogenes Ansprechen der Population auf eine Behandlung mit Ketamin. Dabei sprechen etwa 40% der Population gut auf Ketamin an. Im Studienaufbau von 2007 wurde von D. Lemming et al. (36) zwar ein analgetischer Effekt und eine Verschiebung des Schmerzgrenzwerts durch Ketamin beobachtet, allerdings wurden durch die Kombination von Ketamin mit einer anderen Substanz, ein besseres Ergebnis geliefert.

Die Studie von D.B. Carr et al. (43) befasst sich mit BTP (breakthrough pain) und berichtet über einen signifikanten analgetischen Effekt Ketamins. Neben der guten Wirkung wurden allerdings auch die Nebenwirkungen Ketamins in der Studie beobachtet. Leider fehlen bisher weitere Studien, die sich mit BTP (breakthrough pain) und Ketamin auseinandersetzen.

Die beiden Veröffentlichungen von I.Noppers et al. (28) und J. Sorensen et al. (39) befassen sich mit Fibromyalgie. Bei der Veröffentlichung von I.Noppers et al. wurde Ketamin bei Fibromyalgie Patient/innen mit Midazolam als aktives Placebo

verglichen und es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden, in ihrer Wirkung, festgestellt werden. Da lediglich zur Schmerzwertfassung wöchentlich ein FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire) erhoben wurde, erscheint das auch wenig überraschend. Demgegenüber stehen die Ergebnisse von J. Sorensen et al.(39), der in seiner Studie unter anderem Ketamin bei Fibromyalgie Patient/innen gegen Saline als Placebo verglichen hat. Bei J. Sorensen et al. wurde hingegen eine signifikante Schmerzreduktion festgestellt. Allerdings sei auch hier betont, dass sich ein Vergleich schwierig gestaltet, aufgrund der Unterscheidung von aktivem und passivem Placebo, der unterschiedlichen Schmerzwertfassung, der Follow-up Dauer und dem primären Outcome der Studien.

4.4 Das Studiendesign und der Wandel durch neue Erkenntnisse

Da die Studien eine große Heterogenität in ihren Aussagen aufweisen, haben sich bisher noch keine konkreten Richtlinien zur Behandlung chronischer Schmerzen mit Ketamin etabliert. Das liegt einerseits an der großen Diversität der Fragestellungen, dem stark variierenden Aufbau der Studien und teilweise auch an der schwierigen Unterscheidung der einzelnen chronischen Schmerzsyndrome untereinander. Auch nach Jahrzehnten der Forschung lässt sich die Pathophysiologie der meisten Schmerzsyndrome nicht vollständig erklären. Aber auch andere Faktoren spielen eine Rolle für die Aussagekraft von Studien. So wie beispielsweise das Alter einer Studie. Der Anspruch einer Studie, wie bei M. Backonja et al. (42) oder von D.A. Cherry et al. (52), hatte vor zwei Jahrzehnten einen ganz anderen Fokus als heute. Der Informationsgehalt einer Studie ist im Vergleich zu früher, in Bezug auf die Rahmenbedingungen, die sich auf Population oder die Art des Leidens beziehen, deutlich gestiegen. Das könnte man zum einen damit begründen, dass über die steigende Informationsmenge der Rahmenbedingungen in einer Studie versucht wird, mögliche Fehlerquellen zu eliminieren, eine größere Transparenz zu schaffen und eine größere Validität zu erzeugen. Zum anderen können sich durch neue Erkenntnisse auch neue Blickwinkel auf bisherige Ergebnisse entwickeln, wodurch sich die Herangehensweise immer wieder verändert.

