

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Benedikt Pannen

Der Einfluss einer Schmerztherapie mit Esketamin auf das psychische
Befinden palliativer Patienten: Eine retrospektive Analyse.

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Eduard Falk

2020

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Peter Kienbaum

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Matthias Franz



Für Lyolja



Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Falk, E., Schlieper, D., van Caster, P., Lutterbeck, M. J., Schwartz, J., Cordes, J., Grau, I., Kienbaum, P., & Neukirchen, M. (2020). A rapid positive influence of *S*-ketamine on the anxiety of patients in palliative care: A retrospective pilot study. *BMC Palliative Care*, *19*(1), 1-15.

Zusammenfassung

Palliative Patienten sind oft einem erheblichen Leidensdruck ausgesetzt. Besonders für psychische Belastungen durch Depressionen und Ängste werden neben intensiver psycho(onko)logischer Begleitung schnell einsetzende Therapieoptionen benötigt. Für den N-Methyl-D-Aspartat-Antagonisten Ketamin ist eine schnell einsetzende antidepressive und anxiolytische Wirkung bekannt. Esketamin, das S-Enantiomer des Ketamins, ist ein Analgetikum und wird als intravenöse Infusion (0,25 mg/kg über 45 Minuten) für therapierefraktäre Schmerzen eingesetzt. Diese Studie untersucht, ob bei einer Schmerztherapie mit Esketamin ein positiver Einfluss auf die psychische Belastung durch Angst und Depressionen festzustellen ist. Hierzu wurden in einer retrospektiven Analyse Routedaten einer Palliativstation eines Krankenhauses der Maximalversorgung ausgewertet.

Analysiert wurden nach orientierender Fallzahlberechnung die Daten von acht Patienten, die einer analgetischen Esketamin-Behandlung bedurften. Diese Patienten wurden mit einer nach Alter und Geschlecht angepassten Kontrollgruppe verglichen. Es wurden unterschiedliche statistische Verfahren angewandt, darunter eine umfassende Analyse mittels *three-way mixed* MANOVA. Zielvariablen waren die Skalenwerte für Angst und Depression des State-Trait-Angst-Depressions-Inventars. Die Prädiktorvariablen waren der Messzeitpunkt vor und nach Esketamingabe, die Gruppenzugehörigkeit und der Unterschied zwischen den Angst- und Depressionswerten. Ein möglicher Einfluss von Störvariablen wurde zusätzlich berücksichtigt.

Beim Vergleich der Esketamingruppe ($n = 8$; 4 männlich, 4 weiblich; Durchschnittsalter: 52 Jahre) mit der Kontrollgruppe ($n = 8$; 3 männlich, 5 weiblich; Durchschnittsalter: 55 Jahre) ergab sich bei einer multivariaten Analyse ein signifikanter Einfluss von Esketamin auf die psychische Belastung durch Angst und Depression. Die univariaten Vergleiche zeigten eine signifikante Reduktion der Angstwerte (jedoch nicht der Depressionswerte) bei der Esketamingruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auch unter Berücksichtigung der Störvariablen blieb der positive Einfluss von Esketamin auf die allgemeine psychische Belastung durch Angst und Depression, sowie insbesondere auf Angst signifikant erhalten.

Hiermit ergeben sich Hinweise für eine Besserung der allgemeinen psychischen Belastung durch Ängste und Depressionen palliativer Patienten nach einer einmaligen Gabe von Esketamin. Dabei zeigte sich der positive Einfluss vor allem auf Ängste mit einer großen Effektstärke. Da die Aussagekraft einer retrospektiven Studie naturgemäß limitiert ist, sind weitere prospektive und wenn möglich randomisierte Studien notwendig.

Abstract

Palliative patients are often confronted with psychological distress caused by depression and anxiety, which needs fast-acting pharmacological therapeutic options in addition to psychotherapy. The N-methyl-D-aspartate antagonist, ketamine, is known for its rapid-acting, anti-depressive and anxiolytic properties. Esketamine, the S-enantiomer of ketamine, is an analgesic used as an intravenous infusion (0.25 mg/kg over 45 minutes) for therapy-refractory pain. This study investigates whether a pain therapy with esketamine has a positive impact on psychological distress caused by anxiety and depression. For this purpose, a retrospective analysis of inpatient data was conducted. The data were collected during routine clinical practice.

After an orientating, pre-sample size calculation, data from eight inpatients receiving analgesic esketamine treatment on the palliative care ward of a tertiary hospital were analyzed. These patients were compared to a control group matched by age and gender. Different statistical methods were used, including a three-way mixed MANOVA. The values of anxiety and depression on the state-trait-anxiety-depression inventory were the target variables. The predictor variables were the different time points before and after esketamine administration, group membership, and the difference between anxiety and depression scores. A possible influence of confounding variables was also considered in further analyses.

When comparing the esketamine group ($n = 8$; 4 male, 4 female; average age 52 years) to the control group ($n = 8$; 3 male, 5 female; average age 55 years), there was a significant multivariate effect of esketamine on psychological distress caused by anxiety and depression. Univariate comparisons showed a significant reduction in the anxiety scores but not in the depression scores in the esketamine group when compared to the control group. Even after considering the confounding variables, the positive effect of esketamine on psychological distress, and especially on anxiety, remained significant.

A single dose of esketamine decreases psychological distress caused by anxiety and depression in palliative inpatients. The positive influence was mainly on anxiety, showing a large effect size. Because the value of a retrospective study is naturally limited, there is a need for further prospective and, if possible, randomized studies.

Abkürzungsverzeichnis

AEDL	Aktivitäten und Erfahrungen des täglichen Lebens (eine Skala zur Erfassung der Pflegebedürftigkeit)
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionsäure
ANCOVA	univariate Kovarianzanalyse
AngDep	Unterschied zwischen Angst und Depression
ANOVA	univariate Varianzanalyse
BDNF	<i>Brain derived neurotrophic factor</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BSS	<i>Beck Scale for Suicide Ideation</i>
d	Effektstärke Cohens d
df	<i>degrees of freedom</i> ; Freiheitsgrade
GABA	γ -Aminobuttersäure
h	Stunde
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
i. m.	intramuskulär
i. v.	intravenös
IQR	Interquartilsabstand
IZP	Interdisziplinären Zentrums für Palliativmedizin
LSD	Lysergsäurediethylamid
M	Mittelwert
MANCOVA	multivariate Kovarianzanalyse
MANOVA	multivariate Varianzanalyse
Mdn	Median
mTor	<i>mechanistic Target of Rapamycin</i>
n	Anzahl der Patienten (Größe der Stichprobe)
NMDA	N-methyl-D-aspartat
NRS	<i>numeric rating scale</i> ; Numerischen Rating Skala für Schmerz
o. J.	ohne Jahr
OR	Effektstärke <i>Odds Ratio</i>
p	Irrtumswahrscheinlichkeit; statistisches Signifikanzniveau
r	Korrelationskoeffizient
SD	<i>standard deviation</i> ; Standardabweichung
Sig.	Signifikanztest

STADI	State-Trait-Angst-Despressions-Inventar
STAI	State-Trait-Angst-Inventar
T1	erster Messzeitpunkt; bei der Esketamingruppe: Zeitpunkt der letzten STADI Erhebung vor Esketamingabe; bei der Kontrollgruppe: erste STADI Erhebung ab dem zweiten Aufenthaltstag
T2	zweiter Messzeitpunkt; bei der Esketamingruppe: Zeitpunkt der ersten STADI Erhebung nach Esketamingabe; bei der Kontrollgruppe: nächst folgende STADI Erhebung nach T1
u. a.	und andere
vs.	versus; gegenübergestellt
WHO	<i>World Health Organisation</i> ; Weltgesundheitsorganisation
Z1	erster Messzeitpunkt; bei der Esketamingruppe: Morgen des Tages der Esketamingabe; bei der Kontrollgruppe: Morgen von T1
Z2	zweiter Messzeitpunkt; bei der Esketamingruppe: Morgen des Tages nach Esketamingabe; bei der Kontrollgruppe: Morgen nach T1

INHALTSVERZEICHNIS

1. HINTERGRUND	1
1.1 SCHMERZ IN DER PALLIATIVMEDIZIN	1
1.1.1 DEFINITION VON SCHMERZ	1
1.1.2 TOTAL PAIN KONZEPT.....	1
1.1.3 EPIDEMIOLOGIE VON SCHMERZ IN DER PALLIATIVMEDIZIN	1
1.1.4 NMDA-REZEPTOR.....	3
1.1.5 KETAMIN	3
1.1.5.1 Wirkung.....	3
1.1.5.2 Indikationen und Anwendungsgebiete.....	4
1.1.5.3 Pharmakodynamik	4
1.1.5.4 Pharmakokinetik	4
1.1.5.5 Dosierung	5
1.1.5.6 Nebenwirkungen.....	5
1.1.5.7 Rolle von Ketamin als Analgetikum in der Palliativmedizin	5
1.2 PSYCHISCHE BELASTUNG	6
1.2.1 PSYCHISCHE BELASTUNGEN PALLIATIVER PATIENTEN.....	6
1.2.1.1 Epidemiologie psychischer Belastung bei palliativen Patienten.....	7
1.2.1.2 Therapieoptionen für Depressionen und Ängste palliativer Patienten.....	8
1.2.2 KETAMIN BEI DEPRESSIONEN UND ÄNGSTEN	9
1.2.2.1 Angenommener Wirkmechanismus von Ketamin bei Depressionen.....	10
1.2.2.2 Ketamin bei Depressionen im palliativen Setting.....	10
1.3 PROBLEMSTELLUNG UND ZIEL DER ARBEIT	11
2. MATERIALIEN UND METHODEN	12
2.1 ETHIKVOTUM UND STUDIENREGISTRIERUNG	12
2.2 ORIENTIERENDE A-PRIORI BERECHNUNG DER BENÖTIGTEN STICHPROBENGRÖÙE.....	12
2.3 DATEN	13
2.3.1 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	13
2.3.2 EINGESCHLOSSENE DEMOGRAPHISCHE UND MEDIZINISCHE DATEN	14
2.3.2.1 Verwendete psychometrische Daten	15
2.3.2.2 Primäre Zielvariable, Störvariablen und sekundäre Zielvariablen	16
2.3.3 FESTLEGUNG DER MESSZEITPUNKTE T1 UND T2, SOWIE Z1 UND Z2	18
2.3.4 DATENANALYSE	19

2.3.4.1	Auswahl einer nach Alter und Geschlecht angepassten Kontrollgruppe	19
2.3.4.2	Prüfung der Reliabilitäten der psychometrischen Messinstrumente.....	20
2.3.4.3	Statistische Analysen der Esketamingruppe.....	21
2.3.4.4	Gruppenvergleich zwischen Esketamingruppe und Kontrollgruppe	22
3.	ERGEBNISSE	26
3.1	AUSWAHL EINER NACH ALTER UND GESCHLECHT ANGEPASSTEN KONTROLLGRUPPE UND PRÜFGRUPPENCHARAKTERISTIKA.....	26
3.2	RELIABILITÄTEN DER VERWENDETEN PSYCHOMETRISCHEN MESSINSTRUMENTE	28
3.3	STATISTISCHE ANALYSEN DER ESKETAMINGRUPPE.....	29
3.3.1	PRIMÄRE ZIELVARIABLEN: STADI-SKALEN ANGST, DEPRESSION UND GLOBAL	29
3.3.2	SEKUNDÄRE ZIELVARIABLEN: UNRUHE/ANGST UND SCHMERZ.....	32
3.4	GRUPPENVERGLEICH ZWISCHEN ESKETAMINGRUPPE UND KONTROLLGRUPPE	34
3.4.1	GRUPPENVERGLEICH MITTELS ANOVA	34
3.4.1.1	Primäre Zielvariable: STADI Global.....	34
3.4.1.2	Sekundäre Zielvariable: Schmerz.....	36
3.4.2	GRUPPENVERGLEICH MITTELS MANOVA	37
3.4.3	BERÜCKSICHTIGUNG DER POTENZIELLEN STÖRVARIABLEN DER PRIMÄREN ZIELVARIABLEN MITTELS MANCOVA UND MANOVA.....	42
3.4.4	AUSWIRKUNGEN EINER ALTERNATIVEN STRATEGIE ZUR AUSWAHL EINER ANGEPASSTEN KONTROLLGRUPPE.....	51
3.5	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE.....	52
4.	DISKUSSION	56
4.1	LIMITIERUNGEN	60
4.2	SCHLUSSFOLGERUNGEN.....	62
4.3	VORSCHLÄGE FÜR FOLGEUNTERSUCHUNGEN.....	63
4.4	AUSBLICK.....	67
5.	QUELLENVERZEICHNIS.....	69
6.	ANHANG.....	83

1. Hintergrund

1.1 Schmerz in der Palliativmedizin

1.1.1 Definition von Schmerz

Schmerz ist eine negative Empfindung, die so gut wie allen Menschen bekannt ist. Eine Grundfunktion von Schmerz ist der Schutz des Organismus vor lebensgefährlichen Verletzungen. Jedoch kann Schmerz als Symptom von unterschiedlichen Erkrankungen und auch als eigenes Krankheitsbild stark belastend sein und eine medizinische Behandlung erforderlich werden lassen. Die Schmerzdefinition nach der *International Association for the Study of Pain* (1979, S. 250), die auch von der WHO (World Health Organization, 1986, S. 8–9) verwendet wird, lautet:

„Schmerz ist eine unangenehme sensorische und emotionelle Erfahrung, welche mit tatsächlicher oder potentieller Gewebsschädigung assoziiert ist, oder in Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird.“

1.1.2 Total Pain Konzept

Das *Total Pain* Konzept von Cicely Saunders (Clark, 1999; Saunders, 2001) beschreibt die komplexe Schmerzsituation palliativer Patienten. Schmerz wird hier in vier Dimensionen als physischer, psychischer, sozialer und spiritueller Schmerz verortet. Unter Berücksichtigung dieser vier Dimensionen kann das Ausmaß von umfassendem existentiellm Leid am Lebensende genauer verstanden, beschrieben und behandelt werden. Des Weiteren legt das *Total Pain* Konzept Wechselwirkungen zwischen physischen Schmerzen und psychischem Leid nah. Belege zu solchen Wechselwirkungen lassen sich auch in der Übersichtsarbeit zu Schmerzwahrnehmung von Tracey & Mantyh (2007) finden. Im Rahmen einer angemessenen Schmerztherapie bei onkologischen Erkrankungen mittels des WHO Stufenschemas wird das Konzept von *Total Pain* mit dessen Dimensionen berücksichtigt (World Health Organization, 1986, S. 9–10).

1.1.3 Epidemiologie von Schmerz in der Palliativmedizin

Schmerzen sind ein zentrales Symptom in der palliativen Versorgung und der Therapie. Die Erfassung der Schmerzintensität erfolgt regulär objektiviert über Schmerzskaalen (Williamson

& Hoggart, 2005), wie z. B. der Numerischen Rating Skala für Schmerz (NRS), mit einer Spannweite von 0 (kein Schmerz) bis 10 (schwerster vorstellbarer Schmerz).

In einer Metaanalyse von 24 Studien mit insgesamt 9653 Patienten mit fortgeschrittenen, metastasierten und terminalen Stadien von onkologischen Erkrankungen zeigte sich eine Schmerzprävalenz von 66,4% (van den Beuken-van Everdingen u. a., 2016). Dabei konnten Informationen über die Schmerzintensität aus 15 Studien mit insgesamt 4670 Patienten ausgewertet werden und hier wiesen 51,9% der Patienten in diesen Krankheitsstadien eine moderate bis schwere Schmerzintensität ($NRS \geq 5$) auf.

Diese Daten verdeutlichen, dass palliative Patienten an schwer zu behandelnden Schmerzen leiden und dass optimale Therapiekonzepte für Schmerz notwendig sind. Grundsätzlich lässt sich die Schmerztherapie in der Palliativmedizin in eine kausale und symptomatische Behandlung unterscheiden (Schnell & Schulz, 2014, S. 68–69). Die symptomatische Therapie teilt sich wiederum in die pharmakologische und die nicht-pharmakologische Schmerztherapie auf. Dabei basiert die symptomatisch-pharmakologische Therapie auf der Anwendung von Analgetika. Das WHO Stufenschema ist ein Standardtherapieschema zur Schmerzbehandlung (World Health Organization, 1986), welches die symptomatisch-medikamentösen Behandlung nach einem dreistufigen Plan vorsieht. Analgetika werden hier abhängig von ihrer Potenz zur Behandlung von unterschiedlichen Schmerzintensitäten eingesetzt. Dabei kommen Nichtopioidanalgetika, Opioide mit unterschiedlicher Potenz sowie Koanalgetika zur Anwendung. Koanalgetika sind eine inhomogene Medikamentengruppe mit verschiedenen Indikationen und können zur Optimierung der Therapie eingesetzt werden. Laut WHO werden sie genutzt, um die Nebenwirkungen der analgetischen Therapie zu mindern, das Ausmaß der Schmerzfreiheit zu steigern und um psychische Beschwerden zu behandeln (World Health Organization, 1996, S. 32).

In einer Metaanalyse zur Wirksamkeit des WHO Stufenschemas in der Praxis ergab sich, dass bei den meisten der eingeschlossenen Studien eine angemessene Schmerzkontrolle bei mehr als 50% der Patienten erreicht werden konnte (Carlson, 2016). Von einer angemessenen Schmerzkontrolle wurde ausgegangen, wenn nach Behandlung keine oder niedrige Schmerzen von den Patienten berichtet wurden oder eine Reduktion von Schmerz $> 70\%$ erreicht wurde. Jedoch zeigte sich in der Studie auch eine große Spannweite von 20%-100% bezogen auf die therapeutische Wirksamkeit des WHO Stufenschemas bei krebsassoziierten Schmerzzuständen.

1.1.4 NMDA-Rezeptor

Eine kritische Struktur der afferenten Signaltransduktion von Schmerzreizen ist der N-methyl-D-aspartat (NMDA)-Rezeptor. Der NMDA-Rezeptor gehört neben α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionsäure (AMPA) und Kainat-Rezeptoren zur Familie der ionotropischen Glutamatrezeptoren (Sinner & Graf, 2008, S. 318). Der NMDA-Rezeptor ist kortikal, auf Rückenmarksebene und auch auf peripherer Ebene vorhanden, wobei die NMDA-Rezeptoren auf der Rückenmarksebene bei der Schmerztransduktion als zentral angesehen werden (Petrenko u. a., 2003). Der NMDA-Rezeptor besteht aus NR1, NR2 und NR3 Untereinheiten und ist spannungsabhängig (Petrenko u. a., 2003; Sinner & Graf, 2008, S. 318–320). Des Weiteren ist der NMDA-Rezeptor an einigen relevanten pathologischen Schmerzzuständen beteiligt, so z. B. am Phänomen der zentralen Sensitivierung (Latremoliere & Woolf, 2009), neuropathischen Schmerzen (Parsons, 2001) und der opioidinduzierten Hyperalgesie (Koppert, 2004).

1.1.5 Ketamin

1.1.5.1 Wirkung

Ketamin ist ein nicht-kompetitiver NMDA-Rezeptorantagonist mit einer von der Dosis abhängigen analgetischen und anästhetischen Wirkung (Domino u. a., 1965). Der zentrale analgetische Wirkmechanismus von Ketamin basiert auf der Hemmung nozizeptiver Signaltransduktion auf Rückenmarksebene über die Blockierung des NMDA-Rezeptors. Es wurde 1962 erstmals von Calvin Stevens synthetisiert und wird seit 1970 in der klinischen Praxis angewendet (Sinner & Graf, 2008). Ketamin ist seit 2015 auf der Liste für essenzielle Medikamente der WHO für Kinder und Erwachsene aufgeführt (World Health Organization, 2015, S. 32).

In der ersten pharmakologischen Untersuchung von Ketamin an 20 Versuchspersonen (Domino u. a., 1965) zeigten sich folgende grundlegende Charakteristika des Medikaments: Mit Ketamin lässt sich abhängig von Dosierung und Applikationsart eine Analgesie mit und ohne Bewusstsein erreichen. Im Allgemeinen bleiben bei der Anwendung von Ketamin viele der Schutzreflexe (Pharyngeal-, Laryngial- und Kornealreflex) erhalten. Dabei hat Ketamin eine sympathomimetische Wirkung. Neben gesteigerten Muskeleigenreflexen und Muskeltonus zeigt sich vor allem eine Zunahme des Blutdruckes und der Herzfrequenz. Der

Atemantrieb bleibt erhalten. Zu den psychischen Wirkaspekten gehören die zeitlich limitierte Veränderung von Stimmung, Emotionen und Körperbild wie auch das Hervorrufen von Traumzuständen und Halluzinationen. Für die beobachtete neue Form der Anästhesie wählten Domino u. a. (1965) den Begriff der „dissoziativen Anästhesie“.

1.1.5.2 Indikationen und Anwendungsgebiete

Ketamin ist ein Analgetikum, das vor allem in der Notfallmedizin, bei der Einleitung und Aufrechterhaltung von Narkosen, sowie zur Ergänzung der Regionalanästhesie und zur Analgesie bei kurzen, schmerzhaften Interventionen genutzt wird (Kretz & Schäffer, 2008, Kapitel 1.9). Auch findet es Anwendung als Mittel zur Unterbrechung eines Status asthmaticus. Des Weiteren wird es als Reservemedikament bei therapierefraktären Schmerzen genutzt (Hocking & Cousins, 2003).

1.1.5.3 Pharmakodynamik

Ketamin (2-(2-Chlorophenyl)-2-(methylamino)cyclohexanon) ist ein wasserlösliches Arylcyclohexylamin und ein Abkömmling von Phencyclidin (Domino u. a., 1965). Es bindet an die Phencyclidin-Bindungsstelle des geöffneten NMDA-Rezeptors (Sinner & Graf, 2008, S. 319). Ketamin liegt als Enantiomer in spiegelbildlicher Konfiguration als S-Ketamin und R-Ketamin vor. Es wird als Ketamin-Razemat in einem 1:1 Verhältnis von S-Ketamin und R-Ketamin und als reines S-Ketamin in der klinischen Praxis angewendet. Das S-Ketamin, auch Esketamin genannt, weist eine ungefähr doppelt so große Affinität zum NMDA-Rezeptor wie R-Ketamin auf (Zeilhofer u. a., 1992). Des Weiteren besitzt S-Ketamin eine ungefähr doppelt so hohe analgetische Potenz wie das Ketamin-Razemat und eine drei- bis vierfache Potenz wie R-Ketamin (White u. a., 1980). Ketamin interagiert mit folgenden weiteren Rezeptortypen und Ionenkanälen: Opioidrezeptoren, beide Acetylcholinerezeptortypen (muskarinisch, nikotinisch), GABA-Rezeptoren, so wie Natrium- und Calciumkanälen (Sinner & Graf, 2008, S. 318–322).

1.1.5.4 Pharmakokinetik

Ketamin kann über verschiedene Wege appliziert werden, wobei sich diese in der Bioverfügbarkeit unterscheiden. Die Bioverfügbarkeit beträgt bei intramuskulärer Gabe 93%, oral 17% (Clements u. a., 1982), nasal 45%, sublingual 24-40% und rektal 30% (Peltoniemi u. a., 2016). Ketamin ist lipophil mit einer Plasmaeiweißbindung von ca. 30% (Dayton u. a.,

1983). Das Verteilungsvolumen im *Steady-State* nach intravenöser (i. v.) Applikation entspricht bei Erwachsenen ca. 2,3l/kg Körpergewicht, mit einer *Clearance* von 12,6ml/min pro kg Körpergewicht und einer Plasmahalbwertszeit von ca. 2,5 Stunden (Grant u.a., 1983). Die Biotransformation erfolgt in der Leber hauptsächlich über das Cytochrom P450 3A4 Enzym (Hijazi, 2002). Ausgeschieden werden die Stoffwechselprodukte über Galle und Urin (Mion & Villevieille, 2013).

1.1.5.5 Dosierung

Laut Sinner & Graf (2008, S. 317) werden folgende i. v. Dosierungen von Ketamin-Razemat und S-Ketamin bezogen auf eine Analgesie in der klinischen Praxis genutzt. Für eine Analgesie werden vom Ketamin-Razemat 0,25–0,5 mg/kg Körpergewicht und von S-Ketamin 0,125–0,25 mg/kg Körpergewicht appliziert.

1.1.5.6 Nebenwirkungen

Ketamin besitzt ein psychotomimetisches (einer Psychose ähnelnd) Nebenwirkungsprofil, wobei eine kognitive Disorganisation und eine Veränderung der Wahrnehmung als zentral erscheinen (Mason u. a., 2008). Neben Halluzinationen kann es zu einer Veränderung der Körperwahrnehmung kommen. Typisch erscheint die Dissoziation von Psyche und Körper (Domino u. a., 1965; White u. a., 1980). Einige Patienten erleben diesen Zustand als beängstigend. Das negative Erleben scheint mit der Schwierigkeit verbunden zu sein, die Realität von der Ketaminwirkung zu unterscheiden (White u. a., 1980). Um die möglichen auftretenden Ängste zu dämpfen, wird Ketamin auch in Kombination mit Benzodiazepinen gegeben. Aufgrund der halluzinogenen Wirkung von Ketamin wird es als Freizeitdroge missbraucht und kann als weitere Nebenwirkung zu Abhängigkeit führen (Sassano-Higgins u. a., 2016). Eine regelmäßige, missbräuchliche Einnahme über Jahre ist mit Entzündung der ableitenden Harnwege, hepatobiliären und gastrointestinalen Komplikationen wie auch Neurodegeneration assoziiert (Hong u. a., 2018).

1.1.5.7 Rolle von Ketamin als Analgetikum in der Palliativmedizin

Bei der Behandlung von palliativen Patienten zeigen sich Hinweise für den Nutzen von Ketamin bei therapierefraktären krebsassoziierten Schmerzzuständen (Clark & Kalan, 1995; Jackson u. a., 2001; Oshima u. a., 1990). So ergab sich in einer randomisierten, doppelverblindeten, Placebo-kontrollierten Studie an zehn onkologischen Patienten mit

therapierefraktären Schmerzen, dass Ketamin in einer analgetischen Dosierung zzgl. zu Opioiden die Schmerzintensität bei fast allen Patienten signifikant senkte (Mercadante u. a., 2000). In einer prospektiven Studie an 12 Patienten mit terapierefraktären krebssassoziierten Schmerzen ergab sich auch eine gute, langanhaltende Schmerzkontrolle mit Ketamin in einer analgetischen Dosierung (Lossignol u. a., 2005).

In ihren Übersichtsarbeiten zu Ketamin als Koanalgetikum zu Opioiden bei krebssassoziierten Schmerzzuständen konnten die Autoren Bell u. a. (2003, 2012, 2017), trotz teilweise positiver Hinweise keine abschließende Beurteilung über den Nutzen von Ketamin in diesem Therapierahmen treffen. Sie forderten weitere randomisierte und Placebo-kontrollierte Studien.

Bei den Übersichtsarbeiten verschiedener weiterer Autorengruppen Hocking & Cousins (2003), Niesters u. a. (2014) und Zgaia u. a. (2015) bzgl. des Nutzens von Ketamin bei terapierefraktären Schmerzen kamen diese auch einheitlich zum Schluss, dass die aktuelle Datenlage zur abschließenden Bewertung nicht ausreicht. Sie wiesen jedoch darauf hin, dass Ketamin insbesondere bei neuropathischen Schmerzen und terapierefraktären Schmerzen eine sinnvolle Behandlungsoption darstellen kann. Ketamin wird als Koanalgetikum bei terapierefraktären Schmerzen und vor allem bei neuropathischen Schmerzen in der Palliativmedizin angewendet (Bausewein & Albrecht, 2010, S. 623–624).

1.2 Psychische Belastung

1.2.1 Psychische Belastungen palliativer Patienten

Im Rahmen des *Total Pain* Konzeptes ist das psychische Leiden ein weiterer wichtiger Teil der mehrdimensionalen Belastung, unter der palliative Patienten leiden. Dabei können eine lebensbedrohende Diagnose und die damit zusammenhängenden Therapien zu akuten und anhaltenden Stressreaktionen wie auch zu Traumatisierungen führen (Gurevich u. a., 2002). Mögliche Störungen bei Patienten mit lebensbedrohenden Diagnosen sind akute Belastungsreaktionen (Rodin u. a., 2018) und Anpassungsstörungen (Hund u. a., 2016). Des Weiteren sind Depressionen und Ängste, welche eine gegenseitige Komorbidität aufweisen, belastende Störungsbilder bei Menschen in einer palliativen Situation (Wilson u. a., 2007). Hier zeigt sich zusätzlich, dass palliative Patienten, die unter Ängsten, einer depressiven Stimmung oder unter beidem litten, im Vergleich zu palliativen Patienten ohne diese

Störungen eine höhere Symptomlast aufweisen (Delgado-Guay u. a., 2009). Des Weiteren zeigt sich ein positiver Zusammenhang zwischen Depression und Schmerz (Spiegel u. a., 1994). Auch scheinen Ängste und Depressionen unter anderem mit einem niedrigeren *Performance*-Status assoziiert zu sein (Wilson u. a., 2007). Ängste und Depressionen gehen zusätzlich mit einer verminderten Lebensqualität einher (Bužgová u. a., 2015). Des Weiteren gibt es Hinweise, dass diese Störungen bei Krebspatienten mit einer verkürzten Überlebenszeit in Zusammenhang stehen (Chan u. a., 2015). Auch zeigt das Kollektiv von Menschen mit lebensbedrohenden Erkrankungen häufiger eine Todessehnsucht (Breitbart u. a., 2000) und eine höhere Suizidrate (Massie u. a., 1994), wobei Depressionen und Hoffnungslosigkeit Risikofaktoren dafür darstellen.

Hoffnungslosigkeit ist ein Kernaspekt von Demoralisierung, ein weiteres Konzept, mit dem die psychische Leidenssituation palliativer Patienten beschrieben wird. Demoralisierung ist ein Symptomkomplex, der aus Hoffnungslosigkeit, existenzieller Verzweiflung, Sinnverlust, Pessimismus, Hilflosigkeit und sozialer Isolation, sowie dem steigenden Wunsch zu sterben, besteht (Kissane u. a., 2001). Die Demoralisierung kann als Reaktion auf die begrenzte Prognose verstanden werden. Bei Demoralisierung lassen sich positive Zusammenhänge zu Symptomlast, Ängsten, Depression, Todessehnsucht und niedrigem Wohlbefinden nachweisen (Robinson u. a., 2015)

1.2.1.1 Epidemiologie psychischer Belastung bei palliativen Patienten

In einer Metaanalyse von Daten aus 24 Studien mit insgesamt 4007 Patienten ergab sich eine allgemeine Prävalenz von den Störungen des Gefühlslebens (*mood disorders*) von 29% bei einem palliativen Patientenkollektiv (Mitchell u. a., 2011). Aufgeschlüsselt für das jeweilige Störungsbild zeigten sich folgende weitere Prävalenzen: 15,4% für Anpassungsstörung, 9,6% für *minor* Depression, 14,3% für *major* Depression und 9,8% Angststörungen.

In der Übersichtsarbeit zu Demoralisierung von Robinson u. a. (2015) ergab sich bei der Analyse von zehn Studien mit einer Gesamtzahl von 2295 Patienten, die unter einer lebensbedrohenden Erkrankung litten, eine Prävalenz von klinisch relevanter Demoralisierung von 13-18%.

