

Schmerz 2006 · 20:293–299
 DOI 10.1007/s00482-005-0448-1
 Online publiziert: 5. Oktober 2005
 © electronic version (html)
 Springer Medizin Verlag 2005
 © print & online pdf
 Deutsche Gesellschaft zum Studium
 des Schmerzes 2006. Published by
 Springer Medizin Verlag
 - all rights reserved

A. Sadjak¹ · R. Wintersteiger² · D. Zakel³ · T. Wenzl⁴ · E. P. Lankmayr⁴ · E. Gferer⁴
 R. Likar⁵

¹ Institut für Pathophysiologie, Medizinische Universität Graz

² Institut für Pharmazeutische Chemie, Karl-Franzens-Universität Graz

³ Department für Anästhesiologie, Medizinische Universität Wien – AKH

⁴ Institut für Analytische Chemie, Micro- und Radiochemie, Technische Universität Graz

⁵ Department für Anästhesiologie, LKH Klagenfurt

Periphere analgetische Wirkung durch intraartikulär verabreichtes Clonidin

Hintergrund und Fragestellung

Wie Studien gezeigt haben, bewirkt intraartikulär ins Kniegelenk verabreichtes Clonidin eine periphere Analgesie [4]. Von Clonidin wird außerdem berichtet, dass die Wirkung durch Noradrenalin-freisetzung der absteigenden hemmenden Schmerzbahnen hervorgerufen wird [13]. Zusätzlich kann Clonidin durch die Freisetzung von Enkephalin-Derivaten ähnlichen Substanzen einen lokalen, analgetischen Effekt hervorrufen [9]. Neben der intraartikulären Wirksamkeit von Clonidin wurde auch nachgewiesen, dass es eine Wirkungsverbesserung von Lokalanästhetika hervorruft. Clonidin kann selektiv die Weiterleitung von Aktionspotenzialen in C- und A- δ -Fasern blocken [1].

Die bis jetzt durchgeführten Studien zeigen die periphere analgetische Wirksamkeit, jedoch ohne Vergleich des Nachweises einer möglichen systemischen Clonidinwirkung/-spiegelbestimmung. Daher lag es nahe zu untersuchen, ob es durch die intraartikuläre Injektion zu einer Resorption und zum Aufbau einer messbaren Konzentration eines systemischen Clonidinspiegels kommt.

Methodik

Patienten

Untersucht wurden 69 Patienten der Gruppe I und II gemäß dem ASA-Score (American Society of Anesthesiology). Das Alter lag zwischen 19 und 70 Jahren, das Körpergewicht betrug 50–90 kg. Sie wurden nach dem Zufallsprinzip randomisiert und entsprechend den doppelblinden Bedingungen im Rahmen von arthroskopischen Eingriffen im Kniegelenkbereich in diese Studie aufgenommen.

Folgende Ausschlusskriterien waren relevant: schwere kardiovaskuläre, respiratorische, metabolische und neurologische Erkrankungen sowie Analgetika oder/und Benzodiazepin-Dauermedikation bzw. Missbrauch. Die Teilnahme an anderen Studien, eine Schwangerschaft, eine allergische Anamnese auf Clonidin, eine maligne Hyperthermie sowie die Einnahme von trizyklischen Antidepressiva waren weitere Ausschlussgründe.

Gruppeneinteilung

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsklinik Wien genehmigt und in Zusammenarbeit mit der

Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin sowie der Unfallchirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Wien durchgeführt. Die Patienten wurden entsprechend aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Randomisierung erfolgte nach der Kuvertmethode durch Ziehen von Nummern. Die Patienten wurden nach der Randomisierungsliste in 3 Gruppen zugeteilt.

Die Liste, auf der die Gruppeneinteilung und die Patienten vermerkt waren, wurde verschlossen und erst nach Beendigung und Auswertung der Studie zur Kenntnis gebracht.

Die Injektionen mit der entsprechenden Lösung wurden von einem Anästhesiepfleger vorbereitet, der nicht in die weitere postoperative Evaluierung integriert war. Am Ende der Operation, vor Entfernung des Arthroskops, erhielten die Patienten folgende Lösungen intraartikulär:

- Gruppe I (Clonidin intraartikulär) erhielt 150 μ g Clonidin ad 10 ml NaCl 0,9% intraartikulär und 10 ml NaCl 0,9% i.v.
- Gruppe II (Clonidin i.v.) erhielt 10 ml NaCl 0,9% intraartikulär und 150 μ g Clonidin ad 10 ml NaCl 0,9% i.v.

