sonderausgabe märz 2003

CliniCum

Das Magazin für die Führungskräfte im Krankenhaus

$S_{(+)}$-Ketamin

Experten-Statement

Experten-Meeting am 7. November 2002, Wien

Univ.-Prof. Dr. Hans Anton Adams, Univ.-Prof. Mag. Dr. Eckhard Beubler,
Prim. Dr. Franz Christian Chmelizek, Prim. Univ.-Prof. Dr. Sylvia Fitzal,
Univ.-Prof. Dr. Walter Rudolf Hasibeder, Prim. Univ.-Prof. Dr. Wilfried Ilias,
Univ.-Prof. Dr. Walter Viktor Klimscha, Univ.- Prof. Dr. Herbert Koinig,
Univ.-Doz. Dr. Rudolf Likar, Univ.-Prof. Dr. Peter Marhofer,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Julius Neumark, Univ.-Prof. Dr. Gerhard Prause,
Prim. Dr. Albert Reiter, O. Univ.-Prof. Dr. Jürgen Sandkühler, Prim. Dr. Rudolf Sigl

Vorsitz: O. Univ.-Prof. Dr. Hans-Georg Kress
O. Univ.-Prof. Dr. Michael Zimpfer

P.b.b. Verlagspostamt 2380 Perchtoldsdorf, Zulassungsnummer: 79460W91E

Vorwort

O. Univ.-Prof. Dr.
Hans-Georg Kress
Abt. B, Univ.-Klinik für Anästhesie und Allg. Intensivmedizin, Wien

O. Univ.-Prof. Dr.
Michael Zimpfer
Univ.-Klinik für Anästhesie und Allgemeine Intensivmedizin, Wien

Als Razemat von $R_{(-)}$- und $S_{(+)}$-Enantiomer ist das Phenzyklidin-Derivat Ketamin seit vier Jahrzehnten weltweit im klinischen Einsatz, seit fünf Jahren steht außerdem in Österreich und Deutschland reines $S_{(+)}$-Ketamin im Handel zur Verfügung. Wie kaum ein anderes Anästhetikum nimmt $S_{(+)}$-Ketamin eine Sonderstellung ein, die es zu einem Präparat für den speziellen Einsatz werden ließ: Als Monoanästhetikum gekennzeichnet durch den Zustand der „dissoziativen Anästhesie", mit guter analgetischer Wirkung subanästhetischer Dosen, weitgehend geklärten und sich ergänzenden multimodalen Wirkmechanismen sowie der ganzen Breite möglicher Applikationswege ist $S_{(+)}$-Ketamin eine interessante, manchmal unverzichtbare Option im Notfall- und Katastropheneinsatz, in der Intensivmedizin, aber auch im OP, Kreißsaal und in der Therapie akuter und schwerster chronischer Schmerzen. Zu seinen Besonderheiten gehören aber auch psychomimetische Phänomene, die Ketamin in der täglichen Anästhesieroutine in den Hintergrund treten ließen.

Mit dem vorliegenden aktuellen Experten-Statement österreichischer und deutscher ExpertInnen aus Grundlagenforschung, präklinischer und klinischer Praxis sollen die Vorteile und gesicherten Indikationen dieses faszinierend andersartigen Anästhetikums und Analgetikums vermittelt werden. Auf der Basis bereits bekannter und neuester Ergebnisse werden Sie konsensuelle Empfehlungen für den Einsatz von $S_{(+)}$-Ketamin in Ihrer täglichen Arbeit mit dem Patienten finden.

In diesem Sinne zeichnen

O. Univ.-Prof. Dr. Hans-Georg Kress

O. Univ.-Prof. Dr. Michael Zimpfer

Mag. Andrea Budin, Manstein Akademie

Karl E. Buresch, Manstein Akademie

Impressum:

Verleger: Manstein Medizin MediengmbH DVR Nr.: 0753211 **Verlags- und Redaktionsadresse:** Wiedner Hauptstraße 120-124, 1050 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 730, E-Mail: medizin@manstein-medizin.at **Herausgeber:** Hans-Jörgen Manstein **Geschäftsführung:** Thomas Zembacher DW 110 **Für den Inhalt verantwortlich:** Univ.-Prof. Dr. Hans Anton Adams, Univ.-Prof. Mag. Dr. Eckhard Beubler, Prim. Dr. Franz Christian Chmelizek, Prim. Univ.-Prof. Dr. Sylvia Fitzal, Univ.-Prof. Dr. Walter Rudolf Hasibeder, Prim. Univ.-Prof. Dr. Wilfried Ilias, Univ.-Prof. Dr. Walter Viktor Klimscha, Univ.- Prof. Dr. Herbert Koinig, Univ.-Doz. Dr. Rudolf Likar, Univ.-Prof. Dr. Peter Marhofer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Julius Neumark, Univ.-Prof. Dr. Gerhard Prause, Prim. Dr. Albert Reiter, O. Univ.-Prof. Dr. Jürgen Sandkühler, Prim. Dr. Rudolf Sigl **Vorsitz:** O. Univ.-Prof. Dr. Hans-Georg Kress, O. Univ.-Prof. Dr. Michael Zimpfer **Titelbild:** Barbara Krobath **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direktion:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** Judit Mihályi **Litho:** smart-art **Druck:** Druckerei Bauer, 1100 Wien **Auflage:** 10.500 Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Manstein Medizin MediengmbH.

Mit freundlicher Unterstützung der Firma Pfizer Corporation Austria.

$S_{(+)}$-Ketamin

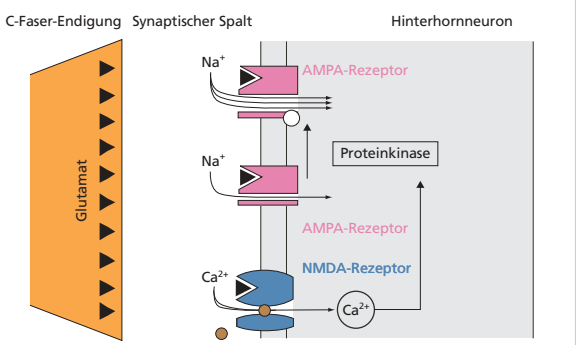
Einleitung

Ketamin wird seit mehr als 30 Jahren in der Notfall- und Intensivmedizin, zur Anästhesie und zur Schmerztherapie eingesetzt. Die Substanz liegt als Razemat von $S_{(+)}$- und $R_{(-)}$-Ketamin vor, wobei dem $S_{(+)}$-Enantiomer die Hauptwirkung zugeschrieben wird. In den 90er Jahren hat Ketamin vor allem in Deutschland und Österreich durch die Reindarstellung des $S_{(+)}$-Enantiomers und dessen Vermarktung eine interessante Entwicklung genommen. In dem vorliegenden Experten-Statement wird der aktuelle Wissensstand zu $S_{(+)}$-Ketamin und seine vielfältigen Einsatzmöglichkeiten dargestellt.

1. Neuronale Wirkmechanismen

Die Hauptwirkung von $S_{(+)}$-Ketamin besteht in einer nicht kompetitiven Blockierung von N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA-Rezeptoren). Darüber hinaus vermittelt die Substanz noch weitere, möglicherweise ebenfalls klinisch relevante Wirkungen. Dazu gehört die tonische Blockierung von spannungsabhängigen Na-Kanälen, was eine lokalanästhetische Wirkung zur Folge hat. Weiters wird eine Blockierung von Acetylcholin-Rezeptoren diskutiert, die neben der direkten peripheren Wirkung auf die Bronchialmuskulatur eine bronchodilatatorische Wirkung von $S_{(+)}$-Ketamin vermittelt. Auch Opiatrezeptor-vermittelte Wirkmechanismen sind beschrieben sowie die Hemmung des Noradrenalin-Uptake. NMDA-Rezeptoren sind Ionenkanäle, die für Kalzium (Ca^{2+}) permeabel sind. Viele der Wirkungen von $S_{(+)}$-Ketamin sind daher auf einen reduzierten Ca^{2+}-Einstrom in die Neurone zurückzuführen. Der endogene Ligand ist Glutamat, der wichtigste erregende Neurotransmitter im Nervensystem. Wichtig für die Funktion des Rezeptors ist, dass der Ionenkanal zwar ligandenaktiviert ist, die Steuerung aber spannungsabhängig erfolgt. Normalerweise ist der Ca^{2+}-Einstrom durch Magnesium (Mg^{2+}) blockiert, und nur wenn die Nervenzelle deutlich erregt wird, verschwindet der Mg^{2+}-Block und die Bindung von Glutamat führt auch zu einem Kalziumeinstrom in die Zelle (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1:
Funktionsweise und Rolle von NMDA-Rezeptoren an Synapsen



