

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Retrospektive Untersuchung des Analgesiemanagements im Rahmen der Knie -
Endoprothetik

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Robert Frederik Renner
aus Hof/Saale

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

Tag der Promotion: 30.09.2024

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VI
1. Einleitung.....	1
1.1 Fragestellung.....	2
2. Literaturdiskussion.....	4
2.1 Die Anatomie des Kniegelenks.....	4
2.2. Operationsindikation.....	6
2.2.1 Die Osteonekrose des Kniegelenks (Morbus Ahlbäck).....	6
2.2.2 Die Gonarthrose.....	8
2.3 Operation.....	11
2.4 Perioperative Schmerztherapie.....	12
2.4.1 Allgemeinanästhesie.....	14
2.4.2 Regionale Verfahren.....	15
2.4.3 Lokale Verfahren.....	17
2.4.3 Postoperative Verfahren.....	19
3. Material und Methoden.....	21
3.1 Studiendesign.....	21
3.1.1 Patientenkollektiv.....	22
3.1.2 Gruppeneinteilung.....	23
3.2 Angewendete Scores.....	24
3.2.1 Numerische Ratingskala.....	24
3.2.2 Neutral – Null – Methode.....	24
3.3 Postoperative Schmerzen sowie Analgesiebedarf.....	24
3.4 Bewegungsausmaßes des operierten Kniegelenks (ROM).....	25
3.5 Blutverlust.....	25
3.6 Postoperative Komplikationen.....	26
3.7 Statistische Auswertung.....	26
4. Auswertung.....	27
4.1 Deskription des Patientenkollektives.....	27
4.2 Vergleich der NRS – Werte.....	28
4.2.1 Vergleich der NRS – Werte über einen Zeitraum von 7 Tagen.....	28
4.2.2 Vergleich der NRS - Werte an definierten Tageszeitpunkten.....	29
4.3 Vergleich der Opioidgesamtdosis pro Tag.....	31
4.4 Vergleich des Bewegungsausmaßes (ROM).....	32
4.5 Hb - Verlust im Vergleich.....	33

5. Diskussion.....	37
5.1 Allgemeiner Teil.....	37
5.2 NRS - Werte.....	40
5.3 Opioidverbrauch.....	44
5.4 Bewegungsausmaß.....	46
5.5 Perioperativer Blutverlust.....	48
6. Zusammenfassung.....	52
7. Literaturverzeichnis.....	53

Abkürzungsverzeichnis

LIA	local infiltration analgesia
ROM	range of motion \triangleq Bewegungsausmaß
OATS	Osteochondrale autologe Transplantation
ACT	Autologe Chondrozytentransplantation
BMI	Body mass index
CR	cruciate retaining \triangleq Erhalt des hinteren Kreuzbandes
PONV	postoperative nausea and vomiting
NSAID	non – steroidal anti – inflammatory drug
PCA	patient-controlled analgesia
WHO	world health organization
ASA (Klassifikation)	American Society of Anesthesiologists (Classification)
NOAK	Neue orale Antikoagulanzen
ASS	Acetylsalicylsäure
NRS	Numerische Rating – Skala
Hb	Hämoglobin
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
ANOVA	analysis of variance
vs.	versus

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kniegelenk mit knöchernen Strukturen und Bandapparat	4
Abbildung 2: Änderung der Bewegungsachse bei Extension und Flexion im Kniegelenk	5
Abbildung 3: Stadien des Morbus Ahlbäck	7
Abbildung 4: Darstellung einer Knochennekrose im Röntgen und MRT	8
Abbildung 5: Stadieneinteilung der Gonarthrose	9
Abbildung 6: Darstellung des Arthrosegrades	10
Abbildung 7: Epidemiologische Daten des Auswertungskollektivs	27
Abbildung 8: Verlauf der NRS - Mittelwerte über einen Messzeitraum von sieben Tagen	28
Abbildung 9: Verlauf der NRS - Mittelwerte zum Messzeitpunkt 6 Uhr über einen Messzeitraum von sieben Tagen	29
Abbildung 10: Verlauf der NRS - Mittelwerte zum Messzeitpunkt 14 Uhr über einen Messzeitraum von sieben Tagen	30
Abbildung 11: Verlauf der NRS - Mittelwerte zum Messzeitpunkt 22 Uhr über einen Messzeitraum von sieben Tagen	30
Abbildung 12: Verlauf des Opioidgesamtverbrauches in mg pro Tag über einen Messzeitraum von sieben Tagen	31
Abbildung 13: Darstellung des Opioidgesamtverbrauches über sieben Tage in mg	32
Abbildung 14: Verlauf der ROM - Mittelwerte in ° über einen Messzeitraum von sieben Tagen	33
Abbildung 15: Darstellung des mittleren Hb – Wert - Verlaufes in g/dl	34
Abbildung 16: Darstellung des Gesamt – Hb - Verlustes in g/dl	35
Abbildung 17: Darstellung des Gesamt - Hb - Verlustes in g/dl in Gruppe A	35
Abbildung 18: Darstellung des Gesamt - Hb - Verlustes in g/dl in Gruppe B	36

1. Einleitung

In einer zunehmend älter werdenden Gesellschaft erhöht sich auch die Anzahl an altersbedingt auftretenden Erkrankungen, wie beispielsweise der Arthrose. Da diese mit Voranschreiten der Erkrankung kontinuierlich die Lebensqualität der Betroffenen verringert, ist es eine der Hauptaufgaben der modernen Orthopädie und Unfallchirurgie, diesen degenerativen Erkrankungen z. B. mittels Gelenkersatz entgegenzuwirken.

Seit den ersten Versuchen im Bereich der Endoprothetik durch Themistocles Gluck im Jahr 1890 hat es auf den Gebieten der Anästhesie, Operationstechnik und Materialien zahlreiche Neuerungen und Verbesserungen gegeben (Wessinghage 1995). Dies resultierte in höheren Erfolgsquoten hinsichtlich erreichter Mobilität, Lebensdauer der Implantate und Schmerzreduktion. Nicht umsonst bezeichnete die Fachzeitschrift „The Lancet“ den Gelenkersatz im Jahr 2007 als Operation des Jahrhunderts (Learmonth et al. 2007).

Der Erfolg und die damit verbundene Erwartungshaltung an die Endoprothetik spiegeln sich auch in immer höheren Fallzahlen wider. So wurden in Deutschland im Jahr 2021 beispielsweise 115.581 primäre Knie - Totalendoprothesen implantiert, womit diese Operation zu den 15 häufigsten Operationen in Deutschland in diesem Jahr überhaupt zählt (Grimberg et al. 2022). Im Vergleich dazu waren es 2016 noch 97.034 Primärimplantationen (Grimberg et al. 2016). Diese Steigerung zeigt den zunehmenden Bedarf an einer qualitativ hochwertigen endoprothetischen Versorgung. Um diese weiterhin gewährleisten und somit den Erwartungen der Patienten gerecht werden zu können, werden neben der Forschung an Material (wie z. B. der Entwicklung von hochvernetztem Polyethylen für die Inlays der Prothesen) oder Operationsmethoden (z. B. minimal – invasive Verfahren oder individuell für den Patienten gefertigte Prothesen) auch hinsichtlich der postoperativen Maßnahmen wie z. B. der Physiotherapie oder auch der Schmerztherapie vielfältige Untersuchungen durchgeführt, um diese zu optimieren.

Jedoch gilt gerade die Knie - Endoprothetik als eine der schmerzhaftesten orthopädischen Eingriffe (Chung et al. 1997). So klagen im Vergleich zur Hüft - Endoprothetik Patienten nach Implantation eines künstlichen Kniegelenks häufiger über erhebliche postoperative Schmerzen (Trousdale et al. 1999).

Hinsichtlich der Analgesie im Rahmen der Knie – Endoprothesenimplantation gibt es jedoch aktuell keinen etablierten Goldstandard (Karlsen et al. 2017). Vielmehr kommt eine Vielzahl

an Methoden zum Einsatz: Zu diesen zählen z. B. regionale Anästhesieverfahren (beispielsweise die Blockade des Nervus femoralis oder des Nervus ischiadicus), spinale Verfahren, die intravenöse Analgetikatherapie sowie die Lokalanästhesie.

Hierbei haben die lokalen Verfahren in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen und wurden mehrfach hinsichtlich ihrer Wirksamkeit mit den zuvor etablierten Methoden verglichen (Vendittoli et al. 2006; Kerr und Kohan 2008; Rodriguez-Merchan 2018) . Allerdings gibt es bezüglich der Anwendung der lokalen Verfahren ebenfalls noch keine Einigkeit. Während einige Forscher eine kontinuierliche Gabe untersuchten, nutzten andere eine einmalige Injektion als Untersuchungsgrundlage (Affas et al. 2011; Rodriguez-Merchan 2018) . Direkte Vergleiche zwischen beiden lokalen Verfahren haben bisher widersprüchliche Ergebnisse erbracht (Ali et al. 2015; Rodriguez-Merchan 2018) .

1.1 Fragestellung

Unter Berücksichtigung aktueller Publikationen und Empfehlungen erfolgten auch im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Trier in den letzten Jahren Anpassungen und Änderungen am perioperativen Analgesiekonzept. So wurde die perioperative Schmerztherapie bis zum Jahr 2017 mittels eines am Ende des operativen Eingriffs eingebrachten Katheters, über welchen für 48 Stunden kontinuierlich Ropivacain intraartikulär verabreicht wurde, durchgeführt. Ab November 2017 wurde die kontinuierliche Gabe durch eine einmalige periartikuläre Infiltration am Ende der Operation ersetzt.

Im Rahmen dieser Studie sollen retrospektiv diese zwei Analgesieverfahren miteinander verglichen werden, um Rückschlüsse auf eine zukünftige optimale perioperative Schmerztherapie zu ermöglichen.

Das Hauptaugenmerk liegt auf den postoperativ angegebenen Schmerzen, der postoperativen oralen Schmerztherapie (Dauer - und „Rescue“ - Medikation) sowie auf dem frühfunktionellen Ergebnis, d. h. dem erreichten Bewegungsausmaß des operierten Kniegelenks innerhalb der ersten sieben Tage nach Primärimplantation einer bicondylären Knie-Totalendoprothese. Sekundär sollen beide Gruppen hinsichtlich des perioperativen Blutverlustes verglichen werden.

Um das Forschungsthema holistisch zu bearbeiten, werden die folgenden Kernfragen beantwortet:

1. Inwiefern unterscheiden sich der postoperative Schmerzmittelgebrauch sowie die Schmerzwahrnehmung bei kontinuierlicher intraartikulärer Applikation über zwei Tage verglichen mit einer einmaligen Applikation („LIA“ und Tranexamsäure) am Ende der Operation?
2. Unterscheidet sich das frühfunktionelle Ergebnis - gemessen am erreichten „Range of Motion“ (ROM) - bei kontinuierlicher intraartikulärer Applikation über zwei Tage verglichen mit einer einmaligen Applikation?
3. Differiert der Blutverlust bei kontinuierlicher intraartikulärer Applikation über zwei Tage verglichen mit einer einmaligen Applikation?

Die zu widerlegenden Hypothesen lauten:

1. Der postoperative Schmerzmittelverbrauch ist identisch.
2. Postoperativ zeigt sich eine gleiche Schmerzintensität.
3. Es besteht kein Unterschied hinsichtlich des frühfunktionellen Ergebnisses.
4. Bezüglich des perioperativen Blutverlustes gibt es keinen Unterschied.

2. Literaturdiskussion

2.1 Die Anatomie des Kniegelenks

Wie bei jedem operativen Eingriff gilt es auch bei der Implantation einer Knie – Totalendoprothese der spezifischen Anatomie Rechnung zu tragen: So artikulieren im Kniegelenk (Articulatio genus) drei Knochen miteinander: Das distale Femur, die Patella sowie die proximale Tibia. Diese bilden zwei Teilgelenke, welche von einer gemeinsamen Gelenkkapsel umschlossen werden:

- Im Femorotibialgelenk (Art. femorotibialis) artikulieren Condylus medialis und lateralis des Femur mit den entsprechenden Condylen der Tibia.
- Im Femoropatellargelenk (Art. femoropatellaris) artikuliert die Facies patellaris femoris mit der Facies articularis der Patella.

Stabilisiert wird das Kniegelenk aufgrund der geringen Knochenführung v. a. durch den das Gelenk umgebenden Bandapparat (siehe Abbildung 1). Ventral sind dies das Ligamentum patellae und das Retinaculum patellae, seitlich die Ligamenta collateralia („Innen- und Außenband“) sowie der Tractus iliotibialis und dorsal die Kreuzbänder (Ligg. Cruciatum anterius und posterius) sowie die Ligg. Popliteum arcuatum und obliquum.

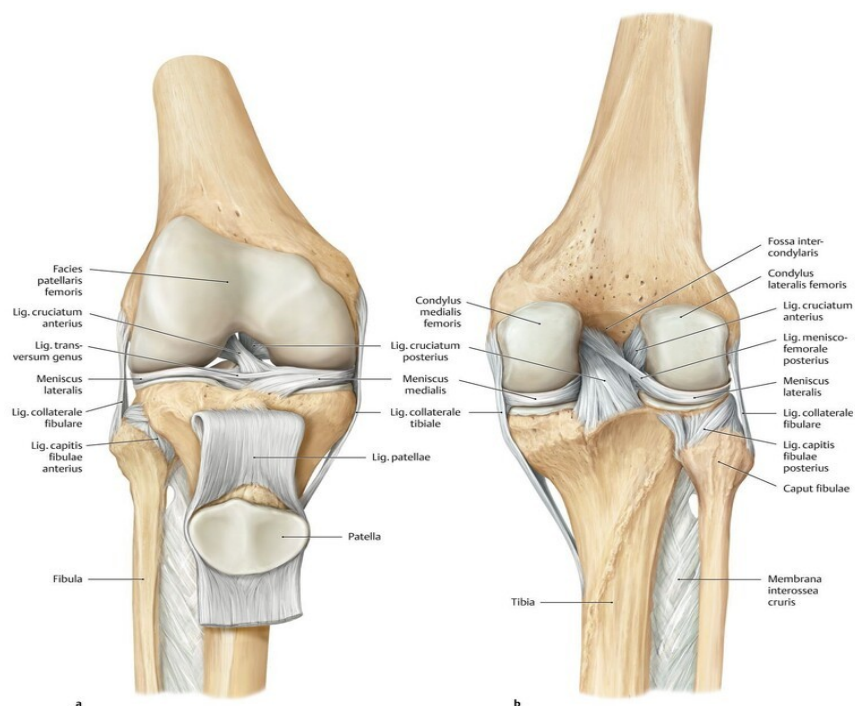


Abbildung 1: Kniegelenk mit knöchernen Strukturen und Bandapparat, (Schünke et al. 2007)

Die Art. femorotibialis stellt hierbei eine Verbindung zwischen einem Scharniergelenk und einem Drehgelenk dar. Die Bewegungsachse liegt transversal und bewegt sich entlang einer sog. Evolute bogenförmig nach dorsal cranial (siehe Abbildung 2). Dies ermöglicht eine Kombination aus Roll- und Gleitbewegungen mit einem physiologischen Bewegungsausmaß von 5 - 10° Extension sowie 120 - 150° Flexion. Das erreichbare Bewegungsausmaß, v. a. der Flexion, ist hierbei von einer Vielzahl von patientenspezifischen Faktoren abhängig, z. B. Weichteilhemmung oder aktiver Insuffizienz (z. B. bei ungenügender Verkürzbarkeit der ischiocruralen Muskulatur) (Schünke et al. 2007) .

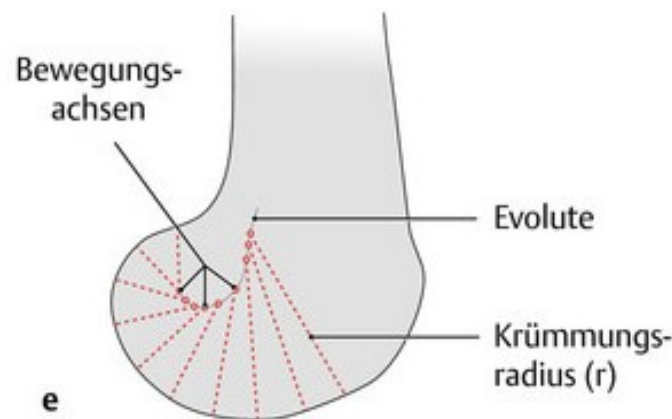


Abbildung 2: Änderung der Bewegungsachse bei Extension und Flexion im Kniegelenk (Schünke et al. 2007)

Bei gebeugtem Kniegelenk sind zudem Rotationsbewegungen von Unterschenkel gegenüber Oberschenkel mit einem Ausmaß von ca. 10° Innen- und 30 - 40° Außenrotation möglich. In Extensionsstellung wird diese Rotation durch die Anspannung der Kollateralbänder verhindert.

Die Extension im Kniegelenk wird durch den Musculus Quadriceps durchgeführt, die Flexion erfolgt durch die Musculi Sartorius, Biceps femoris, Gastrocnemius, Gracilis,

Semitendinosus, Semimembranosus und Popliteus. Die vier Letzteren können zudem eine Innenrotationsbewegung bewirken, der Musculus Biceps femoris eine Außenrotation.

Die Patella erfüllt die Funktion eines Hypomochlions für die Sehne des Musculus Quadriceps. Sie gleitet in Extension bzw. Flexion in einer Rinne des Femur nach cranial und caudal. Der Eintritt in diese Rinne erfolgt ab ca. 30° Flexion.

Um die Inkongruenz zwischen Femur und Tibia auszugleichen, liegen zwischen den Condylen die Menisci medialis und lateralis, wobei Ersterer mit dem medialen Collateralband verwachsen ist (Schünke et al. 2007) .

2.2. Operationsindikation

Da das Kniegelenk ein sehr komplexes Gelenk ist und jeder Eingriff hieran somit wohlüberlegt sein muss, ist die Indikationsstellung ein entscheidender Schritt, bei welchem einerseits die Erkrankung und andererseits auch das Beschwerdebild des Patienten berücksichtigt werden muss. Neben komplexen Frakturen oder entzündlichen Erkrankungen wie z. B. der rheumatoiden Arthritis sind hierbei vor allem degenerative Veränderungen wie die Gonarthrose oder der Morbus Ahlbäck Hauptgrund für die Implantation eines künstlichen Gelenks.

2.2.1 Die Osteonekrose des Kniegelenks (Morbus Ahlbäck)

Der sog. M. Ahlbäck ist eine aseptische Nekrose des Knochens der medialen Femurcondyle, seltener auch der medialen Tibiacondyle oder des lateralen Femurcondylus (Harrasser et al. 2021) im Erwachsenenalter. Ätiologisch wird wie bei den meisten aseptischen Knochennekrosen eine Vielzahl an Faktoren diskutiert: So kommen vaskuläre, traumatische (ca. 10% (Harrasser et al. 2021)) oder konstitutionelle Ursachen wie z. B. eine Corticoiddauertherapie, Hyperlipidämie, die Caisson – Krankheit, Nikotin – oder Alkoholabusus sowie eine vorangegangene Strahlentherapie in Betracht. Das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr mit einer Häufung beim weiblichen Geschlecht. Im Gegensatz zur Osteonekrose im Kindes – und Jugendalter (Osteochondrosis dissecans), wird beim M. Ahlbäck das nekrotische Knorpel – Knochen - Fragment nicht als Gelenkmaus in die Gelenkhöhle abgestoßen; vielmehr erfolgt eine

Sinterung in den Knochen mit häufig daraus resultierender Varus – Fehlstellung im Kniegelenk. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung meist mit akut einsetzenden und stark ausgeprägten Schmerzen, welche sich in der Regel gut lokalisieren lassen.

Der M. Ahlbäck wird anhand von Klinik und Bildgebung in vier Stadien eingeteilt (Harrasser et al. 2021) :

Stadium	Merkmal
I	Beginnende umschriebene Osteochondrolyse
II	Demarkierung des osteochondralen Defekts
III	Subchondrale Fraktur, Knorpel – Knochen – Krater mit Faserknorpel bedeckt
IV	Sekundäre Arthrose, ggf. Achsabweichungen

Abbildung 3: Stadien des Morbus Ahlbäck (Harrasser et al. 2021)

Die Therapie sowie die Prognose sind vom jeweiligen Stadium abhängig; der Krankheitsverlauf kann stark variieren: So gibt es Fälle mit vollständigem Rückgang unter konservativer Behandlung, aber auch Patienten mit raschem Voranschreiten und schneller Destruktion des Kniegelenks. In frühen Stadien kann der Versuch eines konservativen Vorgehens z. B. durch Schuhranderrhöhungen oder Orthesen und Gehstützen zur Entlastung des betroffenen Gelenkabschnittes – begleitet von physikalischer und antiphlogistischer Schmerztherapie – unternommen werden. Im fortgeschrittenen Stadium richtet sich die Wahl des operativen Vorgehens u. a. nach bereits vorhandenen degenerativen Veränderungen im befallenen Kniegelenk und nach dem Allgemeinzustand und Anspruch des Patienten: Bei biologisch „jungen“ Patienten ist der Versuch der Gelenkerhaltung mit beispielsweise valgisierenden, kniegelenksnahen Umstellungsosteotomien sowie Knorpelchirurgie wie z. B. Pridie – Bohrungen, osteochondralen autologen Transplantationen (OATS) oder autologen Knorpeltransplantationen (ACT) indiziert. Beim biologisch „älteren“ Patienten oder fortgeschrittener Erkrankung ist dagegen ein endoprothetischer Gelenkersatz notwendig.



Abbildung 4: Darstellung einer Knochennekrose im Röntgen und MRT (Beckmann)

2.2.2 Die Gonarthrose

Die Gonarthrose ist eine degenerative Erkrankung des Kniegelenkes mit progressiver Zerstörung des Gelenkknorpels sowie Beteiligung aller periartikulären Strukturen wie Bändern, Knochen, Gelenkkapsel sowie umgebender Muskulatur. Diese geht in der Regel zunächst mit unspezifischen Beschwerden wie Anlauf - oder Belastungsschmerzen einher, im weiteren Verlauf entwickeln sich allerdings häufig auch Bewegungseinschränkungen, Schwellneigung, Nacht - und Ruheschmerzen, Instabilitätsgefühl, Beinachsendiformitäten und durch Schonung bedingte Muskelatrophien. Hierbei verläuft sie häufig schubweise mit entzündlichen und nicht entzündlichen Phasen (Stöve et al. 2017) .

Ätiologisch kann sie in primäre und sekundäre Gonarthrosen unterteilt werden: Die Primärarthrose ist idiopathischer Genese, allerdings gelten das weibliche Geschlecht, ein höheres Alter sowie Übergewicht ($BMI > 25$) als Prädispositionsfaktoren. Die Sekundärarthrose tritt bei posttraumatischen oder anlagebedingten Form- und Funktionsstörungen, entzündlichen Gelenkerkrankungen wie z. B. Rheumatoider Arthritis, Stoffwechsel - und metabolischen Erkrankungen wie Hypercholesterinämie, Hyperurikämie, Hämochromatose oder Diabetes mellitus sowie bei Achsfehlstellungen wie Genu valgum, varum oder recurvatum auf.