Diese Daten zeigen, dass ein beträchtlicher Teil palliativer Patienten unter psychischen Störungen wie Depressionen und Ängsten sowie unter Demoralisierung leiden. Diese Patienten benötigen eine Unterstützung mittels effektiver Therapiekonzepte.

1.2.1.2 Therapieoptionen für Depressionen und Ängste palliativer Patienten

Bei den Therapien für psychische Störungen wie Depressionen und Ängste bei palliativen Patienten können nicht-medikamentöse und medikamentöse Therapien unterschieden werden. In seiner Übersichtsarbeit zur Wirksamkeit von Therapien zur Behandlung psychiatrischer Zustände bei onkologischen Patienten im Endstadium kommt Johnson (2018) zu folgenden Ergebnissen: Bei der nicht-medikamentösen Therapie von psychischer Belastung durch Ängste und Depressionen sind psychotherapeutische Interventionen wie Psychoedukation und Verhaltenstherapie wirksam. Als medikamentöse Therapie bei Ängsten und Anpassungsstörungen finden vor allem Benzodiazepine Anwendung. Nachteilig ist bei Benzodiazepinen ein umfangreiches Nebenwirkungsprofil: Unter anderem sind Sedierung, Verwirrung, Koordinationsstörungen und paradoxe Wirkung bei älteren Personen bekannt. Bei der medikamentösen Therapie von Depressionen sind Antidepressiva zentral. Dabei werden primär selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer angewendet.

Ergebnisse einer Studie mit insgesamt 4041 Patienten weisen auf Besonderheiten und Schwierigkeiten der medikamentösen Behandlung von Depressionen mit Antidepressiva hin (Gaynes u. a., 2009). In dieser Studie zeigte sich, dass nur bei einem Drittel der Patienten mit einer Erstbehandlung mit dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Citalopram eine Remission erreicht werden konnte, die sich nach ca. 47 Tagen einstellte. Bei denjenigen Patienten, bei denen mit der Erstbehandlung keine Remission erreicht werden konnte, erfolgte in bis zu drei zusätzlichen Behandlungsschritten eine Modifikation der Therapie. Die Therapiemodifikation beinhaltete die Veränderung der Medikation mit und ohne zusätzlicher Verhaltenstherapie. Von dieser Behandlungsstrategie profitierte ein weiteres Drittel des Patientenkollektives. Bei dem verbleibenden Drittel der Patienten zeigte sich eine Therapieresistenz der depressiven Symptome unter den aktuellen Therapieoptionen mit Antidepressiva.

Diese Ergebnisse bedeuten für palliative Patienten eine relevante Einschränkung der Therapieoptionen für Depressionen. Zeit ist der kritische Faktor bei der Behandlung palliativer Patienten, denn psychotherapeutische Interventionen wie auch die Therapie mit Antidepressiva benötigen Zeit, um eine Wirkung zu entfalten. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass Antidepressiva überhaupt keinen Nutzen bringen. Hier werden dringend schnell einsetzende und wirksame Therapieoptionen benötigt. Es zeigen sich Hinweise, dass

das Analgetikum Ketamin eine schnell wirksame Behandlungsmöglichkeit bei therapieresistenten Depressionen und Angststörungen darstellt (Costi u. a., 2015).

1.2.2 Ketamin bei Depressionen und Ängsten

Im Rahmen einer analgetischen Dosierung, die nicht als Bolus, sondern kontinuierlich über 40 Minuten infundiert wird (0,50 mg/kg über 40 min als i. v. Infusion), besitzt Ketamin-Razemat eine zeitnah einsetzende antidepressive (Berman u. a., 2000) und anxiolytische (Glue u. a., 2017) Wirkung. Des Weiteren zeigt sich eine positive Wirkung von Ketamin-Razemat auf implizite und explizite suizidale Gedanken (Price u. a., 2009). Auch für das Esketamin gibt es vereinzelte Hinweise für eine antidepressive Wirkung (Järventausta u. a., 2015; Paul u. a., 2009; Singh u. a., 2016) und für eine anxiolytische Wirkung (White u. a., 1980).

Die Wirkung von Ketamin-Razemat setzt innerhalb von wenigen Stunden ein mit einer maximalen Wirkung nach 24 h und einer Wirkdauer von einer Woche (Zarate u. a., 2006). Die Wirkung kann durch eine wiederholte Gabe verlängert werden (Glue u. a., 2018; Zheng u. a., 2018). Auch die Reduktion von suizidalen Gedanken kann über eine wiederholte Gabe verlängert werden, wobei die primäre Wirkung auf Depression als Mediator zur Minderung suizidaler Gedanken erscheint (Price u. a., 2009).

Im Rahmen der Metaanalyse von McGirr u. a. (2015) von sieben randomisierten, doppelverblindeten, Placebo-kontrollierten Studien ($n = 183$) bestätigten die Autoren die antidepressive Wirkung von Ketamin-Razemat. Dabei zeigte sich, dass die Effektstärke bezogen auf das Ansprechen (Reduktion der Depressionswerte um $\geq 50\%$) auf Ketamin-Razemat am ersten Tag nach Applikation maximal ist und mit der Zeit abnimmt. Die Effektstärke *Odds-Ratio* (OR) für das Ansprechen betrug nach 24 h: $OR = 9,10$; nach drei Tagen: $OR = 6,77$ und nach sieben Tagen: $OR = 4,87$, was zu allen drei Messzeitpunkten einer großen, klinisch relevanten Effektstärke entsprach.

Die Behandlung von Depressionen mit Ketamin-Razemat ist nebenwirkungsarm mit einem akzeptablen Risiko/Nutzen Verhältnis (Wan u. a., 2015). Als klinische Prädiktorvariablen für ein antidepressives Ansprechen auf Ketamin-Razemat werden folgende berichtet: Ein höherer *Body-Mass-Index* (BMI), die Anamnese von Alkoholmissbrauch bei Verwandten ersten Grades und keine bisherigen Suizidversuche (Niciu u. a., 2014). Weitere relevante klinische Prädiktorvariablen sind ein schnelles Ansprechen auf die erste Ketaminapplikation, die Diagnose Angst und depressive Störung als gemischte Störung und eine verringerte

Aufmerksamkeit (Del Sant u. a., 2017). Auch steht ein intensiveres dissoziatives Erleben während der Infusion mit einer im Anschluss stärkeren Reduktion von Depression im Zusammenhang (Luckenbaugh u. a., 2014). Bezogen auf die Minderung von suizidalen Gedanken werden folgende klinischen Prädiktorvariablen genannt: vorherige stationäre Psychiatricaufenthalte, Vorgeschichte von sexuellem Missbrauch, Familienangehörige mit Alkoholmissbrauch (Yarrington u. a., 2017).

1.2.2.1 Angenommener Wirkmechanismus von Ketamin bei Depressionen

In ihren Übersichtsarbeiten beschreiben die Autorengruppen Duman u. a. (2012) und Naughton u. a. (2014) die Mechanismen der antidepressiven Wirkung von Ketamin auf zellulärer Ebene. Als Ursache für Depressionen wird die neurotoxische Wirkung von Stress auf den präfrontalen Cortex und den Hippocampus angeführt. Stress führt dabei zu negativen Veränderungen von Neuronen im Sinne einer Atrophie und einer Reduktion der Anzahl und Länge von Dendriten und Dornen. Relevant für die antidepressive Wirkung von Esketamin sind die sich auf der postsynaptischen Seite befindenden NMDA- und AMPA-Rezeptoren. Ketamin blockiert den postsynaptischen NMDA-Rezeptor. Das präsynaptisch freigesetzte Glutamat aktiviert nun verstärkt den AMPA-Rezeptor. Diese vermehrte Aktivierung des AMPA-Rezeptors führt durch eine intrazelluläre Enzymkaskade zu einer Zunahme der Dornen an den Dendriten, was als Ursache für den antidepressiven Effekt gesehen wird. Die zentralen Enzyme dieser Kaskade sind der Wachstumsfaktor *brain derived neurotrophic factor* (BDNF) und das Enzym *mechanistic target of Rapamycin* (mTor) (Björkholm & Monteggia, 2016; Pilar-Cuellar u. a., 2014; Takei & Nawa, 2014).

1.2.2.2 Ketamin bei Depressionen im palliativen Setting

Im Rahmen einer retrospektiven Studie mit Daten von 31 Hospiz Patienten wurde der Einfluss von Ketamin-Razemat auf Depressionen untersucht. Die Patienten erhielten Ketamin-Razemat in einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht, wobei die meisten Patienten eine einmalige orale Gabe erhielten. Der Beobachtungszeitraum belief sich auf 21 Tage nach Ketamingabe. Dabei zeigte sich selbst bei der geringen oralen Bioverfügbarkeit ein signifikanter positiver Effekt von Ketamin auf Depression im Rahmen der ersten Woche (Iglewicz u. a., 2015).

1.3 Problemstellung und Ziel der Arbeit

Palliative Patienten befinden sich in einem Spannungsfeld von starken Belastungen, das mit dem Begriff *Total Pain* beschrieben werden kann. Bei *Total Pain* ergibt sich Leid auf physischer, psychischer, sozialer und spiritueller Ebene. Um ganzheitlich dieser Leidenssituation gerecht zu werden, sollte jede dieser Ebenen in der Therapie Beachtung finden. Besonders bei der Berücksichtigung der physischen und psychischen Ebene des Leidens ergibt sich ein Optimierungsbedarf der Therapie. Studienergebnisse deuten auf einen Nutzen von Ketamin in der Schmerztherapie hin, sowie auch in der Behandlung von psychischer Belastung durch Ängste und Depressionen. Die vorliegende Arbeit fokussiert auf den Einfluss von Esketamin auf die psychische Belastung im Sinne von Ängsten und Depressionen. Im Rahmen einer retrospektiven Analyse von in der klinischen Routine erhobenen Patientendaten soll untersucht werden, ob die Behandlung von therapieresistenten Schmerzen mit Esketamin (0,25mg/kg Körpergewicht i. v. Infusion über 45 Minuten) zu einer Minderung der psychischen Belastung durch Angst und Depression palliativer Patienten führt. Es soll also untersucht werden, ob sich Angst und Depression nach einer Gabe von Esketamin im Vergleich zu davor reduzieren lassen. Esketamin wird auf der Palliativstation des Interdisziplinären Zentrums für Palliativmedizin (IZP) am Universitätsklinikum Düsseldorf anstelle des Razemats zur Schmerztherapie verwendet, weil es eine höhere analgetische Potenz und ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweist. Zusätzlich soll im Rahmen dieser Analyse der mögliche Einfluss folgender Störvariablen kontrolliert werden: Schmerz, Pflegebedürftigkeit, Ausmaß der psycho(onko)logischen Betreuung, Dauer der spezialisierten, stationären, palliativmedizinischen Komplexbehandlung, sowie die Einnahme von Opioiden, Antidepressiva und Benzodiazepinen. Des Weiteren soll analysiert werden ob eine analgetische Esketaminbehandlung zu einer über die Applikation hinaus anhaltenden Schmerzreduktion führt und ob sich Hinweise für eine bis zum nächsten Tag anhaltende psychotomimetische Nebenwirkung von Esketamin feststellen lassen.

2. Materialien und Methoden

2.1 Ethikvotum und Studienregistrierung

Der Ethikantrag zu dieser Studie mit der Studiennummer 6021R und der Registrierungs-ID 2017064323 wurde am 12.06.2017 gestellt und erhielt am 25.07.2017 ein positives Ethikvotum. Es erfolgte eine Studienregistrierung beim Deutschen Register klinischer Studien (DRKS00013208) am 27.10.2017. Ein Amendement zum Einschluss einer Kontrollgruppe und weiterer Variablen (Symptomlast, Pflegebedürftigkeit, Ausmaß der psycho(onko)-logischen Betreuung in Minuten während des Stationsaufenthaltes) wurde am 07.02.2018 gestellt und erhielt am 20.02.2018 ein positives Ethikvotum. Am 07.03.2018 erfolgte eine dementsprechende Änderung der Studienregistrierung beim Deutschen Register klinischer Studien.

2.2 Orientierende *a-priori* Berechnung der benötigten Stichprobengröße

Um abzuschätzen, wie viele Patienten in die retrospektive Analyse eingeschlossen werden sollten, um einen Effekt von Esketamin auf das psychische Befinden zu erfassen, wurde eine orientierende *a-priori* Berechnung der Stichprobengröße vorgenommen. Die *a-priori* Berechnungen basierten auf den in der Metaanalyse von McGirr u. a. (2015) berichteten Effektstärken *OR*. Die Effektstärken beziehen sich auf das antidepressive Ansprechen für einen Tag (*OR* = 9,1), drei Tage (*OR* = 6,77) und sieben Tage (*OR* = 4,87) nach der Gabe von Ketamin-Razemat. Die *OR* wurden in die Effektstärken Cohens *d* und Cohens *f* mittels der Internetplattform *Psychometrica* umgerechnet (Lenhard & Lenhard, 2016). Die Effektstärken *d* und *f* wurden genutzt, um die benötigte Stichprobengröße mittels des Programms G*Power (Faul u. a., 2009; Faul u. a., 2007) zu berechnen. Es wurde der Stichprobenumfang für zwei Analysen ermittelt: Zum einen für einen t-Test für abhängige Stichproben und zum anderen für eine *two-way mixed* ANOVA (univariate Varianzanalyse). Der t-Test für abhängige Stichproben betrachtete die Veränderungen der Werte für Depression nur bei den Patienten, die einer analgetischen Behandlung mit Esketamin bedurften. Dabei stellt der Messzeitpunkt vor und nach der Esketamingabe die unabhängige Variable dar. Die Werte für Depression stellen die abhängige Variable dar. Die *two-way mixed* ANOVA verglich die Veränderungen zwischen der Esketamingruppe und der Kontrollgruppe. Dem entsprechend waren die

Prädiktorvariablen Gruppenzugehörigkeit (Esketamingruppe vs. Kontrollgruppe; *between-subjects factor*) und Messzeitpunkt (erster Messzeitpunkt vs. zweiter Messzeitpunkt; *within-subjects factor*). Der interessierende Effekt auf die Zielvariable Depression ergab sich aus der Interaktion der Faktoren Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkt. Bei der Berechnung der *two-way mixed* ANOVA mit G*Power wurde als Maß für die Korrelation zwischen den wiederholten Messungen $r = 0,50$ genutzt und die Annahme von Sphärizität als gegeben betrachtet. Für beide Analysen wurden folgende Werte für das Alpha-Niveau und für die Power angenommen $\alpha = 0,05$; $\beta - 1 = 0,80$. Die benötigten Stichprobengrößen sind Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Benötigte gesamte Stichprobengröße zur Feststellung eines signifikanten antidepressiven Effektes, abhängig von Messzeitpunkt nach Esketamingabe und Analyseverfahren.

Statistisches Analyseverfahren	Stichprobengröße abhängig vom Messzeitpunkt nach Ketamingabe		
	1 Tag	3 Tage	7 Tage
t-Test für abhängige Stichproben, bei einseitiger Signifikanztestung	$n = 6$	$n = 8$	$n = 10$
ANOVA mit Messwiederholung, Interaktion: Gruppe x Messzeitpunkt	$n = 8$ ($n = 4$ pro Gruppe)	$n = 10$ ($n = 5$ pro Gruppe)	$n = 14$ ($n = 7$ pro Gruppe)

2.3 Daten

Die in dieser Analyse genutzten Daten sind Routinedaten der Palliativstation des IZP am Universitätsklinikum Düsseldorf. Es wurden nur retrospektive Daten aus dem Zeitraum vom 01.04.2016 bis zum 31.03.2017 in die Analyse eingeschlossen.

2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Analyse der Wirkung einer Schmerztherapie mit Esketamin auf das psychische Befinden wurden alle Patienten eingeschlossen, die in den Analysezeitraum fielen, das 18. Lebensjahr erreicht haben und einer analgetischen Komedikation mit Esketamin bedurften. Des Weiteren mussten bei den Patienten zum Einschluss in die Studie die benötigten demographischen, medizinischen und psychometrischen Daten vor und nach der Esketamingabe vorliegen. Für die Kontrollgruppe wurden die Patienten berücksichtigt, die das 18. Lebensjahr erreicht haben und für die die benötigten demographischen, medizinischen und psychometrischen Daten zu zwei Messzeitpunkten nach der Aufnahme auf die

Palliativstation vorlagen. Aus dieser Gruppe wurden für die Kontrollgruppe die Patienten ausgewählt, bei denen die benötigten Daten zu zwei Messzeitpunkten ab dem zweiten Aufenthaltstag vorlagen. Die Esketamingruppe und die Kontrollgruppe erhielten beide die palliative Komplexbehandlung des IZP. Da die Esketamingruppe unter therapieresistenten Schmerzen litt, bekam diese eine analgetische Therapie mittels Esketamin.

2.3.2 Eingeschlossene demographische und medizinische Daten

Folgende für die Studie relevanten demographischen und medizinischen Daten wurden in die Analyse eingeschlossen:

- Geschlecht
- Alter
- Eingenommene Medikation
 - Esketamin
 - Benzodiazepine
 - Opioide
 - Antidepressiva
- Diagnose
- Zeitliches Ausmaß der psycho(onko)logischen Betreuung
- Entlassart
 - nach Hause entlassen
 - in ein Hospiz entlassen
 - in eine andere Klinik verlegt
 - auf der Station verstorben
- Anzahl der Behandlungstage im IZP

2.3.2.1 Verwendete psychometrische Daten

Es wurden die Daten der drei folgenden psychometrischen Messinstrumente in der statistischen Analyse verwendet.

Das State-Trait-Angst-Depressions-Inventar (STADI; Laux u. a., 2013): Das STADI ist ein, validierter Selbstbeurteilungsbogen zur Erfassung von Depression und Angst, dessen Konstruktion auf einer repräsentativen deutschen Stichprobe mit $n = 3150$ Teilnehmern basiert (Laux u. a., 2013; Renner u. a., 2018). Bis jetzt existiert das STADI nur als deutschsprachige Version, wobei eine englischsprachige Version in der Entwicklung ist (Renner u. a., 2018). Das STADI durchlief einen komplexen Validierungsprozess einschließlich einer konfirmatorischen Faktorenanalyse und Vergleichen mit gängigen psychometrischen Messinstrumenten. Dieser Prozeß zeigte, dass das STADI eine Konstruktvalidität besitzt und ergab positive Hinweise zu konvergenter, diskriminanter Validität. (Laux u. a., 2013; Renner u. a., 2018). Das STADI wird in Deutschland zur Erfassung des psychischen Befindens unter anderem in der Palliativmedizin eingesetzt (Mai u. a., 2018). Das Messinstrument unterscheidet zwischen Depression und Angst als aktuellen Zustand (State) und Persönlichkeitseigenschaft (Trait). Jeder Teil (State und Trait) hat jeweils 20 *Items*. Dieses Testverfahren ermöglicht unter anderem die Berechnung eines Globalwertes „psychische Belastung“ und einzelner Werte für Depression und Angst. Für die einzelnen STADI-Skalen liegen nach Alter und Geschlecht normierte Vergleichsstichproben vor. Mit Hilfe dieser Normtabellen kann den einzelnen Rohwerten ein auf die Norm bezogener T-Wert zugeordnet werden. Dabei entspricht ein T-Wert zwischen 40 und 60 einem durchschnittlichen Wert. Ein T-Wert > 60 ist überdurchschnittlich und wird als pathologisch eingestuft. Der State-Teil dieses Messinstrumentes wird im Rahmen des Aufenthaltes bei der Aufnahme auf die Palliativstation und in regelmäßigen Abständen von ein bis fünf Tagen erhoben.

Symptomgraduierung (Schulz u. a., 2015): Die Symptomgraduierung ist ein auf der Palliativstation des IZP verwendetes Messinstrument mit 12 *Items*, welches die Symptomlast der Patienten erfasst. Folgende zehn Symptome werden auf einem fünf-stufigen *Item* vom Likert-Typ (Spanne: 0 – 4) bewertet: Vigilanz, Verwirrtheit, Unruhe/Angst, Schwitzen, Schwäche, Übelkeit, Erbrechen, Dyspnoe, Husten und Juckreiz. Des Weiteren werden Schmerzempfinden auf einer elf-stufigen Skala (NRS, Spanne: 0 – 10) und Obstipation mit zwei Stufen (0 oder 1) erfasst. Es ergibt sich ein Gesamtwert für die Symptomlast mit einer Spanne von 0 – 51. Höhere Werte stehen für eine stärkere Belastung. Dieses Messinstrument

wird auf der Palliativstation dreimal täglich im Abstand von acht Stunden erhoben. Es besteht also eine erste Tageserhebung, die den Zeitraum von 0:00 Uhr bis 8:00 Uhr beschreibt. Dann folgt die zweite Tageserhebung mit der Einschätzung des Zeitraums von 8:00 Uhr bis 16:00 Uhr und anschließend erfolgt die dritte Tageserhebung, wo der Zeitraum des Abends und der Nacht von 16:00 Uhr bis 24:00 Uhr bewertet wird. Eine Evaluation des Instrumentes ergab eine gute Konstruktvalidität bei Schwächen der Reliabilität, weshalb die Autoren Fetz u. a. (2018) von der Nutzung des Summenscores abraten und empfehlen, die Symptomlast eher auf Ebene von einzelnen *Items* zu erfassen.

Aktivitäten und existenzielle Erfahrungen des Lebens (AEDL; Krohwinkel, 2008): Die AEDL sind ein Messinstrument das auf dem Konzept der fördernden Prozesspflege von Monika Krohwinkel basiert. Es erfasst Kernaspekte der menschlichen Existenz, die in der Pflege berücksichtigt werden. Folgende neun Aspekte werden auf einem fünf-stufigen *Item* vom Likert-Typ (Spanne: 0 – 4) bewertet: Ruhen/Schlafen, Bewegen, Waschen/Kleiden, Essen/Trinken, Ausscheiden, Kommunizieren, sich Beschäftigen/Sinnfindung, sichere Umgebung und sozialer Bereich. Es ergibt sich ein Gesamtwert, bei welchem höhere Werte eine stärkere Einschränkung und somit höhere Pflegebedürftigkeit bzw. Unterstützungsbedürftigkeit repräsentieren (Spanne: 0 – 36). Dieses Messinstrument wird auf der Palliativstation einmal täglich angewendet.

2.3.2.2 Primäre Zielvariable, Störvariablen und sekundäre Zielvariablen

2.3.2.2.1 Primäre Zielvariablen

STADI: In die Analysen gingen die T-Werte der STADI-Skalen Angst, Depression und Global zu den einzelnen Messzeitpunkten als primäre Zielvariablen ein.

2.3.2.2.2 Potenzielle Störvariablen der primären Zielvariablen

Schmerz: Da Schmerz einen positiven Zusammenhang zu Depression aufweist (Spiegel u. a., 1994), wurde das *Item* Schmerz der Symptomgraduierung als Störvariable in den Analysen berücksichtigt. Es gingen die Ausprägungen des NRS der ersten und zweiten Tageserhebung bei den berücksichtigten Messzeitpunkten in die Analysen ein.

AEDL: Da Einschränkungen im physischen und sozialen Funktionsstatus sowie Limitierungen in der Rollenfunktion einen signifikanten Zusammenhang zu Ängsten und

Depressionen aufweist (Bužgová u. a., 2015), wurden die AEDL als Störvariable berücksichtigt.

Ausmaß der psycho(onko)logischen Betreuung: Die Patienten auf der Palliativstation bekamen psychologische und psychoonkologische Unterstützung in Form von psycho(onko)logischen Gesprächen, Kunsttherapie und tiergestützter Therapie. Das zeitliche Ausmaß dieser Therapien in Minuten aufsummiert und wurde auf die Tage des Aufenthaltes bezogen. Somit gibt das Ausmaß der psycho(onko)logischen Betreuung darüber Auskunft, wie viele Betreuungsminuten die einzelnen Patienten bis zu einem Messzeitpunkt insgesamt erhielten. Psycho(onko)logische Betreuung wurde als Störvariable in die Analysen einbezogen, da psychologische und psychotherapeutische Interventionen Ängst und Depressionen reduzieren können (Johnson, 2018). Des Weiteren ist eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen zeitlichem Ausmaß psychotherapeutischer Interventionen und Besserung des psychischen Befindens bekannt (Howard u. a., 1986).

Dauer der spezialisierten, stationären, palliativmedizinischen Komplexbehandlung (Pal-Komplex): Als Maß für den Umfang der spezialisierten, stationären, palliativmedizinischen Komplexbehandlung wurden die Behandlungstage aufsummiert. Somit ist der Wert ein Maß der spezialisierten, palliativmedizinischen Komplexbehandlung, welche die Patienten auf der Palliativstation bis zu einem Messzeitpunkt erhielten. Die Dauer der spezialisierten, stationären, palliativmedizinischen Komplexbehandlung wurde als Störvariable betrachtet, da angenommen wurde, dass die synergistische Unterstützung aller beteiligten Professionen einschließlich Ärzten, Psychologen und Seelsorgern Ängste und Depressionen reduzieren kann.

Medikation: Es wurde erfasst, ob die Patienten Esketamin, Antidepressiva, Benzodiazepine oder Opioide an einem Tag eingenommen hatten. Es wurden keine Nicht-Opioid-Analgetika berücksichtigt, da sie im Vergleich zu der angegebenen Medikation keinen starken Einfluß auf Stimmung und Emotion ausüben. Es wurde jegliche Einnahme der Medikamente berücksichtigt, unabhängig von der Uhrzeit und ob es Bedarfsmedikation oder die Regelmedikation war. Somit gibt der Wert darüber Auskunft, ob eine Medikation an dem Tag eingenommen wurde. Da die Einnahme von Antidepressiva, Benzodiazepinen und Opioiden einen unmittelbaren Einfluß auf die Stimmung haben kann, wurde die Einnahme dieser Medikamente als mögliche Störvariable betrachtet.

Tage mit Antidepressivaeinnahme: Bei den Patienten, die während des Aufenthaltes Antidepressiva einnahmen, wurden die Anzahl der Tage unter Antidepressivatherapie aufsummiert. Somit ist der Wert ein Maß für die Dauer der Therapie mit Antidepressiva auf der Palliativstation bis zu einem Messzeitpunkt. Die Dauer der Therapie mit Antidepressiva wurde als Störvariable berücksichtigt, da die antidepressive Wirkung abhängig von der Länge der Einnahme ist.

2.3.2.2.3 Sekundäre Zielvariablen

Schmerz: Da untersucht werden sollte, ob Esketamin eine analgetische Wirkung aufweist, die über die unmittelbare Applikation hinausreicht, wurde Schmerz als sekundäre Zielvariable in die Analysen einbezogen. Dieses *Item* stammt aus dem Messinstrument Symptomgraduierung und entspricht der NRS für Schmerz und wird als sensitiv, reliabel und valide bewertet (Williamson & Hoggart, 2005). Es wurden die Werte der ersten und zweiten Tageserhebung bei den einbezogenen Messzeitpunkten für die statistischen Analysen berücksichtigt.

Unruhe/Angst: Es gingen die Werte des *Items* Unruhe/Angst der ersten und zweiten Tageserhebung zu den einzelnen Messzeitpunkten als sekundäre Zielvariablen in die Untersuchung ein, da untersucht werden sollte, ob ein länger anhaltender psychotomimetischer Effekt von Esketamin festzustellen ist. Bei der Skala zur Erfassung von Unruhe/Angst bedeutet 0 (keine Beeinträchtigung), 1 (gelegentlich, Patient kann Grund nennen), 2 (häufiger auftretend, Zuwendung erforderlich), 3 (trotz Dauermedikation anfallsweise auftretend) und 4 (Starke Unruhe, Panik oder Suizidalität).

2.3.3 Festlegung der Messzeitpunkte T1 und T2, sowie Z1 und Z2

Bei den Patienten die einer Behandlung mit Esketamin bedurften, war der erste Messzeitpunkt (T1) der Zeitpunkt, an dem das STADI das letzte Mal vor der Esketamingabe erhoben wurde. Der zweite Messzeitpunkt (T2) war der Zeitpunkt, an dem das STADI das erste Mal nach der Esketamingabe erhoben wurde. Bei der Kontrollgruppe war T1 die erste STADI Erhebung ab dem zweiten Aufenthaltstag und T2 war der Zeitpunkt der nächst folgenden STADI Erhebung. Des Weiteren wurde für einige Analysen der Morgen vor der Esketamingabe (Z1) und der Morgen nach der Esketamingabe (Z2) berücksichtigt. Für die Kontrollgruppe war Z1 der Morgen von T1 und Z2 war der Morgen des Tages nach T1.

2.3.4 Datenanalyse

Im Folgenden wurden die Daten in mehreren Schritten analysiert. Die Patientendaten wurden in Bezug auf die Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet. Im Falle eines Einschlusses wurden die benötigten Patientendaten anonymisiert in das Programm SPSS 25.0 (IBM Corp., 2017) übertragen, mit dem die statistische Analyse erfolgte. Zu Beginn wurde eine der Esketamingruppe nach Alter und Geschlecht entsprechende Kontrollgruppe gebildet. Danach wurden die Reliabilitäten der einbezogenen psychometrischen Messinstrumente geprüft. Im folgenden Schritt wurden nur die Patienten betrachtet, die einer Esketamingabe bedurften. In dieser Gruppe wurde die Veränderung des psychischen Befindens vor der Esketamingabe (T1) im Vergleich zu danach (T2) analysiert. Zusätzlich wurde hier die Veränderung von Schmerz sowie Unruhe/Angst vom Morgen vor der Esketamingabe (Z1) zum Morgen danach (Z2) untersucht. Im nächsten Schritt erfolgte ein Gruppenvergleich der Veränderung des psychischen Befindens zwischen den Patienten, die einer Esketaminhandlung bedurften, und einer nach Alter und Geschlecht angepassten Kontrollgruppe. In einer weiteren Analyse wurde im Gruppenvergleich untersucht, ob sich die Gruppen bzgl. der Veränderungen von Schmerz von Z1 nach Z2 unterscheiden. Danach erfolgte ein Vergleich zwischen den beiden Gruppen mit zusätzlicher Berücksichtigung von theoretisch möglichen Störvariablen. Als Störvariablen wurden die Variablen betrachtet, die einen Einfluss auf Ängste und Depressionen zu den Messzeitpunkten T1 und T2 haben können und in denen sich die beiden Gruppen aufgrund der nicht-Randomisierung im Rahmen des retrospektiven Designs unterscheiden können. Als potentielle Störvariablen wurden Schmerz, Pflegebedürftigkeit, Ausmaß psycho(onko)logischer Betreuung, Dauer der spezialisierten, stationären, palliativmedizinischen Komplexbehandlung und Medikation mit Opioiden, Antidepressiva und Benzodiazepine betrachtet. Aufgrund des explorativen Ansatzes der Analysen wurde keine Korrektur des Alpha-Niveaus für Mehrfachvergleiche durchgeführt.