*Modifiziert nach J. Sandkühler, Schmerzgedächtnis, Entstehung, Vermeidung und Löschung, Deutsches Ärzteblatt *98* (2001) 2725–2730*

NMDA-Rezeptoren sind ubiquitär im Zentralnervensystem verbreitet, innerhalb der einzelnen Hirnregionen kommt es jedoch zu einer sehr unterschiedlichen Expression. Die Verteilung der NMDA-Rezeptoren ist vom Entwicklungszustand des Nervensystems abhängig. Bei Früh- und Neugeborenen ist das Muster der Verteilung der Rezeptoren und insbesondere auch der Rezeptor-Untereinheiten anders als bei Erwachsenen. So bilden sich entwicklungsneurobiologisch die NMDA-Rezeptoren vor den AMPA- und Kainatrezeptoren und haben andere Funktionen als beim Erwachsenen. Im Tierexperiment kann die Blockierung von NMDA-Rezeptoren in einem sehr frühen Entwicklungsstadium die Migration und Dendritenbildung von Nervenzellen verändern. Es ist auch bekannt, dass in frühen Entwicklungsstadien die Beeinflussung des Ca^{2+}-Einstroms in die Zelle durch Aktivierung der NMDA-Rezeptoren die Apoptose verhindern kann. Bei Erwachsenen hingegen führt die Aktivierung der NMDA-Rezeptoren unter Umständen zu einer gegenteiligen, also proapoptotischen Wirkung.

Die Wirkung von NMDA-Rezeptor-Antagonisten ist abhängig vom Ort, an dem die Rezeptoren sitzen, dem Entwicklungszustand und der Art der Aktivierung (physiologisch oder pathophysiologisch).

Beim Erwachsenen führt die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren zu einem aktivitätsabhängigen Ca^{2+}-Anstieg in den Neuronen. Diesem Anstieg wird eine wichtige Rolle bei der Gedächtnisbildung und beim Lernen zugeschrieben. Darüber hinaus spielen beim Erwachsenen die NMDA-Rezeptoren auch eine wichtige pathophysiologische Rolle. Die Blockade der NMDA-Rezeptoren kann möglicherweise eine ganze Reihe von degenerativen bzw. traumatischen Erkrankungen verbessern. Zu diesen Erkrankungen zählen Chorea Huntington, die Alzheimer-Krankheit, das Parkinson-Syndrom, Hirntumoren, Schädel-Hirn-Traumata und Hirninfarkt. Im Rahmen der Übertragung des Schmerzreizes zum Gehirn spielen die NMDA-Rezeptoren ebenfalls eine wichtige Rolle. Beim physiologischen Schmerzreiz wird Glutamat freigesetzt, das an Glutamat-Rezepto-

ren vom Typ der AMPA-Rezeptoren bindet, was zu Natrium-(Na^+)-Einstrom und Erregung der Zelle sowie Weiterleitung dieser Information an das Gehirn führt. Gleichzeitig bindet Glutamat an NMDA-Rezeptoren.
Beim starken Schmerz verschwindet der Mg^{2+}-Block des NMDA-Kanals, Ca^{2+} strömt in die Zelle und der Ca^{2+}-Anstieg kann eine ganze Reihe von Signaltransduktionswegen in nozizeptiven Neuronen aktivieren. So kann es z.B. zur Aktivierung von Enzymen kommen, die eine Phosphat-Gruppe auf synaptische Proteine, z.B. AMPA-Rezeptoren, übertragen. Das führt zu einer Erhöhung der Leitfähigkeit des phosphorylierten AMPA-Rezeptors für Na^+. Sowohl Öffnungswahrscheinlichkeit als auch Öffnungsweite werden größer, und ein physiologischer Schmerzreiz führt bereits zu einem unphysiologisch starken Einstrom von Na^+ in die Zelle (siehe Abbildung 1). Diese gesteigerte synaptische Übertragung kann über Tage oder Wochen anhalten. Im Rahmen der Pathogenese des chronischen Schmerzes kommt dem so genannten „Wind-up"-Phänomen Bedeutung zu. Bei normaler Entladung von C-Fasern mit 0,5 bis 5 Impulsen/ Sekunde antworten einige Neuronen im Rückenmark zunächst mit steigenden („Wind-up"), dann mit abnehmenden Entladungen („Wind-down"). Bei Sensibilisierung ist das Wind-up verstärkt und kann Schmerzen steigern.

2. Pharmakologie

Pharmakokinetik
Nach intravenöser Gabe von $S_{(+)}$-Ketamin erfolgt eine rasche Anflutung ins Gehirn, die maximale Plasmakonzentration wird nach etwa einer Minute erreicht. Die Halbwertszeit ist kurz, nach i.m. Gabe beträgt sie zwei bis 17 Minuten. Der Abbau von $S_{(+)}$-Ketamin erfolgt durch N-Demethylierung zu Norketamin und Dehydronorketamin. Norketamin hat eine Halbwertszeit von etwa sechs Stunden. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal (>90%), nur etwa 3% werden mit den Fäzes ausgeschieden.

Pharmakodynamik
$S_{(+)}$-Ketamin wirkt auf viele unterschiedliche Systeme (NMDA-Rezeptor-Antagonismus, μ-Rezeptor-Agonismus, spannungsabhängige Na_+-Kanal-Blockade und Noradrenalin-Uptake-Hemmung). Die wesentlichen pharmakodynamischen Eigenschaften von $S_{(+)}$-Ketamin sind eine generelle analgetische Wirkung und das Herbeiführen einer neurolepsieähnlichen Bewusstlosigkeit. Die analgetische Wirkung tritt bereits bei subdissoziativen Dosen auf und überdauert die Anästhesie. Es kommt zu keiner Muskelrelaxation, wodurch eventuelle spontane Bewegungen möglich sind. Wichtig ist, dass die Schluckreflexe erhalten bleiben. Möglich ist eine veränderte Verarbeitung exogener Reize, wie z.B. Lärm.
Auf Grund einer zentralen sympathomimetischen Wirkung führt $S_{(+)}$-Ketamin zu einer Erhöhung des Blutdruckes um etwa 30% und einer Erhöhung der Herzfrequenz. Koronardurchblutung und myokardialer Sauerstoffverbrauch nehmen dadurch zu. Am isolierten Herzpräparat selbst zeigt $S_{(+)}$-Ketamin eine negativ-inotrope und antiarrhythmische Wirkung. Der periphere Widerstand ändert sich auf Grund gegensätzlicher Einflüsse kaum.
Nach Gabe von $S_{(+)}$-Ketamin wird eine mäßige Hyperventilation beobachtet, wobei es zu keiner wesentlichen Veränderung in den Blutgasen kommt. Eine bronchodilatierende Wirkung ist vorhanden, an der Bronchialmuskulatur übt die Substanz eine relaxierende Wirkung aus. Stoffwechsel, Endokrinium, Leber-, Nieren- und Darmfunktion sowie das Gerinnungssystem werden durch $S_{(+)}$-Ketamin kaum beeinflusst.

Nebenwirkungen von $S_{(+)}$-Ketamin
Wird $S_{(+)}$-Ketamin allein als Anästhetikum angewandt, so kommt es auf Grund der zentralen sympathomimetischen Wirkungen in den meisten Fällen zu Blutdruckanstieg und einer Steigerung der Herzfrequenz. Besonders bei Patienten mit eingeschränkter Koronarreserve kommt es zu einer Erhöhung des Gefäßwiderstandes im Lungenkreislauf. Bei hoher Dosierung oder schneller i.v. Injektion kann es zu Atemdepression kommen. Bei Eingriffen im Bereich der oberen Atemwege ist bei nicht ausreichender Narkosetiefe insbesondere bei Kindern mit Hyperreflexie und Laryngospasmus zu rechnen, eine Muskelrelaxation mit entsprechender Beatmung kann daher erforderlich sein (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1:
Mögliche Nebenwirkungen von $S_{(+)}$-Ketamin

- Erhöhung des Blutdruckes
- Erhöhung der Herzfrequenz
- Steigerung des intraokularen Drucks und des Skelettmuskeltonus
- Hirndrucksteigerung
- Hypersalivation
- Unangenehme Träume
- Halluzinationen
- Übelkeit, Erbrechen, Sehstörungen, Schwindel, motorische Unruhe
- Laryngospasmus (besonders bei Kindern)
- (Atemdepression bei schneller Injektion bzw. hoher Dosierung)

Bei bis zu 30% der Patienten können Träume, die unter Umständen auch unangenehm sein können, auftreten. Gelegentlich sind Halluzinationen beschrieben. Intrakranielle Druckerhöhung, leichte Zunahme des intraokularen Drucks und erhöhter Skelettmuskeltonus sind ebenfalls beschrieben. Gelegentlich treten starke Salivation, Übelkeit und Erbrechen, Sehstörungen, Schwindel und motorische Unruhe auf.