Die Gesamtprävalenz liegt in Deutschland bei 23,8 % (Stöve et al. 2017) und steigt mit zunehmendem Alter (Rabenberg 2013) an. So zeigen in der Gruppe der 50 - bis 54 - Jährigen bereits 15 - 16 % radiologische Zeichen einer Gonarthrose, ca. 24 % der über 60 - Jährigen sowohl klinische als auch radiologische Zeichen (Michael et al. 2010) und bei den über 70 -Jährigen sind in 34 - 40 % (Stöve et al. 2017) ebenfalls mindestens radiologische Zeichen nachweisbar. Allerdings bedeuten radiologisch sichtbare Veränderungen nicht zwangsläufig auch eine damit einhergehende klinische Symptomatik. So liegt die Prävalenz passender Beschwerden bei radiologisch gesicherter Arthrose nur bei 10 - 15 % (Hannan et al. 2000) .

Die Diagnosestellung erfolgt klinisch und anhand radiologischer Kriterien wie z. B. nach Kellgren & Lawrence und Ahlbäck:

Arthrosegrad	Kellgren / Lawrence	Ahlbäck
1	Geringe subchondrale Sklerosierung. Keine Osteophyten. Keine Gelenkspaltverschmälerung.	Gelenkspaltverschmälerung
2	Geringe Gelenkspaltverschmälerung. Beginnende Osteophytenbildung. Angedeutete Unregelmäßigkeit der Gelenkfläche.	Aufhebung des Gelenkspalts
3	Ausgeprägte Osteophytenbildung. Gelenkspaltverschmälerung. Deutliche Unregelmäßigkeit der Gelenkfläche.	Geringe Knochenarrosion
4	Ausgeprägte Gelenkspaltverschmälerung bis zur vollständigen Destruktion. Deformierung/Nekrose der Gelenkpartner	Mäßige Knochenarrosion
5		Massive Knochenarrosion, oft mit Subluxation und sekundärer lateraler Arthrose

Abbildung 5: Stadieneinteilung der Gonarthrose (Stöve et al. 2017)

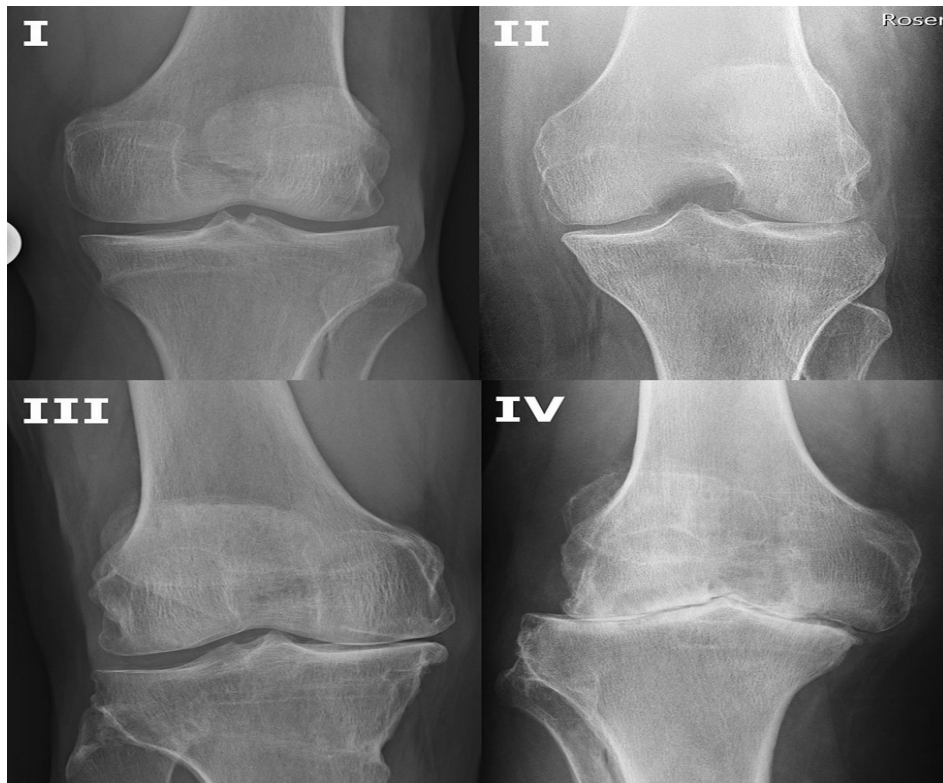


Abbildung 6: Darstellung des Arthrosegrades nach Kellgren / Lawrence (Bitsch)

Da die Gonarthrose eine auch trotz optimaler konservativer Therapie voranschreitende Erkrankung ist, ist die Wahl des richtigen Zeitpunktes des operativen Eingriffs von entscheidender Bedeutung. So haben Studien gezeigt, dass ab einem gewissen Erkrankungsgrad die operative Therapie mit anschließender Rehabilitation einer rein konservativen Behandlung hinsichtlich der Schmerzen, Funktionalität und Teilhabe am Alltag überlegen ist (Skou et al. 2015). Allerdings stehen dieser postulierten Überlegenheit auch deutlich höhere Risiken gegenüber. Neben den allgemeinen Risiken eines chirurgischen Eingriffes (z. B. Thrombose / Embolie, Nerven - oder Gefäßverletzung) zählen hierzu auch Folgeoperationen – in Deutschland im Jahr 2021 13.961 pro Jahr –, z. B. aufgrund von Implantatlockerungen oder -verschleiß (23,5 % bzw. 5,5 %), periprothetischen Infektionen (15 %), ligamentärer Instabilität (8,5 %) oder periprothetischen Frakturen (4,2 %) (Grimberg et al. 2022).

Um Behandler und Patient die Entscheidung zwischen konservativem oder operativen Vorgehen zu vereinfachen, wurden im Rahmen einer Leitlinie von der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie 2017 mehrere Haupt - und Nebenkriterien für den Kniegelenksersatz aufgestellt:

Hauptkriterien stellen kontinuierliche oder häufig rezidivierende Knieschmerzen über einen Zeitraum von mindestens drei bis sechs Monaten, ein mittels Röntgen nachgewiesener Strukturschaden des Gelenkes (z. B. Arthrose oder Osteonekrose), ein Versagen konservativer Therapieoptionen nach einer Durchführung über mindestens drei bis sechs Monate und eine Einschränkung der Lebensqualität sowie starker Leidensdruck dar. Nebenkriterien beinhalten Einschränkungen der Gehstrecke sowie bei langem Stehen oder beim Treppensteigen, Fehlstellung der Beinachse, Instabilität des Kniegelenks, verminderte Beweglichkeit und Einschränkung der Beinkraft sowie ggf. daraus resultierende Schwierigkeiten im Alltag. Hauptkriterien sind für die Indikationsstellung im Normalfall zwingend notwendig, während Nebenkriterien nicht zwingend erfüllt sein müssen, aber die Empfehlung zur Operation verstärken.

Die Indikation für den endoprothetischen Gelenkersatz im Rahmen dieser Arbeit war in den meisten Fällen eine fortgeschrittene Gonarthrose in mehreren Gelenkkompartimenten, in Ausnahmefällen auch eine aseptische Knochennekrose im Bereich des medialen Gelenks (insgesamt vier). Die Operations - Indikation wurde von insgesamt fünf Fachärzten gestellt, welche im Verlauf auch die operativen Eingriffe durchführten.

2.3 Operation

Wie für die perioperative Schmerztherapie gibt es auch für den operativen Eingriff selbst kein allgemeingültiges Standardverfahren, sondern eine Vielzahl an sog. Zugangswegen. Hierbei liegt das Hauptaugenmerk auf einer möglichst guten Übersicht über das Operationsgebiet bei größtmöglicher Schonung der umgebenden Strukturen zum Erreichen einer frühen Mobilisierung sowie Vermeidung von Komplikation (v. a. am Streckapparat) (Scheibel et al 2002) .

Häufig verwendete Techniken sind z. B. der mediale parapatellare Zugang nach Langenbeck sowie der mediane Zugang nach Insall. Diese wurden ab den 80er und 90er Jahren um weniger invasive (z. B. der Subvastus - , Midvastus – oder Trivektorzugang) Verfahren ergänzt; zudem gibt es auch im Rahmen der Endoprothetik einen Trend zum minimalinvasiven Vorgehen, welche eine Weiterentwicklung der physiologischeren Zugänge darstellen (z. B. Mini – Midvastus, Mini – Subvastus – oder Quadsparring – Zugang) (Scheibel et al 2002; Cook et al. 2006) .

Die Primärimplantation der Knie – Endoprothesen im Rahmen dieser Studie erfolgte durch fünf erfahrene Operateure über einen medialen parapatellaren Zugang. Bei allen ausgewählten

Patienten bestand aufgrund einer fortgeschrittenen Gonarthrose oder eines Morbus Ahlbäck die Indikation zur Implantation einer bicondylären Knie - Totalendoprothese ohne Ersatz der Patellarückfläche. Hierbei wurden die miteinander artikulierenden Oberflächen von Femur und Tibia vollständig durch eine Prothese ersetzt, wobei ein zwischengeschaltetes Polyethylen - Inlay die Funktion der Menisken sowie der korrespondierenden Knorpeloberflächen übernimmt. Als Implantate wurden Modelle der Firma Smith & Nephew vom Typ Genesis II mit einem cruciate retaining (CR) – Inlay ohne Kopplungsgrad verwendet. Dieser Prothesentyp erfordert die Entfernung des vorderen Kreuzbandes, erhält allerdings die Seitenbänder und das hintere Kreuzband.

Die Endoprothesen wurden mithilfe von PALACOS® Knochenzement der Firma Haereus Medical femoral sowie tibial verankert. Für die Dauer des Zementiervorgangs der Prothesenkomponenten wurde zur Herstellung einer Blutleere eine präoperativ um den Oberschenkel angewickelte Blutdruckmanschette auf einen Druck von 250mmHg aufgepumpt. Nach Aushärten des Knochenzementes nach ca. zehn bis zwölf Minuten wurde die Manschette wieder geöffnet.

Die Operateure folgten während des Einbaus der Endoprothesen dem vom Hersteller herausgegebenen Implantationsmanual.

Perioperativ wurde eine intravenöse antibiotische Prophylaxe mit 2g Cephazolin durchgeführt.

2.4 Perioperative Schmerztherapie

Laut der International Association for the Study of Pain ist Schmerz ein „unangenehmes Sinnes - und Gefühlserlebnis, das mit einer tatsächlichen oder drohenden Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird“. Kommt es nun z. B. im Rahmen eines operativen Eingriffes zu einer Verletzung des Gewebes, werden polymodale Noxen ausgeschüttet, welche afferente Nozizeptoren reizen. Anschließend kommt es zu einer Weiterleitung des Reizes über das Rückenmark bis zum Gehirn – sowohl subkortikal als auch kortikal – bis an den Ort der Schmerzwahrnehmung (Meßlinger 2002) . Auf diesem Weg gibt es eine Vielzahl an Möglichkeiten zum Eingriff in die Schmerzverarbeitung des Körpers.

Obwohl die stetig steigende Zahl an implantierten Endoprothesen eine hohe Zufriedenheit der Patienten suggeriert (Choi und Ra 2016) , ist die Beherrschung des peri – und postoperative Schmerz weiterhin ein Aufgabenfeld, auf dem Verbesserungen möglich sind. So klagen bis zu

44 % der Patienten über anhaltende Schmerzen nach Implantation einer Knieprothese, 15% geben diese sogar als sehr stark an (Wylde et al. 2011) . Zwar sind die Ursachen dieser Schmerzen vielfältig (Brander et al. 2003; Baker et al. 2007; Grosu et al. 2014; Planckaert et al. 2018) , jedoch konnte gezeigt werden, dass der direkte postoperative Schmerz der stärkste Risikofaktor für persistierende Schmerzen nach operativer Versorgung ist (Puolakka et al. 2010) .

Wird dieser nicht entsprechend therapiert, kann dies die optimale Ausnutzung des mit dem Implantat erreichbaren Bewegungsausmaßes verhindern und die Mobilität des Patienten so weiter eingeschränkt werden (Shoji et al. 1990; Ryu et al. 1993) .

Da die Schmerzreduktion durch den operativen Eingriff in den Augen der Patienten außerdem häufig einen höheren Stellenwert als die Funktionsverbesserung einnimmt (Mancuso et al. 1997; Mahomed et al. 2002; Eisler et al. 2002) , kann dies im weiteren Verlauf bei großer Unzufriedenheit zu Folgeoperationen führen, welche die Morbidität des Patienten noch weiter steigern können.

Zudem werden starke postoperative Schmerzen auch mit einem erhöhten Risiko für gravierende Komplikationen wie Myokardischämie, herabgesetzter Lungenfunktion, einem erhöhten Infektionsrisiko oder Delir assoziiert (O'Donnell und Dolan 2018) .

Daher kommt dem perioperativen Analgesiemangement eine große Bedeutung zu. Um die peri – und postoperativen Schmerzen beherrschen zu können, steht seit Jahren eine Bandbreite an Verfahren zur Verfügung, wobei in den letzten Jahren zunehmend multimodale Konzepte, welche die Nachteile einzelner Verfahren verringern sollen, Beachtung fanden (Ong et al. 2010; Elmallah et al. 2018) .

Im Rahmen der Anwendung multimodaler Konzepte wurde unter anderem auch der Effekt präoperativer Analgetikagaben untersucht (Vadivelu et al. 2014) : Hier konnte sowohl bei der präemptiven Applikation von Opioiden (Cheville et al. 2001) , NSAIDs (Comfort et al. 1992) als auch Gabapentin (Ménigaux et al. 2005) eine Verringerung der postoperativen Schmerzen beschrieben werden. Allerdings limitiert das Nebenwirkungsprofil der Substanzklassen den Anwendungsspielraum: So wurden im Rahmen von vorrangig Opioid – anhängigen Anästhesieverfahren teils schwerwiegende Nebenwirkungen wie z. B. Übelkeit und Erbrechen, anhaltende Sedierung, Harnverhalt oder gar Atemdepression beschrieben (White 2002) . NSAIDs wiederum erhöhen das Risiko für Nierenversagen, kardiovaskuläre Ereignisse oder Blutungskomplikationen wie z. B. gastrointestinale Blutungen (Bally et al.

2017) , während Gabapentin Kopfschmerzen, Sedierung oder Sehstörungen verursachen kann.

Bezüglich der intraoperativen Verfahren kommen bis heute sowohl regionale – hierzu zählen die Blockade des Nervus femoralis, des Nervus ischiadicus oder auch die Adduktorkanalblockade - , spinale Verfahren oder eine Allgemeinanästhesie zum Einsatz. Hierbei konnten Studien bezüglich der analgetischen Wirkung keinen signifikanten Unterschied herausfinden (Johnson et al. 2016) , allerdings gibt es Hinweise auf eine verringerte 30 – Tages – Mortalität sowie weniger thrombembolische Ereignisse, Bluttransfusionen, Pneumonien oder Atemdepression im Rahmen regionaler oder spinaler Verfahren (Perlas et al. 2016) .

2.4.1 Allgemeinanästhesie

Die Allgemeinanästhesie, umgangssprachlich auch als „Vollnarkose“ bezeichnet, gilt als eines der Standardverfahren im Rahmen operativer Eingriffe. Sie kann grob nach den verwendeten Wirkstoffen in drei Hauptverfahren eingeteilt werden.

1. Die Inhalationsanästhesie: Bei dieser Form wird die Narkoseeinleitung und - aufrechterhaltung ausschließlich mithilfe von Inhalationsanästhetika, wie z. B. Sevofluran, bestritten. Vorteilhaft sind hier die stabile Hämodynamik und genaue Steuerbarkeit der Narkosetiefe. Nachteilig ist das schnelle Abfluten der Wirkstoffe postoperativ, welches zu einem raschen Abklingen der analgetischen Wirkung führt. Zudem werden postoperativ häufiger „Shivering“ sowie postoperative nausea and vomiting (PONV) beobachtet. Flurane sind außerdem Triggersubstanzen für die Maligne Hyperthermie (Goff et al. 2000) .
2. Totale intravenöse Anästhesie: Hierbei erfolgt die Durchführung der Narkose ausschließlich mittels intravenös verabreichter Substanzen. Vorteile sind hier die gute Steuerbarkeit und Kontrolle über die applizierte Substanzmenge bei der Narkoseeinleitung, ein rasches, meist angenehmes Einschlafen ohne relevante exzitatorische Phänomene und ein geringes PONV - Risiko. Zudem kann diese Art der Narkose bei vermuteter oder bestätigter Maligner Hyperthermie als sog. „triggerfreie Narkose“ angewandt werden. Nachteilig ist die eingeschränkte Steuerbarkeit der Narkosetiefe (Hoetzel 2019) .

3. **Balancierte Anästhesie:** Diese Form kombiniert intravenöse und inhalative Wirkstoffe. Hierdurch können die Vorteile beider Verfahren genutzt werden, während gleichzeitig durch die Kombination mehrerer Substanzen die Nebenwirkungen der Wirkstoffe zumindest reduziert werden können (Hoetzel 2019; Rossaint 2012) .

2.4.2 Regionale Verfahren

Das Prinzip der regionalen Anästhesieverfahren liegt in der gezielten Blockade einzelner Nerven oder Nervenbahnen durch die Injektion von Lokalanästhetikum in umliegendes Gewebe. Hierbei werden vorrangig langwirksame Lokalanästhetika vom Amid – Typ wie z. B. Bupivacain, Mepivacain, Prilocain oder Ropivacain eingesetzt. Diese erreichen ihre Wirkung durch die Bindung an spannungsabhängige Natriumkanäle von Nervenzellen. Hierdurch wird ein Einstrom von Natriumionen blockiert, sodass die Auslösung eines Aktionspotentials und letzten Endes die Erregungsbildung in der Nervenzelle verhindert wird (Leone et al. 2008) .

Eine Einteilung der Regionalanästhesieverfahren kann anhand der Lokalisation – in rückenmarksnahe sowie periphere Leitungsanästhesie – sowie anhand der Applikationsart – in Single – Shot – oder kontinuierliche Techniken mittels Katheter – erfolgen. Im Rahmen der Kniegelenks – Endoprothetik stehen hierbei ebenfalls mehrere Verfahren – teils auch in Kombination miteinander (Hakim 2020) – zur Verfügung:

1. **Spinalanästhesie:** Hierbei erfolgt durch die Injektion eines Lokalanästhetikums in den lumbalen Subarachnoidalraum eine Unterbrechung der Erregungsleitung an den Wurzeln der Spinalnerven, wobei die Ausbreitung von der Dosierung des Lokalanästhetikums abhängig ist. Vorteile sind die vergleichsweise einfache Durchführung, eine zuverlässige Unterdrückung von Motorik und Sensibilität sowie die Möglichkeit zur Einflussnahme durch Lagerungsmanöver sowie Wahl des Anästhetikums (Gerheuser und Crass 2005) . Nachteilig sind die häufig ausgeprägte Vasodilatation durch die Sympathikolyse sowie die eingeschränkte Möglichkeit von Katheterverfahren und damit Verwendung zur postoperativen Schmerztherapie (Liu und McDonald 2001) .
2. **Epiduralanästhesie:** Im Rahmen dieser Technik erfolgt die Applikation des Lokalanästhetikums in den lumbalen oder thorakalen Periduralraum. Hierdurch lässt

sich ebenfalls eine Unterbrechung der Erregungsleitung an den Spinalnervenzwurzeln erreichen, allerdings sind neben der sympathischen auch die motorische sowie sensible Blockade in der Regel geringer als bei der Spinalanästhesie (Gerheuser und Roth 2007) . Da allerdings eine kontinuierliche Applikation deutlich leichter als bei der Spinalanästhesie möglich ist, kann dieses Verfahren sehr gut auch zur postoperativen Schmerztherapie genutzt werden (Larsen 2022) .

3. Nervus – femoralis – Blockade: Durch Injektion von Lokalanästhetikum in die Nähe des Nerven nach seinem Durchtritt durch die Lacuna musculorum lässt sich eine sehr zuverlässige Blockade des gesamten Innervationsgebietes erreichen, teils werden sogar der Nervus cutaneus femoris lateralis sowie der Nervus obturatorius mit erreicht (Steinfeldt et al. 2015) . Hierbei sind sowohl Single – Shot – als auch Katheterverfahren möglich (Reske et al. 2009) .
4. Nervus – ischiadicus – Blockade: Die Blockade dieses peripheren Nerven ist sowohl proximal als auch distal möglich – letztere wird auch als „Knieblock“ bezeichnet, wobei die Ausbreitung von der Punktionshöhe und – technik abhängen. Auch hier sind Single – Shot – als auch Katheterverfahren durchführbar (Shevlin et al. 2020) .

Wie die Allgemeinanästhesie sind jedoch auch die spinalen und regionalen Verfahren nicht ohne Risiken: So hat die Spinalanästhesie eine signifikante Rate an technischem Versagen und bedarf aufgrund möglicher Blutdruckschwankungen oder Herzrhythmusstörungen einer konsequenten Überwachung. Zudem sind neben Harnverhalt, Rückenschmerzen sog. „Postpunktionsskopfschmerzen“ gravierendere, wenn auch sehr seltene Komplikationen wie Infektionen, Blutungen, eine „Totale Spinalanästhesie“ (Pogatzki-Zahn et al. 2007) oder neurologische Schäden beschrieben (Brull et al. 2007) , welche dauerhaft sein können.

Periphere Nervenblockaden wie die des Nervus femoralis bieten eine ähnliche analgetische Potenz wie spinale Verfahren bei gleichzeitiger Vermeidung der dort möglichen schweren Komplikationen (Fowler et al. 2008) . Ein wesentlicher Nachteil der Nervus – femoralis – Blockade ist jedoch die Parese des M. Quadrizeps mit der der damit verbundenen Sturzgefahr sowie der dadurch verzögerten Mobilität (Pietsch und Hofmann 2007) .

Als eine mögliche Alternative wurde daher die Adduktorkanalblockade entwickelt. Sie bietet gleichwertige Schmerzreduktion bei deutlich erhöhter Quadrizepskraft (Abdallah et al. 2016; Jiang et al. 2016) . Allerdings wird mit dieser Technik vorrangig eine Analgesie der medialen Anteile des Kniegelenks erreicht. Sie ist somit vor allem in Kombination mit anderen

Methoden im Rahmen eines multimodalen Konzeptes optimal einsetzbar (Jiang et al. 2016; O'Donnell und Dolan 2018) .

2.4.3 Lokale Verfahren

Zusätzlich zu den bereits etablierten Verfahren kam daher in den letzten Jahren nach der Erstbeschreibung durch Bianconi (Bianconi et al. 2003) zunehmend die Verwendung von Lokalanästhetika im direkten Operationsgebiet auf, da gezeigt wurde, dass ein nicht unbeträchtlicher Teil der postoperativen Schmerzen durch die periartikulären Weichteile bedingt ist (Meier et al. 2021b) .

Diese lokalen Methoden wurden seitdem bereits mehrfach mit den etablierten Prozeduren hinsichtlich der Wirksamkeit verglichen: So konnte ein deutlich verminderter postoperativer Analgetikabedarf bei der Knie - sowie der Hüft - Endoprothetik nach perioperativer periartikulärer Infiltration nachgewiesen werden (Vendittoli et al. 2006; Toftdahl et al. 2007; Andersen et al. 2007b; Kerr und Kohan 2008; Gómez-Cardero und Rodríguez-Merchán 2010; Rodríguez-Merchan 2018) . Auch eine frühere Mobilisation sowie höhere Patientenzufriedenheit resultierten daraus (Andersen et al. 2007a; Thorsell et al. 2010) .