2.3.4.1 Auswahl einer nach Alter und Geschlecht angepassten Kontrollgruppe

Zu Beginn wurden die Patienten gesichtet bei denen die primäre und sekundäre Zielvariablen zu zwei Messzeitpunkten während des Aufenthaltes vorlagen. Von diesen Patienten wurden die ausgewählt von denen die relevanten Variablen ab dem zweiten Aufenthaltstag vorlagen, damit sich keine Konfundierung der Werte mit dem Aufnahme-prozedere der Station am ersten Aufenthaltstag ergab. Die Auswahl einer nach Alter und Geschlecht der Esketamingruppe angepassten Kontrollgruppe erfolgte anschließend mittels logistischer Regression und der

Berechnung eines Prognosewertes (*propensity score*; Bacher, 2002). Die Prädiktorvariablen waren Alter und Geschlecht, die Zielvariable war die Gruppenzugehörigkeit. Der *propensity score* ist hier die Schätzung der Wahrscheinlichkeit für jeden Patienten, inwiefern dessen Alter und Geschlecht die Gruppenzugehörigkeit bestimmte. Es wurde eine 1:1 Zuordnung der Patienten aus der potentiellen Kontrollgruppe zu den Patienten der Esketamingruppe nach der *nearest-neighbour-method* vorgenommen. Dabei wurde kein spezifischer Schwellenwert (*caliper width*) genutzt. Um dann im Anschluß die Verteilung von Alter und Geschlecht zwischen den Gruppen bzgl. ihrer Ausgeglichenheit beurteilen zu können, wurden z-Differenzen berechnet (Kuss, 2013). Z-Differenzen kleiner als 1,41 wurden als angemessen betrachtet (Kuss u. a., 2016).

2.3.4.2 Prüfung der Reliabilitäten der psychometrischen Messinstrumente

Es wurden die Daten der psychometrischen Messinstrumente der untersuchten Patienten auf Reliabilität geprüft. Die Reliabilitätsprüfung erfolgte beim STADI über die Berechnung der internen Konsistenz der Skalen Angst, Depression und Global mittels Cronbachs α . Dafür wurden die Rohwerte der zugehörigen *Items* aus den Fragebögen genutzt. Der Fragebogen hat zehn *Items*, die sich auf Angst beziehen, und zehn *Items*, die sich auf Depression beziehen. Bei der Depressionsskala sind fünf *Items* im Fragebogen negativ gepolt. Diese wurden umkodiert, so dass ein höherer Wert auf dem einzelnen *Item* einer stärkeren Ausprägung von einer depressiven Symptomatik entsprach. Der Wert für die Skala Global ergab sich aus allen 20 *Items*. Auch zur Berechnung der Reliabilität des AEDL Summenwertes wurde Cronbachs α verwendet. Die AEDL haben neun *Items*. Die Berechnung erfolgt für das STADI und die AEDL zu den jeweiligen Messzeitpunkt T1 und T2. Für Cronbachs α wurde ein Wert $\alpha > 0,70$ als akzeptabel angenommen.

Zur Berechnung der Reliabilität der Subskalen für Schmerz und für Unruhe/Angst der Symptomgraduierung wurde die Testwiederholungs-Reliabilität verwendet. Hier wurde die Korrelation der jeweiligen Werte von Schmerz und Unruhe/Angst zwischen der morgendlichen ersten und der folgenden zweiten Tageserhebung der Symptomgraduierung bestimmt. Für die Testwiederholungs-Reliabilität wurde dieser kurze Zeitraum verwendet, da diese Symptome bei großem zeitlichen Abstand stark fluktuieren können. Die Berechnung der Reliabilität für Schmerz und für Unruhe/Angst erfolgte für T2. Es wurde nicht T1 in die Berechnung der Testwiederholungs-Reliabilität einbezogen, da bei der Esketamingruppe die Esketamingabe in den Zeitraum der ersten oder zweiten Tageserhebung gefallen sein könnte.

Das hätte zu einer Konfundierung der Werte geführt. Für die Testwiederholungs-Reliabilität wurde ein Wert von $r > 0,70$ als akzeptabel angenommen.

2.3.4.3 Statistische Analysen der Esketamingruppe

2.3.4.3.1 Primäre Zielvariablen: STADI-Skalen Angst, Depression und Global

Bei den Analysen, die nur die Esketamingruppe betraf, lautete die angenommene Hypothese: *Das psychische Befinden bessert sich nach Esketamingabe im Vergleich zum Zeitpunkt davor.* Zur Prüfung dieser Hypothese wurde ein t-Test für abhängige Stichproben genutzt. Zielvariablen waren die T-Werte der STADI Skalen Angst, Depression und Global. Die Prädiktorvariable waren der Messzeitpunkt T1 und T2. Entsprechend der Hypothese wurde eine signifikante Reduktion der Werte der STADI Skalen von T1 zu T2 erwartet. Als Effektstärke für diese Vergleiche wurde Cohens d (d) mit folgender Formel berechnet (Field, 2017, S. 114):

$$d = \frac{(M_1 - M_2)}{SD_1}$$

Für d bestehen folgende Kategorien zur Klassifikation der Effektstärke: Ein kleiner Effekt besteht ab $d = 0,30$, ein mittlerer Effekt ab $d = 0,50$ und ein großer Effekt ab $d = 0,80$ (Cohen, 1992).

2.3.4.3.2 Sekundäre Zielvariablen: Unruhe/Angst und Schmerz

Eine weitere angenommene Hypothese lautete: *Esketamin führt nicht aufgrund seiner psychotomimetischen Eigenschaften zu einer bis zum nächsten Tag anhaltenden Zunahme von Angst und Unruhe.* Aufgrund der anxiolytischen Eigenschaften von Esketamin wurde eher von einer zeitnahen Reduktion von Angst und Unruhe ausgegangen. Zur Hypothesenprüfung wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test verwendet. Die Zielvariable war der Wert der ersten Tageserhebung der Subskala Unruhe/Angst der Symptomgraduierung. Die Prädiktorvariable war der Messzeitpunkt (Z1 vs. Z2). Bezogen auf die Hypothese wurde keine signifikante Erhöhung des Wertes für Unruhe/Angst von Z1 zu Z2 erwartet.

Eine weitere Hypothese lautete: *Eine einmalige Esketamingabe führt zu keiner über die Applikation hinaus anhaltende Reduktion von Schmerz.* Zur Hypothesenprüfung wurde der t-Test für abhängige Stichproben verwendet. Die Zielvariablen waren die Werte der ersten Tageserhebung der Schmerzsкала der Symptomgraduierung. Die Prädiktorvariable war der

Messzeitpunkt (Z1 vs. Z2). Bezogen auf die Hypothese wurde bei einer einmaligen Gabe keine signifikante Reduktion des Wertes für Schmerz von Z1 zu Z2 erwartet.

2.3.4.4 Gruppenvergleich zwischen Esketamingruppe und Kontrollgruppe

2.3.4.4.1 Gruppenvergleich mittels ANOVA

Primäre Zielvariable: STADI-Skala Global

Die angenommene Hypothese im Rahmen der Gruppenvergleiche lautete: *Die psychische Belastung durch Ängste und Depressionen bessert sich von T1 zu T2 bei der Esketamingruppe stärker als bei der Kontrollgruppe.* Das genutzte Analyseverfahren war eine *two-way mixed ANOVA*. Es wurde zwischen den Patienten, die einer Esketamingabe bedurften, und der nach Alter und Geschlecht angepassten Kontrollgruppe verglichen. Die Zielvariable war der T-Wert der STADI Skala Global, die Prädiktorvariablen waren der Messzeitpunkt (T1 vs. T2; *within-subject factor*) und die Gruppenzugehörigkeit (Esketamingruppe vs. Kontrollgruppe; *between-subject factor*). Bei der gegebenen Hypothese wurde eine signifikante Interaktion bezogen auf die Gruppenzugehörigkeit und den Messzeitpunkt erwartet.

Zur Berechnung der Effektstärke r der Ergebnisse der Analysen wurde folgende Formel verwendet (Field, 2017, S. 679):

$$r = \sqrt{\frac{F(1, df_{\text{Residuen}})}{F(1, df_{\text{Residuen}}) + df_{\text{Residuen}}}}$$

Die Effektstärke r wird nach Cohen (1992) folgendermaßen klassifiziert. Ein kleiner Effekt besteht ab $r = 0,10$, ein mittlerer Effekt ab $r = 0,30$ und ein großer Effekt ab $r = 0,50$.

Sekundäre Zielvariable: Schmerz

Des Weiteren wurde im Gruppenvergleich untersucht, ob die Esketamingabe zu einer bis zum nächsten Morgen anhaltenden Besserung von Schmerz führte. Die angenommene Hypothese lautete: *Es wird keine länger anhaltenden Schmerzreduktion von Z1 zu Z2 bei der Esketamingruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe erwartet.* Als Zielvariablen gingen die Werte der ersten Tageserhebung der Subskala Schmerz der Symptomgraduierung ein. Prädiktorvariablen waren der Messzeitpunkt (Z1 vs. Z2; *within-subject factor*) und die Gruppenzugehörigkeit (Esketamingruppe vs. Kontrollgruppe; *between-subject factor*). Da keine länger anhaltende Schmerzreduktion durch eine einmalige Esketamingabe erwartet

wurde, wurde von keiner signifikanten Interaktion zwischen Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkt ausgegangen.

2.3.4.4.2 Gruppenvergleich mittels MANOVA und MANCOVA

Primäre Zielvariablen: STADI Skalen Angst und Depression

Eine *three-way mixed* MANOVA (multivariate Varianzanalyse) ermöglichte im Rahmen einer explorativen Analyse die gleichzeitige Untersuchung der Esketaminwirkung auf Angst und Depression. Die Hypothese lautete: *Bei der Esketamingruppe bessert sich das psychische Befinden bezogen auf die psychische Belastung durch Ängste und Depression von T1 zu T2 stärker als bei der Kontrollgruppe.* Als Zielvariablen gingen die T-Werte der STADI-Skalen Angst und Depression simultan in die Analyse ein. Prädiktorvariablen blieben der Messzeitpunkt (T1 vs. T2; *within-subject factor*) und die Gruppenzugehörigkeit (Esketamingruppe vs. Kontrollgruppe; *between-subject factor*). Zusätzlich ging in die Analyse der Unterschied zwischen Angst und Depression (AngDep; Angst vs. Depression; *within-subject factor*) ein. Dieser Faktor ermöglichte es, zu untersuchen, ob sich die Esketaminwirkung auf Angst und Depression unterschied. Bezogen auf die gegebene Hypothese wurde bei der *three-way mixed* MANOVA eine signifikante Interaktion zwischen Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkt erwartet. Da die *three-way mixed* MANOVA den Einfluss von Angst und Depression simultan untersuchte, würde eine signifikante Interaktion bedeuten, dass sich die allgemeine psychische Belastung zwischen den Gruppen zu den Messzeitpunkten verändert. Des Weiteren wurde keine signifikante Dreifachinteraktion zwischen Gruppenzugehörigkeit, Messzeitpunkt und AngDep erwartet, da dies bedeuten würde, dass Esketamin eine unterschiedliche Wirkung auf Angst und Depression hätte.

Im Falle einer signifikanten Interaktion zwischen Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkt bei der *three-way mixed* MANOVA, wurden univariate Analysen mittels *two-way mixed* ANOVA angeschlossen. Diese Analysen betrachten einzeln den Einfluss von Esketamin auf Angst und Depression. Die Zielvariable waren jeweils die T-Werte der STADI Skalen Angst oder Depression, die Prädiktorvariablen waren der Messzeitpunkt (T1 vs. T2; *within-subject factor*) und die Gruppenzugehörigkeit (Esketamingruppe vs. Kontrollgruppe; *between-subject factor*). Bei der gegebenen Hypothese wurde eine signifikante Interaktion bezogen auf die Gruppenzugehörigkeit und den Messzeitpunkt erwartet.

Berücksichtigung potenzieller Störvariablen der primären Zielvariablen

Zur Kontrolle der Störvariablen wurde eine Analyse mittels *two-way mixed* MANCOVA (multivariate Kovarianzanalyse) durchgeführt. Als Zielvariablen gingen die T-Werte der STADI Skalen Angst und Depression simultan in die Analyse ein. Die Prädiktorvariablen waren der Messzeitpunkt (T1 vs. T2; *within-subject factor*) und die Gruppenzugehörigkeit (Esketamingruppe vs. Kontrollgruppe, *between-subject factor*). Folgende Variablen mit den Ausprägungen zu beiden Messzeitpunkten wurden als Kovariate eingeschlossen: Schmerz, AEDL (Pflegebedürftigkeit), Ausmaß psycho(onko)logischer Betreuung, Häufigkeit der Antidepressivaeinnahme und Dauer der spezialisierten, stationären, palliativmedizinischen Komplexbehandlung. Die Kovariaten wurden einzeln und nacheinander in den Analysen berücksichtigt. Dabei wurde jeweils die Ausprägung einer Kovariate zu T1 und T2 gemeinsam eingeschlossen. So ging zu Beginn der Wert für Schmerz der ersten Tageserhebung zu T1 und T2 als Kovariate in die Analyse ein. Dann wurde anstatt Schmerz der Einfluss der AEDL (Pflegebedürftigkeit) zu T1 und T2 berücksichtigt, usw. Bei der gegebenen Hypothese wurde auch unter Einbezug der jeweiligen Kovariaten eine signifikante Interaktion zwischen Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkt erwartet.

Wenn sich eine signifikante Interaktion zwischen Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkt bei der *two-way mixed* MANCOVA ergab, wurden univariate Analysen mittels *two-way mixed* ANCOVA durchgeführt. Diese Analysen betrachten einzeln den Einfluss von Esketamin auf Angst und Depression unter Kontrolle der Störvariablen. Die Zielvariable waren jeweils die T-Werte der STADI Skalen Angst oder Depression. Die Prädiktorvariablen entsprachen denen der *two-way mixed* MANCOVA. Wiederum gingen folgende Variablen einzeln und nacheinander mit den Ausprägungen zu beiden Messzeitpunkten als Kovariate ein: Schmerz, AEDL (Pflegebedürftigkeit), Ausmaß psychoonkologischer Betreuung, Häufigkeit der Antidepressivaeinnahme und Dauer der spezialisierten, stationären palliativmedizinischen Komplexbehandlung. Bei der gegebenen Hypothese wurde auch unter Kontrolle der Störvariablen eine signifikante Interaktion bezogen auf die Gruppenzugehörigkeit und den Messzeitpunkt erwartet.

Im Folgenden wurde der störende Einfluss der Medikation mit Benzodiazepinen, Antidepressiva und Opioiden betrachtet. Um festzulegen, welcher Messzeitpunkt (T1 vs. T2) der Medikationsgabe berücksichtigt werden sollte, wurde das Zusammenhangsmaß Phi (ϕ) zwischen Einnahme der Medikation zu T1 und T2 berechnet. Bei einem signifikanten

Zusammenhang zwischen der Einnahme der Medikation zu den beiden Messzeitpunkten wurde die Einnahme zu T1 in den weiteren Analysen verwendet. Der störende Einfluss der Medikation auf die angenommenen Esketaminwirkung wurde mittels *three-way mixed* MANOVA untersucht. Die Zielvariablen waren die T-Werte der STADI-Skalen Angst und Depression. Die Prädiktorvariablen waren der Messzeitpunkt (T1 vs T2; *within-subject factor*), die Gruppenzugehörigkeit (Esketamingruppe vs. Kontrollgruppe; *between-subject factor*) und die Einnahme der einzelnen Medikamente (ja vs. nein; *between-subject factor*). Dabei wurde der Einfluss der einzelnen Medikamente einzeln und nacheinander untersucht. Bei der gegebenen Hypothese wurde trotz der statistischen Kontrolle des störenden Einflusses der Medikamenteneinnahme eine signifikante Interaktion bezogen auf Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkt erwartet. Des Weiteren wurde keine signifikante Dreifachinteraktion zwischen Gruppenzugehörigkeit, Messzeitpunkt und Medikation erwartet. Eine Dreifachinteraktion würde bedeuten, dass die Veränderung der Gruppen zwischen den Messzeitpunkten mit der Einnahme von Benzodiazepinen, Opioiden oder Antidepressiva in Zusammenhang steht.

Im Falle einer signifikanten Interaktion zwischen Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkt bei der *three-way mixed* MANOVA, wurden univariate Analysen mittels *three-way mixed* ANOVA durchgeführt. Diese Analysen betrachteten einzeln den Einfluss von Esketamin auf Angst oder Depression. Die Zielvariablen waren jeweils die T-Werte der STADI-Skalen Angst oder Depression. Die Prädiktorvariablen waren die gleichen wie bei der *three-way mixed* MANOVA. Auch hier wurde der Einfluss der einzelnen Medikamente einzeln und nacheinander untersucht. Bei der gegebenen Hypothese wurde eine signifikante Interaktion bezogen auf Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkt erwartet, jedoch keine signifikante Dreifachinteraktion zwischen Gruppenzugehörigkeit, Messzeitpunkt und Medikation.

3. Ergebnisse

3.1 Auswahl einer nach Alter und Geschlecht angepassten Kontrollgruppe und Prüfgruppencharakteristika

Zur Auswahl einer nach Alter und Geschlecht angepassten Kontrollgruppe wurde eine logistische Regression mit Gruppenzugehörigkeit als Zielvariable und Alter und Geschlecht als Prädiktorvariable gerechnet. Für die Kontrollgruppe kamen $n = 17$ Patienten in die nähere Auswahl. Von diesen wurden $n = 2$ ausgeschlossen, da bei ihnen die erste STADI Erhebungen am ersten Aufenthaltstag erfolgte. Dies widersprach den Einschlusskriterien. Somit gingen $n = 8$ Patienten der Esketamingruppe und $n = 15$ Patienten, aus denen die angepasste Kontrollgruppe ausgewählt werden sollte, in die Analyse ein. Die logistische Regression ermöglichte die gleichzeitige Berechnung des *propensity scores*. Im Anschluss wurde 1:1 den Patienten aus der Esketamingruppe die Patienten mit den ähnlichsten Werten des *propensity score* aus der Kontrollgruppe zugeordnet (*nearest-neighbour-method*). Dabei wurde kein spezifischer Schwellenwert (*caliper width*) genutzt. Die berechneten z -Differenzen bezogen auf Alter (0,38) und Geschlecht (weiblich: 0,51) waren kleiner als 1,41 und somit wurde das Verhältnis von Alter und Geschlecht zwischen den Gruppen als ausgeglichen angenommen. Die medizinischen und demographischen Daten der sich ergebenden Gruppen sind in Tabelle 2 zu sehen. Das Auswahlverfahren für die Prüfgruppen und die entsprechenden Daten wurden in Falk u. a. (2020) veröffentlicht.

Der Messzeitpunkt zu T1 war bei der Esketamingruppe durchschnittlich nach $M = 5,63$ ($SD = 2,88$) Tagen und bei T2 durchschnittlich nach $M = 8,00$ ($SD = 3,70$) Tagen. Unter Berücksichtigung der orientierenden *a-priori* berechneten nötigen Stichprobengröße (Kapitel 2.2; Tabelle 1), ergab sich, dass eine Patientenzahl von $n = 8$ bei der Esketamingruppe ausreichen sollte, um einen antidepressiven Effekt von Ketamin bis drei Tage nach Applikation mit den geplanten Analyseverfahren fest zu stellen. Der Abstand zwischen den beiden Messzeitpunkten betrug in dieser Untersuchung $M = 2,37$ ($SD = 1,40$) Tage und der Stichprobenumfang $n = 8$ bei der Esketamingruppe. Somit waren theoretisch die Voraussetzungen erfüllt, um bezogen auf die orientierende *a-priori* berechnete Stichprobengröße eine positive Wirkung von Esketamin auf das psychische Befinden erfassen zu können.

Tabelle 2: Demografische und medizinische Daten der Esketamingruppe und der Kontrollgruppe. Daten publiziert in Falk u. a. (2020).

Variablen	Kategorien	Esketamingruppe	Kontrollgruppe
Gruppengröße		$n = 8$	$n = 8$
Geschlecht	Weiblich	$n = 4$	$n = 5$
	Männlich	$n = 4$	$n = 3$
Alter (Jahre)		$M = 52,13$	$M = 54,63$
		$SD = 13,25$	$SD = 13,23$
Diagnosen	Glioblastom	$n = 1$	$n = 0$
	Humanes Immundefizienz Virus	$n = 1$	$n = 0$
	Kolonkarzinom	$n = 1$	$n = 0$
	Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor	$n = 1$	$n = 1$
	Leberkarzinom	$n = 0$	$n = 1$
	Lungenkarzinom	$n = 2$	$n = 0$
	Mammakarzinom	$n = 0$	$n = 3$
	Ovarialkarzinom	$n = 0$	$n = 1$
	Pankreaskarzinom	$n = 0$	$n = 1$
	Prostatakarzinom	$n = 1$	$n = 0$
	Zervixkarzinom	$n = 1$	$n = 1$
Dauer des gesamten Stationsaufenthaltes (Tage)		$M = 14,63$	$M = 13,00$
		$SD = 7,69$	$SD = 3,42$
Entlassart	nach Haus	$n = 0$	$n = 4$
	Hospiz	$n = 3$	$n = 1$
	andere Klinik	$n = 0$	$n = 2$
	auf Station verstorben	$n = 5$	$n = 1$

3.2 Reliabilitäten der verwendeten psychometrischen Messinstrumente

Eine Reliabilitätsprüfung wurde für das STADI und die AEDL mittels der Berechnung von Cronbachs α vorgenommen. Für die STADI Skalen und für die AEDL ergaben sich jeweils für T1 und T2 bei den $n = 16$ Patienten die in Tabelle 3 ersichtlichen Werte. Insgesamt kann bei diesen Werten für Cronbachs α ($\alpha \geq 0,87$) von einer guten bis hohen Reliabilität der Messinstrumente und dazugehörigen Skalen ausgegangen werden.

Tabelle 3: Reliabilitätsmaß Cronbachs α für die einzelnen STADI Skalen und für die AEDL zu T1 und T2 der insgesamt 16 Patienten der Esketamingruppe und der Kontrollgruppe.

Messinstrument	Skala	Anzahl der <i>Items</i>	Cronbachs α zu T1	Cronbachs α zu T2
STADI	Angst	10	0,92	0,92
	Depression	10	0,91	0,95
	Global	20	0,94	0,95
AEDL	Gesamt	9	0,87	0,88

Interpretation von Cronbachs α : $\alpha > 0,90$ sehr gut; $\alpha > 0,80$ gut; $\alpha > 0,70$ akzeptabel

Zur Berechnung der Reliabilität der Subskalen Schmerz und Unruhe/Angst der Symptomgraduierung wurde die Testwiederholungs-Reliabilität verwendet. Es wurde davon ausgegangen, dass Schmerz und Unruhe/Angst im Rahmen der Betrachtung innerhalb eines Tages relativ stabil sind. Somit wurden die Werte der ersten und zweiten Tageserhebung zu T2 untereinander korreliert. Für Schmerz wird aufgrund der angenommenen Intervallskalierung der Pearson-Korrelationskoeffizient verwendet und für Unruhe/Angst aufgrund des ordinalen Skalenniveaus der Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient. Zu T2 gab es für einen Patienten nur eine morgendliche Erhebung von Schmerz und Unruhe/Angst. Aus dem Grund gingen in die Testwiederholungs-Reliabilitätsschätzung die Werte von $n = 15$ Patienten ein. Insgesamt zeigten sich signifikante und hohe Korrelationen für Schmerz $r(15) = 0,95$; $p < 0,001$ und für Unruhe/Angst $r(15) = 0,92$; $p < 0,001$, was für eine reliable Messung spricht. Bezogen auf alle verwendeten psychometrischen Messinstrumente innerhalb dieser Studie zeigten sich gute bis sehr gute Reliabilitätsmaße. Die Reliabilitäten der verwendeten Messinstrumente wurden in Falk u. a. (2020) auszugsweise veröffentlicht.

3.3 Statistische Analysen der Esketamingruppe

3.3.1 Primäre Zielvariablen: STADI-Skalen Angst, Depression und Global

Um den Einfluss einer Therapie mit Esketamin bei therapierefraktären Schmerzen auf das psychische Befinden zu untersuchen, wurde ein t-Tests für abhängige Stichproben genutzt. Es wurden $n = 8$ Patienten in die Analyse eingeschlossen. Die Zielvariablen waren jeweils die T-Werte einer der drei STADI-Skalen: Angst, Depression und Global. Ein T-Wert für die STADI-Skalen größer als 60 wurde als pathologisch eingestuft. Die Prädiktorvariable war der Messzeitpunkt, der jeweils vor und nach Esketamingabe lag. Die Voraussetzung der Normalverteilung der Werte der STADI-Skalen zu T1 und zu T2 wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft und konnte als gegeben angenommen werden. Die Ergebnisse der Testung auf Normalverteilung sind in Tabelle A1 im Anhang aufgeführt. Es erfolgte eine hypothesengerechte, einseitige Testung ohne Adjustierung des α -Niveaus für Mehrfachvergleiche. Es ergaben sich bei den $n = 8$ Patienten eine signifikante Reduktion der Mittelwerte der STADI-Skalen Angst, Depression und Global von T1 und T2, wie in Abbildung 1 ersichtlich ist. Die Teststatistiken zu diesen Analysen sind unter Tabelle 4 aufgeführt. Die Abbildung 1 zeigt deskriptiv, dass sich die Mittelwerte der STADI-Skalen zum ersten Messzeitpunkt pathologisch erhöht waren ($T > 60$). Zum zweiten Messzeitpunkt befanden sich die Werte in einem der Norm entsprechenden Rahmen ($40 < T \leq 60$). In tabellarischer Form sind die Mittelwerte der STADI Skalen zu T1 und T2 der Esketamingruppe in Tabelle A2 im Anhang ersichtlich.

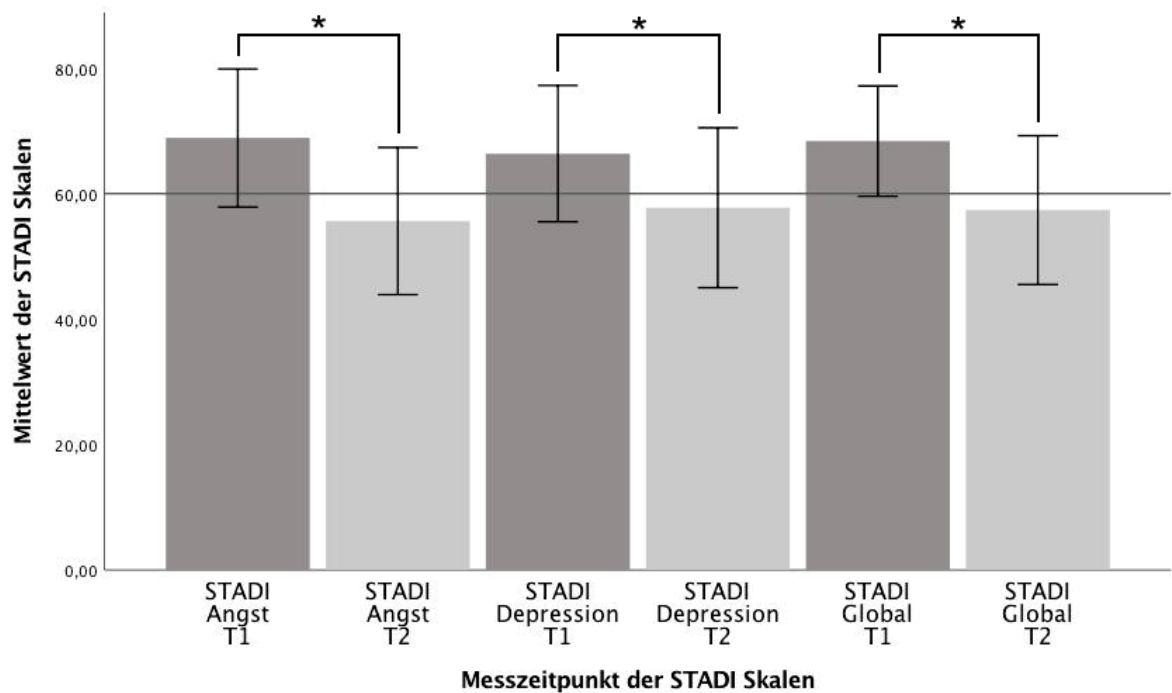


Abb. 1: Prüfung der Mittelwertsveränderung der T-Werte der STADI-Skalen Angst, Depression und Global von T1 zu T2 bei der Esketamingruppe ($n = 8$) mittels t-Test für abhängige Stichproben bei einseitiger Signifikanzprüfung. Fehlerbalken ± 1 SD; * Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha < 0,05$.

Die Effektstärken der Mittelwertsveränderungen bei der STADI-Skala Depression waren im mittleren und bei der STADI-Skala Angst und Global im großen Bereich (Tabelle 4). Dieses Ergebnis deutete auf einen substantiellen Effekt der Esketamingabe auf das psychische Befinden hin.

Tabelle 4: Prüfung der Mittelwertsveränderung der T-Werte der STADI-Skalen Angst, Depression und Global von T1 zu T2 bei der Esketamingruppe ($n = 8$) mittels t-Test für abhängige Stichproben bei einseitiger Signifikanzprüfung.

STADI-Skala	Teststatistik $t(7)$	Sig. 1-seitig p	Effektstärke d
Angst	4,91	0,001*	1,20
Depression	2,18	0,033*	0,79
Global	3,52	0,005*	1,25

* Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha < 0,05$

Interpretation von Cohens d : $0,10 \leq d < 0,50$ kleiner Effekt; $0,50 \leq d < 0,80$ mittlerer Effekt und $0,80 \leq d$ großer Effekt.

Aufgrund der retrospektiven Analyse von Daten, die im Rahmen der klinischen Routine erhoben worden sind, variierte der Zeitpunkt, zu dem das STADI zu T1 und zu T2 erfasst

wurde. Dieser Sachverhalt ist in Abbildung 2 ersichtlich. Bei der genauen Betrachtung der einzelnen Messzeitpunkte im Verhältnis zur Esketamingabe zeigte sich, dass bei $n = 2$ Patienten das STADI einen Tag vor der Esketamingabe erhoben wurde und bei $n = 6$ Patienten am Tag der Esketamingabe. Bei den letzteren 6 Patienten erfolgte die STADI-Erhebung vor der Esketamingabe. Somit ergeben sich Daten des STADI für alle $n = 8$ Patienten zu T1. Der zweite Messzeitpunkt war für $n = 5$ Patienten am Tag nach Esketamingabe und für $n = 3$ Patienten vier Tage nach Esketamingabe. Die Veränderungen zwischen T1 und T2 wurde exemplarisch für die Werte der Skala STADI Global für jeden Patienten in Abbildung 2 dargestellt. Deskriptiv zeigt die Darstellung, dass am Tag nach der Esketamingabe die STADI-Global-Werte die stärkste Reduktion aufwiesen, wobei hier ein Patient keine Veränderung beim STADI zeigte. Vier Tage nach Esketamingabe zeigte sich eine weniger ausgeprägte Reduktion der STADI-Global-Werte. Bei einem Patienten ergab sich hier keine erkennbare Veränderung. Insgesamt zeigte sich, dass die Wirkung von Esketamin auf die STADI-Global-Werte am stärksten direkt nach der Esketamingabe war und mit der Zeit abnahm.