- Gruppe III (Placebo) erhielt 10 ml NaCl 0,9% intraartikulär und 10 ml NaCl 0,9% i.v.

Nach Instillation der Lösung wurde die Blutsperre noch 10 min belassen. Falls postoperativ eine Drainage erforderlich war, wurde diese nach der intraartikulären Instillation für 30 min geklemmt.

Die Prämedikation der Patienten erfolgte standardisiert mit Midazolam 0,1 mg/kgKG (Körpergewicht) sublingual 45 min vor Operationsbeginn. Die Narkoseführung erfolgte ebenfalls standardisiert. Eingeleitet wurde mit Atracurium 0,5 mg/kg, Propofol 2 mg/kgKG und mit Remifentanyl (Dosis 1 µg/kgKG) über mindestens 30 s. Die kontinuierliche Anfangsrate bis zur Intubation betrug 0,5 µg/kg/min, nach Intubation wurde eine Remifentanyl-Dosierung von 0,25 µg/kg/min (Remifentanyl-Infusionsbereich 0,05–2 µg/kg/min) verabreicht, die Narkose mit N₂O/O₂ (Konzentrationen 65/35%) durchgeführt. Die endexpiratorische Konzentration mit Sevofloran betrug 0,8–1,3%.

Relaxanzien sollten postoperativ nicht antagonisiert werden. Zu diesem Zeitpunkt wurden die Blutproben zur Clonidinbestimmung abgenommen. Die Abnahme 0 erfolgte vor Verabreichung der Lösungen ins Kniegelenk bzw. i.v., die weiteren Abnahmen erfolgten nach 10, 20 und 30 min, 1, 2, 4, 8, 12 und 24 h nach Instillation der Lösungen intraartikulär. Die postoperative Schmerztherapie erfolgte mittels Morphin-Hydrochlorid i.v. Den Patienten mit gutem Allgemeinzustand und Alter <70 Jahren wurde als Anfangsdosis unmittelbar postoperativ, nach Beurteilung des ersten Schmerzscore, 5 mg Morphin-Hydrochlorid verabreicht.

Die weitere postoperative Schmerztherapie erfolgte mittels patientenkontrollierter Analgesie mit folgender Zusammensetzung: 80 mg Morphin-Hydrochlorid ad 50 ml NaCl ergibt eine Konzentration von 1,6 mg/ml. Als Bolus wurden 2 mg mit einer Pausenzeit von 8 min für 4 h Maximaldosis (20 mg) programmiert. Die postoperative Qualitätskontrolle erfolgte anhand eines Formulars vor erster Analgetikagabe sowie postoperativ 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 und 24 h. Die ersten 3 h der Qualitätskontrolle erfolgten im Aufwachzim-

mer. Nach der 3. Stunde wurde der Patient auf die Station verlegt.

Scores

Der Schmerzscore wurde anhand der visuellen Analogskala bestimmt, wobei 0 mm kein Schmerz, 100 mm stärkster vorstellbarer Schmerz, sowohl in Ruhe als auch bei Belastung (Flexion des operierten Knies 90°), bedeutet. Die Nebenwirkungen, die verbrauchte Analgetikamenge laut Schmerzpumpe, der Sedierungsscore, die Atemfrequenz, die Herzfrequenz, der Blutdruck und die Akzeptanz wurden kontrolliert. Um den schlafenden Patienten nicht zu wecken, wurde der Verbrauch der Analgetikamenge entsprechend der vorliegenden Daten der Schmerzpumpe protokolliert.

Der Sedierungsscore wurde mit einer Skala von 1–5 bestimmt; 1: wach, 5: schläft, schwer weckbar. Der Schweregrad von Nebenwirkungen wurde dokumentiert mit 1: leicht, Symptom vorhanden, beeinträchtigt das Wohlbefinden nur wenig, 2: stark, Symptom führt zur deutlichen Beeinträchtigung des Wohlbefindens bzw. 3: Symptom führt zum weitgehenden Verlust des Wohlbefindens. Die Akzeptanz wurde anhand einer dreistelligen Skala bestimmt: von 1: begeistert, 2: indifferent bis 3: ablehnend. Außerdem wurde noch zusätzlich anamnestisch die präoperative Schmerzdauer erhoben.

Experimenteller Teil

Materialien

Clonidinhydrochlorid und Dimethyldichlorsilan wurde von Fa. Fluka (Buchs, Schweiz), Clonidin-d₄-Hydrochlorid von Fa. CDN-Isotops (Quebec, Kanada) und 2,3,4,5,6-Pentafluorobenzylbromid von Fa. Aldrich (Milwaukee, USA) bezogen. Zur Festphasenextraktion (SPE) wurden OASIS-HLB-Säulchen, 30 µm, eingesetzt. Alle anderen Chemikalien und Lösungsmittel wurden in höchstmöglicher Qualität von Fa. Merck (Darmstadt, Deutschland) eingesetzt.