Zudem wurde im Zuge der perioperativen Lokalanästhesie ein geringerer Blutverlust propagiert (Andersen et al. 2008) .

Nicht alle Untersuchungen kamen allerdings zu einer positiven Bewertung dieser neuen lokalen Verfahren: So wurde in mehreren Studien kein Vorteil der Applikation von Lokalanästhetika hinsichtlich der postoperativen Schmerzen im Rahmen der Endoprothetik im Vergleich zu einer Placebo – Gabe nachgewiesen (Ali et al. 2015; Tan et al. 2019; Seangleulur et al. 2016; Tan et al. 2019). Auch im Vergleich mit etablierten Verfahren wie z. B. dem Nervus – femoralis - Katheter war teils kein signifikanter Unterschied bezüglich der Schmerzintensität und dem postoperativen Analgetikaverbrauch zu erkennen (Kutzner et al. 2015; Affas et al. 2011; Kutzner et al. 2015) .

Ebenso konnte der propagierte geringere Blutverlust nicht in allen Studien nachgewiesen werden (Vendittoli et al. 2006) .

Die diskutierte Gefahr der Gewebetoxizität durch Lokalanästhetika mit erhöhtem Auftreten von Wundheilungsstörungen und dadurch vermehrten Vorkommen von periprothetischen

Infektionen konnte bisher nicht bestätigt werden (El-Boghdadly et al. 2018) . Vielmehr wird Lokalanästhetika in geringem Maß eine antimikrobielle Wirkung nachgesagt (Johnson et al. 2008; Razavi und Fazly Bazzaz 2019) . Auch das Risiko von Schäden an neurovaskulären Strukturen der Kniekehle oder dem N. peroneus wurde bei adäquater Injektionstechnik als sehr gering eingeschätzt (O'Donnell und Dolan 2018) .

Aufgrund dieses insgesamt geringeren Risikoprofils, der leichteren Anwendung sowie der geringen Kosten (Affas et al. 2011) haben die lokalen Methoden zunehmend Aufnahme in die Analgesieregimes im Rahmen der Endoprothetik gefunden.

Allerdings herrscht bezüglich der genauen Applikationsart des Lokalanästhetikums noch Uneinigkeit; so wurden mehrere Verfahren beschrieben: Einerseits z. B. mittels intraartikulär einliegendem Katheter mit kontinuierlicher Applikation von Ropivacain (Kehlet und Andersen 2011) , andererseits beispielsweise mittels einmaliger perioperativer lokaler Infiltration des periartikulären Gewebes mit Ropivacain (Rodriguez-Merchan 2018) , gegebenenfalls ergänzt um weitere Einmalgaben in den ersten 24 bis 48 Stunden postoperativ (Kerr und Kohan 2008) . Ropivacain ist ein von Bupivacain abgeleitetes Medikament aus der Gruppe der Lokalanästhetika vom Amid - Typ. Durch seine durchschnittliche Plasmahalbwertszeit von ca. vier Stunden erreicht es eine Wirkdauer von bis zu zwölf Stunden. Hierbei hat die einmalige Gabe gemäß der Halbwertszeit des verwendeten Anästhetikums nur eine begrenzte Dauer, sodass „rebound“ – Effekte verhindert werden müssen (Meier et al. 2021b) . Dies wurde teils durch die Beimengung weiterer Medikamente wie beispielsweise Morphin, Cortison oder Antibiotika (Busch et al. 2006; Parvataneni et al. 2007; Ranawat und Ranawat 2007; Tran und Schwarzkopf 2015) (Ranawat und Ranawat 2007; Parvataneni et al. 2007; Busch et al. 2006; Tran und Schwarzkopf 2015) versucht. Eine andere Möglichkeit ist die kontinuierliche Lokalanästhetikagabe beispielsweise über ein Pumpen – System. Letzteres wird allerdings durch ein möglicherweise höheres Infektionsrisiko limitiert (Ali et al. 2015) .

Außerdem gibt es bezüglich der höheren Effektivität der kontinuierlichen Applikation immer noch Zweifel: Während einige Forschungsgruppen geringere postoperative Schmerzen bei kontinuierlicher Verabreichung feststellten (Meier et al. 2021b; Zhang et al. 2011; Meier et al. 2021b) , konnten andere Untersucher diesen Effekt nicht nachweisen (Williams et al. 2013) , teils sogar mit vermehrt auftretenden Komplikationen wie oberflächlichen oder gar tiefer reichenden Infektionen (Ali et al. 2015) .

2.4.3 Postoperative Verfahren

Die postoperative Schmerztherapie kann kontinuierlich oder diskontinuierlich erfolgen.

Im Falle einer kontinuierlichen Gabe erhalten die Patienten die entsprechende Medikation z. B. über einen Perfusor oder z. B. durch kontinuierliche lokale Infiltration.

Unter diskontinuierlicher Gabe versteht man die Wirkstoffapplikation nach einem festgelegten Schema bzw. bei Bedarf, z. B. bei Schmerzspitzen. Hier besteht die Möglichkeit der sog. Patienten - kontrollierten Analgesie (PCA). Wenn möglich, sollte eine orale Schmerztherapie bevorzugt werden (Schug et al. 2016) . Dabei sollte auf eine Abstimmung der Wirkstoffe hinsichtlich Wirkdauer und - stärke geachtet und nach dem Stufenschema der WHO vorgegangen werden.

Unmittelbar postoperativ wurden die Patienten dieser Arbeit im Aufwachraum anästhesiologisch überwacht und schmerztherapeutisch betreut. Dabei erhielten die Patienten bei Angabe von Schmerzen nach Bedarf intravenös Metamizol und Oxycodon und wurden erst bei einer NRS ≤ 3 bei und kreislaufstabil auf die Normalstation verlegt.

Unabhängig von der intraoperativ gewählten Methode erhielten sämtliche Patienten im Anschluss postoperativ eine orale Schmerztherapie gemäß eines Stufenschemas:

Als postoperative orale Standardanalgesie wurde den Patienten eine Kombinationstherapie von Metamizol (acht Tabletten zu je 500 mg pro Tag) und Diclofenac (zwei Tabletten zu je 75 mg retardiert pro Tag) verabreicht.

Diclofenac ist ein Arzneimittel aus der Klasse der NSAIDs, welches häufig zur Schmerztherapie muskuloskelettaler oder auch rheumatischer Erkrankungen eingesetzt wird. Seine Wirkung erreicht es über eine nicht selektive Hemmung der Cyclooxygenasen I und II. Hierdurch wird die Produktion von entzündungsfördernden Prostaglandinen, welche auch an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind, gehemmt. Huang et al. (2008) konnten einen positiven Effekt hinsichtlich der Schmerzreduktion sowie des Opioidgebrauchs nach Kniegelenkersatz durch die Verwendung von NSAR nachweisen.

Metamizol gehört wie Diclofenac zu den Nicht - Opioidanalgetika der Stufe 1 nach dem WHO - Stufenschema zur Schmerztherapie. Sein Wirkmechanismus ist bis heute noch nicht vollständig geklärt. Es wirkt unter anderem ebenfalls als Cyclooxygenase - Hemmer (Pierre et al. 2007) , aber auch über die Blockade von Ionenkanälen von Nozizeptoren (Nassini et al.

2015) . Zudem wird die Beteiligung an weiteren Stoffwechseln und Signalwegen diskutiert. Insgesamt sind eine analgetische, antipyretische und leicht antiphlogistische Wirkung von Metamizol nachgewiesen.

Ziel der Basis - Analgesie war es, die Ruheschmerzen bei einem NRS-Wert von ≤ 3 sowie die Bewegungsschmerzen bei einem Wert von ≤ 5 zu halten. Überstiegen die Schmerzen diesen Wert, waren die Patienten angehalten, die sog. „Rescue Medikation“ anzufordern. Diese bestand aus einem Opioid wie Hydromorphon (z. B. Palladon 1,3 mg akut) oder Oxycodon (5 oder 10 mg akut).

Oxycodon gehört zu den stark wirksamen Opioiden der Klasse III nach dem WHO - Stufenschema. Wie alle Opioide ahmt es die Wirkung von körpereigenen Opioid - Peptiden wie z. B. Endorphinen nach. Dabei bindet es an μ - und κ - Opioidrezeptoren und wirkt somit peripher, spinal und zentral. Es hemmt sowohl die Schmerzweiterleitung als auch eine Empfindung im Thalamus und Limbischen System. Seine analgetische Potenz ist etwa doppelt so hoch wie die von Morphin (O'Neil 2006) . Für die Verwendung von Oxycodon im Rahmen endoprothetischer Eingriffe wurde in Studien ein Vorteil hinsichtlich der Abfrage an Schmerzmedikation sowie der Krankenhausverweildauer gefunden (Beer et al. 2005) .

Hydromorphon ist ebenso wie Oxycodon ein Klasse III - Medikament nach dem WHO - Stufenschema. Auch Hydromorphon wirkt an den μ - Opioidrezeptoren. Hierbei ist seine analgetische Potenz ca. 7,5 - fach höher als die von Morphin. Ein Vorteil ist die Metabolisierung mittels Glucuronidierung, welche die Anwendung auch bei starker Einschränkung der Nierenfunktion ohne Gefahr einer Akkumulierung erlaubt.

Die Basis - Analgesie wurde bei anderweitig nicht kontrollierbaren Schmerzen oder häufiger Abfrage der „Rescue“ - Medikation um ein retardiertes Opioid erweitert. Hierfür standen ebenfalls Hydromorphon (4 mg retardiert) oder Oxycodon (5 mg oder 10 mg retardiert) zur Verfügung. Alle Opioiddosen wurden in Oxycodonäquivalente umgerechnet.

Zusätzlich zur Basismedikation erhielten die Patienten einen Protonenpumpen - Inhibitor (Pantoprazol) als Magenschutz, Laxanzien (Movicol) zur Stuhlregulation bei Opioideinnahme sowie Antiemetika (z. B. Dimenhydrinat oder Metoclopramid) bei Bedarf.

Begleitend zur Analgetikatherapie erfolgte eine physikalische Therapie. Hierbei wurde das operierte Gelenk dreimal am Tag gekühlt.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit erfolgte als retrospektive und monozentrische Studie. Dabei wurden insgesamt 140 Patienten für die Studie ausgewählt.

Nach Einteilung der Patienten in zwei zu vergleichende Gruppen wurden die für die Studie zu erhebenden Daten aus den bestehenden Patientenakten entnommen. Hierfür wurden die Laborberichte, Patientenkurven mit Dokumentation von ärztlichem, physiotherapeutischem und pflegerischem Personal, Anästhesieprotokolle und Operationsberichte verwendet.

Alle für die Erhebung notwendigen Parameter waren im Datenmanagementsystem des Brüderkrankenhauses Trier erfasst und wurden anonymisiert gesammelt und ausgewertet.

Die gewählten Parameter waren im Rahmen der prästationären Voruntersuchungen sowie des stationären Aufenthaltes zur Sicherung und Dokumentation einer erfolgreichen Behandlung standardmäßig erhoben worden. Eine Erhebung weiterer, nur für die Studie gedachter Daten erfolgte nicht. Auf eine gesonderte Aufklärung hinsichtlich der erhobenen Daten und ihrer Verwendung konnte somit verzichtet werden.

Durch die retrospektive Betrachtung nach erfolgter Umstellung der Analgesiestandards und die Anonymisierung der gewonnenen Daten – wodurch ein Rückschluss auf einzelne Patienten unmöglich gemacht wurde – bestanden für die ausgewählten Patienten keinerlei studienspezifische Risiken. Sämtliche Risiken, denen die Patienten ausgesetzt waren, resultierten aus dem durchgeführten operativen Eingriff und der damit verbundenen Anästhesieform. Für beides war im Rahmen der vorstationären Abklärung eine gründliche Aufklärung durch ärztliche Kollegen des Brüderkrankenhauses erfolgt. Im Rahmen dieser Aufklärungsgespräche werden Patienten standardmäßig detailliert über den geplanten Eingriff, die möglichen Risiken und Komplikationen (u. a. auch auf langfristige Folgen der Operation), den Verlauf des stationären Aufenthaltes und mögliche Anschlussheilbehandlungen informiert. Die erfolgten Aufklärungsgespräche und die Einwilligungen in die geplanten Eingriffe wurden schriftlich fixiert.

Außer der üblichen perioperativen Sorgfalt gab es keinerlei Vorkehrungen zur Verhinderung von Folgeschäden im Hinblick auf die Studie.

Die Erhebung und Auswertung der Daten erfolgte nach Prüfung und Zustimmung durch die lokale Ethikkommission und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki mit der letzten „Novelle von 1964“.

3.1.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus 140 Patienten, die sich elektiv zur Primärimplantation einer bicondylären Knie-Totalendoprothese im Brüderkrankenhaus vorstellten. Eine Vorabauswahl und Randomisierung im Vorfeld der Operation wurde nicht durchgeführt.

Die ausgewählten Patienten waren zwischen 45 und 80 Jahren alt, der Altersdurchschnitt lag bei 67,5 Jahren.

Präoperativ wurden die Patienten von der Anästhesiologischen Abteilung des Hauses bezüglich des perioperativen Risikos in die Kategorien ASA I - III eingestuft.

Bei den in dieser Studie ausgesuchten Patienten wurde entweder eine balancierte Anästhesie oder eine intravenöse Anästhesie als Narkoseverfahren gewählt.

Um ein möglichst homogenes Patientenkollektiv zu erhalten, wurden folgende Ausschlusskriterien festgelegt:

- Bekannte Allergie gegen einen oder mehrere Inhaltsstoffe der geplanten Analgetischen Therapie
- Adipositas permagna (ab einem BMI von > 40)
- Starke Varus – oder Valgusgonarthrose (mit einer Achsabweichung über 10°)
- Vorbekannte Neuropathien (z. B. im Rahmen eines Diabetes Mellitus)
- Chronische Schmerzsyndrome
- Erkrankungen des rheumatologischen Formenkreises
- Psychiatrische Erkrankungen (z. B. Depression)
- Mangelnde Compliance (z. B. bei Unverständnis oder Unvermögen zur Angabe eines NRS - Wertes)
- ASA - Stadium IV
- Einnahme therapeutischer Antikoagulationen (wie z. B. Marcumar oder NOAKs) oder Thrombozytenaggregationshemmer (wie z. B. Clopidogrel oder ASS)

- Unerwünschtes Ereignis während des stationäres Aufenthaltes (z. B. Thrombose, Sturz, akutes Nierenversagen)

Neuropathien, Schmerzsyndrome, Psychiatrische und Rheumatologische Erkrankungen wurden hierbei ausgewählt, da bei diesen Patientengruppen ein verändertes Schmerzempfinden postuliert wurde, welches die NRS - Werte verfälschen könnte. Gleiches galt für die ausgeprägte Adipositas. Zudem wurde eine Beeinträchtigung der Werte des Bewegungsausmaßes durch überproportionale Weichteile befürchtet.

3.1.2 Gruppeneinteilung

Im November 2018 war im Brüderkrankenhaus Trier eine Umstellung des perioperativen Analgesiestandards bei der Knie - Endoprothetik durchgeführt worden. Ausgehend vom Zeitpunkt der Umstellung wurden retrospektiv jeweils 70 Patienten einem Kollektiv zugeordnet:

Die erste Gruppe (genannt Gruppe A) wurde von Patienten gebildet, die sich bis zum November 2018 der Operation unterzogen hatten. In Gruppe A erfolgte intraoperativ die Einlage einer Redondrainage sowie eines Pumpensystems, über welches kontinuierlich Lokalanästhetikum in das operierte Gelenk abgegeben wurde. Verwendet wurde hierfür der sog. „PainBuster®“ der Firma Braun mit einer Füllmenge von 270 ml 0,375 % Ropivacain und einer Laufrate von 5ml/h. Dieser wurde, um das mögliche Infektionsrisiko zu minimieren, in der sog. „Inside Out“ – Technik eingelegt nach ventrolateral ausgeleitet und ebenso wie die Drainage fixiert und mit der Operationswunde zusammen steril verbunden.

Die Drainage sowie die Ballonpumpe wurden 48 Stunden nach der Operation beim ersten geplanten Verbandswechsel durch einen ärztlichen Mitarbeiter entfernt.

Nach der Umstellung wurden die kontinuierliche Ropivacain - Applikation und Drainageeinlage durch eine einmalige LIA mit intraartikulärer Tranexamsäuregabe abgelöst. Patienten, welche diese Behandlung erhielten, bildeten die Gruppe B. Sie erhielten eine einmalige Applikation von Lokalanästhetikum: Hierzu wurden insgesamt 90 ml 0,1 % Ropivacain in das periartikuläre Gewebe gespritzt, wobei die erste Dosis noch vor dem Zementvorgang in die hinteren Kapselanteile sowie in den Bereich des medialen und lateralen Seitenbandes injiziert wurde. Während der Zementaushärtung wurden Quadriceps-

und Retinaculumgewebe sowie im Anschluss das Subcutan- und übrige Kapselgewebe infiltriert.

3.2 Angewendete Scores

3.2.1 Numerische Ratingskala

Zur Bestimmung der vorliegenden Schmerzen wurden die Patienten hinsichtlich vorliegender Beschwerden befragt. Hierzu wurde die numerische Ratingskala (NRS) verwendet. Dabei konnten die Patienten ihren Schmerz subjektiv auf einer eindimensionalen Skala zwischen „0“ und „10“ einordnen. Dabei steht „0“ für „kein Schmerz“ und „10“ für „stärkste vorstellbare Schmerzen“ (Kumle et al. 2013) .

3.2.2 Neutral – Null – Methode

Die Neutral – Null - Methode ist ein standardisierter Orthopädischer Index zur Dokumentation der Beweglichkeit eines Gelenkes. Sie wird in Winkelgrad angegeben. Anhand bekannter Normwerte, d. h. dem physiologischen Bewegungsausmaß eines Gelenkes, kann eine vorhandene Bewegungseinschränkung nachvollziehbar bewertet werden (Wülker et al 2015) .

3.3 Postoperative Schmerzen sowie Analgesiebedarf

Zur Bestimmung der vorliegenden Schmerzen wurden die Patienten dreimal täglich (6 Uhr, 14 Uhr, 22 Uhr) hinsichtlich vorliegender Beschwerden unter Verwendung der numerischen Rating - Skala (NRS) befragt.

Aus den gewonnenen Werten wurde ein Tagesmittelwert gebildet und dieser sowie die einzelnen Zeitpunktwerte ausgewertet.

Berechnet wurde der Gesamtverbrauch an Opioiden pro Tag und pro Patient zusätzlich zur bereits vorliegenden Schmerzmedikation.

3.4 Bewegungsausmaßes des operierten Kniegelenks (ROM)

Neben der NRS sowie dem Opioidbedarf wurde auch die postoperative Funktion des operierten Kniegelenks als Parameter für die Effektivität des gewählten Analgesieverfahrens untersucht.

Die Patienten wurden angehalten, das Bett möglichst früh zu verlassen und nach der physiotherapeutischen Anleitung auch selbstständig so oft wie möglich die gezeigten Übungen durchzuführen oder den hausinternen Trainingsbereich zu nutzen. Da in mehreren Studien ein positiver Effekt der Physiotherapie hinsichtlich funktioneller Aktivitäten des täglichen Lebens, des normalen Gehens, der Lebensqualität, der Muskelkraft sowie des erreichten Bewegungsumfanges postuliert wurde (Minns Lowe et al. 2007; Artz et al. 2015), wurde so früh wie möglich – meist am Operationstag oder spätestens ab dem ersten postoperativen Tag – mit einer physiotherapeutischen Anleitung begonnen.

Dies erfolgte auch vor dem Hintergrund, dass eine längere Bettlägerigkeit das Risiko für kardiovaskuläre und pulmonale Komplikationen wie Thromboembolien oder eine schlechtere Lungenfunktion birgt und zu muskuloskelettalen Veränderungen wie Muskelatrophie führt (Harper und Lyles 1988). Ebenso konnte eine verkürzte stationäre Verweildauer nach Frühmobilisierung nach Knie - und Hüft - Endoprothetik nachgewiesen werden (Guerra et al. 2015). Die physiotherapeutische Beübung beinhaltete die Schulung im Dreipunktgang mit Gehhilfen bei erlaubter Vollbelastung, Treppensteigen sowie Kräftigungs- und Bewegungsübungen an oberen und unteren Extremitäten sowie Rumpf. Ergänzend kamen in Einzelfällen abschwellende Maßnahmen wie Lymphdrainage hinzu.

Ab dem ersten postoperativen Tag wurde die Beweglichkeit des operierten Kniegelenks sowohl von ärztlicher als auch physiotherapeutischer Seite täglich dokumentiert. Hierzu verwendete man die Neutral – Null – Methode, wobei das Bewegungsausmaß mittels Goniometer erhoben wurde. Aus den beiden dokumentierten Werten wurde ein Mittelwert gebildet.

3.5 Blutverlust

Ein weiterer Parameter, der aus den vorhandenen Daten erhoben wurde, war der perioperative Blutverlust. Dieser wurde am Hämoglobinwert (Hb - Wert) festgemacht. Der Hb - Wert spiegelt den Gehalt des Blutes an rotem Blutfarbstoff wider und wird in g/dl angegeben. Hb ist ein eisenhaltiges Protein, welches am Sauerstoff - sowie Kohlenstoffdioxidtransport von

der Lunge bis ins Gewebe beteiligt ist. Die Normwerte des Hb - Wertes liegen bei Frauen zwischen 12,5 bis 16,5 g/dl und bei Männern zwischen 13,5 und 18,5 g/dl.

Der Hb - Wert wurde im Rahmen der präoperativen Vorbereitungen sowie jeweils an den Tagen 1, 3 und 5 nach Operation bestimmt.

3.6 Postoperative Komplikationen

Des Weiteren wurden die dokumentierten perioperativen Komplikationen erfasst. Diese umfassten beispielsweise ein akutes Nierenversagen, revisionsbedürftige Hämatome bzw. Serome oder Thrombosen.

3.7 Statistische Auswertung

Für die deskriptive statistische Auswertung sowie graphische Darstellung wurde SPSS - Version 23 V5 von Microsoft Windows verwendet. Die erhobenen Daten wurden hierbei nach Beratung mit dem Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universität Mainz (IMBEI) mit dem Kolmogorov – Smirnov - sowie dem Shapiro – Wilk - Test auf Normalverteilung untersucht. Im Falle einer gegebenen Normalverteilung erfolgte die Auswertung hinsichtlich statistisch signifikanter Unterschiede mittels Varianzanalyse (ANOVA) mit Bonferroni -Korrektur; das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt. Waren die Daten nicht normalverteilt, wurde die Auswertung mittels Mann – Whitney – U - Test durchgeführt.

4. Auswertung

4.1 Deskription des Patientenkollektives

Von den insgesamt 140 ausgewählten Patienten konnten 127 Datensätze in die Studie aufgenommen werden. 13 Patienten (9,3 %) mussten im Verlauf ausgeschlossen werden: Bei fünf Patienten waren keine vollständigen Daten zu erheben, fünf weitere erlitten ein akutes oder Akut auf Chronisches Nierenversagen; bei zweien wurde postoperativ eine Thrombose diagnostiziert und ein Patient stürzte im Rahmen des stationären Aufenthaltes auf das operierte Knie.

