

Anaesthetist 2020 · 69:665–671

<https://doi.org/10.1007/s00101-020-00810-w>

Online publiziert: 3. Juli 2020

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020



S. Tafelski

Schmerzambulanz der Klinik für Anästhesiologie mit S. op. Intensivmedizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Deutschland

Perioperative Maßnahmen zur Prävention von Phantomschmerz: ein evidenzbasierter Ansatz zur Risikoreduktion

Epidemiologie von Phantomschmerz: aktuelle Inzidenz und zukünftige Entwicklung

Die Amputation von Extremitäten stellt neben der Schädeltrepanation einen der ältesten chirurgischen Eingriffe der Menschheit dar. Bereits vor mehr als 4000 Jahren wurden im alten Ägypten Unterarm- und Beinamputationen durchgeführt und überlebt, wie Befunde an Skeletten und schriftliche Überlieferungen auf Papyrus belegen [37].

Demgegenüber sind die Einführung von Anästhetika und Analgetika [6] sowie die Entwicklung der Lokalanästhesie [31] vergleichsweise junge Meilensteine in der Medizingeschichte. Schon vor den 1980er-Jahren lässt sich in der Literatur eine verstärkte wissenschaftliche Beschäftigung mit dem Phänomen Phantomschmerz feststellen [22]. Doch trotz der enormen Fortschritte in der Medizin der letzten Jahrzehnte entwickeln auch gegenwärtig 50 % [27] bis 80 % [30] der Patienten nach Amputation einen Phantomschmerz. Für die gerade zurückliegende Dekade wurde eine Rate von rund 17 Majoramputationen/100.000 Einwohner in Deutschland angegeben; zwischen 2010 und 2019 er-

folgten mehr als 160.000 betroffene Patienten mit Amputation [19]. Vor dem Hintergrund der demografischen Entwicklung in den westlichen Industrienationen wird zudem eine Verdopplung bis zum Jahr 2050 erwartet [38]. Damit könnten dann pro Jahr rund 15.000 Patienten mit neu auftretendem Phantomschmerz einhergehen. Aus diesen Zahlen heraus wird deutlich, dass die Prävention von Phantomschmerz insbesondere im perioperativen Umfeld eine herausragende Rolle einnimmt.

Die Veränderungen im peripheren wie auch im Zentralnervensystem nach Amputation waren bereits Gegenstand von intensiver Forschung [7]. Gut beschrieben sind, neben der Reorganisation der neuronalen Repräsentation von Extremitäten nach Amputation (maladaptive kortikale Plastizität) [11], eine zentrale, im Hinterhorn des Rückenmarks lokalisierte Sensitivierung [25]. Gleichzeitig ist bekannt, dass es nach Amputation auch zu einer peripheren Sensitivierung sowie einer axonalen Erregbarkeitssteigerung kommt [25, 33]. Insgesamt führen die peripheren und die zentralen neuroplastischen Prozesse zu einer Reduktion der Schwellenwerte für Schmerzreize und einer gesteigerten Antwort auf nozizeptive Stimuli [28]. Histomorphologische Befunde aus der Untersuchung von neuronalen Strukturen zeigten dabei, dass sowohl auf peripheren Nervenfasern (▣ Abb. 1; [33]) als auch im spinalen Hinterhorn (▣ Abb. 2; [34]) Kortiko-

idrezeptoren funktionell die Nozizeption modifizieren.

Suche nach evidenzbasierten Maßnahmen zur Phantomschmerzprävention

Die aktuelle anästhesiologische Versorgungssituation von Patienten mit Extremitätenamputation divergiert erheblich, und trotz bisheriger Forschungsbemühungen konnte bislang kein Goldstandard für die Patientenversorgung formuliert werden [2, 5]. Entsprechend einer S3-Leitlinie aus 2009 mit Empfehlungen in diesem Feld kann für die Behandlung von Patienten mit Amputationen ein peripheres *oder* peridurales Katheterverfahren verwendet werden (Evidenzgrad C), der Einsatz von Ketamin intraoperativ kann erwogen werden (Evidenzgrad C) und der frühe Einsatz von transkutaner elektrischer Nervenstimulation (TENS) zur Anwendung kommen (Evidenzgrad C) [39]. Die schwache Evidenzlage lässt sich auch damit begründen, dass für die Entwicklung von Phantomschmerzen eine Nachbeobachtungszeit von zumindest 6 Monaten geplant werden sollte, da die Abgrenzung zum akuten postoperativen Schmerz und dem stumpfschmerz als eigene Schmerzintitäten notwendig ist. Aufgrund der sehr eingeschränkten Wirksamkeit einzelner Interventionen auf die Entwicklung von Phantomschmerz schlagen mehrere Autoren die Etablierung von perioperativen, multimodalen Analgesiekonzepten

S. Tafelski ist Mitglied des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Wissenschaftlicher Nachwuchs (WAKWiN) der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI), und das Minireview basiert auf einem Vortrag aus der wissenschaftlichen Sitzung des WAKWiN auf dem HAI 2018.