Geräte

Das GC-MS System von Fa. Hewlett Packard (Fullerton/CA, USA) bestand aus einem Gaschromatographen, Modell

6890, einem massenselektiven Detektor, Modell 5973 und einem Injektor, Modell 7673 und war ausgestattet mit einer HP-5MS Capillary Column, Länge 30 m, Durchmesser 250 µm, Filmdicke 0,25 µm. Die Maximaltemperatur betrug 325°C. Als Trägergas diente Helium, Pulse Pressure 100 kPa, der Injektor wurde im Splitless Mode betrieben, die Injektortemperatur betrug 270°C und die Initialtemperatur 70°C. Eine Minute nach Probeninjektion wurde die Temperatur bei einer Rate von 10°C/min auf 300°C erhöht.

Die MS-Parameter waren: Acquisition Mode: SIM, Ionisation: EI, 70 eV, Quadrupol-Temperatur: 150°C, Ionenquellen-Temperatur: 230°C

Extraktion aus dem Plasma

Ein Milliliter Patientenplasma wird mit 50 µl KOH (5 M), 50 µl Triethylamin, 200 µl Aqua bidest. und 50 µl wässriger Clonidin-d₄-Lösung (18 pg/ml) in einem Zentrifugenglas vermischt. Nach einer halben Stunde wird der Proteinanteil mit 3,5 ml THF gefällt, zentrifugiert und der klare Überstand zu 1 ml H₂SO₄ (0,3 M) pipettiert. Nach dem Zentrifugieren, durch Zugabe von 200 µl Toluol und das Entfernen des organischen Anteils wird die Probe auf pH 10 gebracht.

Die Extraktion von Clonidin aus dem Plasma und die damit verbundene gleichzeitige Vorreinigung erfolgt mittels SPE. Die SPE-Säulchen werden mit 2 ml Methanol und 2 ml 1:10 verdünntem Borsäure-NaOH-Puffer (0,2 M) pH 10, vorkonditioniert. Die Probe wird aufgetragen, mit 2 ml Boratpuffer gereinigt, trockengesaugt und mit 2,5 ml Methanol eluiert.

Derivatisierung und Auswertung

Das Eluat wird zur Trocknung gebracht, mit 500 µl Toluol, 50 µl Triethylamin, 50 µl Butanol und 100 µl Pentafluorobenzylbromid (PFB)-Lösung (5% in Toluol) versetzt und über Nacht derivatisiert. Nach wechselweiser Überführung in die wasserlösliche Salz- und toluollösliche freie Basenform wird die organische Phase auf ca. 30 µl eingengt. Davon werden 2 µl in den Gaschromatographen injiziert (Retentionszeit Clonidin-PFB: 19,8 min, Target-Ion 354, Qualifier-Ion 356). Die Quantifizierung erfolgte durch Gleichbehandlung einer geeigneten Konzentrationsrei-

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Demographische Daten

	Clonidin intraartikulär/Gruppe I	Clonidin i.v./Gruppe II	Placebo/Gruppe III
Alter	32,4±2,3	35,5±3,0	41,0±3,4
Gewicht	76,1±3,4	71,7±2,6	74,7±3,6
Geschlecht			
Männlich	16	12	11
Weiblich	7	5	4
Schmerzdauer in Wochen (präoperativ)	34,1±11,0	27,3±19,4	22,2±8,2
Anästhesiedauer (min)	126,3±35	85,9±9,1	102,3±11,4
Operationsdauer (min)	88,7±25,1	48,0±8,2	69,1±9,5
Remifentanilverbrauch (mg)	0,87±0,13	0,62±0,07	0,72±0,05
n	23	17	15

Tab. 2 Operationen

	Clonidin intraartikulär/Gruppe I	Clonidin i.v./Gruppe II	Placebo/Gruppe III
Menishektomie	11	9	9
Kreuzbandoperation	7	4	4
Shaving	5	4	2

he mit konstanter Konzentration an internem Standard und der daraus ermittelten Kalibrationsgeraden.

Statistische Auswertung

Die Statistische Verarbeitung der Daten erfolgte mit dem Programmpaket SPSS V11.0 für Windows. Die Berechnung erfolgte mittels einfaktorier ANOVA, die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem LSD-Test erhoben. Merkmale der Stichprobe wie Geschlecht und Diagnosen wurden mit dem χ^2 -Test berechnet. Das Signifikanzniveau wurde generell auf dem 5%-Niveau ($p < 0,05$) festgelegt.