Ein Beispiel für Erkenntnisse, die den Aufbau zukünftiger Schmerzstudien verändern könnten, ist der Artikel „Why the sexes don't feel pain the same way“ von A. Dance im Journal Nature vom März 2019 (8). Er beschreibt die Ergebnisse von Robert Sorge und Jeffrey Mogil, die erheblichen Unterschiede in der Schmerzwahrnehmung von weiblichen und männlichen Mäusen festgestellt haben. Eine Schlüsselrolle für die Unterschiede in der Wahrnehmung nehmen dabei die Immunzellen und die Hormone ein. Der Artikel versucht den Wandel dieser Thematik in den letzten zehn Jahren zu beschreiben und einen groben Überblick zu verschaffen. Dabei hervorzuheben ist, dass eine große Anzahl der Patient/innen mit chronischen Schmerzen weiblich ist und dass Schmerzstudien der Vergangenheit keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern gesehen haben und dementsprechend auch Medikamente bisher ohne Differenzierung des Geschlechts entwickelt und verabreicht wurden. Daher müssen seit 2016 Fördermittelbewerber beim US National Institute of Health die Wahl des Geschlechts ihrer Versuchsteilnehmer bei Ihren Studien begründen (8). Falls sich diese Erkenntnisse aus dem Tiermodell so auf den Menschen übertragen lassen, würde das für Studien, in denen das Geschlecht der Probanden völlig außer Acht gelassen wurde, bedeuten, dass auch deren Ergebnisse möglicherweise verfälscht wurden.

Ein weiteres Beispiel stellt der vor kurzem erschienene Bericht „Specialized cutaneous Schwann cells initiate pain sensation“ von H. Abdo im Journal Science vom August 2019 (53) dar. Bisher wurde davon ausgegangen, wie zuvor schon angeführt, dass ein Stimulus direkt an den freien Nervenendigungen zu einer Aktivierung des nozizeptiven Systems führe. Der Report berichtet über eine bisher unbekannt Art von spezialisierten kutanen Gliazellen, die ein umfangreiches netzartiges System in der subepidermalen Grenze der Haut bilden und für die Empfindlichkeit gegenüber mechanischen und thermalen Reizen verantwortlich sind. Die Autoren des Reports proklamieren, dass dieses bisher unbekannt „Organ“ die mechanosensitive Verbindung zum nozizeptiven System bilde und eine essenzielle Rolle in der Wahrnehmung schädlicher Stimuli spiele (53). Ein bisher völlig unbekannter Baustein im System der Schmerzwahrnehmung verspricht neue Behandlungskonzepte für Schmerzpatient/innen, wie die Entwicklung neuer Medikamente, aber auch ein besseres Verständnis für Formen

von Schmerz, deren Pathophysiologie sich mit bisherigen Ansätzen nicht vollständig erklären lassen (26).

5 Conclusio

In der Mehrzahl der hier erfassten Studien zeigt Ketamin eine gute Wirkung zur Behandlung chronischer Schmerzen, weshalb es eine vielversprechende Behandlungsoption darstellen kann. Die Studien weisen allerdings, wie schon argumentiert, in Bezug auf Applikationsart, Applikationsform, Applikationsdauer, Dosierung, Definition und Differenzierung des Schmerztyps, als auch auf die Dokumentation der Durchführung, der Schmerzwerterfassung, des Follow-up, und Nebenwirkungsprofil, große Diskrepanzen auf. Aufgrund dieser Heterogenität haben sich bisher noch keine konkreten Richtlinien zur Behandlung chronischer Schmerzen mit Ketamin etabliert. Aussagen darüber, wann Ketamin, bei welchem chronischem Schmerzsyndrom, eine wie gute Wirksamkeit zeigt, fallen schwer, da die Anzahl geeigneter Studien limitiert ist. So lässt sich abschließend, aus dem in dieser Arbeit erhobenen Stand der Literatur, zusammenfassen, dass Ketamin zwar grundsätzlich eine Behandlungsoption darstellt und diese in speziellen Einzelfällen auch zum Einsatz kommen könnte, aber aufgrund der vagen Studienlage spielt es in der Behandlung chronischer Schmerzen vorerst nur eine untergeordnete Rolle.