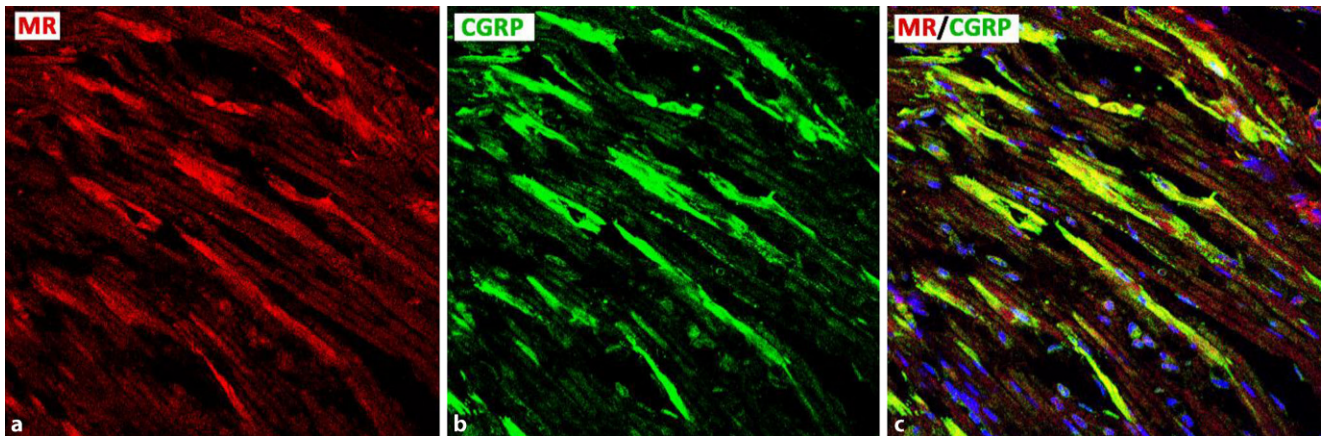


Abb. 1 ▲ Akute histomorphologische Veränderungen des N. ischiadicus nach neuronalem Trauma. Es kommt zu einer Akkumulation von Kortikoidrezeptoren in „calcitonin-gene-related-peptide“(CGRP)-positiven, nozizeptiven Nervenfasern [34]. Die konfokale Mikroskopie zeigt die immunhistochemisch angefärbten, peripheren Nervenfasern: **a** die Darstellung von *rot* fluoreszierenden Mineralokortikoidrezeptoren, **b** von *grün* fluoreszierendem CGRP, ein Marker für periphere nozizeptive Fasern, und **c** die Kolokalisation im selben Gewebeschnitt. (Dankenswerterweise zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. Shaaban Mousa, Charité – Universitätsmedizin Berlin, © all rights reserved)

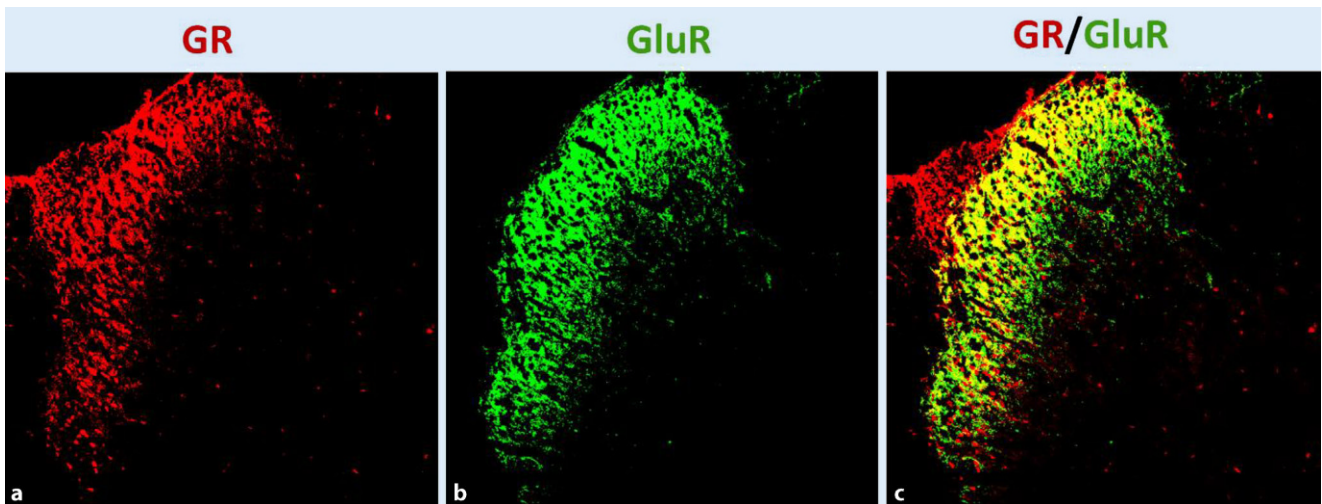


Abb. 2 ▲ Histomorphologische Veränderungen im Hinterhorn nach nozizeptiver Stimulation. Es zeigt sich eine Koexpression von Glukokortikoidrezeptoren (GR) mit Glutamatrezeptoren in nozizeptiven Nervenfasern in der konfokalen Mikroskopie: **a** die Darstellung von *rot* fluoreszierenden GR, **b** von *grün* fluoreszierendem Glutamatrezeptor 1 (*GluR*), exprimiert auf nozizeptiven Neuronen, und **c** die Kolokalisation im selben Gewebeschnitt. (Dankenswerterweise zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. Shaaban Mousa, Charité Universitätsmedizin Berlin, © all rights reserved)

vor. Vom Ansatz her werden hier Interventionen mit geringer Effektstärke oder Therapieansätze aus der Behandlung von chronischen, neuropathischen Schmerzen gebündelt, um einen möglicherweise additiven bzw. synergistischen Effekt zu erreichen (Tab. 1; [8]). Neben der höheren Effektivität hinsichtlich postoperativer Schmerzintensität lässt sich durch die Modulation insbesondere der spinalen und supraspinalen Zentren möglicherweise ein Einfluss auf die neuronale

Plastizität und Reorganisation nach Amputation erreichen.