Für die Power-Analyse wurde von einer nachzuweisenden Schmerzscoreverbesserung von 25 Punkten (Skala 0–100) bei einem p-Wert (Wahrscheinlichkeit für Fehler erster Art) von 0,05 ausgegangen. Daraus ergibt sich eine 80%-ige Power, eine Gesamtpatientenanzahl von 51 (Sachs, angewandte Statistik) und eine Patientenzahl pro Gruppe von $n = 17$. Die Festlegung der Tests erfolgte vor der Studie.

Ergebnisse

Es wurden 69 Patienten in die Studie aufgenommen. In der Gruppe I beendeten 23 Patienten die Studie, in der Gruppe II 17

Patienten. In der Gruppe II wurden 3 Patienten wegen einer offenen Arthroskopie ausgeschlossen, ein Patient wegen Complianceproblemen. In der Gruppe III beendeten 15 Patienten die Studie. In Gruppe III wurden 4 Patienten wegen offener Arthroskopie ausgeschlossen, ein Patient wegen Protokollfehlers, ein Patient wegen Complianceproblemen.

Die demographischen Daten zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (■ Tab. 1). In ■ Tab. 2 sind die Operationen entsprechend den Gruppen I–III dargestellt.

Schmerzdauer

Die anamnestische Schmerzdauer in Wochen war in Gruppe I intraartikulär Clonidin 34,1±11,0 Wochen, in der Gruppe II Clonidin i.v. 27,3±19,4 Wochen, in der Gruppe III (Placebo) 22,2±8,2 Wochen (kein statistisch signifikanter Unterschied). Die Erstanforderung eines Analgetikums erfolgte unmittelbar nach der Operation, zu diesem Zeitpunkt wurde die Anfangsdosis verabreicht und der Schmerzscore anhand der visuellen Analogskala in Ruhe und bei Belastung bestimmt. Vor der ersten Analgetikaanforderung betrug der Ausgangs-Schmerzscore während der Ruhephase in der Gruppe I 61,5±7,3, in der Gruppe II 59,7±4,0 und in

der Gruppe III 66,4±5,1 und war statistisch nicht unterschiedlich. Zu den folgenden Zeitpunkten jedoch ergab sich in der Gruppe Clonidin intraartikulär (■ Abb. 1) eine signifikante Reduktion des Schmerzscore.

Schmerzscore

Der Schmerzscore, bewertet anhand der visuellen Analogskala, war bei Belastung vor der ersten Analgetikanforderung in der Gruppe I 83,7±9,5, in der Gruppe II 97,6±2,3 und in der Gruppe III 100±0. In den folgenden 24 h konnte ein deutlich niedrigerer Schmerzscore in der Gruppe Clonidin intraartikulär verglichen zu Clonidin i.v. und Placebo (statistisch kein signifikanter Unterschied) festgestellt werden. Bezüglich der Diagnosen und den Operationen bestand zwischen den 3 Gruppen kein signifikanter Unterschied (■ Abb. 2).

Schmerzmittelverbrauch

Der Schmerzmittelverbrauch, kumuliert dargestellt zwischen den Gruppen über 24 h, ergab keinen signifikanten Unterschied (■ Abb. 3). Nach 24 h war der Gesamtverbrauch an Morphin-Hydrochlorid (in mg) in der Gruppe I 24,2±5,3, in der Gruppe II 24,9±3,4 und in der Gruppe III 20,0±2,9. Auch die Vitalparameter, sowie die Nebenwirkungen waren zwischen den 3 Gruppen nicht unterschiedlich.

Plasma-Clonidinkonzentration: Zu Beginn, innerhalb der ersten 20 min zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Gruppe Clonidin intraartikulär und Clonidin i.v. Dieser Unterschied war nach weiteren 24 h nicht mehr gegeben (■ Abb. 4).

Diskussion

Arthroskopische Kniegelenkoperationen erwiesen sich als ausgezeichnetes Modell, um den peripheren analgetischen Effekt von intraartikulärem Morphin nachzuweisen [12].

Wirksamkeitsnachweis

Auch wir konnten in unseren Untersuchungen bei arthroskopischen Eingriffen

im Kniegelenk eine analgetische Wirksamkeit von Morphin nachweisen [7, 8]. Wir wählten das intraartikuläre Kniemodell, um die periphere Wirksamkeit von intraartikulär verabreichtem Clonidin zu zeigen. Gentili et al. verabreichten nach kniegelenkarthroskopischen Eingriffen intraartikulär 150 µg Clonidin und konnten damit eine postoperativ über mehrere Stunden andauernde periphere intraartikuläre Clonidinwirkung demonstrieren [3].