6 Literaturverzeichnis

1. O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, Fallon MT, Kress HG, McQuay HJ, et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J Pain*. 2017;21(1):3-19.
2. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol*. 1999;57(1):1-164.
3. Lin T, Smith T, Pinnock C, Mowatt C. *Fundamentals of Anaesthesia*: Cambridge University Press; 2016.
4. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the Brain*: Wolters Kluwer; 2016.
5. Melzack R, Torgerson WS. On the language of pain. *Anesthesiology*. 1971;34(1):50-9.
6. Benzon H, Rathmell JP, Wu CL, Turk DC, Argoff CE, Nuyianes C. *Raj's Practical Management of Pain*: Elsevier Health Sciences; 2008.
7. St John Smith E. Advances in understanding nociception and neuropathic pain. *J Neurol*. 2018;265(2):231-8.
8. Dance A. Why the sexes don't feel pain the same way. *Nature*. 2019;567(7749):448-50.
9. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009;10(9):895-926.
10. Willert RP, Woolf CJ, Hobson AR, Delaney C, Thompson DG, Aziz Q. The development and maintenance of human visceral pain hypersensitivity is dependent on the N-methyl-D-aspartate receptor. *Gastroenterology*. 2004;126(3):683-92.
11. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150(3699):971-9.
12. Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014;8(2):143-51.
13. Crofford LJ. Chronic Pain: Where the Body Meets the Brain. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2015;126:167-83.
14. Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, Thornton G, Roberts E, Springell K, et al. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature*. 2006;444(7121):894-8.
15. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):807-19.
16. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5.
17. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;156(6):1003-7.
18. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S240-52.
19. Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. *Anesth Analg*. 2003;97(6):1730-9.

20. Michelet D, Brasher C, Horlin AL, Bellon M, Julien-Marsollier F, Vacher T, et al. Ketamine for chronic non-cancer pain: A meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pain*. 2018;22(4):632-46.
21. Li L, Vlisides PE. Ketamine: 50 Years of Modulating the Mind. *Front Hum Neurosci*. 2016;10:612.
22. Larsen R. *Anästhesie*: Elsevier Health Sciences Germany; 2014.
23. Crumb MW, Bryant C, Atkinson TJ. Emerging Trends in Pain Medication Management: Back to the Future: A Focus on Ketamine. *Am J Med*. 2018;131(8):883-6.
24. White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine--its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology*. 1982;56(2):119-36.
25. Vranken JH, Troost D, de Haan P, Pennings FA, van der Vegt MH, Dijkgraaf MG, et al. Severe toxic damage to the rabbit spinal cord after intrathecal administration of preservative-free S(+)-ketamine. *Anesthesiology*. 2006;105(4):813-8.
26. Anaya AMC, Choi JK, Lee CS, Oh E, Kim Y, Moon JY, et al. Ketamine infusion therapy for chronic pain management in South Korea: A national survey for pain physicians with a narrative review. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(32):e11709.
27. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.
28. Noppers I, Niesters M, Swartjes M, Bauer M, Aarts L, Geleijnse N, et al. Absence of long-term analgesic effect from a short-term S-ketamine infusion on fibromyalgia pain: a randomized, prospective, double blind, active placebo-controlled trial. *Eur J Pain*. 2011;15(9):942-9.
29. Maher DP, Zhang Y, Ahmed S, Doshi T, Malarick C, Stabach K, et al. Chronic Opioid Therapy Modifies QST Changes After Ketamine Infusion in Chronic Pain Patients. *J Pain*. 2017;18(12):1468-75.
30. Eichenberger U, Neff F, Svetcic G, Bjorgo S, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, et al. Chronic phantom limb pain: the effects of calcitonin, ketamine, and their combination on pain and sensory thresholds. *Anesth Analg*. 2008;106(4):1265-73, table of contents.
31. Hugel V, Lauchart M, Magerl W, Schelling G, Beyer A, Thieme D, et al. Effects of low-dose intranasal (S)-ketamine in patients with neuropathic pain. *Eur J Pain*. 2010;14(4):387-94.
32. Amr YM. Epidural ketamine in post spinal cord injury-related chronic pain. *Anesth Essays Res*. 2011;5(1):83-6.
33. Niesters M, Aarts L, Sarton E, Dahan A. Influence of ketamine and morphine on descending pain modulation in chronic pain patients: a randomized placebo-controlled cross-over proof-of-concept study. *Br J Anaesth*. 2013;110(6):1010-6.
34. Sigtermans MJ, van Hilten JJ, Bauer MC, Arbous MS, Marinus J, Sarton EY, et al. Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *Pain*. 2009;145(3):304-11.
35. Rigo FK, Trevisan G, Godoy MC, Rossato MF, Dalmolin GD, Silva MA, et al. Management of Neuropathic Chronic Pain with Methadone Combined with Ketamine: A Randomized, Double Blind, Active-Controlled Clinical Trial. *Pain Physician*. 2017;20(3):207-15.
36. Lemming D, Sorensen J, Graven-Nielsen T, Lauber R, Arendt-Nielsen L, Gerdle B. Managing chronic whiplash associated pain with a combination of low-dose opioid (remifentanyl) and NMDA-antagonist (ketamine). *Eur J Pain*. 2007;11(7):719-32.
37. Amr YM. Multi-day low dose ketamine infusion as adjuvant to oral gabapentin in spinal cord injury related chronic pain: a prospective, randomized, double blind trial. *Pain Physician*. 2010;13(3):245-9.

