

INTRAARTIKULÄRE MORPHINTHERAPIE BEI GONARTHROSE

Masterthese eingereicht bei Frau Univ. Prof. Dr. Petra Krepler

vorgelegt von:

Dr. Florian Mittermayer

Laxenburgerstr. 1-5/2
A-1100 Wien

Wien, am 2.3.2009

ZUSAMMENFASSUNG:

Fragestellung:

Über die Schmerzreduktion von intrartikulär verabreichten Morphinen nach Operationen, gibt es ausreichende Evidenz in der neueren internationalen Literatur. Die Anwendung bei Arthrosepatienten, die optimale Dosis und auch der genaue Wirkmechanismus wird jedoch noch kontroversiel diskutiert. Auch ein direkter Vergleich mit der am häufigsten intraartikulär verwendeten Arthrosebehandlung, einer Mischung eines Lidocain –Glucocorticoids fehlt.

Methodik:

Wir haben für unserer Studie ein in der Allgemeinpraxis einfach verschreibbares Morphin (Tramadol Hydrochlorid), zu dem es auch schon einige Arbeiten gibt, gewählt. Bei Zwanzig Patienten mit bilateraler Gonarthrose haben wir 100mg Tramadol Hydrochlorid (Tramal) und im Seitenvergleich in der selben Sitzung 5mg Lidocain mit 7,5mg Triamcinolon Acetonid (Volon A) appliziert.

Der Schmerz wurde mit dem VAS vor der Injektion und 1, 6, 24, 48 Stunden und 4,8,16,21 Tage nach der Infiltration gemessen.

Ergebnisse:

In unserer Arbeit zeigt sich eine durchschnittliche Schmerzreduktion bei der Applikation von 100mg Tramaldol intraartikulär von 11,5 mm und 12,0 mm bei der Lidocain/Cortison Mischung. In der ersten und in der zweiten Stunde zeigt sich ein besseres Abschneiden der Tramadol Seite mit einer stärkeren Verringerung der Schmerzen im Vergleich zur Lidocain/Cortison Mischung um 2 mm (0-4) und 2 mm (0-3,5). Dieses Ergebnis ist nicht signifikant. Interessant ist, dass sich die Schmerzreduktion noch 16 und auch noch 21 Tage nach der einmaligen Infiltration nachweisen lässt (3 mm gegenüber dem Ausgangswert).

Schlussfolgerung:

In vielen Fällen sind Arthrose Patienten multimorbid und chronische Schmerzpatienten.

Ein wichtiger Vorteil der peripheren Applikation von Opioiden liegt darin, dass der Ausbildung eines Schmerzgedächtnisses und der Schmerzchronifizierung durch die Hemmung der zentralwärts gerichteten Weiterleitung von Schmerzimpulsen gehemmt werden kann.

Die lokale Anwendung ist einfach und kann die systemische Schmerztherapie bei diesen chronischen Schmerzpatienten reduzieren. Dadurch kann auch eine Reduktion der Nebenwirkungen und Komplikationen erreicht werden. Ein weiterer Vorteil der lokalen intraartikulären Morphin Therapie könnte die Reduktion der inflammatorischen Prozesse sein. Opiode würden damit alle Kriterien einer optimalen Therapie bei Arthrose darstellen.

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG:	5
2. AUSGANGSSITUATION:	6
2.1. OPIOIDE IN DER SCHMERZTHERAPIE	6
2.1.1. Geschichtliches:	6
2.1.2. Wirkungsweise der Opiode:	7
2.1.2.1. Opioidrezeptoren	7
2.1.2.2. Opioidrezeptoragonisten	8
2.1.2.3. Opioidrezeptorantagonisten	8
2.1.2.4. Opioidrezeptoren im zentralen Nervensystem (ZNS)	9
2.1.2.5. Opioidrezeptoren im peripheren Nervensystem (PNS)	9
2.1.3. Opiode beim akuten und chronischen Schmerz	9
2.1.4. Nebenwirkungen	10
2.1.5. Vorurteile:	12
2.1.6. Vorteil Intraarticular vs systemische Schmerztherapie mittels Morphinen:	13
2.1.7. Warum Opiode bei Arthrose?	13
2.1.7.1. Regulation und Funktion von Opioidrezeptoren beim Entzündungsschmerz in primär afferenten Neuronen	14
2.1.7.2. Was führt zur veränderten Wirkungsweise von Morphinen unter Entzündungsbedingungen in der Peripherie	15
2.1.8. Tramadol Hydrochlorid:	16
2.1.8.1. Dosis Findung:	17
2.2. ARTHROSIS DEFORMANS - OSTEOARTHROSE – BEGRIFFSDEFINITION:	17
2.2.1. Historisches	17
2.2.1.1. Therapie in Wandel der Zeit	19
2.2.2. Nomenklatur der Arthrose	19
2.2.3. Äthiologie der Arthrose:	20
2.2.4. Klinisches Bild der Arthrose:	22
2.2.5. Therapien der Arthrose:	23
2.2.5.1. Konservative Therapie:	23
2.2.5.2. Medikamentöse Therapie:	24
2.2.5.3. Krankengymnastisch-physikalische Therapie:	25
2.2.5.4. Orthopädische Hilfsmittel:	26
2.2.5.5. Operative Therapie:	26

3.	ANWENDUNGSSTUDIE:	27
3.1.	Methode:	27
3.2.	Durchführung:	27
3.3.	Resultate:	28
3.4.	Zusammenfassung:	29
4.	DISKUSSION:	30
4.1.	Vergleich: Morphine intraarticulär vs. Placebo:	31
4.2.	Dosisabhängigkeit des Effekts der intraartikulär injizierten Morphine:	32
4.3.	Intraartikuläre Morphingabe versus i.v.- oder i.m.-Applikation von Morphinen:	33
4.4.	Diskussion der Dauer der Schmerzreduktion:	35
4.5.	Diskussion über die Wirkung - Schmerzintensität:	36
4.6.	Diskussion der Dosis:	36
4.7.	Nachweis von entzündungshemmenden Faktoren intraarticulärer Opiode:	38
4.8.	Anwendung von Opioiden bei Arthrosepatienten:	38
5.	LITERATUR:	40

1. EINLEITUNG:

Neuere Ergebnisse der Schmerzgrundlagenforschung haben gezeigt, dass Schmerzchronifizierung als Lernprozess zu verstehen ist, der, wie alle Lernprozesse, auf der Basis repetitiver Information beruht. Unter diesem Aspekt kann Schmerz bei Arthrosepateuten nicht nur als Epiphänomen verstanden werden oder als Indikator zur Beurteilung der Wirksamkeit der eingeleiteten krankheitsmodifizierenden und antiphlogistischen Therapiemaßnahmen, sondern gewinnt einen eigenen Stellenwert im Rahmen des Gesamtkrankheitsbildes.

Schmerz muss unter allen Umständen auch bei Arthrosepateuten bereits initial effektiv behandelt werden, nicht nur um so Mobilität zu erhalten und Folgeerkrankungen wie Osteoporose zu verhindern, sondern auch um der Schmerz Chronifizierung als Lernprozess vorzubeugen. In diesem Gesamtrahmen kann die Schmerztherapie bei Patienten mit arthrotischen Veränderungen nicht auf der Stufe antiphlogistischer Therapie stehen bleiben, sondern muss bereits frühzeitig alle verfügbaren Therapiemaßnahmen einbeziehen. Den Morphinen kommt hier ein besonders hoher Stellenwert zu, da sie die entstehenden Lernprozesse durch prä- und postsynaptische Hemmung effektiv verhindern können. Gleichzeitig sind sie bei völlig fehlender Organtoxizität ein hervorragender Kombinationspartner für viele andere Pharmaka, die im Rahmen einer Schmerz Therapie zum Einsatz kommen. Rationale Schmerztherapie läßt es deshalb sinnvoll erscheinen, wo immer antiphlogistische Therapie, Krankengymnastik und Physiotherapie nicht sehr schnell Schmerzfreiheit herbeiführen, Morphine einzusetzen und gegebenenfalls die Wirksamkeit der antiphlogistischen Therapie durch einen späteren Auslassversuch von Morphine zu verifizieren.

2. AUSGANGSSITUATION:

2.1. OPIOIDE IN DER SCHMERZTHERAPIE

2.1.1. Geschichtliches:

Bereits seit dem 4. Jahrtausend v. Chr. kannten die Sumerer Opium (als Saft), und verwendeten es zur Linderung von Ängsten, Depressionen und Übererregbarkeit. Während der ganzen Antike hindurch war Opium weit verbreitet und wurde als Antidepressivum und gegen Durchfall und Husten eingesetzt. 100 n. Chr. beklagte sich Galen über die häufige Anwendung von Opium in den zu vielen Arzneimitteln und die gelegentlichen Todesfälle durch Atemstillstand.

Im Mittelalter war Opium ein Hauptbestandteil des Universalheilmittels aber „Theriak“.

1770 beschrieb von Haller erstmals das Problem der Sucht bei Türken, die nach einem Opiumentzug starben.

1804 isolierte Friedrich Wilhelm Sertürner (1783 – 1841) das Morphin aus dem Opium und benannte es nach dem Sohn des griechischen Schlafgottes Morpheus. **1832** wurde Codein isoliert.

Während des amerikanischen Bürgerkrieges (1861 – 1865) und des deutsch-französischen Krieges (1870 – 1871) wurde Morphin in enormen Mengen eingesetzt. Die Folgen waren zahlreiche Fälle der so genannten (Soldatenkrankheit – Morphinabhängigkeit).

Mit der Einführung der Glasspritze wurde Morphin vermehrt intravenös verabreicht, was zu einem Anstieg der Todesfälle (Atemstillstand) führte. 1967 gelang der Nachweis der speziellen Opioidrezeptoren und 1975 konnten die körpereigenen Opiode nachgewiesen werden. Bis heute stellt das Problem der Suchtentwicklung das größte Hindernis bei der Anwendung von Opioiden dar (1).

2.1.2. Wirkungsweise der Opioide:

Unter diesem Begriff werden heute alle synthetischen und halbsynthetischen Substanzen zusammengefasst. Sie sind die potentesten Analgetika mit einer zuverlässigen Analgesie bei schweren Schmerzzuständen. Auf nahezu allen Ebenen des nozizeptiven Systems (Hemmung der synaptischen Übertragung) blockieren Opioide die Schmerzverbreitung und vermindern im ZNS (spinal und cerebral) die Schmerzverarbeitung.

Alle Opioide aktivieren enkephalinerge Rezeptoren im Körper. Diese Aktivierung erfolgt normalerweise durch die körpereigenen Peptide Enkephalin und Endorphine. Wahrscheinlich wird dabei der Kaliumausstrom erhöht und gleichzeitig der Kaliumeinstrom in den (Schmerz)neuronen gehemmt, was zu einer Verminderung der Erregbarkeit führt. Diese enkephalinen Rezeptoren können aber nicht nur von den Opioiden selbst besetzt werden, sondern auch von einigen (aktiven) Metaboliten: Morphin-6-Gluceronid, Noretildin und Norpeptidin (2,3).

2.1.2.1. Opioidrezeptoren

Die Opioidrezeptoren wurden erst auf der Basis pharmakologischer Untersuchungen in die Gruppe der μ , δ und κ -Rezeptoren sowie deren Subklassen eingeteilt (2-5). Die Existenz dieser Rezeptoren konnte später durch Klonierung der komplementären Desoxyribonukleinsäure (cDNA) bestätigt werden. Die erste cDNA, die einen Opioidrezeptor kodierte, wurde im Jahr 1992 durch zwei unabhängige Arbeitsgruppen identifiziert (6,7). Nach der Expression in einer Zelllinie konnte in pharmakologischen Untersuchungen gezeigt werden, dass das pharmakologische Profil mit dem des δ -Opioidrezeptors übereinstimmt. In den folgenden Jahren wurde die cDNA des μ - und des κ -Opioidrezeptors identifiziert (8,9). Opioidrezeptoren gehören zur Gruppe der G-Protein gekoppelten Rezeptoren (GPCR) die nach ihrer Sequenzähnlichkeit in fünf Hauptgruppen unterteilt werden. Die Opioidrezeptoren werden, wie ca. 90% aller GPCR, der Gruppe der Rezeptoren vom Rhodopsin-Typ zugerechnet. Diese Gruppe G-Protein gekoppelter Rezeptoren besteht aus einem extrazellulärem N-terminalen Ende, einem intrazellulärem C-terminalen Ende und sieben hydrophoben, transmembranen Domänen. Im menschlichen Genom befinden sich drei Gene, die für den μ -, δ - und κ - Opioidrezeptor kodieren und auf drei verschiedenen Chromosomen 6q24-25, 1p34.3-p36.1 bzw. 8q11-12 lokalisiert sind (10). Die in zahlreichen pharmakologischen Studien postulierten Subtypen der Opioidrezeptoren μ_1 , μ_2 , δ_1 , δ_2 und

κ_1 , κ_2 , κ_3 9 beruhen möglicherweise auf Unterschieden in der gewebespezifischen Verarbeitung der messenger RNA (mRNS-Splicing). Die funktionelle Bedeutung dieser Rezeptorsubtypen ist jedoch fraglich. Ein weiterer Rezeptor mit großer Homologie zu den anderen Opioidrezeptoren, jedoch mit unzureichenden Bindungseigenschaften für die üblichen Opioidagonisten, wird nicht den klassischen drei Opioidrezeptoren zugerechnet, sondern als Opioid ähnlicher „opioid receptor like (ORL-1)“ Rezeptor klassifiziert (11).

2.1.2.2. Opioidrezeptoragonisten

Ein Opioidagonist ist ein Ligand eines Opioidrezeptors, der nach reversibler Bindung eine Konformationsänderung des Rezeptors und nachfolgend eine Aktivierung der G-Protein gekoppelten Signalkaskade bewirkt und so eine biologisch messbare Antwort (z.B. Analgesie) auslöst (12). Agonisten werden durch die Affinität ihrer Bindung zum Rezeptor und durch ihre biologische Wirksamkeit charakterisiert. Die Dissoziationskonstante K_d erfasst quantitativ die Affinität zwischen dem Ligand (Opioid) und der zugehörigen Bindungsstelle (μ -Opioidrezeptor). Die Dissoziationskonstante ist von der Temperatur abhängig und hat die Dimension einer Konzentration. Je höher die Affinität eines Liganden zum Rezeptor, desto größer ist seine Selektivität für diesen Rezeptor (13).