Für die periphere Clonidinwirkung wurde folgender Wirkmechanismus postuliert: Clonidin produziert eine periphere Analgesie durch die Freisetzung von Enkephalin-Derivaten ähnlichen Substanzen, welche schließlich einen peripheren analgetischen Effekt hervorrufen [4]. Clonidin hemmt außerdem die Freisetzung von Noradrenalin an den peripheren afferenten Nozizeptoren [6, 10]. Bei experimentell hervorgerufener Arthritis konnten hohe Dosen von Adrenalin und Clonidin durch deren Wirkung an α_2 -adrenergen Rezeptoren die arthritischen Symptome reduzieren. Diese Wirkung ist durch Yohimbin antagonisierbar [2], weil es ein selektiver α_2 -adrenerger Antagonist ist.

In einer anderen Untersuchung konnte nachgewiesen werden, dass 150 µg Clonidin, intraartikulär verabreicht, eine gute postoperative Analgesie hervorruft [4].

In einer weiteren Studie wurde Clonidin in einer niedrigen Konzentration von 1 µg/kgKG, mit und ohne Lokalanästhetikum versetzt, ins Kniegelenk verabreicht. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine intraartikuläre Gabe von Clonidin allein oder mit Bupivacain einen signifikant besseren analgetischen Effekt hervorruft als Clonidin oder Bupivacain intraartikulär allein appliziert [11].

Dass 1 µg/kgKG Clonidin bzw. 3 mg Morphin, intraartikulär verabreicht, eine postoperative Analgesie hervorruft, konnte von Joshi et al. nachgewiesen werden, wobei die Kombination Clonidin und Morphin intraartikulär den postoperativen Analgesieeffekt verstärkt und den postoperativen Analgetikaverbrauch vermehrt reduziert [5].

Spiegelbestimmung

In allen Studien, die bis jetzt durchgeführt wurden und den intraartikulären Effekt

Schmerz 2006 · 20:293–299 DOI 10.1007/s00482-005-0448-1

© electronic version (html) Springer Medizin Verlag 2005

© print & online pdf Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes 2006

Published by Springer Medizin Verlag - all rights reserved

A. Sadjak · R. Wintersteiger · D. Zakei · T. Wenzl · E. P. Lankmayr · E. Gferer · R. Likar

Periphere analgetische Wirkung durch intraartikulär verabreichtes Clonidin

Zusammenfassung

Ziel. Studien zeigten, dass Clonidin – intraartikulär ins Kniegelenk verabreicht – eine periphere Analgesie bewirkt. Wir untersuchten, ob es durch eine solche Injektion zur Resorption und zum Aufbau einer messbaren systemischen Konzentration von Clonidin kommt.

Methode. Randomisiert, placebokontrolliert und doppelblind wurde die Studie an arthroskopischen Eingriffen im Kniegelenk durchgeführt. Gruppe I der Patienten erhielt Clonidin 150 µg intraartikulär, Gruppe II Clonidin 150 µg i.v. und Gruppe III Placebo. Zur postoperativen Schmerztherapie diente Morphinchlorid i.v. Schmerzscore und Nebenwirkungen wurden über 24 h aufgezeichnet.

Ergebnis. Es wurden 69 Patienten in die Studie aufgenommen. Zwischen den 3 Gruppen

waren keine Unterschiede bei den demographischen Daten: Dauer von Op. und Anästhesie, Diagnosen und Operationen. Der Schmerzscore in Ruhe war signifikant niedriger in Gruppe I. In den ersten 20 min war die systemisch gemessene Konzentration von Clonidin i.v. signifikant höher als bei intraartikulärer Clonidin-Verabreichung.

Fazit. Clonidin intraartikulär bewirkt nach arthroskopischen Eingriffen eine postoperative Analgesie, die auf eine periphere Wirkung zurückzuführen ist.

Schlüsselwörter

Clonidin · Intraartikuläre Schmerztherapie · Arthroskopie · Periphere Analgesie · Schmerzscore

Periperal analgesic effect of intra-articularly applied clonidine

Abstract

Background and aim. Clonidine applied intra-articularly into the knee joint has a peripheral analgesic effect. We examined intra-articularly injected clonidine to determine whether resorption with a measurable systemic concentration could be detected.