Epidemiologische Daten des Auswertungskollektivs		
	Gruppe A	Gruppe B
Teilnehmer (N)	67	60
Altersdurchschnitt (in Jahren)	67,3	67,8
ASA		
I	15	5
II	39	45
III	13	10
BMI	28,5	30,3
Geschlecht		
Weiblich	35	38
Männlich	32	22

Abbildung 7: Epidemiologische Daten des Auswertungskollektivs (Gruppe A = kontinuierliche Ropivacain - Applikation, Gruppe B = intraoperative LIA + Tranexamsäure)

4.2 Vergleich der NRS – Werte

4.2.1 Vergleich der NRS – Werte über einen Zeitraum von 7 Tagen

Abbildung 8 stellt den Verlauf der über jeweils einen Tag gemittelten NRS - Mittelwerte gemessen über einen Beobachtungszeitraum von sieben Tagen dar. Eine Normalverteilung der NRS - Werte fand sich nicht. Die Gruppe B wies durchschnittlich niedrigere NRS - Werte auf. Insgesamt zeigten sich in beiden Gruppen die höchsten gefundenen Einzelwerte an den ersten beiden postoperativen Tagen (NRSmax = 8 und NRSmin = 1 in Gruppe A 4 und NRSmax = 9 und NRSmin = 1 in Gruppe B), in beiden Gruppen boten sich aber im Verlauf deutlich niedrigere Maximalwerte. Hierbei ergaben sich vor allem vom zweiten bis zum vierten postoperativen Tag größere Diskrepanzen zwischen beiden Gruppen, während sich ab dem fünften postoperativen Tag die ermittelten Durchschnittswerte wieder annäherten. Die Unterschiede an den Tagen 2 bis 4 erwiesen sich als statistisch signifikant ($p_{\text{Tag}2} = 0,005$, $p_{\text{Tag}3} = 0,001$, $p_{\text{Tag}4} = 0,004$).

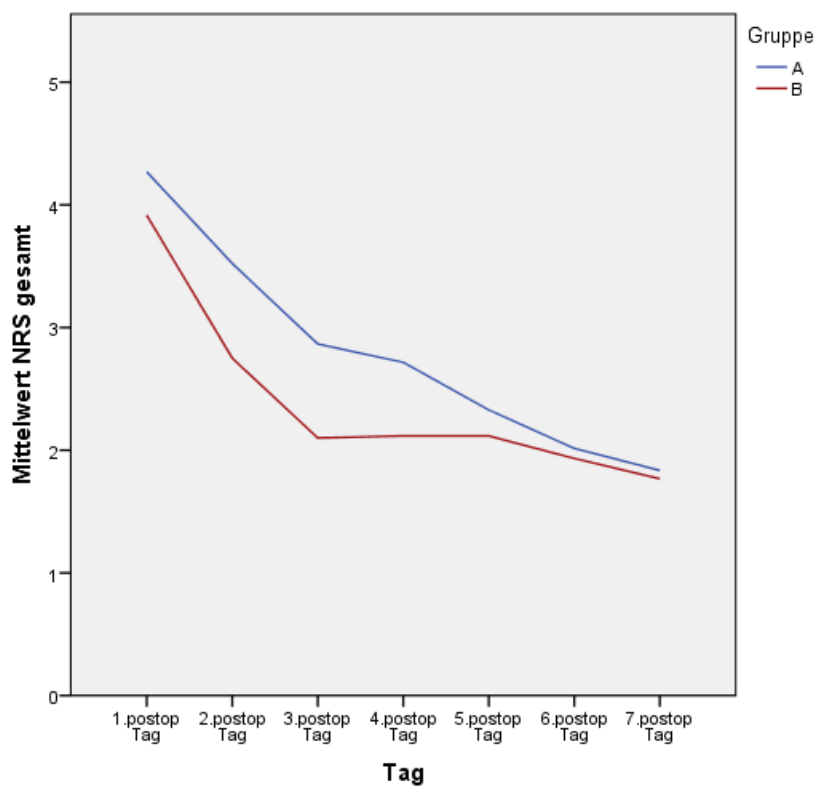


Abbildung 8: Verlauf der NRS - Mittelwerte über einen Messzeitraum von sieben Tagen (Gruppe A = kontinuierliche Ropivacain - Applikation, Gruppe B = intraoperative LIA + Tranexamsäure)

4.2.2 Vergleich der NRS - Werte an definierten Tageszeitpunkten

Die Abbildungen 9, 10 und 11 zeigen die NRS - Mittelwerte zu definierten Uhrzeiten (6, 14 und 22 Uhr) über einen Beobachtungszeitraum von sieben Tagen. Auch hier ergab sich keine Normalverteilung der Daten. Wie aus der Graphik der gemittelten NRS - Werte ableitbar, zeigte sich in der Gruppe B ein steilerer Abfall der Messwerte ab dem zweiten bis zum vierten postoperativen Tag mit einer Annäherung beider Kurven ab Tag 5. Bezogen auf die Mittelwerte ergaben sich in beiden Gruppen zum Zeitpunkt 6 Uhr im Durchschnitt höhere Messwerte als um 14 Uhr oder 22 Uhr. Die Unterschiede zwischen den Gruppen A und B erwiesen sich für die Tag 2, 3 und 4 zu allen Messzeitpunkten als statistisch signifikant ($p_{\text{Tag}2/6 \text{ Uhr}} = 0,005$, $p_{\text{Tag}2/14 \text{ Uhr}} = 0,005$, $p_{\text{Tag}2/22 \text{ Uhr}} = 0,018$, $p_{\text{Tag}3/6 \text{ Uhr}} = 0,003$, $p_{\text{Tag}3/14 \text{ Uhr}} = 0,002$, $p_{\text{Tag}3/22 \text{ Uhr}} = 0,001$, $p_{\text{Tag}4/6 \text{ Uhr}} = 0,008$, $p_{\text{Tag}4/14 \text{ Uhr}} = 0,013$, $p_{\text{Tag}4/22 \text{ Uhr}} = 0,02$).

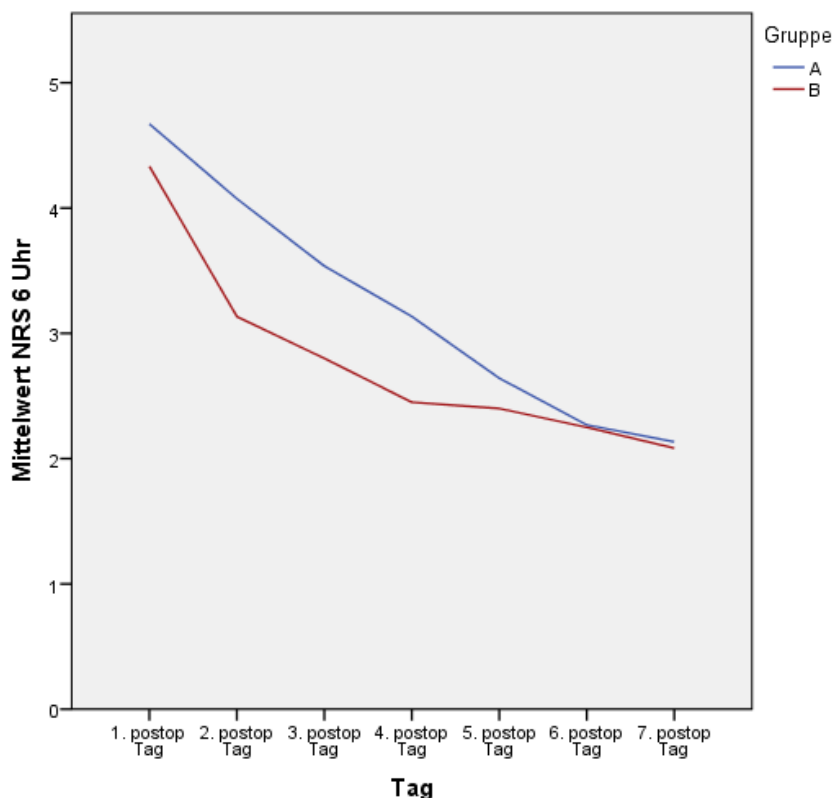


Abbildung 9: Verlauf der NRS - Mittelwerte zum Messzeitpunkt 6 Uhr über einen Messzeitraum von sieben Tagen (Gruppe A = kontinuierliche Ropivacain - Applikation, Gruppe B = intraoperative LIA + Tranexamsäure)

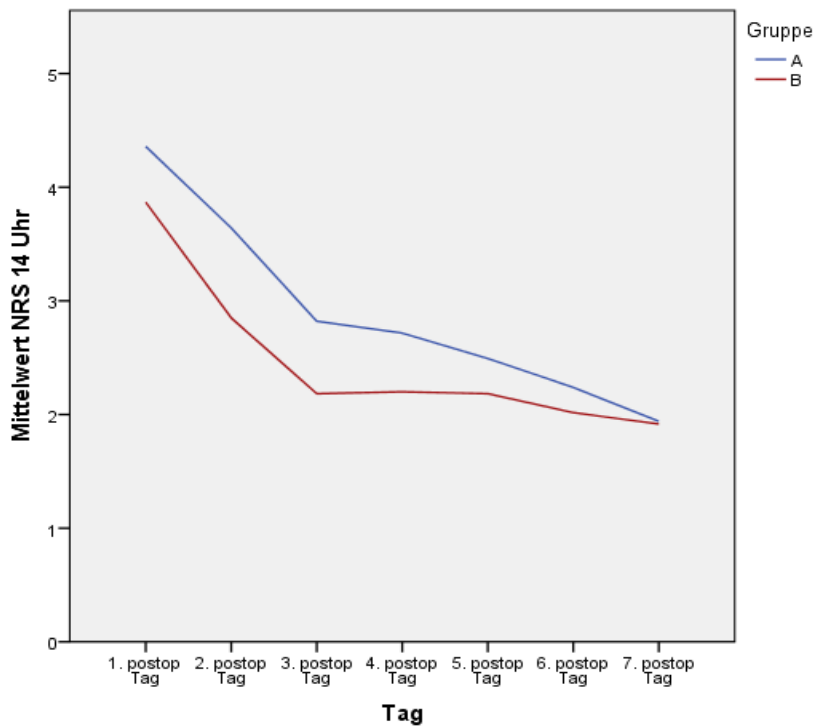


Abbildung 10: Verlauf der NRS - Mittelwerte zum Messzeitpunkt 14 Uhr über einen Messzeitraum von sieben Tagen (Gruppe A = kontinuierliche Ropivacain - Applikation, Gruppe B = intraoperative LIA + Tranexamsäure)

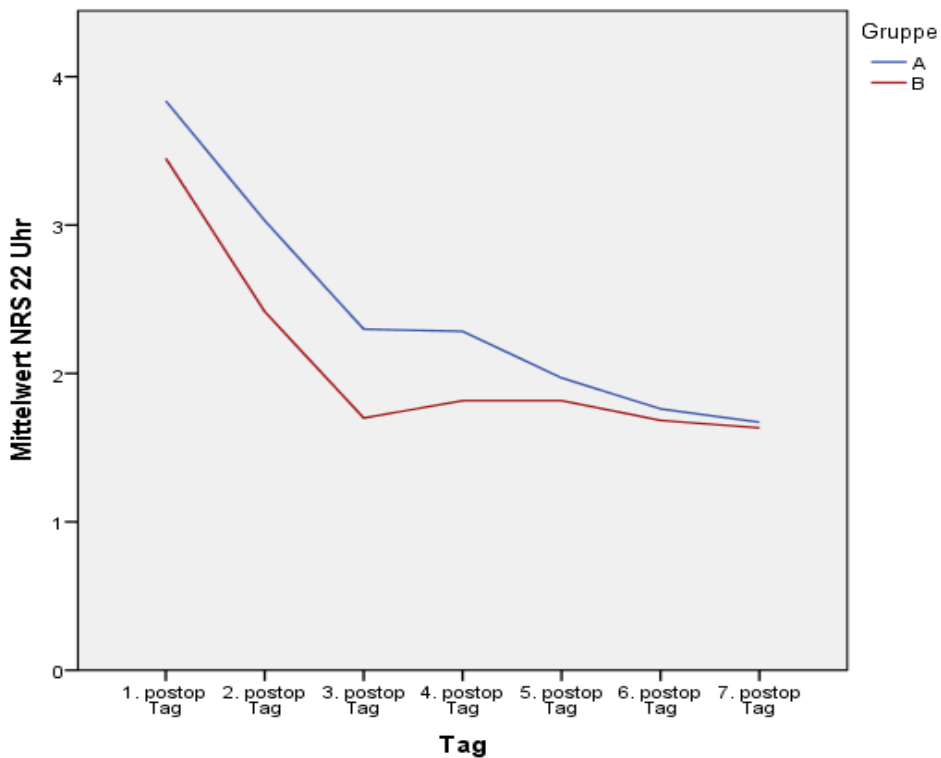


Abbildung 11: Verlauf der NRS - Mittelwerte zum Messzeitpunkt 22 Uhr über einen Messzeitraum von sieben Tagen (Gruppe A = kontinuierliche Ropivacain - Applikation, Gruppe B = intraoperative LIA + Tranexamsäure)

4.3 Vergleich der Opioidgesamtdosis pro Tag

In Abbildung 12 sind die Mittelwerte des gesamten Opioidverbrauchs pro Tag und pro Gruppe über den gewählten Beobachtungszeitraum gegenübergestellt. Eine Normalverteilung der Daten konnte nicht nachgewiesen werden. Während der durchschnittliche Opioidgebrauch in der Gruppe B über die gesamte Zeit nur unwesentlichen Schwankungen unterliegt, zeigte sich vom zweiten bis zum vierten postoperativen Tag in Gruppe A eine deutliche Abnahme des Schmerzmittelgebrauches mit einem leichten Anstieg der Inanspruchnahme am fünften bis zum siebten Tag. Allerdings ergab sich nur für den vierten Tag ein statistisch signifikanter Unterschied ($p_{\text{Tag4}} = 0,018$).

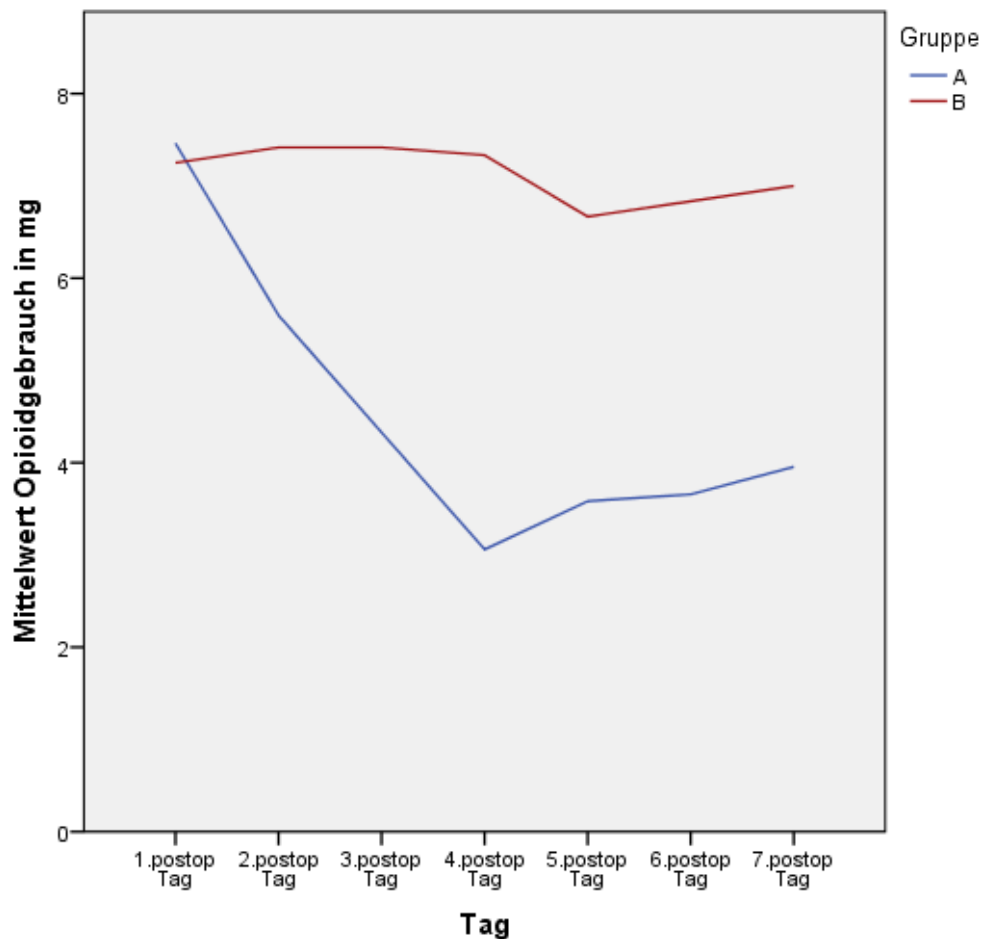


Abbildung 12: Verlauf des Opioidgesamtverbrauches in mg pro Tag über einen Messzeitraum von sieben Tagen (Gruppe A = kontinuierliche Ropivacain – Applikation, Gruppe B = intraoperative LIA + Tranexamsäure)

Dies deckt sich mit den ermittelten Werten zum Gesamt opioidverbrauch – dargestellt in Abbildung 13 – in beiden Gruppen. Auch hier konnte ein höherer Konsum in Gruppe B, jedoch ohne einen statistisch signifikanten Unterschied, nachgewiesen werden.

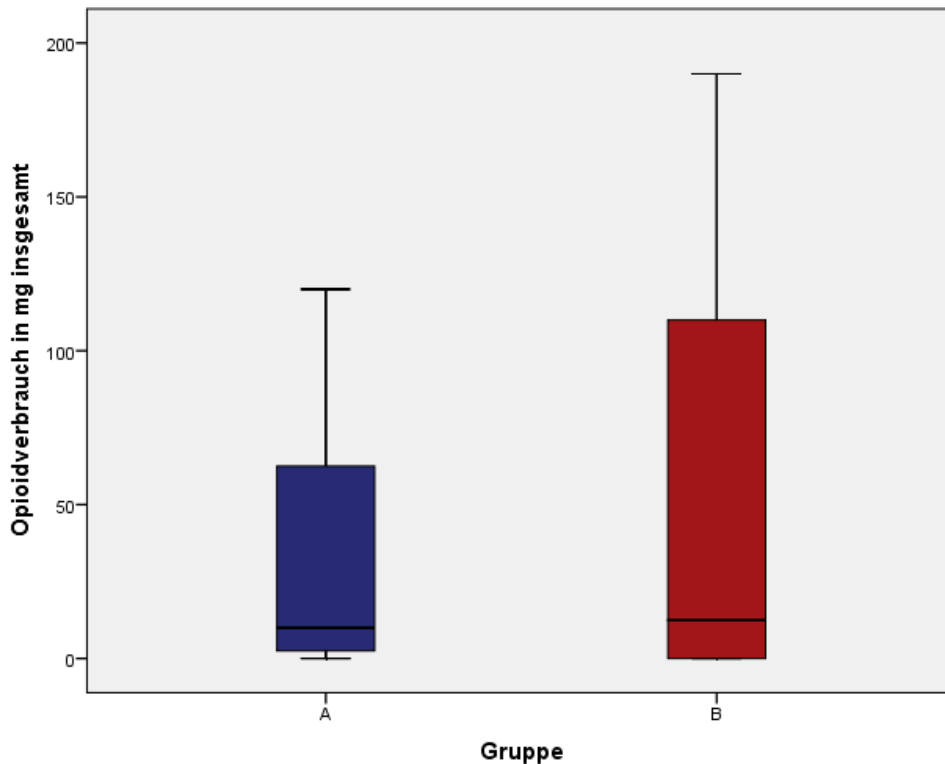


Abbildung 13: Darstellung des Opioidgesamtverbrauches über sieben Tage in mg (Gruppe A = kontinuierliche Ropivacain - Applikation, Gruppe B = intraoperative LIA + Tranexamsäure)

4.4 Vergleich des Bewegungsausmaßes (ROM)

In Abbildung 14 ist der Verlauf des Bewegungsausmaßes über den gewählten Zeitraum vom ersten bis zum siebten postoperativen Tag dargestellt. Eine Normalverteilung der Daten bestand hier nicht. Zu sehen ist ein ähnlicher Verlauf mit zunehmendem ROM in beiden Gruppen. Hierbei erreichte Gruppe B im Durchschnitt außer an Tag 1 nach Operation ein leicht besseres Bewegungsausmaß. Die errechneten Abweichungen waren allerdings zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant.

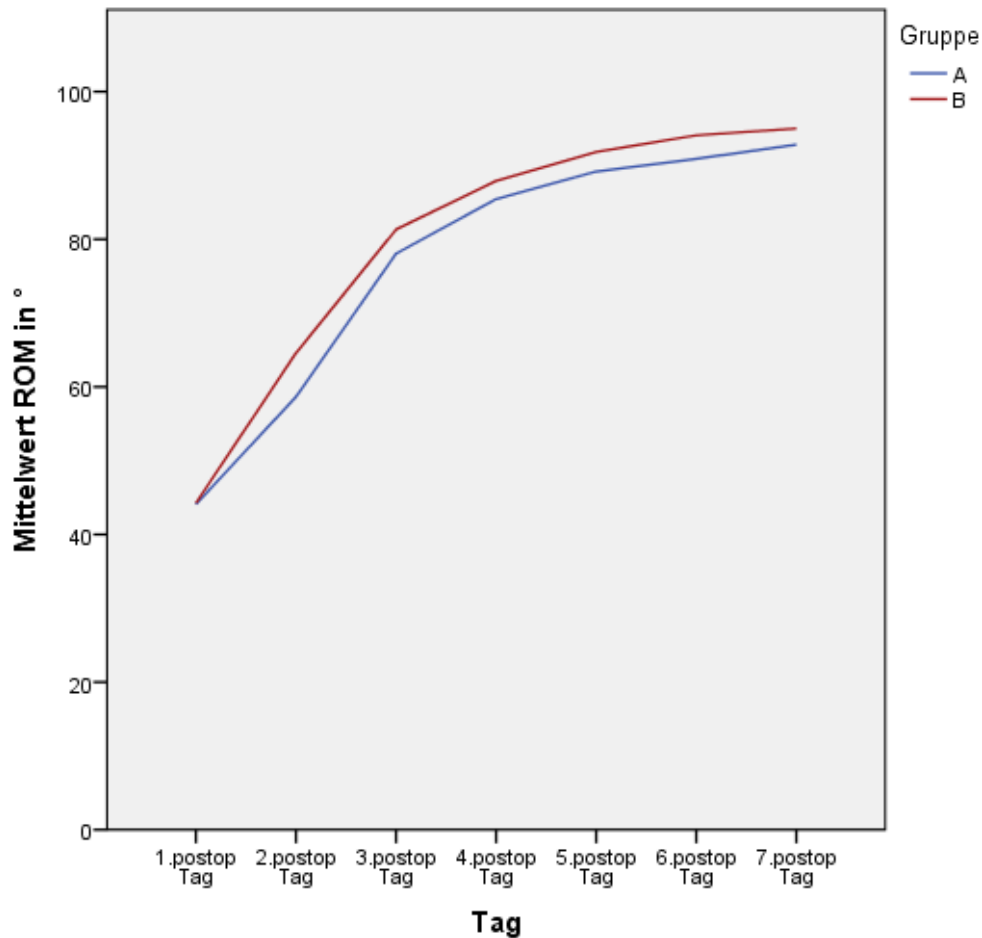


Abbildung 14: Verlauf der ROM - Mittelwerte in ° über einen Messzeitraum von sieben Tagen (Gruppe A = kontinuierliche Ropivacain - Applikation, Gruppe B = intraoperative LIA + Tranexamsäure)

4.5 Hb - Verlust im Vergleich

In Abbildung 15 sind die Hb - Mittelwerte in g/dl zu den Messzeitpunkten an Tag 0 (= präoperativ), Tag 1, Tag 3 und Tag 5 postoperativ aufgetragen. Beide Gruppen starteten mit einem ähnlichen Hb - Mittelwert (Gruppe A mit 14,3 g/dl und Gruppe B mit 14,02 g/dl). Ab dem 1. postoperativen Tag manifestierte sich ein steilerer Abfall der Hb - Mittelwerte in Gruppe A mit einer Abflachung der Kurve ab dem 3. postoperativen Tag. Hier zeigte sich eine Normalverteilung der Daten. Insgesamt ergab sich am 3. sowie am 5. postoperativen Tag ein signifikanter Unterschied der Hb - Werte ($p_{\text{Tag 3}} = 0,0001$, $p_{\text{Tag 5}} = 0,001$).