Die in der Klinik gebräuchlichen Opioidagonisten sind hauptsächlich μ -Agonisten (Morphin, Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil, Remifentanil, u.a.), die bereits bei niedriger Dosierungen eine biologische Antwort über den Opioidrezeptor hervorrufen. Entsprechend der Größe ihrer maximal erreichbaren Wirksamkeit (z.B. Analgesie) unterscheiden wir reinen Agonisten (mit hoher Wirksamkeit, z.B. Fentanyl) von partiellen Agonisten (mit relativ niedriger Wirksamkeit, z.B. Codein und teilweise antagonistischer Wirkung, z.B. Buprenorphin).

2.1.2.3. Opioidrezeptorantagonisten

Ein Opioidantagonist ist ein Ligand eines Opioidrezeptors, der nach reversibler Bindung keine biologische Antwort auslöst. Bei gleichzeitiger Anwesenheit von biologisch wirksamen Agonisten und Antagonisten kommt es in Abhängigkeit von den Mengenverhältnissen und der Affinität der beiden Substanzen zur kompetitiven Verdrängung des Agonisten vom Rezeptor und damit zur Abnahme seiner biologischen Wirkung. Die gebräuchlichsten Opioidantagonisten sind Naloxon und Naltrexon. Beide Substanzen wirken antagonistisch an allen drei Opioidrezeptoren, haben aufgrund ihrer höheren Affinität jedoch eine deutliche Präferenz für den μ -Opioidrezeptor (13). Opiode vom Typ Agonist-Antagonisten (wie z.B. Pentazozin, Buprenorphin) weisen teilweise eine hohe Affinität für den κ -, sowie eine unterschiedliche Affinität für den μ - bzw. δ -Opioidrezeptor auf. Die biologische Wirkung

dieser Agonist-Antagonisten ist in Bezug auf den κ -Opioidrezeptor agonistisch, in Bezug auf den μ - oder δ -Opioidrezeptor jedoch antagonistisch (14).

2.1.2.4. Opioidrezeptoren im zentralen Nervensystem (ZNS)

Die Identifizierung von Opioidrezeptoren gelang in bestimmten Strukturen des ZNS mittels radioaktiv markierter Liganden (5). Dort befinden sie sich bevorzugt im Kortex, Thalamus, Hypothalamus, in Strukturen des limbischen Systems und des Hirnstamms (15,16). Bei chronischem Schmerz zeigte sich in Positron Emissions Tomografie Scan-Analysen mittels des radioaktiv markierten μ -Agonisten [11C]-Carfentanil die Besetzung zentraler μ -Opioidrezeptoren durch endogene Liganden (Opioidpeptide), die [11C]-Carfentanil aus seiner Bindung an zentralen μ -Opioidrezeptoren verdrängen (17). In Bindungsstudien wurden Opioidrezeptoren nicht nur im Gehirn, sondern auch im Rückenmark identifiziert (16). Immunhistochemische Untersuchungen haben gezeigt, dass sich μ -, δ - und κ -Opioidrezeptoren bevorzugt im Hinterhorn des Rückenmarks befinden (18), wo die zentralen Nervenendigungen peripherer auf zentrale sensorische Neurone synaptisch umgeschaltet werden. Opioidrezeptoren befinden sich sowohl auf prä- als auch auf postsynaptischen Neuronen.

2.1.2.5. Opioidrezeptoren im peripheren Nervensystem (PNS)

In vorangegangenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass eine analgetische Wirkung von Opioiden auch durch die lokale Gabe außerhalb des zentralen Nervensystems hervorgerufen werden kann (19). Entsprechend können μ -, δ - und κ -Opioidrezeptoren in peripheren Nervenendigungen sensorischer Neurone nachgewiesen werden. Diese Opioidrezeptoren werden in den Spinalganglien, wo sich die Zellkörper der sensorischen Neurone befinden, synthetisiert und sukzessiv entlang des Axons zum peripheren Nervenende und ins ZNS transportiert. Die lokale Applikation von Opioiden ist sowohl bei somatischen als auch bei viszerale Schmerzen wirksam (20).

2.1.3. Opioide beim akuten und chronischen Schmerz

Auf allen Ebenen der Neuraxis (peripher, spinal, supraspinal), auf denen Schmerzimpulse moduliert werden können, befinden sich μ -, δ - und κ -Opioidrezeptoren. Experimentelle und klinische Studien zeigen, dass durch eine Applikation von Opioidagonisten auf jeweils einer der drei Ebenen eine wirksame Analgesie erzeugt werden kann. An peripheren sensorischen

Nervenendigungen bewirkt eine durch lokale Agonisten hervorgerufene Aktivierung von Opioidrezeptoren durch intrazelluläre Effektoren (Adenylyl-Zyklase, Ca²⁺- und K⁺-Ionenkanäle) eine Hemmung der Erregungsbildung und -ausbreitung nozizeptiver Impulse und eine Inhibition der Freisetzung exzitatorischer, pro-inflammatorischer Neuropeptide (z.B. Substanz P) (21,22). Dadurch kommt es zu einer klinisch relevanten Schmerzlinderung und einer Abnahme vermehrter Schmerzsensibilität (Hyperalgesie). Die Applikation eines Opioids an den Ort des schmerzhaften Geschehens – häufig eine Gewebeverletzung, die mit einer Entzündung einhergeht – resultiert in einer wirksamen Schmerzreduktion.

2.1.4. Nebenwirkungen

Aufgrund der Wirkung an nahezu allen Ebenen des nozizeptiven Systems (Hemmung der synaptischen Übertragung und der teilweise potenzierenden aber auch antagonisierenden Wirkung der unterschiedlichen Rezeptoren kommt es zu zahlreichen zusätzlichen Wirkungen bzw. Nebenwirkungen der Opiode. Diese sind teilweise schwerwiegend aber nicht immer unerwünscht. Atemdepression, Anxiolyse, antitussive- und antiemetische Wirkung, Veränderung der Hormonfreisetzung (z. B. Anstieg von ADH und Abnahme von ACTH, FSH, LH, CRF, GnRH), Hemmung der Barorezeptoren (Orthostase), Nausea und Emesis, Bradycardie, Muskelrigiditätserhöhung, Hyperalgesie, Zunahme der Bronchialsekretion, Histaminfreisetzung, spastische Obstipation, Verzögerung der Magenentleerung, Wehenhemmung und vieles mehr. Im täglichen Routineeinsatz spielen jedoch nur wenige Nebenwirkungen eine relevante und therapiebedürftige Rolle: Obstipation (bis zu 95%), Übelkeit und Erbrechen (30%), zentral-nervöse Symptome (Schwindel, Verwirrtheit bis zu 20%). Andere Nebenwirkungen sind zwar immer möglich, aber selten. Eine Prophylaxe der fast immer auftretenden Obstipation ist in der (chronischen) Schmerztherapie unverzichtbar. Für die ersten drei Wochen zu Beginn einer Opioid-Therapie ist weiters die Verordnung eines Antiemetikums notwendig. Dadurch werden Nebenwirkungen vermindert und die Compliance der Patienten gesteigert (23).

Durch diese Vielfalt an Wirkungen und Nebenwirkungen (durch die unterschiedlichen Affinitäten an den Rezeptoren verursacht) ist eine Klassifikation schwierig – aber auch der klinische Einsatz. Nach wie vor gilt Morphin als Referenzsubstanz für alle Opiode. Es ist überhaupt das am besten untersuchte Medikament weltweit. Die Klassifikation der Opiode richtet sich heute weitgehend nach den Bindungseigenschaften der Substanzen an die verschiedenen Rezeptoren. So unterscheidet man (nur die klinisch wichtigen Substanzen):

1. *reine Agonisten* – Morphin, Hydromorphon, Codein.
2. *gemischte Agonisten-Antagonisten*: Pentazozin, Tilidin-Naloxon, Nalorphin.
3. *Partialagonisten* – Hubrenorphin, Tramadol.
4. *Antagonisten* – Naloxon, Naltrexon.

Reine Agonisten haben eine überwiegende Wirkung an My-Rezeptor. Reine Antagonisten besitzen zwar ebenfalls den Rezeptor, lösen dort aber keine Wirkung aus. Die gemischten Agonisten-Antagonisten und die Partialagonisten sind alle Morphine in dessen chemischer Struktur sehr ähnlich. Sie sind kompetitiv-antagonistisch, und wenn sie agonistisch schwächer als Morphin wirken, werden sie als Partialagonisten bezeichnet (z. B. Tramadol). Eine Dosissteigerung von Partialagonisten bewirkt einen langsameren Anstieg der Wirkung, wobei es auf höheren Dosen zu keiner weiteren Zunahme des analgetischen Effektes mehr kommt (**Ceiling-Effekt**). Im allgemeinen Betrieb spielt dieser Ceiling-Effekt jedoch eine untergeordnete Rolle und wird in seiner Bedeutung meist überschätzt (2,4).

Um die analgetische Potenz der unterschiedlichen Opioide zu klassifizieren, hat sich auch ein Vergleichssystem etabliert, wobei Morphin als Referenzsubstanz die Wirkstufe 1 erhalten hat. Substanzen mit einem Wert unter 1 werden als schwache Opioide (entsprechend der WHO-Stufe 2, je größer gleich 1 als „starke Opioide“ WHO Stufe 3) bezeichnet. Eine Kombination von Substanzen der Stufe 2 und jener der Stufe 3 sind nicht zulässig, vor allem aber auch sinnlos!

Die Indikationen für den Einsatz der Opioide in der Schmerztherapie haben sich in den letzten Jahren entscheidend verändert. Es gibt heute kaum noch ein Krankheitsbild wo nicht an eine mögliche Opioid-Therapie indiziert bzw. zumindest diskutiert wurde. Das hat zu einem weltweiten, teilweise starken Anstieg der Verordnung von Opioiden geführt und damit auch zu einer Häufung der zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen. Weiterhin erschwerend wirkt der Umstand, dass bei längerer Opioid-Einnahme häufig eine Toleranzentwicklung zu beobachten ist (24,25).

Für eine unzureichende Analgesie der Opioide werden verschiedene Faktoren genannt. Allerdings beschränkt sich das derzeitige Wissen auf die Experimente und zelluläre Untersuchungen. Es wird beobachtet, dass Opioide bei diversen Schmerzformen unterschiedlich stark wirken und das Nachlassen der Wirkung entstehen kann. Hinter dieser **Opioid-Toleranz** kann sowohl ein Verlust an aktiven Opioid-Rezeptoren (Rezeptor down-Regulation im Sinne einer funktionellen Rezeptorabkoppelung, Rezeptorinternalisierung), als auch eine Induktion von Hyperalgesie – also neuronale Erregung entstehen. Experimentell

gibt es Hinweise, dass sich Opioide in den Wirkungen zum Teil deutlich voneinander unterscheiden. Dies bietet die theoretische Grundlage, beim Auftreten mangelhafter Analgesie die Opioide zu wechseln. Ebenso ist der letztgenannte Mechanismus ein Grund, NMDA-Rezeptorantagonisten einzusetzen. Das Opioid Methadon weist auch eine Wirkung am NMDA-Rezeptor auf, sodass spekuliert wird, ob Methadon bei Opioid-Toleranz (durch andere Opioide) wirksamer wäre. Andere Gründe für eine Opioid-Rotation sind: gastrointestinale Nebenwirkungen (insbesondere Übelkeit und Erbrechen sowie Obstipation), Störungen des Aufnahmeweges (z. B. Schluckstörungen bei Tumorprogredienz, Erbrechen oder Schwitzen und Kachexie bei transdermaler Applikation) und Behandlungskosten (26,27).

Die wissenschaftliche Literatur weiß zu allen Fragen um die Opioid-Rotation keine kontrollierten Studien auf (23). Die meisten Informationen basieren auf Fallsammlungen retrospektiver Untersuchungen. Diese Berichte wurden überwiegend an Tumorschmerzpatienten erstellt. Zu aller Verwirrung kommt dazu, dass häufig dabei nicht nur das Opioid, sondern auch gleichzeitig die Applikationsformen gewechselt werden. Nach wie vor ist unklar welches Opioid Mittel der 1. Wahl zur initialen Behandlung ist. Daher bestehen zurzeit zahlreiche offene Fragen.

2.1.5. Vorurteile:

Eines der Hauptargumente gegen eine Opioidtherapie ist die Angst vor der Suchtentwicklung. Leavitt et al. hat mit seiner Arbeitsgruppe eine Metaanalyse von 24 Studien mit 2507 Patienten analysiert. Es stellte sich heraus, dass das Suchtpotential deutlich überschätzt wird. Gerade die Missbrauchs-Abhängigkeitsrate war gerade 3,27%. Bestand vor der Opioidtherapie keine Abhängigkeitsproblematik, betrug die Rate sogar nur 0,19%. Eine frühere Untersuchung von 17 Studien mit moderaten nicht Krebsschmerzen und sechsmonatiger Opioidtherapie hatte eine noch niedrigere Häufigkeit einer Sucht oder Abhängigkeit ergeben. Eine weitere Untersuchung an 801 Patienten mit nicht Krebsschmerzen ergab eine Rate von 3,7% Sucht oder Abhängigkeit, ähnlich der erstgenannten Analyse. Wichtig ist daher das Aufklären von Fachleuten und Patienten bezüglich des Risikos einer Suchtabhängigkeit bei der Opioidtherapie, um Fehlinformationen sowie Vorurteile aus dem Weg zu räumen. In vielen Fällen stehen nämlich diese Vorurteile einer indizierten Opioidtherapie entgegen und führen dazu, dass vielen Patienten das Opioid vorenthalten wird (28).

2.1.6. Vorteil Intraarticulär vs systemische Schmerztherapie mittels Morphinen:

Die intraarticuläre Applikationsform bietet gegenüber der systemischen intravenösen Injektion eine Reihe von Vorteilen: 1. Die nach systemischer Applikation beobachteten Nebenwirkungen wie Atemdepression, Übelkeit und Erbrechen treten nach peripherer Applikation nicht auf. 2. Opioide hemmen den Schmerz nach peripherer Applikation direkt am Ort der Schmerzentstehung. 3. Neben den analgetischen Effekten vermitteln Opioide nach peripherer Applikation einen entzündungshemmenden Effekt direkt am Ort der Entzündung (29,30).

Ein weiterer wichtiger Vorteil der peripheren Applikation von Opioiden liegt darin, dass der Ausbildung eines Schmerzgedächtnisses und der Schmerzchronifizierung durch die Hemmung der zentralwärts gerichtete Weiterleitung von Schmerzimpulsen gehemmt werden kann (20).