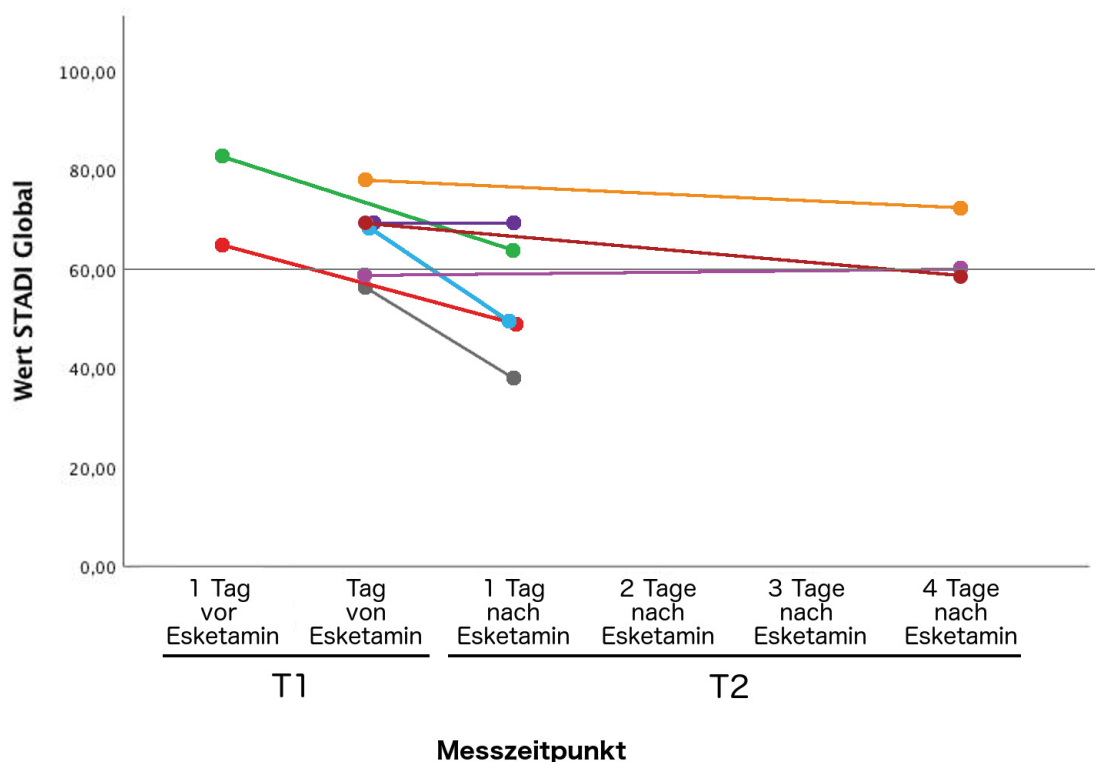


Abb. 2: Zeitlicher Verlauf sowie der Bezug zu T1 und T2 der Werte der STADI-Skala Global im Verhältnis zum Tag der Esketamingabe für die $n = 8$ Patienten der Esketamingruppe. Abbildung nach Falk u. a. (2020).

3.3.2 Sekundäre Zielvariablen: Unruhe/Angst und Schmerz

Des Weiteren wurde angenommen, dass die psychotomimetischen Nebenwirkungen von Esketamin nicht lange anhalten und hauptsächlich während der Applikation vorhanden sind. Es wurde also keine Erhöhung von Unruhe/Angst nach der Esketamingabe erwartet. Aufgrund der bekannten anxiolytischen Wirkung wurde eher von einer Verminderung von Unruhe/Angst am nächsten Morgen ausgegangen. Zusätzlich wurde vermutet, dass die analgetische Wirkung primär während der Applikation von Esketamin besteht, so dass eine längere analgetische Wirkung nach einer einmaligen Gabe eher nicht zu erwarten war. Diese Hypothesen wurden für Unruhe/Angst mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test und für Schmerz mit dem t-Test für abhängige Stichproben analysiert. Die Zielvariable war bei Unruhe/Angst und bei Schmerz der Wert der Variable bei der ersten Tageserhebungen zum Messzeitpunkt. Die Prädiktorvariablen waren die Messzeitpunkte Z1 und Z2. Für die Zielvariable Schmerz wurde die Voraussetzung auf Normalverteilung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft und konnte als gegeben angenommen werden. Die Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests sind in Tabelle A3 im Anhang ersichtlich. Hier ergaben sich keine signifikanten Veränderungen $T = 0$; $z = -1,00$; $p = 0,32$; $r = -0,35$ von Z1 ($Mdn = 1,00$; $IQR = 1,00 - 1,75$) zu Z2 ($Mdn = 1,00$; $IQR = 1,00 - 1,00$). Es ergaben sich also hypothesengerecht keine Hinweise für eine anhaltende psychotomimetische Wirkung von Esketamin. Entgegen der Erwartungen zeigte sich auch keine signifikante Verminderung von Unruhe/Angst von Z1 zu Z2. Die mittlere Effektstärke deutet jedoch in die vermutete Richtung. So zeigte sich (siehe Abbildung 3), dass zu Z1 kein Patient den Wert 0 bei der Variable Angst/Unruhe aufwies, jedoch zu Z2 ein Patient diesen Wert annahm. Des Weiteren ergab sich, dass zu Z1 zwei Patienten den Wert 2 hatten und zu Z2 nur ein Patient. Diese Veränderungen zeigen, dass es bei einigen Patienten zu einer Abnahme von Angst und Unruhe von Z1 zu Z2 kam. Die Ergebnisse bezogen auf die sekundäre Zielvariable Angst und Unruhe wurden in Auszügen in Falk u. a. (2020) veröffentlicht. Bei Schmerz zeigte sich keine signifikante Veränderung $t(7) = 0,63$; $p = 0,55$; $d = 0,23$ von Z1 zu Z2. Jedoch deutete hier eine mittlere Effektstärke in die Richtung einer Reduktion des Wertes von Z1 zu Z2. In Abbildung 4 sind die Schmerzwerte abgebildet. In tabellarischer Form ist der Mittelwert von Schmerz bezogen auf Z1 und Z2 im Anhang ersichtlich (Tabelle A4).

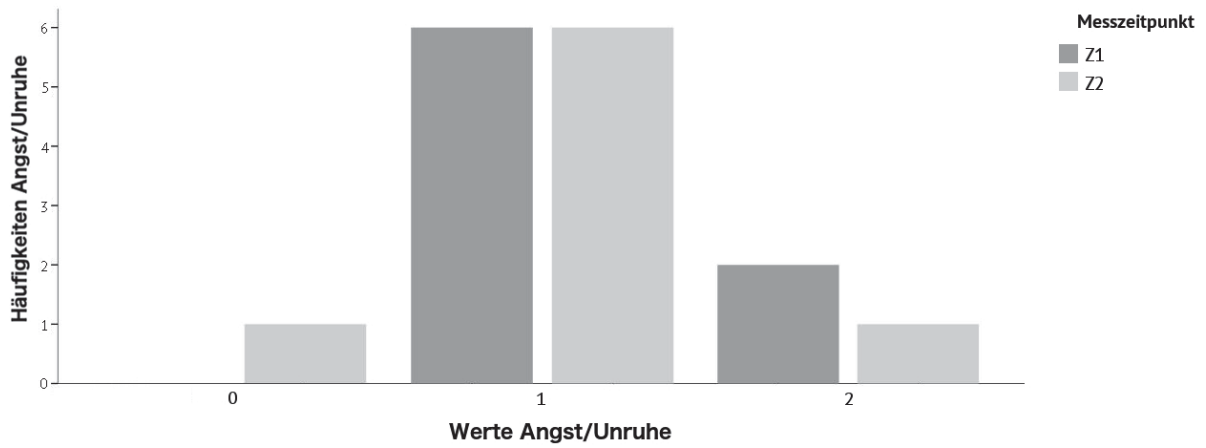


Abb. 3: Häufigkeiten der Werte der Variable Unruhe/Angst zu Z1 und Z2 der $n = 8$ Patienten der Esketamingruppe

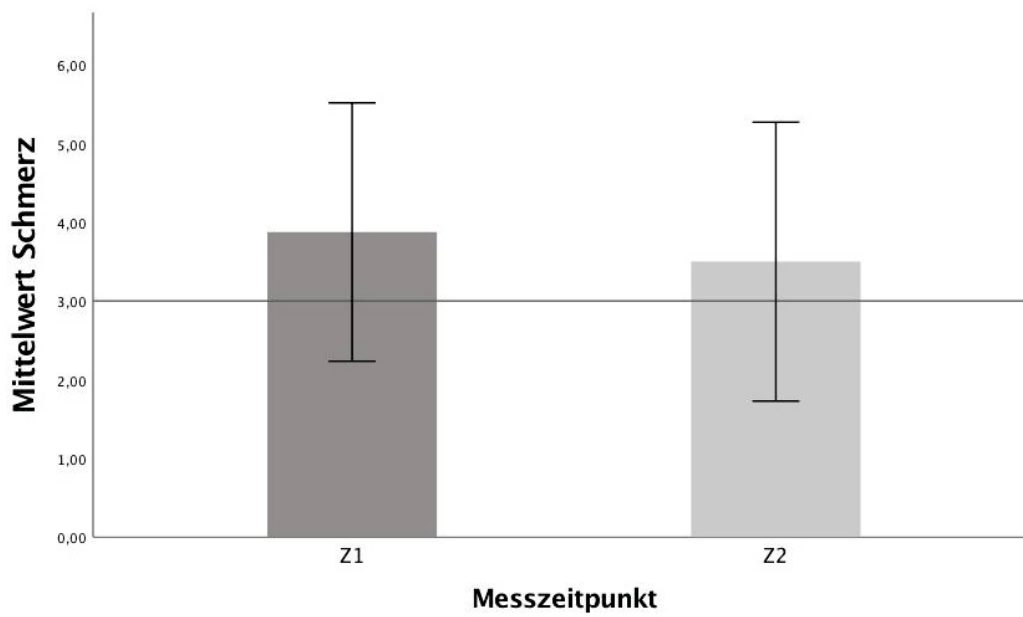


Abb. 4: Mittelwerte ± 1 SD für Schmerz der Esketamingruppe zu Z1 und Z2.

3.4 Gruppenvergleich zwischen Esketamingruppe und Kontrollgruppe

3.4.1 Gruppenvergleich mittels ANOVA

3.4.1.1 Primäre Zielvariable: STADI Global

Im Folgenden wurde zwischen der Esketamingruppe und der nach Alter und Geschlecht angepassten Kontrollgruppe verglichen. Es wurde untersucht, ob sich die beiden Gruppen bezogen auf Veränderungen der STADI-Skala Global zwischen T1 und T2 unterschieden. Die STADI-Skala Global entsprach der gemeinsamen psychischen Belastung durch Angst und Depression. Dabei wurde eine *two-way mixed* ANOVA gerechnet und ein Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Messzeitpunkt angenommen. Für die Analysen war die Voraussetzungen der Normalverteilung gegeben, wie in Tabelle A1 im Anhang dargestellt ist. Des Weiteren war die Gleichheit der Kovarianzmatrizen *Box-M-Test* = 1,81; $F(3, 35280) = 0,51$; $p = 0,68$ und die Gleichheit der Fehlervarianz zu T1 *Levene-Statistik* (1, 14) = 2,92; $p = 0,11$ und zu T2 *Levene-Statistik* (1, 14) = 0,04; $p = 0,85$ gegeben. Die Ergebnisse der *two-way mixed* ANOVA mit ihren Haupt- und Interaktionseffekten sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Ergebnisse der Analysen mit der *two-way mixed* ANOVA bezogen auf die STADI-Skala Global als Zielvariable und mit den Prädiktorvariablen Gruppenzugehörigkeit (Gruppe; Esketamingruppe vs. Kontrollgruppe, *between-subject factor*) und Messzeitpunkt (Zeit; T1 vs. T2; *within-subject factor*).

STADI Skala	Effekt	Teststatistik	Sig. 2-seitig	Effektstärke
		$F(1, 14)$	p	r
Global	Gruppe	0,46	0,51	0,17
	Zeit	4,93	0,043*	0,51
	Gruppe x Zeit	4,30	0,057^T	0,48

* p : Irrtumswahrscheinlichkeit für $\alpha < 0,05$

^T tendenziell signifikanter Effekt: $0,05 < p < 0,10$

Interpretation der Effektstärke r : $0,10 \leq r < 0,30$ kleiner Effekt; $0,30 \leq r < 0,50$ mittlerer Effekt und $0,50 \leq r$ großer Effekt

Bei der STADI-Skala Global zeigte sich zwar ein signifikanter Effekt für den Messzeitpunkt, jedoch nur eine Tendenz zur signifikanten Interaktion zwischen Messzeitpunkt und Gruppenzugehörigkeit. Die Abbildung 5 zeigt für STADI Global die Mittelwerte der Esketamingruppe und Kontrollgruppe zu T1 und T2, welche auch in Tabelle A2 im Anhang

aufgeführt sind. Dem Haupteffekt des Messzeitpunktes entspricht in der Abbildung 5, dass es über beide Gruppen hinweg zu einer Reduktion der Mittelwerte von T1 zu T2 kam. Die Reduktion der STADI Global Werte war bei der Esketamingruppe deutlicher ausgeprägt, reichte jedoch nicht für einen signifikanten Interaktionseffekt zwischen Messzeitpunkt und Gruppenzugehörigkeit aus. Betrachtet man die Effektstärke bezogen auf die Interaktion in Tabelle 5, so zeigte sich bei Global eine mittlere Effektstärke ($r = 0,48$). Auffällig ist, dass die Esketamingruppe zu T1 einen STADI Wert aufwies, der durchschnittlich höher war als bei der Kontrollgruppe und über dem als pathologisch geltenden Schwellenwert von 60 lag. Insgesamt war jedoch der Haupteffekt für Gruppe, der die Gruppenunterschiede bezogen auf beide Messzeitpunkte berücksichtigt, nicht signifikant. Aufgrund des tendenziell signifikanten Interaktionseffektes bezogen auf die STADI-Skala Global wurde nachfolgend eine multivariate Analyse des Einflusses von Esketamin auf Angst und Depression im Gruppenvergleich durchgeführt. Die Analyse mittels MANOVA ermöglichte gleichzeitig die Untersuchung des Einflusses von Esketamin auf Angst und Depression. Die Berücksichtigung der Störvariablen erfolgte auch im Rahmen der MANOVA.

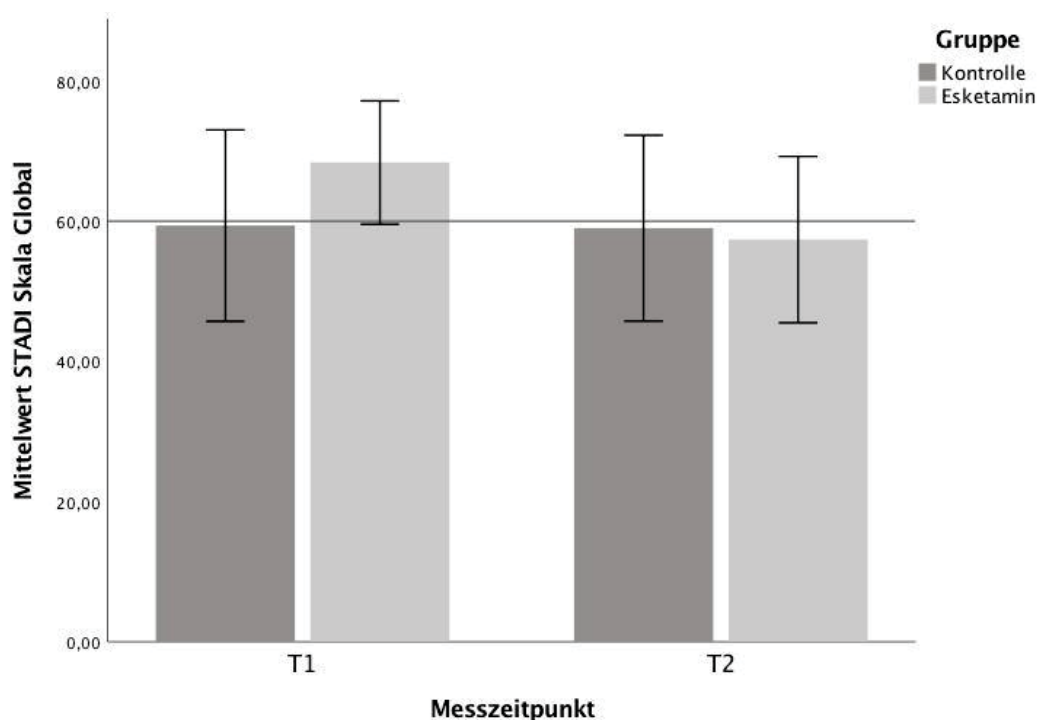


Abb. 5: Mittelwerte ± 1 SD der STADI-Skala Global für die Esketamingruppe und die Kontrollgruppe zu T1 und T2.

3.4.1.2 Sekundäre Zielvariable: Schmerz

Des Weiteren wurde angenommen, dass der Effekt von Esketamin hauptsächlich während der Applikation vorhanden ist. Deshalb wurde vermutet, dass sich die beiden Gruppen nicht bezüglich der Veränderung von Schmerz von Z1 zu Z2 unterscheiden. Diese Hypothesen wurde mittels einer *two-way mixed* ANOVA berechnet. Die Zielvariable war der Schmerzwert bei der morgendlichen Tageserhebung. Die Prädiktorvariablen waren Messzeitpunkt (Z1 vs. Z2; *within-subject factor*) und Gruppenzugehörigkeit (Esketamingruppe vs. Kontrollgruppe; *between-subject factor*). Es wurde kein signifikanter Interaktionseffekt bei der *two-way mixed* ANOVA angenommen. Für die Analyse war die Voraussetzungen der Normalverteilung für beide Gruppen zu Z1 und Z2 gegeben, wie in Tabelle A3 im Anhang ersichtlich ist. Die Gleichheit der Kovarianzmatrizen *Box-M-Test* = 1,25; $F(3, 35280) = 0,35$; $p = 0,79$ und Gleichheit der Fehlervarianz zu Z1 *Levene-Statistik* (1, 14) = 0,15; $p = 0,70$ und Z2 *Levene-Statistik* (1, 14) = 0,20; $p = 0,66$ konnte als bestehend angenommen werden. Es ergab sich keine signifikante Interaktion zwischen Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkt $F(1, 14) = 0,11$; $p = 0,75$; $r = 0,09$. Das bedeutet, dass sich keine Hinweise für einen länger anhaltenden analgetischen Effekt von Esketamin ergeben haben. In Abbildung 6 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen für Schmerz abhängig von Gruppe und Messzeitpunkt dargestellt, welche in tabellarischer Form in Tabelle A4 im Anhang zu finden sind. Rein deskriptiv ist hier auffällig, dass die Esketamingruppe einen Schmerzwert über dem Schwellenwert von drei zu beiden Messzeitpunkten aufwies im Gegensatz zur Kontrollgruppe. Die Ergebnisse bezogen auf die sekundären Zielvariable Schmerz wurden in Auszügen in Falk u. a. (2020) publiziert.

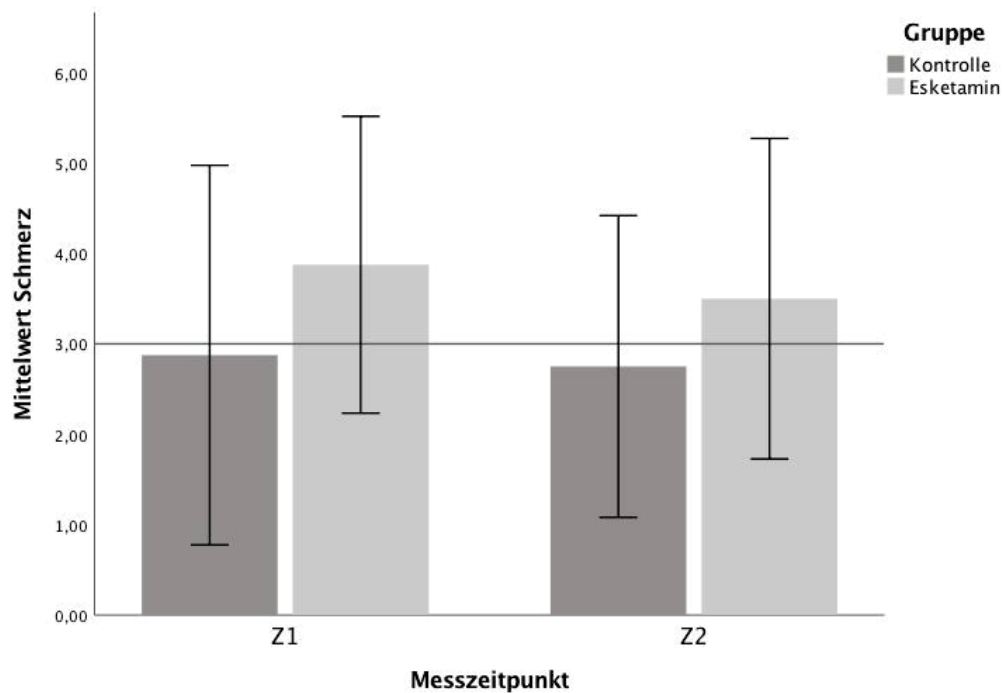


Abb. 6: Mittelwerte ± 1 SD der Subskala Schmerz der Symptomgraduierung für die Esketamingruppe und die Kontrollgruppe zu den Messzeitpunkten Z1 und Z2.

3.4.2 Gruppenvergleich mittels MANOVA

Im Folgenden wurde multivariat zwischen der Esketamingruppe und der nach Alter und Geschlecht angepassten Kontrollgruppe verglichen. Die Ergebnisse dieser Analysen wurden in Falk u. a. (2020) veröffentlicht. Es sollte untersucht werden, ob sich die beiden Gruppen bezogen auf die gemeinsamen Veränderungen der beiden STADI-Skalen Angst und Depression zwischen T1 und T2 unterscheiden. Dabei wurde eine *three-way mixed* MANOVA gerechnet. Als Zielvariablen gingen die STADI-Skalen Angst und Depression simultan in die Analyse ein. Die Prädiktorvariablen waren Messzeitpunkt (Zeit; T1 vs. T2; *within-subject factor*), Gruppenzugehörigkeit (Gruppe; Kontrollgruppe vs. Esketamingruppe; *between-subject factor*) und der Unterschied zwischen den STADI-Skalen Angst und Depression (AngDep; Angst vs. Depression; *within-subject factor*). Die Hypothese lautete, dass sich die psychische Belastung durch Angst und Depression bei der Esketamingruppe von T1 zu T2 verbessert, jedoch nicht bei der Kontrollgruppe. Diese Hypothese würde sich in einem signifikanten Interaktionseffekt zwischen Messzeitpunkt und Gruppenzugehörigkeit zeigen. Für die Analyse waren die Voraussetzungen der Normalverteilung, wie in Tabelle A1 im Anhang dargestellt, gegeben. Des Weiteren konnte von einer Gleichheit der Varianzen ausgegangen werden, $Box-M Test = 2,83; F(10; 937,05) = 0,19; p = 1,00$.

Wie in Tabelle 6 ersichtlich, zeigte sich bei den Ergebnissen, dass sich hypothesengerecht eine signifikante Interaktion zwischen Gruppen und Messzeitpunkt bei der multivariaten Analyse ergab. Dieses bedeutet, dass sich die Gruppen bzgl. ihrer Veränderung der psychischen Belastung durch Angst und Depression von T1 zu T2 unterschieden. In den Abbildungen 7 und 8 zeigt sich der Interaktionseffekt in der Reduktion des STADI-Wertes für Angst und Depression bei der Esketamingruppe von T1 zu T2 im Gegensatz zur Kontrollgruppe. Die Mittelwerte für die STADI Skalen Angst und Depression zu beiden Messzeitpunkten für die beiden Prüfgruppen sind in Tabelle A2 im Anhang aufgeführt.

Tabelle 6: Ergebnisse der *three-way mixed* MANOVA bezogen auf die Zielvariablen STADI Angst und Depression mit den Haupteffekten und Interaktionen der Prädiktorvariablen Messzeitpunkt (Zeit; T1 vs. T2; *within-subject factor*); Gruppenzugehörigkeit (Gruppe; Esketamingruppe vs. Kontrollgruppe, *between-subject factor*) und Unterschied zwischen Angst und Depression (AngDep; Angst vs. Depression; *within-subject factor*). Daten publiziert in Falk u. a. (2020).

STADI Skala	Effekt	Teststatistik	Sig. 2-seitig	Effektstärke
		<i>F</i> (1, 14)	<i>p</i>	<i>r</i>
Angst und Depression	Gruppe	0,60	0,45	0,20
	AngDep	0,11	0,75	0,09
	Gruppe x AngDep	0,17	0,69	0,11
	Zeit	4,89	0,044*	0,51
	Gruppe x Zeit	4,78	0,046*	0,50
	AngDep x Zeit	0,76	0,40	0,23
	Gruppe x AngDep x Zeit	1,05	0,32	0,26

* *p*: Irrtumswahrscheinlichkeit für $\alpha < 0,05$

Interpretation der Effektstärke *r*: $0,10 \leq r < 0,30$ kleiner Effekt; $0,30 \leq r < 0,50$ mittlerer Effekt und $0,50 \leq r$ großer Effekt

Die Interaktion zwischen AngDep und Messzeitpunkt war nicht signifikant. Das ist so zu interpretieren, dass sich Angst und Depression von T1 zu T2 gleichsinnig veränderten. Auch die Dreifachinteraktion zwischen Gruppe, AngDep und Messzeitpunkt wurde nicht signifikant. Das bedeutet, dass sich Angst und Depression bei den jeweiligen Gruppen von T1 zu T2 gleichsinnig veränderten. Inhaltlich bedeutet das, dass der Einfluss von Esketamin auf Angst und Depression ähnlich war.

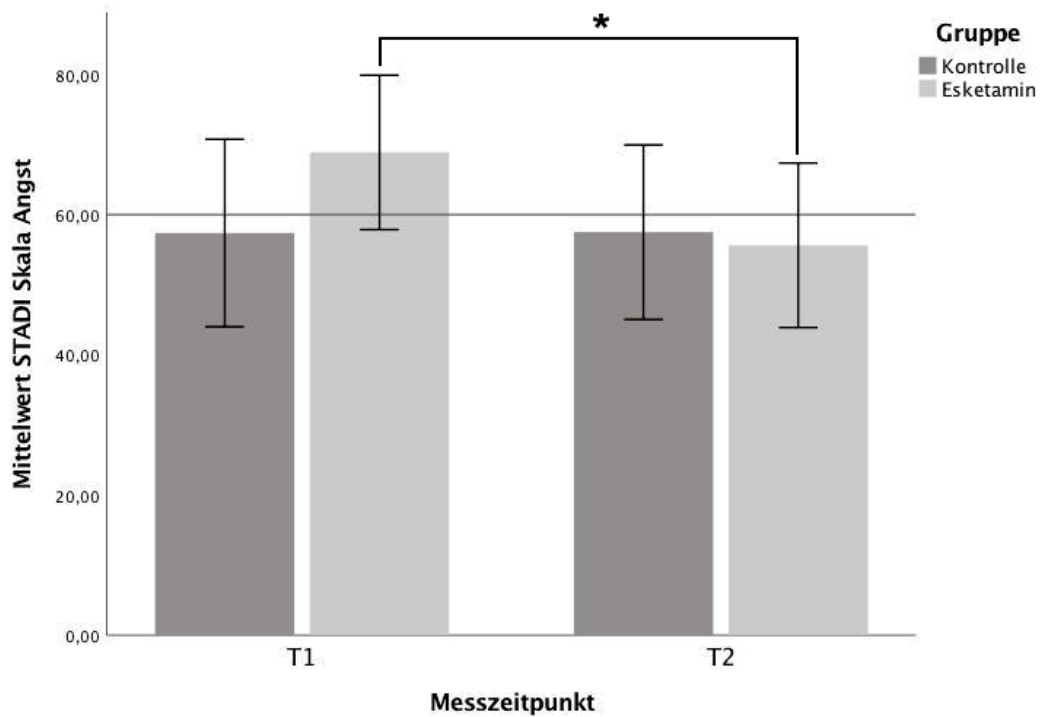


Abb. 7: Mittelwerte ± 1 SD der STADI-Skala Angst für die Esketamingruppe und die Kontrollgruppe zu T1 und T2. *signifikanter Unterschied $p < 0,05$ aufgrund von paarweisen Vergleichen der Mittelwertsveränderungen von T1 zu T2 (jeweils berechnet für die Esketamingruppe und Kontrollgruppe). Abbildung nach Falk u. a. (2020).

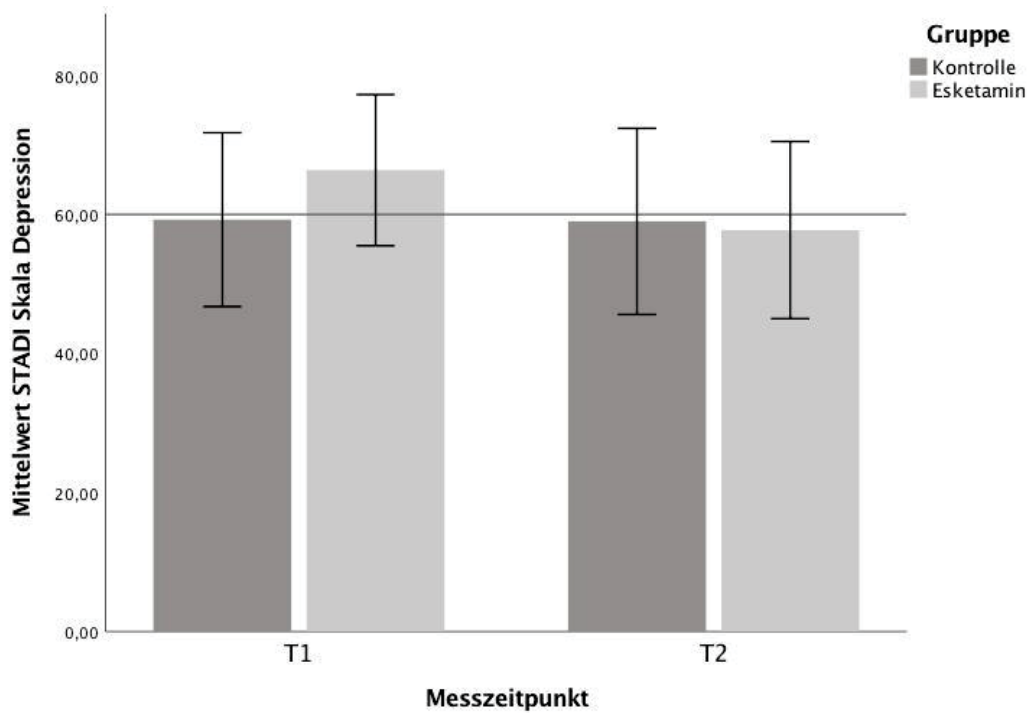


Abb. 8: Mittelwerte \pm 1 *SD* der STADI-Skala Depression für die Esketamingruppe und die Kontrollgruppe zu T1 und T2. Abbildung nach Falk u. a. (2020).

Aufgrund der signifikanten Interaktion zwischen Gruppe und Messzeitpunkt wurden zwei univariate Vergleiche mittels *two-way mixed* ANOVA unternommen. Die Zielvariablen war zum einen Angst und zum anderen Depression. Die Prädiktorvariablen waren Gruppenzugehörigkeit (Esketamingruppe vs. Kontrollgruppe; *between-subject factor*) und Messzeitpunkt (T1 vs. T2; *within-subject factor*). Die Ergebnisse dieser Analysen sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse der Analysen mit der *two-way mixed* ANOVA bezogen auf die STADI-Skalen Angst und Depression als Zielvariable und mit den Prädiktorvariablen Gruppenzugehörigkeit (Gruppe; Esketamingruppe vs. Kontrollgruppe, *between-subject factor*) und Messzeitpunkt (Zeit; T1 vs. T2; *within-subject factor*). Daten publiziert in Falk u. a. (2020).