Phantomschmerzprävention durch periphere Regionalanästhesie

Der Stellenwert von neuroaxialen wie auch peripheren Verfahren der Leitungsanästhesie bleibt auch gegenwärtig nicht vollständig geklärt. So konnte die multizentrische PLATA-Studie („Prevention of Phantom Limb Pain After Transtibi-

al Amputation“) nicht abgeschlossen werden, die für die periphere Regionalanästhesie wertvoll gewesen wäre [21]. Hintergründe waren hier der nicht ausreichende Patienteneinschluss sowie eine dann nicht mehr hinreichende Finanzierung („clinical trials“: NCT01626755). Aktuell publizierte die Arbeitsgruppe um Bosanquet et al. mit der *Placement-Studie* mit ähnlichem Design erste Ergebnisse einer „Feasibility“-Studie [4]. In diese offene, randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) wurden Patienten mit pe-

ripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) und notwendiger Ober- oder Unterschenkelamputation eingeschlossen und erhielten im Interventionsarm nach Absetzen der Extremität durch den Operateur einen Ischiadikus- oder Tibialisperineuralkatheter platziert. Es erfolgten eine Applikation von 10 ml Levobupivacain, 0,25 %, als Bolus und konsekutiv eine kontinuierliche Infusion über 5 Tage (0,125 % Levobupivacain, 2–12 ml/h). Patienten im Kontrollarm dieser Studie erhielten eine perioperative Standardbehandlung nach individueller Indikationsstellung, jedoch war die Bolusapplikation von Lokalanästhetika ausgeschlossen. Gleichwohl die Studie insbesondere die tatsächlich stattgehabte Behandlung in beiden Studienarmen nicht präzise berichtet, deutete sich ein Vorteil der peripheren Regionalanästhesie bei Majoramputationen an (Zweimonatsinzidenz 41,7 % vs. 26,7 % Phantomschmerz, $n = 28$ Patienten). In der Literatur wird häufig auf die RCT von Pinzur et al. mit insgesamt $n = 21$ Patienten [29] sowie eine Reihe von widersprüchlichen Observationsstudien verwiesen [5]. Insgesamt konnte der Nachweis einer präventiven Wirkung auf die Phantomschmerzentwicklung noch nicht geführt werden, gleichwohl sowohl der postoperative Opioidbedarf verringert als auch die postoperative Schmerzintensität durch periphere Nervenblockaden reduziert ist.

Phantomschmerzprävention durch neuroaxiale Regionalanästhesie, patientenkontrollierte Analgesie und Wundkatheter

Bei den neuroaxialen Verfahren ist die Periduralanästhesie Gegenstand einer Reihe von Studien mit unterschiedlichem Resultat. Eine der ersten Studien stammt von Bach et al., die 1988 in einer offenen RCT die präoperative Periduralanästhesie mit einer systemischen Analgesie verglichen [1]. In der Verumgruppe erhielten $n = 11$ Patienten 0,25 % Bupivacain und Morphin über 2 Tage und erreichten weitgehende Schmerzfremheit vor Amputation. Während bei keinem der Patienten mit Periduralanästhesie

Anaesthesist 2020 · 69:665–671 <https://doi.org/10.1007/s00101-020-00810-w>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

S. Tafelski

Perioperative Maßnahmen zur Prävention von Phantomschmerz: ein evidenzbasierter Ansatz zur Risikoreduktion

Zusammenfassung

Die Prävention von Phantomschmerzen ist eine der größten, noch weitgehend ungelösten Herausforderungen in der perioperativen Medizin. Trotz vieler Studienbemühungen ist es in den letzten 30 Jahren kaum gelungen, über die Optimierung der postoperativen Schmerztherapie hinaus eine deutliche Reduktion der Phantomschmerzinzidenz zu erreichen. Auch aktuelle Studien zeigen, dass zumindest etwa 50 % der Patienten nach 6 Monaten einen Phantomschmerz entwickeln. Ein Ansatz könnte darin bestehen, multiple synergistische Interventionen zu kombinieren und als perioperative

Phantomschmerzmanagementbündel zusammenzufassen. Neben der Regionalanästhesie könnten NMDA-Antagonisten, Gabapentinoide, Antidepressiva sowie systemisches Lidocain eine Rolle spielen. Ziel dieser pharmakologischen Intervention ist die Modifikation der pathophysiologischen Veränderungen am peripheren Nerv und am Zentralnervensystem nach Amputation.

Schlüsselwörter

Akutschmerztherapie · Präventive Analgesie · Neuropathischer Schmerz · Amputation · Regionalanästhesie

Perioperative measures for prevention of phantom pain: an evidence-based approach to risk reduction

Abstract

Prevention of phantom limb pain is one of the biggest and still largely unsolved challenges in perioperative medicine. Despite many study efforts and optimization of postoperative pain treatment over the last 30 years, a significant reduction in the incidence of phantom limb pain has not been achieved. Current studies have also shown that at least 50 % of patients develop phantom pain after 6 months. A possible approach could be to combine multiple synergistic interventions and implement them as a perioperative phantom pain management strategy bundle.

In addition to regional anesthesia, NMDA antagonists, gabapentinoids, antidepressants and systemic lidocaine could play a relevant role. The aim of this pharmacological intervention was the modification of the pathophysiological changes in peripheral nerves and in the central nervous system after amputation.