2.1.7. Warum Opioide bei Arthrose?:

Opioide haben eine herausragende Stellung in der medikamentösen Schmerztherapie. Ihr Einsatz in der Behandlung von Tumorschmerzen ist vielfach untersucht und gilt als Welt weit Standard (31). Für die Behandlung von Nichttumorschmerzen gibt es überzeugende Daten, die Behandlungserfolge mit Opioiden nachweisen. Dennoch gilt wie bei allen anderen Medikamentengruppen in manchen Fällen eine mangelnde Wirksamkeit oder Nebenwirkungen, die ihren Einsatz limitieren. Gerade Nebenwirkungen sind häufig dosisabhängig. Eine Verbesserung des Verhältnisses von Analgesie zur Nebenwirkung ist das therapeutische Ziel, wenn im Einzelfall die Opioid-Therapie versagt, aber keine Alternative besteht.

Die erste placebokontrollierte Langzeitstudie bei Arthrosen wurde jetzt von *Roth et al.* (2000) veröffentlicht.

Die Autoren ziehen aus der Studie die Folgerung, daß „einige“ Patienten von der Schmerzlinderung durch Oxycodon beim Nicht-Tumorschmerz profitieren, ohne daß eine Funktionsverschlechterung eintritt, allerdings auch keine nennenswerte Funktionsverbesserung. Sie sehen die Indikationen für starke Opioide beim

Arthroseschmerz, wenn schwächere Analgetika ineffektiv oder kontraindiziert sind und nur, wenn diese Medikation in ein

multidisziplinäres individuelles Therapieprogramm eingebettet ist.

Voraussetzungen für eine erfolgreiche Opioidtherapie sind ihrer Meinung nach eine sorgfältige Patientenauswahl, regelmäßige Schmerzdokumentation, exakte Dosisanpassung zwischen Schmerzlinderung und Nebenwirkung, ein strenges Dosis-Zeitmanagement, die Kontrolle von Schmerzspitzen und die Behandlung von Nebenwirkungen. Kritisch zu dieser Studie ist anzumerken, daß die hohe Abbruchrate bei der Doppelblind-Kurzzeitstudie mit immerhin 52 %, bei der Langzeitstudie mit 56,6 % den Erfolg der Opiattherapie doch relativiert.

In den folgenden Kapiteln wird auf die veränderte Wirkungsweise von Morphinen in entzündlichem Gewebe eingegangen. Diese sind der Grundlage der Hypothese, dass eine lokale Opioidtherapie die inflammatorischen Prozesse reduzieren kann..

2.1.7.1. Regulation und Funktion von Opioidrezeptoren beim Entzündungsschmerz in primär afferenten Neuronen

Unter Entzündungsbedingungen vermitteln myelinisierte (Adelta) und nicht-myelinisierte (C) Fasern die Reize mechanischer, chemischer oder Hitzestimuli in das zentrale Nervensystem. Auf sensorischen Neuronen konnten alle drei bekannten Opioidrezeptortypen nachgewiesen werden. Dort entfalten Opioide ihre analgetischen Eigenschaften, indem sie spannungsabhängige Calcium-Kanäle und TTX-resistente Natriumkanäle, die maßgeblich an der Transduktion schmerzhafter Stimuli beteiligt sind, hemmen. Die Inhibition der genannten Ionenkanäle erfolgt hierbei, nach Spaltung des G-Proteins, durch einen G $\beta\gamma$ -Untereinheiten-vermittelten oder durch einen cAMP/PKA-inhibierenden Effekt am peripheren Nerven. Darüber hinaus hemmen Opioide die Freisetzung proinflammatorischer Neuropeptide (Substanz P, calcitonin gene-related peptide) aus peripheren und zentralen sensorischen Nervenendigungen (31-34). Beim Entzündungsschmerz konnte gezeigt werden, dass Opioide nach lokaler Applikation in systemisch nicht-wirksamen Dosierungen zu einer Analgesie beitragen können (35,36).

Neben den analgetischen Effekten vermitteln Opioide nach peripherer Applikation einen entzündungshemmenden Effekt direkt am Ort der Entzündung. Deshalb ist es auch nicht weiter verwunderlich, dass der Organismus selbst in der Lage ist, durch die Freisetzung endogener Opioide den Schmerz direkt am Ort des Entstehens zu hemmen. Körpereigene

Liganden von Opioidrezeptoren sind Opioidpeptide wie β -Endorphin, Enkephaline, Dynorphin und Endomorphine. Im entzündeten Gewebe lassen sich Opioidpeptide in verschiedenen Leukozytenpopulationen wie Granulozyten, Monozyten, Makrophagen und Lymphozyten (T-Zellen) nachweisen (37). Zudem exprimieren Leukozyten mehrere Rezeptoren (u. a. für CRF und Katecholamine), deren Aktivierung eine Freisetzung von Opioidpeptiden aus Leukozyten und eine periphere Schmerzhemmung bewirkt (38). Hieraus ergibt sich ein Modell einer körpereigenen opioidvermittelten Schmerzhemmung im entzündeten Gewebe. Im Tiermodell können unter Stressbedingungen (z. B. Schwimmen in kaltem Wasser oder nach lokaler Injektion verschiedener Mediatoren (u. a. corticotropin releasing factor), die endogenen Opioidpeptide freigesetzt werden und zu einer signifikanten Inhibition des Schmerzes führen (39). Diese Schmerzhemmung lässt sich durch lokale Gabe von Opioidrezeptorantagonisten in systemisch unwirksamer Dosierung blockieren. Auch bei Patienten nehmen postoperative Schmerzen und Analgetikabedarf nach Operationen signifikant zu, wenn lokal Naloxon in geringer Menge injiziert wird (40).

Neben den endogen freigesetzten Opioidpeptiden hat der Körper eine Reihe weiterer Anpassungsmechanismen, die einem schmerzhaften Stimulus entgegenwirken. Untersuchungen haben gezeigt, dass eine gesteigerte Analgesie in entzündetem Gewebe auf ein Aussprossen der peripheren Nervenendigungen (sprouting) oder einer, durch das Gewebetrauma bedingten, Unterbrechung der perineuralen Scheide (41) zurückzuführen ist.

2.1.7.2. Was führt zur veränderten Wirkungsweise von Morphinen unter Entzündungsbedingungen in der Peripherie

Unter Entzündungsbedingungen kommt es (1.) auf transkriptioneller Ebene zu einer vermehrten Synthese von für μ -Opioidrezeptoren kodierender mRNA (2.) zu einer vermehrten Expression von μ -Opioidrezeptoren auf peripher sensorischen Neuronen (3.) zu einem vermehrten Transport von Opioidrezeptoren aus den sensorischen Neuronen an das periphere Nervenende (4.) nach Applikation von endogen und exogen applizierten Opioidliganden zu einer erhöhten G-Proteinkopplung in sensorischen Neuronen. Diese adaptiven Vorgänge können die tierexperimentellen Befunde erklären, die eine verbesserte Opioidanalgesie unter Entzündungsbedingungen zeigten. Untersuchungen konnten zeigen, dass der Anstieg der Opioidrezeptorexpression Zytokin-vermittelt sein kann. Interleukin-4 führt nach der Bindung des Transkriptions-Faktors STAT-6 am μ -Opioidrezeptorpromotor zu einer gesteigerten mRNA-Synthese (42). Diese Untersuchungen tragen zu einem besseren Verständnis der molekularen Opioidwirkung bei und könnten langfristig die Therapie akuter und chronischer Schmerzen beeinflussen.

Unter der pathophysiologischen Bedingung einer Entzündung in peripherem Gewebe kommt es zu einer vermehrten Synthese von μ -Opioidrezeptoren (MOR) in spinalen Hinterwurzelganglien. Die gesteigerte elektrische Aktivität des Nerven ist assoziiert mit einer Zunahme von MOR – mRNA, DNA und Protein. MOR werden vermehrt an das periphere Nervenende transportiert. Die Zunahme der Expression von Opioidrezeptoren und die verbesserte G-Protein Kopplung erklärt die verbesserte analgetische Wirksamkeit peripher applizierter Opioide beim Entzündungsschmerz (43).

2.1.8. Tramadol Hydrochlorid:

Tramadol ist von allen Morphinen das am schwächsten wirksame (1/10 des Morphins) und gleichzeitig mit unangenehmen Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen – vor allem bei zu schneller parenteraler Gabe) behaftet.

Trotzdem gehört es zu den meist verschriebenen Opioid-Analgetika überhaupt und steht in allen Darreichungsformen zur Verfügung. Auf dem Markt gibt es mehrere Produkte. Auch als Generika und ist über Rezept in Österreich verschreibbar.

Die Hauptwirkung im zentralen Nervensystem ist bei Tramadol im dorsalen Hinterhorn, wo es eine Reihe von Effekten auslöst. Hier bindet es vor allem an die $M\mu$ -Opioid-Rezeptoren (wobei vor allem die M1-Metaboliten) zwischen den Neuronen. Das ist auch der Grund warum der Schmerzeffekt bis zu einem gewissen Grad bis zu 40% von Opioid-Antagonisten blockiert werden kann (44,45). Zusätzlich greift Tramadol in die efferenten Leitungen an, die hauptsächlich monoamynerg reagieren und über Noradrenalin und Serotonin als Transmitter arbeiten. Hier greift Tramadol an den Synapsen der efferenten Fa-Neuronen ein und blockiert die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin und erreicht damit den weiteren schmerzlindernden Effekt. (46). So erreicht Tramadol seinen multimodalen Effekt mit seinen mehreren Angriffsebenen (45).

Deshalb wird in aktuellen Guidelines zunehmend nicht nur ein schwaches Opioid, sondern vor allem Tramadol als Therapie empfohlen. Speziell die amerikanische Schmerzgesellschaft empfiehlt, dass das Tramadol entweder allein oder in Kombination mit Paracetamol oder nicht steroidalen Antirheumatika zur Therapie der Arthrose in allen Stadien verwendet werden sollte. Der amerikanische College für Rheumatologie empfiehlt Tramadol bei der Behandlung von Arthrose, weil es vergleichbar mit Ibuprofen bei Patienten mit Hüft- und Kniearthrose gewirkt hat, aber mit deutlich geringeren systemischen Nebenwirkungen. Es

wird nicht nur als Zusatzmedikament bei diesen Beschwerden empfohlen, sondern auch als Monotherapie (47). Vor allem ältere Patienten mit cardialen oder renalen Komplikationen wird

Tramadol vor nicht steroidal Antirheumatika als Erste-Linie-Medikament empfohlen. Es wird auch weiterhin zur Reduktion von nicht steroidal Antirheumatika als Kombinationstherapie empfohlen, weil dadurch die systemischen Nebenwirkungen reduziert werden können.

2.1.8.1. Dosis Findung:

Alagöl et al (48) beschreibt in seiner Arbeit von 2003 die Applikation von Tramadol intraartikulär im Vergleich zur systemischen Tramadol-Gabe bei Patienten nach einer Kniearthroskopie. In seiner Dosisfindungsstudie verglich er 100 mg Tramadol intraartikulär gegen 50 mg Tramadol intraartikulär gegen Placebo zu denselben Dosen (100 mg, 50 mg, Placebo) i.v.-Therapie. Er konnte in seiner Arbeit einen signifikanten Unterschied der Dauer der Schmerzfreiheit sowie der Intensität der Schmerzreduktion beweisen. Bei seiner Arbeit steigen die 100 mg intraartikulär signifikant besser aus als alle übrigen Dosis- und Applikationsformen, wobei er hier auch die niederste Komplikationsrate (Übelkeit, Schwindel, Erbrechen) vorfand. Diese war in beiden intraartikulären Applikationsformen signifikant geringer als bei der systemischen Gabe mit noch dazu deutlich verbesserten Schmerzreduktionswerten. Wir entschieden uns in unserer Studie daher für die 100 mg intraartikuläre Applikationsform.

2.2. ARTHROSIS DEFORMANS - OSTEOARTHROSE – BEGRIFFSDEFINITION:

2.2.1.Historisches

In der griechischen Antike galt die humoralbiologische Vorstellung von der Bedeutung der vier Kardinalsäfte Blut, Schleim, gelbe Galle und schwarze Galle, für Leben in Gesundheit und Krankheit. Fehlerhafte Zusammensetzung oder Mischung dieser Säfte führte zur Krankheiten. Schon in den Schriften von Hippokrates von Kos (460 bis 377 vor Christus) findet sich der Begriff Rheuma ebenso wie das inhaltlich gleichwertiger Wort Katarrhos. Gemeint war damit der ziehende, fließende Schmerz. Unabhängig von diesem Rheuma

Begriff Unterschied Hippokrates bereits zwischen Podagra und Arthritis - diese Differenzierung geht in späteren Epochen wieder verloren. Galen (129 bis 199 nach Christus) nannte viele Krankheitsbilder Arthritis und führte Ischias, Podagra und Arthritis auf eine gemeinsame Ursache zurück und Unterschied nur nach Lokalisation. Alexander von Tralles (525 bis 605) trennte voneinander: durch den Überfluss galliger Säfte verursachte Rheumatismen ohne Gelenk Schwellung, durch Schleimige Krankheit Stoffe hervorgerufene Arthritiden ohne Rötung und ein Rheuma durch überhitztes Blut, das Gelenk Höhlen und Bänder ausdehne und dabei heftige Schmerzen verursache. Erst 1603 teilte der Basler Stadtarzt Felix Platter in seinem Buch "Praxeos medicae" Schmerzen im Bereich des "Habitus corporis" in solche der Knochen, der Gelenke oder der Weichteile ein. 1642 führte Guillaume de Baillou er jedenfalls noch humoralogisch dachte, den Betreff Rheumatismus ein und bezeichnete ihn um als erster als Allgemeinerkrankung des menschlichen Stütz und Bewegungsapparates. Sydenham (1624 bis 1689), selbst ein Gicht erkrankt, Unterschied klar zwischen dieser und einer akuten fieberhaften Polyarthritis. Im 19. Jahrhundert bis in auch schlecht fanden sich schließlich Ansätze einer Differenzierung zwischen verschiedenen chronischen Gelenkleiden. Wichtige Erkenntnisse auf diesem Gebiet stammen unter anderem von Charcot, Meyer, Rokitansky, Virchow.

Weichelbaum. deutete Gelenk Veränderungen beim alten Menschen nicht als Entzündung, sondern als degeneratives Geschehen.