Die wesentlichen Unterschiede in der Wirkung von $S_{(+)}$-Ketamin und $R_{(-)}$-Ketamin sind folgende:
$S_{(+)}$-Ketamin ist zwei- bis dreimal potenter als $R_{(-)}$-Ketamin in Bezug auf seine anästhetische und neuroprotektive Wirkung, seine Wirkung auf Psychotomimetik, Ataxie und EEG-Frequenzabnahme sowie der Affinität zu PCP-Bindungsstellen. $R_{(-)}$-Ketamin ist wirksamer in Bezug auf postanästhetische Hyperaktivität und der Affinität zu Sigma-Bindungsstellen.

3. Klinische Indikationen

3.1 Präklinische Notfallmedizin/Katastrophenmedizin

3.1.1 Präklinische Versorgung traumatologischer Notfallpatienten

Ein Problem bei der präklinischen Versorgung traumatologischer Notfallpatienten einschließlich Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma besteht vor allem in den schwierigen Bedingungen vor Ort, z.B. können die Patienten eingeklemmt bzw. schwer erreichbar sein. Im Rahmen eines Großunfalls oder einer Katastrophe besteht außerdem eine eingeschränkte Überwachungsmöglichkeit der Patienten. Bei Patienten, die präklinisch eine Anästhesie benötigen, besteht ein sehr hohes Narkoserisiko, da die Vitalfunktionen gestört, der Patient und seine Anamnese meistens unbekannt sind und außerdem immer die Gefahr einer Aspiration besteht.
Vor dem Hintergrund dieser Probleme ist $S_{(+)}$-Ketamin aus dem Ampullarium des Notarztes nicht mehr wegzudenken. Die Vorteile bei der präklinischen Versorgung im Rahmen der Notfall- und Katastrophenmedizin sind in Tabelle 2 zusammengefasst.
Um die Kooperationsfähigkeit zu erhalten, sollte die intravenöse Analgesie mit 0,25 bis 0,5mg/kg KG (entspricht 20 bis 40mg bei einem Patienten mit 80kg) erfolgen. Die intravenöse Gabe von $S_{(+)}$-Ketamin muss langsam erfolgen (titrieren!), eine Kombination mit Midazolam ist zu empfehlen. Zur intramuskulären Analgesie beim eingeklemmten (nicht zugänglichen) Patienten werden 0,5 bis 0,75(-1,0)mg/kg KG (entspricht 20 bis 60(-80)mg bei einem Patienten mit 80kg) verabreicht.
Nach einem Bericht aus der Literatur ist bei einem Massenanfall Verletzter mit unzureichenden Ressourcen zur Überwachung der Verletzten auch eine subkutane Infusion von 0,1mg/kg KG gefahrlos möglich.

Tabelle 2:
Vorteile von $S_{(+)}$-Ketamin im präklinischen Einsatz

- Gute Analgesie, schwache hypnotische Eigenschaften
- Große therapeutische Breite
- Keine Organtoxizität
- Erhaltung der Spontanatmung
- Erhaltung der Schutzreflexe (ohne Gewähr, dass sich Aspiration vermeiden lässt)
- Zentrale Sympathikusstimulation
- Broncholytische Wirkung
- Unterschiedliche Applikationswege (oral, sublingual, rektal, i.v., i.m., s.c., rückenmarksnah)
- Unterliegt nicht dem Suchtgiftgesetz
- Geringer logistischer Aufwand
- Hohe Sicherheit
- Schneller Wirkungseintritt
- Relativ gute Steuerbarkeit

Univ.-Prof. Dr. Hans Anton Adams
Zentrum Anästhesiologie, Medizinische Hochschule Hannover

Univ.-Prof. Mag. Dr. Eckhard Beubler
Institut f. exp. und klin. Pharmakologie, Karl-Franzens-Universität, Graz

Prim. Dr. Franz Christian Chmelizek
Landesklinik für Anästhesiologie, St. Johanns Spital, LKH Salzburg

Prim. Univ.-Prof. Dr. Sylvia Fitzal
Abt. f. Anästhesie und Intensivmedizin, Wilhelminenspital, Wien

Univ.-Prof. Dr. Walter Rudolf Hasibeder
Univ.-Klinik für Anästhesie, Innsbruck

Einsatz als Anästhetikum
Zur intravenösen Einleitung einer Allgemeinanästhesie werden 1,0 bis 2,0mg/kg KG (entspricht 80 bis 160mg bei einem Patienten mit 80kg) verabreicht. Zur Aufrechterhaltung wird die halbe Initialdosis bei Bedarf nachinjiziert, im Allgemeinen alle zehn bis 15 Minuten.
Die hier angegebenen Dosierungen weichen zwar von den in der Fachinformation angegebenen Dosierungen ab, die Praxis hat jedoch gezeigt, dass mit den in der Fachinformation angegebenen Dosierungen der gewünschte Effekt nicht erzielt werden kann.
Beim traumatologisch-chirurgischen Notfall mit begleitendem Schädel-Hirn-Trauma und kontrollierter Beatmung kann mit $S_{(+)}$-Ketamin der zentrale Perfusionsdruck erhalten oder sogar gesteigert werden. Ein Einsatz in dieser Indikation ist daher angezeigt. Bei Patienten mit isoliertem Schädel-Hirn-Trauma und stabiler Hämodynamik ist der Einsatz von $S_{(+)}$-Ketamin bei ausreichender Hyperventilation möglich, hier stehen allerdings auch geeignetere Anästhetika und Analgetika zur Verfügung.
Für Patienten mit schwerer koronarer Herzkrankheit liegt ein zumindest theoretischer Nachteil für den präklinischen Einsatz von $S_{(+)}$-Ketamin in seiner sympathikusstimulierenden Wirkung. Patienten im kardiogenen Schock, die auch Katecholamine benötigen, sind eine Indikation für $S_{(+)}$-Ketamin, weil bekannterweise die endogenen Katecholamine, welche durch das Ketamin freigesetzt werden, wirksam sind und weniger Nebenwirkungen aufweisen als hohe Dosen exogen zugeführter Substanzen. Die psychotomimetische Wirkung und die Hypersalivation können mit geeigneten Medikamenten weitgehend vermieden werden. Ein potenzielles Problem ist darin zu sehen, dass durch den seltenen innerklinischen Einsatz (junge) NotärztInnen wenig bis gar keine Routine im Umgang mit $S_{(+)}$-Ketamin haben. Das sollte durch systematische Schulungen und vermehrte Verwendung im Rahmen klinischer Routine-Eingriffe verbessert werden.

3.1.2 Einsatz bei nicht traumatologischen Notfallpatienten

Internistische Indikationen zum präklinischen Einsatz von $S_{(+)}$-Ketamin stellen der Status asthmaticus

und die Analgosedierung bzw. Narkose im katecholaminpflichtigen kardiogenen Schock dar. Der Einsatz von $S_{(+)}$-Ketamin sollte im Status asthmaticus erst dann erfolgen, wenn ein Patient auf eine maximale konventionelle Behandlung nicht anspricht.
Die Behandlung sollte in niedriger Dosierung (unter der dysphorischen Schwelle) intravenös erfolgen. Empfohlen werden 0,125 bis 0,25mg/kg KG (entsprechend 10 bis 20mg bei einem Patienten mit 80kg), höhere Dosierungen können jedoch manchmal erforderlich sein.
Vorteile dieser Behandlung stellen vor allem die Erhaltung der Spontanatmung und die relativ geringgradige Beeinträchtigung der Schutzreflexe dar. $S_{(+)}$-Ketamin sollte deshalb zur Narkoseeinleitung und Intubation beim Status asthmaticus zusammen mit ausreichender Relaxierung zum Einsatz kommen.

3.2 Intensivmedizin

3.2.1 $S_{(+)}$-Ketamin zur Analgosedierung in der Intensivmedizin

Zur Analgosedierung in der Intensivmedizin steht eine große Zahl an Präparaten und Therapieschemata zur Verfügung. Allerdings existieren nahezu keine relevanten kontrollierten Studien oder systematische Reviews zu dieser Fragestellung. Es gibt lediglich Guidelines, z.B. der Society of Critical Care Medicine (SCCM), in der Ketamin nicht enthalten ist, sowie viele empirisch begründete Therapieschemata und Erfahrungswerte.

Einigkeit besteht über folgende Punkte:
- Die Schmerz- und Stressausschaltung ist wichtig.
- Die Analgesie steht gegenüber der Sedierung im Vordergrund.
- „So viel als nötig, so wenig und so kurz wie möglich."
- Für unterschiedliche Therapieziele sind individuelle Strategien anzuwenden.