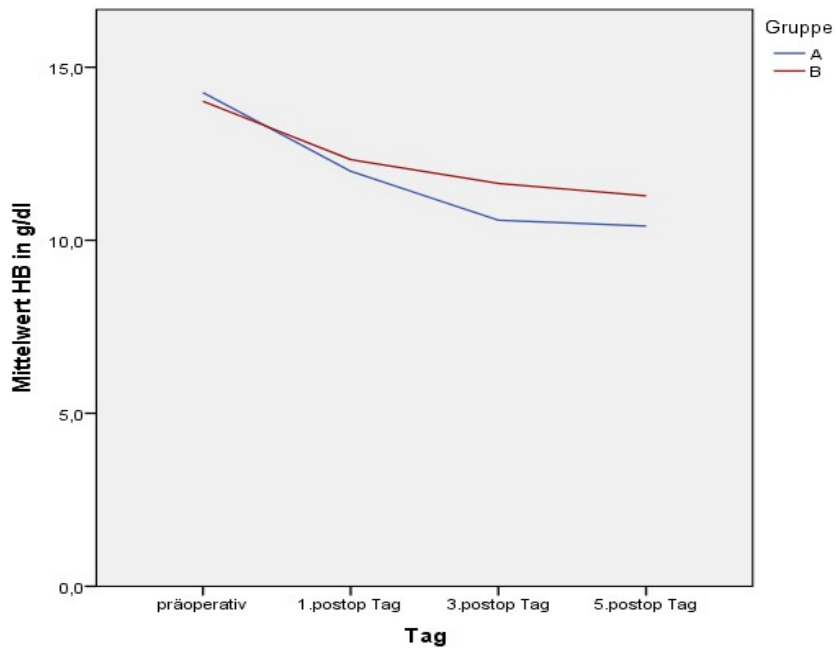


Abbildung 15: Darstellung des mittleren Hb – Wert - Verlaufes in g/dl (Gruppe A = kontinuierliche Ropivacain - Applikation, Gruppe B = intraoperative LIA + Tranexamsäure)

Abbildung 16 stellt den Gesamt – Hb - Verlust im Hinblick auf die beiden untersuchten Studienkollektive dar. Hier zeigte sich in Gruppe A ein deutlich höherer Blutverlust. Der mittlere Hb -Verlust in Gruppe A betrug 3,86 g/dl, in Gruppe B nur 2,74 g/dl. Auch diese Differenz erwies sich als statistisch signifikant ($p = 0,002$).

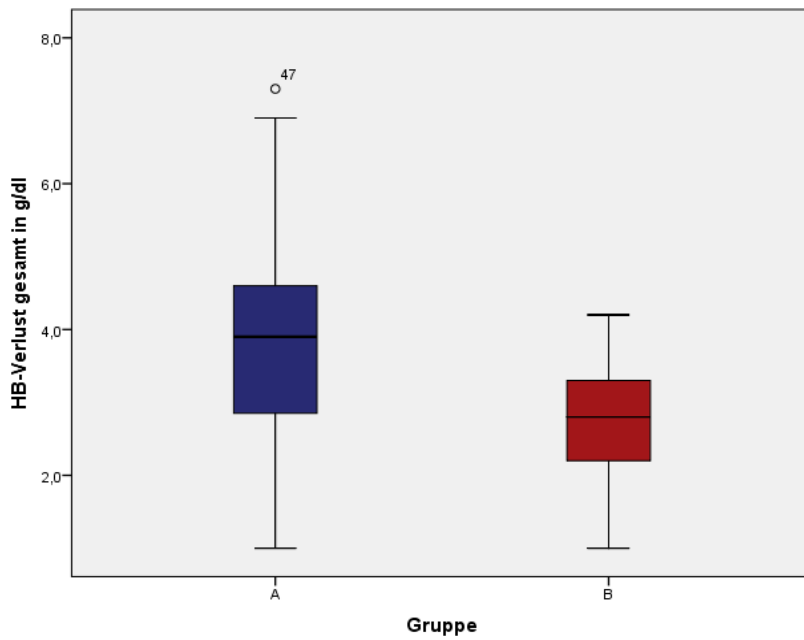


Abbildung 16: Darstellung des Gesamt - Hb - Verlustes in g/dl (Gruppe A = kontinuierliche Ropivacain - Applikation, Gruppe B = intraoperative LIA + Tranexamsäure)

Die Abbildungen 17 (für Gruppe A) und 18 (für Gruppe B) zeigen die graphische Gegenüberstellung des über sieben Tage ermittelten Hb - Abfalles bezogen auf das Geschlecht der Probanden.

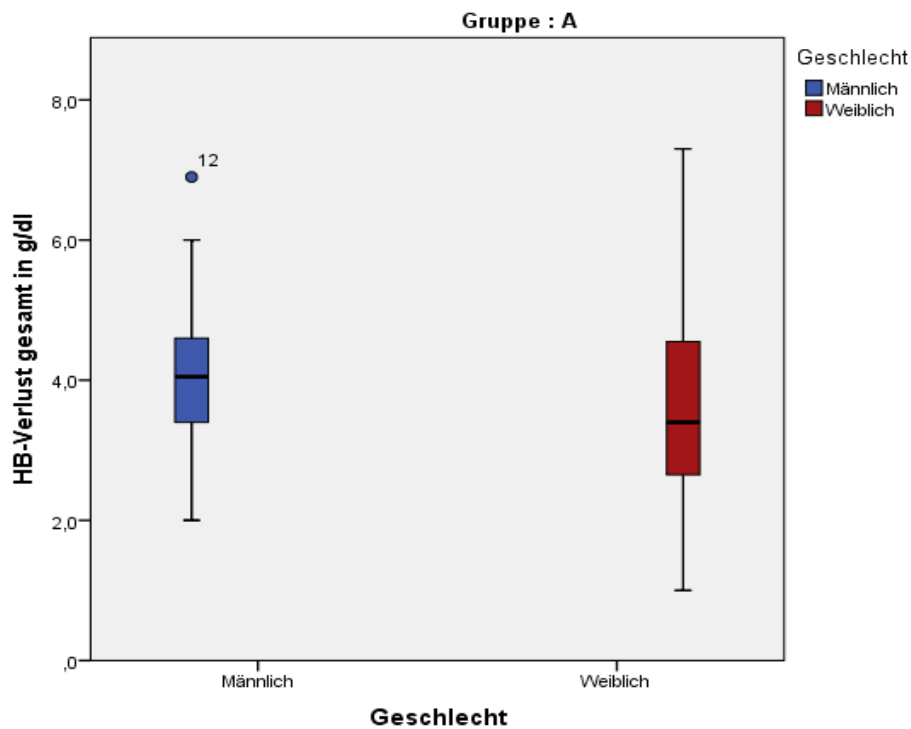


Abbildung 17: Darstellung des Gesamt - Hb - Verlustes in g/dl in Gruppe A (kontinuierliche Ropivacain - Applikation) bei Männern und Frauen

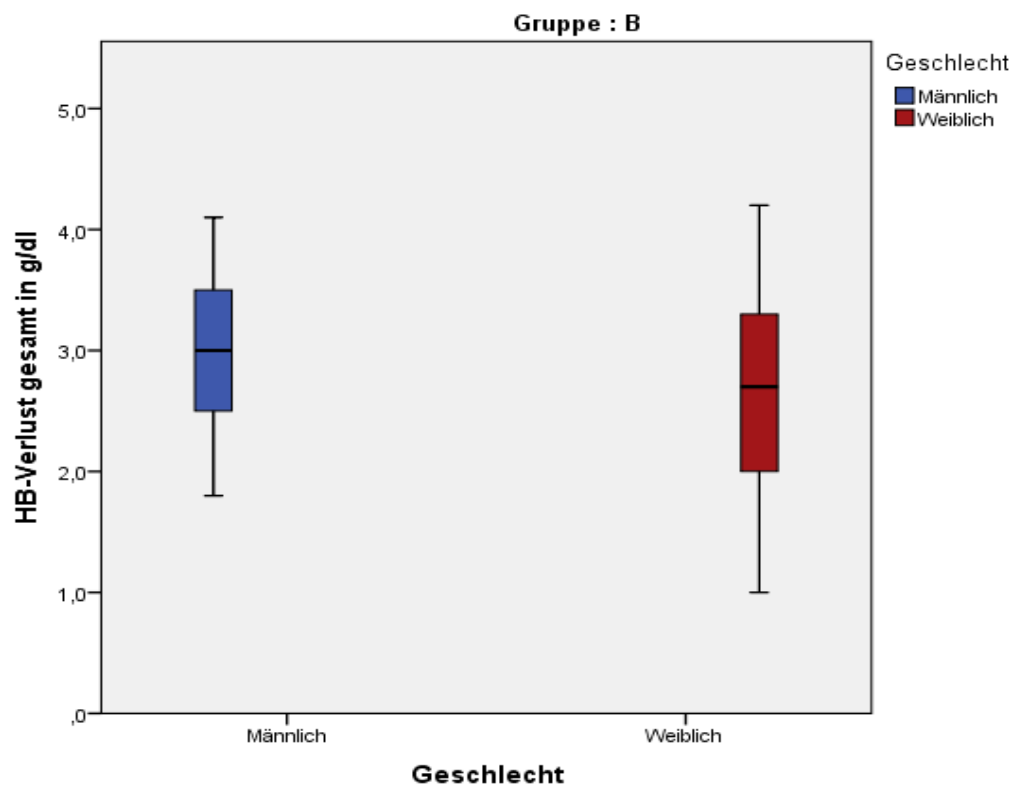


Abbildung 18: Darstellung des Gesamt - Hb - Verlustes in g/dl in Gruppe B (intraoperative LIA + Tranexamsäure) bei Männern und Frauen

Bezüglich des geschlechtsspezifischen Blutverlustes ergaben sich zwar im Mittel höhere Blutverluste bei Männern mit einem durchschnittlichen Verlust von 4,1 g/dl für Männer und 3,65 g/dl für Frauen in Gruppe A sowie 2,99 g/dl für Männer und 2,59 g/dl bei Frauen in Gruppe B. Es konnte jedoch keine statistische Signifikanz ermittelt werden.

5. Diskussion

5.1 Allgemeiner Teil

Obwohl die Zahl der implantierten Knie – Total – Endoprothesen über die letzten Jahre kontinuierlich gestiegen ist, ist anhand des hohen Anteils von Patienten mit erheblichen postoperativen Schmerzen (Wylde et al. 2011) weiterhin Verbesserungspotential seitens der perioperativen Analgesie erkennbar. Die ideale postoperative Schmerztherapie ermöglicht die sofortige Mobilisierung ohne Behinderung der motorischen Funktionen bei geringstmöglichen Schmerzen und größtmöglichem Bewegungsausmaß (Chou et al. 2016) . Zwar wurden bereits Versuche unternommen, einen Goldstandard für die Schmerztherapie der Knie – Endoprothetik zu definieren (Fischer et al. 2008) , allerdings konnte sich dieser aufgrund der Behinderung der Motorik nicht durchsetzen. Da einzelne Verfahren allein ohne ein hohes Risiko für Nebenwirkungen keine suffiziente Schmerztherapie erreichen können, wurde in den letzten Jahren zunehmend eine Kombination verschiedener Methoden angewandt und neue Techniken entwickelt und mit bereits bestehenden Verfahren kombiniert und verglichen (Elmallah et al. 2018) .

Ein Beispiel hierfür sind Infiltrationen der periarticulären Weichteile. Intraarticuläre und periarticuläre Injektionen im Rahmen der Endoprothetik sind nicht erst seit der Publizierung von Kerr und Cohans Studie im Jahr 2008 fester Bestandteil vieler Analgesieregimes. Bereits zuvor hatte es wiederholt Versuche gegeben, die Palette der Schmerztherapie um weitere Instrumente zu erweitern (Lombardi et al. 2004; Reilly et al. 2005; Busch et al. 2006; Vendittoli et al. 2006; Andersen et al. 2007b) . In den meisten Studien kamen die Forscher zu dem Ergebnis, dass eine periarticuläre Infiltration deutliche Vorteile hinsichtlich der postoperativen Schmerzen und daraus resultierend bezüglich des Schmerzmittelverbrauchs, der Mobilität sowie der Krankenhausverweildauer bietet (Badner et al. 1996; Andersen et al. 2007a; Toftdahl et al. 2007; Tziona et al. 2018; Berninger et al. 2018a) . Wenige Autoren widersprachen dem (Ritter et al. 1999; Gibbs et al. 2012) . Dies galt auch im Vergleich mit den traditionell angewandten Methoden wie z. B. peripheren Nervenblockaden (Toftdahl et al. 2007) oder intrathekaler Morphingabe (Essving et al. 2011; Jia et al. 2017; McCarthy et al. 2019) .

Zudem wurde eine zumindest kurzfristig vorhandene antiinflammatorische Wirkung als ein weiterer Vorteil identifiziert (Kuchálik et al. 2017a) .

Die Untersucher variierten auch die verschiedenen applizierten Medikamente: Während einige Autoren bereits der alleinigen Infiltration von NSAIDs (Rømsing et al. 2000) oder Morphin (Likar et al. 1999) einen positiven Effekt zusprechen, verwendeten die meisten Forscher eine Kombination mehrerer Wirkstoffe. So benutzten Kerr und Cohan beispielsweise eine Mischung aus Ketorolac, Adrenalin und Ropivacain, wobei sie bereits während der Operation eine Infiltration des periartikulären Gewebes vornahmen und postoperativ bei Bedarf oder regulär nach ca. 15 bis 20 Stunden über einen intraartikulär liegenden Katheter sog. „Top – Up -Injektionen“ vollzogen (Kerr und Kohan 2008).

Ein teils postuliertes erhöhtes Infektionsrisikos durch den einliegenden Katheter aufgrund eines mehrfach nachgewiesenen Staphylococcus aureus an der Katheterspitze (Essving et al. 2011) wurde zwar nicht bestätigt (Rasmussen et al. 2004; El-Boghdadly et al. 2018) , nichtsdestotrotz wurden im Verlauf weitere Untersuchungen mit Abwandlungen der ursprünglichen Technik durchgeführt. So wurde beispielsweise eine kontinuierliche Applikation von Lokalanästhetika über den intraartikulär eingelegten Katheter vorgenommen. Hierbei kamen die bisherigen Studien allerdings zu unterschiedlichen Ergebnissen:

Während einige Forschungsgruppen eine deutliche Verbesserung im Hinblick auf postoperative Schmerzen und Funktionalität der operierten Extremität ohne Hinweise auf vermehrte Komplikationen fanden (Liu et al. 2006; Gómez-Cardero und Rodríguez-Merchán 2010; Goyal et al. 2013; Kuchálik et al. 2017b; Peng et al. 2020) , sahen andere im Vergleich mit bisherigen multimodalen Therapien oder gar Placebos keine signifikanten Unterschiede (Williams et al. 2013; Ali et al. 2015; Zhang et al. 2017; Berninger et al. 2018b; Tan et al. 2019) .

Andere Autoren führten lediglich eine einmalige periartikuläre Infiltration im Rahmen der Operation durch, wobei hier vorwiegend eine positive Bewertung im Hinblick auf postoperativen Schmerzmittelverbrauch und Bewegungsausmaß erfolgte (Gibbs et al. 2012; Tziona et al. 2018; Xu et al. 2014; Tziona et al. 2018) .

Auch diese Methode wurde daraufhin mit etablierten regionalen Verfahren wie der Adduktorenkanalblockade oder der Nervus – femoralis - Blockade oder aber spinalen Verfahren wie der Epiduralanästhesie verglichen und zeigte in einigen Studien weniger Opioidkonsum, gleiche bis geringere Schmerzen sowie eine verbesserte postoperative Beweglichkeit (Najfeld et al. 2020; Tsukada et al. 2015; Najfeld et al. 2020) oder aber keinen signifikanten Unterschied zwischen den Techniken hinsichtlich Schmerzmitteleinnahme, Schmerzangabe seitens der Patienten und Funktionalität (Fan et al.

2016; Zhang et al. 2018; Tian et al. 2020) . Nur in wenigen Arbeiten erwies sich die lokale Infiltration gegenüber der Vergleichsgruppe hinsichtlich postoperativer Schmerzen oder Analgetikaeinnahme (Carli et al. 2010) unterlegen.

Allerdings wurden in den ersten 12 Stunden postoperativ mehrfach ein sog. „Rebound – Phänomen“ beschrieben, bei welchem nach initial geringeren Schmerzen und sowie Analgetikakonsum ein Verlust der Wirksamkeit des Lokalanästhetikums auffiel (Moghtadaei et al. 2014; Niemeläinen et al. 2014) . Andere Forscher gaben die effektive Wirkdauer der einmaligen Injektion zumindest für die ersten 24 Stunden postoperativ an (Koh et al. 2010) , jedoch keine darüber hinausgehende Wirkung.

Im Rahmen der Suche nach Verbesserungsmöglichkeiten einer einmaligen Injektion erwies sich eine Kombination mehrerer Verfahren als effektiver hinsichtlich schnellerer Rehabilitation der Patienten und der postoperativen Schmerzen (Zuo et al. 2019) . Zudem wurde die Möglichkeit einer Zusatzinjektion innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ untersucht, wobei die bis April 2023 veröffentlichten Studien zu keinen einheitlichen Ergebnissen kamen: So konnten Iseki et al. hierdurch geringe postoperative Schmerzen nachweisen (Iseki et al. 2021) , während andere Arbeiten dies nicht bestätigten konnten (Andersen et al. 2010b) .

Bezüglich eines direkten Vergleiches zwischen einer peri - und einer intraarticulären Applikation des Lokalanästhetikums liegen bisher noch keine eindeutigen Resultate vor. So konnten zwar postoperativ in manchen Abhandlungen geringere Schmerzspitzen bei intraarticulärer Gabe nachgewiesen werden (Dobrydnjov et al. 2011) , die Untersuchungen von Perret et al. ergaben jedoch bei extraarticulärer Gabe tendenziell geringere postoperative Schmerzen ohne signifikante Unterschiede bei Schmerzmittelkonsum und Blutverlust (Perret et al. 2015) .

In Hinblick auf den Vergleich einer kontinuierlichen Gabe vs. einer Einmalinjektion postulierten hingegen mehrere Studien eine leichte Überlegenheit der kontinuierlichen Methode hinsichtlich Beweglichkeit und Schmerzmittelgebrauch (Zhang et al. 2011) bzw. postoperativen Schmerzen und Analgetikakonsum (Meier et al. 2021b) . Hierbei wurde allerdings auch auf die nur marginale Überlegenheit der kontinuierlichen Applikation hingewiesen, welche bei höheren Risiken und auch Kosten keinen wesentlichen Vorteil erbrachte (Meier et al. 2021a) .

Dieses gemischte Bild spiegelt sich auch in den Ergebnissen dieser Studie wider:

So bietet die Gruppe B mit einer einmaligen, periartikulären Applikation von Lokalanästhetika einerseits niedrigere Schmerzen vom zweiten bis zum vierten postoperativen Tag, allerdings zeigten sich keinerlei Vorteile hinsichtlich des erreichten Bewegungsausmaßes und ein deutlich höherer Konsum an Opioiden.

5.2 NRS - Werte

Im Vergleich der in Ruhe anhand der NRS ermittelten postoperativen Schmerzen zeigte sich im Zeitraum vom zweiten bis zum vierten postoperativen Tag ein Vorteil der Gruppe mit der einmaligen periartikulären Injektion. Die initiale Hypothese konnte somit widerlegt werden. Erklärbar ist dies möglicherweise durch die bereits in anderen Studien herausgefundene Überlegenheit periartikulär gegenüber intraartikulär injizierter Lokalanästhetika (Nakai et al. 2013; Perret et al. 2015; Seangleulur et al. 2016) . Zudem stimmt dies mit mehreren anderen Studien überein, welche bei der periartikulären Injektion geringere postoperative Schmerzen nachweisen konnten (Andersen et al. 2010b; Busch et al. 2006; Andersen et al. 2010b) . Dies lässt sich möglicherweise durch die ungleichmäßige Verteilung von Nozizeptoren im Bereich des Kniegelenks erklären: So sind die Regionen um das suprapatellare Fettgewebe, die Menisken sowie die Seitenbänder dicht innerviert (O'Donnell und Dolan 2018) , sodass eine hierhin applizierte Lokalanästhesie eine bessere Wirksamkeit als eine unspezifische Gabe entfalten könnte.

Allerdings gibt es in der Literatur auch gegenteilige Ergebnisse: So wurden bei der Infiltration der dorsalen Kapsel durch Ropivacain postoperativ geringere Schmerzspitzen, aber insgesamt keine signifikante Verringerung der postoperativen Schmerzen nachgewiesen (Krenzel et al. 2009) . Ebenso zeigte die Injektion von Lokalanästhetika in Kombination mit Epinephrin zwar einen geringen Schmerzmittelverbrauch bei allerdings nachgewiesener gleicher Schmerzintensität (Badner et al. 1996) . In weiteren, aktuelleren Studien konnte ebenfalls keine signifikante Verringerung der postoperativen Schmerzen durch eine periartikuläre Injektion verglichen mit etablierten Regionalanästhesieverfahren nachgewiesen werden (Affas 2016; Fan et al. 2016; Zhang et al. 2018; Tian et al. 2020) .

Zudem zeigen andere Untersuchungen eine ähnliche Effektivität der Schmerzreduktion bei intraartikulärer Gabe (Andersen et al. 2010a) oder gar eine bessere Wirksamkeit bei intraartikulärer Applikation, wobei die intraartikuläre Katheterlage gegenüber der extraartikulären die Erstmobilisierung erleichterte (Dobrydnjov et al. 2011) und kurzfristig

eine bessere Kontrolle der postoperativen Schmerzen ermöglichte (Meier et al. 2021a; Meier et al. 2021b) . Eine Meta – Analyse kam zu dem Schluss, dass eine kontinuierliche Applikation sowohl in Ruhe als auch bei Bewegung in den ersten 48 Stunden postoperativ eine bessere Schmerzreduktion als die einmalige periarticuläre Infiltration erreichte (Keijsers et al. 2016) .

