



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Über Opiatrezeptoren an Knorpel- und Synovialgewebe:  
Literaturübersicht zur analgetischen Wirkung intraartikulär  
applizierter Opiate und erste Untersuchungen mit der  
Radiorezeptormethode**

Autor: Susanne Kuhn  
Einrichtung: Institut für Klinische Pharmakologie  
Doktorvater: Prof. Dr. W. E. Müller

Ziel meiner Untersuchungen war es, der Frage nachzugehen, ob anhand eines Vergleichs der bisher veröffentlichten klinischen Studien, die intraartikuläre Opiatgabe als ein klinisch wirksames Verfahren anzusehen ist oder ob die differierenden Ergebnisse aufgrund methodischer Mängel oder anderer Ursachen erklärbar sind. Darüberhinaus sollte in vorläufigen Experimenten versucht werden, mittels der Radiorezeptormethode spezifische Opiatrezeptoren an humanem Knorpel- und Synovialgewebe nachzuweisen.

Bei der Betrachtung der 40 klinischen Studien, in den meisten Fällen nach Kniearthroskopien, ergibt sich insgesamt doch ein sehr unterschiedliches Bild. Es konnten nur 54 % der Studien eine periphere Opiatrezeptorwirkung zeigen. 37.5% sahen bei ihren Studien keine signifikante Wirkung von intraartikulär applizierten Morphin und 5 % machten diesbezüglich keine Angaben. Wieso kommen die zuvor genannten Studien zu so unterschiedlichen Ergebnissen und sind außerdem so schlecht vergleichbar? Zum einen ist das Patientengut und ihre Diagnosen nicht homogen. Es wurden unterschiedliche Narkoseformen und Operationstechniken gewählt und auch das Studiendesign war nicht einheitlich: Die einen verwendeten eine Saugspüldrainage, manche gaben zur ihrer Studienmedikation einen Adrenalinzusatz und auch die Dosis und appliziertes Volumen variierte von Studie zu Studie. Die Operation erfolgte zum Teil stationär, zum Teil ambulant. Ein weiterer Grund könnte sein, daß unterschiedliche Schmerzmeßmethoden gewählt wurden und daß das Schmerzempfinden doch sehr individuell differiert. Zudem hängen die Beschwerden und damit die Schmerzen der Patienten vom Grad der Entzündung ab, eine weitere Komponente, die man nicht vereinheitlichen kann.

In den experimentellen Untersuchungen ist es gelungen, mit der  $^3\text{H}$ -Naloxonbindung erste Hinweise dafür zu bekommen, daß Opiatrezeptoren sowohl an Synovialgewebe als auch an Knorpelgewebe vorhanden sein können. Die Rezeptordichte betrug im Knorpel und Synovialassay etwa 15 % der Gesamtbindung, was im Vergleich zur Rezeptordichte im Rattenhirn (66 % der Gesamtbindung) sehr niedrig war und nachfolgende Untersuchungen bezüglich der Charakterisierung des Rezeptortyps nicht zuließen. Weiterführende Untersuchungen z.B. mittels Autoradiographie könnten diese Ergebnisse bestätigen. Tierexperimentell gelang es Castano et al. 1991 mittels Autoradiographie  $^{125}\text{I}$ -J-Endorphinbindungsstellen am Femurgelenkknorpel der Ratte nachzuweisen. Wie die an Knorpel und Synovia sitzenden Opiatrezeptoren ihre Information weiterleiten, kann bis zum jetzigen Zeitpunkt nur spekuliert werden. Eine Aktivierung der Rezeptoren unter Entzündungsbedingungen ist sehr wahrscheinlich, auch eine Beteiligung des Immunsystems ist nicht auszuschließen, zumal an den Immunozyten selbst Opiatrezeptoren nachgewiesen wurden.

In jedem Fall zeigt das Ergebnis unserer Studie, daß die Zahl der dort vorhandenen Opiatrezeptoren sehr gering ist und je nach Entzündungsgrad unterschiedlich sein könnte, z.B. durch eingewanderte Immunozyten, was wiederum ein wesentlicher Grund der unterschiedlichen Studienergebnisse sein könnte.

Abschließend läßt sich sagen, daß die Möglichkeit einer postoperativen Analgesie durch lokale Opiatapplikation eine Methode der Schmerzbekämpfung ist, die nur geringe Kosten verursacht, mit wenig Aufwand verbunden ist und mit vernachlässigbaren systemischen Nebenwirkungen einhergeht. Der Effekt der intraartikulären Opiatgabe ist langanhaltend bis zu 24 h und setzt im Durchschnitt nach 2-3 h ein.