Der Einsatz auf der Intensivstation ist vor allem begründet durch die gute hämodynamische Steuerbarkeit, die Einsparung an exogenen Katecholaminen und die geringeren Auswirkungen auf Spontanatmung und Darmmotilität im Vergleich zu Opioiden. Einen weiteren Vorteil stellt die direkte bronchodilatierende Wirkung dar.
Offen bleibt, welche Medikamente bzw. Kombinationen von Medikamenten für welche Patientengruppen von Vorteil sind, ob die Gabe kontinuierlich oder diskontinuierlich erfolgen soll, ob ein routinemäßiger Wechsel von Medikamenten bzw. Therapieschemata Sinn macht und

Tabelle 3:
Anforderungen, welche von $S_{(+)}$-Ketamin erfüllt werden

- Gute Analgesie und rasche Sedierung mit einer Substanz
- Große therapeutische Breite
- Hämodynamische Stabilität
- Fehlende Atemdepression
- Bronchodilatation
- Antikonvulsive Wirkung
- Keine Beeinträchtigung der Darmmotorik

Tabelle 4:
Nachteile für den Einsatz in der Intensivmedizin

- Keine Anxiolyse
- Keine vegetative Abschirmung
- Keine voraussagbare Pharmakokinetik ohne Kumulation
- Mögliche Entzugserscheinungen

ob es Unterschiede im Outcome abhängig von dem verwendeten Pharmakon zur Analgosedierung gibt. Folgende Anforderungen an eine ideale Substanz zur Analgosedierung werden von $S_{(+)}$-Ketamin erfüllt (siehe Tabelle 3).
Diese Eigenschaften stellen zugleich die wichtigsten Vorteile sowohl des Razemats als auch des $S_{(+)}$-Isomers von Ketamin gegenüber anderen Substanzen dar.
Auf Grund des halluzinogenen Potenzials ist immer eine Kombination mit sedierend/hypnotisch wirksamen Pharmaka notwendig. Dazu werden folgende Kombinationen mit $S_{(+)}$-Ketamin empfohlen (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5:
Empfohlene, gängige Sedierungskombinationen mit $S_{(+)}$-Ketamin

2er-Kombinationen mit
- Midazolam
- oder Propofol
- oder Gamma-Hydroxy-Buttersäure

3er-Kombinationen mit
- w.o. + Sufentanil
- oder w.o. + Clonidin

Entgegen einer vielfach noch gängigen Meinung hat weder das Razemat noch das $S_{(+)}$-Ketamin einen hirndrucksteigernden Effekt, sofern die Patienten normo- bzw. hyperventiliert werden.
Insbesondere bei kreislaufinstabilen Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma ist die Anwendung von $S_{(+)}$-Ketamin im Rahmen der Analgosedierung von besonderem Vorteil, da der zentrale Perfusionsdruck damit am besten aufrecht zu erhalten ist. Unter intensivmedizinischen Bedingungen ist außerdem eine Überwachung des intrakraniellen Drucks die Regel.
Eine weitere Gruppe von Patienten, bei denen der Einsatz von $S_{(+)}$-Ketamin indiziert ist, sind die Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (Patienten mit Bronchokonstriktion), die eine Analgosedierung benötigen.

3.2.2 Der kreislaufinstabile Intensiv-Patient: Kombinationen mit $S_{(+)}$-Ketamin

Die Analgosedierung ist ein medikamentöses Verfahren zur Abschirmung des Patienten gegenüber diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen mit dem allgemeinen Ziel des schmerzfreien, schlafend-weckbaren Patienten.
Darüber hinaus kann die Analgosedierung auch eingesetzt werden zur Abschirmung des Patienten gegen äuße-

re und innere Stressoren wie Schmerz, Hilflosigkeit, Angst und Unruhe. Folgende Substanzen und Kombinationen können eingesetzt werden:

Analgesie:
Wenige Substanzen mit wenigen Wirkorten
- Opioide, insbesondere Fentanyl, Sufentanil, Remifentanil und Morphin
- $S_{(+)}$-Ketamin

Sedierung:
Zahlreiche Substanzen mit mehreren Wirkorten
- Propofol
- Benzodiazepine, insbesondere Midazolam
- Neuroleptika wie Haloperidol und Droperidol als dritte Komponente
- Clonidin zur Prophylaxe und Therapie des Delirs und als Additiv
- Methohexital und GHB als Nischen- oder Reservemedikamente

Dosierung und Kombinationen mit $S_{(+)}$-Ketamin sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6:
Dosierung und Kombinationen mit $S_{(+)}$-Ketamin

- $S_{(+)}$-Ketamin 0,3 bis 1,5mg/kg KG/Stunde (25 bis 125mg/75kg KG/Stunde)
  - Midazolam 0,03 bis 0,15mg/kg KG/Stunde (2,5 bis 12,5mg/75kg KG/Stunde)
    Startdosis etwa 2,5mg/Stunde Midazolam und 25mg/Stunde $S_{(+)}$-Ketamin
  - Propofol 1 bis 3mg/kg KG/Stunde (75 bis 225mg/75kg KG/Stunde)
    Startdosis etwa 150mg/Stunde Propofol und 25mg/Stunde $S_{(+)}$-Ketamin
- Anpassung und Ergänzung individuell: Opioide, Neuroleptika usw.

Ketamin ist grundsätzlich bei allen katecholaminpflichtigen Patienten zur Analgosedierung zu bevorzugen, auch bei Patienten im kardiogenen Schock. Die stärkste Supprimierung von Sympathikus und Kreislauf bewirkt die Kombination Propofol plus Opioid. Negative Kreislaufeffekte sind offenkundig. Bei der Kombination Midazolam plus $S_{(+)}$-Ketamin ist ebenfalls die Sympathikusaktivität reduziert, jedoch bleibt die Kreislaufreaktivität des Patienten erhalten. Diese Kombination stellt derzeit das beste kreislaufsupportive Analgosedierungs-Schema dar. Die Gabe von $S_{(+)}$-Ketamin führt zu einer Katecholamineinsparung, der Grund dafür ist in seiner neuronalen und extraneuronalen Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin zu sehen. Die Kombination von Propofol mit $S_{(+)}$-Ketamin nimmt eine Mittelstellung ein, die Katecholamin-Freisetzung bleibt bei dieser Kombination weitgehend unbeeinflusst. Immunologische Beeinträchtigungen in vivo sind nicht zu erwarten. Eine Beeinträchtigung der Immunkompetenz durch Morphin und Thio-Barbiturate ist dagegen sehr wahrscheinlich.

3.3 Anästhesie

3.3.1 Einleitung der Narkose (TIVA) mit $S_{(+)}$-Ketamin unter besonderer Berücksichtigung der Alterschirurgie

Eine Anästhesieeinleitung mit $S_{(+)}$-Ketamin ist angezeigt bei Patienten im Schock, Patienten mit manifestem Asthma bronchiale bzw. Status asthmaticus und im Rahmen einer Narkose zur Sectio. Eine intramuskuläre Sedierung und Einleitung der Narkose kann bei unkooperativen Patienten durchgeführt werden. Bei der Anästhesieeinleitung kann in diesen Fällen auf Benzodiazepine verzichtet werden, jedoch sollten sie während der Narkose bzw. spätestens in der Narkoseausleitung verabreicht werden (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7:
Anästhesieeinleitung mit $S_{(+)}$-Ketamin

- Patienten im Schock
- Patienten mit manifestem Asthma bronchiale und Status asthmaticus
- Narkose zur Sectio
- Intramuskuläre Sedierung und Einleitung unkooperativer Patienten
- In der Regel Verzicht auf Benzodiazepine

Indikationen für eine Anästhesieführung mit $S_{(+)}$-Ketamin stellen Kurzeingriffe in Spontanatmung, wie z.B. Repositionen, Inzisionen oder ein Verbandswechsel bei Verbrennungspatienten, dar. $S_{(+)}$-Ketamin wird meist in Kombination mit Midazolam angewendet. Dabei muss Midazolam Zeit haben zu wirken (der Patient muss schlafend weckbar sein), ehe man $S_{(+)}$-Ketamin langsam i.v. verabreicht.
Der Stellenwert von $S_{(+)}$-Ketamin als analgetische Komponente zur TIVA ist offen. Ein Nachteil ist die geringe Steuerbarkeit. Zu erwarten ist ein stabilerer Kreislauf und eine geringere Atemdepression als unter Opioiden. Insgesamt hat $S_{(+)}$-Ketamin in dieser Indikation lediglich eine Nischenindikation bei endokrinen Mangelzuständen und Sepsis.
Die klinische Verwendung von $S_{(+)}$-Ketamin in subanästhetischen d.h. analgetischen Dosen ist möglich bei Lagerungsmaßnahmen (z.B. bei hüftnahen Frakturen), zur rechtzeitigen Supplementierung einer unzureichenden Regionalanästhesie und vor dem Setzen einer Retrobulbäranästhesie. Auch bei schmerzhaften diagnostischen und interventionellen Eingriffen und in ganz seltenen Fällen bei geburtshilflichen Eingriffen. Insgesamt sind die Einsatzmöglichkeiten von $S_{(+)}$-Ketamin in diesen Indikationen begrenzt.