Vom die hippokratischen Zeitalter bis ins 19. Jahrhundert wurde die Arthrose vermutlich in Begriffe wie Gicht oder Arthritis inkludiert. Zu Beginn des 19. Jahrhunderts beschrieben so wohl Haygarth als auch Heberden arthrotische Knotenbildungen an den Fingergelenken. letzterer hatte die Erkrankung klar dargestellt und besonders die Tatsache hervorgehoben, dass die Knoten nicht mit Gichtknoten verwechselt werden dürfen. 1884 berichtete Bouchard von Knoten an den proximalen Interphalangealgelenken der Finger, entsprechend den Heberdenschen Knoten an den distalen Interphalangealgelenken.

später lehrte Charcot, dass der Arthrose und der chronischen Polyarthritis dieselbe Pathologie zu Grunde liege, dies führte zur Entstehung des Begriffs Arthritis deformans. der Begriff Osteoarthritis wurde von Spender eingeführt.

Die Differenzierung in rheumatoid Arthritis und Osteoarthritis erfolgt schließlich 1907 durch A.E. Garrod, er erkannte, dass jeder der beiden Erkrankungen eine eigene spezielle Pathologie zu Grunde liege (49).

2.2.1.1. Therapie in Wandel der Zeit

Die frühe Arthrotherapie bestand unter anderem aus wärme Anwendung, vor allem aber aus dem Ableiten schädliche Körpersäfte aus dem erkrankten Organ durch Ausleerung. Schon früh wurden thermal Bäder und Schlamm Packungen geschätzt. Schon im 5. Jahrhunderts wurde die Herbstzeitlose aus Asien gebracht und als Heilmittel gegen Podagra eingesetzt, geriet aber dann wieder in Vergessenheit und wurde viele Jahrhunderte später als Allheilmittel auch gegen die verschiedensten Gelenkkrankheiten wieder eingesetzt. 1828 entdeckte Buchner eine Substanz die er Salicyl nannte. Die Salicylsäure (Buss, 1875) wurde von MacLagan im Jahr darauf bei im Gelenk Rheumatismus eingesetzt. Nach der Synthese von Hoffmann wurde 1899 erstmalig Acetylsalicylsäure (Fa. Bayer) kommerziell hergestellt. Mit der Synthese von Phenylbutazon/Butazolidin (1946) beginnt die Geschichte der Moderne Nichtsteroidalenantirheumatiker (NSAR). 1958 wurde Indomethacin entwickelten und in weiterer Folge eine zunehmende Zahl von NSAR. Mit der Entdeckung der COX-2 kam es zur Entwicklung von zunächst überwiegenden COX-2 Hemmern und in weiterer Folge von NSAR mit nahezu ausschließlicher COX-2 Inhibition.

Kortison wurde 1948 zum ersten Mal bei der chronischen Polyarthritits eingesetzt. Hench et al. beschrieben 1949 die großen Erfolge mit diesem Medikament, die anfängliche Euphorie wich aber bald einer Ernüchterung, nachdem man sich der vielen Nebenwirkungen einer Kortison Langzeittherapie bewusst wurde. Die Entwicklung neuer synthetischer Derivate wie z.B. Prednisolon oder Prednison brachte hier keine wesentliche Verbesserung. In den letzten Jahrzehnten konnten große Fortschritte bei den Knorpelprotektiva (Chondroitinsulfate) erzielt werden.

Die operative Therapie der Arthrose begann mit den Versuchen das zerstörte Gelenk zu ersetzen. Gluck er setzte erstmals ein Knie Gelenk 1890 durch Elfenbein. den wirklichen Durchbruch schaffte die Enprothesen erst nach entscheidenden Neuerungen auf dem Materialsektor (Charnley) und begannen ihren weltweiten Siegeszug (50).

2.2.2. Nomenklatur der Arthrose

Nomenklatur: Die moderne Definition der Arthrose geht auf den deutschen Internisten von Müller 1913 zurück (Arthros = griechisch Gelenk). Er differenziert hiermit zwischen der primär entzündlichen und auch der rheumatischen Gelenkserkrankung der Arthritis, die an der Membrana synovialis beginnt, und der primär degenerativen Erkrankung der Gelenke, an

deren Beginn die Zerstörung des Knorpels steht. Da im Verlauf der Degeneration auch Um- und Anbauvorgänge am gelenknahen Knochen zu erkennen sind, setzt sich heute mehr und mehr die Bezeichnung Osteoarthrose durch. Im Verlauf der Erkrankung kann die Synovialis sekundär in Form einer Synovitis miterkranken, wodurch eine entzündliche Komponente mit in das Geschehen eingebracht wird. Dieser Vorgang ist aber nicht zwangsläufig. Er ist aber für die im anglo-amerikanischen Sprachraum gebräuchliche Bezeichnung Osteoarthritis mitverantwortlich. Die Bezeichnung Osteoarthrose ist pathogenetisch begründet, die der Osteoarthritis hingegen rein phänomenologisch. Der entscheidende Unterschied zwischen rheumatoider Arthritis und Osteoarthrose ist, dass Erstere eine systemische Erkrankung mit bevorzugtem Befall der Gelenke ist, während die Osteoarthrose nur eine lokale Erkrankung eines oder weniger Gelenke ist. Darüberhinaus ist der Abbau des Knorpels auch bei weiterer Ausdehnung im Gelenk charakteristischerweise fokal.

2.2.3. Ätiologie der Arthrose:

Primäre Arthrosen:

Die Osteoarthrose ist die häufigste Erkrankung am Bewegungsapparat. Sie wird allgemein als Preis für den aufrechten Gang, der mit zum Teil unverhältnismäßig hohen Gelenkbelastungen verbunden ist, angesehen. Dies erklärt allerdings nicht den Umstand, dass die Arthrose des oberen Sprunggelenkes bei weitem seltener ist, als die des Knie- und Hüftgelenkes - die häufigste Lokalisation überhaupt. Wohl aber die Tatsache, dass die Osteoarthrose in allen Teilen der Welt und in allen ethnischen Gruppen (z.B. bei Schwarzen, Weißen, Indianern von Alaska bis Südamerika) ohne signifikante Unterschiede gleichermaßen anzutreffen ist. Der röntgenologische Nachweis einer Gelenksdegeneration besitzt noch keinen Krankheitswert. Denn nur etwa die Hälfte der im Röntgenbild erkennbaren Osteoarthrosen führen zu klinischen Symptomen, wie hohe Steifigkeit, Anlaufschmerz, Bewegungseinschränkungen. Darüberhinaus läßt sich der klinische Schweregrad einer Osteoarthrose nicht am Röntgenbild ablesen, d.h. geringe Veränderungen können starke Schmerzen beinhalten und umgekehrt schwerst veränderte Gelenke können schmerzfrei Bewegungen erlauben. Hieraus ergibt sich die Konsequenz zwischen einer röntgenologisch nachweisbaren Arthrose und einer Arthrosekrankheit zu unterscheiden. Jeder Mensch, wenn er nur alt genug wird, bekommt eine Osteoarthrose. Bereits 30jährige haben heute zu etwa 50% degenerative Veränderungen an Gelenken (Wagenhäuser), über 70jährige dagegen zu ungefähr 90% röntgenologische Arthrosen. Die Häufigkeit der Arthrose zeigt auch Beziehungen zum Geschlecht. Während bis zum 45.

Lebensjahr die Osteoarthritis beim männlichen Geschlecht überwiegt, ist sie nach dem 55. Lebensjahr bei Frauen konstant häufiger anzutreffen. In einer Allgemeinpraxis teilen sich degenerative und rheumatische Erkrankungen folgendermaßen: 38% des Krankengutes fallen auf Arthrosen, einschließlich die der Wirbelsäule, 55% auf extraartikuläre Weichteilerkrankungen und nur 7% auf echte rheumatische Erkrankungen. Von diesen so genannten primären Arthrosen unterscheidet man noch die sekundären Arthrosen. Dieser Unterschied ist insbesondere von Relevanz, als es für das therapeutische Vorgehen eine relevante Rolle spielt. Mit der Intensivierung der Arthroseforschung werden immer mehr Ursachen der Arthrose erkannt, sodass die Zahl neuer sekundärer Arthrosen auf Kosten der so genannten primären oder genoiden Arthrosen zunimmt. Bei diesen geht offenbar die Erkrankung vom Chondrozyt aus, wobei eine erbliche Disposition auf eine Genschädigung hinweist. Dies ist bei der Polyarthrose (Heberden'sche Arthrose) nicht zu übersehen. Damit muss die Genese der primären Arthrose heute noch als unbekannt gelten. Die Allgemeinarthrose begünstigenden Faktoren sind das Gewicht und das Alter, berufliche und sportliche Fehlbelastungen (51)

Bei den **sekundären Arthrosen** können je nach begünstigender Grunderkrankung folgende Ursachen in Frage kommen:

1. *mechanische Ursachen*: angeborene Dysplasie mit Gelenkfehlstellungen (z. B. Coxa valga bei Hüft dysplasie, Contusio acetabuli, Genua valga). Erworbene auch posttraumatische Fehlstellungen, insbesondere nach Gelenkverletzungen, nach Epiphysiolysis carpitidis femoris lenta, nach Menishektomie, Instabilitäten, Subluxationen, habituellen Luxationen, Osteochondrosis dissecans, etc., etc.

Diese Fehlstellungen und Fehlbelastungen der Gelenke wurden von Hackenbroch unter dem Begriff der präarthrotischen Deformität zusammengefasst.

2. *Stoffwechselerkrankungen*: Diabetes mellitus, Hämochromatose, Hämophilie, O-Chondrose, Chondrokalzinose, M. Paget, Sichelzellanämie, M. Gaucher, Fettstoffwechselstörungen, Alkohol-Abusus, Psoriasis, Gicht.

Entzündungen: unspezifisch bakteriell, rheumatoide Arthritis, Tuberkulose, villös-noduläre Synovitis.

3. Ausfall der Chondroprotektion durch Verlust der nervösen Gelenkssteuerung: luetische Arthropathie (Tabes dorsalis), Syringomyelie.

Chondromatosen der Synovialitis.

2.2.4. Klinisches Bild der Arthrose:

Die Arthrose bleibt immer eine Erkrankung der Gelenke. Das Allgemeinbefinden des Patienten bleibt unbeeinflusst, im Gegensatz zur Arthritis lassen sich aus humeral keine Symptome einer allgemeinen Erkrankung nachweisen (z.B. Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit). Der Kliniker bezeichnet die zwar klinisch röntgenologisch erfassbare, vom Träger aber noch nicht als Krankheit realisierte Arthrose als stumme Arthrose. Etwa die Hälfte aller Arthrosen ist für den Träger schmerzfrei und damit stumm. Kommt aber zu den rein morphologischen Veränderungen des Knorpel- und Knochenabriebes das phänomenologische Bild der sekundären Synovitis hinzu, ändert sich das Bild schlagartig. Es kommt zur aktivierten Arthrose.

Kommt es zu einem Zustand, in dem nicht nur das gereizte Gelenk, sondern schlechthin der gesamte weitere Gelenkapparat, wie Bänder, Sehnen, zugeordnete Muskulatur und Bursen miteinbezogen wird, spricht der Kliniker von einer dekompenzierten Arthrose. Man kann auch von einer Periarthropathie sprechen.

Das Leitsymptom ist der Schmerz. Die vom Patienten vorgetragenen Beschwerden stehen in keinem Verhältnis zum Ausmaß der Gelenkzerstörung, d.h. schwerste röntgenologische Zerstörungen können klinisch nur geringste Beschwerden verursachen, andererseits kann eine im Röntgenbild eben erkennbare Arthrose bereits erhebliche Schmerzen verursachen.

Produmalsymptome:

Uncharakteristische Gelenksschmerzen (Arthralgien) sowie Steifigkeit des Gelenks, schnelle Ermüdbarkeit und Kraftlosigkeit sowie plötzlicher Tonusverlust. Häufiger lassen sich jedoch Tonuserhöhungen nachweisen. Die muskelkaterähnlichen, myalgisch-myasthenischen Beschwerden und Insertionstendinopathien, der Gesamtkomplex der Periarthropathie leitet bereits über zum Vollbild der Arthrose. Der Schmerz gehört sowohl zu den Frühsymptomen, als auch zu den Phänomenen, die den Patienten sein Leben lang begleiten können. Charakteristisch ist aber der episodenhafte Verlauf. Der Schmerz lässt sich bei genauer Befragung zweierlei Charaktere erkennen.

1. Schmerz des mechanischen Typs tritt auf während oder nach körperlicher Belastung, im Ruhezustand nimmt er ab, des Nachts verschwindet er ganz. Das morgendliche Steifigkeitsgefühl ist nur kurz und dauert höchstens einige Minuten. Der Anlaufschmerz verliert sich nach kurzem Einlaufen, wenn die Synovialflüssigkeit ihre optimale Schmierfähigkeit erreicht hat. Durch Bewegung wird nämlich die in Ruhe

aufgetretene Übervernetzung der Glucosaminglykane der Synovialflüssigkeit, die damit fast geliert, wieder gelöst. Der Anlaufschmerz tritt besonders des Morgens und nach längerer Ruhepause auf.

Der Schmerz bei der Arthrose ist vorwiegend vom mechanischen Typ. Die pathognomonische Frühtrias ist charakterisiert durch Anlauf-, Ermüdungs- und Belastungsschmerz.

Gelegentlich sind die Beschwerden witterungsabhängig, insbesondere kann Kälteeinfluss die Beschwerden verstärken, da die Vernetzung der Makromoleküle der Synovialflüssigkeit temperaturabhängig ist. Mit dem Auftreten der Schmerzen im periarticulären Gewebe und in der im Gelenk zugeordneten Muskulatur kann es zu einer funktionellen Einbuße der Gelenkbeweglichkeit kommen. Die Bewegungseinschränkungen werden vom Patienten oft erst recht spät bemerkt, da sie sich schleichend entwickeln.

2. Schmerz vom entzündlichen Typ: Schreitet die Arthrose weiter fort, entsteht insbesondere eine sekundäre Synovitis, kommt es auch zu Ruhe- und Dauerschmerz und zu heftigen nächtlichen Schmerzen. Der Schmerz vom entzündlichen Typ ist daher charakterisiert durch einen Ruhe-, Dauer- und Nachtschmerz, begleitet von Gelenksteifen. Besonders das morgendliche Steifigkeitsgefühl ist anhaltend (häufig länger als eine ½ Stunde).

2.2.5. Therapien der Arthrose (52):

2.2.5.1. Konservative Therapie:

Die allgemeinen Maßnahmen beginnen mit der Aufklärung des Patienten über die Art seines Leidens, damit er Verständnis für bestimmte ärztliche Forderungen aufbringt. Es sollen möglichst alle Faktoren, die den Knorpeluntergang fördern, ausgeschaltet oder vermieden werden. Bei übergewichtigen Patienten ist Gewichtsreduktion angezeigt. Bewegung (Spaziergänge!) bis zur Schmerzgrenze sind sehr zu empfehlen, ja sogar bestimmte Sportarten bei jüngeren Arthrotikern wie Schwimmen, Fahrrad fahren unter Vermeidung solcher, die einseitige Spitzenbelastung am Gelenk bewirken. Berufswahl und Arbeitsvorgang sind unter diesem Gesichtspunkten zu besprechen. Da Nässe und Kälte einen Arthroseschub verursachen können, sind diese zu meiden. Bestimmte

Stoffwechselerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus) sind diätisch oder medikamentös exakt einzustellen. Entlastung an den unteren Extremitäten kann durch Benutzung eines Gehstocks teilweise erreicht werden. Bei einer Varusgonarthrose bewirkt eine Schuhaußenranderrhöhung eine Entlastung des medialen Gelenksspaltes.

2.2.5.2. Medikamentöse Therapie:

Es muss unterschieden werden zwischen symptomatischer Schmerztherapie, Therapie der Entzündung (das der sekundären Synovitis) bei aktivierter Arthrose, einer Therapie, die den Knorpelstoffwechselstoffwechsel beeinflussen soll und einer Therapie gegen Muskelverspannungen bei Tonuserhöhungen. Zur Therapie der schmerzhaften Synovitis steht eine Vielzahl von Antiphlogistika in Kombination mit Analgetika zur Verfügung. Reine, nicht steroidale Antirheumatika sind nur im akuten Entzündungsprozess über eine kurze Dauer der aktivierten Arthrose indiziert. Sie sind neben ihren systemischen Nebenwirkungen bei höherer Dosierung und chronischer Applikation, Inhibitoren der Biosynthese der Knorpelgrundsubstanz, da sie über den normalen nutritiven Transportweg die Chondrozyten erreichen und schädigen. Somit begünstigen sie unter den vorgenannten Bedingungen den weiteren Knorpelabbau! Gegen die aus Entzündungszellen freigesetzten Supraoxidradikale, die für die Polymerisation des Hyaluronats der Synovialflüssigkeit verantwortlich gemacht werden, steht uns die Supraoxidismutase zur Verfügung. Die Depolymerisation des Hyaluronats bewirkt das Absinken der Viskosität der Gelenksflüssigkeit.

Die Therapie mit Corticosteroiden ist umstritten, insbesondere die intraarticuläre Applikation. Es ist unbestritten, dass Corticosteroide entzündungs- und proliferationshemmend wirken, sodass im Einzelfall bei akuter Synovitis indiziert sein können. Bei chronischer Applikation kommt es jedoch zum Abbau der Knorpelmatrix, das Steroideinhibitoren der Biosynthese der Proteoglycane sind. Somit wird gerade das Gegenteil des angestrebten Behandlungsziels erreicht.

Der Versuch einer Therapie mit Medikamenten, die die Biosynthese der Proteoglycane fördern und-/oder ihren Abbau hemmen, kommt einer causalen Therapie gleich. Mit keinem der angebotenen Medikamente kann man jedoch zurzeit eine vollständige Beseitigung der Stoffwechselstörungen und damit eine Normalisierung erreichen. Dosierung und Nebenwirkungen sind streng zu beachten. Im degenerativ veränderten Knorpel sind die Proteoglycane vor dem Linkmolekül abgetrennt worden. Daher können neue gebildete Proteoglycane an der alten Hyaluronsäure nicht angebaut werden, da das Linkprotein noch

besetzt ist. Die Reparatur ist nur über die Neubildung von Hyluronsäure möglich. Antiphlogistisch, hyperämisierende Salben können ebenfalls zur Anwendung kommen.

2.2.5.3. Krankengymnastisch-physikalische Therapie:

Hiermit soll erreicht werden: Durchblutungsförderung, Beseitigung oder Verhinderung von Gelenkskontrakturen und damit Verbesserung der Gelenkmobilisation, letztendlich auch Schmerzlinderung und Hemmung entzündlicher Prozesse.

Die krankengymnastische Behandlung soll auch den Muskeltonus normalisieren, die Muskulatur kräftigen, um die mechanische Chondroprotektion zu unterstützen und eine verbesserte Gelenkbeweglichkeit zu erreichen. Isometrische Spannungsübungen und Übungen gegen Widerstand, steigend gegen Schwerkraft, manuellen Widerstand und gegen Widerstand von Geräten erlauben ein dosiertes Programm. Kontrakturen werden durch passive Dehnlagerungen (z.B. Schiene) und aktive Dehnübungen angegangen. Mit diesen Methoden kann die mechanische Chondroprotektion durch Verbesserung der neuromuskulären Kontrolle, der Belastungsdosierung stimuliert werden. Massagen fördern die Durchblutung lockern das Bindegewebe und die Verspannungen der Muskulatur.

Wärme und Kälteanwendung werden durch den Zustand der Arthrose vorgegeben. Bei aktivierter Arthrose hilft Kälte (Kryotherapie) in den verschiedenen Applikationsformen. Wärme wird nur an nicht entzündeten Gelenken als wohltuend empfunden z.B. als Fango, Munari, Parafin oder als feuchte Wärmewickel. Ebenfalls Teil- oder Vollbäder. Letztere können in der Wirkung unter Zugabe von durchblutungsfördernden Mitteln gesteigert werden. Die Elektrotherapie wirkt hyperämisierend und zum Teil analgetisch. Analgesierend wirken vor allem intermittierende diadynamische Ströme, Galvanisation, hier im Bereich der Anode Iontophorese erhöht den Effekt, in dem hyperämisierend und analgetisch wirksame Medikamente lokal auf die Haut aufgetragen und durch die Iontophorese in die Tiefe transportiert werden. Überwiegend hyperämisierend wirken die folgenden Stromapplikation, geordnet nach ihrer Tiefenwirkung von mehr peripher bis hin zu tieferem Gewebe: Mikrowelle, Ultraschall, Spulenfeld, Kurzwele, Kondensorfeld. Ein besonders Anwendungsgebiet ist das elektrische Vollbad, durch das Niederfrequenzgalvanisierungsstrom geleitet wird. In diesem Stangerbad wird durch Zugabe von Pflanzenextrakten die Durchblutung weiter gesteigert.

2.2.5.4. Orthopädische Hilfsmittel:

Ihr Ziel ist Entlastung der Gelenke, z.B. durch entlastende Apparate, Verbesserung von Fehlstatik (z.B. Schienen bei instabilen Gelenken), Einlagenversorgung, orthopädische Zurichtungen mit Konfektionsschuh (z.B. Schuhaußenranderrhöhung bei Genu vara), orthopädische Schuhversorgung (z.B. bei schwerer Arthrose des oberen Sprunggelenks mit Lateralschaftversteifung und Pufferabsatz).

2.2.5.5. Operative Therapie:

Die operative Therapie kann man grob in gelenkserhaltende Operationen, Achskorrekturen zur Optimierung der Gelenksachse und Harmonisierung der Gelenksfläche , teilweiser bzw. totaler Gelenksersatz und Gelenksversteifung (Arthrodesen) einteilen.

Zu den gelenkserhaltenden Eingriffen gehören Synovektomien (offen oder arthroskopisch), Gelenkstoiletten mit Entfernung nekrotischer Knochen und Knorpel, Bridiebohrungen oder Microfracturing. In den letzten Jahren gewinnen auch Tissue Engenering Techniken wie (autologe oder heterologe) Knorpelzelltransplantation immer mehr an Bedeutung.

Bei *Korrekturosteotomien* wird durch eine Varisierung, Valgisierung, Extensions- oder Flexionsosteotomie eine gleichmäßige Lastübertragung in dem vorgeschädigten Gelenk erreicht. Voraussetzung sind gesunde Knorpelareale und Bandstabilität.

Gelenksendoprothetik: Teil- oder komplette Endoprothesen gibt es mittlerweile für praktisch fast alle Gelenke.

Arthodesen: Eine Versteifung von Gelenken wurden zwar durch den Fortschritt der Entwicklung der Endoprothesen fast völlig ersetzt, findet aber bei wenigen Gelenken (Hallux) oder speziellen Indikationen (Revision, Entzündung,...) ihren Platz.

3. ANWENDUNGSSTUDIE:

3.1. Methode:

Eingeschlossen wurden 20 Patienten mit einer radiologisch verifizierten mäßiggradigen Gonarthrose beidseits, die wegen beidseitiger Knieschmerzen die orthopädische Allgemeinpraxis aufsuchten. Randomisiert wurde nach dem zeitlichen Eintreffen der Patienten in die Ordination.

Einschlusskriterien: Zustimmung der Patienten zu dem Studienprotokoll, keine Allergien gegen Lidocain, Tramal oder Kortison, ausreichende Compliance zum Ausfüllen des Studienprotokolls.

Die Beschwerden der Patienten hatten beim Aufsuchen der Ordination und Randomisierung die klassischen Zeichen einer mäßiggradigen Arthrose mit Anlaufschmerz, Belastungsschmerz beim Stiegensteigen aber auch schon beim Gehen auf ebener Strecke und ein geringer Ruheschmerz.

Studiendauer: 3 Monate

3.2. Durchführung:

Nach Erheben der Daten, Aufklärung über den Studienverlauf und Einwilligung der Patienten, nach Ausschluss aller Risikokriterien, werden die Patienten auf eine Liege gesetzt und die intraarticuläre Infiltration am hängenden Knie nach Standard der Österreichischen Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie (2006) durchgeführt. Die Infiltration selbst wurde bei allen Patienten vom Studienautor selbst durchgeführt. Da die Schmerzen in beiden Kniegelenken nicht immer gleichmäßig waren, wird, um eine Verzerrung zu vermeiden, vor der Studie festgelegt, dass das rechte Knie immer mit 100 mg Tramadol Hydrochlorid (Tramal) infiltriert wird und das linke Knie immer mit einer 5mg Lidocain (Xyloneural) und 7,5 mg Triamcinolon Acetonid (Volon A).

Vor der ersten Injektion wurde mit jedem Patienten gemeinsam die Schmerzbestimmung für jedes einzelne Kniegelenk mittels visuellem VAS-Score durchgeführt. Nach der Infiltration wurden die Patienten gebeten, in den Räumlichkeiten der Ordination mindestens eine halbe Stunde zu warten und ein zweites Mal einen VAS-Score für beide Kniegelenke auszufüllen. Jedem Einzelnen wurde dann ein Score mitgegeben und gebeten, nach 6, 24 Stunden und 48 Stunden nochmals ihre Schmerzen anhand des VAS-Scores aufzuschreiben. Selbiges

Vorgehen auf erfolgte am 4., 8. 16 und 21 Tag jeweils zur möglichst selben Zeit am Vormittag. 21 Tage nach der Injektion wurden alle Patienten zu einer Kontrolluntersuchung in die Ordination bestellt, wo die Fragebögen eingesammelt wurden und das weitere Vorgehen mit den Patienten besprochen wurde.

3.3. Resultate:

Es wurden 20 Patienten für die Studie akquiriert, von denen nur 13 zur Auswertung kamen. Ausscheidungsgründe waren: Bei 3 Patienten zusätzliche Einnahme von oraler Schmerzmedikation, 2 Patienten waren krankheitsbedingt bettlägrig und schränkten damit ihre gewohnte Tätigkeit ein und versäumten den Kontrolltermin nach zwei Wochen. Eine Patientin verlor den Fragebogen und ein Patient war trotz ausführlicher Erklärung nicht in der Lage gewesen, den VAS-Score richtig zu lesen und in das Protokoll einzutragen.

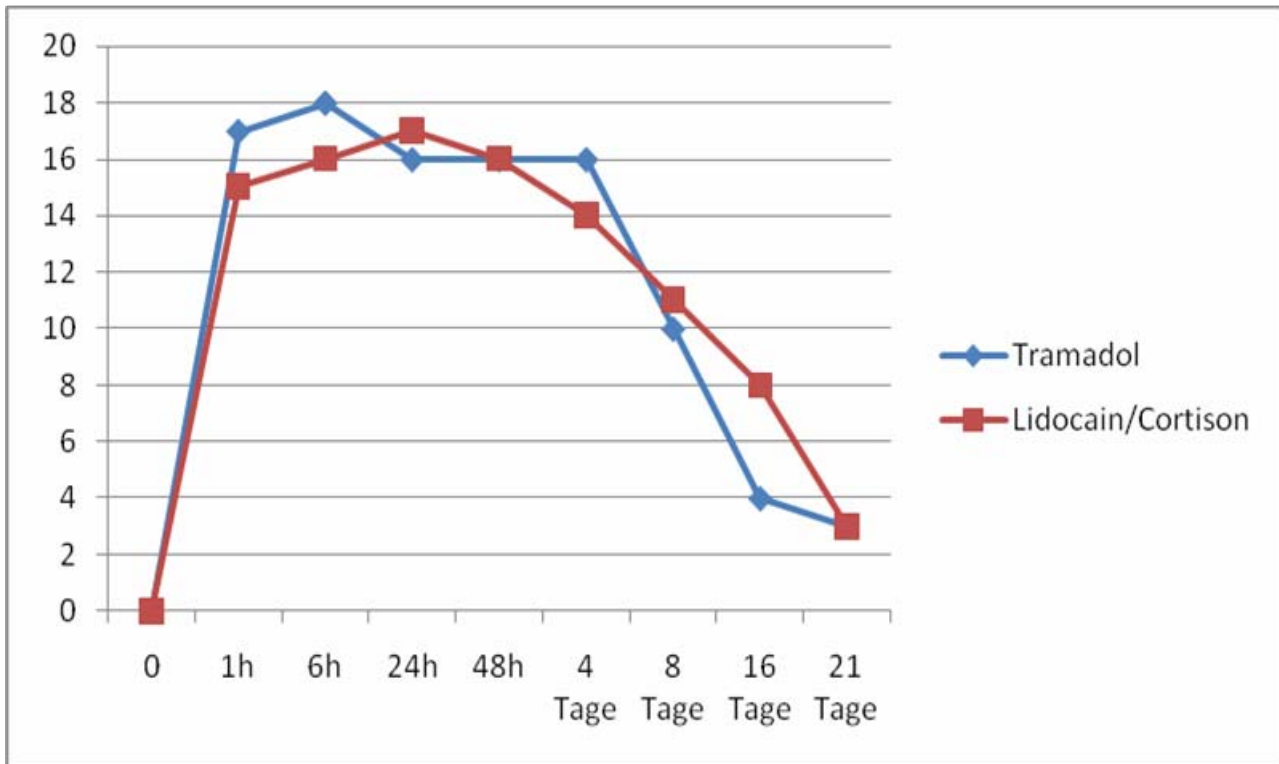
Bei keinem der Patienten trat eine Komplikation im Sinne einer Entzündung oder allergischen Reaktion auf. Bei einem Patienten, mit einem bekannten Diabetes mellitus levis, kam es am 1. und 2. Tag nach der Infiltration zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels. Dieser normalisierte sich aber ab dem 3. Tag wieder, eine Änderung der oralen Medikation des Patienten musste nicht durchgeführt werden.

Von den 13 Patienten waren acht Frauen und fünf Männer. Der Altersdurchschnitt war 65 (+/- 6) Jahre, das Gewicht 75,5 (+/- 12) Kg, die Körpergröße 164,7 (+/- 10) cm, der Ausgangsschmerz 68,5 (+/- 35,5)mm.

	0	1h	6h	24h	48h	4 Tage	8 Tage	16 Tage	21 Tage	
Tramadol	0	17	18	16	16	16	10	4	3	3
Lidocain/Cortison	0	15	16	17	16	14	11	8	3	3

Tabelle 1

Die Ergebnisse in Tabelle 1 und Graphik 1 zeigen die Schmerzreduktion vom Ausgangswert vor der Infiltration (0) in mm auf der VAS Skala. Es zeigt sich ein besseres Abschneiden der Tramadol Seite mit einer stärkeren Verringerung der Schmerzen in der ersten Stunde 2 mm (0-4) und 2 mm (0-3,5) in der zweiten Stunde im Vergleich zur Lidocain/Cortison Mischung. Dieses Ergebnis ist nicht signifikant Der weitere Verlauf verläuft weitgehend parallel. Interessant ist, dass sich die Schmerzreduktion noch 16 und auch noch 21 Tage nach der einmaligen Infiltration nachweisen lässt.



Graphik 1

3.4. Zusammenfassung:

Wie auch in den internationalen Studien zeigt sich auch in unserer Arbeit eine Schmerzreduktion bei Patienten mit einer Gonarthrose durch Applikation von 100 mg Tramal intraartikulär in einem kurz- bis mittelfristigen Zeitraum. Im direkten Vergleich mit der Xylocain/Kortisonmischung zeigt sich ein gering besseres Abschneiden der Xylocain/Kortisonmischung. Diese hat jedoch, wie aus der Literatur zu ersehen ist, eine deutlich erhöhte Komplikations- und Nebenwirkungsrate. Weitere Studien sind notwendig, um einen erhofften Langzeiteffekt von Applikation intraartikulärer Morphine durch einen entzündungshemmenden Effekt, zu beweisen. In der Zwischenzeit sehen wir die Indikation von intraartikulären Morphinen bei Patienten mit einer aktivierten mäßigen Gonarthrose, denen man eine intraartikuläre Injektion mit Kortison aufgrund der Nebenwirkungen (zum Beispiel Diabetes mellitus) nicht zumuten kann.

4. DISKUSSION:

Die Wirkung von Morphinen auf periphere Rezeptoren wurde erstmals in Tierstudien erforscht. Joris (53) fand an einem Rattenmodell bei akuter Entzündung, dass Morphine intraartikulär einen schmerzstillenden Effekt hatten. Stein et al konnte auch nachweisen, dass dieser Effekt über periphere Morphinrezeptoren mediert wurde, weil er durch intraartikuläre Applikation von Nalaxon den schmerzstillenden Effekt revidieren konnte (54). Diese Studien wurden in den frühen 90er Jahren publiziert. Seit diesem Zeitpunkt wurde eine große Zahl an weiteren Artikel publiziert über den peripheren Effekt von Morphinen. Morphine und andere Opioide wurden in die Nähe praktisch aller peripheren Nerven injiziert und deren schmerzstillender Effekt analysiert.

Kalso et Al (29) publizierte 1997 erstmals einen qualitativen systematischen Überblick über die Literatur an intraartikulärer Infiltration von Morphinen. Überraschenderweise fanden sie nur vier Studien, die mehr als 4 Punkte auf einer fünfpunktigen Qualitätsskala erreichten, die von Mc. Quay and Moore (55) beschrieben wurde. So begründet er keine Metaanalyse durchgeführt zu haben mit dem Mangel ausreichender qualitativ hochrangiger Studien. Er schließt daraus, dass Morphin einen milden schmerzstillenden Effekt hat, wenn es intraartikulär beim Menschen injiziert wird, aber empfiehlt weiterführende hochqualitative Studien um dieses Ergebnis zu belegen.

Die erste Fragestellung die Gump et Al (30) in ihrer Metaanalyse beantworten wollten ist, ob intraartikulär injizierte Morphine einen schmerzstillenden Effekt erzielt haben, wenn sie mit einem Placebo verglichen werden. Die zweite Frage, die sie beantworten wollten ist, ob es einen wirkungsabhängigen Effekt gibt und wenn es so etwas gibt, ob dieser über systemische oder periphere Morphinrezeptoren mediert wird. Sie führten eine systematische Review der gesamten Literatur durch in folgenden vier Schritten.

Im ersten Schritt reviewten sie alle publizierten Studien in der Literatur, bei der es einen direkten Vergleich zwischen Morphinen und Placebo die am Menschen intraartikulär injiziert wurden, gibt.

Im zweiten Schritt vollführten sie eine qualitative Analyse dieser Studien, die auf Basis der von Mc. Quay and Moore (55) empfohlenen Qualitätskriterien beruhte.

Als dritter Schritt wurde eine quantitative Analyse der Daten von allen randomisierten Placebo-kontrollierten Studien durchgeführt und auch eine quantitative Analyse der Studien von hoher Qualität.

Erst im vierten und letzten Schritt der Analyse wurde diese Studien mit einer unterschiedlichen Morphindosis analysiert, um herauszufinden, ob es auch einen dosisabhängigen Effekt der Morphine gibt. Falls ein dosisabhängiger Unterschied analysiert werden konnte, war der Schwerpunkt der Untersuchung, ob es sich um einen systemischen oder einen peripheren Effekt handelt, um die Wirkung entweder peripheren oder zentralen Rezeptoren festzumachen.

45 Arbeiten wurden ausgesucht, bei denen die Autoren speziell den Effekt in menschliche Knie intraartikulär injizierte Morphine in prospektiven randomisierten Studien untersucht haben. Von diesen 45 Arbeiten wurden in 32 Studien eine Placebo-Kontrolle durchgeführt, wobei bei 13 ein anderes Medikament die Kontrollgruppe bildete. In diese Medikamentengruppe fielen entweder Lokalanästhetika oder auch Morphine, die i.v. oder i.m. injiziert wurden. Aus diesen Studien wurden nur die Studien ausgesucht, die doppelblind durchgeführt wurden.

4.1. Vergleich: Morphine intraartikulär vs. Placebo

27 Studien konnten identifiziert werden, in denen Morphine direkt mit Placebo kontrolliert wurden. Es waren Studien, wo dem Patienten nach einer Kniearthroskopie das Placebo oder Studienmedikament injiziert wurde. In Summe waren es 1748 Patienten. Bei 13 dieser Studien fanden die Autoren einen schmerzstillenden Effekt von Morphinen, während bei 14 weiteren kein Unterschied feststellbar war. (56-68), (69-71, 72-82). In einer Studie (82) konnte kein schmerzstillender Effekt von Morphinen gefunden werden. Aber bei Aufteilung der Patienten in Subgruppen mit einem VAS Schmerzscore über 10 mm konnte ein signifikant deutlich positives Ergebnis erreicht werden. In 12 der 13 Studien, die einen positiven schmerzstillenden Effekt von Morphinen nachweisen konnten, wurden die Patienten in Allgemeinnarkose operiert, in einer Studie wurde ein lokalanästhetisches Verfahren bei der Operation verwendet. In 10 der 13 Studien wurde intraoperativ eine Blutsperre verwendet, in 8 der Studien wurden intraoperativ Schmerzmittel als Teil der Narkosetechnik verwendet. In 9 Studien, in denen 4-10mg Morphin intraartikulär verwendet wurden, wurde ein besserer schmerzstillender Effekt der Morphine im Vergleich zur Placebo-Gruppe beschrieben. In 6 Studien, in denen nur 1 mg Morphin intraartikulär injiziert wurde (in 2 Studien wurden 2 unterschiedliche Dosen von Morphin verwendet). Von den beiden

Studien, von denen nur 1 mg Morphin – im Vergleich zu Placebo – verwendet wurde, wurde kein schmerzstillender Effekt von Morphin gefunden (74,78). Nur 19 Studien konnten gefunden werden, deren Daten so präsentiert wurden, dass man sie auch zur Auswertung der Metaanalyse verwenden konnte. Die Schmerzreduktion wurde in eine frühe Phase (0-2 Stunden), in eine mittlere (2-6 Stunden) und späte Phase (6-24 Stunden) geteilt. In allen drei Phasen kam es zu einer durchschnittlichen Reduktion der Schmerzintensität in der Morphingruppe im Vergleich zur Placebo-Studie. Der Durchschnitt (95%) dieser Reduktion war 11,6 (6,6 – 16,6) mm, 17,0 (11,7 – 22,3) mm und 14,7 (9,2 – 20,2) mm während der ersten, zweiten und dritten Phase aller 19 Studien, die in die Metaanalyse aufgenommen wurden. In den 13 Studien, in denen ein schmerzstillender Effekt der Morphine gezeigt werden konnte, zeigen 6 einen signifikant geringeren Schmerzmedikamentenverbrauch in der Morphingruppe, wohingegen 6 keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen fanden. Eine Studie beschreibt zwar einen Unterschied des generellen Schmerzmittelverbrauchs, beschreibt aber nicht genau, ob das die Signifikanz erreicht.

4.2. Dosisabhängigkeit des Effekts der intraartikulär injizierten Morphine

Bei 7 Studien analysierten die Autoren die Dosisabhängigkeit des Effekts der intraartikulär injizierten Morphine. Es wurden insgesamt 630 Patienten in die 7 Studien eingeschlossen. In 2 Studien wurde 5 mg Morphin intraartikulär injiziert, dass eine bessere Schmerzreduktion innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Operation im Vergleich zu 1 mg Morphin zeigte (61,66). In den anderen 4 Studien konnte kein Unterschied zwischen der Gabe von 1 mg Morphin zu 0,5 mg Morphin intraartikulär gefunden werden (54). 1 mg verglichen mit 2 mg Morphin (77,82), 2 mg Morphin verglichen mit 5 mg (79) oder 1 mg versus 3 mg Morphin (83) gefunden werden. In einer Studie schwanken die Morphindosen zwischen 1, 2 und 4 mg im Vergleich zu Placebo (84).

4.3. Intraartikuläre Morphingabe versus i.v.- oder i.m.-Applikation von Morphinen

6 Studien verglichen intraartikuläre Morphingabe versus i.v.- oder i.m.-Applikation, um einen systemischen Effekt der Morphine auszuschließen. In Summe wurden 467 Patienten in diese

Studien inkludiert. 3 Studien fanden keinen Unterschied im VAS-Score nach der Operation zwischen intraartikulärer und systemischer i.v.-Gabe (66,72,79), wobei 2 Studien niedrigere Schmerzscore in Patientengruppen fanden, die dieselbe Dosis Morphin i.v. bekamen (54,65). In diesen beiden Studien fand sich der niedrigere Schmerzscore aber nur in der Phase 3 und nicht in Phase 1 oder 2 nach der Operation (65). In der 6. Studie fanden die Autoren keinen signifikanten Unterschied zwischen intraartikulärer und i.m.-Morphiumgabe bei einer Dosis von 5mg, aber diese Studie war nicht geblendet (81). Die Plasmakonzentration von Morphin wurde nach Applikation von intraartikulärer Injektion von 1 und 5 mg Morphin in einer Studie gemessen (65) und nach i.v.- und intraartikulärer Injektion von 5 mg in einer anderen Studie (66). Die Plasmakonzentration von Morphin 2 Stunden nach der Applikation von 5 mg Morphin intraartikulär, war ungefähr 50% der Konzentration, die nach einer i.v.-Injektion erreicht wurde (66). In der anderen Studie (65) wurden 10 Patienten eingeschlossen, bei denen 2 eine unwahrscheinlich hohe Serumkonzentration, während 2 andere ein unbestimmbar niederes Serumniveau nachwiesen (unter 1 ng/ml). In den übrigen 6 Patienten fanden die Autoren eine geringere Konzentration Morphin als üblicherweise beschrieben bei systemischer Morphinapplikation. Die Plasmakonzentration von Morphin-3-Glucuronid war jedoch ungefähr 13 ng/ml, 1-2 Stunden nach intraartikulärer Administration von Morphin (66).

Zusammenfassend konnte bei diesem systemischen Review gezeigt werden, dass die intraartikuläre Applikation von Morphin in allen postoperativen Phasen eine definitive Schmerzreduktion im Vergleich zu Placebo erreichen konnte. Der Effekt war mild (Mittelwert der Schmerzreduktion auf dem VAS-Score 12-17 mm). Dieser Effekt ist dosisabhängig, aber ein geringer systemischer Effekt des auch intraartikulär administrierten Morphins kann nicht ganz vermieden werden.

In 3 Studien konnte kein Unterschied im VAS-Score zwischen den Gruppen mit systemischer vs. intraartikulärer Infiltration von Morphin gefunden werden, wobei in 2 Studien die intraartikuläre Gruppe besser abschneidet. In diesen beiden findet sich kein Unterschied im VAS-Score in der ersten Gruppe (Stunde 0 bis 2 nach der Injektion). Das deutlich bessere Abschneiden der intraartikulären Gruppe findet sich dann in der Phase 4 des 24 Stunden nach der intraartikulären Infiltration.

Es scheint, dass der schmerzstillende Effekt durch die Morphininjektion intraartikulär verlängert werden kann, wobei der systemische Effekt nur kurz wirksam ist. Ein Erklärungsmodell ist, dass die Glucuronidation von Morphin intraartikulär zur Entstehung von Morphin-Sechs-Glucuronid führt, das eine längere Halbwertszeit hat und daher den

verlängerten schmerzstillenden Effekt erzeugt (65). In der selben Studie wird der Plasmamorphin-6-Glucuronid und Morphin-3-Glucuronid-Konzentration nach einer Injektion von 5 mg Morphin intraartikulär gemessen und es zeigt sich, dass gerade der Morphin-3-Glucuronid-Spiegel sehr hoch war.