Andere Forscher konnten diesen positiven Effekt für eine kontinuierliche Applikation jedoch nicht beweisen (Nechleba et al. 2005; Busch et al. 2006; Reeves und Skinner 2009; Williams et al. 2013) . Tatsächlich wurden bei höherer Dosierung der intraarticulären, kontinuierlichen Gabe sogar vermehrte postoperative Schmerzen beschrieben (Reeves und Skinner 2009) .

Bezüglich des Infiltrationszeitpunktes gilt es zu beachten, dass eine intraoperative Gabe, das heißt, die Applikation vor dem endgültigen Wundverschluss, sich im Hinblick der Wirkdauer und – stärke nicht signifikant von einer Gabe nach Wundverschluss unterscheidet und daher im Hinblick auf ein erhöhtes Infektionsrisiko zu bevorzugen ist (Gibbs et al. 2012) .

Ebenso wie bei der Art der Applikation herrscht somit auch über die genaue Zusammensetzung der Injektionslösung noch Uneinigkeit: So gibt es zwar Hinweise, dass die Verwendung von Ropivacain anstelle von Bupivacain eine effektivere Schmerzreduktion ermöglicht (Liu et al. 2019) und eine Kombination von Ropivacain, Ketorolac, Morphin und Methylprednisolon scheint sowohl geringere Schmerzen als auch ein verbessertes Bewegungsausmaß im Vergleich zur Verwendung einzelner Komponenten zusammen mit Ropivacain zu ermöglichen (Kim et al. 2015) , jedoch gibt es bisher keinen Goldstandard für die Mixtur. Für die Etablierung eines solchen müssen allerdings auch verbesserte Wirkstoffe, wie z. B. liposomales Bupivacain (Lonner et al. 2015) und damit durchgeführte Untersuchungen (Sporer und Rogers 2016) einbezogen werden.

Aufgrund der oben genannten Widersprüchlichkeiten gab es in den letzten Jahren Untersuchungen hinsichtlich möglicher Erweiterungen der intra - bzw. periarticulären Injektion um weitere Wirkstoffe:

Während einige Autoren bereits der alleinigen Infiltration von NSAIDs (Rømsing et al. 2000) oder Morphin (Likar et al. 1999) einen positiven Effekt zusprechen, verwendeten die meisten Forscher eine Kombination mehrerer Wirkstoffe. So benutzten Kerr und Cohan (Kerr und Kohan 2008) beispielsweise eine Mischung aus Ketorolac, Adrenalin und Ropivacain.

Im Rahmen anderer Studien wurden auch Morphin, Clonidin, Dexamethason und Magnesium – Sulfat mit unterschiedlichen Ergebnissen injiziert:

Das Hinzufügen von Morphin erbrachte gemischte Ergebnisse: Während einige Arbeiten zumindest eine leichte Verringerung postoperativer Schmerzen postulierten (Gupta et al. 2001; Garcia et al. 2010) , zeigte sich in anderen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der in Ruhe oder bei Bewegung angegebenen Schmerzen (Iwakiri et al. 2017; Zhang et al. 2019) .

Durch Zugabe von Clonidin konnte eine Reduktion der postoperativ beklagten Schmerzen erreicht werden (Kelley et al. 2013) .

Die Effekte einer zusätzlichen Injektion von Corticosteroiden wie z. B. Dexamethason sind bisher umstritten: So reduzierte die Gabe zwar die postoperativen Schmerzen (Pang et al. 2008) und auch in Hinblick auf die postoperative Übelkeit konnten zumindest kurzfristig positive Effekte nachgewiesen werden (Cui et al. 2015; Chai et al. 2019; Li et al. 2021) , allerdings bestehen trotz teils anderweitiger Ergebnisse im Rahmen anderer Studien (El-Boghdady et al. 2018) Bedenken hinsichtlich der Sicherheit, gerade im Hinblick auf Infektionen und Wundheilungsstörungen (Christensen et al. 2009) .

Die kombinierte Injektion von Ropivacain mit Magnesiumsulfat konnte ebenfalls geringere postoperative Schmerzen nachweisen (Chen et al. 2012) . Allerdings erfolgte bisher nur der Vergleich mit einer Placebogruppe, was die Differenzierung der Wirkungen im Hinblick auf die einzelnen Substanzen erschwert.

Eine weitere mögliche Zusatzsubstanz ist Capsaicin. Nach Applikation dieser Substanz während Hernienoperationen wurde eine mehrere Tage anhaltende, signifikante Verminderung der postoperativen Schmerzen nachgewiesen (Aasvang et al. 2008; Wong und Gavva 2009) . Sie wurde bisher allerdings noch nicht im Rahmen der Endoprothetik verwendet.

Weitere Zusatzmaßnahmen zur effektiveren Schmerzkontrolle wie eine komprimierende Wickelung oder spezielle könnten ebenfalls Eingang in mögliche Erweiterungen der aktuellen Studienlage sein. So konnte gezeigt werden, dass eine elastokompressive Wickelung kombiniert mit einer Lagerung in 90° Flexion in den ersten 48 Stunden nach Durchführung einer Knieprothesen – Implantation zu geringeren Schmerzen führte (Andersen et al. 2008) .

Interessanterweise zeigen sich in der vorliegenden Arbeit lediglich vom zweiten bis zum vierten postoperativen Tag signifikante Unterschiede hinsichtlich der von den Patienten angegebenen Schmerzen, obwohl die Wirkung des Ropivacains sowohl im Rahmen der LIA als bei der kontinuierlichen Pumpe spätestens nach Tag 3 eigentlich abgeklungen sein sollte. Dies kann an Tag 2 möglicherweise noch durch die durch die einliegende Drainage und den Katheter ausgelösten Schmerzen bedingt sein. Da diese allerdings an Tag 2 entfernt wurden, ist das größere Weichteiltrauma für die Tage 3 und 4 eine mögliche Erklärung.

Hinsichtlich der Messungen zu unterschiedlichen Tageszeiten ergaben sich durchschnittlich von morgens an abfallende Schmerzen. Die morgendlich am höchsten angegebenen Schmerzen lassen sich womöglich einerseits durch einen Abfall der Wirkung der fest gegen 20 Uhr abends verabreichten Analgetika erklären, andererseits auch durch fehlende Ablenkung und somit eine höhere Fokussierung auf den Schmerz in den frühen Morgenstunden beim wachen Patienten. Die tagsüber häufiger in Anspruch genommene Bedarfsmedikation sowie die durch deutlich mehr Umgebungsreize bedingte Ablenkung vom eigenen Schmerz kann als Erklärung für die mittags trotz höherem Aktivitätsniveau im Durchschnitt geringer angegeben Schmerzen dienen, während die abendlich geringen Schmerzen möglicherweise der abnehmenden Aktivität der Patienten bei kurz zuvor verabreichter Abenddauermedikation geschuldet sind.

Eine erwägenswerte Erweiterung der Arbeit wäre die Auswertung hinsichtlich verschiedener Aktivitätsgrade, da in der vorliegenden Studie lediglich eine Abfrage der NRS zu definierten Zeitpunkten für einen Zeitraum von acht Stunden erfolgte, nicht aber eine genauere Aufschlüsselung hinsichtlich Ruhe - und Bewegungsschmerz. Von Interesse wäre auch eine Betrachtung der Wirksamkeit beider Verfahren während Bewegung und Belastung des operierten Kniegelenks. Hierbei ist zu beachten, dass gerade der Bewegungsschmerz meist deutlicher ausgeprägt ist als der Ruheschmerz (Cappelleri et al. 2011; Essving et al. 2011) und im Vergleich zu diesem auch eine größere Rolle im Rahmen der postoperativen Rehabilitation einnimmt (Feldt und Oh 2000) .

Zudem wurde in der vorliegenden Arbeit der psychischen Situation der Patienten sowie der Patientenzufriedenheit und deren Einfluss auf das Schmerzempfinden nur bedingt Rechnung getragen. Zwar wurden im Vorfeld Patienten mit einer bekannten psychiatrischen Erkrankung ausgeschlossen. Nichtsdestotrotz haben mehrere Studien gezeigt, dass allein spezifische Denkmuster, wie z. B. Angst oder negative Gedanken sowohl einen unmittelbaren, steigernden Einfluss auf die direkten postoperativen Schmerzen (Granot und Ferber 2005;

George und Hirsh 2009) haben als auch längerfristig den Verlauf der Schmerzempfindung innerhalb des ersten Jahres (Brander et al. 2007; Edwards et al. 2009; Riddle et al. 2010) nach einer Operation beeinflussen. Die Einbindung einer psychologischen Betreuung könnte somit die Identifikation und ggf. auch Behandlung solcher Denkmuster beinhalten, um diese als mögliche Confounder zu beseitigen.

Auch die präoperativ bereits vorliegenden Schmerzen sowie der dadurch bedingte Analgetikakonsum und eine möglicherweise daraus resultierende Gewöhnung an die verwendeten Präparate wurden nicht erfasst. Hierzu haben verschiedene Autoren bereits einen Zusammenhang zwischen präoperativen und postoperativen Schmerzen postuliert (Puolakka et al. 2010) , auch wenn durch andere Forscher keine entsprechende Korrelation gefunden wurde (Garcia et al. 2010) . Ebenso wie bei bekannten psychischen Erkrankungen wurden auch hier im Vorfeld der vorliegenden Untersuchung zwar Patienten mit vorliegenden chronischen Schmerzsyndromen ausgeschlossen. Allerdings ist hierbei zu berücksichtigen, dass präoperativ vorliegender Schmerz über einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten eines der Hauptkriterien für die Indikationsstellung darstellt und somit im Rahmen der Ausbildung eines „Schmerzgedächtnisses“ einen nicht zu unterschätzenden Faktor für die Wahrnehmung des postoperativen Schmerzes darstellen könnte. Eine genauere Erfassung von Dauer und Intensität sowie bestehendem Analgetikagebrauch präoperativ könnte somit eine detaillierte Darstellung derselben Parameter postoperativ erlauben.

Des Weiteren könnte auch der Effekt des Patientenalters sowie des Geschlechts genauer unter die Lupe genommen werden. So haben mehrere Studien gezeigt, dass gerade jüngere Patienten ein erhöhtes Risiko für milde bis schwerwiegende postoperative Schmerzen haben (Bisgaard et al. 2001; Caumo et al. 2002; Rakel et al. 2012) , wobei das weibliche Geschlecht hierbei insgesamt mit einem höheren Risiko assoziiert scheint (Gagliese et al. 2008) .

5.3 Opioidverbrauch

Die Einschränkung des postoperativen Opioidkonsums ist aufgrund des Nebenwirkungsprofils dieser Substanzen wie Übelkeit, Obstipation, Abhängigkeitspotential oder gar Atemdepression (Graefe et al. 2016) bei jeder postoperativen Schmerztherapie zu beachten. Dies gilt insbesondere für die Knie – Endoprothetik, bei welcher der Opioidgebrauch im Vergleich zu anderen orthopädischen Operationen mit am höchsten liegt

(Sabatino et al. 2018) . Zudem konnte gezeigt werden, dass bis zu 12% der Patienten nach Gelenkersatz prolongiert Opiode einnahmen (Wu et al. 2021) . Daher lag in dieser Arbeit ein Hauptaugenmerk auf dem Opioidkonsum: Im Rahmen dieser Studie gaben die Patienten mit der einmaligen intraoperativen Injektion im Durchschnitt geringere Schmerzen an; dies spiegelte sich allerdings interessanterweise nicht in einem geringeren Schmerzmittelkonsum wider. Vielmehr ergaben sich zwar am ersten postoperativen Tag noch ähnliche Dosen für beide Gruppen, ab dem zweiten postoperativen Tag war der Opioidgebrauch in Gruppe B über den gesamten Beobachtungszeitraum jedoch deutlich höher. Der Nullhypothese konnte somit widersprochen werden.

Dieses Phänomen war möglicherweise dadurch bedingt, dass die behandelnden Ärzte das nach Abklingen der Halbwertszeit erwartete Absinken des injizierten Ropivacain - Spiegels und dadurch bedingte postoperative Schmerzen frühzeitig mit der Gabe potenter Analgetika im Sinne der „Rescue“ - Medikation abzufangen versuchten, während in Gruppe A auf die Wirksamkeit der kontinuierlichen Applikation vertraut wurde. Da die Patienten daraufhin mit den erwünschten niedrigen NRS - Werten reagierten, könnten die initial als „Rescue“ - Medikation verabreichten Opiode für die Sicherung des erreichten Bewegungsausmaßes im weiteren Verlauf auf eine feste Medikation umgestellt worden sein. Ebenso könnten auch die Patienten in der LIA - Gruppe selbst angesichts eines schneller einsetzenden postoperativen Schmerzes frühzeitig eine „Rescue“ - Medikation sowie im Verlauf eine Umstellung auf eine dauerhafte Opioidgabe gefordert haben, wohingegen die Patienten in der Schmerzkathetergruppe zwar tendenziell etwas stärkere Schmerzen litten, diese aber bis zum Abklingen der Ropivacainwirkung noch so weit erträglich waren, dass nur selten Opiode als „Rescue“ - oder feste Medikation gebraucht wurden.

Bezüglich des postoperativen Opioidkonsums herrscht in der Literatur aktuell sowohl hinsichtlich der kontinuierlichen als auch der einmaligen Gabe von Lokalanästhetika noch kein Konsens: Mehrere Forscher hatten einen geringeren Analgetikaverbrauch gegenüber Placebogruppen postuliert (Bianconi et al. 2003; Gibbs et al. 2012; Xu et al. 2014; Tziona et al. 2018) . Zudem hatte man in mehreren Arbeiten neben einer verbesserten postoperativen Beweglichkeit und geringeren Schmerzen auch einen niedrigeren Schmerzmittelverbrauch sowohl im Vergleich zur Epiduralanästhesie (Tsukada et al. 2015; Andersen et al. 2010b; Tsukada et al. 2015) als auch zu regionalen Verfahren wie der alleinigen Nervus – femoralis - Blockade, der Kombination einer Nervus – femoralis - mit einer Nervus – ischiadicus -

Blockade (Najfeld et al. 2020) oder der Adduktorenkanalblockade (Tziona et al. 2018) nachgewiesen.

Allerdings gibt es hierzu auch mehrere Gegenstimmen: So hatte sich z. B. im Rahmen der Hüft - Endoprothetik kein wesentlicher Vorteil der einmaligen Injektion gezeigt (Hirasawa et al. 2018) . Zudem wurde in mehreren weiteren Studien, u. a. einer Metaanalyse von zehn Arbeiten, kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Schmerzmitteleinnahme, Schmerzangabe seitens der Patienten und Funktionalität gefunden (Fan et al. 2016; Zhang et al. 2018; Tian et al. 2020) .

Außerdem hatten beispielsweise Tong et al. (Tong et al. 2018) im Vergleich der Einmalapplikation mit einer Blockade des Adduktorenkanales im Rahmen der Knie - Endoprothetik sogar einen deutlich erhöhten Opioidkonsum festgestellt, auch wenn dies in mehreren anderen Arbeiten, darunter Metaanalysen widerlegt wurde (Zhao et al. 2019; Jiménez-Almonte et al. 2016; Zhao et al. 2019) . Ein erhöhter postoperativer Schmerzmittelgebrauch wurde in mehreren Arbeiten auch für die kontinuierliche Gabe im Vergleich mit Regionalanästhesieverfahren gefunden (Reeves und Skinner 2009; Nechleba et al. 2005; Reeves und Skinner 2009) .

Eine Möglichkeit zur Erweiterung der vorliegenden Ergebnisse liegt in der genaueren Differenzierung zwischen Dauer - und „Rescue“ - Medikation sowie ggf. den Abfragezeitpunkten der Notfall - Medikation. Dies könnte weitere Informationen hinsichtlich der Effektivität der jeweiligen gewählten Lokalanästhesie auch in Hinblick auf das Aktivitätsniveau der Patienten gewähren. Des Weiteren wäre auch hier die Möglichkeit der Untersuchung der Wirksamkeit von zusätzlich injizierten Substanzen möglich: So wurde durch den Zusatz von Cortison-Derivaten (Parvataneni et al. 2007; Fu et al. 2009) , Epinephrin (Badner et al. 1996) oder Morphin selbst (Rasmussen et al. 2004) beispielsweise ein geringerer Schmerzmittelgebrauch beschrieben.

5.4 Bewegungsausmaß

Bei der Betrachtung des postoperativ erreichten Bewegungsausmaßes zeigte sich in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied zwischen einer kontinuierlichen intraartikulären sowie der einmaligen periartikulären Gabe. Somit stellte sich die Nullhypothese als zutreffend heraus.

Dies steht im Widerspruch mit den Schlussfolgerungen einer Metaanalyse, in welcher eine Unterlegenheit der intraartikulären gegenüber der periartikulären Applikation hinsichtlich des Bewegungsausmaßes beschrieben wurde (Seangleulur et al. 2016) .

Zudem steht dieses Ergebnis im Gegensatz zu anderen Arbeiten, in welchen die kontinuierliche Gabe mithilfe einer Kontrollgruppe direkt mit einer einmaligen Injektion verglichen wurde. Hier hatte sich spätestens ab Tag 7 sowie im weiteren postoperativen Verlauf bis zu einer Nachfolge - Untersuchung nach 90 Tagen ein größeres Bewegungsausmaß bei kontinuierlich verabreichten Lokalanästhetika gezeigt hatte (Zhang et al. 2011) .

Eine denkbare Erklärung für dieses Phänomen könnte eine Behinderung des operierten Gelenkes durch den einliegenden Schmerzkatheter sowie die einliegende Drainage bei gleichzeitig besserer analgetischer Wirkung sein.

Allerdings wurde im Falle einer kontinuierlichen Gabe eine Abschwächung der Wirkung über einen ausgeprägten Verlust an Medikamentenvolumen von bis zu 25 % des applizierten Lokalanästhetikums über einliegende Drainagen beschrieben (Nechleba et al. 2005) .

Denkbare Erweiterungen dieser Arbeit könnten daher Follow – up - Untersuchungen, z. B. nach drei Monaten, sowie die Einführung weiterer Untergruppen mit anderen etablierten Regionalanästhesieverfahren wie z. B. Adduktorenkanalblockaden, Nervus – ischiadicus - oder Nervus – femoralis - Blockaden oder aber die Variation der Verweildauer des einliegenden Katheters sein. Bisherige Untersuchungen haben überwiegend eine leichte Überlegenheit der Lokalanästhesie gegenüber den Regionalanästhesieverfahren hinsichtlich des erreichbaren Bewegungsausmaßes (Zhao et al. 2019; Jiménez-Almonte et al. 2016; Zhao et al. 2019) oder aber eine vergleichbare Wirksamkeit bei geringerem Nebenwirkungsrisiko gezeigt (Najfeld et al. 2020; Tian et al. 2020) . Die Einführung weiterer zu injizierender Medikamente könnte ebenfalls Forschungsgegenstand werden. So wurde bereits in mehreren Studien ein Kortikosteroid hinzugefügt. Hier zeigte sich zumindest kurz - und mittelfristig eine Verbesserung der erreichbaren postoperativen Beweglichkeit ohne Nachweis eines erhöhten Infektrisikos (Pang et al. 2008; Fu et al. 2009; Li et al. 2021) , auch wenn in anderen Arbeiten Bedenken hinsichtlich einer erhöhten Rate an periprothetischen Infektionen geäußert wurden (Christensen et al. 2009) .

Auch Zusatzfaktoren wie die Auswirkung von Schwellung, Lagerung und additiven Therapien wie der postoperativen Kryotherapie sollten näher untersucht werden. So hatten in

der Vergangenheit bereits mehrere Forschungsgruppen einen positiven Effekt auf die erreichbare Beweglichkeit durch die postoperative Kühlung nachgewiesen (Levy und Marmar 1993; Adie et al. 2010) . Eine Metaanalyse kam allerdings zu dem Schluss, dass dieser Effekt minimal sei und dementsprechend eine Abwägung gegenüber den Kosten sowie möglichen Unannehmlichkeiten für die Patienten stattfinden müsse (Adie et al. 2012) .

Weitere mögliche Forschungsfelder umfassen den Einfluss des präoperativ erreichbaren Bewegungsausmaßes und präoperativen Trainingszustandes sowie weiterer Co - Faktoren wie des Geschlechtes, des Alters und des BMIs. So gibt es in der Literatur vor allem den BMI betreffend widersprüchliche Aussagen: Während einige Forscher eine deutlich schlechtere postoperative Beweglichkeit angaben (Järvenpää et al. 2010; Yeung et al. 2011) , zeigten andere Arbeiten keine signifikanten Unterschiede bei adipösen Patienten (Stern und Insall 1990; Stevens-Lapsley et al. 2010; Batsis et al. 2010) .

Bezüglich der Erhebung des ROM ist abschließend zu beachten, dass dieser zwar einen guten Index für die erreichte Funktionsfähigkeit des operativ versorgten Kniegelenks bietet, jedoch kein Zusammenhang mit einer erhöhten Patientenzufriedenheit nachgewiesen ist (Devers et al. 2011) .

Ein möglicher Störfaktor bei der Verwendung der im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten könnten die variierenden Untersucher sein: So wurden die Patienten sowohl von unterschiedlichen Physiotherapeuten als auch wechselnden Stationsärzten betreut. Dieser potentiellen Beeinträchtigung sollte allerdings einerseits durch die Verwendung eines Goniometers sowie die Erhebung des Mittelwerts der von Ärzten und Physiotherapeuten gewonnenen Daten Rechnung getragen werden.

5.5 Perioperativer Blutverlust

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der kombinierten Injektionstherapie mit Tranexamsäure hinsichtlich des Blutverlustes. Die Nullhypothese Nr. 3 bezüglich des Blutverlustes konnte somit widerlegt werden. Dies spiegelt den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand hinsichtlich perioperativer intraartikulärer Injektionen wider.

So war die Verwendung von Tranexamsäure sowie von Lokalanästhetika zur Reduktion des perioperativen Blutverlustes in den letzten Jahren Gegenstand mehrerer Studien:

Dabei wurde sowohl die intravenöse als auch die intraartikuläre Anwendung von Tranexamsäure untersucht. Die Mehrheit der Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass sowohl eine intravenöse (Benoni et al. 1995; Chen et al. 2014) als auch die intraartikuläre Verwendung (Ishida et al. 2011) den Blutverlust sowie die Häufigkeit von Bluttransfusionen (Cid und Lozano 2005) verringerten. Hierbei halten einige Autoren die alleinige intravenöse Gabe für überlegen (Monteiro et al. 2021), andere hingegen sahen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Applikationsform (Shin et al. 2017). Allerdings wurde auch auf das Vorhandensein eines „nicht sichtbaren Blutverlustes“ (z. B. in die umgebenden Weichteilkompartimente) hingewiesen, auf welchen die Tranexamsäure wohl keinen Einfluss hat (Good et al. 2003).

