

Ketamin

Ketamin (Ketanest)

1. ruft eine dissoziative Anästhesie hervor
2. gilt als „ultima ratio“ der Therapie beim Status asthmaticus
3. ist geeignet zur Schmerztherapie des Myokardinfarkts
4. ist Mittel der Wahl bei Alkoholikern
5. ist Mittel der Wahl bei Patienten mit erhöhtem Schädelinnendruck

Bitte ankreuzen

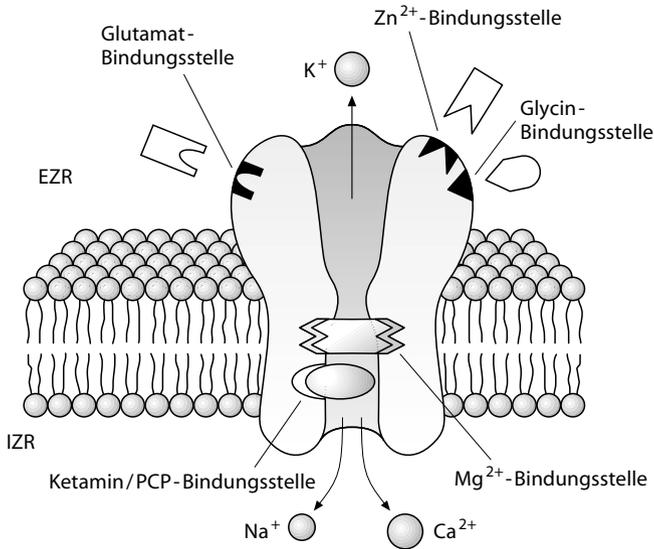
	1	2	3	4	5
R	<input type="checkbox"/>				
F	<input type="checkbox"/>				

Ketamin ist ein razemisches Cyclohexanonderivat (Phencyclidin-[PCP-]Derivat). Die Stereoisomere weisen unterschiedliche Eigenschaften, aber eine ähnliche Kinetik auf. Das optische Isomer (+)-Ketamin wirkt 4mal stärker analgetisch (anästhetisch) als (-)-Ketamin. Die halluzinogenen Erscheinungen (σ -Rezeptorwirkung) sind auf das (-)-Enantiomer zurückzuführen. Der Begriff dissoziative Anästhesie wurde 1966 von Corssen u. Domino eingeführt, um die Wirkung von Ketamin zu beschreiben. Damit ist die Tatsache gemeint, daß unter Ketamin sensorische Signale zwar die primären kortikalen Brodmann-Felder erreichen, nicht aber die assoziativen Felder.

Ketamin entfaltet seine Wirkung über die Interaktion mit zentralen und peripheren Rezeptoren des Nervensystems, wobei die Substanz keine absolute Selektivität für einen bestimmten Rezeptortyp aufweist. Typisch für die Verwendung von Ketamin als Monoanästhetikum sind optische (farbintensive Träume) sowie auditive und propriozeptive (Schweben im Raume) Wahrnehmungsillusionen, die sich bis zum Delirium steigern können. Wegen der σ -Rezeptoraffinität ist

ein Suchtpotential wenig wahrscheinlich, jedoch nicht völlig ausgeschlossen.

Die Hauptwirkung von Ketamin beruht auf der nichtkompetitiven Blockade des NMDA-Rezeptorkomplexes (Abb.). Der NMDA-Rezeptor gehört zu der Rezeptorfamilie für exzitatorische Aminosäuren („excitatory amino acids“, EAA). Jeweils nach einem synthetischen (quasi)selektiven Agonisten benannt, gehören neben dem N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA-Rezeptor) noch der Kainatrezeptor (K-Rezeptor) und Quisqualatrezeptor (Q-Rezeptor, AMPA-Rezeptor) dazu. Zu den endogenen Agonisten (EAA) gehören u. a. Glutamat (nicht selektiv) und Aspartat (NMDA-selektiv). Der am besten untersuchte ist der NMDA-Rezeptor.



NMDA-Rezeptorkomplex

Im ZNS existiert eine funktionelle Balance zwischen den NMDA- und den GABA-Rezeptor-vermittelten Wirkungen. In beiden Fällen handelt es sich um hochmolekulare Rezeptorkomplexe aus mehreren Protein-subunits. Diese sind so angeordnet, daß zentral ein Ionenkanal entsteht. Dieser ist beim NMDA-Rezeptorkomplex selektiv für Ca^{2+} -Ionen durchlässig. Die Ketaminbindungsstelle (identisch mit der PCP-Bindungsstelle) scheint im Inneren des Ionenkanals zu liegen; diese kann von Ketamin nur beim „Open“-Zustand des Kanals erreicht werden. Magnesium scheint der endogene NMDA-Antagonist zu sein.

Ähnlich der Benzodiazepin(BDZ)-Bindungsstelle am GABA-A-Rezeptorkomplex existiert am NMDA-Rezeptorkomplex eine Glycinbindungsstelle. Glycin scheint eine koagonistische Rolle zu spielen; möglicherweise ist die Anwesenheit von Glycin für die Öffnung des Kanals sogar obligatorisch.