Keywords

Acute pain service · Preventive analgesia · Neuropathic pain · Amputation · Regional anesthetics

nach 6 Monaten Schmerzen berichtet wurden, traten bei 5/14 (38 %) Patienten der Kontrollgruppe persistierende Schmerzen auf. Die zweite positive, nicht-randomisierte Studie führten Jahangiri et al. 1994 durch [16]. Hier wurden insgesamt 24 Patienten untersucht und die präoperative Periduralanästhesie mit der präoperativen systemischen Opioidgabe in der Kontrollgruppe verglichen. Nach 12 Monaten hatten 8/11 (72 %) Patienten in der Kontrollgruppe und 1/11 (9 %) Patient in der PDK-Gruppe persistierende Phantomschmerzen. Schlussendlich wurden in der randomisierten Studie von Karanikolas et al. insgesamt 4 Interventionsgruppen und eine Kontrollgruppe

untersucht [17]. Augenscheinlich führt sowohl eine optimierte perioperative Analgesie mittels patientenkontrollierter Analgesie (PCA) als auch ein rückenmarknahes Verfahren zu einer Reduktion der Phantomschmerzinzidenz nach 6 Monaten. Demgegenüber zeigte eine RCT von Nikolajsen et al. mit 60 Patienten keinen therapeutischen Effekt einer perioperativen Periduralanästhesie im Sinne der Phantomschmerzprävention [26]. Im direkten Vergleich untersuchten Lambert et al. die präoperative Periduralanästhesie mit dem intraoperativen Perineuralkatheter bei insgesamt 30 Patienten [20]. Die Phantomschmerzinzidenz nach 12 Monaten betrug 38 % vs.

Tab. 1 Phantomschmerzbandel: Komponenten eines multimodalen, perioperativen Analgesiekonzepts zur individualisierten Behandlung (Mod. nach De Jong und Shysh [8]). Bei vorbestehendem neuropathischen Schmerz können bereits präoperativ Gabapentinoide bzw. trizyklische Antidepressiva als Adjuvantien einer Basisanalgesie indiziert sein. Intraoperativ stellen neben der Regionalanästhesie Ketamin und Lidocain systemisch applizierbare Komponenten einer adjuvanten Analgesie zur Abwägung beim individuellen Patienten dar

Baustein	Beispiel
Basisanalgesie	Retardiertes, orales Opioid: WHO-Stufe 2 (Tramadol oder Tilidin/Naloxon) oder WHO-Stufe 3 (z. B. Morphin, Oxycodon, Tapentadol) Plus zum Beispiel Metamizol oder Paracetamol Plus ggf. NSAID (z. B. Ibuprofen oder Coxibe)
Regionalanästhesie	Periphere Nervenblockade Peridurale Anästhesie Nerven(Stumpf)-Katheter
Opiodbasierte, patientenkontrollierte Analgesie	Intravenöse PCA (z. B. Piritramid, Morphin, Hydromorphon etc.)
NMDA-Antagonisten ^b	Intraoperativer Bolus von Ketaminrazemat ^a 0,5 mg/kgKG, gefolgt von 2 µg//kgKG/min für 24 h, Dosisreduktion auf 1 µg/kgKG/min für weitere 48 h
Lidocain ^b	Intravenös Lidocain, z. B. als Bolus von 1,5 mg/kgKG, gefolgt von 1,5–2 mg/kgKG/h
Antikonvulsiva	Gabapentinoide (Gabapentin oder Pregabalin)
Antidepressiva	Amitriptylin (oder Mirtazapin) zur Nacht Duloxetin ^b im Verlauf erwägen

^aBei Verwendung des S-Enantiomers Esketamin: Dosis halbieren
^bOff-label use in dieser Indikation

50 % ($p = 0,61$), der Perineuralkatheter hatte allerdings eine schlechtere Stumpfschmerzkontrolle innerhalb der ersten 3 Tage nach Amputation. Möglicherweise führt also nicht das Verfahren an sich zu einer Reduktion von Phantomschmerzen, sondern vielmehr besteht in der effektiven Schmerzbehandlung vor, während und nach der Operation der entscheidende Vorteil für die Patienten. In der Praxis zeigt sich häufig, dass insbesondere bei den Patienten mit pAVK eine entsprechende Antikoagulation sowie Plättchenhemmung vorliegt, die einem präoperativen neuroaxialen Verfahren entgegenstehen. Auch lokale Infektionen am Bein könnten eine Kontraindikation für die Durchführung von peripheren Nervenblockaden darstellen.

In diesen Situationen kann jedoch auf die chirurgische Einlage eines nervennahen Katheters während der Amputation zurückgegriffen werden, sodass im Prinzip bei allen Extremitätenamputationen eine Nervenblockade zur Verfügung stehen kann. In der Literatur wird hier meist die Verwendung von Periduralanästhesie-Sets berichtet [4, 8] und

ein intraoperativer Zeitbedarf von 5 bis 10 min angegeben (Abb. 3). Der Katheter kann problemlos durch die chirurgischen Kollegen im Rahmen der Wundinspektion nach einigen Tagen entfernt und der Patient über den Akutschmerzdienst mitversorgt werden. Eigene Erfahrungen mit diesem Ansatz sind positiv; eine weitgehende Schmerzfreiheit lässt sich postoperativ häufig erreichen. Allerdings bleibt natürlich die bereits zur Studie von Pinzur et al. geführte Diskussion damit aktuell, da das Konzept der präemptiven Analgesie eine Applikation von Lokalanästhetika vor Nerven-durchtrennung impliziert. Dieses Konzept wird durch die bereits erwähnte offene RCT von Lambert et al. unterstützt [20] und scheint – basierend auf dieser kleinen Studie – gleiche Langzeitergebnisse entsprechend der präoperativen Periduralanästhesie aufzuweisen. Nicht unerwähnt bleiben sollte an dieser Stelle zudem, dass für die Lokalanästhesie Adjuvantien wie Kortikoide eine Wirkverstärkung und Wirkverlängerung erzeugen können und darüber hinaus die periphere Nozizeption beeinflussen [31]. Ins-