Bezüglich der Wirkung periartikulärer Injektionen mit Lokalanästhetika auf den Blutverlust besteht bisher noch kein wissenschaftlicher Konsens. Einige Autoren schlussfolgerten, dass eine intraartikuläre Injektion im Rahmen des operativen Eingriffes zu einem deutlich geringeren perioperativen Blutverlust führt (Anderson et al. 2009). Dies galt insbesondere, wenn zusätzlich noch weitere Substanzen wie z. B. Katecholamine verwendet worden waren (Lombardi et al. 2004; Anderson et al. 2009). In anderen Studien wurden allerdings keine signifikanten Unterschiede (Mesa-Ramos et al. 2008) oder sogar eine erhöhte Inzidenz von Blutungen festgestellt (Vendittoli et al. 2006). Grund für diese unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse könnte die Wirkungsweise von Katecholaminen sein, welche zwar sowohl an vasokonstriktorisches Alpha - Rezeptoren als auch an vasodilatatorischen Beta - Rezeptoren binden können. Des Weiteren erfolgt die lokale Infiltration in jedem Fall nur in die Weichteile, wohingegen ein nicht unbeträchtlicher Teil des intraoperativen Blutverlustes durch Blutungen aus dem Knochen bedingt ist, auf welchen die Infiltration keinen Einfluss hat. Bezüglich der Knochenblutung wurde zwar in der Vergangenheit ein Vorteil zementierter verankerter Prothesen – wie auch im Rahmen dieser Studie verwendet – propagiert (Mylod et al. 1990), dies wurde allerdings von anderen Forschern in Frage gestellt (Demey et al. 2010).

Auch hinsichtlich der Verwendung intraartikulärer Drainagen herrscht derzeit noch Uneinigkeit: So wurde in der Vergangenheit allein durch die Verwendung von Drainagen eine erhöhte Transfusionsrate sowie ein größerer Hb - Verlust perioperativ beschrieben (Reilly et al. 1986), obwohl eine verzögerte Drainageöffnung diese Effekte wohl abschwächen kann (Roy et al. 2006; Cao et al. 2015; Zan et al. 2017). Andere Autoren widersprechen der postulierten Behauptung eines erhöhten Blutverlustes bei Drainageverwendung jedoch

vollkommen (Lee et al. 2015) . Die im Rahmen dieser Studie eingelegten Redondrainagen wurden nach Hautverschluss sowie komprimierender Wickelung unmittelbar nach Operationsende geöffnet; allerdings erfolgte diese Einlage nur bei einer der beiden Studiengruppen.

Zudem wurde in der vorliegenden Studie in Gruppe B neben Ropivacain auch Tranexamsäure injiziert. Der im Vergleich zu Gruppe A niedrigere Blutverlust deckt sich zwar mit den bisherigen Studienergebnissen, allerdings kann diese positive Wirkung hinsichtlich der beiden Wirkstoffe in dieser Studie nicht unterschieden werden. Zukünftige Untersuchungen könnten daher weitere Untergruppen mit größerer Differenzierung zwischen den einzelnen Gruppierungen enthalten. Erweiterungsmöglichkeiten liegen in der zusätzlichen Analyse weiterer Faktoren wie der Dauer der intraoperativen Blutsperre, der postoperativen Lagerung, der Kühlung des operierten Gelenks auf den postoperativen Blutverlust sowie weiterer Laborparameter wie z. B. dem Hämatokrit.

So gibt es widersprüchliche Aussagen hinsichtlich des Einflusses der Lagerung auf den perioperativen Blutverlust: Einige Forscher postulierten geringeren Blutverlust und niedrigeren Transfusionsbedarf in den ersten 24 Stunden bei Hochlagerung der operierten Extremität (Ong und Taylor 2003) sowie ggf. Ergänzung um eine Flexionshaltung im Kniegelenk (Yang et al. 2015) . In anderen Studien konnten allerdings keine Vorteile hinsichtlich eines flektiert gelagerten Kniegelenks nachgewiesen werden (Ma et al. 2008) .

Auch bezüglich der postoperativen physikalischen Therapie herrscht derzeit noch Uneinigkeit: Während einige Metaanalysen der Kryotherapie wenigstens geringe Wirksamkeit bescheinigten (Thacoor und Sandiford 2019) , konnten andere diese Studienergebnisse nicht bestätigen (Adie et al. 2010; Ni et al. 2015) .

Die intraoperative Verwendung einer Blutsperre und deren Dauer sowie ihre Wirkung auf den Blutverlust ist ein kontroverses Thema, bei welchem weiteres Forschungspotential besteht: So haben mehrere Studien in den letzten Jahren der früher vorherrschenden Lehrmeinung, dass die Blutsperre den Blutverlust reduziert, widersprochen (Tai et al. 2011; Zhang et al. 2014; Du et al. 2013; Zhang et al. 2014) . Trotzdem ist die Verwendung der Blutsperre weiterhin weit verbreitet, da eine bessere intraoperative Sicht sowie eine verbesserte Zementverzahnung propagiert wurde. Die Ergebnisse neuerer Forschungen wecken allerdings auch hieran erhebliche Zweifel (Vertullo und Nagarajan 2017; Hegde et al. 2021) . Zudem wird der Blutsperre eine Erhöhung des perioperativen Risikos hinsichtlich thromboembolischer Ereignisse sowie weiterer Komplikationen wie z. B. zumindest

mittelfristiger muskulärer Schäden nachgesagt (Zhang et al. 2014; Palmer und Graham 1994; Liu et al. 2014; Zhang et al. 2014) .

Eine Limitierung dieser Studie bezüglich der Messung des Blutverlustes allein anhand des Hb - Wertes lag darin, dass dem unterschiedlichen peri - und postoperativen Flüssigkeitsmanagement, z. B. durch intraoperative Infusionen und dadurch bedingte Verdünnungseffekte, nicht wirklich Rechnung getragen werden konnte. Zur Erhöhung der Messgenauigkeit könnten in Zukunft weitere Parameter wie z. B. der Hämatokrit oder die perioperative Transfusionsrate sowie eine exakte Darstellung der applizierten Infusionen peri - und postoperativ erfolgen.

Der – wenn auch statistisch nicht signifikante, aber dennoch im Schnitt – höhere Hb - Wertabfall bei Patienten männlichen Geschlechts im Rahmen dieser Arbeit deckt sich mit Ergebnissen anderer Forscher (Bell et al. 2009; Prasad et al. 2007; Bell et al. 2009) . Eventuell lässt sich dieser Effekt durch die bessere Anpassung von Frauen an akuten Blutverlust, wie z. B. im Rahmen von Menstruation oder Geburten oder aber durch den bei Männern im Schnitt größeren Weichteilmantel wie Fett - und Muskelgewebe und das dadurch erhöhte Weichteiltrauma erklären.

6. Zusammenfassung

Die Knie - Endoprothetik gehört einerseits aufgrund einer zunehmend alternden Gesellschaft mit zu den häufigsten in Deutschland durchgeführten chirurgischen Eingriffen, andererseits zählt sie zu den schmerzhaftesten orthopädischen Operationen. Nichtsdestotrotz gibt es bisher keine standardisierte postoperative Schmerztherapie, was mitunter zur Gefährdung des endgültigen Behandlungserfolges führt.

Ziel dieser Dissertationsarbeit war es, im Rahmen einer retrospektiven Patientenuntersuchung zwei Analgesiekonzepte nach einseitiger, primärer Implantation einer Knie – Total - Endoprothese miteinander zu vergleichen, um hierdurch eine valide Empfehlung für die zukünftige Schmerztherapie treffen zu können.

Hierbei erhielt eine Gruppe eine kontinuierliche Zufuhr von Lokalanästhetika über 48 Stunden, die zweite eine intraoperative Einmalgabe – ergänzt um Tranexamsäure.

Die Auswertung der Daten von insgesamt 127 Patienten über den Zeitraum der ersten sieben postoperativen Tage ergab einen Vorteil der einmaligen Applikation hinsichtlich der postoperativen Schmerzen sowie bezüglich des perioperativen Blutverlustes.

Allerdings bot die einmalige Gabe keinen Nutzen hinsichtlich des postoperativ erreichten Bewegungsausmaßes und war im Hinblick auf den Gesamt - Opioidgebrauch der Probanden sogar unterlegen.

Zusammenfassend ließ sich anhand dieser retrospektiven Studie zwar eine geringe Überlegenheit der einmaligen Infiltration mit Lokalanästhetika ergänzt um Tranexamsäure gegenüber einer kontinuierlichen Gabe erkennen, allerdings ist die Durchführung größerer, prospektiv angelegter Studien zur weiteren Aufarbeitung z. B. hinsichtlich möglicher Zusätze zur Infiltration sicherlich von Vorteil.

7. ADDIN CitaviBibliographyLiteraturverzeichnis

Aasvang, Eske K.; Hansen, Jeanette B.; Malmstrøm, Jørgen; Asmussen, Torsten; Gennevois, Daniel; Struys, Michel M. R. F.; Kehlet, Henrik (2008): The effect of wound instillation of a novel purified capsaicin formulation on postherniotomy pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. In: *Anesthesia and analgesia* 107 (1), S. 282–291. DOI: 10.1213/ane.0b013e31816b94c9.

Abdallah, Faraj W.; Whelan, Daniel B.; Chan, Vincent W.; Prasad, Govindarajulu A.; Endersby, Ryan V.; Theodoropolous, John et al. (2016): Adductor Canal Block Provides Noninferior Analgesia and Superior Quadriceps Strength Compared with Femoral Nerve Block in Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. In: *Anesthesiology* 124 (5), S. 1053–1064. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001045.

Adie, Sam; Kwan, Amy; Naylor, Justine M.; Harris, Ian A.; Mittal, Rajat (2012): Cryotherapy following total knee replacement. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (9), CD007911. DOI: 10.1002/14651858.CD007911.pub2.

Adie, Sam; Naylor, Justine M.; Harris, Ian A. (2010): Cryotherapy after total knee arthroplasty a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. In: *The Journal of arthroplasty* 25 (5), S. 709–715. DOI: 10.1016/j.arth.2009.07.010.

Affas, Fatin (2016): Local infiltration analgesia in knee and hip arthroplasty efficacy and safety. In: *Scandinavian journal of pain* 13, S. 59–66. DOI: 10.1016/j.sjpain.2016.05.041.

Affas, Fatin; Nygård, Eva-Britt; Stiller, Carl-Olav; Wretenberg, Per; Olofsson, Christina (2011): Pain control after total knee arthroplasty: a randomized trial comparing local infiltration anesthesia and continuous femoral block. In: *Acta orthopaedica* 82 (4), S. 441–447. DOI: 10.3109/17453674.2011.581264.

Ali, Abdulemir; Sundberg, Martin; Hansson, Ulrik; Malmvik, Johan; Flivik, Gunnar (2015): Doubtful effect of continuous intraarticular analgesia after total knee arthroplasty: a randomized double-blind study of 200 patients. In: *Acta orthopaedica* 86 (3), S. 373–377. DOI: 10.3109/17453674.2014.991629.

Andersen, Karen V.; Pfeiffer-Jensen, Mogens; Haraldsted, Viggo; Søballe, Kjeld (2007a): Reduced hospital stay and narcotic consumption, and improved mobilization with local and intraarticular infiltration after hip arthroplasty: a randomized clinical trial of an intraarticular technique versus epidural infusion in 80 patients. In: *Acta orthopaedica* 78 (2), S. 180–186. DOI: 10.1080/17453670710013654.

- Andersen, L. Ø.; Husted, H.; Kristensen, B. B.; Otte, K. S.; Gaarn-Larsen, L.; Kehlet, H. (2010a): Analgesic efficacy of intracapsular and intra-articular local anaesthesia for knee arthroplasty. In: *Anaesthesia* 65 (9), S. 904–912. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2010.06389.x.
- Andersen, L. Ø.; Husted, H.; Kristensen, B. B.; Otte, K. S.; Gaarn-Larsen, L.; Kehlet, H. (2010b): Analgesic efficacy of subcutaneous local anaesthetic wound infiltration in bilateral knee arthroplasty: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. In: *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 54 (5), S. 543–548. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2009.02196.x.
- Andersen, Lasse Juel; Poulsen, Thomas; Krogh, Bo; Nielsen, Tommy (2007b): Postoperative analgesia in total hip arthroplasty: a randomized double-blinded, placebo-controlled study on preoperative and postoperative ropivacaine, ketorolac, and adrenaline wound infiltration. In: *Acta orthopaedica* 78 (2), S. 187–192. DOI: 10.1080/17453670710013663.
- Andersen, Lasse Ø.; Husted, Henrik; Otte, Kristian S.; Kristensen, Billy B.; Kehlet, Henrik (2008): A compression bandage improves local infiltration analgesia in total knee arthroplasty. In: *Acta orthopaedica* 79 (6), S. 806–811. DOI: 10.1080/17453670810016894.
- Anderson, Lucas A.; Engel, Gregory M.; Bruckner, James D.; Stoddard, Gregory J.; Peters, Christopher L. (2009): Reduced blood loss after total knee arthroplasty with local injection of bupivacaine and epinephrine. In: *The journal of knee surgery* 22 (2), S. 130–136. DOI: 10.1055/s-0030-1247737.
- Artz, Neil; Elvers, Karen T.; Lowe, Catherine Minns; Sackley, Cath; Jepson, Paul; Beswick, Andrew D. (2015): Effectiveness of physiotherapy exercise following total knee replacement: systematic review and meta-analysis. In: *BMC musculoskeletal disorders* 16. DOI: 10.1186/s12891-015-0469-6.
- Badner, N. H.; Bourne, R. B.; Rorabeck, C. H.; MacDonald, S. J.; Doyle, J. A. (1996): Intra-articular injection of bupivacaine in knee-replacement operations. Results of use for analgesia and for preemptive blockade. In: *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 78 (5), S. 734–738. DOI: 10.2106/00004623-199605000-00013.
- Baker, P. N.; van der Meulen, J. H.; Lewsey, J.; Gregg, P. J. (2007): The role of pain and function in determining patient satisfaction after total knee replacement. Data from the National Joint Registry for England and Wales. In: *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 89 (7), S. 893–900. DOI: 10.1302/0301-620X.89B7.19091.
- Bally, Michèle; Dendukuri, Nandini; Rich, Benjamin; Nadeau, Lyne; Helin-Salmivaara, Arja; Garbe, Edeltraut; Brophy, James M. (2017): Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs

in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 357, j1909. DOI: 10.1136/bmj.j1909.

Batsis, John A.; Naessens, James M.; Keegan, Mark T.; Huddleston, Paul M.; Wagie, Amy E.; Huddleston, Jeanne M. (2010): Body mass index and the impact on hospital resource use in patients undergoing total knee arthroplasty. In: *The Journal of arthroplasty* 25 (8), 1250-7.e1. DOI: 10.1016/j.arth.2009.09.009.

Beckmann, Johannes: Knochendurchblutungsstörungen. Online verfügbar unter <https://orthinform.de/lexikon/knochendurchblutungsstoerungen>.

Beer, Justin V. de; Winemaker, Mitchell J.; Donnelly, Graeme A. E.; Miceli, Paula C.; Reiz, Joseph L.; Harsanyi, Zoltan et al. (2005): Efficacy and safety of controlled-release oxycodone and standard therapies for postoperative pain after knee or hip replacement. In: *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie* 48 (4), S. 277–283.

Bell, Timothy H.; Berta, Donna; Ralley, Fiona; MacDonald, Steven J.; McCalden, Richard W.; Bourne, Robert B. et al. (2009): Factors affecting perioperative blood loss and transfusion rates in primary total joint arthroplasty: a prospective analysis of 1642 patients. In: *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie* 52 (4), S. 295–301.

Benoni, G.; Carlsson, A.; Petersson, C.; Fredin, H. (1995): Does tranexamic acid reduce blood loss in knee arthroplasty? In: *The American journal of knee surgery* 8 (3), S. 88–92.

Berninger, M. T.; Friederichs, J.; Leidinger, W.; Augat, P.; Bühren, V.; Fulghum, C.; Reng, W. (2018a): Effect of local infiltration analgesia, peripheral nerve blocks, general and spinal anesthesia on early functional recovery and pain control in total knee arthroplasty. In: *BMC musculoskeletal disorders* 19 (1), S. 232. DOI: 10.1186/s12891-018-2154-z.

Berninger, M. T.; Friederichs, J.; Leidinger, W.; Augat, P.; Bühren, V.; Fulghum, C.; Reng, W. (2018b): Effect of local infiltration analgesia, peripheral nerve blocks, general and spinal anesthesia on early functional recovery and pain control in unicompartmental knee arthroplasty. In: *BMC musculoskeletal disorders* 19 (1), S. 249. DOI: 10.1186/s12891-018-2165-9.

Bianconi, M.; Ferraro, L.; Traina, G. C.; Zanolli, G.; Antonelli, T.; Guberti, A. et al. (2003): Pharmacokinetics and efficacy of ropivacaine continuous wound instillation after joint replacement surgery. In: *British journal of anaesthesia* 91 (6), S. 830–835. DOI: 10.1093/bja/aeg277.

Bisgaard, Thue; Klarskov, Birthe; Rosenberg, Jacob; Kehlet, Henrik (2001): Characteristics and prediction of early pain after laparoscopic cholecystectomy. In: *Pain* 90 (3), S. 261–269. DOI: 10.1016/S0304-3959(00)00406-1.

Bitsch, Rudi: Arthrose Info Kniegelenk. Online verfügbar unter <https://deutsches-gelenkzentrum.de/aerzte-team/prof-dr-med-rudi-g-bitsch/arthrose-knie/>.

Brander, Victoria; Gondek, Stephen; Martin, Emily; Stulberg, S. David (2007): Pain and depression influence outcome 5 years after knee replacement surgery. In: *Clinical orthopaedics and related research* 464, S. 21–26. DOI: 10.1097/BLO.0b013e318126c032.

Brander, Victoria A.; Stulberg, S. David; Adams, Angela D.; Harden, R. Norman; Bruehl, Stephen; Stanos, Steven P.; Houle, Timothy (2003): Predicting total knee replacement pain: a prospective, observational study. In: *Clinical orthopaedics and related research* (416), S. 27–36. DOI: 10.1097/01.blo.0000092983.12414.e9.

Brull, Richard; McCartney, Colin J. L.; Chan, Vincent W. S.; El-Beheiry, Hossam (2007): Neurological complications after regional anesthesia: contemporary estimates of risk. In: *Anesthesia and analgesia* 104 (4), S. 965–974. DOI: 10.1213/01.ane.0000258740.17193.ec.

Busch, Constant A.; Shore, Benjamin J.; Bhandari, Rakesh; Ganapathy, Su; MacDonald, Steven J.; Bourne, Robert B. et al. (2006): Efficacy of periarticular multimodal drug injection in total knee arthroplasty. A randomized trial. In: *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 88 (5), S. 959–963. DOI: 10.2106/JBJS.E.00344.

Cao, Jian-Gang; Wang, Lei; Liu, Jun (2015): The use of clamped drainage to reduce blood loss in total hip arthroplasty. In: *Journal of orthopaedic surgery and research* 10, S. 130. DOI: 10.1186/s13018-015-0259-8.

Cappelleri, Gianluca; Ghisi, Daniela; Fanelli, Andrea; Albertin, Andrea; Somalvico, Francesco; Aldegheri, Giorgio (2011): Does continuous sciatic nerve block improve postoperative analgesia and early rehabilitation after total knee arthroplasty? A prospective, randomized, double-blinded study. In: *Regional anesthesia and pain medicine* 36 (5), S. 489–492. DOI: 10.1097/AAP.0b013e3182286a2b.

Carli, F.; Clemente, A.; Asenjo, J. F.; Kim, D. J.; Mistracetti, G.; Gomasasca, M. et al. (2010): Analgesia and functional outcome after total knee arthroplasty: periarticular infiltration vs continuous femoral nerve block. In: *British journal of anaesthesia* 105 (2), S. 185–195. DOI: 10.1093/bja/aeq112.

- Caumo, W.; Schmidt, A. P.; Schneider, C. N.; Bergmann, J.; Iwamoto, C. W.; Adamatti, L. C. et al. (2002): Preoperative predictors of moderate to intense acute postoperative pain in patients undergoing abdominal surgery. In: *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 46 (10), S. 1265–1271. DOI: 10.1034/j.1399-6576.2002.461015.x.
- Chai, Xiping; Liu, Haiping; You, Congxin; Wang, Changde (2019): Efficacy of Additional Corticosteroid in a Multimodal Cocktail for Postoperative Analgesia Following Total Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. In: *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 19 (3), S. 316–327. DOI: 10.1111/papr.12740.
- Chen, Xiaotao; Xie, Shouning; Wang, Kai (2014): Effectiveness of tranexamic acid in total knee arthroplasty. In: *Zhongguo xiu fu chong jian wai ke za zhi = Zhongguo xiufu chongjian waike zazhi = Chinese journal of reparative and reconstructive surgery* 28 (11), S. 1338–1341.
- Chen, Y.; Zhang, Y.; Zhu, Y-L; Fu, P-L (2012): Efficacy and safety of an intra-operative intra-articular magnesium/ropivacaine injection for pain control following total knee arthroplasty. In: *The Journal of international medical research* 40 (5), S. 2032–2040. DOI: 10.1177/030006051204000548.
- Cheville, A.; Chen, A.; Oster, G.; McGarry, L.; Narcessian, E. (2001): A randomized trial of controlled-release oxycodone during inpatient rehabilitation following unilateral total knee arthroplasty. In: *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 83 (4), S. 572–576. DOI: 10.2106/00004623-200104000-00013.
- Choi, Young-Joon; Ra, Ho Jong (2016): Patient Satisfaction after Total Knee Arthroplasty. In: *Knee surgery & related research* 28 (1), S. 1–15. DOI: 10.5792/ksrr.2016.28.1.1.
- Chou, Roger; Gordon, Debra B.; Leon-Casasola, Oscar A. de; Rosenberg, Jack M.; Bickler, Stephen; Brennan, Tim et al. (2016): Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. In: *The journal of pain* 17 (2), S. 131–157. DOI: 10.1016/j.jpain.2015.12.008.
- Christensen, Christian P.; Jacobs, Cale A.; Jennings, Heath R. (2009): Effect of periarticular corticosteroid injections during total knee arthroplasty. A double-blind randomized trial. In: *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 91 (11), S. 2550–2555. DOI: 10.2106/JBJS.H.01501.

Chung, F.; Ritchie, E.; Su, J. (1997): Postoperative pain in ambulatory surgery. In: *Anesthesia and analgesia* 85 (4), S. 808–816. DOI: 10.1097/00000539-199710000-00017.

Cid, Joan; Lozano, Miguel (2005): Tranexamic acid reduces allogeneic red cell transfusions in patients undergoing total knee arthroplasty: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. In: *Transfusion* 45 (8), S. 1302–1307. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2005.00204.x.

Comfort, V. K.; Code, W. E.; Rooney, M. E.; Yip, R. W. (1992): Naproxen premedication reduces postoperative tubal ligation pain. In: *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* 39 (4), S. 349–352. DOI: 10.1007/BF03009045.

Cook, Jennifer L.; Cushner, Fred D.; Scuderi, Giles R. (2006): Minimal-incision total knee arthroplasty. In: *The journal of knee surgery* 19 (1), S. 46–51. DOI: 10.1055/s-0030-1248078.

Cui, Zhaohui; Liu, Xue; Teng, Yuanjun; Jiang, Jin; Wang, Jing; Xia, Yayi (2015): The efficacy of steroid injection in total knee or hip arthroplasty. In: *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 23 (8), S. 2306–2314. DOI: 10.1007/s00167-014-3049-7.