Die Folgen einer NMDA-Rezeptorreizung sind letztendlich die Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration und die Aktivierung der Ca^{2+} -abhängigen zytosolischen Guanylcyclase. Eine Überaktivierung des NMDA-Ionenkanals führt zu einer Zellschädigung durch Überreizung, was Olney als „excito-toxicity“ bezeichnet hat.

Dieser kalziumabhängige Mechanismus ist die Endstrecke („common final pathway“) der das Neuron schädigenden Ereignisse wie Hypoxie oder Hypoglykämie. Die neuroprotektive Ketaminwirkung, die sich aus der NMDA-Blockade ergibt, könnte die Substanz zu neuer Beliebtheit führen.

Ketamin wirkt sympathomimetisch. Dieser Effekt von Ketamin ist nicht nur zentral vermittelt; peripher hemmt die Substanz die Katecholaminwiederaufnahme (Reuptake) in die Präsynapse (Kokainwirkung).

Wegen der erwähnten psychotomimetischen Nebenwirkungen (σ -Rezeptoragonismus) ist die Anwendung von Ketamin als Monoanästhetikum nicht indiziert. Die übliche Kombination ist die mit einem Benzodiazepin, wodurch diese Nebenwirkungen weitgehend verhindert werden können. Wegen der ähnlichen terminalen HWZ von etwa 1–2 h scheint Midazolam für die Kombination mit Ketamin ideal geeignet zu sein. In der letzten Zeit wird Ketamin mit Propofol kombiniert (ähnliche HWZ).

Trotz der deutlichen sympathomimetischen Ketaminwirkung zeigt die Substanz auch parasympathomimetische Wirkungen: So wird z.B. die Drüsensekretion angeregt. Die gleichzeitige Gabe eines Anticholinergikums ist daher sinnvoll. Interessanterweise erhöhen Atropin und die Neuroleptika in der Prämedikation die Häufigkeit der Delirien, so daß ein nicht ZNS-gängiges Anticholinergikum (Glykopyrrolat) vorzuziehen ist.

Die Annahme, daß das Aufwachen aus einer Ketaminnarkose in einer ruhigen und stillen Umgebung die Deliriumhäufigkeit senkt, konnte nicht bestätigt werden.

Wegen der Erhöhung des myokardialen O_2 -Verbrauchs ist Ketamin für die Analgesie bei Herzinfarkt (HI) nicht geeignet. Trotz des sympathomimetischen Effekts hat Ketamin eine direkte myokarddepressive Wirkung, die bei Überdosierung überwiegt, so daß ein Blutdruckabfall möglich ist. Ketamin erweitert die Atemwege und ist zum Durchbrechen eines sonst therapieresistenten Status asthmaticus geeignet. Die

bronchodilatatorische Wirksamkeit des Ketamins wird durch die sympathomimetische Wirkung der Substanz erklärt. Beim Alkoholiker versagt die Analgosedierung mit Ketamin wegen des beschleunigten Abbaus.

Umstritten ist die Ketaminanwendung bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma (SHT): Die Möglichkeit einer Schädelinnendruck-erhöhung (ICP-Erhöhung) spricht gegen die Anwendung der Substanz. Eine generelle ICP-Erhöhung durch Ketamin ist in Frage gestellt worden; bei hyperventilierten Patienten scheint sie nicht einzutreten.

Wegen der hervorragenden analgetischen Wirkung ist Ketamin in „mini-dose“ (nichtanästhetische oder subanästhetische Dosis) für die Schmerzlinderung bei sich stets wiederholenden Prozeduren ideal geeignet (z.B. Verbandwechsel beim Brandverletzten).

Bastigkeit M (1997) Ketamin: Chirales Pharmakon mit vielen Facetten. Pharm Ztg 142: 40-47
Calvey TN (1992) Chirality in anaesthesia. Anaesthesia 47: 93-94
Collingridge GL, Lester RAJ (1989) EAA-receptors in the vertebrate CNS. Pharmacol Rev 40: 143-200
Eyrich E, Kretz FJ (Hrsg) (1988) Zwei Jahrzehnte Ketanest – eine Bilanz. perimed, Erlangen
Foster AC, Gill R, Iversen IL, Kemp JA, Wong EHF, Woodruff GN (1990) Therapeutic potential of NMDA receptor antagonists as neuroprotective agents. In: Current and Future Trends in Anticonvulsant, Anxiety and Stroke Therapy. Willey-Liss, New York, pp 301-329
Nagle CJ, McQuay HJ (1990) Opiate receptors: Their role in effect and side-effect. Curr Anaest Crit Care 1: 247-252
Reich DL (1989) Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. Can J Anaesth 36: 186-197
Walker JM, Bowen WD, Walker FO, Matsumoto RR, DeCosta B, Rice KC (1990) Sigma receptors: biology and function. Pharmacol Rev 42: 355-399
Zivin JA, Choi DW (1991) Neue Ansätze zur Schlaganfalltherapie. Spektrum der Wissenschaft 9: 58-66

Richtige Antworten

1.R	2.R	3.F	4.F	5.F
-----	-----	-----	-----	-----

Score: