

Aus der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. J. Radke)



**Der Einfluss der perioperativen systemischen Gabe von Ketamin auf die
Entstehung chronischer Phantomschmerzen
nach partieller Amputation der unteren Extremität**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Sylke Schmidt
geboren am 01.02.1969 in Halle/Saale

Betreuer: Prof. Dr. med. St. Grond

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. St. Grond
2. PD Dr. med. O. Gimm
3. Prof. Dr. med. L. Radbruch

07.03.2006

13.07.2006

urn:nbn:de:gbv:3-000010596

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000010596>]

REFERAT

In der vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv untersucht, ob der perioperative Einsatz des NMDA-Rezeptorantagonisten Ketamin das Auftreten von Phantomschmerzen nach einer Extremitätenamputation beeinflusst.

Befragt wurden 48 Patienten, die sich im Zeitraum Januar 1999 bis Mai 2002 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg einer partiellen Amputation der unteren Extremität unterziehen mussten. Dabei handelt es sich um 33 männliche und 15 weibliche Personen im Alter von 40 bis 86 Jahren. Die minimale Nachbeobachtungszeit betrug 1 Jahr, der maximale Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich über 4 Jahre. Bei 27 der operierten Patienten wurde perioperativ Ketamin zur Phantomschmerzprophylaxe appliziert. Bei den anderen 21 Patienten wurde kein Verfahren zur Prävention von Phantomschmerzen angewendet. In beiden Gruppen wurden die Häufigkeit, der Zeitpunkt des Auftretens, der Charakter und die Intensität der Phantomschmerzen ausgewertet.

Bezüglich der Häufigkeit und dem Zeitpunkt des Auftretens der Schmerzen bestand kein Unterschied zwischen beiden Gruppen. Phantomschmerzen höherer Intensität traten in der mit Ketamin behandelten Gruppe signifikant seltener auf. Brennende Schmerzen in der amputierten Extremität wurden in der Gruppe der Patienten mit Ketaminprophylaxe ebenfalls signifikant seltener beschrieben.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass der perioperative systemische Einsatz des NMDA-Rezeptorantagonisten Ketamin die Häufigkeit von Phantomschmerzen höherer Intensität nach Extremitätenamputation reduziert.

Schmidt, Sylke: Der Einfluss der perioperativen systemischen Gabe von Ketamin auf die Entstehung chronischer Phantomschmerzen nach partieller Amputation der unteren Extremität.
Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 77 Seiten, 2006

INHALT

1.	EINLEITUNG	1
2.	PATIENTEN UND METHODE	5
2.1	Patientenauswahl	5
2.2	Auswertung der Krankenakten.....	5
2.3	Subjektive Patientenangaben	6
2.4	Das Ketamin – Schema.....	7
2.5	Statistik	8
3.	ERGEBNISSE	9
3.1	Patientenzahlen, Altersverteilung, allgemeine Angaben	9
3.2	Operationsindikation.....	10
3.3	Art der Operation	10
3.4	Art der Anästhesie für die durchgeführte Amputation.....	11
3.5	Postoperativ applizierte Analgetika	11
3.6	Die postoperative Verweildauer	13
3.7	Die analgetische Therapie zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus	14
3.8	Die Häufigkeit des Auftreten von Phantomschmerzen nach partieller Amputation der unteren Extremität	15
3.9	Zeitpunkt des Auftretens von Phantomschmerzen	16
3.10	Der Charakter der Phantomschmerzen	17
3.11	Die analgetische Therapie nach Entlassung aus dem Krankenhaus ...	19
3.12	Die Intensität der aufgetretenen Phantomschmerzen	20
4.	DISKUSSION	24
4.1	Definition und Charakteristik des Phantomschmerzes.....	24
4.2	Pathophysiologie des Phantomschmerzes.....	24
4.2.1	Schmerzleitung	25
4.2.2	Deafferenzierung – Veränderungen auf peripherer, spinaler und supraspinaler Ebene	25
4.3	Schmerzgedächtnis	28
4.3.1	Pathophysiologie des NMDA-Rezeptors	29
4.3.2	Kontrollmechanismen des Schmerzes	30
4.4	Symptomatische Behandlungsmöglichkeiten	31

4.4.1	Systemische und lokale Pharmakotherapie	31
4.4.2	Nichtinvasive Behandlungsverfahren	40
4.4.3	Invasive Behandlungsverfahren	41
4.4.4	Psychotherapie	43
4.5	Prävention von Phantomschmerzen	44
4.5.1	Antagonisten am NMDA-Rezeptor	45
4.5.2	Ketamin – Ein Antagonist am NMDA-Rezeptor	50
4.6	Bewertung der eigenen Ergebnisse.....	51
4.6.1	Häufigkeit von Phantomschmerzen.....	53
4.6.2	Intensität von Phantomschmerzen.....	54
4.6.3	Schmerzqualität der Phantomschmerzen.....	55
4.6.4	Zeitpunkt des Auftretens	55
4.6.5	Weitere Parameter.....	56
4.7	Methodenkritik	57
4.8	Schlussfolgerung	58
5.	ZUSAMMENFASSUNG	61
6.	LITERATUR	63
7.	THESEN	76
	Danksagung	
	Eidesstattliche Erklärung	
	Lebenslauf	

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

Abb.	Abbildung
AMPA	Aminohydroxy-Methylisooxazole-Propionic-Acid
BAL	Balancierte Anästhesie
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CRPS	Komplexes regionales Schmerzsyndrom
d.h.	das heißt
GABA	Gammaaminobuttersäure
h	Stunde
IE	Internationale Einheit
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
MF	Mittelfuß
mg	Milligramm
min	Minute
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NNT	Number Needed to Treat
n.s.	nicht signifikant
NRS	Numerische Rangskala
o.g.	oben genannt
OS	Oberschenkel
PCA	patientenkontrollierte Analgesie
PCP	Phencyclidin
SCS	Spinal cord stimulation
SD	Standardabweichung
SPA	Spinalanästhesie
supp.	Suppositorium
Tab.	Tabelle
TENS	Transkutane elektrische Nervenstimulation

TIVA	Total intravenöse Anästhesie
US	Unterschenkel
usw.	und so weiter
VF	Vorfuß
VRS	verbale Rangskala
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil
µg	Mikrogramm

1. EINLEITUNG

Es ist lange bekannt, dass Patienten nach einer Amputation Schmerzen in einem nicht mehr vorhandenen Körperteil empfinden können. Die ersten Berichte darüber stammen aus der Mitte des 16. Jahrhunderts von dem französischen Militärarzt Ambroise Paré. Er beschrieb, dass Patienten nach Gliedmaßenverlust unter starken Schmerzen leiden [52]. Nachfolgende Studien von Charles Bell (1830), Magendie (1833), Rhone (1842), Guéniot (1861) und anderen beschrieben dieses Phänomen schon genauer [34]. S.W. Mitchell prägte den Begriff „Phantomschmerz“ (phantom limb pain), als er 1872 über den amerikanischen Bürgerkrieg berichtete [70,101]. Phantomschmerzen können nach allen Arten von Amputationen auftreten. Beschrieben wurden sie auch nach dem Verlust von Zähnen, Zunge, Nase, Mamma, Blase, Clitoris, Hoden, Penis und Rectum [50].

Genauere Angaben über die Häufigkeit des Auftretens von Phantomschmerzen nach Amputationen gibt es in der Literatur nicht. Sie können nach Amputation von Extremitäten in 2% bis 100% aller Fälle auftreten [54]. Mittelwerte über die Häufigkeit des Auftretens liegen zwischen 60% und 90% [16,21]. Die unterschiedlichen Angaben zur Inzidenz von Phantomschmerzen beruhen zum Teil darauf, dass gerade bei früheren Studien nur die Patienten erfasst wurden, die wegen der Schmerzen einen Arzt aufsuchten. Bei Kindern und Patienten mit angeborenem Gliedmaßenverlust ist das Auftreten von Phantomschmerzen weniger häufig [74].

Bei 60% der betroffenen Patienten kommt es zu einer spontanen Verminderung der Schmerzintensität. Dagegen tritt bei 40% der Patienten nach Amputation eine zunehmende Verschlimmerung der Beschwerden auf. Mit 10% bis 20% sind Spontanremissionen in dieser Gruppe selten. Sie nehmen mit zunehmender Schmerzdauer weiter ab. Bei 85 - 97% der Betroffenen treten Phantomschmerzen im ersten Monat nach der Amputation auf. Nur etwa 10% der Patienten berichten über das Neuauftreten der Schmerzen nach über einem Jahr [91].

Von den Phantomschmerzen zu unterscheiden sind Stumpfschmerzen, die ebenfalls nach einer Extremitätenamputation auftreten können. Bei den Stumpfschmerzen handelt es sich um Schmerzen im verbliebenen Amputationsstumpf. Lokale

Ursachen sind Infektionen, arterielle Durchblutungsstörungen, venös oder lymphatisch bedingte Ödeme, Narben, Neurome, Kallus- und Exostosenbildung. Man unterscheidet den akuten Stumpfschmerz, den chronisch nozizeptiven Stumpfschmerz und den chronisch neuropathischen Stumpfschmerz. Der akute Stumpfschmerz wird als scharf oder schneidend beschrieben und kann durch lokale Infektionen oder Hämatome bedingt sein. Der chronisch nozizeptive Stumpfschmerz wird durch Durchblutungsstörungen, Kallusbildung oder auch Neurome hervorgerufen. Er kann dauernd aber auch intermittierend auftreten. Der chronisch neuropathische Stumpfschmerz ist meist ein brennender Dauerschmerz mit zusätzlich einschließenden Schmerzattacken.

Im Gegensatz dazu werden Phantomschmerzen immer außerhalb des Körpers, also im Bereich der verlorenen Gliedmaße empfunden. Meist werden sie distal am amputierten Glied lokalisiert. Als Phantomglied wird der empfundene aber nicht mehr vorhandene Teil der Extremität nach Amputation bezeichnet. Phantomsensationen sind Parästhesien, Dysästhesien und Hyperpathien im Bereich der amputierten Extremität. Von Phantomerinnerung spricht man, wenn der Phantomschmerz im Wesentlichen dem Präamputationsschmerz entspricht [27,29].

Allgemein werden Phantomschmerzen als stechend, brennend, schneidend oder als bohrend beschrieben [109]. Eine typische Schmerzqualität gibt es nicht. Es treten häufig verschiedene Schmerzqualitäten gleichzeitig auf. Phantomschmerzen können krampfartig, aber auch einschließend beginnen [86]. Die zum Teil kontinuierlich bestehenden Schmerzen schränken die Lebensqualität der betroffenen Patienten erheblich ein (Sherman et al. 1984).

Eine kausale Behandlungsmöglichkeit der Phantomschmerzen gibt es nicht. Bis heute ist kein einheitlicher Therapieansatz bekannt. Nach Sherman et al. (1980) gibt es in der Literatur 68, nach Kern et al. (2003) gibt es 70 verschiedene symptomatische Möglichkeiten der Behandlung [54,81]. Die Wichtigsten sind die Pharmakotherapie mit Opioiden, Nichtopioiden, Antidepressiva, Antikonvulsiva und Calcitonin, Lokal- und Leitungsanästhesien, die Behandlung mit Akupunktur und transkutaner elektrischer Nervenstimulation (TENS), physikalische Maßnahmen und seit kurzem auch die Anwendung von Botulinumtoxin [110].

Entscheidend für die Prognose ist der Zeitpunkt des Therapiebeginns. In den meisten Studien ist ersichtlich, dass bei frühem Beginn der Therapie in 70–90% der Fälle ein guter therapeutischer Erfolg zu erwarten ist. Dagegen ist bei späterem Beginn nur in etwa 30% ein Erfolg zu verzeichnen [4]. Deshalb müssen alle Möglichkeiten ausgeschöpft werden, um die Entstehung chronischer Phantomschmerzen zu verhindern.

Perioperative rückenmarknahe Regionalanästhesieverfahren mit Lokalanästhetika in Kombination mit Opioiden gelten als prophylaktische Verfahren zur Verhinderung der Entstehung von chronischen Phantomschmerzen [2,96]. In mehreren Studien wurde ersichtlich, dass nach Amputationen in Regionalanästhesie signifikant weniger Phantomschmerzen auftraten als bei Operationen in Allgemeinanästhesie mit systemischer Analgetikaapplikation [36].

Es gibt Studien, die belegen, dass eine effiziente Schmerztherapie die Wahrscheinlichkeit von chronischen Schmerzen nach einer Extremitätenamputation deutlich verringern kann [97]. Die präoperative Schmerztherapie sollte 2–3 Tage vor einer geplanten Operation beginnen. Tierexperimentell ist nachgewiesen, dass durch die Ausschaltung nozizeptiver Reize die Sensibilisierung von Hinterhornneuronen unterdrückt werden kann [92]. Nach traumatischer Extremitätenamputation und bei Patienten mit vorbestehender arterieller Verschlusskrankheit kommt es am häufigsten zur Entstehung von Phantomschmerzen. Doch gerade bei diesen Patienten bestehen häufig präoperativ Gerinnungsstörungen oder schwere Infektionen, die eine Kontraindikation gegen ein Regionalanästhesieverfahren darstellen [109]. Für diese Patienten müssen andere Möglichkeiten gefunden werden, um die Entstehung von Phantomschmerzen zu verhindern.

Es gibt Untersuchungen, die zeigen, dass der NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptor bei der Chronifizierung von Schmerzen eine wesentliche Rolle spielt. Möglicherweise kann der systemische Einsatz eines NMDA-Rezeptorantagonisten, z.B. Ketamin, die Chronifizierung von Phantomschmerzen beeinflussen [35]. Gehling et al. (1999) zeigte den therapeutischen Effekt von Ketamin bei der Behandlung von Phantomschmerzen bei einer Patientin mit traumatischer Amputation beider Arme [37]. Damit stellt sich die Frage, ob es sinnvoll ist, Ketamin zur Prophylaxe von Phantomschmerzen einzusetzen.

Ziel dieser Arbeit ist es, anhand einer retrospektiven Auswertung von Krankenakten zu untersuchen, ob die perioperative systemische Gabe von Ketamin die Entstehung von Phantomschmerzen nach einer partiellen Amputation der unteren Extremität beeinflusst.

2. PATIENTEN UND METHODE

2.1 Patientenauswahl

In die vorliegende Untersuchung zum Auftreten von Phantomschmerzen nach einer Extremitätenamputation in Abhängigkeit von einer prophylaktischen Gabe von Ketamin wurden alle Patienten eingeschlossen, die sich zwischen Januar 1999 und Mai 2002 an der Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. med. H. Dralle) einer partiellen Amputation der unteren Extremität unterziehen mussten. Die Amputation umfasste mindestens den Vorfuß und maximal den Oberschenkel. Die geplanten Auswertungen wurden von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität zustimmend bewertet.

Anhand der OP-Dokumentation konnten die Namen aller Patienten gesichert und die dazugehörigen Krankenakten im Archiv des Klinikums der Martin-Luther-Universität angefordert werden. Von 111 angeforderten Krankenakten konnte in insgesamt 89 Akten eingesehen werden. 22 Akten lagen im Archiv zur Zeit nicht vor.

2.2 Auswertung der Krankenakten

Aus den 89 chirurgischen Krankenakten wurden folgende Daten ausgewertet und dokumentiert:

- Operationsdiagnose
- durchgeführte Operation
- Operationsdatum
- Schmerztherapie auf der chirurgischen Station
- Auftreten von Phantomschmerzen vor Entlassung aus dem Krankenhaus
- Medikamente zum Zeitpunkt der Entlassung
- Entlassungsdatum

Folgende Informationen wurden aus den sich im chirurgischen Krankenblatt befindlichen Anästhesieprotokollen für die durchgeführte Operation sowie aus Unterlagen der Schmerzambulanz der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin entnommen:

- Angaben zur durchgeführten Narkose
- Art und Dosis des verwendeten Opioids
- unmittelbar postoperativ applizierte Analgetika mit Angabe über die benötigte Dosis
- Anwendung des Ketamin - Schemas zur Prophylaxe von Phantomschmerzen

Von den eingesehenen Krankenakten konnten 56 Akten ausgewertet werden. In 12 Fällen waren die Unterlagen unvollständig, bei 8 Patienten wurde ein kontinuierliches Regionalanästhesieverfahren durchgeführt und 13 Patienten waren bereits im Krankenhaus verstorben.

2.3 Subjektive Patientenangaben

Von den verbliebenen 56 Patienten konnten 54 Patienten telefonisch über das Auftreten von Phantomschmerzen befragt werden. 2 Patienten wurden gebeten, einen Fragebogen über das Auftreten von Phantomschmerzen schriftlich zu beantworten. Sie erhielten diesen Fragebogen zusammen mit einem erläuternden Begleitschreiben sowie einen adressierten und frankierten Rückumschlag. Ausschlusskriterien waren unvollständig beantwortete Fragen oder Fragebögen, unbekannt verzogene und zwischenzeitlich verstorbene Patienten. Bei 48 dieser Patienten lagen vollständig ausgefüllte Fragebögen vor. Sie konnten in diese retrospektive Studie einbezogen werden. Den Patienten wurde bei dieser Befragung der Unterschied zwischen Phantom- und Stumpfschmerzen erläutert. Es wurde ausschließlich nach Schmerzen gefragt, die in der amputierten Extremität wahrgenommen werden. Die Patienten wurden gebeten, die Schmerzstärke einzuschätzen sowie die aufgetretenen Schmerzen näher zu beschreiben (Brennen, Kribbeln usw).

Aus den von den Patienten beantworteten Fragen wurden folgende Informationen erhalten:

- Auftreten von Phantomschmerzen (ja / nein)
- Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens von Phantomschmerzen
- Charakter der Schmerzen
- Intensität der Schmerzen
- Analgetika zur Therapie der Phantomschmerzen

Bei der Beschreibung der Intensität der Phantomschmerzen wurden die Patienten gebeten, eine numerische Rangskala (NRS) zu benutzen. Die NRS ermöglicht eine subjektive Algesiometrie mittels Selbsteinschätzung der Schmerzintensität. Dabei wurde den Patienten eine Zahlenreihe von 0-10 angeboten, wobei der Wert „0“ keinem Schmerz und der Wert „10“ dem stärksten vorstellbaren Schmerz entsprechen sollte [63].

2.4 Das Ketamin- Schema

Das Ketamin-Schema, welches im Universitätsklinikum Halle im Untersuchungszeitraum angewendet wurde, basiert auf einer Studie von Stubhaug et al. (1997), in welcher Ketamin in niedriger Dosierung zur Verhinderung der sekundären Hyperalgesie nach einer operativen Inzision angewendet wurde. Diese Studie zeigte, dass nach perioperativer systemischer Anwendung von Ketamin in niedriger Dosierung das Areal sekundärer mechanischer Hyperalgesie deutlich kleiner war, als in der Kontrollgruppe mit Plazebo [90].

Auf der Grundlage dieser Studie wird nach einer Empfehlung von Prof. Dr. med. C. Maier der Ruhr Universität Bochum das Ketaminschema zur Prophylaxe chronischer Phantomschmerzen seit 1999 routinemäßig in der Universitätsklinik in Halle eingesetzt. Nach Einleitung der Anästhesie wird noch vor Operationsbeginn ein Bolus Ketamin von 0,5 mg/ kg Körpergewicht intravenös injiziert. Anschließend werden 2µg Ketamin/kg Körpergewicht/Minute für 24 Stunden und dann 1µg/kg Körpergewicht/Minute für weitere 48 Stunden verabreicht. Diese Dosierungsempfehlung gilt für Ketamin Razemat. Bei Verwendung des S-Ketamins ist die Dosis entsprechend zu halbieren [21].

2.5 Statistik

Die Erfassung der Daten sowie die Gestaltung der Grafiken erfolgte im Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel. Dargestellt werden Mittelwert \pm Standardabweichung sowie absolute bzw. relative Häufigkeiten. Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test sowie dem T-Test für unverbundene Stichproben auf statistische Signifikanz geprüft ($p < 0,05$).

Die Nullhypothesen lauteten:

- Die Häufigkeit von Phantomschmerzen ist in beiden Gruppen gleich.
- Die Häufigkeit von Phantomschmerzen höherer Intensität ($NRS > 6$) ist in beiden Gruppen gleich.

Die Alternativhypothesen lauteten:

- Die Häufigkeit von Phantomschmerzen ist in der Ketamingruppe geringer.
- Die Häufigkeit von Phantomschmerzen höherer Intensität ($NRS > 6$) ist in der Ketamingruppe geringer.