STADI Skala	Effekt	Teststatistik	Sig. 2-seitig	Effektstärke
		$F(1, 14)$	p	r
Angst	Gruppe	0,71	0,41	0,22
	Zeit	9,76	0,007*	0,64
	Gruppe x Zeit	10,14	0,007*	0,65
Depression	Gruppe	0,31	0,59	0,15
	Zeit	1,80	0,20	0,34
	Gruppe x Zeit	1,60	0,23	0,32

* p : Irrtumswahrscheinlichkeit für $\alpha < 0,05$

[†] tendenziell signifikanter Effekt: $0,05 < p < 0,10$

Interpretation der Effektstärke r : $0,10 \leq r < 0,30$ kleiner Effekt; $0,30 \leq r < 0,50$ mittlerer Effekt und $0,50 \leq r$ großer Effekt

Hypothesengerecht ergab sich bei der STADI-Skala Angst eine signifikante Interaktion zwischen Messzeitpunkt und Gruppenzugehörigkeit. Aufgrund dieser signifikanten Interaktion wurden paarweise Vergleiche zwischen den Gruppen und den Messzeitpunkten gerechnet. Beim Vergleich der Mittelwerte zwischen T1 und T2 (jeweils einzeln für die Gruppen) zeigte sich hypothesengerecht, dass es bei der Esketamingruppe zu einer signifikanten Reduktion der Werte der STADI-Skala Angst von T1 zu T2 mit $F(1, 14) = 19,89$; $p = 0,001$; $r = 0,77$ kam, jedoch ergab sich keine signifikante Veränderungen bei der Kontrollgruppe von T1 zu T2 $F(1, 14) = 0,002$; $p = 0,97$; $r = 0,01$. Die Ergebnisse dieser Vergleiche sind in Abbildung 7 dargestellt. Bezogen auf die STADI-Skala Depression ergab sich keine signifikante Interaktion zwischen Gruppe und Messzeitpunkt (Tabelle 7). Somit unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant in den Veränderungen von Depression von T1 nach T2. Grafisch sind die Werte der STADI-Skala Depression für Gruppe und Messzeitpunkt in Abbildung 8 dargestellt. Insgesamt zeigten die univariaten Vergleiche einen Effekt von Esketamin primär auf Ängste, erkennbar an dem signifikanten Ergebnis und der großen Effektstärke ($r = 0,65$). Beim Einfluss von Esketamin auf Depression zeigte sich ein nicht signifikantes Ergebnis, jedoch auch eine mittlere Effektstärke ($r = 0,32$). Zusammenfassend lässt sich bezogen auf die multivariate und univariate Analyse sagen, dass Esketamin einen positiven Einfluss auf die psychische Belastung aufwies, welche gemeinsam

durch Angst und Depression verursacht wurde. Auch die gleichsinnige Veränderung von Angst und Depression durch Esketamin deutet darauf hin, dass Esketamin auf beide Aspekte wirkte. Jedoch zeigte sich der positive Einfluss von Esketamin primär und deutlicher bezogen auf die Ängste der palliativen Patienten.

3.4.3 Berücksichtigung der potenziellen Störvariablen der primären Zielvariablen mittels MANCOVA und MANOVA

Da es möglich ist, dass Störvariablen einen Einfluss auf das psychische Befinden der Patienten ausüben, wurde dieser Aspekt in den anschließenden Analysen berücksichtigt. Die Ergebnisse wurden in Falk u. a. (2020) veröffentlicht. Folgende Kontrollvariablen wurden in die Analysen einbezogen: Schmerz, AEDL (Pflegebedürftigkeit), Ausmaß der psycho(onko)logischen Betreuung, Tage mit Antidepressivaeinnahme und Dauer der spezialisierten, stationären, palliativmedizinischen Komplexbehandlung. Die Mittelwerte dieser Störvariablen sind in der Abbildung 9 bis Abbildung 13 jeweils für die Gruppenzugehörigkeit und den Messzeitpunkt dargestellt. In tabellarischer Form finden sich die Mittelwerte mit Standardabweichung unter Tabelle A5 im Anhang.

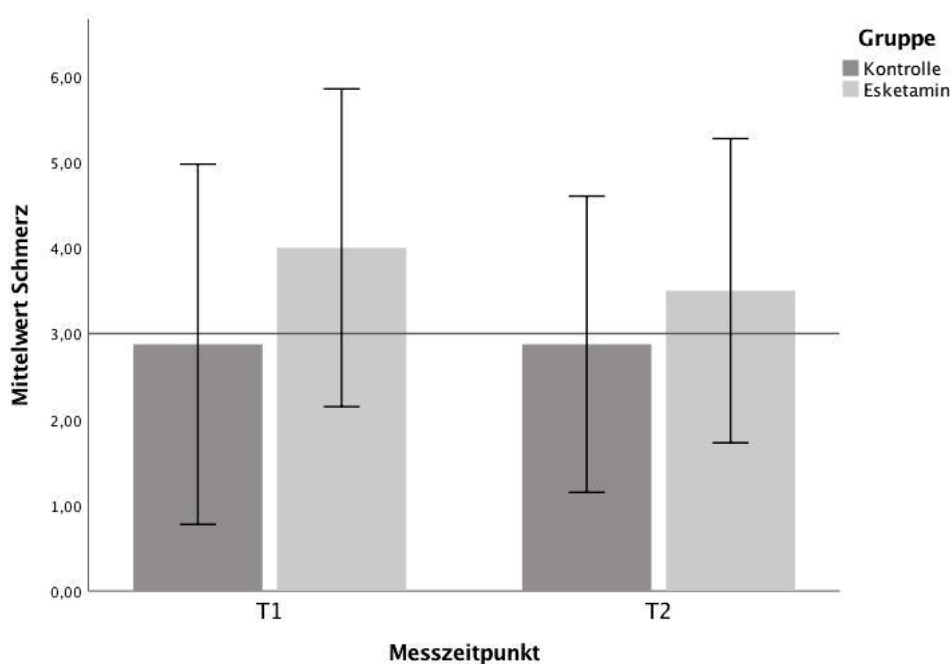


Abb. 9: Mittelwerte \pm 1 SD der Störvariable Schmerz der ersten Tageserhebung für die Esketamingruppe und Kontrollgruppe zu T1 und T2.

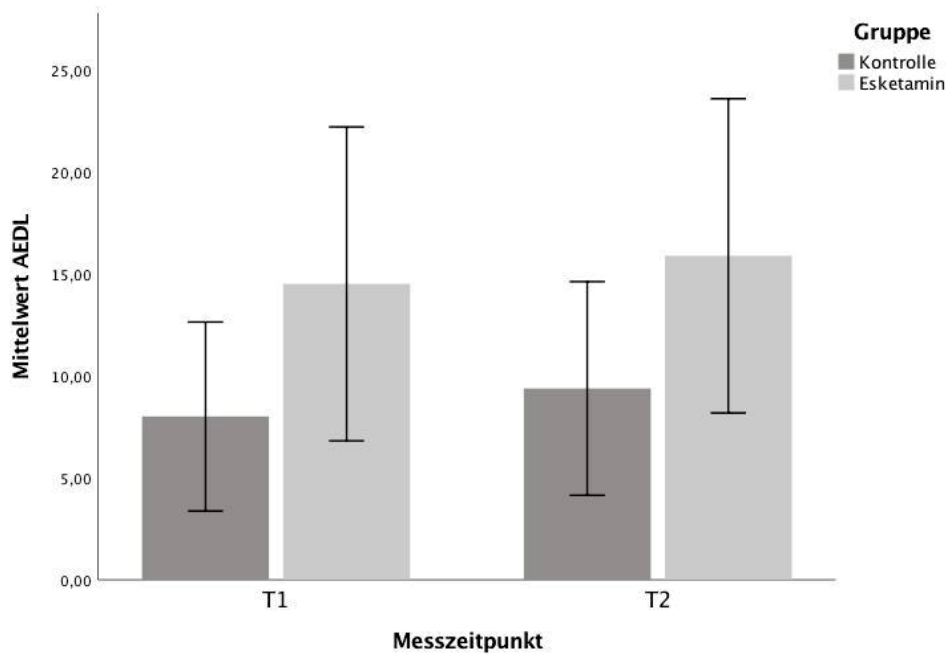


Abb. 10: Mittelwerte \pm 1 SD der Störvariable AEDL (Pflegebedürftigkeit) für die Esketamingruppe und Kontrollgruppe zu T1 und T2.

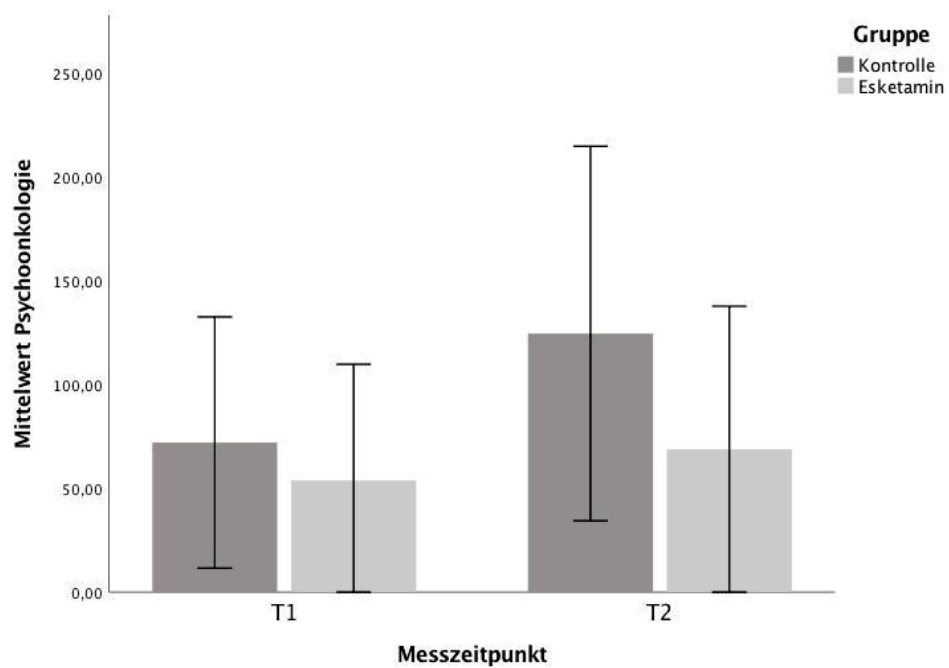


Abb. 11: Mittelwerte \pm 1 SD der Störvariable Ausmaß der psycho(onko)logischen Betreuung (Psychoonkologie) in Minuten für die Esketamingruppe und Kontrollgruppe zu T1 und T2.

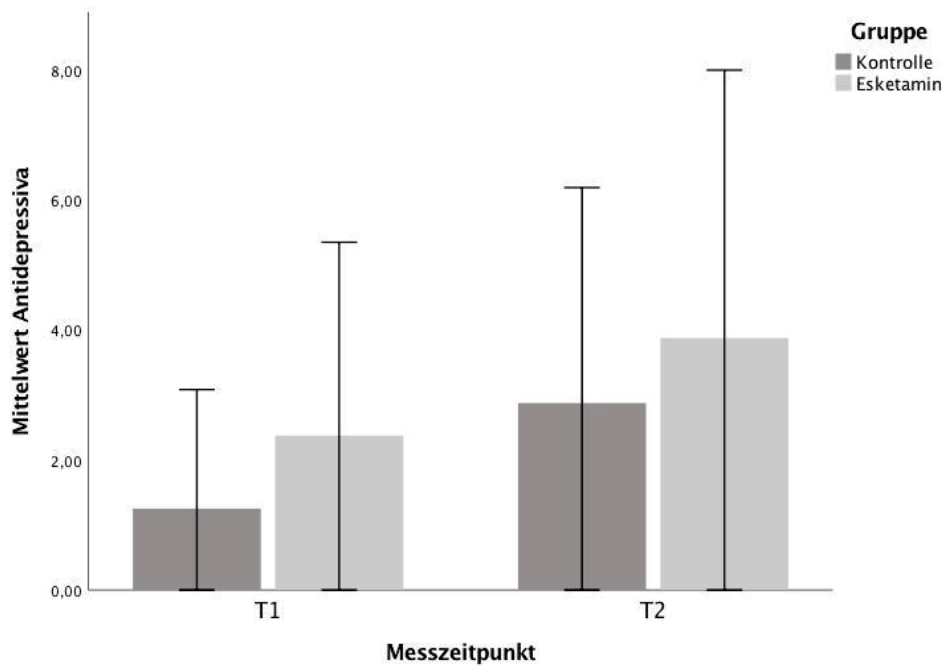


Abb. 12: Mittelwerte ± 1 SD der Störvariable Tage mit Antidepressivaeinnahme (Antidepressiva) für die Esketamingruppe und Kontrollgruppe zu T1 und T2.

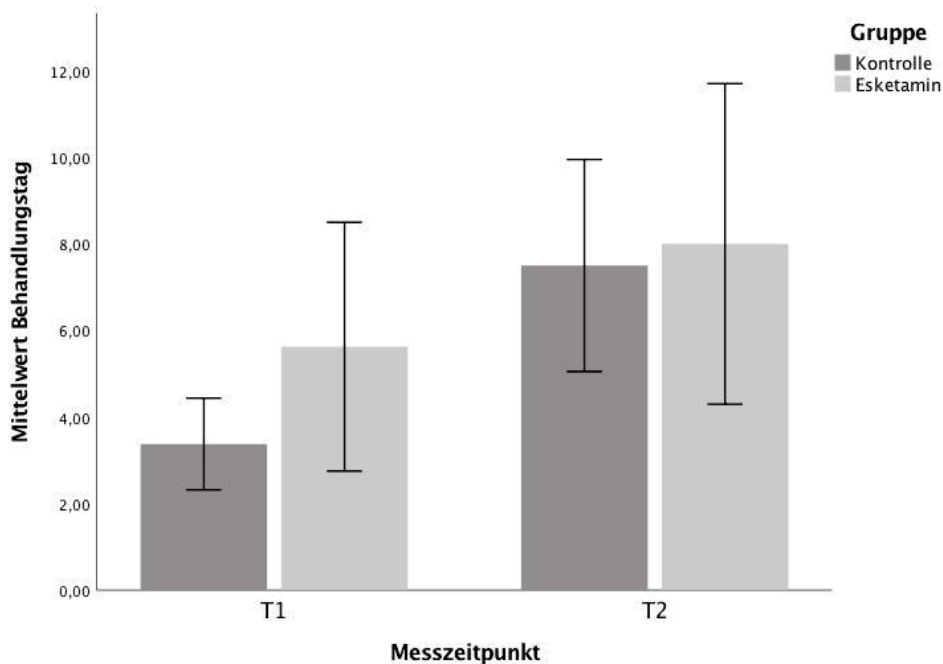


Abb. 13: Mittelwerte ± 1 SD der Störvariable Dauer der spezialisierten, stationären, palliativmedizinischen Komplexbehandlung in Tagen (Behandlungstag) für die Esketamingruppe und Kontrollgruppe zu T1 und T2.

Rein deskriptiv lässt sich feststellen, dass die Esketamingruppe zu beiden Messzeitpunkten Schmerzen aufwies, die den Schwellenwert von 3 überschritten im Gegensatz zur Kontrollgruppe (Abbildung 9). Des Weiteren war die Pflegebedürftigkeit zu beiden Messzeitpunkten bei der Esketamingruppe durchschnittlich höher als bei der Kontrollgruppe (Abbildung 10). Das Ausmaß der erhaltenen psycho(onko)logischen Betreuung nahm von T1 zu T2 zu und war bei der Esketamingruppe im Durchschnitt zu T1 und T2 niedriger als bei der Kontrollgruppe (Abbildung 11). Die Tage mit Antidepressivaeinnahme stiegen bei beiden Gruppen von T1 zu T2 an und im Schnitt nahm die Esketamingruppe zu beiden Messzeitpunkten ca. einen Tag länger Antidepressiva ein (Abbildung 12). Bei der Dauer der spezialisierten, stationären, palliativmedizinischen Komplexbehandlung bis zu T1 zeigte sich, dass die Esketamingruppe ca. zwei Tage länger in Behandlung war als die Kontrollgruppe. Zu T2 waren beide Gruppen im Durchschnitt gleich lange auf der Palliativstation (Abbildung 13).

Im Folgenden wurde untersucht, ob es unter Kontrolle der Störvariablen zu Veränderungen des festgestellten multivariaten Einflusses von Esketamin auf die psychische Belastung durch Angst und Depression kommt. Zu dem Zweck wurde eine *two-way mixed* MANCOVA gerechnet. Die Zielvariablen waren die Werte der STADI-Skalen Angst und Depression. Die Prädiktorvariablen waren die beiden Messzeitpunkte (Zeit; T1 vs. T2; *within-subject factor*), sowie die Gruppenzugehörigkeit (Gruppe; Esketamingruppe vs. Kontrollgruppe; *between-subject factor*). Als Kovariate wurden die Ausprägungen einer Störvariable zu T1 und T2 gemeinsam eingeschlossen. Diese Paare von Störvariablen gingen dann jeweils einzeln in die Analyse ein. So ging in die erste Analyse der Schmerzwert zu T1 und T2 als Kovariate ein. In die zweite Analyse ging nur AEDL zu T1 und T2 als Kovariate ein, usw. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 abgebildet. Die statistischen Berechnungen ergaben, dass auch im Rahmen der Kovariananalyse der multivariat bereits gefundene Interaktionseffekt zwischen Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkt weiterhin signifikant blieb. Das bedeutet, dass Esketamin auch unter Kontrolle der Störvariablen die psychische Belastung durch Angst und Depression minderte. Aufgrund der marginalen Veränderungen wurden keine für die Kovariananalyse adjustierten Mittelwerte berichtet.

Aufgrund der multivariat signifikanten Interaktionseffekte zwischen Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkt unter Kontrolle der Störvariable wurden separate univariate Vergleiche mittels *two-way mixed* ANCOVA gerechnet. Die Zielvariablen waren jeweils einzeln die Werte der STADI Skalen Angst und Depression. Die Prädiktorvariablen blieben gleich. Als Kovariaten gingen wiederum die Störvariablen mit ihrer Ausprägung zu T1 und T2

nacheinander in die Analysen ein. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 ersichtlich. Bei der Kovarianzanalyse, die nur die STADI-Skala Angst betraf, ergab sich auch unter Kontrolle der Störvariablen weiterhin eine signifikante Interaktion zwischen Messzeitpunkt und Gruppenzugehörigkeit mit einer großen Effektstärke. Das bedeutet, dass es bei der Esketamingruppe auch unter der Kontrolle der Störvariablen weiterhin zu einer signifikanten Reduktion von Angst von T1 zu T2 kam, jedoch nicht bei der Kontrollgruppe. Bei der Kovarianzanalyse, die nur die STADI-Skala Depression betraf, ergaben sich unter Kontrolle der Störvariablen keine signifikante Interaktion zwischen Messzeitpunkt und Gruppenzugehörigkeit. Die Effektstärken befanden sich für die Interaktion im kleinen bis mittleren Bereich. Das bedeutet, dass sich die Esketamingruppe und die Kontrollgruppe in den Veränderungen der Depressionswerte von T1 zu T2 nicht signifikant voneinander unterschieden. Auch hier zeigte sich, dass sich unter Einschluss der Störvariablen die Ergebnisse zu den Analysen ohne Störvariablen nicht verändert haben.

Tabelle 8: Ergebnisse der *two-way mixed* MANCOVA (multivariat) und der *two-way mixed* ANCOVA (univariat) bezogen auf die Zielvariablen STADI Angst und Depression. Prädiktorvariablen waren der Messzeitpunkt (Zeit; T1 vs. T2; *within-subject factor*) und die Gruppenzugehörigkeit (Gruppe; Esketamingruppe vs. Kontrollgruppe; *between-subject factor*). Als Kovariaten gingen die Störvariablen Schmerz, AEDL, Ausmaß der psycho(onko)logischen Betreuung (Psy-Onk), Anzahl der Tage mit Antidepressivaeinnahme (Anti-Dep) und Dauer der spezialisierten, stationären, palliativmedizinischen Komplexbehandlung (Pall-Komp) zu beiden Messzeitpunkten in die Analyse ein. Dabei wurden die Paare der einzelnen Störvariablen mit ihren Ausprägungen zu T1 und T2 jeweils nacheinander in die Analysen eingeschlossen. Daten in Falk u. a. (2020) publiziert.

		multivariat		Univariat					
		Angst & Depression		Angst			Depression		
Kovariate	Effekt	Test-	Sig. 2-	Test-	Sig. 2-	Effekt-	Test-	Sig. 2-	Effekt-
		statistik	seitig	statistik	seitig		stärke	statistik	seitig
		<i>F</i> (2, 12)	<i>p</i>	<i>F</i> (1, 13)	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>F</i> (1, 13)	<i>p</i>	<i>r</i>
Schmerz zu T1 und T2	Gruppe	0,23	0,79	0,49	0,50	0,19	0,32	0,58	0,15
	Zeit	4,90	0,028*	8,79	0,011*	0,64	1,73	0,21	0,34
	Gruppe x Zeit	5,31	0,022*	9,15	0,010*	0,64	1,54	0,24	0,33
AEDL zu T1 und T2	Gruppe	0,21	0,81	0,09	0,77	0,08	0,08	0,78	0,08
	Zeit	3,44	0,066^T	7,20	0,019*	0,60	2,61	0,13	0,41
	Gruppe x Zeit	5,32	0,022*	9,48	0,009*	0,65	1,60	0,23	0,33
Psy-Onk zu T1 und T2	Gruppe	0,67	0,53	1,45	0,25	0,32	0,48	0,50	0,19
	Zeit	7,77	0,007*	16,76	0,001*	0,75	4,60	0,051^T	0,51
	Gruppe x Zeit	4,27	0,040*	8,22	0,013*	0,62	0,68	0,43	0,22
Anti-Dep zu T1 und T2	Gruppe	0,10	0,91	0,22	0,65	0,13	0,10	0,76	0,09
	Zeit	2,43	0,13	4,48	0,054^T	0,51	0,61	0,45	0,21
	Gruppe x Zeit	4,95	0,027*	9,39	0,009*	0,65	1,51	0,24	0,32
Pall-Komp zu T1 und T2	Gruppe	0,15	0,86	0,32	0,58	0,15	0,18	0,68	0,12
	Zeit	2,66	0,11	4,71	0,049*	0,52	4,95	0,044*	0,53
	Gruppe x Zeit	4,41	0,037*	6,89	0,021*	0,59	0,33	0,58	0,16

**p*: Irrtumswahrscheinlichkeit für $\alpha < 0,05$

^T tendenziell signifikanter Effekt: $0,05 < p < 0,10$

Interpretation der Effektstärke *r*: $0,10 \leq r < 0,30$ kleiner Effekt; $0,30 \leq r < 0,50$ mittlerer Effekt und $0,50 \leq r$ großer Effekt

Die Anzahl der Patienten, die Benzodiazepine, Antidepressiva und Opioide in Abhängigkeit von Messzeitpunkt und Gruppenzugehörigkeit einnahmen, sind in Tabelle 9 ersichtlich. Rein deskriptiv betrachtet war die Anzahl der Patienten, die die Medikamente einnahmen oder nicht einnahmen relativ ähnlich. Lediglich bei der Einnahme von Antidepressiva zu T1 und Benzodiazepinen zu T2 haben in der Esketamingruppe ein wenig mehr Patienten diese Medikamente an diesen Tagen eingenommen. Des Weiteren zeigte sich, dass alle Patienten der Esketamingruppe zu T1 und T2 Opioide einnahmen. Aus diesem Grund ergab sich in den folgenden Varianzanalysen keine Möglichkeit, einen Vergleich zu opioidfreien Patienten durchzuführen.

Tabelle 9: Anzahl der Patienten der Esketamingruppe und Kontrollgruppe, die die Medikamente Antidepressiva, Opioide und Benzodiazepine zu T1 und T2 einnahmen. Daten in Falk u. a. (2020) publiziert.

Medikation	Messzeitpunkt	Esketamin		Kontrolle		Insgesamt	
Benzodiazepine	T1	Ja	6	ja	5	ja	11
		Nein	2	nein	3	nein	5
	T2	Ja	6	ja	4	ja	10
		Nein	2	nein	4	nein	6
Antidepressiva	T1	Ja	6	ja	3	ja	9
		Nein	2	nein	5	nein	7
	T2	Ja	6	ja	5	ja	11
		Nein	2	nein	3	nein	5
Opioide	T1	Ja	8	ja	7	ja	15
		Nein	0	nein	1	nein	1
	T2	Ja	8	ja	7	ja	15
		Nein	0	nein	1	nein	1

Es wurde in einer multivariaten Analyse der Einfluss der Einnahme von Benzodiazepinen und Antidepressiva auf die psychische Belastung durch Angst und Depressionen berücksichtigt. Zu Beginn wurde das Zusammenhangsmaß Phi (ϕ) für die Einnahme der Medikation zu T1 und T2 berechnet. Für Antidepressiva ergab sich ein signifikanter und starker Zusammenhang $\phi(16) = 0,76$; $p = 0,005$ für die Einnahme zu T1 und T2 wie auch bei der Einnahme von Benzodiazepinen $\phi(16) = 0,59$; $p = 0,036$. Da sich die Einnahme der Medikation zu den beiden Messzeitpunkten relativ glichen, wurde die Einnahme der Medikation zu T1 als

zusätzliche Gruppierungsvariable für eine MANOVA verwendet. Somit wurde eine *three-way mixed* MANOVA gerechnet. Als Zielvariablen gingen Angst und Depression simultan in die Analyse ein. Prädiktorvariablen waren Messzeitpunkt (Zeit; T1 vs. T2, *within-subject factor*), Gruppenzugehörigkeit (Gruppe; Esketamingruppe vs. Kontrollgruppe, *between-subject factor*) und Medikamenteneinnahme zu T1 (Benzodiazepine/Antidepressiva; ja vs. nein; *between-subject factor*). Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt. Auch unter Berücksichtigung der Medikamenteneinnahme ergaben sich multivariat weiterhin signifikante Wechselwirkungen für Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkt für Benzodiazepine. Für Antidepressiva ergab sich hier ein tendenzieller Zusammenhang. Es zeigten sich jedoch bei Antidepressiva und Benzodiazepinen keine signifikanten Dreifachinteraktionen zwischen Gruppenzugehörigkeit, Messzeitpunkt und Medikation. Dies bedeutet, dass die weitere Medikation durch Antidepressiva und Benzodiazepine nicht die Besserung bei der Esketamingruppe erklärte.

Tabelle 10: Ergebnisse der Haupteffekte und Interaktionseffekte der *three-way mixed* MANOVA (multivariat) und der *three-way mixed* ANOVA (univariat). Zielvariable waren die STADI-Skalen Angst und Depression. Prädiktorvariablen waren Messzeitpunkt (Zeit; T1 vs. T2, *within-subject factor*), Gruppenzugehörigkeit (Gruppe; Esketamingruppe vs. Kontrollgruppe, *between-subject factor*) und Einnahme der Medikation (Med) Benzodiazepinen (B) und Antidepressiva (A) zu T1 (B/A; ja vs. nein; *between-subject factor*). Daten in Falk u. a. (2020) publiziert.

		multivariat				Univariat			
		Angst & Depression		Angst		Depression			
Med	Effekt	Test-statistik	Sig. 2-seitig	Test-statistik	Sig. 2-seitig	Effektstärke	Test-statistik	Sig. 2-seitig	Effektstärke
		<i>F</i> (2, 11)	<i>p</i>	<i>F</i> (1, 12)	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>F</i> (1, 12)	<i>p</i>	<i>r</i>
B T1	Gruppe	0,59	0,57	0,92	0,36	0,27	0,05	0,83	0,06
	Zeit	3,23	0,079^T	5,96	0,031*	0,58	0,95	0,35	0,27
	B T1	0,94	0,42	0,19	0,68	0,12	1,65	0,22	0,35
	Gruppe x B T1	0,87	0,45	0,54	0,48	0,21	0,11	0,74	0,10
	Zeit x B T1	0,18	0,84	0,33	0,58	0,16	0,04	0,84	0,06
	Gruppe x Zeit	4,28	0,042*	6,71	0,024*	0,60	0,44	0,52	0,19
	Gruppe x Zeit x B T1	0,99	0,40	0,03	0,86	0,05	1,35	0,27	0,32
A T1	Gruppe	0,01	0,99	0,01	0,91	0,03	0,02	0,90	0,04
	Zeit	2,95	0,094^T	6,24	0,028*	0,58	2,14	0,17	0,39
	A T1	3,17	0,082^T	6,80	0,023*	0,60	1,53	0,24	0,34
	Gruppe x A T1	0,70	0,52	1,52	0,24	0,34	0,41	0,54	0,18
	Zeit x A T1	0,57	0,58	1,21	0,29	0,30	0,46	0,51	0,19
	Gruppe x Zeit	3,03	0,090^T	5,62	0,035*	0,56	0,99	0,34	0,28
	Gruppe x Zeit x A T1	1,41	0,29	0,15	0,71	0,11	0,86	0,37	0,26

* *p*: Irrtumswahrscheinlichkeit für $\alpha < 0,05$

^T Tendenzieller Unterschied: $0,05 < p < 0,10$

Interpretation der Effektstärke *r*: $0,10 \leq r < 0,30$ kleiner Effekt; $0,30 \leq r < 0,50$ mittlerer Effekt und $0,50 \leq r$ großer Effekt

Im Folgenden wurden univariate Vergleiche jeweils für die Zielvariablen Angst und Depression gerechnet. Trotz der nur tendenziell signifikanten Interaktion für

Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkt bezogen auf die Einnahme von Antidepressiva zu T1 wurden hier als Ausnahme auch univariate Analysen angeschlossen. Somit gingen Angst und Depression jeweils einzeln in die Analyse mit der *three-way mixed* ANOVA ein. Die Prädiktorvariablen wurden beibehalten. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 10 ersichtlich. Es ergaben sich auch unter der Berücksichtigung der Einnahme von Benzodiazepinen und Antidepressiva weiterhin signifikante Interaktionen zwischen Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkt bezogen auf die STADI-Skala Angst. Des Weiteren zeigten sich keine signifikanten Dreifachinteraktionen zwischen Gruppenzugehörigkeit, Messzeitpunkt und Medikation. Insgesamt bedeuten die Ergebnisse, dass trotz der Berücksichtigung der zusätzlichen Medikation mit Benzodiazepinen und Antidepressiva die Gabe von Esketamin zu einer Reduktion des Angstwertes im Vergleich zur Kontrollgruppe führte. Auffällig in diesen univariaten Analysen war der signifikante Haupteffekt für Antidepressiva zu T1. Dieser Effekt basiert darauf, dass die Patienten die Antidepressiva einnahmen höhere Angstwerte aufwiesen ($M = 65,89$; $SD = 10,39$) als die Patienten die keine Antidepressiva einnahmen ($M = 52,07$; $SD = 7,16$). Es zeigt sich jedoch auch, dass die Einnahme von Antidepressiva zu T1 nicht zu einer Veränderung des Angsterlebens führt, da die Interaktion zwischen Messzeitpunkt und Antidepressiva T1 nicht signifikant geworden ist. Des Weiteren führte die Antidepressiva-einnahme zu T1 nicht zu den Veränderungen des Angsterlebens bei den Gruppen von T1 zu T2. In einem solchen Fall sollte die Dreifachinteraktion zwischen Gruppenzugehörigkeit, Messzeitpunkt und Antidepressiva T1 signifikant werden. Bezogen auf die STADI-Skala Depression ergaben sich unter der Berücksichtigung der Einnahme von Benzodiazepinen und Antidepressiva weiterhin keine signifikanten Interaktionen zwischen Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkt. Hier zeigten sich kleine Effektstärken. Auch zeigte sich weiterhin keine signifikanten Dreifachinteraktionen zwischen Gruppe, Messzeitpunkt und Medikation.