Methods. A randomised, placebo-controlled double-blind study was carried out on patients undergoing knee arthroscopies. The 69 patients were randomised into three groups: group 1 received 150 µg clonidine intra-articularly, group two 150 µg clonidine intravenously and group three a placebo. Postoperative pain therapy was carried out with i.v. morphine hydrochloride. Pain scores and side-effects were documented for 24 h.

Results. There were no significant differences between the three groups in demographics, duration of operation, duration of anaesthesia, diagnoses or type of operation. The pain score at rest was significantly lower in group 1. In the first 20 min, the systemic concentration of clonidine was significantly higher in the intravenous group than in the intra-articular group.

Conclusion. Intra-articular clonidine has a postoperative analgesic effect after knee arthroscopies due to a peripheral action.

Keywords

Clonidine · Intraarticular pain therapy · Arthroscopy · Peripheral analgesia · Pain score

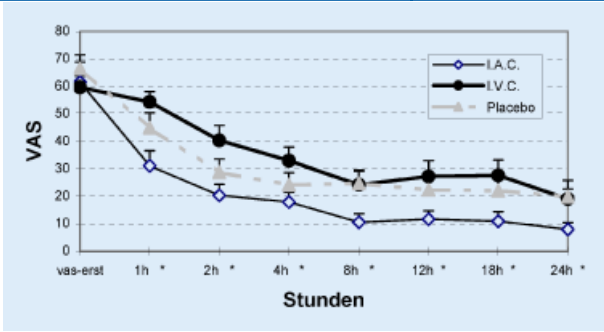


Abb. 1 ◀ Schmerzscore anhand der visuellen Analogskala, 0: kein Schmerz, 100: stärkster vorstellbarer Schmerz; signifikante Schmerzscoreverbesserung in der Gruppe Clonidin intraartikulär verglichen mit Clonidin i.v. und Placebo. (Parameter angegeben als MW±SD; $p < 0,05$)

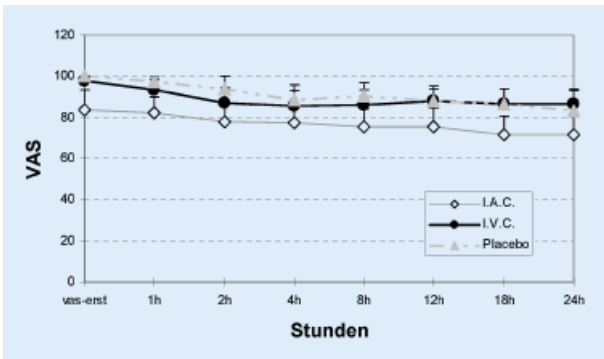


Abb. 2 ◀ Schmerzscore anhand der visuellen Analogskala, 0: kein Schmerz, 100: stärkster vorstellbarer Schmerz; deutlich niedrigerer Schmerzscore in der Gruppe Clonidin intraartikulär verglichen zu Clonidin i.v. und Placebo. (Parameter angegeben als MW±SD)

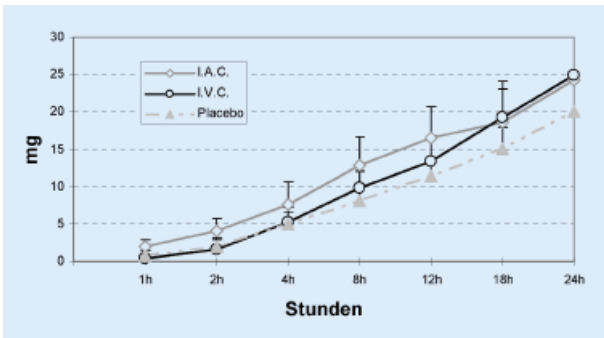


Abb. 3 ◀ Schmerzmittelverbrauch an Morphin-Hydrochlorid, kumuliert dargestellt. Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. (Parameter angegeben als MW±SD)

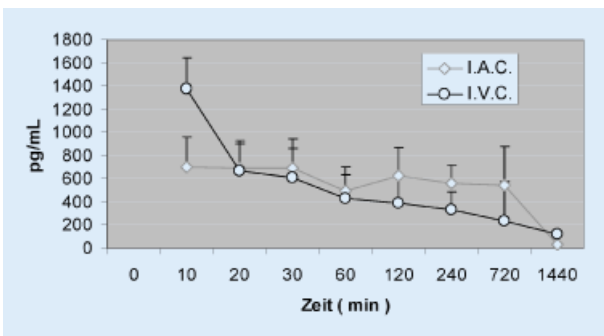


Abb. 4 ◀ Plasma-Clonidinkonzentration. Signifikanter Unterschied in der Gruppe Clonidin intraartikulär und Clonidin i.v. innerhalb der ersten 20 min. (Parameter angegeben als MW±SD; $p < 0,05$)

von Clonidin bestätigt haben, wurden bis dato keine systemischen Spiegelbestimmungen von Clonidin durchgeführt. Der periphere klinische Effekt wurde anhand von klinischen Parametern nachgewiesen (Schmerzscore, postoperativer Schmerzmittelverbrauch), es gab jedoch keine Hinweise über die aktuellen Plasmakon-

zentrationen von intraartikulär oder systemisch verabreichtem Clonidin.