besondere für Kortikoide besteht jedoch keine Zulassung für eine perineurale oder neuroaxiale Applikation. Neurotoxische Effekte können hierfür nicht ausgeschlossen werden, sodass entsprechende Applikationen einen „off-label use“ darstellen. Für die Praxis wird häufig auf die i.v.-Gabe von Dexamethason verwiesen, welches seine Indikation im Rahmen der perioperativen Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (4–8 mg i.v.) findet.

Kernfrage: präemptive Analgesie oder maximierte postoperative Analgesie?

Ausgehend von den widersprüchlichen Ergebnissen in den Studien von Nikolajsen und Karanikolas et al. wurde viel diskutiert, inwiefern möglicherweise der Zeitpunkt des neuronalen Traumas von entscheidender Bedeutung für die Entwicklung von Phantomschmerz ist. Es ist inzwischen bekannt, dass die Durchtrennung eines peripheren Nerven zu intensiven, histomorphologischen Veränderungen an der neuronalen Struktur führt (Abb. 1, 2). So werden in die Membran nach z. B. axonaler Verletzung μ -Opioid-Rezeptoren transloziert [23]. Die Expression von Kortikoidrezeptoren zeigt sowohl für Mineralo- als auch für Glukokortikoidrezeptoren eine Rolle bei der unmittelbaren neuronalen Reaktion nach Inflammation oder Verletzung [33, 34]. Pathophysiologisch spielen Phänomene der peripheren und konsekutiv zentralen Sensibilisierung eine Rolle. Unklar bleibt zum gegenwärtigen Zeitpunkt allerdings, ob allein die Blockade von Natriumkanälen durch Lokalanästhetika eine Modifikation solcher Prozesse erlaubt. Zumindest fällt auf, dass residueller Schmerz trotz prä- und postoperativer Periduralanästhesie z. B. bei Nikolajsen et al. berichtet wurde (20/100 Schmerzintensität in der Woche nach Amputation) und trotz hoher Opioiddosierungen von im Median 80 mg Morphin oral das Auftreten von Phantomschmerzen sehr früh innerhalb von 9 Tagen nach Amputation festzustellen war. Inwiefern eine darüber hinausgehende, patientenkontrollierte Analgesie hier einen wichtigen Beitrag leisten würde, lässt sich aus der gegen-

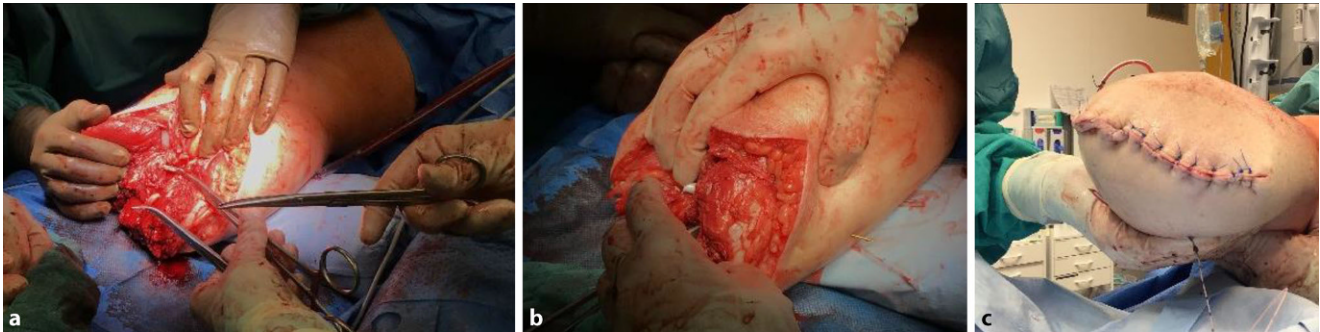


Abb. 3 ▲ Intraoperative Ansicht eines chirurgisch platzierten Nervenkateters. Nach Absetzen der Extremität ist es chirurgisches Vorgehen, eine Nerveneinkürzung zur Neuromprävention vorzunehmen. Im Beispiel ist a das Absetzen des N. tibialis posterior bei einer Unterschenkelamputation, bei der es zu einer Retraktion des Nervens kommt. Mittels Hohlnadel aus einem Regionalanästhesie-Set (ggf. Tuohy-Nadel) wird von perineural nach transkutan punktiert, sodass der Katheter neben dem Nervenstumpf zu liegen kommt (b). Nach Bolus mit Lokalanästhetikum (z. B. Ropivacain, 0,2 %, 6 ml) zur Testung der Durchlässigkeit wird postoperativ eine kontinuierliche Infusion oder ein patientenkontrollierter Ansatz (c) begonnen (z. B. Naropin, 0,2 %, 4 ml/h Laufrate, Bolus 6 ml). (Mit freundlicher Genehmigung der Autoren, © all rights reserved)

wärtigen Literatur nicht ableiten. Ausgehend von dieser Hypothese jedoch wäre eine Lokalanästhesie vor Nervendurchtrennung möglicherweise eine entscheidende Größe der Phantomschmerzprävention [22].