3. ERGEBNISSE

3.1 Patientenzahlen, Altersverteilung, allgemeine Angaben

In der Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg mussten sich 111 Patienten im Zeitraum von Januar 1999 bis Mai 2002 einer partiellen Amputation der unteren Extremität unterziehen. 48 Patienten konnten in diese retrospektive Untersuchung einbezogen werden. Der maximale Nachbeobachtungszeitraum betrug 4 Jahre, die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 2,5 Jahre und die minimale Nachbeobachtungszeit betrug 1 Jahr. Es handelte sich um 15 (31,3%) Frauen und um 33 (68,8%) Männer. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation zwischen 40 und 86 Jahren alt.

Insgesamt erhielten 27 von den 48 untersuchten Patienten mit einer partiellen Amputation der unteren Extremitäten eine Phantomschmerzprophylaxe mit Ketamin. Bei den anderen 21 Patienten konnten keine Maßnahmen zur Vorbeugung von Phantomschmerzen durchgeführt werden (Tabelle 2).

Beide Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer demographischen Daten nicht statistisch signifikant (Tabelle 1).

Tab.1: Demographische Daten

Es bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der demographischen Daten zwischen beiden Gruppen.

	mit Ketamin (n = 27)	ohne Ketamin (n = 21)
Alter		
Jahre (MW ± SD)	62,0 ± 10,9	68,6 ± 9,5
Geschlecht		
männlich	18 (66,7 %)	15 (71,4 %)
weiblich	9 (33,3 %)	6 (28,6 %)

3.2 Operationsindikation

Bei 47 (97,9%) der 48 untersuchten Patienten lag eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (paVK) im Stadium IV nach Fontaine als Ursache für die Amputation vor. Bei 1 (2,1%) Patient war ein malignes Melanom die Indikation zur Amputation. Zwischen beiden untersuchten Gruppen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Operationsindikation.

3.3 Art der Operation

Bei insgesamt 19 (39,6%) der 48 untersuchten Patienten wurde eine Oberschenkelamputation durchgeführt. 11 dieser Patienten erhielten Ketamin zur Phantomschmerzprophylaxe. 18 (37,5%) Patienten mussten sich einer Amputation des Unterschenkels unterziehen. Von den Patienten mit Unterschenkelamputation erhielten 12 Patienten die Ketaminprophylaxe. Bei 11 (22,9%) Patienten wurde der Vor- bzw. Mittelfuß amputiert. Aus dieser Gruppe erhielten 4 Patienten Ketamin. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden untersuchten Gruppen (Tabelle 2).

Tab.2: Anzahl der Patienten mit und ohne Phantomschmerzprophylaxe in Bezug auf die Anzahl der durchgeführten Operationen. Beide Gruppen unterscheiden sich nicht statistisch signifikant.

Art der Amputation	mit Ketamin (n = 27)	ohne Ketamin (n = 21)
OS-Amputation	11 (40,7 %)	8 (33,1 %)
US-Amputation	12 (44,4 %)	6 (28,6 %)
VF-/MF-Amputation	4 (14,8%)	7 (33,3 %)

OS = Oberschenkel

US = Unterschenkel

VF = Vorfuß

MF = Mittelfuß

3.4 Art der Anästhesie für die durchgeführte Amputation

45 der 48 Patienten wurden in einer Allgemeinnarkose, die als balancierte Anästhesie oder als total intravenöse Anästhesie durchgeführt wurde, operiert. Bei 3 Patienten wurde eine Spinalanästhesie durchgeführt. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Tabelle 3).

Tab.3: Anzahl der Patienten mit und ohne Phantomschmerzprophylaxe in Bezug auf die durchgeführte Anästhesie, beide Gruppen unterscheiden sich nicht statistisch signifikant.

Art der Narkose	mit Ketamin (n = 27)	ohne Ketamin (n = 21)
BAL	25 (92,6 %)	17 (81 %)
TIVA	1 (3,7 %)	2 (9,5 %)
SPA	1 (3,7 %)	2 (9,5 %)

BAL = Balancierte Anästhesie

TIVA = Total Intravenöse Anästhesie

SPA = Spinalanästhesie

3.5 Postoperativ applizierte Analgetika

Unmittelbar postoperativ erhielten die meisten Patienten nach Bedarf Piritramid intravenös (meist als Patienten kontrollierte Analgesie), Tramadol intravenös oder oral, Metamizol intravenös oder oral oder Ketamin oral. Ein Patient erhielt Diclofenac als Suppositorium. 5 Patienten erhielten keine weiteren Analgetika. Die Analgetika wurden meist kombiniert verabreicht. Die Kombination der eingesetzten Analgetika wird in Tabelle 4 gezeigt. Die Abbildung 1 zeigt die intravenös und oral verabreichten Analgetika. Die postoperativ verabreichten Analgetika unterschieden sich in beiden untersuchten Gruppen nicht signifikant.

Tab.4: Unmittelbar postoperativ applizierte Analgetika in der Gruppe der Patienten mit Phantomschmerzprophylaxe im Vergleich zur Patientengruppe ohne Ketamin, ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Analgetika - Therapie	mit Ketamin (n = 27)	ohne Ketamin (n = 21)
Piritramid i.v. (PCA)	4 (14,8 %)	2 (9,5 %)
Piritramid i.v. + Metamizol i.v.	4 (14,8 %)	6 (28,6 %)
Piritramid i.v. + Tramadol i.v. + Metamizol i.v.	1 (3,7 %)	0
Piritramid i.v. + Metamizol i.v. + Tramadol oral + Diclofenac supp.	0	1 (4,8 %)
Piritramid i.v. + Metamizol oral	2 (7,4 %)	1 (4,8 %)
Piritramid i.v. + Metamizol oral + Tramadol oral	1 (3,7 %)	0
Piritramid i.v. + Tramadol oral	1 (3,7 %)	1 (4,8 %)
Piritramid i.v. + Ketamin oral	2 (7,4 %)	0
Piritramid i.v. + Metamizol oral + Tramadol oral + Ketamin oral	1 (3,7 %)	0
Piritramid i.v. + Metamizol i.v. + Metamizol oral + Tramadol oral + Ketamin oral	2 (7,4 %)	1 (4,8 %)
Piritramid i.v. + Metamizol oral + Ketamin oral	1 (3,7 %)	1 (4,8 %)
Metamizol i.v.	2 (7,4 %)	0
Tramadol oral	0	3 (14,3 %)
Tramadol oral + Metamizol oral	2 (7,4 %)	1 (4,8 %)
Tramadol oral + Ketamin oral	2 (7,4 %)	0
Tramadol oral + Metamizol oral + Ketamin oral	1 (3,7 %)	0
kein	1 (3,7 %)	4 (19,0 %)

i.v. = intravenös

supp. = Suppositorium

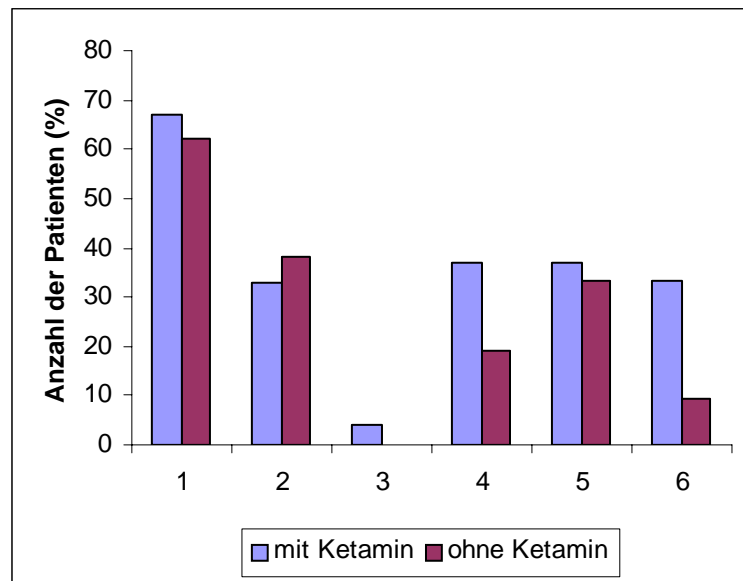


Abb.1: Vergleich der postoperativ intravenös und oral applizierten Analgetika in der Gruppe der Patienten mit (n=27) und ohne Phantomschmerzprophylaxe (n=21), ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen

- 1 = Piritramid intravenös
- 2 = Metamizol intravenös
- 3 = Tramadol intravenös
- 4 = Metamizol oral
- 5 = Tramadol oral
- 6 = Ketamin oral

3.6 Die postoperative Verweildauer

Die Patienten der Gruppe mit Phantomschmerzprophylaxe wurden nach durchschnittlich $18,2 \pm 6,6$ Tagen nach der Operation entlassen. Die minimale postoperative Aufenthaltsdauer betrug 7 Tage, der maximale postoperative Aufenthalt betrug 37 Tage (Abbildung 2).

Die Patienten in der Gruppe ohne Ketaminprophylaxe verblieben im Mittel $13,1 \pm 4,7$ Tage postoperativ stationär. Die minimale stationäre Verweildauer betrug 5 Tage, die maximale postoperative Behandlungsdauer betrug 32 Tage (Abbildung 2). Beide

Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der durchschnittlichen postoperativen Verweildauer nicht signifikant.

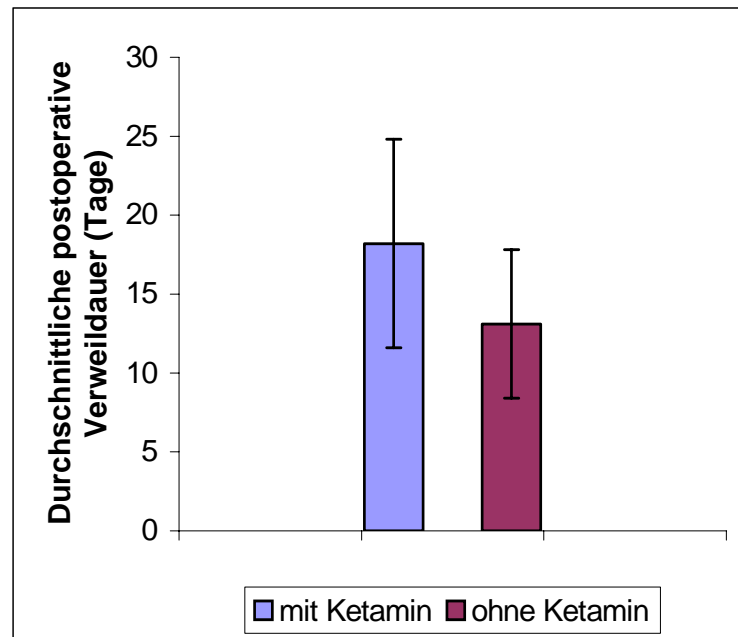


Abb.2: Die durchschnittliche postoperative Verweildauer (Tage) der Patienten im Vergleich der Gruppe mit Ketamin (n=27) und der Gruppe ohne Ketamin (n=21), es gab keinen signifikanten Unterschied.

3.7 Die analgetische Therapie zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus

Zur analgetischen Versorgung zum Zeitpunkt der Entlassung erhielten die Patienten auf Empfehlung des Krankenhauses schwache Opioide (Tramadol), Nichtopioidanalgetika (Metamizol, Ibuprofen) und Ketamin als einzelne Substanz oder in verschiedenen Kombinationen. Die Analgetika wurden ausschließlich oral verabreicht. Einige Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem stationären Bereich kein Analgetikum (Tabelle 5). Beide Gruppen unterscheiden sich in Bezug auf die analgetische Versorgung am Entlassungstag nicht.

Tab.5: Anzahl der Patienten mit einer analgetischen Therapie zum Zeitpunkt der Entlassung in der Gruppe der Patienten mit Phantomschmerzprophylaxe (n=27) im Vergleich zur Patientengruppe ohne Ketamin (n=21). Dargestellt sind absolute und relative Häufigkeit, ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden untersuchten Gruppen.

Analgetika-Therapie	mit Ketamin (n = 27)	ohne Ketamin (n = 21)
Tramadol	5 (18,5 %)	5 (23,8 %)
Metamizol	1 (3,7 %)	0
Ketamin	1 (3,7 %)	0
Tramadol / Metamizol	2 (7,2 %)	1 (4,8 %)
Tramadol / Ketamin	3 (11,3 %)	0
Tramadol / Ibuprofen	1 (3,7 %)	0
Tramadol / Metamizol / Ketamin	3 (11,1 %)	0
Tramadol / Ibuprofen / Ketamin	0	1 (4,8 %)
keine	11 (40,7 %)	14 (66,7 %)

3.8 Die Häufigkeit des Auftretens von Phantomschmerzen nach partieller Amputation der unteren Extremität

Die Abbildung 3 zeigt die Häufigkeit des Auftretens von Phantomschmerzen in Abhängigkeit von der Ketaminprophylaxe. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. In der Gruppe der Patienten mit Ketamin traten sogar etwas häufiger Phantomschmerzen auf, als in der Gruppe ohne Ketamin.

12 (44,4 %) der 27 Patienten, die zur Prophylaxe von Phantomschmerzen Ketamin erhielten, hatten Phantomschmerzen. 15 (55,6 %) Patienten gaben an, keine Phantomschmerzen zu haben (Abbildung 3). Von den 21 Patienten, die kein Ketamin zur Phantomschmerzprophylaxe erhielten, gaben 7 (33,3 %) Patienten an, Phantomschmerzen zu haben. 14 (66,7 %) dieser 21 Patienten verneinten die Frage nach Phantomschmerzen.

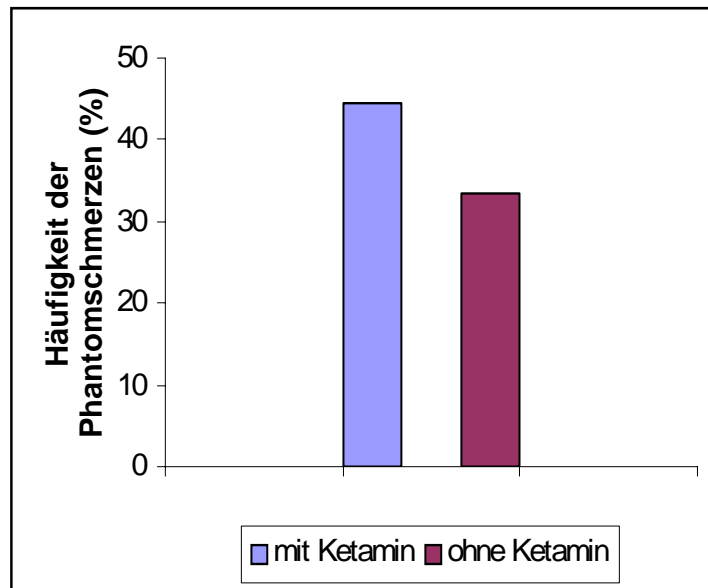


Abb.3: Die Häufigkeit des Auftretens von Phantomschmerzen in der Gruppe der Patienten mit prophylaktischer Gabe von Ketamin (n=27) im Vergleich zur Patientengruppe ohne Phantomschmerzprophylaxe (n=21). Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied.

3.9 Zeitpunkt des Auftretens von Phantomschmerzen

Der Zeitpunkt des Auftretens der Phantomschmerzen unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant. In der Gruppe der Patienten (n = 27), die zur Prophylaxe von Phantomschmerzen Ketamin erhielten, waren 12 (44,4 %) Patienten von Phantomschmerzen betroffen. Bei 9 (75 %) der Betroffenen trat der Schmerz sofort auf. Innerhalb der ersten drei Monate traten bei 1 Patient (8,3 %) Phantomschmerzen auf. 2 Patienten (16,7 %) gaben an, dass im Zeitraum von drei Monaten bis zu einem Jahr Phantomschmerzen aufgetreten waren. Nach über einem Jahr war bei keinem Patienten das Neuauftreten von Phantomschmerzen zu verzeichnen (Abbildung 4).

In der Gruppe der Patienten ohne Phantomschmerzprophylaxe (n=21) kam es bei 7 Patienten zum Auftreten von Phantomschmerzen. 6 (85,7 %) Patienten gaben an, sofort unter Phantomschmerzen gelitten zu haben. Bei 1 (14,3 %) Patient trat der Schmerz nach über einem Jahr auf.

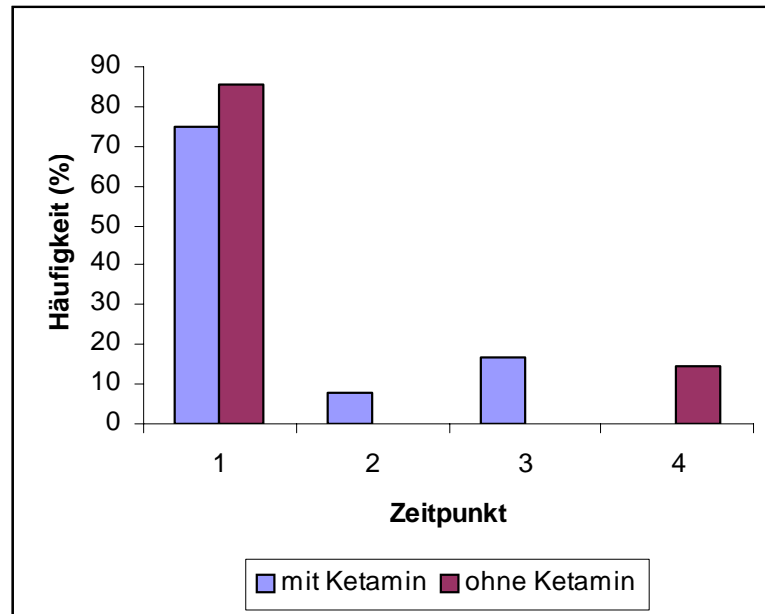


Abb.4: Zeitpunkt des Auftretens von Phantomschmerzen nach Amputation in der Gruppe der Patienten mit prophylaktischer Gabe von Ketamin (n=12) im Vergleich zur Patientengruppe ohne Phantomschmerzprophylaxe (n=7), ohne statistisch signifikanten Unterschied.

Zeitpunkt 1 = sofort

Zeitpunkt 2 = innerhalb der ersten 3 Monate

Zeitpunkt 3 = bis zu einem Jahr

Zeitpunkt 4 = nach einem Jahr

3.10 Der Charakter der Phantomschmerzen

Patienten beider Gruppen beschrieben die Phantomschmerzen als kribbelnd, brennend, stechend und/oder ziehend. Sie setzten langsam ein oder begannen einschießend. Teilweise wurden sie als krampfartig beschrieben. Meist lagen mehrere Schmerzqualitäten gleichzeitig vor. Patienten der Gruppe ohne Ketamin beschrieben ihre Schmerzen signifikant häufiger als brennend, als die Patienten mit einer Ketaminprophylaxe. Kribbeln trat in der Gruppe der Patienten ohne Ketaminprophylaxe ebenfalls deutlich häufiger auf. Es bestand jedoch kein signifikanter

Unterschied. Die Anzahl der anderen Schmerzcharaktere unterschied sich ebenfalls nicht statistisch signifikant. Die Häufigkeiten der verschiedenen Schmerzcharaktere werden in Tabelle 6 und Abbildung 5 dargestellt.

Tab.6 : Häufigkeit der verschiedenen Schmerzqualitäten in der Gruppe der Patienten mit Phantomschmerzprophylaxe im Vergleich zur Patientengruppe ohne Ketamin-gabe. Der Unterschied in der Häufigkeit brennender Schmerzen ist signifikant.