3.3.2 $S_{(+)}$-Ketamin in der Kinderanästhesie

Die Eigenschaften von $S_{(+)}$-Ketamin, wie hohe therapeutische Breite, Erhaltung der Spontanatmung und Schutzreflexe, multiple Applikationswege, Kreislaufneutralität, bronchodilatative Wirkung und hohe analgetische Potenz prädestinieren diese Substanz für den Einsatz in der Kinderanästhesie. Obwohl insgesamt nur wenige Publikationen zum Einsatz von $S_{(+)}$-Ketamin in der Kinderanästhesie existieren, kann diese Substanz in einer Reihe von gesicherten Indikationen

Tabelle 8:
Indikationen für $S_{(+)}$-Ketamin in der Kinderanästhesie

- Analgosedierung
  - Diagnostik (MRI, Herzkatheter, ...)
  - kurze schmerzhafte Interventionen (Verbandwechsel auf der ICU, ...)
  - intramuskuläre Applikation bei unkooperativen Patienten
- Prämedikation
  - rektal, oral, nasal
- Sedierung auf der ICU
- Hyperreaktives Bronchialsystem
- Regionale Anwendung
  - Caudalblock

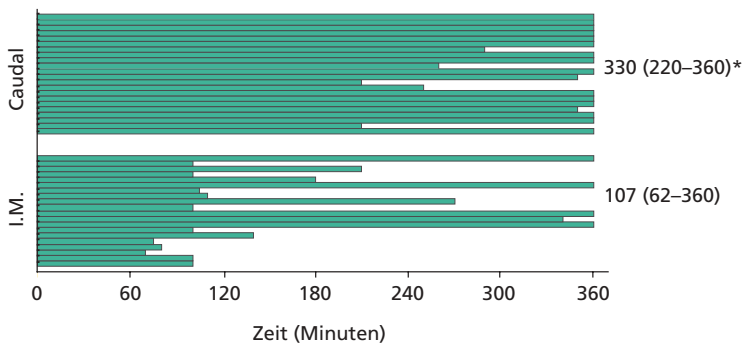
empfohlen werden (siehe Tabelle 8). Zu diesen Indikationen gehört die Analgosedierung in Kombination mit Midazolam z.B. bei Herzkatheter-Untersuchungen. $S_{(+)}$-Ketamin stellt eine sichere Alternative dar und reduziert den Zeitaufwand für die Ein- und Ausleitung.
Eine weitere Indikation ist die Prämedikation: Eine orale, sublinguale, rektale und nasale Gabe von $S_{(+)}$-Ketamin ist möglich. Folgende Dosierungen in der Kinderanästhesie werden empfohlen (siehe Tabelle 9):

Tabelle 9:
Dosierungen von $S_{(+)}$-Ketamin in der Kinderanästhesie

Analgesie:	
i.v.	0,5 bis 1,0mg/kg KG
rektal, sublingual, nasal	2,0 bis 4,0mg/kg KG
Anästhesie:	
i.v.	1,0 bis1,5 (2,0)mg/kg KG
Immer mit Midazolam in folgender Dosierung kombinieren:	
i.v.	0,05 bis 0,1mg//kg KG
rektal	0,5 bis 1,0mg/kg KG
nasal	0,2 bis 0,3mg/kg KG

Keine i.m.-Injektionen!

Abbildung 2:
Dauer der klinischen Wirkung von caudal und intramuskulär verabreichtem $S_{(+)}$-Ketamin



Koinig H. et al. Anaesthesiology 93: 976–980, 2000

Bei der caudalen Anwendung von $S_{(+)}$-Ketamin ist die Gefahr einer neurotoxischen Wirkung gering, da die Neurotoxizität vor allem dem Konservierungsstoff des alten Razemates zugeschrieben werden muss und $S_{(+)}$-Ketamin frei von Konservierungsstoff erhältlich ist. Die postoperative Analgesiedauer von Ketamin 1mg/ml und 0,25% Bupivacain 0,75ml/kg ist vergleichbar und stellt somit eine Alternative zur Verwendung von Bupivacain dar.
Beim Vergleich der klinischen Wirkung von caudalem und intramuskulärem Ketamin zeigt sich eine deutlich längere Wirkung (siehe Abbildung 2) und ein geringerer postoperativer Analgetikabedarf nach caudaler Verabreichung. Da die Plasmaspiegel nach i.m. Verabreichung wesentlich höher waren, liegt es nahe, vor allem einen spinalen Wirkmechanismus dafür verantwortlich zu machen.
In der Kinderanästhesie hat die systemische Gabe von $S_{(+)}$-Ketamin insgesamt einen wichtigen Stellenwert, die regionale Gabe stellt in bestimmten Indikationen jedoch eine wichtige Alternative zur systemischen Applikation dar. Auch bei diagnostischen Verfahren und kleinen Eingriffen, z.B. in der Zahnmedizin, ist der Einsatz von $S_{(+)}$-Ketamin im Rahmen der Prämedikation zu empfehlen.

3.3.3 $S_{(+)}$-Ketamin in der geburtshilflichen Anästhesie

Es existieren viele Untersuchungen zu Ketamin-Razemat, aber praktisch keine Studien zur Anwendung von $S_{(+)}$-Ketamin in der Geburtshilfe. In den Lehrbüchern der geburtshilflichen Anästhesie werden noch immer die Dosierungen des Razemats angegeben und darauf hingewiesen, dass $S_{(+)}$-Ketamin wegen seiner höheren Potenz in halber Dosis zu verabreichen ist. In der Folge wird daher ausschließlich die Stellung und Dosierung von Ketamin-Razemat in der Geburtshilfe besprochen.
Neben Thiopental hat Ketamin seinen festen Platz als Einleitungsanästhetikum zur Sectio caesarea. Nach Einleitung mit Ketamin-Razemat 1mg/kg KG und Erhaltung der Anästhesie mit geringen Dosen von Inhalationsanästhetika zeigt Ketamin im Vergleich das geringste Auftreten von „Awareness“, erst mit Abstand gefolgt von Thiopental, Etomidate und zuletzt Propofol, bei welchem Awareness bis zu 40% beschrieben worden ist. In der Dosierung von 1mg/kg KG zeigt Ketamin, neben Etomidate, die stabilste Hämodynamik bei der Mutter, während man bei Thiopental und Propofol besonders bei Hypovolämie und der nie ganz vermeidbaren Cava-inferior-Kompression mit Druckabfällen rechnen muss. Es hat in dieser Dosierung auch den geringsten Einfluss auf das Neugeborene. So bleibt nach Ketamineinleitung die fetale Herzfrequenz-Variabilität und der fetale Blutdruck erhalten, während bei Thiopental und Propofol die Variabilität abnimmt und der fetale Blutdruck sinkt. Bei dieser Dosierung zeigte Ketamin im Vergleich mit Thiopental auch die besten postpartalen „Neurobehavioral Scores“.
Bei Ketamindosen von 2mg/kg KG und darüber wurden jedoch bei den Neugeborenen niedere Apgarwerte und Verhaltensscores beobachtet. Zur Sectio bleibt Ketamin das Einleitungsanästhetikum der Wahl bei Patientinnen mit chronischen Lungenerkrankungen, Asthma