Die Plasma- Konzentration von Morphinen nach systemischer und intraartikulärer Applikation von Morphinen wurden in 2 Studien gemessen (65,66). Während Joshi et al (65) fanden, dass die Plasma Konzentrationen in den ersten 4 Stunden nur sehr gering war, fand Richardson et al (66) eine durchschnittliche Plasma Konzentration von 3,5 ng/ml 2 Stunden nach der intraartikulären Applikation von 5 mg Morphin.

Richardson (66) fand eine durchschnittliche Plasmakonzentration von 3,5 ng/ml 2 Stunden nach intraartikulärer Applikation von 5 mg Morphin und nach einer systemischen Dosis von 5 mg Morphin eine Konzentration von 6,3 ng/ml. Also ungefähr eine doppelt so hohe Dosis nach der i.v.-Applikation der selben Menge an Morphin im Vergleich zu intraartikulär.

Auch das ist wiederum erstaunlich, weil man nicht eine so hohe Plasmakonzentration nach der intraartikulären Applikation Morphin erwartet hätte. Bei diesem hohen Serumspiegel wäre eine plausible Erklärung für die analgetische Wirkung der intraartikulären Morphinapplikation doch systemisch zu suchen. Leider gibt es keine Studien in der die Plasmakonzentration nach 6 bis 24 Stunden nach einer intraartikulären Applikation von Morphin untersucht wurde, wo laut der meisten Studienprotokollen die höchst stärkste antianalgetische Wirkung des intraartikulär applizierten Morphins zu erwarten ist.

Es gibt unterschiedliche Erklärungsmodelle für dieses Phänomän, eines davon ist ein axonaler Fluss von Morphin über die peripheren Nerven in das Rückenmark und der analgetische Effekt der Morphine, die wir sehen, wäre über die Spinalrezeptoren und nicht über die peripheren Rezeptoren. Damit würde sich auch der zeitlich verzögerte Wirkungseffekt (maximale Wirkung zwischen 6 bis 24 Stunden) erklären. Eine weitere offene Frage betrifft die Rolle der Entzündung, die ja, wie in mehreren Studien nachgewiesen wird, zu einer Erhöhung der Schmerzreduktion der Opiode intraartikulär führt. Die Frage ist, ob dieser verstärkte schmerzreduzierende Effekt über Opioidrezeptoren oder über die Blockade des Prostaglandin Mechanismus im Zellgewebe verursacht wird.

4.4. Diskussion der Dauer der Schmerzreduktion:

Gumpa et All (30) schließt in seiner Metaanalyse alle Studien aus, bei der Morphin mit anderen Lokalanästhetika, nicht steroidalen Antiphlogistika, Chlonidin oder anderen schmerzstillenden Medikamenten verglichen wurde. Das ist schade, weil die intraartikuläre Applikation von Lokalanästhetika eine sicher am längsten verwendete verlässliche, schmerzstillende Methode vor allem auch postoperativ ist, die vor allem auch eine gut vorhersehbare Dauer der Schmerzreduktion garantiert. In seinem systematischen Review der internationalen Literatur findet Möniche et All 1999 allerdings so eine schwache Evidenz dafür, dass postoperativ applizierte intraartikuläre Lokalanästhetika schmerzstillend wirken (85). Auch die Kombination Lokalanästhetika mit Morphinen oder nicht steroidalen Antirheumatika findet sich aufgrund der vielen unterschiedlichen Medikamente und Applikationsarten zuwenig als qualitativ hochwertige Arbeiten, um für eine Meteranalyse auszureichen.

Das Ergebnis der Meteranalyse dieser 19 prospektiv, randomisierten, doppelgeblindeten, Placebo-kontrollierten Studien geht konform mit einer ganzen Menge Voruntersuchungen. Das Ergebnis der Meteranalyse, die Schmerzreduktion von im Durchschnitt 12-17 mm auf der VAS-Skala während aller 3 postoperativen Phasen bestätigt auch die Ergebnisse von Khoury et All (86), dass Morphine intraartikulär injiziert eine Schmerzstillung erreichen. Wenn man berücksichtigt, dass Morphinrezeptoren bei peripheren Nerven von Tieren (40) und Menschen (87) nachgewiesen werden konnten, so könnte man schlüssig argumentieren, das peripher applizierte Morphin über die peripheren Rezeptoren wirkt und dadurch Schmerz bei Menschen reduziert. Es gibt jedoch auch eine ganze Menge anderer Studien mit anderen Ergebnissen, die diese einfache Antwort wieder in Frage stellen. Laut den Ergebnissen der unterschiedlichen Studien gibt es große Unterschiede im schmerzstillenden Effekt von peripher, in dem Fall intraartikulär injizierten Morphins. Diese großen Unterschiede unterscheiden sich nicht nur von einer Studie zur anderen, sondern auch innerhalb der Studie (Populationsunterschiede aber auch Patientenunterschiede). Zusätzlich zu diesen relativ großen Unterschieden zwischen den einzelnen Studien finden sich auch noch Unterschiede, wann Morphine am ehesten wirken. Also entweder in der frühen, oder auch in der späten Phase. Für jedes Argument finden sich Studienergebnisse. Faktoren, die diese großen Unterschiede erklären, könnten die Art der Operation sein, die dadurch entstandene Schmerzintensität, schon vorbestehende entzündliche Reaktionen im Gelenk, oder auch, ob eine Blutsperrre verwendet worden ist und wann sie eröffnet wird, wie natürlich auch das Studiendesign. Es gibt keinen Zweifel, dass vorbestehendes entzündliches Gewebe den Effekt und die Wirkung von intraartikulär injizierten Morphinen beeinflusst (87).

Die Rolle welchen Einfluss die Blutsperre hat, wird sehr kontraversiell diskutiert. 2 Studien, die sich nur mit diesem Thema auseinandersetzen kommen so zu völlig widersprüchlichen Ergebnissen (88,89), und der Mechanismus für die positive Wirkung der Blutsperre ist physikalisch völlig unklar. Die Hypothese, dass die Blutsperre eine Verbesserung der Bindung von Morphinen an den intraartikulären Rezeptoren garantiert, dadurch dass dieses länger vor Ort greifbar ist, ist nicht bewiesen (88).

4.5. Diskussion über die Wirkung - Schmerzintensität

Einige Studien mit negativen Ergebnissen haben eine zu geringe Fallzahl, um einen signifikanten Unterschied herauszufiltern.

Gerade weil der Unterschied der Schmerzreduktion relativ gering ist, sind größere Fallzahlen, um den dafür verlässlichen signifikanten Unterschied herauszufiltern. Daher sind Studien, in denen die Schmerzintensität höher ist (Operationen nach vorderer Kreuzbandplastik), oder in dem es eine vorexistierende Entzündung gab (chronische Arthritis, aktivierte Arthrose), die dazu angetan signifikante Unterschiede auch schon bei geringern Fallzahlen aufzuzeigen, als Studien nach einer relativ schmerzarmen Arthroskopie. Das hat Rosseland (82) in seiner Studie bewiesen, als er Patienten mit nur geringen Schmerzen aus seiner Studie exkludierte. Es fand sich danach ein signifikant besserer schmerzstillender Effekt der Morphine, als im Vergleich zu Placebo.

4.6. Diskussion der Dosis

Eine weitere Frage ist, ob die Schmerzreduktion durch die Applikation von intraartikulären Morphinen- Wirkungs-dosis wirkungsabhängig ist, oder nicht. Auch diese Frage wird in den vorliegenden internationalen Studien zweideutig beantwortet, indem für die einen ein deutlich nachvollziehbarer Dosiswirkungseffekt, andere diesen wieder nicht nachweisen können.

Eine sehr gut designten Studie von hoher Qualität, zeigt eine dosisabhängige Schmerzwirkung nach Applikation von intraartikulären Morphinen (84). Likar et al zeigt in dieser Studie 3 unterschiedliche Dosen von Morphinen (1, 2 und 4 mg), die er nach einer Arthroskopie intraartikulär injiziert und mit einem Placebo vergleicht. Obwohl keine statistische signifikante Unterschied nachgewiesen werden konnte, zeigt sich doch, dass der VAS-Schmerz-Score sich unter der Kurve bei Reduktion der Dosis reduzierte. Parallel dazu konnte die allgemeine Schmerzmittelkonsumation mit steigender Dosis von intrartikulärem Morphin reduziert werden. Es konnten jedoch keine Unterschiede der Schmerzkonsumation

zu speziellen Zeitpunkten nachgewiesen werden. Diese Studie konnte einen schmerzstillenden dosisabhängigen Effekt von Morphin nachweisen. Es ist jedoch möglich, dass die Dosis von 4 mg nicht ausreicht und dass man einen noch besseren schmerzstillenden Effekt mit einer noch höheren Dosis erreichen könnte.

Kalso et al (29) argumentiert, dass die Dosis von von 1 mg Morphin, wenn sie auf 20 ml verdünnt und ins Knie injiziert wird, eine 1000 x höhere Konzentration intraartikulär erreicht, als über eine systemische i.v.-Gabe. Er schließt daraus, dass die peripheren Opioid-Rezeptoren mit einer intraartikulären Gabe von 1 mg völlig blockiert sind.

Nun konnte aber Likar (84) in seiner Studie beweisen, dass die Schmerzreduktion über eine höhere Gabe von Morphinen noch weiter verbessert werden konnte.

Eine Erklärung für diese widersprüchlichen Ergebnisse könnte sein, dass der schmerzstillende Effekt der Morphine auch nicht nur über eine lokale, sondern auch über die systemische Wirkung der intraartikulären Injektion erreicht wird.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Likar findet eine Studie, die den Effekt von der intraartikulären Applikation von 1 im Vergleich zu 2 mg Morphin untersucht hat mit dem Ergebnis, dass die Patienten mit der höheren Morphindosis mehr Schmerzen, als die mit der 1 mg Dosis hatten (83). Zwei andere Studien kamen auch zu einem ähnlichen Ergebnis.

Björnsson et al (81) fand sogar einen höheren Schmerz-Score 2 Stunden nach der Injektion im Vergleich zu Placebo, wobei die Ergebnisse nicht statistische Signifikanz erreichten. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Gupta et al (71) nachdem er 3 mg Morphin intraartikulär infiltriert hatte. Die Patienten gaben nach 2 Stunden einen höheren Schmerz-Score an, als die Placebogruppe.

Morphine führen zu einem Histamin-Release, dieser Mechanismus könnte eine Erklärung für die kurzfristige lokale Hyperalgesie, die in manchen Studien beschrieben wurde, sein. In einer anderen Studie beschreibt Rosseland et al (82) keine Verbesserung der Schmerzreduktion beim Vergleich von 1 vs. 2 mg Morphin intraartikulär. Warum es zu diesen vielen, sich widersprechenden Ergebnissen bezüglich der Dosis kommt, ist nach wie vor unklar.

4.7. Nachweis von entzündungshemmenden Faktoren intraartikulärer Opiode:

Es gibt Beweise der Wirkung intraartikulär applizierten Morphine auf die Zellproliferation, auf die Schmerzreduktion und auf eine antientzündliche Wirkung vor allem bei chronischer Arthritis. Diese Wirkungen werden von den G-Protein gekoppelten Rezeptoren vermittelt, die den cAMP-Kanal beeinflussen. Elventes et al. zeigt in seiner Studie 03, dass menschlicher Arthroseknochen und auch in der Kultur gewachsene Chondrozyten Delta-Opioidrezeptoren besitzen. Diese Rezeptoren konnten mittels immunhistochemischer Polymerasekettenreaktion und Westernblot nachgewiesen werden. Eine Stimulation der Chondrozyten mit Betaendorphin führte zu einem Abnehmen der Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors cAMP-Bindungsprotein (CREB). Dieser Effekt konnte durch die Zugabe von Naloxon wieder aufgehoben werden. Die Autoren schließen daraus, dass Morphine im menschlichen Gelenksknorpel über den Deltarezeptor den Transkriptionsfaktor CREB beeinflussen können, der in weiterer Folge die Genexpression verändert (91).

4.8. Anwendung von Opioiden bei Arthrosepatienten:

Likar et al. (90) zeigt in seiner doppelblind randomisierten Zweiperiodenstudie mit Cross over design an 23 Patienten, dass eine einmalige Injektion von 1 mg Morphin (sehr geringe Dosis) intraartikulär eine Schmerzreduktion von bis zu 7 Tagen bei Patienten mit chronischem Arthroseschmerz. Diese Dosis ist so klein, dass eine systemische Wirkung vor allem über so lange Zeit ausgeschlossen werden kann. Weiters lässt sich diese Wirkung mit Applikation von Naloxon intraartikulär antagonisieren, womit er den Beweis über die schmerzlindernde Wirkung der Morphine über periphere intraartikuläre Opioidrezeptoren hat. Er erweitert damit die Anwendung von intraartikulärer Opioidapplikation zur reinen postoperativen Schmerztherapie auf lokale Opioidtherapie bei chronischen Schmerzpatienten.

Er sieht den Vorteil der Therapie in einer einfachen Anwendbarkeit, und Reduktion der systemischen Schmerztherapie bei chronischen Schmerzpatienten und damit Reduktion der Nebenwirkungen und Komplikationen einer solchen. Ein weiterer Vorteil der lokalen Opioidtherapie könnte die Reduktion der inflammatorischen Prozesse sein. Opiode würden damit alle Kriterien einer optimalen Therapie bei Arthritis darstellen (34,35). Ein Nachteil der lokalen Opioidtherapie könnte jedoch die niedrige Toleranz sein, wie sie in 4 Modellen nachgewiesen konnte (61,86). Es gibt jedoch aktuelle Studien, die diesen Prozess der Entwicklung einer lokalen Toleranz für peripher wirksame Opiode unter den klinischen Bedingungen wie einer Arthritis in Frage stellen (87).