Schmerzcharakter	Phantomschmerz	Phantomschmerz	
	mit Ketamin (n = 12)	ohne Ketamin (n = 7)	
Brennen	3 (25,0 %)	5 (71,4 %)	p<0,05
Kribbeln	4 (33,3 %)	5 (71,4 %)	n.s.
Ziehen	2 (16,7 %)	0	n.s.
Stechen	1 (8,3 %)	0	n.s.
krampfartig	2 (16,7 %)	0	n.s.
anfallsweise auftretend	1 (8,3 %)	0	n.s.
einschießender Beginn	0	1 (14,2 %)	n.s.
langsam einsetzend	2 (16,7 %)	0	n.s.

n.s.= nicht signifikant

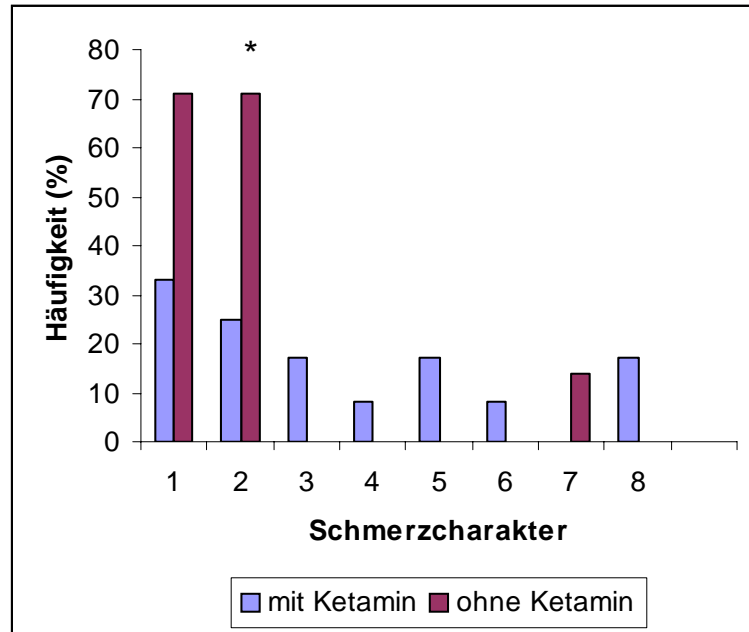


Abb.5: Häufigkeit der verschiedenen Schmerzqualitäten in Gruppe der Patienten mit Phantomschmerzen trotz Ketaminprophylaxe (n=12) im Vergleich zur Patientengruppe ohne Ketamingabe (n=7). Es besteht ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit brennender Schmerzen.

* : $p < 0,05$

Schmerzcharakter

1 = Kribbeln

2 = Brennen

3 = Ziehen

4 = Stechen

5 = krampfartig

6 = anfallsweise auftretend

7 = einschließender Beginn

8 = langsam einsetzend

3.11 Die analgetische Therapie nach Entlassung aus dem Krankenhaus

Die analgetische Versorgung zum Zeitpunkt der Befragung, also 1 bis 4 Jahre nach der Operation, erfolgte auf Empfehlung der Hausärzte. Die Patienten erhielten

schwache Opioide (Tramadol), Nichtopioidanalgetika (Metamizol, Ibuprofen) sowie das Antikonvulsivum Gabapentin als einzelne Substanz oder in verschiedenen Kombinationen. Die Analgetika wurden ausschließlich oral verabreicht. Einige Patienten erhielten kein Analgetikum (Tabelle 7). Die analgetische Versorgung durch die Hausärzte unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant.

Tab.7: Die analgetische Versorgung nach Auftreten der Phantomschmerzen im Vergleich beider Gruppen, ohne statistisch signifikanten Unterschied.

Analgetika und Co-Therapeutika	mit Ketamin (n = 12)	ohne Ketamin (n = 7)
Tramadol	5 (41,7 %)	1 (14,3 %)
Tramadol / Metamizol	0	3 (42,8 %)
Tramadol / Ibuprofen	0	1 (14,3 %)
Tramadol / Ibuprofen / Gabapentin	1 (8,3 %)	0
Gabapentin	1 (8,3 %)	0
keine	5 (41,7 %)	2 (28,6 %)

3.12 Die Intensität der aufgetretenen Phantomschmerzen

Die subjektive Einschätzung der Intensität der aufgetretenen Phantomschmerzen erfolgte mittels der numerischen Rangskala (NRS). Dabei bedeutete der Wert 0 keine Schmerzen und der Wert 10 stärkste vorstellbare Schmerzen. In der Gruppe der Patienten, die Ketamin erhielten, hatten 12 Patienten Phantomschmerzen, die wie folgt dokumentiert wurden: Jeweils 1 Patient bewertete seine Schmerzen mit den Werten 2,5,6,7,8 und 9 auf der NRS. 6 Patienten gaben Schmerzen der Stärke 3 an. In der Gruppe der 21 Patienten ohne Phantomschmerzprophylaxe hatten 7 Patienten Phantomschmerzen. Je 1 Patient gab eine Schmerzstärke von 2 und 4 auf der NRS an. Bei 5 der Patienten wurde Schmerz der Stärke 7 dokumentiert.

Vergleicht man nun die Anzahl der Patienten mit Phantomschmerzen hinsichtlich der Intensität der Schmerzen, zeigt sich deutlich, dass der Anteil der Patienten mit Phantomschmerzen höherer Intensität in der Gruppe der Patienten ohne Ketamin höher ist (Tabelle 8). Die durchschnittliche Schmerzintensität in der Ketamingruppe ($4,6 \pm 2,4$) ist im Trend niedriger als in der Gruppe ohne Prophylaxe ($5,9 \pm 2,0$), jedoch ohne statistische Signifikanz (Abbildung 6).

Tab.8: Häufigkeit der Schmerzintensitäten im Vergleich der Patienten mit Phantomschmerzprophylaxe (n=27) und ohne (n=21). Es besteht kein signifikanter Unterschied.

NRS	mit Ketamin (n=12)	ohne Ketamin (n=7)
1	0	0
2	1 (8,3 %)	1 (14,3 %)
3	6 (50,0 %)	0
4	0	1 (14,3 %)
5	1 (8,3 %)	0
6	1 (8,3 %)	0
7	1 (8,3 %)	5 (71,4 %)
8	1 (8,3 %)	0
9	1 (8,3 %)	0
10	0	0

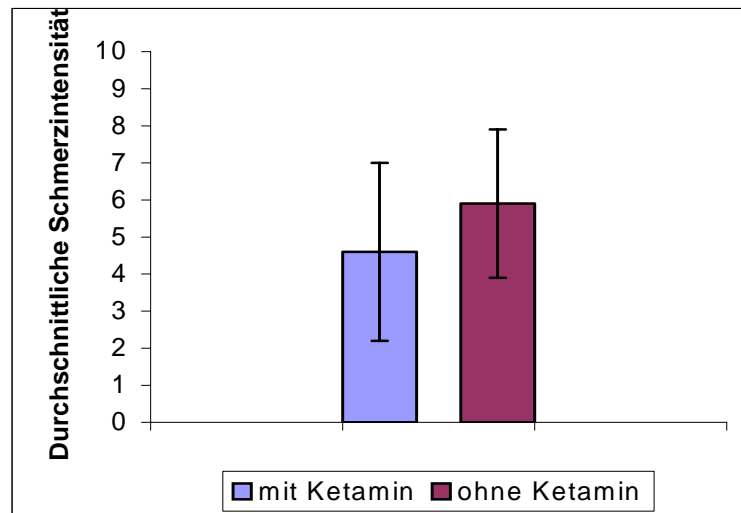


Abb.6: Durchschnittliche Schmerzintensitäten der Patienten mit Phantomschmerzen nach Ketamin (4,6±2,4) und ohne Ketamin (5,9±2,0). Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied.

Wenn man die Anzahl der Patienten mit Phantomschmerzen beider Gruppen vergleicht, wird ersichtlich, dass 71,4 % der Patienten mit Phantomschmerzen in der Gruppe ohne Ketamin starke Schmerzen (Intensität > 6 auf der NRS) vs. 25,0 % in der Gruppe mit Ketamin angeben (Abbildung 7). Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,05$).

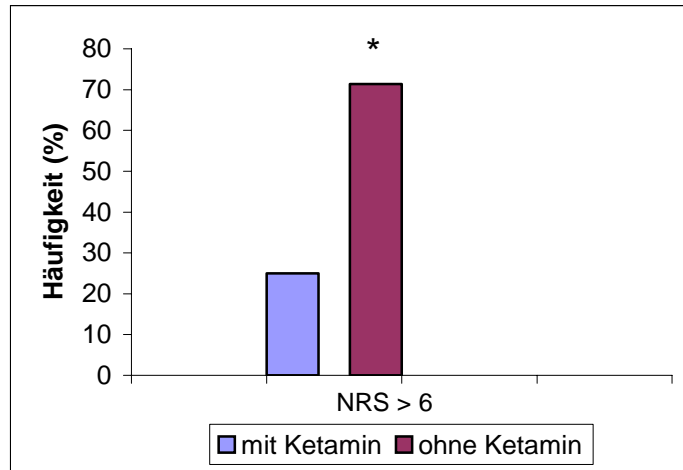


Abb.7: Häufigkeit von Phantomschmerzen höherer Intensität (NRS > 6) in der Gruppe der Patienten mit Phantomschmerzen nach Ketamingabe (n=12) im Vergleich zur Gruppe der Patienten mit Phantomschmerzen ohne Ketamingabe (n=7). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant:

* : $p < 0,05$).

4. DISKUSSION

4.1 Definition und Charakteristik des Phantomschmerzes

Phantomschmerz ist eine schmerzhafte Empfindung in einem amputierten Körperteil. Man muss Phantomschmerzen von nicht schmerzhaften Phantomsensationen, Stumpfschmerzen und nicht schmerzhaften Stumpfempfindungen unterscheiden. Phantomsensationen sind nicht schmerzhafte Empfindungen in einem amputierten Körperteil. Sie werden sehr unterschiedlich beschrieben. Es gibt Empfindungen, die der normalen Lage, Form oder Größe des Phantomgliedes entsprechen. Es gibt aber auch Angaben über spontane Bewegungen oder eine unphysiologische Lage des Phantomgliedes. "Telescoping" bedeutet eine empfundene Verkürzung des Phantoms bis zur Annäherung des distalen Phantomgliedes an den Amputationsstumpf. "Teleshinking" beschreibt das Expandieren der amputierten Extremität. Patienten beschreiben auch die eigentlich nicht schmerzhaften Phantomsensationen oft als sehr unangenehm, so dass die Abgrenzung zum eigentlichen Phantomschmerz mitunter schwierig ist. Die Stumpfschmerzen oder Stumpfsensationen sind immer im Bereich des Amputationsstumpfes lokalisiert [60,106,108].

Phantomschmerzen entstehen bei ca. 60-90 % aller Patienten nach einer Amputation. Sie können nach jeder Amputation eines Körperteils auftreten, am häufigsten werden sie aber nach Amputation von Extremitäten beschrieben. Patienten mit bereits vor der Amputation bestehenden Schmerzen scheinen häufiger Phantomschmerzen zu entwickeln [72,74]. Alter, Geschlecht, sozialer Status, Art und Grund der Amputation scheinen keinen Einfluss auf die Entstehung von Phantomschmerzen zu haben [81].

4.2 Pathophysiologie des Phantomschmerzes

Der Phantomschmerz ist ein chronisch neuropathischer Schmerz, für den sowohl periphere als auch zentrale Mechanismen diskutiert werden. Die Pathogenese der Phantomschmerzen ist bis heute nicht genau geklärt. Veränderungen, die bei der Entstehung von Phantomschmerzen eine wichtige Rolle spielen, finden sich auf peripherer, spinaler und supraspinaler Ebene. Das sogenannte Schmerzgedächtnis

sowie die Entstehung von plastischen Veränderungen im Kortex sind bei der Entstehung des Phantomschmerzes von großer Bedeutung [30].

4.2.1 Schmerzleitung

Schmerz wird über A-delta- und C-Fasern aus der Körperperipherie zum Rückenmark geleitet. Der helle, gut lokalisierbare Sofortschmerz wird über myelinisierte A-delta-Fasern zum Hinterhorn des Rückenmarks geleitet. Der dumpfe, schlecht zu lokalisierende Zweitschmerz wird über nicht myelinisierte, langsam leitende C-Fasern vermittelt. Die schmerzleitenden afferenten Fasern treten über die Hinterwurzel des Rückenmarks ein und enden in der Substantia gelatinosa. Dort wird bei Erregung der Neurotransmitter Glutamat freigesetzt. Glutamat bindet an spezifische Glutamatrezeptoren vom Subtyp der AMPA (Aminohydroxy-Methylisooxazole-Propionic-Acid)-Rezeptoren. Es kommt zur synaptischen Erregung von Hinterhornneuronen. Diese zweiten Neurone kreuzen im Bereich der vorderen Kommissur zur Gegenseite und ziehen über den Vorderseitenstrang (Tractus spinothalamicus) zum Gehirn. Der Vorderseitenstrang zieht zum Thalamus, hat aber auch Verbindungen zum Hirnstamm. Vom Thalamus bestehen Verbindungen zum somatosensorischen Kortex. Dort wird der Entstehungsort des Schmerzes repräsentiert.

Dicke myelinisierte A-beta-Fasern sind Afferenzen für Druck und Berührung, die ebenfalls im Hinterhorn des Rückenmarks enden [89].

4.2.2 Deafferenzierung – Veränderungen auf peripherer, spinaler und supraspinaler Ebene

Bei intaktem Schmerzleitungssystem entstehen Schmerzen, wenn über Stimulation ihrer entsprechenden Rezeptoren nozizeptive Fasern erregt werden und durch Membrandepolarisation eine fortgeleitete elektrische Aktivität erfolgt [71]. Unter pathologischen Bedingungen, wie z.B. nach Durchtrennung von Nerven bei einer Amputation, kann eine solche Aktivität ohne entsprechende Stimulation in der Nervenfasern selbst entstehen. Dies wird als Spontanaktivität oder ektopie

Impulsbildung bezeichnet. Ektope Impulsbildung kann nach einer Verletzung im Bereich der Axone und der Hinterhornganglien auftreten [85].

Verletzte Afferenzen können durch eine Up-Regulation von alpha-Adrenorezeptoren eine erhöhte Sensibilität auf Noradrenalin entwickeln. Sie können dann direkt durch den efferenten Sympathikus erregt werden. Man spricht dann von einem sympathisch unterhaltenen Schmerz.

Auf der Ebene des Rückenmarks kommt es durch wiederholte Schmerzreize oder auch nach Durchtrennung der afferenten Fasern zu einer Sensibilisierung multi-rezeptiver Hinterhornneurone (wide-dynamic-range Neurone), dem sog. "Wind-up Phänomen" [25]. Diese sensibilisierten Neurone zeigen Veränderungen der Reizschwelle. Sie können dann nicht nur durch Aktivierung nozizeptiver C-Fasern, sondern bereits durch niederschwellige Berührungsreize, vermittelt über A-beta-Fasern, erregt werden. Es kommt zur Allodynie, d.h. zu einer Schmerzempfindung durch einen eigentlich nicht schmerzhaften Reiz [35, 89].

Ein weiterer Mechanismus, der zu einer gesteigerten Sensibilisierung der nozizeptiven Signalübertragung im Rückenmark führen kann, ist die neuronale Übererregbarkeit durch den Wegfall inhibitorischer A-beta-Fasern. Die Stimulation von A-beta-Fasern (Vermittler von Berührung und Druck) kann über segmentale Hemm-Mechanismen in die Schmerzverarbeitung eingreifen. Impulse aus den A-beta-Fasern aktivieren hemmende Interneurone im Bereich des Rückenmark-hinterhorns. Diese hemmenden Interneurone behindern die Weiterleitung von, über A-delta- und C-Fasern vermittelten, Schmerzimpulsen. Diese segmentalen Hemm-Mechanismen haben nicht nur therapeutische Konsequenzen (TENS, Akupunktur), sondern erklären auch, warum es bei Durchtrennung afferenter Nerven nicht immer zur Schmerzfreiheit kommt. Durch die Mitdurchtrennung der A-beta-Fasern wird die segmentale Schmerzhemmung verhindert. Als Folge davon können andauernde Schmerzreize auftreten. Diese haben ebenfalls die oben genannten Veränderungen zur Folge [10].

Veränderungen in der Schmerzentstehung und -verarbeitung wie z. B. nach Amputationen führen auch zu pathologischen Veränderungen auf supraspinaler

Ebene. Untersuchungen in den letzten Jahren haben gezeigt, dass die primären sensorischen kortikalen Areale und der primäre motorische Kortex nicht nur während der Entwicklung des Gehirns, sondern auch im Erwachsenenalter plastisch sind. Veränderungen in der Schmerzentstehung und -verarbeitung wie z.B. nach Amputationen führen auch beim Erwachsenen zu pathologischen Veränderungen im somatosensorischen und im motorischen Kortex [30]. Je größer das Amputationsareal ist, um so größer ist auch das entsprechend deafferenzierte kortikale Gebiet. Diesem deafferenzierten Areal benachbarte Repräsentationszonen des somatosensorischen Kortex wandern in diese deafferenzierten Areale ein. So können Afferenzen aus dem Stumpf einer amputierten Extremität in Regionen einwandern, in denen vorher das amputierte Glied repräsentiert war. Man spricht hier von funktioneller Umorganisation oder Reorganisation des somatosensorischen Rindenareals [40,56]. Kortikale Veränderungen können schon kurze Zeit nach einer Amputation nachgewiesen werden. Sie können bereits durch bildgebende Verfahren bewiesen werden. Magnetoenzephalographische und elektroenzephalographische Messungen werden mit einer strukturellen Magnetresonanztomographie kombiniert, um die durch taktile schmerzhaft oder nicht schmerzhaft Reize evozierte Aktivität im Kortex zu lokalisieren. Die funktionelle Kernspintomographie und die Positronenemissionstomographie sind Verfahren, die auf Veränderungen im Blutfluss basieren, die mit neuronalen Aktivitäten gekoppelt sind [30].

Birbaumer et al. (1997) untersuchte eine mögliche kausale Beziehung zwischen Phantomschmerz und kortikaler Reorganisation im somatosensorischen Kortex. In dieser Untersuchung wurde bei 6 Patienten mit Phantomschmerzen nach partieller Amputation der oberen Extremität der Stumpf mittels Anästhesie des Plexus brachialis anästhesiert. In der Kontrollgruppe waren 4 Patienten, die keine Phantomschmerzen hatten. Die Reorganisation wurde vor und nach der Plexusanästhesie untersucht. Bei 3 der 6 Patienten mit Phantomschmerzen konnte eine parallele Abnahme der Schmerzintensität und der Reorganisation im primären somatosensorischen Kortex gefunden werden, nachdem der Plexus brachialis anästhesiert wurde. Bei den anderen 3 Patienten kam es weder zu einer Abnahme des Phantomschmerzes noch zu einer Veränderung in der Reorganisation. Bei den Patienten der Kontrollgruppe (kein Phantomschmerz) blieben beide Variablen ebenso unverändert. Durch die gleichzeitig mit der Verminderung des Phantomschmerzes beobachtete

Abnahme der kortikalen Reorganisation konnte eine kausale Beziehung zwischen Phantomschmerz und kortikaler Reorganisation gezeigt werden [7].

Eine Untersuchung von Montoya et al. (1998) verglich die Veränderungen in kortikalen Gebieten bei Patienten mit angeborenem Gliedmaßenverlust mit Patienten nach traumatischer Extremitätenamputation. In diese Studie eingeschlossen waren 5 Patienten mit kongenitalem Verlust der oberen Extremität, 4 Patienten mit traumatischer Extremitätenamputation und eine Kontrollgruppe mit 5 gesunden Patienten. Die Regionen des somatosensorischen Kortex, die den 1. und 5. Finger der intakten Hand, die Unterlippe und den 1. Zahn repräsentieren, wurden mittels bildgebender Verfahren untersucht. Bei den Patienten mit kongenitalem Gliedmaßenverlust der oberen Extremität waren die Repräsentationszonen für die Unterlippe und den ersten Zahn symmetrisch. Bei den Patienten mit traumatischem Gliedmaßenverlust gab es eine signifikante Verschiebung der Repräsentationszone der Unterlippe zu der Region, welche die nicht mehr vorhandene Hand repräsentierte. Bei den gesunden Patienten der Kontrollgruppe gab es keine Unterschiede zwischen beiden Hemisphären. Es zeigte sich, dass nur bei den Patienten mit traumatischem Extremitätenverlust eine deutliche Verschiebung der an das Amputationsareal angrenzenden Repräsentationszonen in das Gebiet des amputierten Körperteiles erfolgte. Es erfolgte eine Einwanderung somatotop benachbarter Areale in das deafferenzierte Gebiet des somatosensorischen Kortex [69].

Auch Chapman et al.(1998) fand Reorganisationvorgänge im somatosensorischen Kortex nach Amputationen. Als Beleg für diese Veränderungen gilt auch der Verlust von Phantomschmerzen nach zerebralem Insult [14].