bronchiale, bei Blutungen, bei hämorrhagischem und septischem Schock. Wenn bei postpartalen Blutungen zur Revision des Uterus eine Anästhesie notwendig ist, ist Ketamin 1 bis 2mg/kg KG hämodynamisch am sichersten, da man zu diesem Zeitpunkt das Ausmaß des Blutverlustes schwer beurteilen kann und für eine Stabilisierung des Kreislaufes durch Volumsersatz oft wenig Zeit bleibt. Es wird weiterhin empfohlen, nach der Entbindung des Neugeborenen 2 bis 4mg Midazolam i.v. zu verabreichen, um die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der so genannten Ketaminträume signifikant zu reduzieren.
Ketamin kann wegen seiner guten analgetischen Wirkung auch zur Schmerzlinderung während der Wehen verwendet werden. Es sollte zwar nicht als Mittel der ersten Wahl angewendet werden, aber in Dosen von 10 bis 15mg i.v. ist es gut wirksam, ohne dabei das Bewusstsein der Kreißenden einzutrüben und ihre Kooperation zu beeinflussen. Diese Dosis kann alle fünf bis zehn Minuten wiederholt werden, wobei innerhalb einer halben Stunde 100mg nicht überschritten werden sollten. Diese Dosen werden auch als Ergänzung einer nicht perfekt sitzenden Epiduralanästhesie empfohlen.
Wegen seiner sympathomimetischen Effekte gilt Ketamin und natürlich auch $S_{(+)}$-Ketamin bei Schwangeren, die kokainsüchtig sind, bei Epileptikerinnen, bei Anzeichen von Thyreotoxikose und bei schwangerschaftsbedingter Hypertonie (EPH-Gestose) als kontraindiziert.
Da Ketamin beim Menschen im ersten und zweiten Trimester der Schwangerschaft den basalen Uterustonus steigert, ist von seiner Anwendung bei Operationen in der Frühschwangerschaft abzusehen. Gerade bei der häufigsten Operation in der Frühschwangerschaft, der Cervix-Cerclage, ist wegen drohendem Abort Ketamin absolut kontraindiziert.
Es ist zwar schon seit langem bekannt, dass Ketamin den Blutzucker unwesentlich steigert, aber erst durch einige Fallberichte aus Nigeria im vorigen Jahr wurde bekannt, dass äußerst selten scheinbar vollkommen gesunde junge Frauen nach Sectio in Ketaminanästhesie in ein Koma mit hochgradiger Hyperglykämie geraten können. Eine Blutzuckerkontrolle ist somit nach Sectio mit Ketamin bei Patientinnen, die anscheinend Aufwachschwierigkeiten aufweisen, angezeigt.

3.3.4 $S_{(+)}$-Ketamin zur Regionalanästhesie

Studien an Tieren zur rückenmarksnahen Ketamingabe haben gezeigt, dass eine intrathekale Verabreichung von $S_{(+)}$-Ketamin oder $R_{(-)}$-Ketamin bei akutem nozizeptivem Schmerz keine analgetische Wirkung hat. Bei chronischem Schmerz nach Carrageenan-Injektion in die Pfote unterscheidet sich $R_{(-)}$-Ketamin nicht von Kochsalzlösung, $S_{(+)}$-Ketamin jedoch wirkt in hoher Dosierung analgetisch.
Die spinale antinozizeptive Wirkung von intrathekalem Morphin und Dexmedetomidine wird von Ketamin-Razemat und $S_{(+)}$-Ketamin verstärkt. Nur $S_{(+)}$-Ketamin bewirkt eine spinale Wirkungsverlängerung von Morphin und Dexmedetomidine.
Diese Eigenschaften weisen $S_{(+)}$-Ketamin als rückenmarksnahes Analgetikum für Schmerzen mit Sensibilisierungstendenz aus. Dies bedeutet, dass auf Grund der Ergebnisse der Tierversuche sein Einsatz bei starken akuten oder chronischen Schmerzen dann angebracht erscheint, wenn das Rückenmark das Zielorgan ist.
Ketamin entfaltet einen starken Synergismus mit anderen rückenmarksnah verwendeten Analgetika. Durch die Kombination kann eine deutliche Verringerung der Nebenwirkungsrate erreicht werden.
Der Nachweis eines eventuell anderen Wirkprofils des $S_{(+)}$-Ketamin gegenüber dem Razemat bedarf noch grundlegender Untersuchungen. Ein Vorteil von $S_{(+)}$-Ketamin muss jedoch auf alle Fälle darin gesehen werden, dass das $S_{(+)}$-Isomer – anders als das Razemat – generell ohne Stabilisator erhältlich ist.

Prim. Univ.-Prof. Dr. Wilfried Ilias
Anästhesiologie und Intensivstat., KH der Barmherzigen Brüder, Wien

Univ.-Prof. Dr. Walter Viktor Klimscha
Abt. A, Univ.-Klinik für Anästhesie und Allg. Intensivmedizin, Wien

Univ.- Prof. Dr. Herbert Koinig
Univ.-Klinik für Anästhesie und Allg. Intensivmedizin, Wien

Univ.-Doz. Dr. Rudolf Likar
Abt. f. Anästhesiologie und Allg. Intensivmedizin, LKH Klagenfurt

Univ.-Prof. Dr. Peter Marhofer
Abt. A, Univ.-Klinik für Anästhesie und Allg. Intensivmedizin, Wien

3.4 Schmerztherapie

3.4.1 Neuraxiale $S_{(+)}$-Ketamingabe – Indikationen und Vorteile

Die Rationale der neuroaxialen Verabreichung von $S_{(+)}$-Ketamin liegt vor allem in seinem NMDA-Rezeptor-Antagonismus. Durch chronischen Schmerz wird vermehrt der exzitatorische Neurotransmitter Glutamat gebildet, wodurch es zu einer NMDA-Rezeptor-Aktivierung mit daraus folgender vermehrter Aktivität von Rückenmarksneuronen und somit einer zentralen Sensibilisierung kommt („Wind-up"-Phänomen). Neben der Verwendung von epiduralem Ketamin beim chronischen Schmerz gibt es aber auch Ansätze für die perioperative Analgesie. Hier existieren die meisten Untersuchungen für Kaudalblöcke bei Kindern.

3.4.1.1 Epidurale Anwendung beim Erwachsenen

Die perioperative epidurale Gabe von Ketamin wurde beim Erwachsenen in einigen Berichten als Zusatz für herkömmliche Lokalanästhetika verwendet.
Wie bei anderen Zusätzen (z.B. Clonidin, Opioide, Adrenalin) verspricht man sich eine bessere Analgesiequalität bei eventuell reduzierten Dosen der Lokalanästhetika. Insgesamt ist aus den Ergebnissen der vorliegen-

den Untersuchungen zu folgern, dass epidurales Ketamin alleine oder in Kombination mit Opioiden eine gute perioperative Analgesie gewährleistet, aber offenbar keinen präemptiven Effekt aufweist. Es liegen allerdings keine Untersuchungen mit $S_{(+)}$-Ketamin vor. Außerdem ist beim Erwachsenen nicht geklärt, ob dieser analgetische Effekt über die gute Resorption aus dem Epiduralraum in die systemische Zirkulation und damit indirekt über systemische Blutspiegel erzielt wird (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10:
Neuroaxiale Anwendungsmöglichkeiten von $S_{(+)}$-Ketamin beim Erwachsenen

- Perioperativ
- Präemptiv
- Beim chronischen Schmerz
  - Neuropathische Schmerzen
  - Sympathische Reflexdystrophie
  - Postherpetische Reflexdystrophie
  - Terminaler Karzinomschmerz

3.4.1.2 Epidurale Anwendung bei Kindern

Die Rationale der epiduralen Anwendung von $S_{(+)}$-Ketamin bei Kindern für Kaudalblöcke (der am häufigsten angewendeten regionalanästhesiologischen Technik bei Kindern) ist die Tatsache, dass eine versehentliche intravasale Injektion eines herkömmlichen Lokalanästhetikums bei einer in Allgemeinanästhesie angelegten Blockade sehr schwer zu detektieren ist und schwer wiegende kardiovaskuläre und/oder ZNS-Komplikationen nach sich ziehen kann. Eine versehentliche intravasale oder intraossäre Gabe (die bei Kindern wie eine intravasale Injektion zu werten ist und ebenfalls sehr schwer zu detektieren ist) von $S_{(+)}$-Ketamin hat dagegen keine gefährlichen oder bleibenden Konsequenzen.
Zusammenfassend kann gesagt werden, dass auf Grund der bisherigen neurotoxikologischen Untersuchungen über $S_{(+)}$-Ketamin gebräuchliche Konzentrationen bei einmaliger oder kurzzeitiger Anwendung als geeignet für die epidurale Anwendung angesehen werden können.
Für den Kaudalblock bei Kindern ist $S_{(+)}$-Ketamin ausreichend klinisch untersucht. $S_{(+)}$-Ketamin und stabilisatorfreies razemisches Ketamin sind sowohl als Zusatz für Lokalanästhesie als auch als Einzelsubstanzen in Studien getestet. Dabei zeigt sich eine ausgezeichnete analgetische Wirkung in sehr geringen Konzentrationen (0,05- bis 0,1-prozentige Lösungen). Systemische Nebenwirkungen sind kaum beschrieben und sind seltener als jene von kaudal verabreichten Opioiden. Schwer wiegende Komplikationen sind bisher ebenfalls noch nicht beschrieben worden. Der epiduralen Anwendung von $S_{(+)}$-Ketamin als Zusatz für Lokalanästhetika oder als alleinige Substanz für Kaudalblöcke bei Kindern steht bisher vor allem die ausständige Zulassung für diese Indikation entgegen (siehe Tabelle 11).