38. Schwartzman RJ, Alexander GM, Grothusen JR, Paylor T, Reichenberger E, Perreault M. Outpatient intravenous ketamine for the treatment of complex regional pain syndrome: a double-blind placebo controlled study. *Pain*. 2009;147(1-3):107-15.
39. Sorensen J, Bengtsson A, Backman E, Henriksson KG, Bengtsson M. Pain analysis in patients with fibromyalgia. Effects of intravenous morphine, lidocaine, and ketamine. *Scand J Rheumatol*. 1995;24(6):360-5.
40. Dahan A, Olofsen E, Sigtermans M, Noppers I, Niesters M, Aarts L, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of ketamine-induced pain relief of chronic pain. *Eur J Pain*. 2011;15(3):258-67.
41. Finch PM, Knudsen L, Drummond PD. Reduction of allodynia in patients with complex regional pain syndrome: A double-blind placebo-controlled trial of topical ketamine. *Pain*. 2009;146(1-2):18-25.
42. Backonja M, Arndt G, Gombar KA, Check B, Zimmermann M. Response of chronic neuropathic pain syndromes to ketamine: a preliminary study. *Pain*. 1994;56(1):51-7.
43. Carr DB, Goudas LC, Denman WT, Brookoff D, Staats PS, Brennan L, et al. Safety and efficacy of intranasal ketamine for the treatment of breakthrough pain in patients with chronic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Pain*. 2004;108(1-2):17-27.
44. Bouwense SA, Buscher HC, van Goor H, Wilder-Smith OH. S-ketamine modulates hyperalgesia in patients with chronic pancreatitis pain. *Reg Anesth Pain Med*. 2011;36(3):303-7.
45. Persson J, Hasselstrom J, Wiklund B, Heller A, Svensson JO, Gustafsson LL. The analgesic effect of racemic ketamine in patients with chronic ischemic pain due to lower extremity arteriosclerosis obliterans. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42(7):750-8.
46. Nikolajsen L, Hansen CL, Nielsen J, Keller J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain*. 1996;67(1):69-77.
47. Kvarnstrom 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(7):868-77.
48. Lemming D, Sorensen J, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L, Gerdle B. The responses to pharmacological challenges and experimental pain in patients with chronic whiplash-associated pain. *Clin J Pain*. 2005;21(5):412-21.
49. Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J, Sullivan MJ. Topical 2% amitriptyline and 1% ketamine in neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology*. 2005;103(1):140-6.
50. Noppers I, Niesters M, Aarts L, Smith T, Sarton E, Dahan A. Ketamine for the treatment of chronic non-cancer pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(14):2417-29.
51. Bell RF, Kalso EA. Ketamine for pain management. *Pain Rep*. 2018;3(5):e674.
52. Cherry DA, Plummer JL, Gourlay GK, Coates KR, Odgers CL. Ketamine as an adjunct to morphine in the treatment of pain. *Pain*. 1995;62(1):119-21.
53. Abdo H, Calvo-Enrique L, Lopez JM, Song J, Zhang MD, Usoskin D, et al. Specialized cutaneous Schwann cells initiate pain sensation. *Science*. 2019;365(6454):695-9.