In der vorliegenden Studie wurden erstmals die Clonidin-Plasmakonzentrationen bestimmt [14]. Während der ersten 60 min liegt in den Plasmakonzentrationen, intraartikulär und i.v. verabreicht, ein signifikanter Unterschied in der Fläche unter der Kurve vor. Bei der i.v.-Verabrei-

chung resultiert ein signifikant schnellerer Plasmaanstieg als bei intraartikulärer Gabe. Obwohl die Plasmakonzentration von i.v. verabreichtem Clonidin zuerst signifikant höher ist und anschließend, während der nächsten Stunden, gleiche Konzentrationen wie bei intraartikulärer Applikation vorliegen, resultiert daraus eine klinisch feststellbare Wirkung.

Die Plasmakonzentration durch intraartikulär verabreichtes Clonidin zeigt bis auf die ersten 20 min die gleichen Spiegel wie Clonidin i.v. appliziert. Trotzdem konnte mit intraartikulär verabreichtem Clonidin ein Effekt nachgewiesen werden, da der gemessene Schmerzscore signifikant niedriger ist als in der i.v.-Gruppe. Obwohl Clonidin, unterschiedlich appliziert, nur anfangs andere Plasmakonzentrationen zeigte und anschließend vergleichbare Werte vorlagen, konnte mit i.v. verabreichtem Clonidin keine Schmerzreduktion festgestellt werden. Daraus lässt sich der Schluss ziehen, dass die Wirkung von intraartikulärem Clonidin am ehesten eine periphere Wirkung ist.

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von peripher appliziertem Clonidin ist im Detail nicht bekannt, jedoch ist eine Freisetzung von Opioidpeptiden aus Entzündungszellen im Gelenk durchaus vorstellbar. Eine solche Freisetzung endogener Opioidpeptide wurde im Tierversuch postuliert [9] und kann auch klinisch messbare Schmerzhemmung hervorrufen [13]. Clonidin kann selektiv neben den vorher postulierten Wirkmechanismen noch die Weiterleitung von nozizeptiven Erregungen der C- und A- δ -Fasern hemmen [1].

Fazit für die Praxis

Wir konnten mit Clonidin in der Dosierung von 150 μ g intraartikulär eine signifikante Schmerzlinderung ohne relevante klinische Nebenwirkungen erzielen, obwohl der Wirkmechanismus von Clonidin peripher verabreicht, nicht genau bekannt ist.

Korrespondierender Autor



Univ.-Doz. Dr. R. Likar
 Klin. Abteilung für Anästhesiologie des LKH Klagenfurt
 St. Veiter Straße 47,
 9020 Klagenfurt
 r.likar@aon.at

Danksagung. Mit tiefer Betroffenheit mussten wir realisieren, dass unsere hoch geschätzte Kollegin und Mitautorin, Frau Universitätsassistentin Dipl.-Ing. Dr. techn. Marion Gfrerer im 37. Lebensjahr unerwartet verstorben ist. In steter Erinnerung und als Dank für ihre besonderen Leistungen widmen wir ihr diese Arbeit! Terra sit tibi levis!
 Besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. C. Stein (Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin) für seine wertvollen Anregungen.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