Phantomschmerzprävention durch perioperative Gabapentinoide, Ketamin und Lidocain

Für die Behandlung von Patienten mit bestehendem neuropathischen Schmerz stellt die Behandlung mit *Gabapentin* eine gut etablierte Alternative dar. Hier stehen insgesamt 2 gute RCT zur Verfügung, die jeweils eine präoperative Gabe von Gabapentin evaluierten. Wang et al. randomisierten $n = 45$ pädiatrische Patienten mit Osteosarkom und zeigten eine signifikante Reduktion von Phantomschmerz nach 60 Tagen (43,5 % vs. 77,3 %) mittels mehrtägiger präoperativer Gabapentinbehandlung [36]. Nikolajsen et al. konnten diesen Befund bei erwachsenen Patienten mit Extremitätenamputation nicht reproduzieren [24]. Nach 6 Monaten zeigte sich bei Patienten mit postoperativ begonnener Gabapentintherapie kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Auch hier scheint die frühzeitige, effektive Analgesie ein entscheidender Kofaktor zu sein, der die Variabilität in den Studiendaten erklären könnte. Für *perioperatives Lidocain* ist eine Reihe von positiven Effekten be-

schrieben, jedoch wurde die spezifische Fragestellung der Prävention von Phantomschmerzen bislang nicht untersucht. Die kontinuierliche i.v.-Applikation von Lidocain, beispielsweise mit 1,5–2 mg/kgKG je Stunde i.v. nach einem initialen Bolus von 1,5 mg/kgKG intraoperativ, reduzierte die Entwicklung von chronischem Schmerz nach 3 Monaten [13]. Dies wird unterstützt durch Ergebnisse der Arbeitsgruppe von Khan et al., die in einer 2-faktoriellen RCT eine Risikoreduktion für persistierende, neuropathische Schmerzen durch intraoperativ begonnene Lidocaininfusion (relatives Risiko: 0,68; [18]) berichtet. Auch für Lidocain besteht in dieser Indikation keine Zulassung, und eine Anwendung muss aufgrund der relevanten Neuro- und Kardiotoxizität unter entsprechendem Monitoring erfolgen (Übersicht: Herminghaus et al. [15]).

Bei der intraoperativen Applikation von *Ketamin* deutet eine Reihe von Untersuchungen für die Phantomschmerzprävention auf eine Effektivität hin, gleichwohl die 2 bislang verfügbaren Studien von Hayes et al. keine [14], die Studie von Dertwinkel et al. zumindest einen Einfluss auf die Ausbildung *schwerer* Phantomschmerzen gezeigt haben [9]. Leider fand eine bislang nur als Abstract verfügbare Studie von Galova et al. bislang keine weitere Veröffentlichung, in der eine ausgeprägte Phantomschmerzprävention beschrieben wurde [12]. Aufgrund der biologischen Plausibilität erscheint der Antagonismus an N-Methyl-D-As-

partat(NMDA)-Rezeptoren im Sinne der Modulation der somatischen, neuronalen Plastizität durchaus sinnvoll. Kontinuierliches i.v.-Esketamin hat eine Zulassung zur Supplementierung einer Regionalanästhesie sowie für die Analgesie in der Notfall- und Intensivmedizin, wobei für die perioperative Anwendung zur Phantomschmerzprävention keine spezifische Zulassung besteht. Der Dosisbereich von 0,125–0,25 mg/kgKG je h i.v. wird nach initialem Bolus von 0,25 mg/kgKG intraoperativ fortgeführt [14]. Einige Zentren nutzen ein Ketaminrazematschema mit einem initialen Bolus von Ketaminrazemat 0,5 mg/kgKG und einer anschließenden kontinuierlichen Applikation von 2 µg/kgKG je min für 24 h, gefolgt von 1 µg/kgKG je min für weitere 48 h [32, 35]. Bei Verwendung von Esketamin wäre die Dosierung entsprechend zu halbieren. In diesem Zusammenhang ist möglicherweise eine Studie zu abdominalchirurgischen Patienten interessant [3], die in ähnlich niedriger Dosierung von 0,015 mg/kgKG je h eine gute analgetische Wirksamkeit erreichte, in der auch im Verlauf auf der Normalstation keine psychodysleptischen Nebenwirkungen auftraten. Insgesamt scheint die aus der Phantomschmerzbehandlung bekannte Applikation von Ketamin [10] auch für die Phantomschmerzprävention einen Stellenwert zu haben, der weiterer konfirmatorischer Studien bedarf.

Fazit und Zusammenstellung eines Maßnahmenbündels

Zusammenfassend ist für das perioperative Management von Amputationen eine Reihe von Interventionen verfügbar, die postoperativ eine geringere Schmerzintensität erwarten lassen könnten, jedoch hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die Entwicklung von Phantomschmerzen nur eine eingeschränkte Evidenzlage aufweisen. Interessant ist in diesem Zusammenhang die noch unbeantwortete Frage der Wirksamkeit von synergistischen Maßnahmenbündeln, die einerseits histomorphologische Änderungen am peripheren Nerv adressierten und andererseits die zentrale maladaptive Plastizität positiv beeinflussen. Vor dem Hintergrund einer solchen additiven Wirksamkeit sollten Interventionen an unterschiedlichen peripheren wie auch zentralen Zielstrukturen kombiniert werden. Aufgrund der biologischen Plausibilität wurden deshalb solche therapeutische Optionen in multimodalen Therapiekonzepten zusammengefasst (z. B. DeJong 2018 [8]), jedoch ist dieser Ansatz bislang nicht durch konfirmatorische Studien gestützt. Wie in **Tab. 1** dargestellt, soll demnach bereits präoperativ eine individualisierte Schmerztherapie eingeleitet werden und bei Hinweis auf Neuropathie ein Gabapentinoid eingesetzt werden. Intraoperativ sollte eine kontinuierliche, periphere oder zentrale Regionalanästhesie begonnen und über mehrere Tage fortgeführt werden. Neben der systemischen, oralen oder i.v.-Therapie mit Opioiden und Nichtopioiden wird eine patientenkontrollierte Analgesie empfohlen. Grundsätzlich erscheint auch bei diesem Konzept eine individualisierte Behandlungsstrategie notwendig und zielführend, da gegenwärtig kein Goldstandard aus der aktuellen Literaturlage abgeleitet werden kann.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. S. Tafelski