3.4.4 Auswirkungen einer alternativen Strategie zur Auswahl einer angepassten Kontrollgruppe

Da sich die Gruppen zu T1 bezogen auf die drei STADI-Skalen rein deskriptiv unterschieden, wurde eine alternative Strategie zur Auswahl einer angepassten Kontrollgruppe unternommen. Das Ziel war die Werte der STADI-Skalen der Gruppen zu T1 anzugleichen, um die Gruppen besser vergleichbar zu machen. Die Ergebnisse dieser Analysen wurden in Falk u. a. (2020) veröffentlicht. In dieser Strategie wurde nun mittels des *propensity score* die Auswahl der

Kontrollgruppe nach Alter, Geschlecht und dem Wert der Skala STADI Global zu T1 vorgenommen. Die Skala STADI Global ist der Wert für die gemeinsame psychische Belastung durch Angst und Depression. Die demografischen und medizinischen Daten der alternativen Kontrollgruppe sind in Tabelle A6 im Anhang ersichtlich. Die absoluten z -Differenzen waren kleiner als 1,41 für Alter (0,28), Geschlecht (weiblich: 0,51) und STADI-Global (1,03), was für ein balanziertes Verhältnis der Variablen zwischen den Gruppen spricht. In der Anwendung dieser alternativen Strategie kam es zu einer Angleichung der Werte der STADI-Skalen bei den Gruppen zu T1, wobei dann beide Gruppen pathologisch erhöhte Werte > 60 aufwiesen. Des Weiteren zeigte sich bei der Kontrollgruppe, dass die Werte der STADI-Skalen bei ihnen auch zu T2 > 60 ausfielen (Tabelle A7 im Anhang). Bei der STADI-Skala Angst waren zu T1 die Werte bei der Kontrollgruppe $M = 62,63$ ($SD = 8,05$) und bei der Esketamingruppe $M = 68,88$ ($SD = 11,01$). Zu T2 waren die Werte bei der Kontrollgruppe $M = 64,00$ ($SD = 11,78$) und bei der Esketamingruppe $M = 55,63$ ($SD = 11,73$). Die Werte der Störvariablen sind im Anhang in den Tabellen A8 und A9 zu finden. Im Folgenden wurden nur die multivariaten und anschließenden univariaten Vergleiche bezogen auf Angst und Depression berücksichtigt. Die multivariaten und nachfolgenden univariaten Gruppenvergleiche führten im Grunde zu den gleichen Ergebnissen wie die vorherigen Analysen nach der ursprünglichen Auswahlstrategie (Tabelle A10 und A11 im Anhang). Bei den Analysen mittels MANCOVA (Tabelle A12 im Anhang) waren abweichend zu den vorherigen Analysen die Rechnungen mit den Kovariaten *Ausmaß der psycho(onkolo)gischen Betreuung* und *Dauer der spezialisierten, stationären, palliativmedizinischen Komplexbehandlung* tendenziell signifikant ($0,05 < p < 0,10$). Die MANOVA (Tabelle A13 im Anhang) mit der Einnahme von Antidepressiva zu T1 als Gruppierungsvariable war nicht signifikant ($p > 0,05$). Alle univariaten Analysen mit der Zielvariable STADI Angst zeigten jedoch weiterhin eine signifikante Interaktion zwischen Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkt ($p < 0,05$).

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Es wurde eine nach Alter und Geschlecht angepasste Kontrollgruppe mittels *propensity score* gebildet. Es zeigte sich hier rein deskriptiv, dass mehr Patienten der Esketamingruppe auf der Station verstarben als bei der Kontrollgruppe. Die Reliabilitätsprüfung mittels interner Konsistenz ergab beim STADI und bei den AEDL eine gute Reliabilität. Die

Testwiederholungs-Reliabilität zeigte bei den verwendeten Subskalen der Symptomgraduierung für Schmerz und für Unruhe/Angst auch gute Reliabilitätswerte.

In den Analysen der Esketamingruppe mit dem t-Test für abhängige Stichproben ergab sich hypothesengerecht eine signifikante Reduktion der Werte der STADI-Skalen Angst, Depression und Global von T1 zu T2. Alle Veränderungen wiesen mittlere bis große Effektstärken auf. Des Weiteren zeigten die Vergleiche der Werte der Variable Unruhe/Angst vom Morgen vor Esketamingabe zum Morgen danach keine Veränderung und somit keine Hinweise für relevante anhaltende psychotomimetische Effekte von Esketamin. Die Analyse, die die Ausprägung von Schmerz am Morgen vor Esketamin mit dem Morgen danach verglich, zeigte keine signifikanten Unterschiede. Jedoch ergab sich eine mittlere Effektstärke für Veränderungen in die Richtung einer Reduktion des Schmerzwertes.

Im univariaten Gruppenvergleich mittels *two-way mixed* ANOVA bezogen auf die STADI-Skala Global ergab sich eine tendenzielle Interaktion zwischen Gruppe und Messzeitpunkt mit einer mittleren Effektstärke. Zusätzlich wurde im Gruppenvergleich die Veränderung des Schmerzerlebens vom Morgen vor Esketamin zum Morgen danach mittels *two-way mixed* ANOVA untersucht. Hier zeigte sich keine länger anhaltende analgetische Wirkung von Esketamin im Gruppenvergleich mit einer geringen Effektstärke.

Da der Einfluss von Esketamin auf STADI Global tendenziell signifikant war und eine mittlere Effektstärke aufwies, wurde eine multivariate Analyse von Angst und Depression durchgeführt. Im Gruppenvergleich mittels *three-way mixed* MANOVA zeigte sich eine hypothesengerechte Reduktion der allgemeinen psychischen Belastung von Angst und Depression durch Esketamin. Dabei ergaben die im Anschluss durchgeführten univariaten Vergleiche mittels *two-way mixed* ANOVA eine signifikante Minderung von Angst durch Esketamin mit einer großen Effektstärke. Der bessernde Einfluss von Esketamin auf Depression war nicht signifikant, wobei eine mittlere Effektstärke bestand. Die multivariate Analyse zeigte jedoch, dass sich die Veränderungen von Angst und Depression von T1 zu T2 in beiden Gruppen nicht voneinander unterschieden. Das bedeutet, dass der Einfluss von Esketamin auf Angst und Depression ähnlich war. Zusammengefasst kann gesagt werden, dass Esketamin die gemeinsame psychische Belastung durch Angst und Depressionen minderte, wobei der primäre Einfluss bei der Reduktion von Angst lag.

Des Weiteren wurden folgende Störvariablen in den Analysen berücksichtigt: Schmerz, AEDL (Pflegebedürftigkeit), Ausmaß der psycho(onko)logischen Betreuung, Tage mit Antidepressivaeinnahme und Dauer der spezialisierten, stationären, palliativmedizinischen Komplexbehandlung. Bei der rein deskriptiven Betrachtung der Ausprägung der Störvariablen zeigten sich Schmerz und die bestehende Pflegebedürftigkeit bei T1 und T2 bei der Esketamingruppe im Durchschnitt höher. Das Ausmaß der in Anspruch genommenen psychoonkologischen Betreuung war bei der Esketamingruppe im Durchschnitt zu beiden Messzeitpunkten niedriger. Die Esketamingruppe nahm im Schnitt einen Tag länger Antidepressiva ein als die Kontrollgruppe. Zu T1 erhielt die Esketamingruppe ungefähr 2 Tage länger eine spezialisierte, stationäre, palliativmedizinische Komplexbehandlung. Auch unter Berücksichtigung der Störvariablen mittels *two-way mixed* MANCOVA blieb der positive Einfluss von Esketamin auf die gemeinsame psychische Belastung durch Angst und Depression erhalten. Im Anschluss erfolgte eine univariate Analyse mittels *two-way mixed* ANCOVA des Einflusses von Esketamin auf Angst und auf Depression. Hier zeigte sich auch unter Berücksichtigung der Störvariablen ein signifikanter bessernder Einfluss von Esketamin auf Angst, jedoch nicht auf Depression. Bezogen auf Angst ergaben sich auch unter der Kontrolle der Störvariablen weiterhin große Effektstärken. Bei Depression ergaben sich kleine bis mittlere Effektstärken.

Des Weiteren wurde der Einfluss der Medikation mit Benzodiazepinen und Antidepressiva berücksichtigt. Bezogen auf die Medikation zeigte sich rein deskriptiv, dass der Anteil der Patienten, die die Medikamente einnahmen, relativ ähnlich war. Des Weiteren zeigt sich, dass alle Patienten der Esketamingruppe zu T1 und T2 Opiode einnahmen. Aus diesem Grund konnten keine Vergleiche zu opioidfreien Patienten gerechnet werden. Auch unter multivariater Berücksichtigung der Medikation mit Benzodiazepinen blieb der positive Einfluss von Esketamin auf die gemeinsame psychische Belastung durch Angst und Depression erhalten. Für die Einnahme von Antidepressiva zeigte sich ein tendenziell signifikantes Ergebnis in der multivariaten Analyse. Bei der separaten univariaten Betrachtung des Einflusses von Esketamin auf Angst und auf Depression unter der Kontrolle von Benzodiazepinen und Antidepressiva zeigte sich ein signifikanter bessernder Einfluss auf Angst, jedoch nicht auf Depression.

Eine alternative Strategie zur Bildung der angepassten Kontrollgruppe nach Alter, Geschlecht und Werte der Skala STADI Global zu T1 führte bei den Gruppen zu einem angleichen der STADI Werte zu T1, wobei beide Gruppen pathologisch erhöhte Werte zu T1 aufwiesen. Die

Kontrollgruppe zeigte auch zu T2 pathologisch erhöhte Werte. Die Mehrheit der multivariaten Analysen bezogen auf die Interaktion zwischen Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkt blieben signifikant. Alle univariaten Analysen mit der Zielvariable Angst waren auch weiterhin signifikant jedoch nicht die Analysen mit der Zielvariable Depression.

4. Diskussion

Im Rahmen der Analysen ergaben sich signifikante Hinweise für einen positiven Einfluss von Esketamin auf die psychische Belastung durch Depressionen und Ängste, mit einer primären Wirkung auf Ängste bei palliativen Patienten. Während es bereits Hinweise dazu gab, dass Ketamin-Razemat diese Wirkung bei palliativen Patienten hat (Iglewicz u. a., 2015; Irwin & Iglewicz, 2010; Irwin u. a., 2013), ist diese Arbeit nach Wissen des Autors der erste Bericht über diese Wirkung von Esketamin bei palliativen Patienten und wurde in Auszügen in Falk u. a. (2020) veröffentlicht. Es gibt jedoch Hinweise zu dem positiven Einfluss von Esketamin auf Ängste bei chirurgischen Patienten ohne palliative Diagnose (White u. a., 1980).

Im Detail zeigte sich in dieser Untersuchung der positive Einfluss von Esketamin durch eine Minderung der allgemeinen psychische Belastung durch Angst und Depressionen und vor allem im Sinne einer Reduktion von Angst. Der Befund ergab sich in den Analysen, die nur die Esketamingruppe betrachteten, wie auch im Gruppenvergleich. Im Gruppenvergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezogen auf Depression. Insgesamt deuten jedoch die mittleren bis großen Effektstärken bei den durchgeführten Vergleichen auf einen relevanten Einfluss von Esketamin auf Angst, Depression und allgemeine psychische Belastung hin. Der multivariate Analyseansatz ermöglichte eine umfassende Analyse der Daten und zeigte zusätzlich, dass Esketamin eine gleichsinnige Wirkung auf Angst und Depression hatte. Die Veränderungen von Angst und Depression durch Esketamin unterschieden sich also nicht voneinander. Auch unter der Berücksichtigung der Störvariablen einschließlich der weiteren Medikation blieb das bereits festgestellte Wirkungsmuster weitgehend erhalten. Bezogen auf länger anhaltende psychotomimetische Nebenwirkungen von Esketamin ergaben sich bei der Esketamingruppe keine Hinweise. Des Weiteren ergaben sich keine Hinweise auf eine länger anhaltende Schmerzreduktion bei der einzelnen Betrachtung der Esketamingruppe wie auch im Gruppenvergleich.

Auffällig in der Zusammenschau der Ergebnisse dieser Arbeit ist der primäre Einfluss von Esketamin auf das Angsterleben und nicht auf Depression der palliativen Patienten. Daten aus dem Hospizbereich deuten auf Besonderheiten dieses Patientenkollektives bei dem Einfluss von Ketamin-Razemat auf Angst und Depression, wie auch auf das Schmerzerleben hin. In ihrem Case-Report schildern Irwin & Iglewicz (2010) einen antidepressiven und anxiolytischen Einfluss von einmalig oral gegebenem Ketamin-Razemat (0,5 mg/kg

Körpergewicht) bei zwei Hospizpatienten. Bei den beiden berichteten Fällen zeigten die Patienten initial ein bis zwei Stunden nach oralem Ketamin sowie weiterhin acht und 15 Tage später eine Reduktion der Werte für Depression und Angst. Wobei die Reduktion des Angstwertes in den ersten vier Tagen deutlicher ausfiel. Des Weiteren kam es bei beiden Patienten zu einer Besserung des Schmerzempfindens mit einem Maximum von vier und acht Tagen nach der Ketamingabe. Einer der Patienten gab auch eine Reduktion von suizidalen Gedanken an.

Bei einer unverblindeten, nicht Placebo-kontrollierten Machbarkeitsstudie von Irwin u. a. (2013) mit 14 Hospizpatienten wurde der Einfluss einer täglichen oralen Gabe über 28 Tage von Ketamin-Razemat (0,5 mg/kg Körpergewicht) auf Angst und Depression untersucht. Von den Teilnehmern schieden sechs Patienten im Verlauf der Studie aus unterschiedlichen Gründen aus. Ein Patient schied aufgrund einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes nach drei Tagen aus. Vier Patienten schieden aus, da sie keine Besserung der depressiven Symptomatik nach vierzehn Tagen der oralen Therapie mit Ketamin-Razemat aufwiesen und ein Patient schied nach einundzwanzig Tagen aus, aufgrund psychischer Veränderungen die nicht im Zusammenhang mit der Ketamingabe standen. Alle diese sechs Patienten wiesen eine Besserung auf der verwendeten Angstskala auf, jedoch keine Besserung auf der Depressionsskala. Bei den acht Patienten, die die Studie abschlossen, zeigte sich eine signifikante Besserung bezogen auf Angst und Depression. Für das Ansprechen auf Ketamin-Razemat ergab sich bei Angst ein signifikanter Effekt nach drei Tagen mit einer mittleren Effektstärke ($d = 0,67$). Bei Depression zeigte sich bezogen auf das Ansprechen ein signifikanter Effekt nach 14 Tagen mit einer großen Effektstärke ($d = 1,14$). Nach 28 Tagen blieb eine signifikante Wirkung mit großen Effektstärken für Angst ($d = 1,34$) und Depression ($d = 1,34$) erhalten. In der Studie zeigten sich keine signifikanten Änderungen von Schmerz. Auch ergaben sich kaum Nebenwirkungen der oralen Ketamingabe.

Die Ergebnisse dieser Arbeit und die der beiden nun berichteten Studien aus dem Hospizbereich deuten darauf hin, dass Ketamin-Razemat und Esketamin primär auf das Angsterleben bei den Patienten mit einer lebenslimitierenden Erkrankung wirken. Warum sich die Wirkung von Ketamin (Ketamin-Razemat und Esketamin) vor allem in einer initialen Besserung von Ängsten zeigt, bedarf einer weiteren Klärung. Eine mögliche Interpretation ist die folgende: Es ist bekannt, dass bei Ängsten und Depressionen ähnliche Defizite bei der Aktivierung und Verschaltung von kortikalen Strukturen bei der Emotionsverarbeitung bestehen (Etkin & Schatzberg, 2011). Des Weiteren besteht eine hohe Komorbidität von

Ängsten und Depressionen, wobei Ängste meist zu erst aufkommen (Lamers u. a., 2011). Es ist denkbar, dass die neuroproliferative Wirkung von Ketamin in den kortikalen Strukturen stattfindet, die mit Ängsten und Depressionen in Verbindung stehen. Bei palliativen Patienten können die existenziellen Ängste die primäre psychische Belastung darstellen, die dann im Verlauf in eine Demoralisierung und Depression übergehen können. Durch die neuroproliferative Wirkung von Ketamin in den kritischen neuronalen Strukturen kommt es dann zu primären Minderung des Angsterlebens bei palliativen Patienten.

In der vorliegenden Untersuchung konnte keine positive Wirkung von Esketamin auf Depression im Gruppenvergleich festgestellt werden. Die orientierende *a-priori* Stichprobengrößeberechnung ergab, dass bei einem Abstand von drei Tagen nach Esketamingabe insgesamt $n = 10$ Patienten für die geplanten Analysen mit Gruppenvergleich ausreichen sollten (Abschnitt 2.2; Tabelle 1). Diese Berechnung basiert auf der von McGirr u. a. (2015) gefundenen Effektstärke von Ketamin-Razemat nach drei Tagen bei depressiven Patienten mit $OR = 6,77$ ($d = 1,05$). In der vorliegenden Untersuchung wurde beim Gruppenvergleich mit *two-way mixed* ANOVA die Effektstärke $r = 0,32$ ($d = 0,68$) ermittelt. Somit überschätzte die Effektstärke ($d = 1,05$), auf der die orientierende *a-priori* Berechnung basierte, die tatsächlich gefundene Effektstärke ($d = 0,68$). Hieraus resultierte, dass die Stichprobengröße der vorliegenden Studie mit $n = 16$ Patienten zu klein war, um den Einfluss von Esketamin auf Depression zu erfassen. Nach einer Berechnung der Stichprobengröße mit dem Programm G*Power (Faul u. a., 2009; Faul u. a., 2007) wären bei der gefundenen Effektstärke für Depression mit $r = 0,32$ ($d = 0,68$) insgesamt $n = 20$ Patienten nötig, um einen signifikanten Effekt im Gruppenvergleich festzustellen.

Des Weiteren zeigte sich in dieser Studie rein deskriptiv, dass mehr Patienten der Esketamingruppe ($n = 5$) auf der Station verstorben sind als bei der Kontrollgruppe ($n = 1$). Im Durchschnitt versterben ca. 50% der palliativen Patienten auf der Station des IZP. Somit entsprach die Esketamingruppe dem Durchschnitt. Die Kontrollgruppe zeigte rein deskriptiv eine unterdurchschnittliche Versterberate auf der Station. Aus diesem Grund ist ein kausaler Zusammenhang zur Esketamingabe und dem Versterben auf der Station hier nicht plausibel. Auch demonstrieren weitere Studienergebnisse das Ketamin nebenwirkungsarm und mit einem günstigen Risiko/Nutzen-Verhältnis bei der Behandlung von Ängsten und Depressionen ist. Die Studie von Irwin u. a. (2013) zeigte, dass eine tägliche orale Einnahme von Ketamin-Razemat über 28 Tage selten zu Nebenwirkungen führte, welche dann hauptsächlich bei 12,5% der Hospizpatienten Diarrhö, Schlafstörungen und Bewegungsdrang waren. Des Weiteren

ergaben sich keine Veränderungen der Vitalzeichen (Blutdruck, Puls und Atemfrequenz) im Laufe der Untersuchung. Zusätzlich zeigte sich bei den teilgenommenen Hospizpatienten eine Besserung der Symptomlast bezogen auf gastrointestinale, neurologische und psychiatrische Symptome. Auch weitere Untersuchungen zum Einfluss von Ketamin-Razemat auf das psychische Befinden aus dem Hospizbereich (Iglewicz u. a., 2015; Irwin & Iglewicz 2010) und aus dem psychiatrischen Bereich als i. v. Infusion (Wan u. a., 2015) berichten eine geringe Nebenwirkungsrate.

Eine Zusammenschau der in dieser Studie erhobenen Daten deutet darauf hin, dass es sich bei der Esketamingruppe um ein allgemein belasteteres Patientenkollektiv handelte als die Kontrollgruppe. Dies zeigte sich in dem vermehrten Versterben der Patienten der Esketamingruppe auf der Station. Des Weiteren ergaben sich über den kritischen T-Wert von 60 erhöhte Ausprägungen der STADI-Skalen zum ersten Messzeitpunkt bei der Esketamingruppe. Zusätzlich hatte die Esketamingruppe Schmerzwerte, die den Schwellenwert von drei zu beiden Messzeitpunkten überschritten haben. Auch war die Esketamingruppe im Durchschnitt zu beiden Messzeitpunkten pflegebedürftiger als die Kontrollgruppe. Des Weiteren nahmen die Esketaminpatienten etwas länger Antidepressiva ein, was mit der stärkeren psychischen Belastung dieses Patientenkollektives in Zusammenhang stehen kann. Auch nahm die Esketamingruppe im Durchschnitt weniger psycho(onko)-logische Betreuung in Anspruch. Dieser letzte Sachverhalt widerspricht den psychischen Bedürfnissen der Patienten. Es ist jedoch plausibel, dass der geminderte physische Zustand der Esketamingruppe, der sich in einer erhöhten Pflegebedürftigkeit und einem vermehrten Versterben auf der Station zeigte, die Teilnahmemöglichkeit an psycho(onko)logischen Interventionen senkte.

Theoretisch wäre eine statistische Anpassung der Kontrollgruppe auch bezogen auf die Sterblichkeit auf der Station denkbar. Jedoch wies die potenzielle Kontrollgruppe mit $n = 15$ Patienten nur $n = 2$ Patienten auf, die auf der Station verstarben. Bei der Esketamingruppe verstarben $n = 5$ von $n = 8$ Patienten auf der Station. Somit standen aus der potenziellen Kontrollgruppe nicht genügend Fälle zur Verfügung, um die Gruppen anzugleichen. In der verwendeten, nach Alter und Geschlecht angepassten, Kontrollgruppe befand sich zumindest einer der beiden Patienten die auf der Station verstarben. Ein wichtigerer Punkt ist der rein deskriptive Unterschied der Prüfgruppen bezogen auf die STADI-Skalen zu T1. Um diesen Aspekt zu berücksichtigen, wurde eine alternative Strategie zur Bildung einer angepassten Kontrollgruppe verwendet. Und zwar wurde die Kontrollgruppe der Esketamingruppe nach

Alter, Geschlecht und Wert der Skala STADI Global zu T1 angepasst. Dies führte bei den Gruppen zum Angleichen der Werte der STADI-Skalen zu T1. Die Kontrollgruppe hatte danach auch zu T2 pathologisch erhöhte Werte bei den STADI Skalen. Die durchgeführten multivariaten und univariaten Analysen zeigten im Grunde die gleichen Ergebnismuster wie bei der ursprünglichen Strategie der Kontrollgruppenbildung. Alle univariaten Analysen mit dem positiven Einfluss von Esketamin auf das Angsterleben blieben signifikant. Dieser Umstand ist ein Hinweis auf die Robustheit der vorliegenden Daten. Des Weiteren kann die Besserung der Esketamingruppe bei der STADI Skala Angst nicht mit den höheren Ausgangswerten zu T1 erklärt werden. Das ist so zu verstehen, dass eine Verbesserung von einem pathologisch belasteten Angstniveau zu einem mittleren Niveau relativ leicht auch ohne zutun spezieller Faktoren geschehen kann. Die Ergebnisse zeigten jedoch, dass auch wenn die Esketamingruppe und die Kontrollgruppe zu T1 einen STADI Angst Wert > 60 aufwiesen, sich die Esketamingruppe signifikant zu T2 besserte. Da die Kontrollgruppe auch zu T2 weiterhin erhöhte Werte aufwies, ist die positive Wirkung der Esketamingabe als Erklärung für dieser Veränderungen weiterhin naheliegend.

4.1 Limitierungen

Eine wichtige Limitierung dieser Studie ist die fehlende Randomisierung aufgrund des retrospektiven Ansatzes. Die nicht-Randomisierung hat zur Folge, dass systematische Einflüsse von bekannten wie auch unbekanntem Störvariablen nicht ausgeschlossen werden können. In dieser Studie war die Gruppenzugehörigkeit systematisch, denn nur die Patienten die an therapieresistenten Schmerzen litten erhielten Esketamin. In diesem Zusammenhang stehen die weiteren Patientendaten, die darauf hindeuten, dass es sich bei der Esketamingruppe um ein belasteteres Patientenkollektiv handelte und zwar in dem Sinne, dass die Patienten der Esketamingruppe, die an therapierefraktären Schmerzen litten, noch weitere physische und psychische Belastungen aufwiesen, welche sie rein deskriptiv von der Kontrollgruppe unterschieden.

Eine weitere relevante Limitierung liegt im retrospektiven Ansatz dieser Untersuchung. Aus diesem Grund sind die Daten nicht optimal, um einen Effekt von Esketamin festzustellen. Die Erhebungszeitpunkte der psychometrischen Messinstrumente liegen nicht in dem zeitlichen Abstand, dass sie den stärksten Effekt von Esketamin auf das psychische Befinden erfassen können. Denn die Messzeitpunkte ergeben sich hier aus Erhebungen, die im Rahmen der klinischen Routine getätigt wurden. Im Falle dieser Studie reicht der erste Messzeitpunkt von

einem Tag vor Esketamingabe bis zu dem Tag der Esketamingabe. Der zweite Messzeitpunkt liegt zwischen einem Tag und vier Tage nach Esketamingabe. Dieser Sachverhalt ist in Abbildung 2 ersichtlich. Die besten Messzeitpunkte zur Erfassung der maximalen Wirkung von Ketamin liegen jedoch direkt vor Ketamingabe und in der Regel am nächsten Tag. In dieser Untersuchung betrug der Abstand zwischen T1 und T2 bei der Esketamingruppe $M = 2,37$ ($SD = 1,40$) Tage. Der Sachverhalt, dass die Messzeitpunkte nicht optimal zur Esketaminwirkung lagen, ist neben der geringen Stichprobengröße eine weitere Erklärung dafür, dass der Einfluss auf Depression im Gruppenvergleich nicht signifikant war. Die geringe Stichprobenzahl ist somit eine weitere Limitierung dieser Studie. Auch erschwert der niedrige Stichprobenumfang wie auch die nicht-Randomisierung eine Verallgemeinerung der Daten.

Bei dieser Untersuchung konnte nicht zwischen pathologischer Angst, einer Depression oder einer existenziellen Angst und Hoffnungslosigkeit im Sinne einer Demoralisierung unterschieden werden, da keine Daten bzgl. einer so differenzierten Diagnostik bei den Patienten vorlagen. Diese Informationen könnten behilflich sein, zu klären, ob Esketamin auch eine Wirkung bei der Demoralisierung aufweist. Daher würde eine prospektive Studie die Untersuchung ermöglichen, ob sich die Wirkung auf Demoralisation, Depression und pathologischen Ängsten unterscheidet. Durch den retrospektiven Ansatz lässt sich ferner nicht mehr von den Patienten erfahren, wie sie die Wirkung von Esketamin wahrgenommen haben, und wie sie den Nutzen und die mögliche Belastung der Esketamingabe einschätzen.

Bezogen auf die psychometrischen Messinstrumente können verschiedene Limitierungen genannt werden. So konnte nicht der Summenwert der Symptomgraduierung verwendet werden, um die allgemeine Symptomlast der Patienten zu bestimmen, da sie eine als nicht ausreichend eingeschätzte Reliabilität aufwies (Fetz u. a., 2018). Die Erhebung von Hinweisen bezogen auf anhaltende psychotomimetische Nebenwirkungen mittels des *Items* Unruhe/Angst ist limitiert. Die Verwendung eines einzigen *Items* für die Erfassung des gesamten Symptomkomplexes der psychotomimetischen Nebenwirkungen ist naturgemäß mit einer begrenzten Validität verbunden. Die AEDL können nur als orientierendes Instrument zur Einschätzung der Pflegebedürftigkeit betrachtet werden. Zwar weisen die AEDL in dieser Studie eine gute interne Konsistenz und somit Reliabilität auf. Sie sind jedoch kein validiertes Messinstrument zur Erfassung der Pflegebedürftigkeit. Vielmehr ist es dazu gedacht, die Bereiche der Pflegebedürftigkeit zu erkennen, Pflegeziele zu formulieren und dem entsprechende Pflegemaßnahmen anzuwenden (Krohwinkel, 2008, S. 205–258). Das STADI

ist ein validiertes Messinstrument, das auch dafür konzipiert ist, den aktuellen Zustand der kognitiven Aspekte von Angst und Depression zu erfassen. Dieser Zustand ist wichtig, da bei palliativen Patienten körperliche Symptome, die einer Depression zugeordnet werden würden, durch die palliative Erkrankung verursacht werden können. So kann z. B. ein verminderter Antrieb durch eine Tumorkachexie verursacht werden. Nachteilig bei dem STADI ist jedoch, dass es bis jetzt noch keine englischsprachigen Übersetzungen gibt und somit eine internationale Vergleichbarkeit noch erschwert ist. Zwar gibt es das State-Trait-Angst Inventar (STAI) in deutscher (Laux u. a., 1981) und englischer Form (Spielberger u. a., 1970). Dieses Inventar erfasst jedoch nur Angst. Ein möglicher Fragebogen zu Erfassung von Angst und Depression wäre die *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS). Die HADS ermöglicht eine bessere internationale Vergleichbarkeit, da sie in einer deutschen Übersetzung (Snaith, u. a., 1995) und in der originalen englischen Version (Zigmond & Snaith, 1983) vorliegt. Eine Änderungssensitivität für die Ketaminwirkung scheint zu bestehen (Irwin u. a., 2013), würde jedoch einer weiteren Abklärung bedürfen. Eine weitere Einschränkung ist, dass die erhobenen psychometrischen Daten in der Regel durch verschiedene Mitarbeiter erfragt werden und nicht direkt von dem Patienten angegeben werden. Das kann zu Verzerrungen im Antwortverhalten der Patienten führen. Diese Limitierungen können in Folgestudien berücksichtigt werden.

Des Weiteren kann als statistisches Phänomen auch die Regression zur Mitte die Veränderungen der STADI-Werte bei der Esketamingruppe erklären. Dieses Phänomen beschreibt, dass Extremwerte die bei einer Messung erhoben wurden, in der zweiten Messung dazu tendieren sich einem Durchschnittswert anzugleichen. So könnten die Werte des STADI der Esketamingruppe zu T1 eine extreme Ausprägung darstellen, welche unabhängig von der Esketaminwirkung zu T2 in Richtung eines Durchschnittswertes gesunken sind. Ob sich die in dieser Studie erhobenen Daten als robust erweisen, können auch nur Folgestudien zeigen.

4.2 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse geben Hinweise auf einen raschen positiven Einfluss von Esketamin primär auf das Angsterleben wie auch auf die allgemeine psychische Belastung durch Angst und Depressionen. Diese Daten deuten somit darauf hin, dass Esketamin eine positive Wirkung auf das psychische Befinden im Rahmen der Behandlung in der klinischen Routine haben kann. Auch in der Zusammenschau der Ergebnisse stehen diese im Einklang mit den bisherigen Daten zu Ketamin und dessen Wirkung auf das emotionale

Erleben. Der schnelle Wirkungseintritt von Ketamin, seine anxiolytische und antidepressive Wirkung können für Palliativpatienten eine deutliche Therapieverbesserung bedeuten. Somit ergibt sich die Notwendigkeit, dass diese Wirkung in weiteren Studien untersucht werden sollte. Zusätzlich bedarf die primäre Wirkung auf Ängste bei dem palliativen Patientenkollektiv einer weiteren Klärung. Nur durch Folgestudien kann eine empirische Grundlage für die Behandlung von Ängsten und Depressionen mit Ketamin bei palliativen Patienten geschaffen werden. Diese Studien sollten eine ausreichend große Stichprobe aufweisen und neben prospektiven Machbarkeitsstudien wenn möglich, auch multizentrische, verblindete, randomisierte und Placebo-kontrollierte Studien einschließen. Im Verlauf können die Untersuchungen die Fragen nach den optimalen Applikationsformen und auch die Wahl der Medikation S-Enantiomer vs. Razemat berücksichtigen.