4.3 Schmerzgedächtnis

Ungehemmte starke Schmerzreize können bereits nach kurzer Zeit Veränderungen im Nervensystem hinterlassen. Bei starken Schmerzreizen wird Glutamat in größeren Mengen im Hinterhornbereich des Rückenmarks freigesetzt. Es kommt dann nicht nur zu einer kurzzeitigen Erregung der Hinterhornneurone, sondern auch zu langanhaltenden Veränderungen im Nervensystem. Bei den durch Glutamat

ausgelösten Langzeitveränderungen spielt der NMDA-Rezeptor eine entscheidende Rolle.

4.3.1 Pathophysiologie des NMDA-Rezeptors

Der NMDA-Rezeptor (N-Methyl-D-Aspartat-sensitiver Glutamat-Rezeptor-Kanal) ist ein ligandenabhängiger Ionenkanal mit hoher Selektivität für Kalzium. Kalzium ist ein wichtiger zweiter Botenstoff, der für eine Reihe von Zellfunktionen sowie für die zentrale Sensibilisierung verantwortlich gemacht wird. Unter physiologischen Bedingungen besteht eine Blockade der Glutamatrezeptoren durch Magnesiumionen. Nur durch eine starke Erregung (Depolarisation) der Nervenzelle, in welcher sich der NMDA-Rezeptorkanal befindet, kann dieser Block aufgehoben werden. Durch die Wirkung der Substanz P, die zusammen mit Glutamat im Bereich der Synapse zwischen erstem und zweitem Neuron ausgeschüttet wird, kommt es zu einer Erregung der Neurone und damit zur Aufhebung der Magnesiumionenblockade. Dadurch wird die Bindung von Glutamat am NMDA-Rezeptor möglich [38].

Durch die Bindung von Glutamat an den NMDA-Rezeptor wird der Ionenkanal für Kalziumionen geöffnet. Es kommt zum Kalziumeinstrom in die Zelle. Wenn der NMDA-Rezeptorkanal einmal geöffnet ist, dauert es Tage bis er wieder durch Magnesiumionen blockiert ist. Durch die Erhöhung des intrazellulären Kalziums in den Hinterhornneuronen werden eine Reihe von Signaltransduktionswegen aktiviert. Es werden u.a. Enzyme aktiviert, die Proteine phosphorylieren. Damit verändern sich die Eigenschaften dieser Proteine. Ein starker Anstieg von Kalziumionen in den Hinterhornneuronen führt zu anhaltenden Veränderungen der Zelleigenschaften. Insbesondere die synaptische Übertragungsstärke zwischen den nozizeptiven Fasern und den Neuronen des Rückenmarkhinterhorns wird für längere Zeit erhöht. Diese Erhöhung der Übertragungsstärke erfolgt im Sinne einer Potenzierung. Man bezeichnet diesen Vorgang als synaptische Langzeitpotenzierung (long-term potentiation). Als Folge dieser synaptischen Langzeitpotenzierung im nozizeptiven System kann bereits jeder schwache Reiz eine starke Erregung der Hinterhornneurone auslösen (zentrale Sensibilisierung) [80,94].

Kalziumionen haben aber auch eine Bedeutung als second messenger. Durch den Kalziumionenanstieg in nozizeptiven Neuronen des Rückenmarks kommt es zur Phosphorylierung und damit zur Aktivierung von Transkriptionsfaktoren. Immediately early genes wie z.B. c-fos und c-jun sind ein Beispiel für eine Reihe von Genen, deren Transkription durch Schmerzreize angestoßen wird. Als Folge davon werden Veränderungen der Zellfunktion beobachtet. Die durch Genexprimierung entstandenen Veränderungen werden als Neuroplastizität bezeichnet [82]. Als Folge dieser Veränderungen entsteht ein Neuron mit gesteigerter Erregbarkeit [1,8,35].

Die exzessive intrazelluläre Erhöhung der Kalziumionen kann in den Neuronen aber auch Apoptose und nekrotischen Zelltod verursachen. Besonders empfindlich scheinen hemmende antinozizeptive Neurone des Hinterhorns des Rückenmarks zu sein. Nach peripheren Nervenläsionen oder nach Schädigung peripherer Gewebe geht die Anzahl der hemmenden GABAergen Neurone zurück. Dies führt ebenfalls zu Hyperalgesie, Allodynie und Spontanschmerzen [80].

4.3.2 Kontrollmechanismen des Schmerzes

Der menschliche Körper verfügt über verschiedene Kontrollmechanismen des akuten Schmerzes. Neben dem körpereigenen Opioidsystem (endogene Morphine) gibt es segmentale Hemm-Mechanismen (Gate-control-Theorie) und ein zentrales deszendierendes System. Schmerzreize aus der Peripherie gelangen über A-delta- und C-Fasern zum Hinterhorn des Rückenmarks (Substantia gelatinosa). Hier finden vielfältige Modulationen der Schmerzweiterleitung statt. Sowohl hemmende als auch erregende Interneurone greifen in die Schmerzleitung ein. Diese Interneurone stehen normalerweise im Gleichgewicht. Hemmende Interneurone werden über GABA- oder Opioidrezeptoren erregt, es kommt zu einer Abnahme der Intensität des Schmerzreizes [89].

Die absteigenden Hemmbahnen aus dem periaquäduktalen Grau hemmen über die Freisetzung der Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin die Aktivität in den nozizeptiven Neuronen des Hinterhorns des Rückenmarks. Diese Hemm-Mechanismen können den Kalziumstrom durch die NMDA-Rezeptorkanäle

verhindern. Dauernde chronische Erregung kann auch hier zum Funktionsverlust führen. Als Folge davon werden Schmerzreize unbeeinflusst weitergeleitet [3,111].

4.4 Symptomatische Behandlungsmöglichkeiten

Der Schmerz ist nicht nur ein medizinisches Problem. Der Schmerz kann eine Person tiefgreifend beeinflussen [47]. Schmerzen beeinträchtigen die Lebensqualität vieler Patienten so, dass sie eine entsprechende Schmerztherapie dringend wünschen [95]. Wenn Schmerzen längere Zeit nicht oder nur unzureichend behandelt werden, kommt es zu Lernprozessen im schmerzverarbeitenden System. Chronischer Schmerz entsteht [66]. Einmal entstandener chronischer Schmerz kann nicht mehr kausal, sondern meistens nur noch symptomatisch behandelt werden. Deshalb ist es besonders wichtig, alle Möglichkeiten der Schmerzprävention chronischer Schmerzen zu nutzen. Durch die prophylaktische Unterbrechung von nozizeptiven Bahnen kann ein Sensibilisierungsprozess abgeschwächt werden [107,112].

Die Therapie von manifesten Phantomschmerzen ist schwierig. Im Folgenden sollen einige Möglichkeiten genannt werden, die heute zur symptomatischen Therapie eingesetzt werden.

4.4.1 Systemische und lokale Pharmakotherapie

Nicht-Opioid-Analgetika

Nicht-Opioid-Analgetika bewirken durch eine Verminderung der Synthese von Schmerz- und Entzündungsmediatoren antiphlogistisch, antipyretisch und analgetisch. Bedeutsam ist die Hemmung der Prostaglandinsynthese durch die Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase. Prostaglandine werden bei Gewebsschädigungen oder Entzündungen durch die Cyclooxygenase gebildet. Prostaglandine erniedrigen die Erregbarkeitsschwelle der Nozizeptoren für physikalische und chemische Reize. Sie sensibilisieren Nozizeptoren und wirken deshalb schmerzverstärkend [65].

Kontrollierte Studien zum Einsatz von Nicht-Opioid-Analgetika bei Phantomschmerzen liegen nicht vor. Es gibt Empfehlungen für ihren Einsatz bei neuropathischen Schmerzen, bei denen eine entzündliche Komponente eine Rolle

spielt. Von einigen Autoren werden sie in dieser Indikation aber auch generell abgelehnt [10,31,85].

Opioid-Analgetika

Die Frage nach der Wirksamkeit von Opioiden bei neuropathischen Schmerzen war lange Zeit umstritten. Heute setzt man häufig Opioide in retardierter Form mit Erfolg zur Behandlung neuropathischer Schmerzen ein. Opioide binden vor allem an zentrale Opioidrezeptoren im Hinterhorn des Rückenmarks und im Bereich des zentralen Höhlengraues. Ihre Wirkung beruht auf der Stimulation von Opioidrezeptoren in der Substantia gelatinosa des Rückenmarks, wo sie die Schmerzleitung blockieren, sowie in der Formatio reticularis und dem periaquäduktalen Grau, wo sie absteigende hemmende Bahnen stimulieren. Da die Anwendung sowohl oral als auch transdermal erfolgen kann, sind sie praktikabel einsetzbar [4,33].

Zum Einsatz der Opioide bei der Behandlung von Phantomschmerzen gibt es derzeit keine kontrollierte Untersuchung.

Methadon

Methadon, ein synthetisches Opioid, soll auf Grund seiner zusätzlichen Wirkung am NMDA-Rezeptor besonders geeignet für die Behandlung neuropathischer Schmerzen sein [60] .

Bergmans et al. (2002) beschreibt den erfolgreichen Einsatz von Methadon bei Patienten mit schweren Phantomschmerzen. In dieser Untersuchung erhielten 4 Patienten mit schweren therapierefraktären Phantomschmerzen Methadon oral. Eine initiale Dosis von 2 bis 5 mg wurde langsam bis zum Erreichen einer Schmerzreduktion gesteigert [6].

Kontrollierte Studien über die Anwendung des oral applizierbaren Methadon liegen aber zur Zeit noch nicht vor.

Kortikosteroide

Bei neuropathischen Schmerzzuständen, bei denen eine entzündliche Schmerzkomponente eine Rolle spielt, werden Kortikosteroide eingesetzt. Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien gibt es aber nicht [85].

Antidepressiva

Es werden auch Medikamente eingesetzt, die in die Transmittersysteme der Schmerzleitung eingreifen. Antidepressiva wirken über eine kombinierte oder selektive Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin und Serotonin. Es kommt zu einer extrazellulären Erhöhung dieser Botenstoffe. Sie verstärken damit die körpereigene deszendierende Schmerzhemmung, denn die absteigenden schmerz-dämpfenden Bahnen vom Nucleus Coeruleus sind noradrenerg und die der Raphekerne serotonerg an die schmerzleitenden Fasern und an nachgeschaltete Neurone gekoppelt. Durch die Erhöhung von Noradrenalin und Serotonin wird die Freisetzung nozizeptiver Transmitter z.B. Glutamat und Substanz P vermindert. Antidepressiva blockieren außerdem adrenerge α_1 -, cholinerge, histaminerge und möglicherweise auch NMDA-Rezeptoren. Über eine Blockade der Natriumkanäle wird eine lokalanästhetische Wirkung vermittelt. Eine sympathikolytische Wirkung wird ebenfalls diskutiert. Eingesetzt werden sie vor allem bei neuropathischen Schmerzen mit Brennschmerzkomponente [51,60,85].

Amitriptylin und Imipramin sind trizyklische Antidepressiva, die am häufigsten in Studien untersucht wurden und am häufigsten verwendet werden. In einer randomisierten und kontrollierten Studie von Robinson et al. (2004) konnte der positive Effekt von Amitriptylin allerdings nicht gezeigt werden. 39 Patienten mit Postamputationschmerzen, die bereits 6 Monate und länger anhielten, erhielten 6 Wochen Amitriptylin in einer Dosis bis zu 125 mg am Tag. Eine Vergleichsgruppe erhielt Placebo. Es fand sich kein signifikanter Unterschied bezogen auf die Schmerzstärke in beiden Gruppen [77].

Die selektiven Noradrenalinwiederaufnahmehemmer sind etwas schwächer als die trizyklischen Antidepressiva wirksam, haben aber ein günstigeres Nebenwirkungsprofil. Der Einsatz von selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern hat sich in verschiedenen schmerztherapeutischen Studien nur als mäßig wirksam gezeigt,

trotzdem ist der Einsatz bei Unverträglichkeit von trizyklischen Antidepressiva durchaus gerechtfertigt [60,85,89].

Antikonvulsiva

Antikonvulsiva haben mehrere, kombinierte Wirkmechanismen. Sie haben einen membranstabilisierenden Effekt, d.h. sie können eine pathologisch vermehrte Erregbarkeit blockieren. Ihre Wirkung beruht auf der Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle. Sie zeigen eine GABAerge Wirkung und hemmen damit die Ausbreitung der neuronalen Erregung. Sie können außerdem spannungsabhängige Kalziumionenkanäle blockieren. Der damit reduzierte Kalziumioneneinstrom vermindert die elektrische Erregbarkeit der Neuronen. Weiter ist bekannt, dass sie die durch Glutamat vermittelte Transmission am NMDA- und AMPA- Rezeptoren hemmen.

Carbamazepin ist das am häufigsten eingesetzte Antikonvulsivum bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen mit einschließendem Charakter. Bei der Trigeminusneuralgie ist die Wirkung in insgesamt 4 doppelblinden Studien belegt [85].

Lamotrigin ist ein Antiepileptikum, dessen Wirksamkeit auf die Schmerzintensität bei Patienten mit Phantomschmerzen und Trigeminusneuralgie in einigen offenen Studien belegt ist. Es blockiert spannungsabhängige Ionenkanäle, inhibiert die Glutamatfreisetzung und fördert die Freisetzung von GABA. Wegen der noch unzureichenden klinischen Erfahrung ist Lamotrigin bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen als Reservemedikament zu betrachten [85].

Gabapentin ist ein Antiepileptikum mit dem besseren Wirkungs-/Nebenwirkungs-Verhältnis bei neuropathischen Schmerzen. Sein Wirkmechanismus ist nicht genau geklärt. In zwei großen doppelblinden und randomisierten Studien wurde die Wirksamkeit von Gabapentin bei diabetischer Neuropathie (Backonja et al. 1998) und bei postherpetischer Neuralgie (Rowbotham et al. 1998) gezeigt. Bone et al zeigte 2002 eine schmerzreduzierende Wirkung beim Auftreten von Phantomschmerzen. 19 Patienten einer Schmerzlinik mit Phantomschmerzen wurden in einer randomisierten, doppelblinden und kontrollierten Studie untersucht. Eine Behandlung mit anderen Antikonvulsiva war ohne Erfolg geblieben. 10

Patienten erhielten über einen Zeitraum von 6 Wochen Gabapentin. Die Gabapentindosis wurde täglich um 300 mg gesteigert bis zu einer Dosis von 2400 mg oder bis zur maximal tolerierten Dosis. Während dieser Zeit waren Codein und Paracetamol zur zusätzlichen Analgesie erlaubt. Dann folgte eine Woche, in der die Dosis ausgeschlichen wurde. Daran schloss sich eine 6wöchige Behandlung mit Placebo. Bei den anderen 9 Patienten war die Reihenfolge umgekehrt. Verglichen wurde die Schmerzstärke vor und nach jeder Behandlung. Innerhalb der ersten 5 Wochen der Behandlung konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Therapie mit Gabapentin und der Behandlung mit Plazebo gesehen werden. Nach 6 Wochen Therapie mit Gabapentin war im Vergleich zu Plazebo eine deutliche Abnahme der Schmerzstärke zu verzeichnen. Im Bezug auf Nebenerscheinungen wie Schlafstörungen, Stimmung und bei täglichen Aktivitäten war kein Unterschied zwischen beiden Therapien zu sehen [9].

Pregabalin hat wie Gabapentin eine der Gammaaminobuttersäure (GABA) ähnliche Struktur, ohne jedoch am GABA-Rezeptor zu binden. Pregabalin bindet an spannungsabhängigen Kalziumkanälen und vermindert dort die Freisetzung stimulierender Neurotransmitter wie Glutamat, Noradrenalin oder Substanz P. Es gibt Studien, welche die Wirksamkeit im Vergleich zu Plazebo bei diabetischer und postherpetischer Neuropathie belegen.

Rosenstock et al. (2004) zeigte die schmerzlindernde Wirkung von Pregabalin bei der peripheren diabetischen Neuropathie in einer randomisierten, doppelblinden und Plazebo-kontrollierten Studie. Schmerzlinderung und Verbesserung des Schlafes setzten innerhalb einer Woche ein und blieben innerhalb der gesamten Studiendauer signifikant [78].

In einer randomisierten, doppelblinden und Plazebo-kontrollierten Studie zeigte Sabatowski et al. (2004) eine ebenso schnell einsetzende wie auch wirksame Schmerzlinderung durch Pregabalin bei der Behandlung der postherpetische Neuropathie [79].

Im Jahr 2005 bestätigte sich in einer weiteren randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Multicenterstudie erneut die Effektivität von Pregabalin bei der Behandlung der postzosterischen und der diabetischen Neuropathie [32].

Vergleichsarbeiten mit anderen Antikonvulsiva, Daten zur Langzeitanwendung sowie zur Therapie von Phantomschmerzen fehlen aber noch.

Lachskalzitinin

Kalzitinin spielt bei der Regulierung des Kalziumstoffwechsels eine Rolle. Es senkt die Serumkonzentration des Kalziums und hemmt die Osteolyse. Daneben scheint Kalzitinin noch eine eigene schmerzlindernde Wirkung zu besitzen, die vermutlich über eine Aktivierung der deszendierenden, serotonergen Hemmbahnen vermittelt wird. Allgemein findet Lachskalzitinin Anwendung, da die biologische Aktivität höher ist und der Abbau langsamer erfolgt. Da es sich um ein Peptid handelt, kann es nicht oral verabreicht werden [67,89,109]. Die systemische Applikation von Lachskalzitinin wurde in einigen Studien erfolgreich angewendet.

Simanski et al. untersuchten 1999 den Einfluss einer Phantomschmerztherapie mit Lachskalzitinin auf die Patientenzufriedenheit. In dieser prospektiven Studie wurde 8 Patienten mit starken Phantomschmerzen (VAS=50-100) Lachskalzitinin intravenös verabreicht. 6 (75%) der Patienten hatten nach 10tägiger Behandlungsdauer keine Phantomschmerzen mehr. Untersuchungen nach 3,6 und 12 Monaten zeigten den Langzeiterfolg dieser Behandlung [83].

Jaeger et al. (1992) untersuchten in einer doppelblinden Studie ebenfalls die Anwendung von Lachskalzitinin bei Phantomschmerzen. 21 Patienten mit starken Phantomschmerzen 0 bis 7 Tage nach einer Amputation waren in dieser Studie eingeschlossen. Gruppe 1 erhielt zuerst 200 IE Lachskalzitinin per infusionem, die 2. Gruppe erhielt zuerst Placebo. Wenn die Intensität des Phantomschmerzes auf mehr als 3 auf der NRS (1 – 10) anstieg, wurde in beiden Gruppen eine Infusion mit 200 IE Lachskalzitinin verabreicht. Bei jeder weiteren Zunahme der Schmerzintensität wurde die Kalzitinininfusion wiederholt. In beiden Gruppen wurde während der Infusion eine Abnahme der Schmerzen beobachtet und zwar unabhängig davon, ob die erste Infusion mit Kalzitinin oder Placebo erfolgte.

Plazebo allein veränderte die Schmerzstärke nicht. In der Gruppe 1 (1. Infusion mit Kalzitinin) blieben 4 Patienten bereits nach der ersten Kalzitinininfusion schmerzfrei. Nach einer Woche war bei 90 % der Patienten eine deutliche Abnahme der Schmerzintensität um mehr als 50% zu verzeichnen. 76 % der Patienten waren schmerzfrei. Nach einem Jahr war noch bei 61 % der Patienten eine Reduktion der Schmerzintensität um 75 % zu verzeichnen. Nach 2 Jahren hatten 42 % der Patienten wieder eine Zunahme der Schmerzintensität (>3 NRS) und bei den restlichen Patienten war der Schmerz so stark wie vor einem Jahr. Die systemische Anwendung von Lachskalzitinin in der frühen postoperativen Phase ist eine wertvolle Möglichkeit zur Behandlung von Phantomschmerzen [48,49].

Capsaicin

Capsaicin, aus der Gruppe der Vanilloide, führt zu einer selektiven Erregung der nicht myelinisierten C-Fasern durch Freisetzung verschiedener Neurotransmitter, z.B. Substanz P. Eine einmalige Applikation von Capsaicin führt über eine Erregung der Nozizeptoren zu einem brennenden Spontanschmerz. Die chronische Anwendung dagegen führt zu einem reversiblen Funktionsverlust der nozizeptiven Afferenzen, da es nach längerer Anwendung zur Entspeicherung dieser Neurotransmitter kommt [39].

Zur erfolgreichen lokalen Anwendung von Capsaicin gibt es noch keine kontrollierten Studien. Die Behandlung von Phantomschmerzen mit Capsaicin wird aber trotzdem von einigen Autoren empfohlen [94].