Schmerzambulanz der Klinik für Anästhesiologie mit S. op. Intensivmedizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health
Berlin, Deutschland
sascha.tafelski@charite.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Tafelski gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

- Bach S, Noreng MF, Tjellend NU (1988) Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. *Pain* 33:297–301
- Borghji B, D'addabbo M, Borghi R (2014) Can neural blocks prevent phantom limb pain? *Pain Manag* 4:261–266
- Bornemann-Cimenti H, Wejborra M, Michaeli K et al (2016) The effects of minimal-dose versus low-dose S-ketamine on opioid consumption, hyperalgesia, and postoperative delirium: a triple-blinded, randomized, active- and placebo-controlled clinical trial. *Minerva Anesthesiol* 82:1069–1076
- Bosanquet DC, Ambler GK, Waldron CA et al (2019) Perineural local anaesthetic catheter after major lower limb amputation trial (PLACEMENT): results from a randomised controlled feasibility trial. *BMJ Open*. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029233>
- Bosanquet DC, Glasbey JC, Stimpson A et al (2015) Systematic review and meta-analysis of the efficacy of perineural local anaesthetic catheters after major lower limb amputation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 50:241–249
- Brandt L, Adams HA, Hönenmann C (2016) 170 years of ether anaesthesia—An epochal event with a long history. *Anasth Intensivmed* 57:607–620
- Davis KD, Flor H, Greely HT et al (2017) Brain imaging tests for chronic pain: medical, legal and ethical issues and recommendations. *Nat Rev Neurol* 13:624–638
- De Jong R, Shysh AJ (2018) Development of a multimodal analgesia protocol for Perioperative acute pain management for lower limb amputation. *Pain Res Manag* 2018:5237040. <https://doi.org/10.1155/2018/5237040>
- Dertwinkel R, Heinrichs C, Senne I et al (2002) Prevention of severe phantom limb pain by perioperative administration of ketamine—an observational study. *Acute Pain* 4:9–13
- Eichenberger U, Neff F, Svetcic G et al (2008) Chronic phantom limb pain: the effects of calcitonin, ketamine, and their combination

on pain and sensory thresholds. *Anesth Analg* 106:1265–1273 (table of contents)

- Flor H, Elbert T, Knecht S et al (1995) Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 375:482–484
- Galova K (2011) Phantom limb pain prevention with the application of Ketamine. *Eur J Pain Suppl* 5:241
- Grigoras A, Lee P, Sattar F et al (2012) Perioperative intravenous lidocaine decreases the incidence of persistent pain after breast surgery. *Clin J Pain* 28:567–572
- Hayes C, Armstrong-Brown A, Burstal R (2004) Perioperative intravenous ketamine infusion for the prevention of persistent post-amputation pain: a randomized, controlled trial. *Anaesth Intensive Care* 32:330–338
- Herminghaus A, Wachowiak M, Wilhelm W et al (2011) Intravenous administration of lidocaine for perioperative analgesia. Review and recommendations for practical usage. *Anaesthesist* 60:152–160
- Jahangiri M, Jayatunga AP, Bradley JW et al (1994) Prevention of phantom pain after major lower limb amputation by epidural infusion of diamorphine, clonidine and bupivacaine. *Ann R Coll Surg Engl* 76:324–326
- Karanikolas M, Aretha D, Tsolakis I et al (2011) Optimized perioperative analgesia reduces chronic phantom limb pain intensity, prevalence, and frequency: a prospective, randomized, clinical trial. *Anesthesiology* 114:1144–1154
- Khan JS, Hodgson N, Choi S et al (2019) Perioperative pregabalin and intraoperative lidocaine infusion to reduce persistent neuropathic pain after breast cancer surgery: a multicenter, factorial, randomized, controlled pilot trial. *J Pain* 20:980–993
- Kroger K, Berg C, Santosa F et al (2017) Lower limb amputation in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 114:130–136
- Lambert A, Dashfield A, Cosgrove C et al (2001) Randomized prospective study comparing preoperative epidural and intraoperative perineural analgesia for the prevention of postoperative stump and phantom limb pain following major amputation. *Reg Anesth Pain Med* 26:316–321
- Lirk P, Stadlbauer KH, Hollmann MW (2013) ESA Clinical Trials Network 2012: PLATA—Prevention of Phantom Limb Pain After Transtibial Amputation: randomised, double-blind, controlled, multicentre trial comparing optimised intravenous pain control versus optimised intravenous pain control plus regional anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 30:202–204
- Melzack R (1971) Phantom limb pain: implications for treatment of pathologic pain. *Anesthesiology* 35:409–419
- Mousa SA, Shaqura M, Al-Madol M et al (2017) Accessibility of axonal G protein coupled mu-opioid receptors requires conceptual changes of axonal membrane targeting for pain modulation. *J Control Release* 268:352–363
- Nikolajsen L, Finnerup NB, Kramp S et al (2006) A randomized study of the effects of gabapentin on postamputation pain. *Anesthesiology* 105:1008–1015
- Nikolajsen L, Hansen CL, Nielsen J et al (1996) The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain* 67:69–77
- Nikolajsen L, Ilkjaer S, Jensen TS (1998) Effect of preoperative extradural bupivacaine and