Literatur

1. Butterworth JF, Strichartz GR (1993) The α_2 -adrenergic agonists clonidine and guanfacine produce tonic and phasic block of conduction in rat sciatic nerve fibers. *Anesth Analg* 76: 295–301
2. Coderre TJ, Basbaum AI, Helms C, Levine JD (1991) High dose epinephrine acts at alpha 2-adrenoreceptors to suppress experimental arthritis. *Brain Res* 544: 325–328
3. Gentili M, Juhel A, Bonnet F (1996) Peripheral analgesic effect of intra-articular clonidine. *Pain* 64: 593–596
4. Gentili M, Enel D, Szymiskiewicz O, Mansour F, Bonnet F (2001) Postoperative analgesia by intraarticular clonidine and neostigmine in patients undergoing knee arthroscopy. *Reg Anesth Pain Med* 26(4): 342–347
5. Joshi W, Reuben SS, Kilaru PR, Sklar J, Maciolek H (2000) Postoperative analgesia for outpatient arthroscopic knee surgery with intraarticular clonidine and/or morphine. *Anesth Analg* 90: 1102–1106
6. Kiowski W, Hulthen VI, Ritz R, Buhler FR (1985) Prejunctional α_2 -adrenoreceptors and norepinephrine release in the forearm of normal humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 7: 144–148
7. Likar R, Kapral S, Steinkellner H, Stein C, Schaefer M (1999) Dose-dependency of intra-articular morphine analgesia. *Br J Anaesth* 83: 241–244
8. Likar R, Mousa SA, Philippitsch G, Steinkellner H, Koppert W, Stein C, Schaefer M (2004) Increased numbers of opioid expressing inflammatory cells do not affect intraarticular morphine analgesia. *Br J Anaesth* 93: 375–380
9. Nakamura M, Ferreira SH (1988) Peripheral analgesic action of clonidine: mediation by release of endogenous enkephalin-like substances. *Eur J Pharmacol* 146: 223–228
10. Reubens SS, Steinberg RB, Madablushi L, Rosenthal E (1998) Intravenous regional clonidine in the management of sympathetically mediated pain. *Anesthesiology* 89: 527–530

11. Reubens SS, Connelly NR (1999) Postoperative analgesia for outpatient arthroscopic knee surgery with intraarticular clonidine. *Anesth Analg* 88: 729–733
12. Stein C, Comisel K, Haimerl E, Yassouridis A, Lehrberger K, Herz A, Peter K (1991) Analgesic effect of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery. *N Engl J Med* 325: 1123–1126
13. Stein C, Hassan AHS, Lehrberger K, Giefing J, Yassouridis A (1993) Local analgesic effect of endogenous opioid peptides. *Lancet* 342: 321–324
14. Wenzl T, Lankmayr E.P, Wintersteiger R, Sadjak A, Likar R, Zakel D (2002) Determination and quantification of clonidine in human blood serum. *J Biochem Biophys Methods* 53 131–139
15. Yeomans DC, Clark FM, Paice JA, Proudfit HK (1992) Antinociception induced by electrical stimulation of spinally projecting noradrenergic neurons in the A₇ catecholamine cell group of the rat. *Brain* 48: 449–461

20 Jahre WHO-Stufenschema gegen Tumorschmerz

Vor 20 Jahren hat die Weltgesundheitsorganisation WHO ein Stufenschema zur Therapie von Tumorschmerzen vorgestellt. Das Schema hat zu einer völlig neuen Betrachtung der Therapie chronischer Schmerzen beigetragen und große Fortschritte in der Schmerztherapie insgesamt ermöglicht.

Das Konzept des WHO-Stufenschemas kann in fünf Kernsätzen zusammengefasst werden:

- Schmerzmittel sind oral (bzw. nicht-invasiv),
- nach einem festen Zeitschema,
- nach einer festen Stufenleiter
- und in individueller Dosierung einzunehmen.
- Dabei sind Besonderheiten des Patienten zu beachten.

Das Stufenschema ist bewusst einfach gestaltet, sodass es in allen Ländern der Welt unabhängig vom Grad der Industrialisierung anzuwenden ist. Es umfasst auf drei Stufen drei verschiedene Medikamentengruppen: Nicht-Opioid-Analgetika vom Typ des Aspirin oder Paracetamol auf der ersten Stufe, auf der zweiten Stufe schwache Opioidanalgetika vom Typ des Codein und auf der dritten Stufe stark wirksame Opioidanalgetika vom Typ des Morphin. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass zwischen 75 und 100 Prozent der Tumorpatienten mit einem solchen Stufenschema ausreichend behandelt werden können.

Doch trotz der Effizienz des Stufenschemas und der weltweiten Verfügbarkeit der entsprechenden Medikamente ist selbst in industrialisierten Ländern immer noch ein hoher Prozentsatz an schlecht behandelten Tumorpatienten zu beklagen. In Deutschland werden nur ein Drittel der Tumorschmerzpatienten ausreichend gegen Schmerzen behandelt - zwei Drittel leiden unnötig. Es bleibt zu hoffen, dass es keiner weiteren 20 Jahre bedarf, um allen Patienten eine ausreichende Schmerzlinderung in ihren letzten Lebensmonaten und Wochen zu garantieren.

Quelle:
Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes e.V. (DGSS), www.dgss.org