Botulinumtoxin

Die Injektion von Botulinumtoxin Typ A und B in muskuläre Triggerpunkte der Stumpfmuskulatur hat nach Untersuchungen von Kern et al. (2003) eine deutliche Reduktion der Phantomschmerzen ergeben. So wurden in einer Studie an 6 Patienten nach einer Extremitätenamputation insgesamt 7 Behandlungen mit Botulinumtoxin Typ B (Neurobloc) vorgenommen. Neurobloc wurde in palpatorisch aufgesuchte Triggerpunkte der distalen Stumpfmuskulatur injiziert. Phantom- und Stumpfschmerzen wurden mittels numerischer Rangskala nach 2 bis 4 Wochen erfasst und Veränderungen der Phantomgliedbeweglichkeit und des Phantomgefühls erfragt.

Alle Patienten berichteten von einer deutlichen Reduktion der Stumpf- und Phantomschmerzen, zum Teil um über 90 % [53,54] .

Über die Behandlung von Phantomschmerzen mit Botulinumtoxin A (Botox) berichtete ebenfalls Kern et al. (2003). 4 Patienten nach partieller Extremitätenamputation mit Phantomschmerzen erhielten in ihre distale Stumpfmuskulatur 4 intramuskuläre Injektionen mit je 25 IE Botulinumtoxin Typ A. Die Injektion erfolgte in palpatorisch aufgesuchte muskuläre Triggerpunkte des Stumpfes, wobei sich von mindestens einem Triggerpunkt eine Phantomsensation oder ein Phantomschmerz auslösen ließ. Die Stärke des Phantomschmerzes wurde auf der VAS erfasst. Nach der Behandlung berichteten alle betroffenen Patienten von einer Reduktion des Phantomschmerzes und der Anzahl der Phantomschmerzattacken [54].

Die Wirkmechanismen von Botulinumtoxin werden noch diskutiert. Es kommen verschiedene Angriffsorte in Frage. Botulinumtoxin hemmt die Ausschüttung von Acetylcholin an der motorischen Endplatte. Diese relaxierende Wirkung wurde im Tiermodell gezeigt. Der in dieser Studie gefundene Effekt ist möglicherweise auf eine veränderte sensorische Information aus den Muskelspindeln der Stumpfmuskulatur zurückzuführen. Es gibt auch Hinweise darauf, dass Botulinumtoxin die Freisetzung der Substanz P vermindert, wodurch eine Schmerzreduktion erklärt würde [54].

Lokalanästhetika

Die systemische Behandlung mit Lokalanästhetika soll die Spontanaktivität in Spinalganglienzellen verletzter Nerven reduzieren [85].

Kvarnström et al. (2003) führten eine Studie durch, bei der die Wirksamkeit von intravenös applizierten Ketamin und Lidocain auf peripheren neuropathischen Schmerz untersucht wurde. Dazu erhielten 12 Patienten mit neuropathischen Schmerzen entweder Ketamin oder Lidocain intravenös. Die Kontrollgruppe erhielt Placebo. Die Schmerzintensität wurde mittels VAS erfasst. Ein signifikanter Unterschied in der Reduktion der Schmerzintensität konnte nur zwischen der Ketamin- und der Placebogruppe, nicht aber in der Gruppe mit Lidocainapplikation gefunden werden [61].

Ketamin

Gehling et al. (1999) berichtete von einer erfolgreichen Behandlung von Phantomschmerzen mit Ketamin. Eine Patientin erlitt eine traumatische Oberarmamputation links sowie eine Unterarmamputation rechts. Rechts wurde initial eine Plexusanästhesie angelegt, auf der linken Seite war dies nicht möglich. Die Patientin erhielt zusätzlich Morphin, Calcitonin und Ketamin systemisch. Unter dieser Therapie war sie komplett schmerzfrei. Diese Therapie wurde nach Verlegung auf eine andere Station abgesetzt. Es kam zum Auftreten stärkster Phantomschmerzen. Eine Opioidtherapie erbrachte eine Schmerzreduktion von 50%. Erst nach erneuter systemischer Gabe von Ketamin wurde die Patientin schmerzfrei. Im weiteren Verlauf wurde Ketamin auf eine orale Gabe umgesetzt. Das Morphin konnte reduziert werden [37].

Stannard et al. (1993) berichteten über die erfolgreiche systemische Anwendung von Ketamin bei der Linderung von Phantomschmerzen. Ein 31jähriger Mann mit Phantomschmerzen im Unterschenkel nach Amputation unterhalb des Knies war erfolglos mit Dihydrocodein, Morphin, Stumpfinjektionen mit Bupivacain und Methylprednisolon, epiduraler Infusion von Bupivacain und Morphin sowie mit oraler Gabe Amitryptillin und Valproinsäure behandelt worden. Eine systemische Gabe von Ketamin (0,3 mg/kg) erbrachte eine sofortige Schmerzlinderung. Daraufhin wurde eine subkutane Infusion mit Ketamin (0,2 mg/kg/h) begonnen. Unter kontinuierlicher subkutaner Infusion von Ketamin war der Patient schmerzfrei. Ähnliche Verläufe sind noch bei einem 29jährigen Mann mit Phantomschmerzen nach Amputation eines Armes und bei einer 53jährigen Frau nach Oberschenkelamputation beschrieben [87].

Haines et al. (1999) untersuchte den Effekt von oral applizierten Ketamin auf chronische Schmerzen. Eingeschlossen waren 21 Patienten. Nur bei 3 Patienten konnte ein kurzzeitiger analgetischer Effekt gezeigt werden. Dieser wurde aber zum Teil von erheblichen Nebenwirkungen begleitet. In dieser Untersuchung konnte kein positiver Effekt der oralen Anwendung von Ketamin gezeigt werden [41].

Nikolajsen et al. (1997) zeigte dagegen einen Erfolg von oral angewendeten Ketamin bei Patienten mit Phantomschmerzen. Allerdings betrug der Untersuchungszeitraum

nur 3 Monate. Um die Effektivität von oral angewendetem Ketamin bei der Behandlung chronischer Schmerzen zu zeigen, sind aber weitere Studien zur Langzeitbehandlung erforderlich [73,104].

4.4.2 Nichtinvasive Behandlungsverfahren

Gegenirritationsverfahren

Die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) wird gelegentlich zur symptomatischen Behandlung von Phantomschmerzen eingesetzt. Durch eine nicht schmerzhafte elektrische Reizung von A-beta-Fasern peripherer Nerven werden inhibitorische Mechanismen im Hinterhorn des Rückenmarks aktiviert. Gleichzeitig wird der Impulseinstrom schmerzleitender C-Fasern gehemmt. Die Erfolgsrate liegt bei ca. 30%, wegen der geringen Nebenwirkungen ist ein Versuch mit TENS durchaus gerechtfertigt [22].

Akupunktur soll ebenfalls eine Aktivierung segmentaler Hemmechanismen bewirken und wird von einigen Autoren zur Behandlung von Phantomschmerzen empfohlen [76].

Physikalische Maßnahmen

Massagen, Bäder, subkutane Kohlendioxid-Insufflation, Elektrotherapie, lokale Hitze oder Kälte, Vibrationen, Krankengymnastik, Packungen, Bestrahlungen und Ultraschall werden ebenfalls von einigen Autoren als Möglichkeiten der symptomatischen Behandlung empfohlen. Es gibt aber keine Studien, welche die Wirksamkeit dieser Maßnahmen belegen [89].

Prothesen

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass bei Benutzung einer funktionsfähigen Sauerbruch-Prothese (myoelektrische Prothese) das Auftreten von Phantomschmerzen bei Patienten mit Armamputation deutlich geringer war [51]. Patienten, die regelmäßig myoelektrische Prothesen verwenden, die dem Gehirn sensorische, visuelle und motorische Rückmeldung vermitteln, hatten weniger Phantomschmerzen, als Patienten ohne oder mit kosmetischer Prothese. Dieser Effekt ist mit den Vorgängen der kortikalen Reorganisation zu erklären. Sensorischer

Einstrom in das Gebiet, welches das fehlende Glied repräsentiert hat, kann bei der Reduzierung von Phantomschmerzen von Nutzen sein [30,56].

4.4.3 Invasive Behandlungsverfahren

Periphere Nervenblockaden und periphere Nervenstimulation sind wenig invasive Verfahren als Option bei therapieresistenten Schmerzen.

Periphere Nervenblockaden

Periphere Nervenblockaden (Infiltrations-, Plexus- oder Leitungsanästhesien) mit Lokalanästhetika wirken über eine Blockade von Natriumkanälen. Durch die Verhinderung des Natriumeinstroms in die Nervenzelle kommt es zur Unerregbarkeit dieser Zelle. Durch diese Hemmung der (unphysiologischen) Erregbarkeit wird die Schmerzleitung zum Hinterhorn des Rückenmarks und damit die Glutamatfreisetzung aus nozizeptiven A-delta- und C-Fasern vermindert.

Klein et al. (2004) berichteten von einer Patientin mit Phantomschmerzen nach Amputation beider Unterschenkel. Die Blockade des Nervus femoralis und des Nervus ischiadicus wurden geplant. Die Ischiadicusblockade sollte nach Labat durchgeführt werden. Nach Stimulation des Nerven berichtete die Patientin über Bewegungen des Phantomfußes. Nach Injektion eines Lokalanästhetikums waren die Phantomschmerzen für ca. 24 Stunden rückläufig. Die Nervenblockade war bei dieser Patientin eine wirkungsvolle Ergänzung der Therapie [55].

Eine zentrale Sensibilisierung für Schmerzen kann also schon durch die Verhinderung der Freisetzung von Glutamat durch eine Blockade der Erregungsübertragung vermieden werden. Kontrollierte Studien über die Anwendung peripherer Nervenblockaden bei der symptomatischen Behandlung chronischer Phantomschmerzen gibt es nicht.

Periphere Nervenstimulation

Über die Anwendung der peripheren Nervenstimulationen gab es bisher nur sehr wenig Veröffentlichungen, obwohl das Verfahren seit ca. 40 Jahren eingesetzt wird.

Ellrich et al. (2004) zeigte, dass die nicht-schmerzhafte elektrische Nervenstamm-Stimulation die nozizeptive Signalverarbeitung aus dem rezeptiven Feld bei gesunden Versuchspersonen hemmt [26].

Buschmann et al. (1999) berichtete von 52 peripheren Nervenstimulationen, die seit 1991 bei Patienten mit CRPS II und bei Patienten mit Phantomschmerzen durchgeführt wurden. Alle Patienten waren vorher umfangreich konservativ vorbehandelt. Die Stimulationselektrode wurde dabei proximal der Läsion, direkt am Nerven implantiert. Während des Beobachtungszeitraums von durchschnittlich 3,2 Jahren war bei 43 Patienten ein anhaltender Erfolg, ohne zusätzliche Medikation zu verzeichnen [12].

Die periphere Nervenstimulation ist bei kritischer Indikationsstellung eine effektive, nicht destruktive, wenig invasive und zeitgemäße neurochirurgische Option zur Behandlung therapieresistenter CRPS II- und Phantomschmerzen.

Zentrale Neurostimulationverfahren

Auch die epidurale Rückenmarksstimulation (spinal cord stimulation = SCS) basiert auf der gate-control-Theorie und soll segmentale Hemm-Mechanismen aktivieren. Die gate-control-Theorie besagt, dass die elektrische Aktivierung dicker myelinisierter Nervenfasern, die nicht-schmerzhafte sensorische Impulse weiterleiten, die nozizeptive Aktivität nichtmyelinisierter Fasern im Hinterhorn des Rückenmarks hemmt. Bei den Patienten, die mittels SCS behandelt werden, sollten alle kausaltherapeutischen Methoden sowie alle pharmakologischen und physikalischen Möglichkeiten einer symptomatischen Schmerztherapie ausgeschöpft sein. Außerdem sollten sie eine entsprechende Bereitschaft zur Mitarbeit zeigen. Die Durchführung einer erfolgreichen Teststimulation vor endgültiger Implantation der Stimulationselektrode ist ein wichtiges Selektionskriterium [89].

Devulder et al. (1990) berichtete von 45 Patienten, bei denen eine SCS durchgeführt wurde. Neben dem Phantomschmerz waren noch Morbus Raynaud, Kausalgien und Polyneuropathie als Indikationen genannt. Vor der endgültigen Implantation des Stimulationssystems wurde eine perkutaner epiduraler Stimulationsversuch durchgeführt. 35 der Patienten hatten eine sehr gute Linderung der Schmerzen zu

verzeichnen. Nur bei 2 Patienten war eine zusätzliche Applikation von Analgetika notwendig. 8 Patienten brachen die Behandlung ab. Obwohl es sich um ein nicht-ablatives Verfahren handelt, sollten strenge Auswahlkriterien sowie eine Reihe von Komplikationsmöglichkeiten beachtet werden [18].

Tiefenhirnstimulation

Die Tiefenhirnstimulation (deep brain stimulation) gilt als ultima ratio bei nicht zu beherrschenden Schmerzen. In Lokalanästhesie werden dem wachen Patienten Stimulationselektroden unter bildgebender Kontrolle intrazerebral positioniert. Dann erfolgt die elektrische Stimulation von Strukturen des zentralen Höhlengraus periaquäduktal oder von thalamischen Kerngebieten mittels eines Impulsgebers [56].

Intrathekale Medikamentenapplikation

Die intrathekale Opiatapplikation mittels implantierbarer Pumpen hat ebenfalls bei den Patienten eine Bedeutung, bei denen andere weniger invasive Verfahren erfolglos waren [59].

Die Wirksamkeit dieser therapeutischen Möglichkeiten bei der Behandlung von Phantomschmerzen ist aber in keiner Studie ausreichend untersucht [86].

Neurochirurgische Maßnahmen wie Kordotomie und Traktotomie werden heute als obsolet angesehen [4].

4.4.4 Psychotherapie

Chronische Schmerzen gehen auf Grund ihres meist langen Verlaufes oft mit psychischen Begleitreaktionen einher. Die Psyche und das soziale Umfeld des Patienten beeinflussen den Umgang mit dem Schmerz. Die begleitende Psychotherapie soll die genannten Therapieoptionen ergänzen [81]. Verhaltenstherapie, Entspannungsverfahren oder Biofeedback-Training sind Therapiebeispiele. Die progressive Muskelrelaxation nach Jacobson und autogenes Training sollen den Patienten Möglichkeiten zur aktiven und gezielten Entspannung zeigen. Biofeedback ist das Wahrnehmbarmachen (hör- oder sichtbar) von physiologischen Parametern wie

Puls, Hautwiderstand oder Atemfunktion. Verspannungen können bewusst wahrgenommen und dann reduziert werden [31,88].

4.5 Prävention von Phantomschmerzen

Chronische Phantomschmerzen sind häufig auch bei Einsatz invasiver Maßnahmen therapierefraktär. Deshalb müssen alle therapeutischen Möglichkeiten der Prävention von Phantomschmerzen konsequent genutzt werden. Die perioperative rückenmarknahe Regionalanästhesie in Kombination mit Opioiden beginnend 2 Tage vor der Amputation gilt derzeit als effektivste Möglichkeit, die Inzidenz von Phantomschmerzen zu senken. Die Wirksamkeit einer perioperativen Periduralanästhesie (PDA) zur Prophylaxe von Phantomschmerzen wurde 2003 in einer Metaanalyse erneut bestätigt. Eingeschlossen waren Studien von 1966–1999. Die Studien wurden nach der Art der Intervention und der Verlaufskriterien analysiert. Die vergleichbaren Untersuchungsergebnisse wurden in einer Metaanalyse durch Berechnung der “Number Needed to Treat” (NNT) überprüft. Das Zielkriterium der NNT war die Anzahl von Patienten, die 12 Monate nach Amputation keine Phantomschmerzen höherer Intensität (>3 auf einer Skala von 0 bis 10) hatten (0=keine Schmerz; 10= maximal vorstellbarer Schmerz). Verglichen wurde mit einer Kontrollgruppe “systemische Analgesie”. Das Ergebnis dieser Metaanalyse beinhaltet: Die perioperative epidurale Analgesie führt im Vergleich zur systemischen Analgesie zu einer Reduktion klinisch relevanter Phantomschmerzen. Die gemittelte NNT (3,7-9) von 5,8 spricht für eine gute Wirksamkeit der perioperativen Epiduralanalgesie mit einem Lokalanästhetikum kombiniert mit Morphin im Vergleich zur systemischen Analgesie [36].

Bach et al. (1988) untersuchte an 25 Patienten den Einfluss einer perioperativen lumbalen epiduralen Anästhesie auf das Auftreten von Phantomschmerzen. 11 Patienten erhielten schon 3 Tage vor der Operation eine lumbale epidurale Blockade mit Bupivacain und Morphin und waren damit präoperativ schmerzfrei. In der Vergleichsgruppe waren 14 Patienten mit präoperativen Schmerzen. Nach 1 Woche hatten 3 Patienten (25%) der Gruppe mit präoperativer Blockade Phantomschmerzen, während in der Kontrollgruppe 9 Patienten (64,3%) betroffen waren. Nach 6 Monaten hatte kein Patient der Gruppe mit Blockade Phantomschmerzen. In der

Gruppe der Patienten mit präoperativen Schmerzen gaben noch 5 Patienten (35,7%) Phantomschmerzen an. Nach einem Jahr hatte ebenfalls kein Patient mit präoperativer epiduraler Blockade Phantomschmerzen, in der Kontrollgruppe waren es noch 3 Patienten [2].

Gelegentlich werden intraoperativ periphere Plexus- oder Nervenkateter zur Analgesie und Phantomschmerzprophylaxe angelegt. Während sie eine gute postoperative Schmerztherapie gewährleisten, ist ihre Effektivität hinsichtlich der Phantomschmerzprophylaxe sehr widersprüchlich. Die postoperative epidurale Analgesie scheint ebenfalls eine Möglichkeit zur Prophylaxe von klinisch relevanten Phantomschmerzen zu sein. Eine abschließende Beurteilung war aber auf Grund der geringen Studienzahl mit z.T. widersprüchlichen Ergebnissen nicht möglich. Ein signifikanter Unterschied im Vergleich zur perioperativen Epiduralanalgesie fand sich nicht [36].

Aber nicht bei allen Patienten findet die perioperative epidurale Analgesie Anwendung. Kontraindikationen wie z. B. vorbestehende oder zu erwartende Gerinnungsstörungen, Antikoagulantientherapie, Infektionen im Bereich der Punktionsstelle, Sepsis, neurologische Erkrankungen (aus forensischen Gründen) oder auch Ablehnung durch den Patienten verbieten die Durchführung der PDA [41,62,64]. Für diese Patienten müssen andere Möglichkeiten einer Phantomschmerzprophylaxe genutzt werden. Es gibt Untersuchungen, die zeigen, dass der systemische Einsatz eines NMDA-Rezeptorantagonisten, z.B. Ketamin, durch Dämpfung der zentralen Übererregbarkeit das Auftreten von Phantomschmerzen nach einer Extremitätenamputation beeinflusst [99,100,109].

4.5.1 Antagonisten am NMDA-Rezeptor

Außer Ketamin sind noch Amantadin, Memantin, Dextrometorphan,, Magnesium, Riluzol und Flupirtin als NMDA-Rezeptorantagonisten klinisch verfügbar. Es gibt aber nur kleine Studien, welche die Substanzen in Bezug auf ihre perioperative Schmerzprävention untersucht haben [19].

Amantadin

Amantadin wurde primär als Virustatikum und später in der Behandlung des Morbus Parkinson eingesetzt. Zur Zeit existiert keine Untersuchung zur Prävention und nur eine kontrollierte Studie mit geringer Patientenzahl zur Behandlung neuropathischer Schmerzen. Dabei wurde bei 15 Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen in einer doppelblinden Studie nach einer Gabe von 200 mg Amantadin oral eine deutliche Schmerzreduktion erreicht [108].

Memantin

Memantin ist ein NMDA-Rezeptorantagonist, der auch oral appliziert werden kann. Memantin ist für die Behandlung dementieller Krankheitsbilder und als Begleittherapie zentralnervöser Erkrankungen zugelassen. Es ist ein Derivat des weniger wirksamen Amantadin. Es gibt verschiedene Untersuchungen zum Einsatz von Memantin unmittelbar nach einer Amputation zur Prävention bzw. zur Behandlung von chronischen Phantomschmerzen.