© pressmaster / Fotolia

morphine on stump sensation in lower limb amputees. *Br J Anaesth* 81:348–354

27. Noguchi S, Saito J, Nakai K et al (2019) Factors affecting phantom limb pain in patients undergoing amputation: retrospective study. *J Anesth* 33:216–220

28. Nystrom B, Hagbarth KE (1981) Microelectrode recordings from transected nerves in amputees with phantom limb pain. *Neurosci Lett* 27:211–216

29. Pinzur MS, Garla PG, Pluth T et al (1996) Continuous postoperative infusion of a regional anesthetic after an amputation of the lower extremity. A randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am* 78:1501–1505

30. Ryan SP, Dilallo M, Klement MR et al (2019) Transfemoral amputation following total knee arthroplasty: mortality and functional outcomes. *Bone Joint J* 101-B:221–226

31. Schafer M, Mousa SA, Shaqura M et al (2019) Background and current use of adjuvants for regional anesthesia : from research to evidence-based patient treatment. *Anaesthesist* 68:3–14

32. Schmidt S (2006) Der Einfluss der perioperativen systemischen Gabe von Ketamin auf die Entstehung chronischer Phantomschmerzen nach partieller Amputation der unteren Extremität. Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle

33. Shaqura M, Li X, Al-Khrasani M et al (2016) Membrane-bound glucocorticoid receptors on distinct nociceptive neurons as potential targets for pain control through rapid non-genomic effects. *Neuropharmacology* 111:1–13

34. Shaqura M, Li X, Al-Madol MA et al (2016) Acute mechanical sensitization of peripheral nociceptors by aldosterone through non-genomic activation of membrane bound mineralocorticoid receptors in naive rats. *Neuropharmacology* 107:251–261

35. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK et al (1997) Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 41:1124–1132

36. Wang X, Yi Y, Tang D et al (2018) Gabapentin as an adjuvant therapy for prevention of acute phantom limb pain in pediatric patients undergoing amputation for malignant bone tumors: a prospective double-blind randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 55:721–727

37. Zaki M, El-Din A, Al-Tohamy M et al (2010) Limb amputation in ancient Egyptians from old Kingdom. *J Appl Sci Res* 6:913–917

38. Ziegler-Graham K, Mackenzie EJ, Ephraim PL et al (2008) Estimating the prevalence of limb loss in the United States: 2005 to 2050. *Arch Phys Med Rehabil* 89:422–429

39. Leitlinie 001 – 025 der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ 2009

Für Autor*innen: Ihr Beitrag in *Der Anaesthesist*

Das sollten Sie als Autor*in beachten

Wir freuen uns über jede freie Einreichung von „Originalien“ „Kasuistiken“ und „Übersichten“ in den jeweiligen Rubriken.

Bitte beachten Sie bei der Erstellung Ihres Beitrags folgende Formatvorgaben:

Originalien

- Vorstellung und Diskussion von Methoden und Ergebnissen eigener Studien
- Gliederung: Hintergrund, Methoden, Ergebnisse, Diskussion
- max. 25.000 Zeichen inkl. Leerzeichen (Literatur, Tabellen und Abbildungslegenden bitte mitzählen)
- Kurze gegliederte Zusammenfassung (deutsch und englisch)
- erweiterte Zusammenfassung in der jeweils anderen Sprache zur Hauptsprache
- 5 Schlüsselwörter (deutsch und englisch)
- Max. 6 Abbildungen inkl. Verweise im Text
- Max. 30 Literaturstellen

Kasuistiken

- Kurzes Fallbeispiel, das Besonderheiten der klinischen Praxis, Fallstricke der Diagnostik und ungewöhnliche Krankheits- und Behandlungsverläufe aufzeigt
- Gliederung: Anamnese, Befund, Diagnose, Therapie und Verlauf, Diskussion
- max. 10.000 Zeichen inkl. Leerzeichen (Literatur, Tabellen und Abbildungslegenden bitte mitzählen)
- Sehr kurze Zusammenfassung (deutsch und englisch)
- erweiterte Zusammenfassung in der jeweils anderen Sprache zur Hauptsprache
- 5 Schlüsselwörter (deutsch und englisch)
- Max. 6 Abbildungen inkl. Verweise im Text
- Max. 10 Literaturstellen

>> **Originalien** und **Kasuistiken** reichen Sie bitte über den Editorial Manager ein (www.editorialmanager.com/anae)

Übersichten

- Kritische Zusammenstellung und Diskussion relevanter wissenschaftlicher Ergebnisse
- max. 25.000 Zeichen inkl. Leerzeichen (Literatur, Tabellen und Abbildungslegenden bitte mitzählen)
- Kurze Zusammenfassung (deutsch und englisch)
- 5 Schlüsselwörter (deutsch und englisch)
- Max. 6 Abbildungen inkl. Verweise im Text
- Max. 30 Literaturstellen

>> **Übersichten** schicken Sie bitte direkt an die Herausgeber der passenden Rubrik. Eine Auflistung der Herausgeber und den Kontaktdaten finden Sie auf www.DerAnaesthesist.de unter „Submission Guidelines“

>> Ausführliche **Autorenleitfäden** finden Sie unter www.DerAnaesthesist.de