4.3 Vorschläge für Folgeuntersuchungen

In Folgeuntersuchungen sollen empirische Daten erhoben werden, um besser beurteilen zu können, ob palliative Patienten tatsächlich von einer anxiolytischen und antidepressiven Wirkung von Esketamin profitieren können. Des Weiteren sollten diese Studien ermöglichen, das Risiko/Nutzen Verhältnis bei der Therapie mit Esketamin zu beurteilen. Es wurden bereits einige Studien in Datenbanken registriert, bei welchen der Einfluss von Ketamin auf Angst oder Depressionen bei Krebspatienten randomisiert, verblindet und Placebo-kontrolliert untersucht werden sollten (ClinicalTrials.gov; Identifier: NCT01680172, 2012; ClinicalTrials.gov; Identifier: NCT02442739, 2015; ClinicalTrials.gov; Identifier: NCT02836288, 2016). Jedoch wurden diese Studien vorzeitig beendet, da Schwierigkeiten bestanden, die Teilnehmerzahl zu erreichen. Es werden jedoch weitere Studien unternommen, um die antidepressive Wirkung als Monotherapie (ClinicalTrials.gov; Identifier: NCT03410446, 2018) oder in Kombination mit einem Antidepressivum (ClinicalTrials.gov; Identifier: NCT02783430, 2018) bei palliativen Patienten zu untersuchen. Diese Studienregistrierungen reflektieren die Herausforderungen, das bestehende Interesse und die Notwendigkeit der Klärung der antidepressiven und anxiolytischen Wirkung von Ketamin bei Patienten mit einer lebenslimitierenden Erkrankung.

Bei der Umsetzung einer eigenen Untersuchung ist ein mehrschrittiges Vorgehen denkbar. Zu Beginn ist eine prospektive Machbarkeitsstudie zur Reproduktion der Daten, die in der vorliegenden Studie gewonnen wurden, sinnvoll. Es kann also zu Beginn untersucht werden, ob sich bei einer einmaligen i. v. Infusion von Esketamin die rasche und positive Wirkung auf

Angst und Depression reproduzieren lässt. Eingeschlossen sollten die Patienten werden, die eine erhöhte Ausprägung von Angst oder Depression aufweisen. Auch der Einfluss von Antidepressiva und Benzodiazepinen kann im Rahmen der Einschlusskriterien berücksichtigt werden. So werden die Patienten eingeschlossen, bei denen eine konstante Antidepressivaeinnahme seit 2 Monaten besteht oder Antidepressiva grundsätzlich abgelehnt werden. Bezogen auf Benzodiazepine können Patienten mit einer konstanten Einnahme von Benzodiazepinen seit einem Monat eingeschlossen werden. Des Weiteren sollte keine Änderung dieser Psychopharmaka im Rahmen der Studie notwendig sein, damit der Effekt von Esketamin möglichst unkonfundiert bleibt. Unmittelbar vor der Esketamingabe und einen Tag später sollen die interessierenden Daten mittels Fragebögen erhoben werden. Anschließend sollen die Fragebögen alle zwei Tage und insgesamt dreimal erhoben werden, um einen Eindruck über den Wirkungsverlauf zu bekommen. Dabei ist es wichtig, dass der Umfang der zu erhebenden psychometrischen Messinstrumente die Patienten nicht übermäßig belastet. Ein zu verwendendes Messinstrument wäre für Angst und Depression das STADI (Laux u. a., 2013). Es würde auch die Möglichkeit bestehen, gleichzeitig mit dem STADI die HADS zu erheben. Somit kann untersucht werden, ob die HADS ähnlich änderungssensitiv ist wie das STADI. Falls die HADS und das STADI gleichwertig in der Erfassung der Esketaminwirkung sind, hat man über die HADS eine bessere internationale Vergleichbarkeit erreicht. Weitere interessierende Symptome der palliativen Patienten, auf die Esketamin vermutlich eine Wirkung hat, sind Demoralisierung und suizidale Gedanken. Für Demoralisierung (Kissane u. a., 2004) kann die deutsche Version der Demoralisierungsskala (Mehnert u. a., 2011) und für Suizidalität die deutsche Fassung (Kliem u.a., 2017) der *Beck Scale for Suicide Ideation* (BSS; Beck u. a., 1988) verwendet werden. Insgesamt würden bei den drei Messinstrumenten STADI, Demoralisierungsskala und BSS 63 *Items* vorliegen, was einer Bearbeitungszeit von ca. 30-45 Minuten entspricht. Dieser zeitliche Umfang kann als für palliative Patienten noch vertretbar angesehen werden. Es können auch einzelne Messinstrumente je nach zu klärender Fragestellung entfernt werden.

Grundsätzlich lässt sich die Wirkung von Esketamin in einem pre-post Vergleich nur für die Esketamingruppe oder auch im Gruppenvergleich berechnen, so wie es in der vorliegenden Untersuchung durchgeführt wurde. Bei einem pre-post Vergleich nur die Esketamingruppe betreffend, könnte das mit einem t-Test für abhängige Stichproben analysiert werden. Im Rahmen eines Gruppenvergleichs kann die Analyse mittels einer *two-way mixed* ANOVA durchgeführt werden. Der interessierende Effekt beim Gruppenvergleich ist die Interaktion

zwischen Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkt, in dem Sinne dass sich die Esketamingruppe zum zweiten Messzeitpunkt bessert im Gegensatz zur Kontrollgruppe. Für die *a-priori* Berechnung der Stichprobengröße mittels G*Power (Faul u. a., 2009; Faul u. a., 2007) wird eine Testpower von $1-\beta = 0,80$ und ein $\alpha = 0,05$ angenommen. Abhängig von der Anzahl der zu untersuchenden Variablen wird das α -Niveau für Mehrfachvergleiche nach Bonferroni adjustiert. Für eine konservative Schätzung der Stichprobengröße wurde die niedrigste in dieser Untersuchung gefundene Effektstärke für Depression im Rahmen der *two-way mixed* ANOVA von $r = 0,32$ ($d = 0,68$) verwendet (Tabelle 7).

In Tabelle 11 ist der Umfang der benötigten Stichprobe abhängig von der Effektstärke, der Anzahl der Vergleiche und dem entsprechendem α -Niveau für einen t-Test für abhängige Stichproben dargestellt. Bei der angenommenen Effektstärke und einem angestrebten Vergleich aller drei STADI Skalen müsste ein adjustiertes $\alpha = 0,05/3 = 0,017$ verwendet werden. In einem solchen Fall wären bei einer einseitiger Signifikanztestung mindestens 22 Patienten notwendig. Beim Einschluss von weiteren Messinstrumenten ist jedoch die Voraussetzung, dass Esketamin auf die erfassten Konstrukte mindestens genauso stark wirkt wie hier auf Depression. Die Untersuchung von Price u. a. (2009) deutet mit der Effektstärke von $d = 1,37$ bei der Reduktion von suizidalen Gedanken nach 24 h auch auf einen starken Effekt von Ketamin-Razemat hin. Im Rahmen eines Fallberichts wurde ein positiver Einfluss von Ketamin-Razemat auf Demoralisierung bei einer i. m. Gabe (1mg/kg Körpergewicht) gefunden (Grott Zanicotti u. a., 2012). Auch bei Betrachtung der einzelnen *Items* der Demoralisierungsskala (Kissane u. a., 2004; Mehnert u. a., 2011) ist aufgrund der inhaltlichen Ähnlichkeit zu Depression auch ein ähnlicher Effekt von Ketamin auf dieses Konstrukt zu erwarten.

Um noch belastbarere Aussagen bzgl. des Nutzens von Esketamin für eine anxiolytische und antidepressive Behandlung von palliativen Patienten treffen zu können, sind randomisierte Placebo-kontrollierte Studien sinnvoll. In der Patientenforschung haben ethische Aspekte ein besonders hohes Gewicht. Vor allem ist die Gabe eines Placebos bei einer so limitierten zeitlichen Perspektive ein relevanter und schwierig zu lösendes Problem, da in einem klassischen-Placebo kontrolliertem Design die Placebo Gruppe ohne wirkungsvolle Therapie bleiben würde. Die Gabe eines aktiven Medikaments statt eines Placebos könnte dieses Problem lösen. Grundsätzlich würden in die Studie Patienten eingeschlossen werden, die Ängste und Depressionen aufweisen. Als aktives Vergleichsmedikament wäre ein kurz wirksames Benzodiazepin denkbar. Es gibt eine randomisierte, doppelt verblindete Studie von

Murrough u. a. (2013) in welcher die antidepressive Wirkung von Ketamin-Razemat im Vergleich zu Midazolam nachgewiesen wurde, wobei die Effektstärke $d = 0,81$ betrug. Benzodiazepine sind die Standardmedikation bei Ängsten im palliativen Setting. In dem Untersuchungsdesign würden die Patienten randomisiert der Esketamingruppe oder der Benzodiazepingruppe zugeordnet werden. Als analytisches Verfahren kann eine *two-way mixed* ANOVA gewählt werden, mit den Faktoren Messzeitpunkt (vor der Medikation vs. nach der Medikation, *within-subject factor*) und Medikation (Esketamin vs. Midazolam; *between-subject factor*). Es wird ein Interaktionseffekt zwischen Messzeitpunkt und Medikation angenommen; in dem Sinne, dass Esketamin zu einer signifikant stärkeren Besserung des psychischen Befindens am Folgetag führt als Midazolam. Die Ergebnisse des mindestens benötigten Stichprobenumfangs abhängig von der Anzahl der zu untersuchenden Variablen sind in Tabelle 11 ersichtlich. Angenommen, es sollen im Gruppenvergleich Veränderungen von Angst, Depression, allgemeine psychische Belastung, Demoralisierung und Suizidalität mittels *two-way mixed* ANOVA untersucht werden, müsste eine Adjustierung für Mehrfachvergleiche von $\alpha = 0,05/5 = 0,010$ durchgeführt werden. In einem solchen Fall würden insgesamt mindestens $n = 30$ Patienten benötigt werden (jeweils $n = 15$ Patienten pro Gruppe), um die interessierenden Effekte festzustellen.

Tabelle 11: Berechneter, mindestens notwendiger Stichprobenumfang abhängig von Testverfahren, Untersuchungsdesign, Effektstärke Anzahl der zu testenden Variablen und Bonferroni adjustiertem α -Niveau bei einer einseitigen und zweiseitigen Signifikanztestung. Bei einem angenommenen $\alpha = 0,05$ und Testpower von $\beta-1 = 0,80$.

Testverfahren und Effekt			Effekt- stärke r	Anzahl zu testender Variablen	Bonferroni adjustiertes α	Gesamter Stichproben- umfang bei einseitiger Signifikanztestung	Gesamter Stichproben- umfang bei zweiseitiger Signifikanztestung
t-Test für Stichproben	für	abhängige	0,32	1	0,050	15	19
				2	0,025	19	24
				3	0,017	22	26
				4	0,013	23	28
				5	0,010	25	29
<i>two-way mixed</i> ANOVA; Interaktion Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkt	zwischen			1	0,050	-	20
				2	0,025	-	24
				3	0,017	-	26
				4	0,013	-	28
				5	0,010	-	30

4.4 Ausblick

Es ergeben sich Hinweise, dass der Wirkstoff Ketamin eine schnelle und positive Wirkung auf Ängste und Depressionen hat. Es gibt Daten für weitere Substanzen, die einen anhaltenden positiven Einfluss auf das psychische Befinden haben. Diese Substanzen sind wie auch Ketamin den Halluzinogenen zuzuordnen und betreffen Substanzen, wie Lysergsäure-diethylamid (LSD) und Psilocybin. Ihr Wirkmechanismus besteht vorrangig aus einem Agonismus am Serotoninrezeptor 5-Hydroxytryptamin-2A des zentralen Nervensystems. Dieser Agonismus führt unter anderem über eine Enzymkaskade mit BDNF zu Neuroproliferation und vermag defizitäre emotionale Netzwerke zu regulieren (Vollenweider & Kometer, 2010). Des Weiteren gibt es für Psilocybin Daten einer positiven Wirkung auf Ängste und Depressionen bei Patienten mit fortgeschrittenen onkologischen Erkrankungen (Grob u. a., 2011). In einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie mit Psilocybin zeigte

sich, dass es in Verbindung mit psychotherapeutischen Interventionen einen rapiden positiven Einfluss auf Ängste, Depressionen und Demoralisierung bei Menschen mit lebenslimitierenden Erkrankungen hat (Ross u. a., 2016). Der Effekt von Psilocybin ist nach einem Tag feststellbar und hält 6 Monate an (Griffiths u. a., 2016). Auch für LSD ergeben sich positive Hinweise auf das Angsterleben bei Menschen mit lebenslimitierenden Erkrankungen, die noch 12 Monate nach der Gabe feststellbar sind (Gasser u. a., 2014). Insgesamt machen diese Daten Hoffnung für Therapieansätze, die den Besonderheiten des palliativen Patientenkollektives entsprechen können. Auch wenn diese Substanzen aktuell nicht in der Standardtherapie verwendet werden, kann eine Forschung zu den Wirkmechanismen zu neuen Therapieverfahren und effektiven Medikamenten führen, von denen palliative Patienten profitieren könnten. In diesen Bemühungen könnte Ketamin und seinen Enantiomeren eine Schlüsselrolle zukommen.

5. Quellenverzeichnis

- Bacher, J. (2002). Statistisches Matching: Anwendungsmöglichkeiten, Verfahren und ihre praktische Umsetzung in SPSS. *Zentralarchiv für Empirische Sozialforschung*, 51, 38–66.
- Bausewein, C., & Albrecht, E. (Hrsg.). (2010). *Leitfaden Palliative Care - Palliativmedizin und Hospizbetreuung* (4. Aufl). München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Ranieri, W. F. (1988). Scale for suicide ideation: Psychometric properties of a self-report version. *Journal of Clinical Psychology*, 44(4), 499–505. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(198807\)44:4<499::AID-JCLP2270440404>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-4679(198807)44:4<499::AID-JCLP2270440404>3.0.CO;2-6)
- Bell, R. F., Eccleston, C., & Kalso, E. A. (2003). Ketamine as adjuvant to opioids for cancer pain. A qualitative systematic review. *Journal of Pain and Symptom Management*, 26(3), 867–875. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(03\)00311-7](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(03)00311-7)
- Bell, R. F., Eccleston, C., & Kalso, E. A. (2012). Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11, Art. No.: CD003351, 1-18. <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003351.pub2>
- Bell, R. F., Eccleston, C., & Kalso, E. A. (2017). Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 6, Art. No.:CD003351, 1-40. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003351.pub3>
- Berman, R. M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D. A., Heninger, G. R., Charney, D. S., & Krystal, J. H. (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry*, 47(4), 351–354. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00230-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00230-9)
- Björkholm, C., & Monteggia, L. M. (2016). BDNF – a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*, 102, 72–79. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.10.034>
- Breitbart, W., Rosenfeld, B., Passin, H., Kaim, M., Funesti-Esch, J., Galietta, M., Nelson, C. J., & Brescia, R. (2000). Depression, hopelessness and desire for hastened death in

- terminally ill patients with cancer. *JAMA*, 284(22), 2907-2911.
<https://doi.org/10.1001/jama.284.22.2907>
- Bužgová, R., Jarošová, D., & Hajnová, E. (2015). Assessing anxiety and depression with respect to the quality of life in cancer inpatients receiving palliative care. *European Journal of Oncology Nursing*, 19(6), 667–672.
<https://doi.org/10.1016/j.ejon.2015.04.006>
- Carlson, C. (2016). Effectiveness of the World Health Organization Cancer Pain Relief Guidelines: an integrative review. *Journal of Pain Research*, Volume 9, 515–534.
<https://doi.org/10.2147/JPR.S97759>
- Chan, C. M. H., Wan Ahmad, W. A., MD Yusof, M., Ho, G.-F., & Krupat, E. (2015). Effects of depression and anxiety on mortality in a mixed cancer group: A longitudinal approach using standardised diagnostic interviews: Depression and anxiety on cancer mortality. *Psycho-Oncology*, 24(6), 718–725. <https://doi.org/10.1002/pon.3714>
- Clark, D. (1999). 'Total pain', disciplinary power and the body in the work of Cicely Saunders, 1958–1967. *Social Science & Medicine*, 49(6), 727–736.
[https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(99\)00098-2](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(99)00098-2)
- Clark, J. L., & Kalan, G. E. (1995). Effective treatment of severe cancer pain of the head using low-dose ketamine in an opioid-tolerant patient. *Journal of Pain and Symptom Management*, 10(4), 310–314. [https://doi.org/10.1016/0885-3924\(95\)00010-V](https://doi.org/10.1016/0885-3924(95)00010-V)
- Clements, J. A., Nimmo, W. S., & Grant, I. S. (1982). Bioavailability, pharmacokinetics and analgesic activity of ketamine in humans. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 71(5), 539–542. <https://doi.org/10.1002/jps.2600710516>
- ClinicalTrials.gov; Identifier: NCT01680172. (2012). *Oral ketamine in the treatment of depression and anxiety in patients with cancer* (No. NCT01680172). Bethesda (MD): National Library of Medicine (USA). Abgerufen von <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01680172> am 15.01.2019.
- ClinicalTrials.gov; Identifier: NCT02442739. (2015). *Ketamine for preventing depression in patients undergoing treatment for pancreatic or head and neck cancers* (No. NCT02442739). Bethesda (MD): National Library of Medicine (USA). Abgerufen von

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02442739?cond=depression+cancer+ketamine&rank=2> am 15.01.2019.

ClinicalTrials.gov; Identifier: NCT02783430. (2018). *Evaluation of the initial prescription of ketamine and Milnacipran for depression in palliative care (KETAPAL)* (No. NCT02783430). Bethesda (MD): National Library of Medicine (USA). Abgerufen von <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02783430?cond=depression+ketamine+palliative&rank=2> am 15.01.2019.

ClinicalTrials.gov; Identifier: NCT02836288. (2016). *Study of oral ketamine versus placebo for treating depression in patients undergoing treatment for cancer* (No. NCT02836288). Bethesda (MD): National Library of Medicine (USA). Abgerufen von <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02836288?cond=depression+ketamine+cancer&rank=1> am 15.01.2019.

ClinicalTrials.gov; Identifier: NCT03410446. (2018). *Study of ketamine for depression in cancer patients receiving palliative care*. (No. NCT03410446). Bethesda (MD): National Library of Medicine (USA). Abgerufen von <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03410446?cond=depression+ketamine+palliative&rank=1> am 15.01.2019.

Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, *112*(1), 155–159.

Costi, S., Van Dam, N. T., & Murrough, J. W. (2015). Current status of ketamine and related therapies for mood and anxiety disorders. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, *2*(4), 216–225. <https://doi.org/10.1007/s40473-015-0052-3>

Dayton, P. G., Stiller, R. L., Cook, D. R., & Perel, J. M. (1983). The binding of ketamine to plasma proteins: Emphasis on human plasma. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *24*(6), 825–831.

Del Sant, L. C., Magalhães, E., Lucchese, A. C., Alves, H. N. P., Sarin, L. M., Del Porto, J. A., & Tavares de Lacerda, A. L. (2017). Clinical predictors of antidepressant response to ketamine in unipolar treatment-resistant depression. *Abstract of the 25th European Congress of Psychiatry*, *41*, 525–526. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.01.704>

Delgado-Guay, M., Parsons, H. A., Li, Z., Palmer, J. L., & Bruera, E. (2009). Symptom

- distress in advanced cancer patients with anxiety and depression in the palliative care setting. *Supportive Care in Cancer*, 17(5), 573–579. <https://doi.org/10.1007/s00520-008-0529-7>
- Domino, E. F., Chodoff, P., & Corssen, G. (1965). Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 6, 279–291.
- Duman, R. S., Li, N., Liu, R.-J., Duric, V., & Aghajanian, G. (2012). Signaling pathways underlying the rapid antidepressant actions of ketamine. *Neuropharmacology*, 62(1), 35–41. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.08.044>
- Etkin, A., & Schatzberg, A. F. (2011). Common abnormalities and disorder-specific compensation during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety and major depressive disorders. *American Journal of Psychiatry*, 168(9), 968–978. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10091290>
- Falk, E., Schlieper, D., van Caster, P., Lutterbeck, M. J., Schwartz, J., Cordes, J., Grau, I., Kienbaum, P., & Neukirchen, M. (2020). A rapid positive influence of S-ketamine on the anxiety of patients in palliative care: A retrospective pilot study. *BMC Palliative Care*, 19(1), 1-15. <https://doi.org/10.1186/s12904-019-0499-1>
- Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A., & Lang, A.-G. (2009). Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods*, 41(4), 1149–1160. <https://doi.org/10.3758/BRM.41.4.1149>
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39(2), 175–191.
- Fetz, K., Vogt, H., Ostermann, T., Schmitz, A., & Schulz-Quach, C. (2018). Evaluation of the palliative symptom burden score (PSBS) in a specialised palliative care unit of a university medical centre - a longitudinal study. *BMC Palliative Care*, 17(1):92, 1-13. <https://doi.org/10.1186/s12904-018-0342-0>
- Field, A. (2017). *Discovering statistics using IBM SPSS statistics* (5th edition). Thousand Oaks, CA: SAGE Publications.
- Gasser, P., Holstein, D., Michel, Y., Doblin, R., Yazar-Klosinski, B., Passie, T., & Brenneisen,

- R. (2014). Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases: *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 202(7), 513–520. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000113>
- Gaynes, B., Warden, D., Trivedi, M., Wisniewski, S., Fava, M., & Rush, A. J. (2009). What Did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatric Services*, 60(11), 1439–1445. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.60.11.1439>
- Glue, P., Medlicott, N. J., Harland, S., Neehoff, S., Anderson-Fahey, B., Le Nedelec, M., Gray, A. & McNaughton, N. (2017). Ketamine's dose-related effects on anxiety symptoms in patients with treatment refractory anxiety disorders. *Journal of Psychopharmacology*, 31(10), 1302–1305. <https://doi.org/10.1177/0269881117705089>
- Glue, P., Neehoff, S. M., Medlicott, N. J., Gray, A., Kibby, G., & McNaughton, N. (2018). Safety and efficacy of maintenance ketamine treatment in patients with treatment-refractory generalised anxiety and social anxiety disorders. *Journal of Psychopharmacology*, 32(6), 663–667. <https://doi.org/10.1177/0269881118762073>
- Grant, I. S., Nimmo, W. S., Mcnicol, L. R., & Clements, J. A. (1983). Ketamine disposition in children and adults. *British Journal of Anaesthesia*, 55(11), 1107–1111. <https://doi.org/10.1093/bja/55.11.1107>
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., Cosimano, M. P. & Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*, 30(12), 1181–1197. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>
- Grob, C. S., Danforth, A. L., Chopra, G. S., Hagerty, M., McKay, C. R., Halberstadt, A. L., & Greer, G. R. (2011). Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Archives of General Psychiatry*, 68(1), 71–78. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.116>
- Grott Zanicotti, C., Perez, D., & Glue, P. (2012). Mood and pain responses to repeat dose intramuscular ketamine in a depressed patient with advanced cancer. *Journal of*

- Palliative Medicine*, 15(4), 400–403. <https://doi.org/10.1089/jpm.2011.0314>
- Gurevich, M., Devins, G. M., & Rodin, G. M. (2002). Stress response syndromes and cancer: Conceptual and assessment issues. *Psychosomatics*, 43(4), 259–281. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.43.4.259>
- Hijazi, Y. (2002). Contribution of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 Isoforms to N-demethylation of ketamine in human liver microsomes. *Drug Metabolism and Disposition*, 30(7), 853–858. <https://doi.org/10.1124/dmd.30.7.853>
- Hocking, G., & Cousins, M. J. (2003). Ketamine in Chronic Pain Management: An evidence-based review. *Anesthesia & Analgesia*, 97(6), 1730–1739. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000086618.28845.9B>
- Hong, Y., Yee, C., Tam, Y., Wong, J. H., Lai, P., & Ng, C. (2018). Management of complications of ketamine abuse: 10 years' experience in Hong Kong. *Hong Kong Medical Journal*, 24, 175–181. <https://doi.org/10.12809/hkmj177086>
- Howard, K. I., Kopta, S. M., Krause, M. S., & Orlinsky, D. E. (1986). The dose–effect relationship in psychotherapy. *American Psychologist*, 41(2), 159–164. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.41.2.159>
- Hund, B., Reuter, K., Härter, M., Brähler, E., Faller, H., Keller, M., Schulz, H., Wegscheider, K., Weis, J., Wittchen, H.-U., Koch, U., Friedrich, M. & Mehnert, A. (2016). Stressors, symptom profile, and predictors of adjustment disorder in cancer patients. Results from an epidemiological study with the composite international diagnostic interview, adaptation for oncology (CIDI-O). *Depression and Anxiety*, 33(2), 153–161. <https://doi.org/10.1002/da.22441>
- IBM Corp. (2017). IBM SPSS Statistics for Macintosh 25.0 (Version 25.0) [Macintosh]. Armonk, NY: IBM Corp.
- Iglewicz, A., Morrison, K., Nelesen, R. A., Zhan, T., Iglewicz, B., Fairman, N., Hirst, J. M. & Irwin, S. A. (2015). Ketamine for the treatment of depression in patients receiving hospice care: A retrospective medical record review of thirty-one cases. *Psychosomatics*, 56(4), 329–337. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2014.05.005>
- International Association for the Study of Pain (1979). Pain terms: a list with definitions and

- notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*, 6(3), 247–252.
- Irwin, S. A., & Iglewicz, A. (2010). Oral ketamine for the rapid treatment of depression and anxiety in patients receiving hospice care. *Journal of Palliative Medicine*, 13(7), 903–908. <https://doi.org/10.1089/jpm.2010.9808>
- Irwin, S. A., Iglewicz, A., Nelesen, R. A., Lo, J. Y., Carr, C. H., Romero, S. D., & Lloyd, L. S. (2013). Daily oral ketamine for the treatment of depression and anxiety in patients receiving hospice care: A 28-day open-label proof-of-concept trial. *Journal of Palliative Medicine*, 16(8), 958–965. <https://doi.org/10.1089/jpm.2012.0617>
- Jackson, K., Ashby, M., Martin, P., Pisasale, M., Brumley, D., & Hayes, B. (2001). “Burst” ketamine for refractory cancer pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, 22(4), 834–842. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(01\)00340-2](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(01)00340-2)
- Järventausta, K., Kampman, O., Yli-Hankala, A., & Leinonen, E. (2015). S-ketamine for the treatment of depression. *Psychiatria Fennica*, 46, 11–20.
- Johnson, R. J. (2018). A research study review of effectiveness of treatments for psychiatric conditions common to end-stage cancer patients: needs assessment for future research and an impassioned plea. *BMC Psychiatry*, 18(1):85, 1–16. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1651-9>
- Kissane, D. W., Clarke, D. M., & Street, A. F. (2001). Demoralization syndrome—a relevant psychiatric diagnosis for palliative care. *Journal of Palliative Care*, 17(1), 12–21.
- Kissane, David W., Wein, S., Love, A., Lee, X. Q., Kee, P. L., & Clarke, D. M. (2004). The Demoralization Scale: a report of its development and preliminary validation. *Journal of Palliative Care*, 20(4), 269–276.
- Kliem, S., Lohmann, A., Möble, T., & Brähler, E. (2017). German Beck Scale for Suicide Ideation (BSS): Psychometric properties from a representative population survey. *BMC Psychiatry*, 17(1):389, 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1559-9>
- Koppert, W. (2004). Opioid-induzierte Hyperalgesie. *Der Anaesthetist*, 53(5), 455–466. <https://doi.org/10.1007/s00101-004-0669-1>
- Kretz, F.-J., & Schäffer, J. (2008). *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin*,

- Schmerztherapie*: (5., korrigierte und neu bearb. Aufl). Heidelberg: Springer Medizin.
- Krohwinkel, M. (2008). *Rehabilitierende Prozesspflege am Beispiel von Apoplexiekranken: fördernde Prozesspflege als System* (3., durchges. Aufl). Bern: Huber.
- Kuss, O. (2013). The z-difference can be used to measure covariate balance in matched propensity score analyses. *Journal of Clinical Epidemiology*, 66(11), 1302–1307. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.06.001>
- Kuss, O., Blettner, M., & Börgermann, J. (2016). Propensity score: An alternative method of analyzing treatment effects. *Deutsches Ärzteblatt Online*, (113). <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0597>
- Lamers, F., van Oppen, P., Comijs, H. C., Smit, J. H., Spinhoven, P., van Balkom, A. J. L. M., Nolen, W. A., Zitman, F. G., Beekman, A. T. F. & Penninx, B. W. J. H. (2011). Comorbidity patterns of anxiety and depressive disorders in a large cohort study: The Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(03), 341–348. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06176blu>
- Latremoliere, A., & Woolf, C. J. (2009). Central sensitization: A generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *The Journal of Pain*, 10(9), 895–926. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.012>
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., & Spielberger, C. D. (1981). *STAI. Das Angstinventar*. Göttingen: Hogrefe.
- Laux, L., Hock, M., Bergner-Köther, R., Hodapp, V., & Renner, K.-H. (2013). *STADI. Das State-Trait-Angst-Depressions-Inventar*. Göttingen: Hogrefe.
- Lenhard, W., & Lenhard, A. (2016). *Berechnung von Effektstärken*. Abgerufen unter <https://www.psychometrica.de/effektstaerke.html> am 13.08.2018. Dettelbach: Psychometrica. <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.3478.4245>
- Lossignol, D. A., Obiols-Portis, M., & Body, J.-J. (2005). Successful use of ketamine for intractable cancer pain. *Supportive Care in Cancer*, 13(3), 188–193. <https://doi.org/10.1007/s00520-004-0684-4>
- Luckenbaugh, D. A., Niciu, M. J., Ionescu, D. F., Nolan, N. M., Richards, E. M., Brutsche, N. E., Guevara, S. & Zarate, C. A. (2014). Do the dissociative side effects of ketamine