Wiech et al. (2001) zeigten, dass eine 4-wöchige Gabe von Memantin unmittelbar postoperativ zu einer signifikanten Verminderung des Auftretens von Phantomschmerzen führt. In dieser Studie erhielten die Patienten unmittelbar nach der Amputation beginnend für 4 Wochen 30 mg/Tag Memantin oral. In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass durch die Gabe von Memantin die Häufigkeit von Phantomschmerzen verringert wurde [103].

In einer weiteren Studie von Wiech et al. (2004) wurde untersucht, ob Memantin in gleicher Dosis einen Effekt auf die Intensität chronischer Phantomschmerzen bzw. auf die kortikale Reorganisation im somatosensorischen Kortex hat. Eingeschlossen in diese Studie waren 8 Patienten, die Memantin beginnend mit 10 mg/Tag in der ersten, 20 mg/Tag in der zweiten und 30 mg/Tag in der dritten und vierten Woche erhielten. Die Intensität wurde mittels VAS bewertet. Zeitgleich fanden Magnetenzephalographische Messungen statt, die Veränderungen im somatosensorischen Kortex zeigen sollten. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich kein Einfluss von Memantin auf die Intensität chronischer Phantomschmerzen sowie auf die kortikale Reorganisation [102].

Maier et al. zeigte in einer randomisierten, doppelblinden und Plazebo-kontrollierten Studie ebenfalls, dass der Einsatz des einzigen oral verfügbaren NMDA-Rezeptorantagonisten Memantin keinen signifikanten Nutzen bei der Behandlung chronischer Phantomschmerzen hat. 36 Patienten mit Phantomschmerzen während der letzten 12 Monate nach Amputation an der oberen oder unteren Extremität waren in dieser Studie eingeschlossen. Die Amputation musste mindestens 3 Finger oder Zehen umfassen. Die Phantomschmerzen sollten auf der NRS von 0–10 größer 4 sein. 18 Patienten erhielten Memantin oral mit 5mg/ Tag beginnend, dann täglich um 5 mg gesteigert bis auf 30 mg/Tag. Diese Dosis wurde für 2 Wochen belassen und in der 4. Woche reduziert. Die Kontrollgruppe erhielt Plazebo. 5 Patienten brachen die Behandlung ab. In beiden Gruppen war eine Abnahme der Schmerzintensität zu sehen, ohne einen Wiederanstieg in der Periode mit reduziertem Memantin. 47% der Patienten der Memantingruppe reagierten mit einer Schmerzreduktion um 50%. In der Kontrollgruppe waren es mit 40% der Patienten fast genau so viele. Nebenwirkungen wie Schlaflosigkeit oder Nervosität waren in beiden Gruppen vorhanden, in der Memantingruppe aber deutlicher ausgeprägt. Die mangelnde Wirksamkeit bei der Behandlung von Phantomschmerzen könnte in der zu geringen Dosis begründet sein. Eine Erhöhung der Dosis von Memantin ist aber auf Grund der Nebenwirkungen nicht zu tolerieren. Eine andere Erklärung für die unzureichende Wirkung ist die zu niedrige Potenz von Memantin, die über den NMDA-Rezeptor vermittelte gesteigerte Erregbarkeit zu blockieren [68].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der Einsatz des NMDA-Rezeptorantagonisten Memantin in einer Untersuchung einen günstigen Einfluss auf die Häufigkeit des Auftretens von Phantomschmerzen hatte. Bezüglich des Auftretens von Phantomschmerzen höherer Intensität lies sich der Effekt nicht nachweisen. Bei der Behandlung von chronischen Phantomschmerzen sowie bei der Rückbildung der damit verbundenen neuroplastischen Veränderungen im somatosensorischen Kortex ist die Anwendung von Memantin nicht effektiv .

Dextrometorphan

Dextrometorphan ist bei uns derzeit nur als Antitussivum zugelassen. Es ist oral einsetzbar, als schnell oder retardiert freisetzendes Präparat erhältlich.

Hughes et al. (2002) fand, dass wind-up und sekundäre Hyperalgesie in Zusammenhang mit dem NMDA-Rezeptor stehen, aber die Gabe von Dextrometorphan im Gegensatz zu Ketamin keinen Effekt auf die Entstehung des wind-up-Phänomens hat. Dazu erhielten 12 gesunde Freiwillige in einer randomisierten, doppelblinden und Plazebo-kontrollierten Studie entweder Dextrometorphan oral, Ketamin intravenös oder Plazebo. Die Schmerzschwelle für thermische Reize vor und während der Behandlung wurde am Daumenballen beider Hände gemessen. Weder Ketamin noch Dextrometorphan hatten einen signifikanten Effekt auf die akute Schmerzschwelle. Zudem hatte Dextrometorphan keinen Einfluss auf die Entstehung von neuropathischen Schmerzen. Ketamin dagegen konnte die Entstehung des sog. sekundären Schmerzes verhindern [46].

Carlson et al. (2002) untersuchte an 15 Patienten in einer doppelblinden, Plazebo-kontrollierten, randomisierten Studie den analgetischen Effekt von Dextrometorphan bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen nach einem Trauma. Im Vergleich zu Plazebo fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der analgetischen Wirkung. Um eine ausreichende analgetische Wirkung zu erzielen waren aber hohe Dosen von Dextrometorphan erforderlich. Das Auftreten von Nebenwirkungen limitiert den klinischen Einsatz [13].

Zusammengefasst kann man sagen, dass Dextrometorphan zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen nicht geeignet ist. Ein präventiver Effekt bei der Entstehung chronisch neuropathischer Schmerzen ist ebenfalls nicht beschrieben.

Magnesium

Magnesium kann ebenfalls am NMDA-Rezeptor binden. Untersuchungen zum Einfluss von Magnesium auf das Entstehen von chronisch neuropathischen Schmerzen gibt es nicht. Der Einsatz von Magnesium bei bestehenden neuropathischen Schmerzen ist im Vergleich zu Ketamin untersucht worden.

Felsby et al. (1996) verglich die NMDA-Rezeptorblockade bei chronischen neuropathischen Schmerzen durch Magnesiumchlorid und Ketamin. Eingeschlossen in diese doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studie waren 10 Patienten mit peripheren neuropathischen Schmerzen. Sie erhielten entweder Ketamin als Bolus über 10

Minuten gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion oder Magnesiumchlorid in gleicher Weise. Die andauernden, schon bestehenden Schmerzen, das Allodynieareal sowie die Schmerzschwelle für thermische und mechanische Stimuli wurde vor und während der Behandlung gemessen. Während Ketamin eine signifikante Abnahme des Spontanschmerzes und des Allodynieareal bewirkte, war die Wirkung von Magnesium nicht so deutlich. Die Schmerzschwelle für mechanische und thermische Reize wurde durch beide Substanzen nicht beeinflusst [28].

Die Wirkung von Magnesium bei der Prävention chronisch neuropathischer Schmerzen ist nicht untersucht. Bei der Behandlung chronisch neuropathischer Schmerzen ist der Einsatz von Magnesium nicht nachgewiesen.

Riluzol

Riluzol ist ein weiterer NMDA-Rezeptorantagonist, der zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose zugelassen ist. Es gibt zwei kleine Studien, die den Einfluss von Riluzol bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen untersucht haben. Es konnte keinerlei Effekt nach oraler Gabe von Riluzol in der Behandlung neuropathischer Schmerzen gezeigt werden [8]. Eine Untersuchung zum Auftreten von neuropathischen Schmerzen nach prophylaktischer Gabe von Riluzol gibt es derzeit nicht.

Flupirtin

Flupirtin wirkt u.a. vermutlich über eine NMDA-Rezeptorblockade. Der genaue Wirkmechanismus ist aber noch nicht bekannt. Indikation sind v.a. neuropathische Schmerzen oder Schmerzzustände mit erhöhtem Muskeltonus [109]. Prospektive kontrollierte Studien zur Langzeitanwendung fehlen aber noch. Es gibt derzeit keine Untersuchungen zur Prävention von neuropathischen Schmerzen.

Bei der Substanz Ketamin scheint es sich derzeit um den potentesten NMDA-Rezeptorantagonisten zu handeln. Nähere Ausführungen werden unter 4.5.2 beschrieben.

4.5.2 Ketamin- Ein Antagonist am NMDA-Rezeptor

Die Glutamatbindungsstelle des NMDA-Rezeptors kann nicht kompetitiv durch Ketamin blockiert werden. Ketamin bindet an der PCP-(Phencyclidin) Bindungsstelle des NMDA- Rezeptors, der den Kalziumionenkanal öffnet und sich im Inneren des Ionenkanals befindet [23,75]. Durch die Bindung von Ketamin am NMDA-Rezeptor wird der Kalziumioneneintritt und damit der Einstrom von Kalziumionen in die Zelle verhindert. Die Aktivierung der second messenger Systeme, die für die genetischen Veränderungen verantwortlich sind, unterbleibt. Es kommt nicht zum “wind-up”-Phänomen [44,45]. Der NMDA-Rezeptorantagonist Ketamin kann also auf der Ebene des Rückenmarks den exzitatorischen Effekt des Glutamats hemmen und damit eine spinale Sensibilisierung verhindern [58,82]. Die Verhinderung einer zentralen Sensibilisierung ist durch Ketamin ebenfalls möglich [43].

Untersuchungen die den therapeutischen Einsatz von Ketamin bei der Behandlung chronisch neuropathischer Schmerzen belegen, gibt es bereits. In 2 randomisierten, doppelblinden und kontrollierten Studien konnte bei 10 bzw. 12 Patienten mit neuropathischen Schmerzen unterschiedlicher Genese durch die Infusion von Ketamin eine signifikante Schmerzreduktion erzielt werden [8]. Die intravenöse Applikation von Ketamin reduziert die Schmerzen und erhöht die Schmerzschwelle, was ebenfalls in einer doppelblinden, kontrollierten Studie an 11 Patienten mit Phantomschmerzen nachgewiesen werden konnte [72]. Im Gegensatz zur parenteralen Applikation ist die Wirkung nach oraler Gabe wesentlich geringer ausgeprägt. Nebenwirkungen wie Halluzinationen, Übelkeit, Schwindel und Müdigkeit und wurden vereinzelt beobachtet.

Nikolajsen et al. (1996) zeigte, dass nach Ketamingabe Patienten mit Stumpf- und Phantomschmerzen Linderung bis Schmerzfreiheit angaben. In dieser Studie wurde 11 Patienten mit persistierenden Stumpf- und Phantomschmerzen Ketamin als Bolus intravenös gefolgt von einer kontinuierlichen Ketamininfusion verabreicht. Alle 11 Patienten antworteten mit einer Abnahme der Häufigkeit des Auftretens der Schmerzen und einer signifikanten Erhöhung der Schmerzschwelle für repetitive mechanische Reize. Die sekundäre Hyperalgesie wurde deutlich vermindert. Für thermische Reize konnte dieser Effekt nicht nachgewiesen werden. Stumpf- und

Phantomschmerzen scheinen nur durch Schmerz, nicht aber durch Temperatur zu entstehen. Da der NMDA-Rezeptor bei der Entstehung von Phantomschmerzen eine große Rolle spielt, ist die Blockade dieses Rezeptors eine Möglichkeit in der Behandlung von Stumpf- und Phantomschmerzen [72].

4.6 Bewertung der eigenen Ergebnisse

Im Rahmen unserer Untersuchung wurden 48 Patienten nach einer partiellen Amputation der unteren Extremität zum Auftreten von Phantomschmerzen befragt. 27 Patienten erhielten Ketamin nach dem von Maier et al. empfohlenen Schema zur Phantomschmerzprophylaxe. 21 Patienten erhielten bei bestehenden Kontraindikationen oder Ablehnung durch den Patienten keine Medikamente oder Verfahren zur Prävention der Phantomschmerzen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass eine Prophylaxe mit Ketamin die Häufigkeit von Phantomschmerzen höherer Intensität reduzieren kann. Die Gesamthäufigkeit von Phantomschmerzen wird dagegen nicht vermindert. Darüber hinaus werden Phantomschmerzen bei Patienten mit einer Ketaminprophylaxe seltener als brennend beschrieben.

Es gibt bisher jedoch nur 2 Studien, welche die Eignung von Ketamin zur Prophylaxe von Phantomschmerzen untersucht haben. Eine offene Pilotstudie wurde von Dertwinkel et al. (2002) als Originalarbeit publiziert [16]. Eine zweite, prospektive Arbeit von Dertwinkel et al. wurde im Jahr 2004 veröffentlicht [17]. Die Details der Studien werden im folgenden beschrieben.

Die offene Pilotstudie [16], die an der Universitätsklinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Schmerztherapie der BG-Kliniken Bergmannsheil in Bochum durchgeführt wurde, untersuchte den Einfluss einer perioperativen systemischen Gabe des NMDA-Rezeptorantagonisten Ketamin auf das Auftreten von Phantomschmerzen. Eingeschlossen in diese Studie waren 28 Patienten, die sich zwischen Februar 1998 und Juli 1999 einer partiellen Amputation einer Extremität unterziehen mussten. Die Amputation umfasste mindestens die Hand oder den Vorfuß. Ein Teil der Patienten (5) wurden nur in Allgemeinnarkose operiert. Weitere

4 Patienten erhielten eine Allgemeinnarkose kombiniert mit einer regionalen (2) oder einer epiduralen Anästhesie (2). Die 19 anderen Patienten erhielten entweder schon intra- und/oder postoperativ eine Regionalanästhesie. Bei einem Teil der Patienten wurden eine epidurale Anästhesie (12), eine Spinalanästhesie (3), eine Kombination aus beiden (3) oder eine periphere regionale Anästhesie (1) durchgeführt. Welches Medikament zur Durchführung der regionalen Anästhesien verwendet wurde, ist in der Veröffentlichung nicht ersichtlich. Bei 14 Patienten wurde intra- und postoperativ zusätzlich Ketamin-Razemat nach folgendem Schema verabreicht. Nach der Narkoseeinleitung erhielten die Patienten 0,5 mg/kgKG als Bolus intravenös. Daran schloss sich eine kontinuierliche Applikation von 2µg/kgKG/min für 24 Stunden an gefolgt von einer Dosis von 1µg/kgKG/min für weitere 48 Stunden. Diese Patientengruppe wurde mit einer Gruppe von 14 Patienten verglichen, die kein Ketamin zur Amputation bekommen hatte. Diese Untersuchung der Kontrollgruppe erfolgte retrospektiv. Alle Patienten wurden täglich bis zur Entlassung bzw. nach 700 Tagen zur Prävalenz und zur durchschnittlichen Intensität von Stumpf- und Phantomschmerzen befragt. Insgesamt konnten 25 Patienten (von 28) in dieser Studie ausgewertet werden. Davon gaben 18 Patienten an, an Phantomschmerzen zu leiden. Mit 11 von 14 Patienten (78,5%) der Kontrollgruppe und 7 von 11 Patienten (63,6%) der Gruppe mit Ketamin unterschieden sich beide Gruppen bezogen auf die Häufigkeit des Auftretens nicht signifikant.

10 Patienten (71%) mit Phantomschmerzen der Kontrollgruppe gaben Schmerzen der Stärke NRS > 3 an. In der Gruppe der Patienten mit Ketamin hatte nur ein Patient (9,1%) Phantomschmerzen mit einer Stärke NRS > 3. Dieser Unterschied ist signifikant.

Das Ergebnis dieser Studie zeigte, dass der perioperative systemische Einsatz von Ketamin das Auftreten von Phantomschmerzen höherer Intensität nach einer partiellen Amputation der unteren Extremität, durchgeführt in Allgemein-oder Regionalanästhesie bzw. in einer Kombination aus beiden Verfahren, signifikant reduziert [16].

Die Ergebnisse der Pilotstudie wurden von Dertwinkel et al.(2004) in einer kontrollierten Studie überprüft [17]. Es handelt sich hier um eine randomisierte,

Plazebo-kontrollierte, doppelblinde und multizentrische Untersuchung. Die Patientengruppen waren vergleichbar. Sie unterschieden sich lediglich signifikant bezüglich der Dauer der vor der Amputation bestehenden Schmerzen. Die Patienten wurden nach 3 und 6 Monaten telefonisch durch Dritte befragt. Die Amputation erfolgte in dieser Untersuchung ausschließlich in Allgemeinanästhesie. Perioperativ wurde das schon erwähnte Ketaminschema angewandt. Sowohl Ketamin-Razemat als auch S-Ketamin, in entsprechend halbiertes Dosierung wurden verwendet. 93 Patienten waren in diese Studie eingeschlossen. Hauptzielkriterium war die Schmerzintensität nach 6 Monaten (NRS ≤ 3 , 11teilige NRS), Erträglichkeit der Schmerzen (≤ 3 , 5teilige VRS) und keine regelmäßige Analgetikaeinnahme in den letzten 2 Wochen vor der Befragung. In der Gruppe der Patienten mit Ketamin-Razemat hatten nur 29,4% der befragten Patienten Schmerzen mit einer Schmerzstärke > 3 auf der NRS. In der Gruppe der Patienten mit S-Ketamin waren es 68,2% und in der Kontrollgruppe mit Plazebo 46,7%.

Die Ergebnisse der Pilotstudie konnten mit dieser multizentrischen, Plazebo-kontrollierten und doppelblinden Studie reproduziert werden. Die perioperative systemische Anwendung von Ketamin verringert das Auftreten von Phantomschmerzen höherer Intensität signifikant. In dieser Untersuchung zeigte sich außerdem, dass Ketamin-Razemat dem S-Ketamin bei der Prävention starker Phantomschmerzen deutlich überlegen ist.

4.6.1 Häufigkeit von Phantomschmerzen

Sowohl in unserer Untersuchung als auch in der Pilotstudie zeigte sich kein Unterschied bezüglich der Häufigkeit der aufgetretenen Schmerzen nach perioperativer prophylaktischer Gabe von Ketamin. Im Gegensatz zur Studie von Dertwinkel et al. [16] traten in unserer Untersuchung Phantomschmerzen im Trend sogar häufiger bei den Patienten auf, die eine Ketaminprophylaxe erhielten.

Von den 48 Patienten, die in dieser Untersuchung befragt wurden, hatten 19 Patienten (39,5%) Phantomschmerzen. In der Gruppe der Patienten mit Ketamin (n=27) hatten 44,4% der Patienten Phantomschmerzen. In der Patientengruppe ohne

Ketamin (n=21) waren es 33,3%. Damit unterscheiden sich beide Gruppen nicht signifikant.

Diese Ergebnisse entsprechen denen der Pilotstudie von Dertwinkel et al.. Im Trend hatten die Patienten der Ketamingruppe dort weniger häufig Phantomschmerzen. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der Häufigkeit der aufgetretenen Schmerzen bestand aber ebenfalls nicht [16]. In der Hauptstudie wird keine Aussage über die Häufigkeit von Phantomschmerzen nach perioperativer Anwendung von Ketamin getroffen [17].

4.6.2 Intensität der Phantomschmerzen

Wenn man in unserer Untersuchung die Anzahl der Patienten mit Phantomschmerzen aus beiden untersuchten Gruppen vergleicht, sieht man deutlich, dass der Anteil an Phantomschmerzen höherer Intensität in der Patientengruppe ohne Phantomschmerzprophylaxe mit Ketamin im Vergleich zur Gruppe ohne Ketamingabe deutlich höher ist.

71,4% der Patienten mit Phantomschmerzen aus der Gruppe ohne Ketaminprophylaxe bewerteten ihre Schmerzen mit einer Stärke von > 6 auf der NRS. Im Vergleich dazu gaben in der Gruppe der Patienten mit Ketamin zur Phantomschmerzprophylaxe nur 25% der befragten Patienten Schmerzen mit einer Intensität > 6 auf der NRS an. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

Im Ergebnis unserer Untersuchung ist erkennbar, dass durch den perioperativen systemischen Einsatz von Ketamin zur Phantomschmerzprophylaxe die Häufigkeit von Phantomschmerzen höherer Intensität (25% versus 71,4%) nach einer partiellen Amputation der unteren Extremität deutlich verringert wurde. Dieses Ergebnis stimmt sowohl mit den Ergebnissen der Pilotstudie [16] als auch mit denen der multizentrischen Studie überein [17].

Ein wichtiger Unterschied unserer Studie gegenüber den beiden Vergleichsstudien liegt darin, dass Schmerzen höherer Intensität anders definiert wurden. In unserer Studie galten Schmerzen mit einer NRS > 6 als starke Schmerzen. In den beiden

Vergleichsstudien wurden Schmerzen mit einer NRS >3 als starke Schmerzen definiert. Unabhängig von dieser Definition zeigen jedoch alle 3 Studien, dass Schmerzen höherer Intensität, also solche die den Patienten besonders belasten, mit einer perioperativen prophylaktischen Ketamingabe reduziert werden können.