3.4.1.3 Intrathekale Ketamingabe

Bereits 1984 erschien der erste Bericht über die intrathekale Gabe von konservierungsstoffhaltigem Ketamin-Razemat zur Anästhesie am Menschen unter feldchirurgischen Bedingungen in Kambodscha. In Dosen zwischen 5 und 50mg i.t. setzte innerhalb weniger Minuten eine maximal drei Stunden anhaltende Analgesie ein. Ein späterer Versuch, Ketamin-Razemat in Dosen von 0,5 bis 0,95mg/kg KG ebenfalls intrathekal bei elektiven transurethralen Prostataresektionen einzusetzen, musste dagegen wegen des Auftretens psychotomimetischer Effekte und inadäquater Analgesie in einer europäischen Studie vorzeitig abgebrochen werden. Interessanterweise trat jedoch noch vor der sensorischen eine motorische Blockade unter intrathekalem Ketamin ein.
Durch tierexperimentelle und In-vitro-Studien konnte zwischenzeitlich die lokalanästhetikartige spinale Leitungsblockade durch Ketamin belegt werden. Die dosisabhängige Hemmung spannungsabhängiger Natriumkanäle neuronaler Zellen ist experimentell bewiesen, jedoch ist sie dem Blockadeeffekt der Lokalanästhesthetika in den klinisch erreichbaren Konzentrationen deutlich unterlegen und lässt sich daher intraoperativ nicht wirklich nutzen.
Anders als beim akuten intraoperativen Schmerz belegen sowohl kontrollierte Studien als auch vereinzelte Fallberichte eine deutliche koanalgetische Wirkung von intrathekalem Ketamin bei chronischen Schmerzsyndromen, insbesondere bei morphinrefraktärem Schmerz, bei Morphintoleranz oder krebsassoziierten neuropathischen Schmerzen. In einer doppelblinden Crossover-Studie an terminalen Krebspatienten konnte für einen Applikationszeitraum von zwei bis drei Tagen durch die Kombination mit intrathekalem Ketamin-Razemat die intrathekale Morphin-Gesamtdosis sowie die notwendige Rescue-Medikation signifikant gesenkt werden, bei ausgezeichneter Analgesie, reduzierten Morphin-Nebenwirkungen und verbesserter Schlaf- und Lebensqualität.
In drei Fallstudien aus Wien konnte unter intrathekaler Langzeitapplikation von $S_{(+)}$-Ketamin (vier Wochen bzw. drei Monate) in dem einen Fall eine ausgeprägte Morphintoleranz durchbrochen und revertiert werden, in den anderen Patienten ein extremer, auch gegen Morphin und Clonidin refraktärer neuropathischer Krebsschmerz dauerhaft beherrscht werden. In beiden Fällen waren intrathekale Dosen zwischen 30 und 60mg/Tag $S_{(+)}$-Ketamin bei gleichzeitiger intrathekaler Morphin- und Clonidin-Applikation ausreichend.
Auf Grund der äußerst spärlichen Datenlage muss die intrathekale Behandlung mit $S_{(+)}$-Ketamin bei chronischen Schmerzen nach wie vor als klinisch experimentelle Maßnahme angesehen werden und sollte daher nur speziellen refraktären Fällen unter wissenschaftlicher Begleitung und engmaschiger Kontrolle vorbehalten bleiben. Dennoch hat

Tabelle 11:
Perioperative Analgesiezeiten von $S_{(+)}$-Ketamin alleine oder mit Ropivacain bzw. Clonidin für Kaudalablöcke bei Kindern

$S_{(+)}$-Ketamin-Dosis	Lokalanästhetikum oder Additiv	Dauer der perioperativen Analgesie
1mg/kg KG	-	13,3 ± 9,2 Stunden
0,5mg/kg KG	Ropivacain 0,2%	11,7 Stunden
1mg/kg KG	Clonidin 1µg/kg	22,7 ± 3,5 Stunden
1mg/kg KG	Clonidin 2µg/kg	21,8 ± 5,2 Stunden

sie sich bei sonst refraktären Schmerzsyndromen in den wenigen bisherigen Fällen ohne nennenswerte Komplikationen als effektiv erwiesen. Eine generelle Empfehlung kann jedoch zum jetzigen Zeitpunkt nicht gegeben werden.

3.4.2 Systemische Ketamingabe zur Behandlung chronischer Schmerzen

Da für die systemische $S_{(+)}$-Ketamingabe bei chronischem Schmerz keine aussagekräftigen Berichte in der Literatur vorliegen, beziehen sich alle weiteren Angaben auf Ketamin-Razemat. Vereinzelte Berichte für den parenteralen oder oralen Einsatz von Ketamin-Razemat liegen sowohl für nicht onkologische als auch tumorbedingte Schmerzen vor. Eine gute Indikation für den systemischen Einsatz von Ketamin scheint neuropathischer Tumorschmerz mit unbefriedigender Schmerzlinderung trotz hoher oraler Morphindosen zu sein. Beschrieben werden kontinuierliche s.c. oder i.v. Dosen bis 480mg/Tag. Studien an kleinen Patientengruppen und einzelne Fallberichte haben deutliche Hinweise auf den auch potenziell zu erwartenden Nutzen des NMDA-Rezeptorblockers Ketamin bei chronischen Schmerzsyndromen vor allem neuropathischer Genese erbracht, wie eine Meta-Analyse für den Zeitraum 1981 bis 1996 zeigen konnte. Es fehlen jedoch Arbeiten mit größeren Patientenkollektiven und dadurch höherer Aussagekraft. So wurde eine zusätzliche analgetische Wirkung von Ketamin bei zentralem Schmerz nach Schlaganfall, bei Stumpf- und Phantomschmerz, postherpetischer Neuralgie, anderen nicht onkologischen neuropathischen und Tumorschmerzen berichtet. In ambulanten Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen ist jedoch die parenterale Gabe mit erheblichem Aufwand verbunden und sicher nur im Einzelfall möglich, zumal psychotrope Wirkungen relativ häufig zu erwarten sind.

Die orale Ketamingabe könnte hier eine Alternative darstellen. In tierexperimentellen Studien ebenso wie in der klinischen Prämedikationspraxis ist orales Ketamin analgetisch wirksam, allerdings beträgt die Bioverfügbarkeit nur ca. 16%. Nach First-pass-Biotransformation in der Leber entsteht als aktiver Hauptmetabolit Norketamin, das nach oraler Ketamin-Gabe anhaltende und höhere Blut- und ZNS-Spiegel erreicht als nach parenteraler Gabe und erheblich zur antinozizeptiven Wirkung beiträgt. Die bei chronischen Schmerzen über längere Zeit eingesetzten oralen Dosen lagen zwischen 2x0,5mg/kg KG und bis zu 5x200mg täglich, meist in Kombination mit Morphin und anderen (Ko-)Analgetika. Eine neuere randomisierte, prospektive Vergleichsstudie bei Krebspatienten mit niedrig dosiertem oralem Ketamin-Razemat (0,5mg/kg KG alle 12 Stunden) über 30 Tage ergab eine effektive koanalgetische Wirkung zusammen mit oralen Morphinen bei sehr geringen Ketamin-assoziierten Begleiteffekten. Bei chronischen, nicht tumorbedingten neuropathischen Schmerzen ist die Response-Rate auf niedrige orale Ketamindosen (bis 100mg/Tag) unterschiedlich und insgesamt eher niedrig anzusetzen. Eine offene Studie bei Patienten mit chronischen Gesichtsschmerzen konnte allerdings zeigen, dass die Response auf orale Ketamingabe durch eine vorangegangene positive parenterale Testung vorhersagbar war.

Trotz der niedrigeren Bioverfügbarkeit oraler Ketamingaben scheinen Dosen von 0,5mg/kg KG zwei- bis dreimal täglich auszureichen, um bei entsprechenden Respondern mit überwiegend neuropathischem Schmerz eine ausreichende ko-analgetische Wirkung zu induzieren. Typische psychotrope Nebenwirkungen von Ketamin (Halluzinationen, Verwirrtheit, Sedierung) sind dabei nur selten zu erwarten. Für eine generelle Empfehlung der parenteralen oder oralen Ketamin-Langzeittherapie fehlen jedoch kontrollierte, prospektive und randomisierte klinische Langzeitstudien an großen Patientenkollektiven. Wegen der möglichen halluzinogenen Nebenwirkungen sollte eine systemische Anwendung von $S_{(+)}$-Ketamin bei Patienten mit chronischen Schmerzen daher grundsätzlich stationär begonnen und engmaschig ambulant kontrolliert werden.