- mediate its antidepressant effects? *Journal of Affective Disorders*, 159, 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.02.017>
- Mai, S. S., Gerlach, C., Schmidtman, I., Vogt, A. R., Zeller, V., Renner, K.-H., & Weber, M. (2018). Are repeated self-reports of psychological variables feasible for patients near the end of life at a palliative care unit? *Journal of Palliative Medicine*, 21(7), 1005–1010. <https://doi.org/10.1089/jpm.2017.0537>
- Mason, O. J., Morgan, C. J. M., Stefanovic, A., & Curran, H. V. (2008). The Psychotomimetic States Inventory (PSI): Measuring psychotic-type experiences from ketamine and cannabis. *Schizophrenia Research*, 103(1–3), 138–142. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.02.020>
- Massie, M. J., Gagnon, P., & Holland, J. C. (1994). Depression and suicide in patients with cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 9(5), 325–340. [https://doi.org/10.1016/0885-3924\(94\)90192-9](https://doi.org/10.1016/0885-3924(94)90192-9)
- McGirr, A., Berlim, M. T., Bond, D. J., Fleck, M. P., Yatham, L. N., & Lam, R. W. (2015). A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. *Psychological Medicine*, 45(04), 693–704. <https://doi.org/10.1017/S0033291714001603>
- Mehnert, A., Vehling, S., Höcker, A., Lehmann, C., & Koch, U. (2011). Demoralization and depression in patients with advanced cancer: Validation of the German version of the Demoralization Scale. *Journal of Pain and Symptom Management*, 42(5), 768–776. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2011.02.013>
- Mercadante, S., Arcuri, E., Tirelli, W., & Casuccio, A. (2000). Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy. *Journal of Pain and Symptom Management*, 20(4), 246–252. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(00\)00194-9](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(00)00194-9)
- Mion, G., & Villevieille, T. (2013). Ketamine pharmacology: An update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 19(6), 370–380. <https://doi.org/10.1111/cns.12099>
- Mitchell, A. J., Chan, M., Bhatti, H., Halton, M., Grassi, L., Johansen, C., & Meader, N. (2011). Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological,

- haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *The Lancet Oncology*, *12*(2), 160–174. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70002-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70002-X)
- Murrough, J. W., Iosifescu, D. V., Chang, L. C., Al Jurdi, R. K., Green, C. E., Perez, A. M., Iqbal, S., Pillemer, B. A., Foulkes, A., Shah, A., Charney, D. S. & Mathew, S. J. (2013). Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: A two-site randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, *170*(10), 1134–1142. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13030392>
- Naughton, M., Clarke, G., O'Leary, O. F., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2014). A review of ketamine in affective disorders: Current evidence of clinical efficacy, limitations of use and pre-clinical evidence on proposed mechanisms of action. *Journal of Affective Disorders*, *156*, 24–35. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.11.014>
- Niciu, M. J., Luckenbaugh, D. A., Ionescu, D. F., Guevara, S., Machado-Vieira, R., Richards, E. M., Brutsche, N. E., Nolan, N. M. & Zarate, C. A. (2014). Clinical predictors of ketamine response in treatment-resistant major depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *75*(05), e417–e423. <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08698>
- Niesters, M., Martini, C., & Dahan, A. (2014). Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *77*(2), 357–367. <https://doi.org/10.1111/bcp.12094>
- Oshima, E., Tei, K., Kayazawa, H., & Urabe, N. (1990). Continuous subcutaneous injection of ketamine for cancer pain. *Canadian Journal of Anaesthesia*, *37*(3), 385–386. <https://doi.org/10.1007/BF03005598>
- Parsons, C. G. (2001). NMDA receptors as targets for drug action in neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology*, *429*(1–3), 71–78. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(01\)01307-3](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(01)01307-3)
- Paul, R., Schaaff, N., Padberg, F., Möller, H.-J., & Frodl, T. (2009). Comparison of racemic ketamine and S-ketamine in treatment-resistant major depression: Report of two cases. *The World Journal of Biological Psychiatry*, *10*(3), 241–244. <https://doi.org/10.1080/15622970701714370>

- Peltoniemi, M. A., Hagelberg, N. M., Olkkola, K. T., & Saari, T. I. (2016). Ketamine: A review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy. *Clinical Pharmacokinetics*, *55*(9), 1059–1077.
<https://doi.org/10.1007/s40262-016-0383-6>
- Petrenko, A. B., Yamakura, T., Baba, H., & Shimoji, K. (2003). The role of N-Methyl-d-Aspartate (NMDA) receptors in pain: A review. *Anesthesia & Analgesia*, *97*(4), 1108–1116. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000081061.12235.55>
- Pilar-Cuellar, F., Vidal, R., Díaz, A., Castro, E., Anjos, S., Vargas, V., Romero, B. & Valdizan, E. (2014). Signaling pathways involved in antidepressant-induced cell proliferation and synaptic plasticity. *Current Pharmaceutical Design*, *20*(23), 3776–3794. <https://doi.org/10.2174/13816128113196660736>
- Price, R. B., Nock, M. K., Charney, D. S., & Mathew, S. J. (2009). Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, *66*(5), 522–526.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.04.029>
- Renner, K.-H., Hock, M., Bergner-Köther, R., & Laux, L. (2018). Differentiating anxiety and depression: The State-Trait Anxiety-Depression Inventory. *Cognition and Emotion*, *32*(7), 1409–1423. <https://doi.org/10.1080/02699931.2016.1266306>
- Robinson, S., Kissane, D. W., Brooker, J., & Burney, S. (2015). A systematic review of the demoralization syndrome in individuals with progressive disease and cancer: A decade of research. *Journal of Pain and Symptom Management*, *49*(3), 595–610. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2014.07.008>
- Rodin, G., Deckert, A., Tong, E., Le, L. W., Rydall, A., Schimmer, A., Marmar, C. R., Lo, C. & Zimmermann, C. (2018). Traumatic stress in patients with acute leukemia: A prospective cohort study. *Psycho-Oncology*, *27*(2), 515–523. <https://doi.org/10.1002/pon.4488>
- Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., Mennenga, S. E., Belser, A., Kalliontzi, K., Babb, J., Su, Z., Corby, P. & Schmidt, B. L. (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and

- depression in patients with life-threatening cancer: A randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*, 30(12), 1165–1180.
<https://doi.org/10.1177/0269881116675512>
- Sassano-Higgins, S., Baron, D., Juarez, G., Esmaili, N., & Gold, M. (2016). A review of ketamine abuse and diversion. *Depression and Anxiety*, 33(8), 718–727.
<https://doi.org/10.1002/da.22536>
- Saunders, C. (2001). The evolution of palliative care. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 94(9), 430–432.
- Schnell, M. W., & Schulz, C. (Hrsg.). (2014). *Basiswissen Palliativmedizin: mit 74 Tabellen; [relevant für QB13]* (2., bearb. und erw. Aufl.). Berlin: Springer Medizin.
- Schulz, C., Schlieper, D., Altreuther, C., Schallenburger, M., Fetz, K., & Schmitz, A. (2015). The characteristics of patients who discontinue their dying process – an observational study at a single university hospital centre. *BMC Palliative Care*, 14(1):72, 1–10.
<https://doi.org/10.1186/s12904-015-0070-7>
- Singh, J. B., Fedgchin, M., Daly, E., Xi, L., Melman, C., De Bruecker, G., Tadic, A. Sienaert, P., Wiegand, F., Manji, H., Drevets, W. C. & Van Nueten, L. (2016). Intravenous esketamine in adult treatment-resistant depression: A double-blind, double-randomization, placebo-controlled study. *Biological Psychiatry*, 80(6), 424–431.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.10.018>
- Sinner, B., & Graf, B. M. (2008). Ketamine. In J. Schüttler & H. Schwilden (Hrsg.), *Modern Anesthetics* (Bd. 182, S. 313–333). Berlin: Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-540-74806-9_15
- Snaith, R. P., Zigmond, A. S., Herrmann-Lingen, C., & Buss, U. (1995). *Hospital anxiety and depression scale: deutsche Version; HADS-D; ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin; Testdokumentation und Handanweisung* (1. Aufl.). Bern: Huber.
- Spiegel, D., Sands, S., & Koopman, C. (1994). Pain and depression in patients with cancer. *Cancer*, 74(9), 2570–2578.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, R. (1970). *Manual for the State-Trait Anxiety*

Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.

Takei, N., & Nawa, H. (2014). mTOR signaling and its roles in normal and abnormal brain development. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 7, 1–12.

<https://doi.org/10.3389/fnmol.2014.00028>

Tracey, I., & Mantyh, P. W. (2007). The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*, 55(3), 377–391. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.07.012>

van den Beuken-van Everdingen, M. H. J., Hochstenbach, L. M. J., Joosten, E. A. J., Tjan-Heijnen, V. C. G., & Janssen, D. J. A. (2016). Update on prevalence of pain in patients with cancer: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Pain and Symptom Management*, 51(6), 1070-1090.e9.

<https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340>

Vollenweider, F. X., & Kometer, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs: Implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), 642–651. <https://doi.org/10.1038/nrn2884>

Wan, L.-B., Levitch, C. F., Perez, A. M., Brallier, J. W., Iosifescu, D. V., Chang, L. C., Foulkes, A., Mathew, S. J., Charney, D. S. & Murrough, J. W. (2015). Ketamine safety and tolerability in clinical trials for treatment-resistant depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 76(3), 247–252. <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08852>

White, P. F., Ham, J., Way, W. L., & Trevor, A. J. (1980). Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology*, 52(3), 231–239.

Williamson, A., & Hoggart, B. (2005). Pain: a review of three commonly used pain rating scales: *Pain rating scales*. *Journal of Clinical Nursing*, 14(7), 798–804.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2005.01121.x>

Wilson, K. G., Chochinov, H. M., Graham Skirko, M., Allard, P., Chary, S., Gagnon, P. R., Macmillan, K., De Luca, M., O’Shea, F., Kuhl, D., Fainsinger, R. L. & Clinch, J. J. (2007). Depression and anxiety disorders in palliative cancer care. *Journal of Pain and Symptom Management*, 33(2), 118–129.

<https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2006.07.016>

World Health Organization (1986). *Cancer pain relief*. Geneva: World Health Organization.

- World Health Organization (1996). *Cancer pain relief: With a guide to opioid availability* (2. ed). Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization (2015). *Ketamine (INN). Update review report. Agenda item 6.1* (S. 1–46). Geneva: World Health Organization. Abgerufen von https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/6_1_Ketamine_Update_Review.pdf am 10.01.2020.
- Yarrington, J., Ballard, E., Luckenbaugh, D., Niciu, M., Lener, M., Kadriu, B., Park, L. & Zarate, C. (2017). Clinical predictors of an antisuicidal response to ketamine. *72nd Annual Scientific Convention and Meeting*, 81(10), S406. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.02.731>
- Zarate, C. A., Singh, J. B., Carlson, P. J., Brutsche, N. E., Ameli, R., Luckenbaugh, D. A., Charney, D. S. & Manji, H. K. (2006). A randomized trial of an n-methyl-d-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of General Psychiatry*, 63(8), 856–864. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.8.856>
- Zeilhofer, H. U., Swandulla, D., Geisslinger, G., & Brune, K. (1992). Differential effects of ketamine enantiomers on NMDA receptor currents in cultured neurons. *European Journal of Pharmacology*, 213(1), 155–158.
- Zgaia, A. O., Irimie, A., Sandesc, D., Vlad, C., Lisencu, C., Rogobete, A., & Achimas-Cadariu, P. (2015). The role of ketamine in the treatment of chronic cancer pain. *Clujul Medical*, 88(4), 457–461. <https://doi.org/10.15386/cjmed-500>
- Zheng, W., Zhou, Y.-L., Liu, W.-J., Wang, C.-Y., Zhan, Y.-N., Li, H.-Q., Chen, L.-J., Li, M. D. Ning, Y.-P. (2018). Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated-dose intravenous ketamine for patients with unipolar and bipolar depression. *Journal of Psychiatric Research*, 106, 61–68. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.09.013>
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>

6. Anhang

Tabelle A1: Ergebnisse der Testung auf Normalverteilung der Werte der STADI Skalen Angst, Depression und Global bezogen auf Gruppenzugehörigkeit (Esketamingruppe; Kontrollgruppe) und Messzeitpunkt (T1; T2) mittels Kolmogorov-Smirnov Test.

Gruppe	STADI Skala	Messzeitpunkt	<i>n</i>	Teststatistik	Signifikanz 2-seitig
				<i>D</i>	<i>p</i>
Esketamingruppe	Angst	T1	8	0,15	0,20
		T2	8	0,24	0,20
	Depression	T1	8	0,18	0,20
		T2	8	0,22	0,20
	Global	T1	8	0,22	0,20
		T2	8	0,15	0,20
Kontrollgruppe	Angst	T1	8	0,16	0,20
		T2	8	0,23	0,20
	Depression	T1	8	0,19	0,20
		T2	8	0,19	0,20
	Global	T1	8	0,19	0,20
		T2	8	0,23	0,20

Tabelle A2: Mittelwerte und Standardabweichung der T-Werte der STADI-Skalen Angst, Depression und Global zu T1 und T2 bei der Esketamingruppe ($n = 8$) und bei der Kontrollgruppe ($n = 8$). Daten publiziert in Falk u. a. (2020).

STADI-Skala	Messzeitpunkt	Esketamingruppe	Kontrollgruppe
		<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>
Angst	T1	68,88 (11,01)	57,38 (13,38)
	T2	55,63 (11,73)	57,50 (12,46)
Depression	T1	66,38 (10,88)	59,25 (12,51)
	T2	57,75 (12,75)	59,00 (13,40)
Global	T1	68,38 (8,80)	59,38 (13,66)
	T2	57,38 (11,87)	59,00 (13,27)

Tabelle A3: Ergebnisse der Testung auf Normalverteilung des Schmerzwertes der morgendlichen Tageserhebung bei der Esketamingruppe und bei der Kontrollgruppe zu Z1 und Z2 mittels Kolmogorov Smirnov Test.

Messzeitpunkt	Gruppe	<i>n</i>	Teststatistik	Signifikanz 2-seitig
			<i>D</i>	<i>p</i>
Z1	Esketamingruppe	8	0,22	0,20
	Kontrollgruppe	8	0,23	0,20
Z2	Esketamingruppe	8	0,18	0,20
	Kontrollgruppe	8	0,19	0,20

Tabelle A4: Mittelwerte und Standardabweichung für die Subskala Schmerz der Symptomgraduierung für die Esketamingruppe ($n = 8$) und Kontrollgruppe ($n = 8$) jeweils zu Z1 und Z2. Daten publiziert in Falk u. a. (2020).

Subskala der Symptomgraduierung	Messzeitpunkt	Esketamingruppe	Kontrollgruppe
		<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>
Schmerz	Z1	3,88 (1,64)	2,88 (2,10)
	Z2	3,50 (1,77)	2,75 (1,67)

Tabelle A5: Mittelwerte und Standardabweichung der Störvariablen Schmerz, AEDL, Ausmaß der psychoonkologischen Betreuung, Tage mit Antidepressivaeinnahme und Dauer der palliativen Komplexbehandlung für die Esketamingruppe ($n = 8$) und Kontrollgruppe ($n = 8$) jeweils zu T1 und T2. Daten publiziert in Falk u. a. (2020).

Kontrollvariable	Messzeitpunkt	Esketamingruppe	Kontrollgruppe
		<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>
Schmerz	T1	4,00 (1,85)	2,88 (2,10)
	T2	3,50 (1,77)	2,88 (1,73)
AEDL	T1	14,50 (7,69)	8,00 (4,63)
	T2	15,88 (7,70)	9,38 (5,24)
Ausmaß der psychoonkologischen Betreuung (in Minuten)	T1	53,75 (55,92)	72,00 (60,47)
	T2	68,75 (68,86)	124,50 (90,17)
Tage mit Antidepressivaeinnahme (in Tagen)	T1	2,38 (2,97)	1,25 (1,83)
	T2	3,88 (4,12)	2,88 (3,31)
Dauer der palliativen Komplexbehandlung (in Tagen)	T1	5,63 (2,88)	3,38 (1,06)
	T2	8,00 (3,70)	7,50 (2,45)

Tabelle A6: Demografische und medizinische Daten der Esketamingruppe und der Kontrollgruppe nach der alternativen Matchingmethode. Daten publiziert in Falk u. a. (2020).

Variablen	Kategorien	Esketamingruppe	Kontrollgruppe
Gruppengröße		$n = 8$	$n = 8$
Geschlecht	weiblich	$n = 4$	$n = 5$
	männlich	$n = 4$	$n = 3$
Alter (Jahre)		$M = 52,13$	$M = 54,00$
		$SD = 13,25$	$SD = 13,07$
Diagnosen	Blasenkarzinom	$n = 0$	$n = 1$
	Glioblastom	$n = 1$	$n = 0$
	Humanes Immundefizienz Virus	$n = 1$	$n = 0$
	Kolonkarzinom	$n = 1$	$n = 0$
	Krebserkrankung mit unbekanntem Primärtumor	$n = 1$	$n = 0$
	Leberkarzinom	$n = 0$	$n = 1$
	Lungenkarzinom	$n = 2$	$n = 1$
	Mammakarzinom	$n = 0$	$n = 2$
	Ovarialkarzinom	$n = 0$	$n = 1$
	Pankreaskarzinom	$n = 0$	$n = 1$
	Prostatakarzinom	$n = 1$	$n = 0$
	Zervixkarzinom	$n = 1$	$n = 1$
Dauer des gesamten Stationsaufenthaltes (Tage)		$M = 14,63$	$M = 13,63$
		$SD = 7,69$	$SD = 2,97$
Entlassart	nach Haus	$n = 0$	$n = 3$
	Hospiz	$n = 3$	$n = 2$
	andere Klinik	$n = 0$	$n = 2$
	auf Station verstorben	$n = 5$	$n = 1$

Tabelle A7: Mittelwerte und Standardabweichung der T-Werte der STADI-Skalen Angst, Depression und Global zu T1 und T2 bei der Esketamingruppe ($n = 8$) und bei der Kontrollgruppe ($n = 8$) nach der alternativen Matchingmethode. Daten publiziert in Falk u. a. (2020).

STADI-Skala	Messzeitpunkt	Esketamingruppe	Kontrollgruppe
		<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>
Angst	T1	68,88 (11,01)	62,63 (8,05)
	T2	55,63 (11,73)	64,00 (11,78)
Depression	T1	66,38 (10,88)	62,00 (10,77)
	T2	57,75 (12,75)	62,00 (11,02)
Global	T1	68,38 (8,80)	63,75 (9,22)
	T2	57,38 (11,87)	64,25 (9,56)

Tabelle A8: Mittelwerte und Standardabweichung der Störvariablen Schmerz, AEDL, Ausmaß der psycho(onko)logischen Betreuung, Tage mit Antidepressivaeinnahme und Dauer der palliativen Komplexbehandlung für die Esketamingruppe ($n = 8$) und Kontrollgruppe ($n = 8$) jeweils zu T1 und T2 nach der alternativen Matchingmethode. Daten publiziert in Falk u. a. (2020).

Kontrollvariable	Messzeitpunkt	Esketamingruppe	Kontrollgruppe
		<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>
Schmerz	T1	4,00 (1,85)	3,63 (2,00)
	T2	3,50 (1,77)	2,88 (1,46)
AEDL	T1	14,50 (7,69)	8,50 (4,14)
	T2	15,88 (7,70)	10,13 (4,76)
Ausmaß der psychoonkologischen Betreuung (in Minuten)	T1	53,75 (55,92)	61,38 (65,96)
	T2	68,75 (68,86)	116,38 (97,46)
Tage mit Antidepressivaeinnahme (in Tagen)	T1	2,38 (2,97)	1,50 (1,77)
	T2	3,88 (4,12)	3,25 (3,37)
Dauer der palliativen Komplexbehandlung (in Tagen)	T1	5,63 (2,88)	2,75 (0,89)
	T2	8,00 (3,70)	7,00 (2,62)

Tabelle A9: Anzahl der Patienten der Esketamingruppe und Kontrollgruppe, die die Medikamente Antidepressiva, Opioide und Benzodiazepine zu T1 und T2 einnahmen nach der alternativen Matchingmethode. Daten publiziert in Falk u. a. (2020).

Medikation	Messzeitpunkt	Esketamin		Kontrolle		Insgesamt	
Benzodiazepine	T1	ja	6	Ja	5	ja	11
		nein	2	nein	3	nein	5
	T2	ja	6	Ja	4	ja	10
		nein	2	nein	4	nein	6
Antidepressiva	T1	ja	6	Ja	3	ja	9
		nein	2	nein	5	nein	7
	T2	ja	6	Ja	4	ja	10
		nein	2	nein	4	nein	6
Opioide	T1	ja	8	Ja	8	ja	16
		nein	0	nein	0	nein	0
	T2	ja	8	Ja	8	ja	16
		nein	0	nein	0	nein	0

Tabelle A10: Ergebnisse der *three-way mixed* MANOVA bezogen auf die Zielvariablen STADI Angst und Depression mit den Haupteffekten und Interaktionen der Prädiktorvariablen Messzeitpunkt (Zeit; T1 vs. T2; *within-subject factor*); Gruppenzugehörigkeit (Gruppe; Esketamingruppe vs. Kontrollgruppe, *between-subject factor*) und Unterschied zwischen Angst und Depression (AngDep; Angst vs. Depression; *within-subject factor*) nach der alternativen Matchingmethode. Daten publiziert in Falk u. a. (2020).

STADI Skala	Effekt	Teststatistik	Sig. 2-seitig	Effektstärke
		$F(1, 14)$	p	r
Angst und Depression	Gruppe	0,01	0,91	0,03
	AngDep	0,10	0,76	0,08
	Gruppe x AngDep	0,06	0,82	0,07
	Zeit	3,98	0,066^T	0,47
	Gruppe x Zeit	5,11	0,040*	0,52
	AngDep x zeit	0,43	0,52	0,17
	Gruppe x AngDep x Zeit	1,46	0,25	0,31

* p : Irrtumswahrscheinlichkeit für $\alpha < 0,05$

^T tendenziell signifikanter Effekt: $0,05 < p < 0,10$

Interpretation der Effektstärke r : $0,10 \leq r < 0,30$ kleiner Effekt; $0,30 \leq r < 0,50$ mittlerer Effekt und $0,50 \leq r$ großer Effekt

Tabelle A11: Ergebnisse der Analysen mit der *two-way mixed* ANOVA bezogen auf die STADI-Skalen Angst und Depression als Zielvariable und mit den Prädiktorvariablen Gruppenzugehörigkeit (Gruppe; Esketamingruppe vs. Kontrollgruppe, *between-subject factor*) und Messzeitpunkt (Zeit; T1 vs. T2; *within-subject factor*) nach der alternativen Matchingmethode. Daten publiziert in Falk u. a. (2020).

STADI Skala	Effekt	Teststatistik	Sig. 2-seitig	Effektstärke
		<i>F</i> (1, 14)	<i>p</i>	<i>r</i>
Angst	Gruppe	0,05	0,83	0,06
	Zeit	6,12	0,027*	0,55
	Gruppe x Zeit	9,29	0,009*	0,63
Depression	Gruppe	< 0,01	1,00	0,00
	Zeit	1,76	0,21	0,33
	Gruppe x Zeit	1,76	0,21	0,33

* *p*: Irrtumswahrscheinlichkeit für $\alpha < 0,05$

Interpretation der Effektstärke *r*: $0,10 \leq r < 0,30$ kleiner Effekt; $0,30 \leq r < 0,50$ mittlerer Effekt und $0,50 \leq r$ großer Effekt

Tabelle A12: Ergebnisse der *two-way mixed* MANCOVA (multivariat) und der *two-way mixed* ANCOVA (univariat) bezogen auf die Zielvariablen STADI Angst und Depression. Prädiktorvariablen waren der Messzeitpunkt (Zeit; T1 vs. T2; *within-subject factor*) und die Gruppenzugehörigkeit (Gruppe; Esketamingruppe vs. Kontrollgruppe; *between-subject factor*). Als Kovariaten gingen die Störvariablen Schmerz, AEDL, Ausmaß der psycho(onko)logischen Betreuung (Psy-Onk), Anzahl der Tage mit Antidepressivaeinnahme (Anti-Dep) und Dauer der spezialisierten, stationären, palliativmedizinischen Komplexbehandlung (Pall-Komp) zu beiden Messzeitpunkten in die Analyse ein. Dabei wurden die Paare der einzelnen Störvariablen mit ihren Ausprägungen zu T1 und T2 jeweils nacheinander in die Analysen eingeschlossen nach der alternativen Matchingmethode. Daten publiziert in Falk u. a. (2020).

		multivariat		Univariat					
		Angst & Depression		Angst			Depression		
Kovariate	Effekt	Test-	Sig. 2-	Test-	Sig. 2-	Effekt-	Test-	Sig. 2-	Effekt-
		statistik	seitig	statistik	seitig		stärke	statistik	
		<i>F</i> (2, 12)	<i>p</i>	<i>F</i> (1, 13)	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>F</i> (1, 13)	<i>p</i>	<i>r</i>
Schmerz zu T1 und T2	Gruppe	0,03	0,95	0,06	0,82	0,07	0,00	0,95	0,00
	Zeit	2,05	0,17	4,40	0,056^T	0,50	1,50	0,24	0,32
	Gruppe x Zeit	4,68	0,031*	9,18	0,010*	0,64	1,63	0,22	0,33
AEDL zu T1 und T2	Gruppe	0,22	0,80	0,30	0,59	0,15	0,41	0,54	0,17
	Zeit	2,01	0,18	4,24	0,060^T	0,50	2,87	0,11	0,43
	Gruppe x Zeit	4,62	0,032*	8,73	0,011*	0,63	1,69	0,22	0,34
Psy-Onk zu T1 und T2	Gruppe	0,01	0,99	0,01	0,92	0,03	0,00	0,96	0,00
	Zeit	4,57	0,030*	10,00	0,007*	0,66	4,85	0,046*	0,52
	Gruppe x Zeit	3,45	0,065^T	6,90	0,021*	0,59	0,69	0,42	0,22
Anti-Dep zu T1 und T2	Gruppe	0,31	0,74	0,57	0,46	0,20	0,01	0,92	0,03
	Zeit	1,05	0,38	2,02	0,18	0,37	0,29	0,60	0,15
	Gruppe x Zeit	4,34	0,038*	8,81	0,011*	0,64	1,76	0,21	0,35
Pall- Komp zu T1 und T2	Gruppe	0,16	0,86	0,33	0,58	0,16	0,03	0,86	0,05
	Zeit	2,56	0,12	3,33	0,091^T	0,45	5,36	0,038*	0,54
	Gruppe x Zeit	3,63	0,058^T	5,98	0,029*	0,56	0,30	0,60	0,15

* *p*: Irrtumswahrscheinlichkeit für $\alpha < 0,05$

^T tendenziell signifikanter Effekt: $0,05 < p < 0,10$

Interpretation der Effektstärke *r*: $0,10 \leq r < 0,30$ kleiner Effekt; $0,30 \leq r < 0,50$ mittlerer Effekt und $0,50 \leq r$ großer Effekt

Tabelle A13: Ergebnisse der Haupteffekte und Interaktionseffekte der *three-way mixed* MANOVA (multivariat) und der *three-way mixed* ANOVA (univariat). Zielvariable waren die STADI-Skalen Angst und Depression. Prädiktorvariablen waren Messzeitpunkt (Zeit; T1 vs. T2, *within-subject factor*), Gruppenzugehörigkeit (Gruppe; Esketamingruppe vs. Kontrollgruppe, *between-subject factor*) und Einnahme der Medikation (Med) Benzodiazepinen (B) und Antidepressiva (A) zu T1 (B/A; ja vs. nein; *between-subject factor*) nach der alternativen Matchingmethode. Daten publiziert in Falk u. a. (2020).

		multivariat		Univariat					
		Angst & Depression		Angst			Depression		
Med	Effekt	Test-statistik	Sig. 2-seitig	Test-statistik	Sig. 2-seitig	Effektstärke	Test-statistik	Sig. 2-seitig	Effektstärke
		<i>F</i> (2, 11)	<i>p</i>	<i>F</i> (1, 12)	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>F</i> (1, 12)	<i>p</i>	<i>r</i>
B T1	Gruppe	0,11	0,90	0,08	0,78	0,08	0,24	0,63	0,14
	Zeit	1,73	0,22	3,49	0,086^T	0,47	0,89	0,36	0,26
	B T1	1,38	0,29	0,86	0,37	0,26	0,49	0,50	0,20
	Gruppe x B T1	0,57	0,58	0,31	0,59	0,16	0,12	0,29	0,10
	Zeit x B T1	0,39	0,69	0,66	0,43	0,23	0,07	0,80	0,08
	Gruppe x Zeit	4,27	0,042*	6,78	0,023*	0,60	0,52	0,48	0,20
	Gruppe x Zeit x B T1	1,42	0,28	0,02	0,89	0,04	1,29	0,28	0,31
A T1	Gruppe	0,30	0,75	0,65	0,44	0,23	0,09	0,78	0,09
	Zeit	1,86	0,20	4,02	0,068^T	0,50	2,17	0,17	0,39
	A T1	1,32	0,31	2,86	0,12	0,44	0,80	0,39	0,25
	Gruppe x A T1	0,05	0,95	0,10	0,76	0,09	0,07	0,80	0,08
	Zeit x A T1	0,61	0,56	1,32	0,27	0,31	0,52	0,48	0,20
	Gruppe x Zeit	2,52	0,13	5,13	0,043*	0,55	1,10	0,32	0,29
	Gruppe x Zeit x A T1	0,96	0,41	0,02	0,88	0,04	0,96	0,35	0,27

* *p*: Irrtumswahrscheinlichkeit für $\alpha < 0,05$

^T Tendenzieller Unterschied: $0,05 < p < 0,10$

Interpretation der Effektstärke *r*: $0,10 \leq r < 0,30$ kleiner Effekt; $0,30 \leq r < 0,50$ mittlerer Effekt und $0,50 \leq r$ großer Effekt

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen herzlichen und besonderen Dank an die folgenden Personen ausdrücken, ohne deren Unterstützung diese Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre:

Mein Dank gilt Professor Dr. med. Peter Kienbaum für die Betreuung dieser Arbeit, die guten Ratschläge bei der Umsetzung wichtiger Arbeitsschritte und seine stets schnellen, pragmatischen und konstruktiven Antworten auf offene Fragen.

Ich danke Professor Dr. med. Joachim Cordes für seine verbindliche Zusage und hilfreiche Unterstützung als Zweitgutachter.

Des Weiteren danke ich Dr. med. Martin Neukirchen für seine motivierende, engagierte und zuverlässige Unterstützung im gesamten Entstehungsprozess dieser Arbeit. Seinen zügigen und leistungsfreudigen Arbeitsstil habe ich immer als vorbildlich und inspirierend wahrgenommen.

Ich danke Dr. rer. nat. Daniel Schlieper für seine Ratschläge und den fachlichen Austausch über inhaltliche und methodische Aspekte dieser Arbeit.

Auch möchte ich PD Dr. rer. nat. Ina Grau für die Klärung offener Fragen der statistischen Analysen dieser Arbeit danken. Die gemeinsamen Diskussionen ermöglichten mir, meine methodischen Kompetenzen erheblich weiter zu entwickeln.

Des Weiteren danke ich Dr. phil. Ralf Schäfer für seine Vorschläge bei Detailfragen der statistischen Analyse.

Auch danke ich Frau Jacqueline Cobilanschi für ihre kritische Durchsicht des Manuskriptes und für ihre wertvollen Kommentare.

Ich danke Professor Dr. med. Matthias Franz für die wertvollen Hinweise und die Diskussion zu relevanten Aspekten der statistischen Analysen.

Ein besonderer Dank gilt meiner Frau Lyolja, für die stetige, motivierende Begleitung, ihr liebevolles Verständnis und den unschlagbaren Humor in der Zeit in der diese Arbeit angefertigt wurde.

Danken möchte ich meiner Familie insbesondere meinen Eltern Lilli und Jakob, meiner Großmutter Magdalene, meinen Geschwistern Arthur und Nelli und deren Ehepartner Marianne und Viktor, sowie meinen Freunden für die stets hilfreichen Worte und große moralische Unterstützung im gesamten Arbeitsprozess, wie auch allen weiteren Personen, die hier namentlich nicht genannt wurden und mich in der Zeit positiv unterstützt haben.