4.6.3 Schmerzqualität der Phantomschmerzen

Die bei unseren Patienten aufgetretenen Schmerzqualitäten unterschieden sich nicht von anderen Untersuchungen. Deutlich war aber der Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens brennender und kribbelnder Empfindungen in Abhängigkeit von der Ketaminprophylaxe.. In unserer Untersuchung traten in der Gruppe der Patienten, die Ketamin zur Phantomschmerzprophylaxe erhalten hatten, Brennen und Kribbeln seltener auf als in der Gruppe ohne Ketamin. Brennen trat mit 25,0% in der Ketamingruppe vs. 71,4% in der Gruppe ohne Ketamin signifikanter seltener auf. Dies zeigt in Übereinstimmung mit unserem Ergebnis, dass Phantomschmerzen höherer Intensität durch eine Prophylaxe reduziert werden können, einen weiteren positiven Effekt einer perioperativen Ketaminapplikation. Brennen und Kribbeln sind typische Zeichen für neuropathische Schmerzen. Sie werden als sehr unangenehm beschrieben und sind daher von großer Bedeutung für die betroffenen Patienten Vergleichsdaten zum Einfluss von Ketamin auf die Qualität neuropathischer Schmerzen finden sich derzeit in der Literatur nicht.

4.6.4 Zeitpunkt des Auftretens von Phantomschmerzen

In unserer Untersuchung gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Zeitpunktes des Auftretens von Phantomschmerzen zwischen beiden untersuchten Gruppen.

Bei den 12 Patienten mit Phantomschmerzen trotz Ketamingabe trat bei 9 (75 %) der Betroffenen der Schmerz sofort auf. Innerhalb der ersten drei Monate traten bei 1 Patient (8,3 %) Phantomschmerzen auf. 2 Patienten (16,7 %) gaben an, dass im Zeitraum von drei Monaten bis zu einem Jahr Phantomschmerzen aufgetreten waren. Nach einem Jahr war bei keinem Patienten das Auftreten von Phantomschmerzen zu verzeichnen. In der Gruppe der 7 Patienten mit Phantomschmerzen ohne

Phantomschmerzprophylaxe gaben 6 (85,7 %) Patienten an, sofort unter Phantomschmerzen gelitten zu haben. Bei 1 (14,3 %) Patient trat der Schmerz nach einem Jahr auf.

In unserer Untersuchung hatte die perioperative Gabe von Ketamin keinen Einfluss auf den Zeitpunkt des Auftretens von Phantomschmerzen. Dies ist die erste Studie, die den Zeitpunkt des Auftretens der Schmerzen mit und ohne Ketamingabe verglichen hat. Deshalb gibt es zur Zeit keine Vergleichsdaten.

4.6.5 Weitere Parameter

Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf Alter, Geschlecht, Operationsdiagnose und postoperative Verweildauer. Da sich die Häufigkeit der aufgetretenen Phantomschmerzen in beiden Gruppen nicht signifikant unterschied, ist anzunehmen, dass diese Parameter keinen Einfluss auf die Entstehung von Phantomschmerzen haben. Dies wird in der Literatur einheitlich so beschrieben.

Die Anzahl der in beiden untersuchten Gruppen stattgefundenen Operationen (Oberschenkel- Unterschenkel-, Vorfuß-/Mittelfußamputationen) unterschied sich teilweise. Einer Oberschenkelamputation mussten sich 40,7% der Patienten mit Ketaminprophylaxe vs. 38,1% ohne Ketamin unterziehen. 44,4% der befragten Patienten mit Ketamin zur Phantomschmerzprophylaxe wurden unterschenkelamputiert vs. 28,6% ohne Ketamingabe. Eine Vor- bzw. Mittelfußamputation wurde bei 14,8% der Patienten mit Ketamin durchgeführt im Vergleich zu 33,3% ohne Ketamin. Ob die Art der Operation einen Einfluss auf die Entstehung der Phantomschmerzen hat, ist bisher nicht ausreichend untersucht worden. Nach den vorliegenden Ergebnissen liegt jedoch hierfür kein Anhalt vor.

Die analgetische Versorgung unmittelbar postoperativ, bei Entlassung aus dem Krankenhaus bzw. zum Zeitpunkt der Befragung unterschied sich ebenfalls nicht signifikant. Über den Einfluss der postoperativen analgetischen Versorgung gibt es keine speziellen Studien. Es gibt aber Untersuchungen, welche die Entstehung chronischer Schmerzen bei unzureichender Therapie akuter Schmerzen belegen. In

beiden Studien werden keine Angaben zur analgetischen Versorgung nach Entlassung aus dem Krankenhaus gemacht [16,17].

4.7 Methodenkritik

Die Aussagekraft der vorliegenden Untersuchung ist teilweise eingeschränkt. Diese Limitationen werden im folgenden diskutiert.

Die wichtigste Einschränkung unserer Studie liegt darin, dass die Untersuchung nicht prospektiv erfolgte. Die Durchführung der Phantomschmerzprophylaxe mit Ketamin wurde vom behandelnden Anästhesisten indiziert. Es erfolgte keine Randomisierung, d.h., es fand keine zufällige Verteilung statt. Eine wichtige Rolle bei der Entscheidung des Anästhesisten spielten möglicherweise vorbestehende Schmerzen. Da das Risiko für Phantomschmerzen bei vorbestehenden Schmerzen besonders hoch ist, ist es wahrscheinlich, dass der betreuende Anästhesist bei diesen Patienten eher eine Indikation zur Phantomschmerzprophylaxe mit Ketamin sah. Auch andere Patientencharakteristika, die möglicherweise mit einer erhöhten Inzidenz der Phantomschmerzen einhergehen, können die Indikationsstellung beeinflusst und damit die Ergebnisse dieser Untersuchung verfälscht haben. Die Effektivität von Ketamin könnte somit in unserer Studie geringer als in Wirklichkeit sein.

Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten gar keine Phantomschmerzprophylaxe. Die Studie war also weder kontrolliert noch doppelblind. Ein Placebo-Effekt, welcher die Wirkung von Ketamin verstärkt, ist somit wahrscheinlich.

Die Befragung der Patienten erfolgte nach sehr unterschiedlichen Zeiträumen. Der Zeitpunkt der Befragung lag 1 bis 4 Jahre nach dem Operationstermin. Eine klinische Untersuchung fand nicht statt. Eine nachträgliche Beurteilung kann jedoch fehlerbehaftet sein. Nach Breme et al. besteht gerade bei rückwirkender Einschätzung die Tendenz zur Schmerzüberschätzung. Vor allem Patienten, die in den ersten postoperativen Tagen keine Schmerzlinderung im Vergleich zum ersten postoperativen Tag verspürten, bewerten ihre Schmerzen als stärker [11,15,24].

Nur ca. ein Drittel der befragten Patienten konnte auch ausgewertet werden. Die beiden verglichenen Gruppen sind daher sehr klein und nicht homogen. Diese Patientenselektion könnte ebenfalls einen Einfluss auf die Ergebnisse dieser Untersuchung haben.

Viele Amputierte suchen auch heute noch trotz ihrer Beschwerden, aus Angst nicht ernst genommen zu werden, keinen Arzt auf [93,98]. Sherman und Sherman (1983) beschrieben, dass nur 61 % der von Phantomschmerzen betroffenen Patienten überhaupt einen Arzt aufsuchten. Davon wurde 17 % der Patienten eine Behandlung angeboten. Bei den restlichen Patienten wurde das Problem "Phantomschmerz" mental begründet. Es wurde keine Therapie angeboten [74]. Auch bei einem Teil der befragten Patienten war dies so. Gerade die Patienten mit Phantomschmerzen höherer Intensität waren mit der derzeitigen Situation sehr unzufrieden. Sie hatten teilweise sehr starke Phantomschmerzen, die nach ihrer Meinung vom Hausarzt nicht anerkannt und nicht ausreichend analgetisch behandelt wurden. Die Situation könnte einen nicht unwesentlichen Einfluss auf das Schmerzerleben der Betroffenen haben [84].

Bei der Befragung der Patienten wurde zur Einschätzung der Schmerzstärke die numerische Rangskala verwendet. Sie ist einfach und ohne Hilfsmittel auch bei telefonischer Befragung zu verwenden. Sie erfasst nur die sensorische Schmerzkomponente [105]. Bei der Einschätzung der Schmerzstärke spielten aber auch affektive Komponenten wie z.B. die Patientenzufriedenheit und die Anerkennung des zum Teil recht großen Leidensdruckes eine wesentliche Rolle für die Patienten.

4.8 Schlussfolgerung

Um die Chronifizierung eines Schmerzes zu verhindern, muss zeitig in die Kaskade der Schmerzleitung und der Schmerzverarbeitung eingegriffen werden. Bei chronischen neuropathischen Schmerzen findet man Veränderungen auf peripherer, spinaler und supraspinaler Ebene. Ungehemmte Schmerzreize können bereits nach wenigen Minuten Dauer Sensibilisierungsprozesse (wind-up) an Hinterhornneuronen in Gang setzen. Ebenfalls nach kurzer Zeit kommt es dann auch zu

Veränderungen in den kortikalen Gebieten, die den Schmerz repräsentieren. Der frühzeitige Einsatz einer adäquaten Schmerztherapie, möglichst vor dem ersten Schmerzreiz (Hautschnitt), wird am ehesten in der Lage sein die Entstehung von chronischen Schmerzen, wie z.B. Phantomschmerzen zu verhindern [1].

Nicht bei allen Patienten kann ein perioperatives regionalanästhesiologisches Verfahren als Prävention der Phantomschmerzen angewendet werden. Für diese Patienten müssen andere Möglichkeiten einer wirksamen Phantomschmerzprophylaxe gefunden werden.

Eine wesentliche Rolle bei der Entstehung von Phantomschmerzen spielt der NMDA-Rezeptor. Durch Schädigung peripherer Nerven aber auch durch dauernde Schmerzreize wird vermehrt Glutamat im Bereich der Synapse zwischen erstem und zweitem Neuron im Bereich des Hinterhorns des Rückenmarks ausgeschüttet. Glutamat bindet am NMDA-Rezeptor und macht ihn durchlässiger für Kalziumionen. Über eine Aktivierung der Proteinbiosynthese kommt es zu molekularbiologischen Veränderungen der spinalen Neurone (wind-up). Es entstehen Neurone, die in ihrer Schwelle und Spontanentladungsrate verändert sind. Es kommt zur Hyperästhesie und Allodynie. Zuvor unterschwellige Reize werden jetzt nach zentral weitergeleitet. Durch die ungehemmte Schmerzweiterleitung kommt es auf supraspinaler Ebene zu Reorganisationsvorgängen im Bereich des somatosensorischen Kortex. Es kommt zur Entstehung von chronischen Schmerzen wie z.B. Phantomschmerzen. Der NMDA-Rezeptorantagonist Ketamin kann durch Blockade des Glutamatrezeptors eine spinale Sensibilisierung verhindern und die Entstehung von Phantomschmerzen höherer Intensität günstig beeinflussen.

Der Aufwand eine Phantomschmerzprophylaxe mit Ketamin durchzuführen ist wesentlich geringer als die Durchführung einer perioperativen Regionalanästhesie. Es bestehen außerdem weniger Einschränkungen zur Anwendung des Ketaminschemas, als zur Durchführung einer Periduralanästhesie.

Nach den Ergebnissen unserer Studie und der Vergleichsdaten [16,17] ist eine Phantomschmerzprophylaxe mit Ketamin zu empfehlen, da das Auftreten stärkerer Phantomschmerzen und das Auftreten brennender Schmerzen deutlich reduziert

wurde. Zur Zeit gibt es kein anderes ähnlich gut wirksames Verfahren, wenn die Durchführung einer Periduralanästhesie nicht möglich ist. Die Durchführung weiterer prospektiver, randomisierter Studien ist aber noch erforderlich.

Es gibt noch keine Untersuchungen zum Vergleich der Periduralanästhesie und der Anwendung von Ketamin bezüglich der Prophylaxe von Phantomschmerzen. Die Durchführung von Studien dazu ist ebenfalls erforderlich und wünschenswert. Möglicherweise erweist sich die perioperative Ketaminprophylaxe sogar als effektiver im Vergleich zur Regionalanalgesie.

Nach Dertwinkel et al. kann die Kombination von einer Periduralanästhesie mit der Ketamingabe sinnvoll sein [16]. Prospektive Studien dazu sind ebenfalls noch erforderlich. Es wäre wünschenswert, wenn durch die Kombination beider Regime, die Inzidenz und Intensität von Phantomschmerzen noch weiter reduziert werden könnte.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Mit einer Inzidenz von 2-100 % ist der Phantomschmerz ein sehr verbreitetes Problem, dessen Pathogenese noch nicht vollständig geklärt ist. Phantomschmerzen werden häufig als unerträglich beschrieben. Die Betroffenen stehen oft unter großem Leidensdruck. Mit einer Dauer von wenigen Stunden täglich bis zu andauernden Schmerzen ist die Lebensqualität der betroffenen Patienten erheblich eingeschränkt.

Eine kausale Behandlungsmöglichkeit gibt es bisher nicht. In der Literatur sind viele verschiedene Möglichkeiten der symptomatischen Behandlung beschrieben worden. Es bestehen jedoch noch Defizite in der Wirksamkeit dieser Verfahren.

Der NMDA-Rezeptor spielt eine wesentliche Rolle bei der Entstehung von Phantomschmerzen. Ziel dieser Untersuchung war es festzustellen, ob der perioperative Einsatz des NMDA-Rezeptorantagonisten Ketamin die Entstehung von Phantomschmerzen beeinflussen kann.

Bei 48 Patienten, die sich im Zeitraum von Januar 1999 bis Mai 2002 im Zentrum für Chirurgie der Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg einer partiellen Amputation der unteren Extremität unterziehen mussten, wurde das Auftreten von Phantomschmerzen untersucht.

Verglichen wurden zwei Gruppen. 27 dieser Patienten erhielten perioperativ Ketamin nach einem festgelegten Schema zur Phantomschmerzprophylaxe. Bei den restlichen 21 Patienten konnte kein Verfahren zur Phantomschmerzprophylaxe angewendet werden.

Beide Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter, Geschlecht, Operationsdiagnose, postoperativer Verweildauer sowie der analgetischen Versorgung unmittelbar postoperativ, zur Entlassung aus dem Krankenhaus und zum Zeitpunkt der Befragung. Die Anzahl der verschiedenen Operationen (Oberschenkel-, Unterschenkel-, Vor- bzw. Mittelfußamputation) unterschied sich ebenfalls nicht signifikant.

Beim Auftreten von Phantomschmerzen höherer Intensität und beim Auftreten von brennenden und kribbelnden Schmerzen zeigte sich ein Unterschied zwischen beiden untersuchten Gruppen. Man erkennt, dass der Anteil an stärkeren Phantomschmerzen in der Patientengruppe ohne Phantomschmerzprophylaxe deutlich höher ist. In der Gruppe der Patienten mit Ketamin zur Phantomschmerzprophylaxe hatten nur 25,0% der befragten Patienten Schmerzen mit einer Intensität > 6 auf der NRS. Im Vergleich dazu bewerteten 71,4% der Patienten mit Phantomschmerzen aus der Gruppe ohne Ketaminprophylaxe ihre Schmerzen mit einer Stärke von > 6 auf der NRS. Brennen beschrieben 25,0% der Patienten mit Ketamingabe im Vergleich zu 71,4% der Patienten aus der Gruppe ohne Ketamin. Kribbeln trat ebenfalls seltener auf. Unsere Untersuchung zeigte, dass der perioperative Einsatz von Ketamin nach einem vorgegebenen Schema das Auftreten von Phantomschmerzen nicht verhindert hat. Phantomschmerzen höherer Intensität (> 6 auf der NRS) und das Auftreten brennender Schmerzen ließen sich aber durch die systemische perioperative Gabe von Ketamin signifikant verringern.

Ketamin hat in unserer Untersuchung keinen signifikanten Einfluss auf die Häufigkeit, die Entstehung und den Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens von Phantomschmerzen.

Der perioperative systemische Einsatz von Ketamin als NMDA-Rezeptorantagonist bietet somit eine Möglichkeit zur Verhinderung der Entstehung von Phantomschmerzen höherer Intensität. Zukünftige prospektive Untersuchungen müssen dies bei größeren Patientenkollektiven bestätigen.

6. LITERATUR

1. Aszad SC, Zieglgänsberger W: Wie kommt es zur Chronifizierung ?. Schmerz 2 (1999) 171
2. Bach S, Noreng M, Tjélliden NU: Phantom limb pain in amputees during the first 12 month following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. Pain 33 (1988) 297-301
3. Baron R: Neuropathische Schmerzen. Der lange Weg vom Mechanismus zur mechanismusorientierten Therapie. Anaesthesist 49 (2000) 373-386
4. Baron R, Wasner G, Lindner V: Optimal treatment of phantom limb pain in the elderly. Drugs Aging 12 (1998) 361-376
5. Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen. Leitlinien der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie. (verfasst unter Leitung von Neugebauer E) www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/II/041-001.htm (aktualisiert März 1999)
6. Bergmans L, Snijdelaar DG, Katz J, Crul BJ: Methadone for phantom limb pain. Clin J Pain 18 (2002) 203-205
7. Birbaumer N, Lutzenberger W, Montoya P, Larbig W, Unertl K, Topfner S, Grodd W, Taub E, Flor H: Effects of regional anaesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. J Neurosci 17 (1997) 5503-5508
8. Block F, Habermeyer B: Glutamatantagonisten bei neuropathischen Schmerzen. Schmerz 4 (2003) 261-267
9. Bone M, Critchley P, Buggy DJ: Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Reg Anaesth Pain Med 27 (2002) 481-486

10. Breidung R: Praxisthema Schmerztherapie. 2. Aufl. Aesopus, Stuttgart, 2002, S.67-68
11. Breme K, Altmeppen J, Taeger K, Aszad SC, Groh J, Beyer A, Schneck D, Dreher E, Peter K : Wie zuverlässig ist unser Gedächtnis für akute postoperative Schmerzen?. *Anaesthesist* 49 (2000) 18-24
12. Buschmann D, Ooppel F: Periphere Nervenstimulation. *Schmerz* 2 (1999) 113-120
13. Carlson KC, Holm NO, Moberg ER, Mathisen LC: Analgetic effect of dextromethorphan in neuropathic pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 48 (2002) 328-336
14. Chapmann V, Suzuki R, Dickenson AH: Electrophysiological characterization of spinal neuronal response properties in anaesthetized rats after ligation of spinal nerves L5-L6. *J Physiol* 76 (1998) 881-894
15. Denecke H, Hünseler C: Messen und Erfassen von Schmerz. *Schmerz* 5 (2000) 302-308
16. Dertwinkel R, Heinrichs C, Senne I, Tegenthoff M, Weiss T, Malin JP, Zenz M, Maier C: Prevention of severe phantom limb pain by perioperative administration of ketamine – an observational study. *Acute Pain* 4 (2002) 9-13
17. Dertwinkel R, Schaub C, Kohlmann T, Maier C: Ketamin-Razemat senkt die Prävalenz starker Phantomschmerzen-Senkt S-Ketamin auch die Mortalität nach Amputationen?. *Schmerz* 6 (Suppl 1) (2004) 65
18. Devulder J, De Colvenaer L, Rolly G, Caemaert J, Calliauw L, Martens F: Spinal cord stimulation in chronic pain therapy. *Clin J Pain* 6 (1990) 51-56