LITERATURVERZEICHNIS

1. Schmitz, R. Friedrich Wilhelm Serturmer and the discovery of morphine. *Pharm Hist* 1985;27:61-74
2. Lord, J.A., Waterfield, A.A., Hughes, J., *et al.* Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature* 1977;267:495-9

3. Jordan, B.A., Cvejic, S. & Devi, L.A. Opioids and their complicated receptor complexes. in *Neuropsychopharmacology*, Vol. 23 5-18 (2000).
4. Martin, W.R., Eades, C.G., Thompson, J.A., *et al.* The effects of morphine- and nalorphine- like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1976;197:517-32
5. Pert, C.B. & Snyder, S.H. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 1973;179:1011-4
6. Kieffer, B., Befort, K., Gaveriaux-Ruff, C., *et al.* The d-opioid receptor: Isolation of a cDNA by expression cloning and pharmacological characterization. in *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, Vol. 89 12048-52 (1992).
7. Evans, C.J., Keith, D.E., Jr., Morrison, H., *et al.* Cloning of a delta opioid receptor by functional expression. *Science* 1992;258:1952-5
8. Wang, J.B., Imai, Y., Eppler, C.M., *et al.* mu opiate receptor: cDNA cloning and expression. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1993;90:10230-4
9. Meng, F., Xie, G.X., Thompson, R.C., *et al.* Cloning and pharmacological characterization of a rat kappa opioid receptor. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1993;90:9954-8
10. Pan, Y.X., Xu, J., Bolan, E., *et al.* Identification and characterization of three new alternatively spliced mu-opioid receptor isoforms. *Mol.Pharmacol.* 1999;56:396-403
11. Grond, S., Meuser, T., Pietruck, C., *et al.* [Nociceptin and the ORL1 receptor: pharmacology of a new opioid receptor]. *Anaesthesist* 2002;51:996-1005
12. Hulme, E.C., Lu, Z.L., Ward, S.D., *et al.* The conformational switch in 7-transmembrane receptors: the muscarinic receptor paradigm. *Eur.J.Pharmacol.* 1999;375:247-60
13. Raynor, K., Kong, H., Chen, Y., *et al.* Pharmacological characterization of the cloned kappa-, delta-, and mu- opioid receptors. *Mol.Pharmacol.* 1994;45:330-4
14. Huang, P., Kehner, G.B., Cowan, A., *et al.* Comparison of pharmacological activities of buprenorphine and norbuprenorphine: norbuprenorphine is a potent opioid agonist. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 2001;297:688-95
15. Duncan, J.S. Positron emission tomography receptor studies. *Adv Neurol* 1999;79:893-9
16. Kuhar, M.J., Pert, C.B. & Snyder, S.H. Regional distribution of opiate receptor binding in monkey and human brain. *Nature* 1973;245:447-50
17. Zubieta, J.K., Smith, Y.R., Bueller, J.A., *et al.* Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science* 2001;293:311-5
18. Honda, C.N. & Arvidsson, U. Immunohistochemical localization of delta- and mu-opioid receptors in primate spinal cord. *Neuroreport* 1995;6:1025-8
19. Stein, C., Schäfer, M. & Hassan, A.H. Peripheral opioid receptors. *Ann Med* 1995;27:219-21
20. Schafer, M. Peripheral opioid analgesia: from experimental to clinical studies. *Curr Opin Anaesthesiol* 1999;12:603-7
21. Woolf, C.J. & Salter, M.W. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000;288:1765-9
22. Ji, R.R. & Woolf, C.J. Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiol.Dis.* 2001;8:1-10
23. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004 : (5) : CD004847
24. [AMDA] American Medical Directors Association. Pain management in the long-term care setting. 2003. Clinical practice guideline. URL:
25. [AGS] American Geriatrics Society Panel on Persistent Pain in Older Persons. The management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(6 Suppl):S205–S24.
26. Adriaensen, H., Vissers, K., Noorduyn, H., *et al.* Opioid tolerance and dependence: an inevitable consequence of chronic treatment? *Acta Anaesthesiol Belg* 2003;54:37-47

27. Portenoy, R.K. Appropriate use of opioids for persistent non-cancer pain. *Lancet* 2004;364:739-40
28. SB Leavitt: Opioid analgesic addiction. *Pain treatment Topics* 2008; Vol.3, No.1:6-10
29. Kalso E, Tramèr MR, Carroll D, et al. Pain relief from intra-articular morphine after knee surgery: a qualitative systemic review. *Pain* 1997; 71: 127–34
30. Gumpa A., Bodin L., Holmström B., Berggren L.. A systematic review of the peripheral analgesic effects of intraarticular morphine. *Anästhesi Analg* 2001; 93: 761-770
31. Zech, D.F., Grond, S., Lynch, J., et al. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995;63:65-76
32. Zöllner C, Shaqura MA, Bopaiah CP, Mousa S, Stein C, Schäfer M Painful inflammation-induced increase in mu-opioid receptor binding and G-protein coupling in primary afferent neurons. *Mol. Pharmacol.* 2003; 64(2):202-10.
Pühler W, Zöllner C, Brack A, Shaqura MA, Krause H, Schäfer M, Stein C
33. Rapid upregulation of mu opioid receptor mRNA in dorsal root ganglia in response to peripheral inflammation depends on neuronal conduction. *Neurosci.* 2004; 129(2):473-479.
34. Stein, C., Machelska, H. & Schafer, M. Peripheral analgesic and antiinflammatory effects of opioids. *Z Rheumatol* 2001;60:416-24
35. Stein, C., Hassan, A.H., Przewlocki, R., et al. Opioids from immunocytes interact with receptors on sensory nerves to inhibit nociception in inflammation. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1990;87:5935-9
36. Machelska, H., Cabot, P.J., Mousa, S.A., et al. Pain control in inflammation governed by selectins. *Nat.Med.* 1998;4:1425-8
37. Rittner, H.L., Brack, A., Machelska, H., et al. Opioid peptide-expressing leukocytes: identification, recruitment, and simultaneously increasing inhibition of inflammatory pain. *Anesthesiology* 2001;95:500-8
38. Rittner, H.L., Machelska, H. & Stein, C. Leukocytes in the regulation of pain and analgesia. *J Leukoc Biol* 2005;78:1215-22
39. Stein, C., Schafer, M. & Machelska, H. Attacking pain at its source: new perspectives on opioids. *Nat Med* 2003;9:1003-8
40. Stein, C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N.Engl.J.Med.* 1995;332:1685-90
41. Antonijevic, I., Mousa, S.A., Schäfer, M., et al. Perineurial defect and peripheral opioid analgesia in inflammation. *J.Neurosci.* 1995;15:165-72
42. Kraus, J., Borner, C., Giannini, E., et al. Regulation of mu-opioid receptor gene transcription by interleukin-4 and influence of an allelic variation within a STAT6 transcription factor binding site. *J.Biol.Chem.* 2001;276:43901-8
43. Zöllner C, Johnson PS, Bei Wang J, Roy AJ Jr, Layton KM, Min Wu J, Surratt CK Control of mu opioid receptor expression by modification of cDNA 5'- and 3'-noncoding regions. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2000; 79(1-2):159-62.
44. Grond, S; Sablotzki, A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43:879–923
45. Raffa, RB; Friderichs, E; Reimann, W, et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;260:275–85.
46. Desmeules, JA; Piguet, V; Collart, L, et al. Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;41:7–12.
47. Dalgin, P. the TPS-OA Study Group. Comparison of tramadol and ibuprofen for the chronic pain of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 1997;40(Suppl 9):S86.
48. Alagöl A., Capur o., Kaya G. et al. The use of intraarticular tramadol for postoperative analgesia after arthroscopy. *Knee Surg Sports Traum Arth.* 2004: 12, 184-188
49. Benedekt TG: History of the rheumatic disease. In: Klippel JH Primer on the rheumatic disease , 11 Edn. 1997, pp1-5
50. Miehle W: Nomenklatur und Geschichte. *Rheumatologie in Praxis und Klinik.* 1989, Thieme, pp 1.1-1.9

51. Zilch H., Weber U.; Lehrbuch der Orthopädie. 1998: de Gruyer.
52. Altman, RD, et al. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum.* 2000;**43**:1905–15.
53. Joris JL, Dubner R, Hargreaves KM. Opioid analgesia at peripheral sites: a target for opioids released during stress and inflammation. *Anesth Analg* 1987; 66: 1277–81
54. Stein C, Comisel K, Halmerl E, et al. Analgesic effect of intra-articular morphine after arthroscopic knee surgery. *N Engl J Med* 1991; 325: 1123–6.
55. McQuay H, Moore A, eds. An evidence-based resource for pain relief. Oxford: Oxford University Press, 1998: 10–3.
56. Joshi GP, McCarroll SM, Brady OH, et al. Intra-articular morphine for pain relief after anterior cruciate ligament repair. *Br J Anaesth* 1993; 70: 87–8.
57. Joshi GP, McSwiney M, Hurson BJ, et al. Effect of intraarticular morphine on analgesic requirements after anterior cruciate ligament repair. *Reg Anesth* 1993; 18: 254–7.
58. Lyons B, Lohan D, Flynn CG, et al. Intra-articular analgesia for arthroscopic meniscectomy. *Br J Anaesth* 1995; 75: 552–5.
59. Haynes TK, Appadurai IR, Power I, et al. Intra-articular morphine and bupivacaine analgesia after arthroscopic knee surgery. *Anaesthesia* 1994; 49: 54–6
60. Cepeda MS, Uribe C, Betancourt J, et al. Pain relief after knee arthroscopy: intra-articular morphine, intra-articular bupivacaine or subcutaneous morphine? *Reg Anesth* 1997; 22: 233–8.
61. Kanback M, Akpolat N, Öcal T, et al. Intraarticular morphine administration provides pain relief after knee arthroscopy. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14: 153–6.
62. Joshi GP, MacCarroll SM, O'Brien TM, et al. Intraarticular analgesia following knee arthroscopy. *Anesth Analg* 1993; 76: 333–6.
63. Dalsgaard J, Felsby S, Juelsgaard P, et al. Low-dose intra-articular morphine analgesia in day case knee arthroscopy: a randomized double-blind prospective study. *Pain* 1994; 56: 151–4.
64. Jaureguito JW, Wilcox JF, Cohn SJ, et al. A comparison of intraarticular morphine and bupivacaine for pain control after outpatient knee arthroscopy: a randomized, double-blind study. *Am J Sports Med* 1995; 23: 350–3.
65. Joshi GP, McCarroll SM, Cooney CM, et al. Intra-articular morphine for pain relief after knee arthroscopy. *J Bone Joint Surg Br* 1992; 74: 749–51.
66. Richardson MD, Bjorksten AR, Hart JAL, McCullough K. The efficacy of intra-articular morphine for postoperative knee arthroscopy analgesia. *Arthroscopy* 1997; 13: 584–9.
67. Chan ST. Intraarticular morphine and bupivacaine for pain relief after therapeutic arthroscopic knee surgery. *Singapore Med J* 1995; 36: 35–7.
68. Karlsson J, Rydgren B, Eriksson B, et al. Postoperative analgesic effects of intra-articular bupivacaine and morphine after arthroscopic cruciate ligament surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1995; 3: 55–9
69. Heard SO, Edwards WT, Ferrari D, et al. Analgesic effect of intraarticular bupivacaine or morphine after arthroscopic knee surgery: a randomized, prospective, double blind study. *Anesth Analg* 1992; 74: 822–6
70. Raja SN, Dickstein RE, Johnson CA. Comparison of analgesic effects of intraarticular bupivacaine and morphine following arthroscopic knee surgery. *Anesthesiology* 1992; 77: 1143–7.
71. Gupta A, Axelsson K, Allvin R, et al. Postoperative pain following knee arthroscopy: the effects of intra-articular ketorolac and/or morphine. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24: 225–30
72. Dierking GW, Östergaard HT, Dissing CK, et al. Analgesic effects of intra-articular morphine after arthroscopic meniscectomy. *Anaesthesia* 1994; 49: 627–9.

73. De Andes J, Valia JC, Barrera L, Colomina R. Intra-articular analgesia after arthroscopic knee surgery: comparison of three different regimens. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 10–5.
74. Wrench IJ, Taylor P, Hobbs GJ. Lack of efficacy of intra-articular opioids for analgesia after day-case arthroscopy. *Anaesthesia* 1996; 51: 920–2.
75. Söderlund A, Westman L, Ersmark H, et al. Analgesia following arthroscopy: a comparison of intraarticular morphine, pethidine and fentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 6–11
76. Aasbo J, Raeder JC, Groggaard B, Roise O. No additional analgesic effect of intra-articular morphine or bupivacaine compared with placebo after elective knee arthroscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 585–8.
77. Ruwe PA, Klien I, Shields CL. The effect of intraarticular injection of morphine and bupivacaine on postarthroscopic pain control. *Am J Sports Med* 1995; 23: 59–64.
78. Gatt CJ, Parker RD, Tetzlaff JE, et al. Preemptive analgesia: its role and efficacy in anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med* 1998; 26: 524–9.
79. Hege-Scheuing G, Michaelsen K, Buhler A, et al. Analgesie durch intraartikulares Morphin nach Kniegelenks-arthroskopien? Eine doppelblinde, randomisierte Studie mit patientenkontrollierter Analgesie. *Anaesthesist* 1995; 44: 351–8.
80. Laurent SC, Nolan JP, Pozo JL, Jones CJ. Addition of morphine to intra-articular bupivacaine does not improve analgesia after day case arthroscopy. *Br J Anaesth* 1994; 72: 170–3.
81. Björnsson A, Gupta A, Vegfors M, et al. Intraarticular morphine for postoperative analgesia following knee arthroscopy. *Reg Anesth* 1994; 19: 104–8.
82. Rosseland LA, Stubhaug A, Skoglund A, Breivik H. Intra-articular morphine for pain relief after knee arthroscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 252–7
83. Tetzlaff JE, Dilger JA, Abate J, Parker RD. Postoperative intra-articular morphine and bupivacaine for pain control after outpatient arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24: 220–4.
84. Likar R, Kapral S, Steinkellner H, et al. Dose-dependency of intra-articular morphine analgesia. *Br J Anaesth* 1999; 83: 241–4
85. Moiniche A, Mikkelsen S, Wetterslev J, Dahl JB. A systematic review of intra-articular local anesthesia for postoperative pain relief after arthroscopic knee surgery. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24: 430–7
86. Houry GF, Garland DE, Stein C. Intraarticular opioid-local anesthetic combinations for chronic joint pain. *Middle East J Anesthesiol* 1994; 12: 579–85
87. Stein C, Pfluger M, Yassouridis A, et al. No tolerance to peripheral morphine analgesia in presence of opioid expression in inflamed synovia. *J Clin Invest* 1996; 98: 793–9
88. Whitford A, Healy M, Joshi GP, et al. The effect of tourniquet release time on the analgesic efficacy of intraarticular morphine after arthroscopic surgery. *Anesth Analg* 1997; 84: 791–3.
89. Klinken C. Effects of tourniquet time in knee arthroscopy patients receiving intraarticular morphine combined with bupivacaine. *CRNA* 1995; 6: 37–42
90. Likar R, Schafer M, Paulak F, et al. Intraarticular morphine analgesia in chronic pain patients with osteoarthritis. *Anesth Analg* 1997; 84: 1313–7
91. Elventes J., Andjekov N., Figenschau Y. et al. Expression of functional u-opioid receptors in human osteoarthritic cartilage and chondrocytes. *Biochem. Biophys. Res. Com.* 2003; 311; 202-7.