Prim. Univ.-Prof. Dr. Julius Neumark
Abteilung für Anästhesiologie, Donauspital im SMZ Ost, Wien

Univ.-Prof. Dr. Gerhard Prause
Univ.-Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Graz

Prim. Dr. Albert Reiter
Abt. für Anästhesiologie und Intensivmedizin, KH Amstetten

O. Univ.-Prof. Dr. Jürgen Sandkühler
Institut für Hirnforschung, Universität Wien

Prim. Dr. Rudolf Sigl
Anästhesiologie, KH der Barmherzigen Schwestern, Linz

3.4.3 Neurotoxizität von Ketamin und $S_{(+)}$-Ketamin

Bereits 1982 stellte sich eine südafrikanische Forschergruppe die Frage nach möglichen neurotoxischen Effekten auf das Rückenmark durch Ketamin-Razemat oder den Konservierungsstoff Benzethoniumchlorid. Sie untersuchten damals als bis da hin erste und einzige Gruppe die Wirkung auf das Myelon von Affen.

Nach der einmaligen intrathekalen Injektion von Ketamin mit oder ohne Benzethoniumchlorid (0,1mg/ml) fanden sich keine funktionellen Defizite, noch ließen sich makroskopisch oder mikroskopisch Unterschiede zwischen der Gruppe mit und ohne Konservierungsstoff und der Kochsalzkontrolle finden. Ketamin-Razemat sowohl mit als auch ohne Benzethoniumchlorid erschien daher zumindest in den gegebenen Konzentrationen bei der einmaligen Applikation keine neurotoxischen Effekte zu bieten.

1991 konnte die Arbeitsgruppe um Malinovsky jedoch zeigen, dass kommerzielles Ketamin-Razemat mit dem Konservierungsstoff 0,05% Chlorobutanol im Unterschied zu Lidocain und Kochsalz in zwei von zehn Fällen zu histologischen und in drei von

zehn Fällen zu Veränderungen der Blut-Hirn-Schranke führte. Die gleiche Gruppe konnte dann im Jahr 1993 nachweisen, dass konservierungsstofffreies Ketamin-Razemat und auch reines $S_{(+)}$-Ketamin keine spinale Neurotoxizität verursachen. Dies wurde durch eine skandinavische Arbeitsgruppe im Kaninchen bestätigt. Eine 14 Tage fortgesetzte tägliche Gabe von 5mg intrathekalem Ketamin-Razemat ohne Konservierungsstoff verursachte weder licht- noch elektronenmikroskopisch oder morphometrisch nachweisbare Effekte auf das Rückenmark der Tiere.
Die Experimente einer spanischen Arbeitsgruppe an Schweinen, denen Ketamin-Razemat in einer Konzentration von 50mg/ml mit oder ohne Benzethoniumchlorid (25mg/Tag) über sieben Tage intrathekal injiziert wurde, ergaben keine Toxizität von konservierungsstofffreiem Ketamin-Razemat, aber eindeutige toxische Effekte von Benzethoniumchlorid 0,05mg/Tag (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12:
Neurotoxizität von Ketamin-Razemat und $S_{(+)}$-Ketamin

- Im Tierexperiment fanden sich weder morphologisch noch funktionell Hinweise auf eine spinale Toxizität von Konservierungsstofffreiem Ketamin-Razemat oder $S_{(+)}$-Ketamin nach Applikationszeiträumen von bis zu 14 Tagen.
- In der Ratte wurden jedoch Hinweise auf eine mögliche zerebrokortikale Toxizität von Ketamin-Razemat berichtet. Eine Erklärung steht aus.
- Beim Menschen zeigte sich klinisch keine Toxizität von intrathekalem $S_{(+)}$-Ketamin in Konzentrationen zwischen 30 und 50mg/Tag über bis zu drei Monate Dauer.

Die generelle Unbedenklichkeit einer intrathekalen Langzeittherapie beim Menschen ist daher bisher nicht ausreichend mit histologischen, biochemischen und/oder morphometrischen Methoden gesichert. Solange entsprechende Befunde am Menschen und Langzeituntersuchungen der spinalen Dauergabe von $S_{(+)}$-Ketamin an Primaten ausstehen, sollte die längere intrathekale Applikation von
$S_{(+)}$-Ketamin auf selektierte Problempatienten in gut überwachten Fallstudien beschränkt bleiben (siehe Tabelle 13). Dies umso mehr, als jüngst von verschiedenen Arbeitsgruppen strukturelle und biochemisch-funktionelle Veränderungen kortikolimbischer Neurone der Ratte unter hochdosierter Ketamingabe berichtet wurden.
Es bleibt abzuwarten, ob diese Phänomene auch bei anderen Spezies beobachtet werden und ob die notwendigen hohen Konzentrationen bei intrathekaler Dauerapplikation im Menschen überhaupt zu erwarten sind. ■

Tabelle 13:
Stellenwert der intrathekalen Gabe von $S_{(+)}$-Ketamin

- Die epidurale und intrathekale Kurzzeitanwendung von $S_{(+)}$-Ketamin im Menschen scheint klinisch keine neurotoxischen Effekte zu besitzen.
- Die generelle Unbedenklichkeit einer intrathekalen Dauertherapie mit $S_{(+)}$-Ketamin ist im Menschen nicht gesichert.
- Solange Langzeitversuche an Primaten fehlen, sollte die intrathekale Gabe von $S_{(+)}$-Ketamin auf besonders selektierte Fälle bzw. wissenschaftliche Studien beschränkt bleiben.

Einzelfallbeschreibungen

Am Menschen gibt es bisher nur zwei Fallberichte mit histomorphologischer postmortaler Untersuchung des Rückenmarks. Bei einer 72-jährigen Patientin wurde wegen eines malignen Mesothelioms über sieben Tage intrathekal kommerzielles Ketamin-Razemat mit Benzethoniumchlorid in Kombination mit Morphin, Bupivacain und Clonidin verabreicht. Nach ihrem Tod fand sich eine isolierte, lymphozytäre Vaskulitis des Rückenmarks und der Leptomeningen.
Bei einem 51-jährigen Krebspatienten aus Kalifornien wurde nach jahrelanger intrathekaler Hydromorphon-Gabe über eine implantierte Pumpe in der Terminalphase intrathekal kommerzielles Ketamin-Razemat (5mg/Tag) mit Benzethoniumchlorid über insgesamt drei Wochen in Kombination mit Hydromorphon und Lokalanästhetikum infundiert. Bei der histologischen Postmortem-Untersuchung fand sich eine subpiale, vakuoläre Myelopathie.
In beiden Fällen blieb jedoch völlig unklar, ob Ketamin-Razemat für diese neurotoxischen Veränderungen verantwortlich war, zumal in beiden Fällen neben anderen Pharmaka auch der toxische Konservierungsstoff Benzethoniumchlorid verabreicht wurde.
Eine Arbeitsgruppe an der Klinischen Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin (B) im AKH Wien hat bei einem Patienten mit ausgeprägter Morphin-Toleranzentwicklung nach jahrelanger intrathekaler Morphingabe über insgesamt 24 Tage kontinuierlich intrathekal S(+)-Ketamin ohne Konservierungsstoff in Dosen zwischen 31,5 und bis zu 47,2mg/Tag angewendet. Gleichzeitig wurde Morphinsulfat intrathekal appliziert.
Zwar kann keine Aussage über morphologische neurotoxische Veränderungen gemacht werden, jedoch zeigten sich klinisch über den gesamten Verlauf keine funktionellen Defizite und Störungen, die auf einen neurotoxischen Effekt von S(+)-Ketamin hinweisen würden.
Bei einem weiteren Patienten wurde von derselben Arbeitsgruppe intrathekales S(+)-Ketamin bei refraktären neuropathischen Krebsschmerzen verwendet. Es handelte sich um einen 57-jährigen Mann mit einem ausgedehnt metastasierenden Urothelkarzinom, welches das Os sacrum, das Os ileum und den Plexus lumbalis infiltriert hat. Der Tumor füllte das rechte kleine Becken aus und führte zu einer pathologischen Beckenfraktur mit Acetabulum-Beteiligung.
Wegen einer massiven Schmerzexazerbation wurde zusätzlich zu intrathekalem Morphin und Clonidin auch S(+)-Ketamin intrathekale infundiert. In dieser Kombination führte S(+)-Ketamin in Konzentrationen zwischen 30 und maximal 50mg/Tag über mehr als drei Monate zu keinerlei klinisch erkennbaren funktionellen Störungen, auch nicht zu zentralnervösen Symptomen im Sinne von Psychose oder Halluzinationen. Bei seinem Tod ergaben sich subjektiv und objektiv keine Hinweise auf eine mögliche Neurotoxizität.