19. Diemer W: Klinische Studien über NMDA-Rezeptor-Antagonisten als Analgetika. Kongressbericht 9th World Congress on PAIN International Association for the Study of Pain. Wien 1999
20. Diener HC, Maier C: Grundlagen der medikamentösen Schmerztherapie. In: Hopf HC, Deuschl G, Diener HC, Reichmann H (Hrsg): Neurologie in Praxis und Klinik. 3. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1999, S. 216-221
21. Diener HC, Maier C: Schmerztherapie medikamentös–interventionell–psychologisch. 2. Aufl. Urban & Fischer München, Jena, 2003, S. 177-179
22. Disselhoff B: TENS-Transkutane Elektrische Nervenstimulation. In: Likar R, Sittl R (Hrsg): Praxis der transdermalen Schmerztherapie. UNI- MED Verlag AG, Bremen, London, Boston, 2002 , S. 134-147
23. Diwo S, Petroianu G: Die Pharmakologie von Ketamin: Enantiomere, Distomere, Eutomere und Razemat. In: Klose R, Hoppe U (Hrsg): (S) – Ketamin Aktuelle interdisziplinäre Aspekte. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (usw.), 2002, S. 1-16
24. Eich E, Reeves JL, Jaeger B, Graff-Radford SB: Memory for pain: relation between past and present pain intensity. Pain 23 (1985) 375-379
25. Eide PK: Wind-up and the NMDA-receptor complex from a clinical perspective. Eur J Pain 4 (2000) 5-17
26. Ellrich J: Antinozizeptive Wirkung der peripheren Nervenstimulation. Humanexperimentelle Befunde. Schmerz 6 (Suppl 1) (2004) 32
27. Ernst A: Anatomie, Pathologie und Physiologie des Schmerzes. In: Flöter T (Hrsg): Grundlagen der Schmerztherapie. Medizin & Wissen, Urban & Vogel GmbH, München, 1998, S.19-50

28. Felsby S, Nielsen J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS: NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain* 64 (1995) 283-291
29. Flor H: Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurol* 1 (2002) 182-189
30. Flor H: Visualisierung von Phantom-und Rückenschmerzen durch bildgebende Verfahren. *Orthopäde* 5 (2004) 553-557
31. Freynhagen R, Baron R: *Neuropathischer Schmerz*. Pfizer GmbH, Karlsruhe, 2003, S.72-80
32. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M: Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 115 (2005) 254-263
33. Friderichs E, Straßburger W: *Pharmakologie der Opiode*. In: Likar R, Sittl R (Hrsg): *Praxis der transdermalen Schmerztherapie*. UNI- MED Verlag AG, Bremen, London, Boston, 2002, S. 28-41
34. Furukawa T: Charles Bell`s description of the phantom phenomenon in 1830. *Neurology* 40 (1990) 1830
35. Gehling M, Tryba M: *Ketamin in der Therapie chronischer Schmerzen*. In: Klose R, Hoppe U (Hrsg): *(S) – Ketamin Aktuelle interdisziplinäre Aspekte*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (usw.), 2002, S. 81-96
36. Gehling M, Tryba M: Prophylaxe von Phantomschmerzen: Sind regionale Analgesieverfahren unwirksam? *Schmerz* 1 (2003) 11-19

37. Gehling M, Zorn A, Wegermann P, Tryba M: Behandlung von Phantomschmerzen nach traumatischer Amputation beider Arme. Schmerz 2 (1999) 178

38. Graf B: Ketamin in der Kardioanästhesie. In: Klose R, Hoppe U (Hrsg): (S) – Ketamin Aktuelle interdisziplinäre Aspekte. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (usw.), 2002, S. 47-65

39. Griesinger N: Topische Schmerztherapie. In: Likar R, Sittl R (Hrsg): Praxis der transdermalen Schmerztherapie. UNI- MED Verlag AG, Bremen, London, Boston, 2002, S. 116-117

40. Grüsser SM, Diers M, Flor H: Phantomschmerz: Aspekte der Neuroplastizität und Intervention. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 38 (2003) 762-766

41. Haines DR, Gaines SP: N of 1 randomised controlled trials of oral ketamine in patients with chronic pain. Pain 83 (1999) 283-287

42. Heck M, Fresenius M: Repetitorium Anaesthesiologie. 3. Aufl. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (usw.), 2001, S. 183

43. Hempelmann G, Kuhn DF: Klinischer Stellenwert des S (+)-Ketamin Anaesthesist 46 (Suppl 1) (1997) 1-3

44. Hering W, Kamp HD, Geisslinger G: Ketamin-Unerwünschte Wirkungen und mögliche Komplikationen. Klin Anaesth Intensivther 42 (1993) 71-86

45. Himmelseher S, Pfenniger E: Die klinische Anwendung von S (+)-Ketamin Eine Standortbestimmung. Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 33 (1998) 764-770

46. Hughes AM, Rhodes J, Fisher G, Sellers M, Growcott JW: Assessment of the effect of dextrometorphan and ketamine on the acute nociceptive threshold and wind-up of the second pain response in healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 53 (2002) 604
47. Illhardt FJ: Ethische Aspekte der Schmerztherapie. *Schmerz* 12 (1998) 12-18
48. Jaeger H, Maier C: Calcitonin in phantom limb pain: a double-blind study. *Pain* 48 (1992) 21-27
49. Jaeger H, Maier C, Wawersik J: Postoperative Behandlung von Phantomschmerzen und Kausalgien mit Calcitonin. *Anaesthesist* 37 (1988) 71-76
50. Jungck D: Schmerzen nach Amputation. In: Flöter T (Hrsg): Grundlagen der Schmerztherapie. Medizin & Wissen, Urban & Vogel GmbH, München, 1998, S.335-344
51. Kausch T: Den Schmerz an der Wurzel packen. *Orthopädie & Rheuma* 6 (2000) 1-3
52. Keil G: Sogenannte Erstbeschreibung des Phantomschmerzes von Ambroise Paré. *Fortschr Med* 108 (1990), 62-66
53. Kern U, Göhmann D, Martin C, Scheicher S: Einfluss von Botulinumtoxin Typ B auf Phantom- und Stumpfschmerzen, Phantombewegungen und Lebensqualität. Eine erste offene Untersuchung. *Schmerz* 2 (2003) 80
54. Kern U, Martin C, Scheicher S, Müller H: Botulinumtoxin Typ A in der Behandlung von Phantomschmerzen - Eine Pilotstudie *Schmerz* 2 (2003) 117-124

55. Klein SM, Eck J, Nielsen K, Steele SM: Anesthetizing the Phantom: Peripheral Nerve Stimulation of a Nonexistent Extremity. *Anaesthesiology* 3 (2004) 736-737
56. Knecht S, Ringelstein EB: Neuronale Plastizität am Beispiel des somatosensorischen Systems. *Nervenarzt* 70 (1999) 889-898
57. Kochs E: Analgesic efficacy of low dose ketamine. *Anaesthesiology* 85 (1996) 304-314
58. Kress HG: Wirkmechanismen von Ketamin. *Anaesthesist* 46 (Suppl 1) (1997) 8-19
59. Krone A: Invasive Behandlungsverfahren- Neuromodulation. In: Sommer C (Hrsg): *Therapie neuropathischer Schmerzsyndrome*. UNI-MED Verlag AG, Bremen, London, Boston, 2003, S.55-65
60. Kugler M: *Theorie und Praxis der Schmerztherapie*. Diomed Verlags GmbH, Ebelsbach, Nürnberg, 2003, S.1-10
61. Kvarnström A, Karlsten R, Quiding H, Emanuelsson BM, Gordh T: The effectiveness of intravenous ketamine and lidocaine on peripheral neuropathic pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 47 (2003) 868
62. Larsen R: *Anästhesie*. 5. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore, 1995, S. 479-488
63. Lehmann KA: Schmerzmessung und –dokumentation. In: Lehmann KA (Hrsg): *Der postoperative Schmerz*. 2.Aufl. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (usw.),1994, S.32-35
64. Lenz G, Kottler B: *Memo Anästhesie*.2. Aufl. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1997, S. 305

65. Maier C: Grundlagen der interventionellen Schmerztherapie.
In: Hopf HC, Deuschl G, Diener HC, Reichmann H (Hrsg): Neurologie in Praxis und Klinik. 3. Auf. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1999, S. 222-230
66. Maier C: Welche Bedeutung hat die Operation als Indikator chronischer Schmerzen? Schmerz 13 (1999) 171
67. Maier C: Das Medikament Calcitonin. Schmerz 4 (1990) 47-53
68. Maier C, Dertwinkel R, Mansourian N, Hosbach I, Schwenkreis P, Senne I, Skipka G, Zenz M, Tegenthoff M: Efficacy of the NMDA-receptor antagonist memantine in patients with chronic limb pain – results of a randomized double-blinded placebo-controlled trial. Pain 103 (2003) 277-283
69. Montoya P, Ritter K, Huse E, Larbig W, Braun C, Töpfner S, Lutzenberger W, Grodd W, Flor H, Birbaumer N: The cortical somatotopic map and phantom phenomena in subjects with congenital limb atrophy and traumatic amputees with phantom limb pain. Eur J Neurosci 10 (1998) 1095-1102
70. Nathanson M: Phantom limbs as reported by S. Weir Mitchell. Neurology 38 (1988) 504-505
71. Niesel HC: Regionalanästhesie, Lokalanästhesie, Regionale Schmerztherapie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1994
72. Nikolajson 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 67 (1996) 69-77

73. Nikolajson L, Hansen CL, Jensen TS: Oral ketamine therapy in the treatment of postamputation stump pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 41 (1997) 427-429
74. Nikolajsen L, Jensen TS: Phantom limb pain. *Br J Anaesth* 87 (2001) 107-116
75. Petronianu G, Osswald PM, Brunnengräber P: *Klinische Pharmakologie für Anästhesisten*. Chapman & Hall, London, Glasgow, New York (usw.), 1994, S. 219-233
76. Pothmann R: *TENS Transkutane elektrische Nervenstimulation in der Schmerztherapie*. Hippokrates Stuttgart 1996
77. Robinson LR, Czerniecki JM, Ehde DM, Edwards WT, Judish DA, Goldberg ML, Campbell KM, Smith DG, Jensen MP: Trial of amitriptylin for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* 85 (2004) 1-6
78. Rosenstock J, Tuchmann M, LaMoreaux L, Sharma U: Pregabalin zur Behandlung der schmerzhaften peripheren diabetischen Neuropathie: eine doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Studie. *Pain* 110 (2004) 628-638
79. Sabatowski R, Gálvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonode P, Versavel M: Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 109 (2004) 26-35
80. Sandkühler J: Learning and memory in pain pathways. *Pain* 88 (2000) 113-118
81. Shermann RA, Arena JG, Shermann CJ, Ernst JL: The mystery of phantom pain: growing evidence for psychophysiological mechanism. *Biofeedback and self regulation* 14 (1989) 267-280

82. Schulte-Steinberg G, Reimann W: Zur Pharmakologie von Ketamin: Phamakodynamik, Pharmakokinetik und Toxikologie der Monosubstanz. *Anästh Intensivmed* 198 (1988) 1-26
83. Simanski C, Lempa M, Koch G, Tiling T, Neugebauer E: Phantomschmerztherapie mit Lachscalcitonin und Einfluss auf die postoperative Patientenzufriedenheit. *Chirurg* 70 (1999) 674-681
84. Sittl R, Boujong D, Griebinger N: Physio- und Pathophysiologie des akuten Schmerzes mit besonderer Berücksichtigung der Schmerzprävention. *Anaesthesist* 45 (Suppl.3) (1996) 72-73
85. Sommer C : Therapie neuropathischer Schmerzsyndrome. UNI-MED Verlag AG Bremen, London, Boston ,2003, S.14-19
86. Sommer C: Phänomen Phantomschmerz. *Neurotransmitter* 5 (2000) 59-60
87. Stannard CF, Porter GE: Ketamine hydrochloride in the treatment of phantom limb pain. *Pain* 54 (1993) 227-230
88. Stremmel C, Sittl R, Eder S: Phantomschmerzen nach Major-Amputationen. *Dtsch Med Wochenschr* 127 (2002) 2015-2020
89. Striebel W: Therapie chronischer Schmerzen. Ein praktischer Leitfaden. 4.Aufl. Schattauer, Stuttgart, New York, 2002, S.3-11
90. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A: Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful supressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anesthesiol Scand* 41 (1997) 1124-1132
91. Strumpf M, Maier C, Dertwinkel R, Zenz M: Epidemiologie und Klinik chronischer postoperativer Schmerzen. *Anästh Intensivmed* 41 (2000) 281

92. Strumpf M, Tryba M, Döbler K, Dahlen A, Zenz M:
Phantomschmerzprophylaxe: Allgemeinanästhesie vs. Regionalanästhesie.
Schmerz 5 (1991) 196

93. Thoden U: Neurogene Schmerzen nach Deafferenzierung durch Traumen.
Fortschr Med 13 (1999) 1-8

94. Tölle TR, Berthele A: Das Schmerzgedächtnis. In: Zenz M, Jurna I (Hrsg):
Lehrbuch der Schmerztherapie. 2 Aufl. Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2001, S. 89-107

95. Troidl H, Angelini L, Klimek D, Finken U: Zur Situation der postoperativen
Schmerzbehandlung aus operativer Sicht. Anästh Intensivmed 34 (1993)
269-276

96. Tryba M: Anästhesiologische Möglichkeiten zur Prophylaxe von
Phantomschmerzen und Morbus Sudeck. Akuter Schmerz - Prophylaxe
chronischer Schmerzen. 1. Kongress der DIVS Abstracts (1996)

97. Tryba M, Gehling M: Vermeidet eine effiziente Schmerztherapie eine
Chronifizierung in der Extremitätenchirurgie: Inzidenz und Strategien der
Vermeidung. Schmerz 13 (1999) 171

98. Vollmer R: Der chronische Schmerzpatient. Neuropsychiatrie 1
(2000) 76

99. Warncke T, Stubhaug A, Jorum E : Ketamine, an NMDA receptor
antagonist supresses spatial and temporal properties of burn-induced
secondary hyperalgesia in man: adouble blind, cross over comparison with
morphin and placebo. Pain 72 (1997) 99-106

100. Warncke T, Stubhaug A, Jorum E: Preinjury treatment with morphin or
ketamine inhibits the development of experimentally induced secondary
hyperalgesia in man. Pain 86 (2000) 293-303

101. Whitaker HA: A historical note on phantom limb. *Neurology* 29 (1979) 273
102. Wiech K, Kiefer RT, Töpfner S, Preissl H, Braun C, Unertl K, Flor H, Birbaumer N: A placebo-controlled randomized crossover trial of the N-Methyl-D-Aspartic acid receptor antagonist, memantine, in patients with chronic phantom limb pain. *Anesth Analg* 98 (2004) 408-413
103. Wiech K, Preissl H, Kiefer RT: Prevention of phantom limb pain and cortical reorganisation in the early phase after amputation in humans. *Soc Neurosci* 28 (2001) 163-169
104. Wiedemann B: Ketamin zur Therapie chronischer Schmerzen- Metaanalyse. *Schmerz* 11 (1997) 276-281
105. Willweber-Strumpf A: Schmerzmessung und ihre klinische Wertigkeit. In: Gralow I, Husstedt W, Bothe HW, Evers S, Hürtler A, Schilgen M (Hrsg): *Schmerztherapie interdisziplinär*. Schattauer, Stuttgart, New York, 2002, S. 65-70
106. Winter C, Fritzsche, Karl A, Larbig W, Grüsser SM, Flor H: Ein strukturiertes Interview zur Erfassung von Phantom- und Stumpfphänomenen nach Amputation. *Schmerz* 3 (2001) 172-178
107. Wulf H: Schmerzprophylaxe - Präemptive Analgesie. *Schmerz* 13 (1999) 168
108. Zenz M, Strumpf M, Willweber-Strumpf A: *Taschenbuch der Schmerztherapie*. 2. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2004, S.83-86
109. Zenz M, Jurna I: *Lehrbuch der Schmerztherapie*. 2. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2001, S. 177- 179

110. Zenz M: Prävention der Schmerzchronifizierung. In: Bundesärztekammer (Hrsg): Fortschritt und Fortbildung in der Medizin, Band 26, Deutscher Ärzteverlag, Köln, 2002/2003, S. 219-220
111. Zieglänsberger W: Anti-Chronifizierungsfaktoren: Warum werden nicht alle akuten Schmerzen chronisch?. StK Zeitschrift für angewandte Schmerztherapie 1 (2000) 11
112. Zieglänsberger W: So lässt sich die Schmerzchronifizierung stoppen. Sonderdruck Medical Tribune 25 (2002) 11

7. THESEN

1. Der Phantomschmerz ist ein Problem, welches lange bekannt ist und dessen Pathogenese bis heute nicht eindeutig erklärt ist. Bis heute gibt es keine kausalen, nur eine Reihe von symptomatischem Behandlungsmöglichkeiten.
2. Die derzeitigen Behandlungsansätze bieten Patienten mit chronischen Phantomschmerzen oft nur eine unzureichende Schmerzlinderung.
3. Bei geplanten Amputationen müssen Möglichkeiten der Prävention chronischer Phantomschmerzen Anwendung finden.
4. Eine Möglichkeit der Prävention ist die Anwendung eines perioperativen rückenmarknahen Regionalanästhesieverfahrens mit Lokalanästhetika in Kombination mit Opioiden.
5. Für Patienten, bei denen Kontraindikationen gegen dieses Verfahren bestehen, muss eine andere Möglichkeit einer wirksamen Phantomschmerzprophylaxe gefunden werden.
6. Der NMDA-Rezeptor spielt bei der Entstehung von chronischen Phantomschmerzen eine wichtige Rolle. Durch die Bindung der exzitatorischen Aminosäure Glutamat am NMDA-Rezeptor werden molekularbiologische Veränderungen initiiert, in deren Folge es zur Entstehung von Neuronen mit erhöhter Empfindlichkeit im Hinterhorn des Rückenmarks und im Kortex kommt. Diese neuroplastischen Veränderungen können zur Entstehung von chronischen Schmerzen wie z.B. Phantomschmerzen führen.
7. Entscheidend für die zentralen Sensibilisierungsprozesse und die plastischen Umbauvorgänge ist eine intensive und ungehemmte Erregung der Nozizeptoren der Peripherie während der Akutphase einer Erkrankung oder einer Operation. Bereits nach wenigen Minuten setzen erste Vorgänge ein.
8. Durch ein frühzeitiges Eingreifen in diese Kaskade, möglichst vor Entstehung der Schmerzen, z.B. durch eine Blockade der NMDA-Rezeptoren, besteht die Möglichkeit, Sensibilisierungsprozesse zu verhindern.

9. Der perioperative Einsatz von Ketamin kann das Auftreten von Phantom-schmerzen höherer Intensität vermindern.
10. Die Häufigkeit brennender Schmerzen kann ebenfalls durch Ketamin reduziert werden.
11. Die Häufigkeit und der Zeitpunkt des Auftretens werden durch Ketamin nicht beeinflusst.
12. Es sind weitere prospektive Studien erforderlich, um die Effektivität der perioperativen Anwendung von Ketamin bei der Prophylaxe von Phantom-schmerzen zu bestätigen.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. St. Grond für die Überlassung des Themas, für die Betreuung, die umfangreiche Unterstützung und wissenschaftliche Beratung während der Fertigstellung dieser Arbeit. Ich möchte ihm auch für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung danken.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. H. Dralle für seine Unterstützung und die Möglichkeit die chirurgischen Krankenblätter auszuwerten.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau Dr. med. B. Ruhland und bei Frau Dr. med. B. Tamke für die stets freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit bedanken.

Mein Dank gilt ebenfalls Frau Baumeyer für die Hilfe bei der Bereitstellung der Krankenakten und anderen organisatorischen Dingen.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst habe und nur die hier angegebenen Hilfsmittel verwendet wurden.

Außer der vorliegenden Arbeit wurden keine weiteren Arbeiten von mir zur Begutachtung als Dissertation eingereicht.

Diese Arbeit bzw. Teile von ihr sind nicht publiziert worden.

Halle, 10.01.2006

LEBENS LAUF

Persönliche Angaben

Name: Sylke Schmidt, geb. Bluhm
Geburtsdatum: 01.02.1969
Geburtsort: Halle/Saale
Familienstand: verheiratet
Kinder: Ria Kristin Schmidt, geb. 18.04.1994
Julius Alexander Schmidt, geb. 10.01.2002

Schulbildung

1975-1985 Polytechnische Oberschule, Abschluss 10. Klasse
1985-1987 Erweiterte Oberschule, Abschluss Abitur

Ausbildung

1987-1988 Klinisches Vorpraktikum in der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie des Bezirkskrankenhauses Halle-Dörlau
1988-1995 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
1995 Vorläufige Approbation
1995-1996 Erziehungsurlaub
1996-1997 Ärztin im Praktikum in der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin des Städtischen Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dörlau gGmbH
1997 Approbation
1997-2001 Ausbildung zum Facharzt für Anästhesiologie
2001 Facharzt für Anästhesiologie

2001-2003

Elternzeit

Seit 2003

Facharzt an der Klinik für Anästhesie und
Intensivtherapie des Städtischen Krankenhauses Martha-
Maria Halle-Dölau gGmbH