Demey, Guillaume; Servien, Elvire; Pinaroli, Alban; Lustig, Sébastien; Aït Si Selmi, Tarik; Neyret, Philippe (2010): The influence of femoral cementing on perioperative blood loss in total knee arthroplasty: a prospective randomized study. In: *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 92 (3), S. 536–541. DOI: 10.2106/JBJS.H.01159.

Devers, Brandon N.; Conditt, Michael A.; Jamieson, Miranda L.; Driscoll, Matthew D.; Noble, Philip C.; Parsley, Brian S. (2011): Does greater knee flexion increase patient function and satisfaction after total knee arthroplasty? In: *The Journal of arthroplasty* 26 (2), S. 178–186. DOI: 10.1016/j.arth.2010.02.008.

Dobrydnjov, Igor; Anderberg, Christian; Olsson, Christer; Shapurova, Olga; Angel, Krister; Bergman, Stefan (2011): Intraarticular vs. extraarticular ropivacaine infusion following high-dose local infiltration analgesia after total knee arthroplasty: a randomized double-blind study. In: *Acta orthopaedica* 82 (6), S. 692–698. DOI: 10.3109/17453674.2011.625535.

Du, Zhe; Liu, Peilai; Zhang, Yuankai; Li, Deqiang; Li, Ming (2013): Effect of tourniquet on perioperative blood loss and short-term effectiveness in total knee arthroplasty. In: *Zhongguo xiu fu chong jian wai ke za zhi = Zhongguo xiufu chongjian waikē zazhi = Chinese journal of reparative and reconstructive surgery* 27 (11), S. 1318–1323.

- Edwards, Robert R.; Haythornthwaite, Jennifer A.; Smith, Michael T.; Klick, Brendan; Katz, Jeffrey N. (2009): Catastrophizing and depressive symptoms as prospective predictors of outcomes following total knee replacement. In: *Pain research & management* 14 (4), S. 307–311. DOI: 10.1155/2009/273783.
- Eisler, T.; Svensson, O.; Tengström, A.; Elmstedt, E. (2002): Patient expectation and satisfaction in revision total hip arthroplasty. In: *The Journal of arthroplasty* 17 (4), S. 457–462. DOI: 10.1054/arth.2002.31245.
- El-Boghdadly, Kariem; Pawa, Amit; Chin, Ki Jinn (2018): Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. In: *Local and regional anesthesia* 11, S. 35–44. DOI: 10.2147/LRA.S154512.
- Elmallah, Randa K.; Chughtai, Morad; Khlopas, Anton; Newman, Jared M.; Stearns, Kim L.; Roche, Martin et al. (2018): Pain Control in Total Knee Arthroplasty. In: *The journal of knee surgery* 31 (6), S. 504–513. DOI: 10.1055/s-0037-1604152.
- Essving, Per; Axelsson, Kjell; Åberg, Elisabeth; Spännar, Henrik; Gupta, Anil; Lundin, Anders (2011): Local infiltration analgesia versus intrathecal morphine for postoperative pain management after total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. In: *Anesthesia and analgesia* 113 (4), S. 926–933. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182288deb.
- Fan, Lin; Yu, Xiao; Zan, Pengfei; Liu, Jin; Ji, Tongxiang; Li, Guodong (2016): Comparison of Local Infiltration Analgesia With Femoral Nerve Block for Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Randomized Clinical Trial. In: *The Journal of arthroplasty* 31 (6), S. 1361–1365. DOI: 10.1016/j.arth.2015.12.028.
- Feldt, K. S.; Oh, H. L. (2000): Pain and hip fracture outcomes for older adults. In: *Orthopedic nursing* 19 (6), S. 35–44. DOI: 10.1097/00006416-200019060-00008.
- Fischer, H. B. J.; Simanski, C. J. P.; Sharp, C.; Bonnet, F.; Camu, F.; Neugebauer, E. A. M. et al. (2008): A procedure-specific systematic review and consensus recommendations for postoperative analgesia following total knee arthroplasty. In: *Anaesthesia* 63 (10), S. 1105–1123. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2008.05565.x.
- Fowler, S. J.; Symons, J.; Sabato, S.; Myles, P. S. (2008): Epidural analgesia compared with peripheral nerve blockade after major knee surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. In: *British journal of anaesthesia* 100 (2), S. 154–164. DOI: 10.1093/bja/aem373.

Fu, Peiliang; Wu, Yuli; Wu, Haishan; Li, Xiaohua; Qian, Qirong; Zhu, Yunli (2009): Efficacy of intra-articular cocktail analgesic injection in total knee arthroplasty - a randomized controlled trial. In: *The Knee* 16 (4), S. 280–284. DOI: 10.1016/j.knee.2008.12.012.

Gagliese, Lucia; Gauthier, Lynn R.; Macpherson, Alison K.; Jovellanos, Melissa; Chan, Vincent W. S. (2008): Correlates of postoperative pain and intravenous patient-controlled analgesia use in younger and older surgical patients. In: *Pain medicine (Malden, Mass.)* 9 (3), S. 299–314. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2008.00426.x.

Garcia, João Batista Santos Garcia; Barbosa Neto, José Osvaldo; Vasconcelos, José Wanderley; Ferro, Letácio Santos Garcia; Silva, Rafaelle Carvalho (2010): Analgesic efficacy of the intra-articular administration of high doses of morphine in patients undergoing total knee arthroplasty. In: *Revista brasileira de anestesiologia* 60 (1), S. 1–12. DOI: 10.1016/s0034-7094(10)70001-5.

George, Steven Z.; Hirsh, Adam T. (2009): Psychologic influence on experimental pain sensitivity and clinical pain intensity for patients with shoulder pain. In: *The journal of pain* 10 (3), S. 293–299. DOI: 10.1016/j.jpain.2008.09.004.

Gerheuser, F.; Crass, D. (2005): Spinalanästhesie. In: *Der Anaesthetist* 54 (12), 1245-67, quiz 1268-70. DOI: 10.1007/s00101-005-0947-6.

Gerheuser, F.; Roth, A. (2007): Periduralanästhesie. In: *Der Anaesthetist* 56 (5), 499-523; quiz 524-6. DOI: 10.1007/s00101-007-1181-1.

Gibbs, D. M. R.; Green, T. P.; Esler, C. N. (2012): The local infiltration of analgesia following total knee replacement: a review of current literature. In: *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 94 (9), S. 1154–1159. DOI: 10.1302/0301-620X.94B9.28611.

Goff, M. J.; Arain, S. R.; Ficke, D. J.; Uhrich, T. D.; Ebert, T. J. (2000): Absence of bronchodilation during desflurane anesthesia: a comparison to sevoflurane and thiopental. In: *Anesthesiology* 93 (2), S. 404–408. DOI: 10.1097/00000542-200008000-00018.

Gómez-Cardero, Primitivo; Rodríguez-Merchán, E. Carlos (2010): Postoperative analgesia in TKA: ropivacaine continuous intraarticular infusion. In: *Clinical orthopaedics and related research* 468 (5), S. 1242–1247. DOI: 10.1007/s11999-009-1202-2.

Good, L.; Peterson, E.; Lisander, B. (2003): Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. In: *British journal of anaesthesia* 90 (5), S. 596–599. DOI: 10.1093/bja/aeg111.

- Goyal, Nitin; McKenzie, James; Sharkey, Peter F.; Parvizi, Javad; Hozack, William J.; Austin, Matthew S. (2013): The 2012 Chitranjan Ranawat award: intraarticular analgesia after TKA reduces pain: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, prospective study. In: *Clinical orthopaedics and related research* 471 (1), S. 64–75. DOI: 10.1007/s11999-012-2596-9.
- Graefe, Karl-Heinz; Lutz, Werner; Bönisch, Heinz (2016): *Pharmakologie und Toxikologie*. 2., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe).
- Granot, Michal; Ferber, Sari Goldstein (2005): The roles of pain catastrophizing and anxiety in the prediction of postoperative pain intensity: a prospective study. In: *The Clinical journal of pain* 21 (5), S. 439–445. DOI: 10.1097/01.ajp.0000135236.12705.2d.
- Grimberg, Alexander; Jansson, Volkmar; Liebs, Thoralf; Melsheimer, Oliver; Steinbrück, Arnd (2016): *Jahresbericht 2016. Mit Sicherheit mehr Qualität*.
- Grimberg, Alexander; Lützner, Jörg; Melsheimer, Oliver; Morlock, Michael; Steinbrück, Arnd (2022): *Jahresbericht 2022. Mit Sicherheit mehr Qualität*. 2022. Auflage. Berlin: EPRD Deutsche Endoprothesenregister.
- Grosu, Irina; Lavand'homme, Patricia; Thienpont, Emmanuel (2014): Pain after knee arthroplasty: an unresolved issue. In: *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 22 (8), S. 1744–1758. DOI: 10.1007/s00167-013-2750-2.
- Guerra, Mark L.; Singh, Parminder J.; Taylor, Nicholas F. (2015): Early mobilization of patients who have had a hip or knee joint replacement reduces length of stay in hospital: a systematic review. In: *Clinical rehabilitation* 29 (9), S. 844–854. DOI: 10.1177/0269215514558641.
- Gupta, A.; Bodin, L.; Holmström, B.; Berggren, L. (2001): A systematic review of the peripheral analgesic effects of intraarticular morphine. In: *Anesthesia and analgesia* 93 (3), S. 761–770. DOI: 10.1097/00000539-200109000-00042.
- Hakim, Karim Youssef Kamal (2020): Comparative study between sequential combined spinal epidural anesthesia versus epidural volume extension in lower limb surgery. In: *Ain-Shams J Anesthesiol* 12 (1). DOI: 10.1186/s42077-020-0055-5.
- Hannan, M. T.; Felson, D. T.; Pincus, T. (2000): Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. In: *The Journal of rheumatology* 27 (6), S. 1513–1517.

Harper, C. M.; Lyles, Y. M. (1988): Physiology and complications of bed rest. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 36 (11), S. 1047–1054. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1988.tb04375.x.

Harrasser, Norbert; Eisenhart-Rothe, Rüdiger von; Biberthaler, Peter (Hg.) (2021): *Facharztwissen Orthopädie Unfallchirurgie*. 2nd ed. 2021. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; Springer.

Hegde, Vishal; Bracey, Daniel N.; Johnson, Roseann M.; Dennis, Douglas A.; Jennings, Jason M. (2021): Tourniquet Use Improves Cement Penetration and Reduces Radiolucent Line Progression at 5 Years After Total Knee Arthroplasty. In: *The Journal of arthroplasty* 36 (7S), S209-S214. DOI: 10.1016/j.arth.2020.12.048.

Hirasawa, Naoyuki; Kurosaka, Kenji; Nishino, Masahiro; Nakayama, Tsutomu; Matsubara, Masaaki; Tsukada, Sachi-yuki (2018): No Clinically Important Difference in Pain Scores After THA Between Periarticular Analgesic Injection and Placebo: A Randomized Trial. In: *Clinical orthopaedics and related research* 476 (9), S. 1837–1845. DOI: 10.1097/CORR.0000000000000374.

Hoetzel, A. (2019): Klinischer Stellenwert von total intravenöser Anästhesie (TIVA) und Inhalationsanästhesie 2019 (Anästhesie und Intensivmedizin 2019), S. 174–189.

Iseki, Takuya; Tsukada, Sachi-yuki; Wakui, Motohiro; Kurosaka, Kenji; Yoshiya, Shinichi; Tachibana, Toshiya (2021): Percutaneous periarticular analgesic injection at one day after simultaneous bilateral total knee arthroplasty: an open-label randomized control trial. In: *Journal of orthopaedic surgery and research* 16 (1), S. 357. DOI: 10.1186/s13018-021-02507-1.

Ishida, Kazunari; Tsumura, Nobuhiro; Kitagawa, Atsushi; Hamamura, Sayaka; Fukuda, Koji; Dogaki, Yoshihiro et al. (2011): Intra-articular injection of tranexamic acid reduces not only blood loss but also knee joint swelling after total knee arthroplasty. In: *International orthopaedics* 35 (11), S. 1639–1645. DOI: 10.1007/s00264-010-1205-3.

Iwakiri, Kentaro; Ohta, Yoichi; Kobayashi, Akio; Minoda, Yukihide; Nakamura, Hiroaki (2017): Local Efficacy of Periarticular Morphine Injection in Simultaneous Bilateral Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Randomized, Double-Blind Trial. In: *The Journal of arthroplasty* 32 (12), S. 3637–3642. DOI: 10.1016/j.arth.2017.07.020.

Järvenpää, J.; Kettunen, J.; Kröger, H.; Miettinen, H. (2010): Obesity may impair the early outcome of total knee arthroplasty. In: *Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ*

for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society 99 (1), S. 45–49. DOI: 10.1177/145749691009900110.

Jia, Xu-Feng; Ji, Yong; Huang, Guang-Ping; Zhou, Yu; Long, Miao (2017): Comparison of intrathecal and local infiltration analgesia by morphine for pain management in total knee and hip arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trial. In: *International journal of surgery (London, England)* 40, S. 97–108. DOI: 10.1016/j.ijso.2017.02.060.

Jiang, Xu; Wang, Qian-Qian; Wu, Cheng-Ai; Tian, Wei (2016): Analgesic Efficacy of Adductor Canal Block in Total Knee Arthroplasty: A Meta-analysis and Systematic Review. In: *Orthopaedic surgery* 8 (3), S. 294–300. DOI: 10.1111/os.12268.

Jiménez-Almonte, José H.; Wyles, Cody C.; Wyles, Saranya P.; Norambuena-Morales, German A.; Báez, Pedro J.; Murad, Mohammad H.; Sierra, Rafael J. (2016): Is Local Infiltration Analgesia Superior to Peripheral Nerve Blockade for Pain Management After THA: A Network Meta-analysis. In: *Clinical orthopaedics and related research* 474 (2), S. 495–516. DOI: 10.1007/s11999-015-4619-9.

Johnson, R. L.; Kopp, S. L.; Burkle, C. M.; Duncan, C. M.; Jacob, A. K.; Erwin, P. J. et al. (2016): Neuraxial vs general anaesthesia for total hip and total knee arthroplasty: a systematic review of comparative-effectiveness research. In: *British journal of anaesthesia* 116 (2), S. 163–176. DOI: 10.1093/bja/aev455.

Johnson, Svena M.; Saint John, Barbara E.; Dine, Alan P. (2008): Local anesthetics as antimicrobial agents: a review. In: *Surgical infections* 9 (2), S. 205–213. DOI: 10.1089/sur.2007.036.

Karlsen, Anders Peder Højer; Wetterslev, Mik; Hansen, Signe Elisa; Hansen, Morten Sejer; Mathiesen, Ole; Dahl, Jørgen B. (2017): Postoperative pain treatment after total knee arthroplasty: A systematic review. In: *PloS one* 12 (3), e0173107. DOI: 10.1371/journal.pone.0173107.

Kehlet, Henrik; Andersen, L. Ø. (2011): Local infiltration analgesia in joint replacement: the evidence and recommendations for clinical practice. In: *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 55 (7), S. 778–784. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2011.02429.x.

Keijsers, Renee; van den Bekerom, Michel; van Delft, Rogier; van Lotten, Manon; Rademakers, Maarten; Nolte, Peter A. (2016): Continuous Local Infiltration Analgesia after TKA: A Meta-Analysis. In: *The journal of knee surgery* 29 (4), S. 310–321. DOI: 10.1055/s-0035-1556843.

Kelley, Todd C.; Adams, Mary Jo; Mulliken, Brian D.; Dalury, David F. (2013): Efficacy of multimodal perioperative analgesia protocol with periarticular medication injection in total knee arthroplasty: a randomized, double-blinded study. In: *The Journal of arthroplasty* 28 (8), S. 1274–1277. DOI: 10.1016/j.arth.2013.03.008.

Kerr, Dennis R.; Kohan, Lawrence (2008): Local infiltration analgesia: a technique for the control of acute postoperative pain following knee and hip surgery: a case study of 325 patients. In: *Acta orthopaedica* 79 (2), S. 174–183. DOI: 10.1080/17453670710014950.

Kim, Tae Woo; Park, Sang Jae; Lim, Se Hyeok; Seong, Sang Cheol; Lee, Sahnghoon; Lee, Myung Chul (2015): Which analgesic mixture is appropriate for periarticular injection after total knee arthroplasty? Prospective, randomized, double-blind study. In: *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 23 (3), S. 838–845. DOI: 10.1007/s00167-014-3366-x.

Koh, In Jun; Kang, Yeon Gwi; Chang, Chong Bum; Kwon, Sae Kwang; Seo, Eun Seok; Seong, Sang Cheol; Kim, Tae Kyun (2010): Additional pain relieving effect of intraoperative periarticular injections after simultaneous bilateral TKA: a randomized, controlled study. In: *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 18 (7), S. 916–922. DOI: 10.1007/s00167-010-1051-2.

Krenzel, Brian A.; Cook, Chad; Martin, Gavin N.; Vail, Thomas P.; Attarian, David E.; Bolognesi, Michael P. (2009): Posterior capsular injections of ropivacaine during total knee arthroplasty: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. In: *The Journal of arthroplasty* 24 (6 Suppl), S. 138–143. DOI: 10.1016/j.arth.2009.03.014.

Kuchálik, J.; Magnuson, A.; Tina, E.; Gupta, A. (2017a): Does local infiltration analgesia reduce peri-operative inflammation following total hip arthroplasty? A randomized, double-blind study. In: *BMC anesthesiology* 17 (1), S. 63. DOI: 10.1186/s12871-017-0354-y.

Kuchálik, Ján; Magnuson, Anders; Lundin, Anders; Gupta, Anil (2017b): Local infiltration analgesia or femoral nerve block for postoperative pain management in patients undergoing total hip arthroplasty. A randomized, double-blind study. In: *Scandinavian journal of pain* 16, S. 223–230. DOI: 10.1016/j.sjpain.2017.05.002.

Kumle, B.; Wilke, P.; Koppert, W.; Kumle, K.; Gries, A. (2013): Schmerztherapie in der Notfallmedizin. Fokus Notaufnahme. In: *Der Anaesthetist* 62 (11), 902-8, 910-3. DOI: 10.1007/s00101-013-2247-x.

- Kutzner, K. P.; Paulini, C.; Hechtner, M.; Rehbein, P.; Pfeil, J. (2015): Postoperative Analgesie nach Knie-TEP: Intraartikulärer Katheter vs. Nervus-femoralis-Katheter. In: *Der Orthopäde* 44 (7), S. 566–573. DOI: 10.1007/s00132-015-3115-y.
- Larsen, Reinhard (2022): Anästhesie. 12. Auflage. München: Urban et Fischer in Elsevier.
- Learmonth, Ian D.; Young, Claire; Rorabeck, Cecil (2007): The operation of the century: total hip replacement. In: *Lancet (London, England)* 370 (9597), S. 1508–1519. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60457-7.
- Lee, Qunn Jid; Mak, Wai Ping; Hau, Wai Sun; Yeung, Sze Tsun; Wong, Yiu Chung; Wai, Yuk Leung (2015): Short duration and low suction pressure drain versus no drain following total knee replacement. In: *Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong)* 23 (3), S. 278–281. DOI: 10.1177/230949901502300302.
- Leone, Stefania; Di Cianni, Simone; Casati, Andrea; Fanelli, Guido (2008): Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine. In: *Acta bio-medica : Atenei Parmensis* 79 (2), S. 92–105.
- Levy, A. S.; Marmar, E. (1993): The role of cold compression dressings in the postoperative treatment of total knee arthroplasty. In: *Clinical orthopaedics and related research* (297), S. 174–178.
- Li, Qi; Mu, Guo; Liu, Xiangbo; Chen, Milian (2021): Efficacy of additional corticosteroids to multimodal cocktail periarticular injection in total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. In: *Journal of orthopaedic surgery and research* 16 (1), S. 77. DOI: 10.1186/s13018-020-02144-0.
- Likar, R.; Kapral, S.; Steinkellner, H.; Stein, C.; Schäfer, M. (1999): Dose-dependency of intra-articular morphine analgesia. In: *British journal of anaesthesia* 83 (2), S. 241–244. DOI: 10.1093/bja/83.2.241.
- Liu, David; Graham, David; Gillies, Kim; Gillies, R. Mark (2014): Effects of tourniquet use on quadriceps function and pain in total knee arthroplasty. In: *Knee surgery & related research* 26 (4), S. 207–213. DOI: 10.5792/ksrr.2014.26.4.207.
- Liu, Moying; Zhang, Dongliang; Shi, Baoxin (2019): Comparison of the Post-Total Knee Arthroplasty Analgesic Effect of Intraoperative Periarticular Injection of Different Analgesics. In: *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP* 29 (12), S. 1169–1172. DOI: 10.29271/jcpsp.2019.12.1169.

- Liu, Spencer S.; McDonald, Susan B. (2001): Current Issues in Spinal Anesthesia. In: *Anesthesiology* 94 (5), S. 888–906. DOI: 10.1097/00000542-200105000-00030.
- Liu, Spencer S.; Richman, Jeffrey M.; Thirlby, Richard C.; Wu, Christopher L. (2006): Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: a quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials. In: *Journal of the American College of Surgeons* 203 (6), S. 914–932. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.08.007.
- Lombardi, Adolph V.; Berend, Keith R.; Mallory, Thomas H.; Dodds, Kathleen L.; Adams, Joanne B. (2004): Soft tissue and intra-articular injection of bupivacaine, epinephrine, and morphine has a beneficial effect after total knee arthroplasty. In: *Clinical orthopaedics and related research* (428), S. 125–130. DOI: 10.1097/01.blo.0000147701.24029.cc.
- Lonner, Jess H.; Scuderi, Giles R.; Lieberman, Jay R. (2015): Potential utility of liposome bupivacaine in orthopedic surgery. In: *American journal of orthopedics (Belle Mead, N.J.)* 44 (3), S. 111–117.
- Ma, T.; Khan, R. J. K.; Carey Smith, R.; Nivbrant, B.; Wood, D. J. (2008): Effect of flexion/extension splintage post total knee arthroplasty on blood loss and range of motion -- a randomised controlled trial. In: *The Knee* 15 (1), S. 15–19. DOI: 10.1016/j.knee.2007.09.004.
- Mahomed, Nizar N.; Liang, Matthew H.; Cook, Earl F.; Daltroy, Lawren H.; Fortin, Paul R.; Fossel, Anne H.; Katz, Jeffrey N. (2002): The importance of patient expectations in predicting functional outcomes after total joint arthroplasty. In: *The Journal of rheumatology* 29 (6), S. 1273–1279.
- Mancuso, C. A.; Salvati, E. A.; Johanson, N. A.; Peterson, M. G.; Charlson, M. E. (1997): Patients' expectations and satisfaction with total hip arthroplasty. In: *The Journal of arthroplasty* 12 (4), S. 387–396. DOI: 10.1016/s0883-5403(97)90194-7.
- McCarthy, Denise; McNamara, John; Galbraith, John; Loughnane, Frank; Shorten, George; Iohom, Gabriella (2019): A comparison of the analgesic efficacy of local infiltration analgesia vs. intrathecal morphine after total knee replacement: A randomised controlled trial. In: *European journal of anaesthesiology* 36 (4), S. 264–271. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000943.
- Meier, Malin; Burkhardt, Patrick; Huth, Jochen; Best, Raymond; Thienpont, Emmanuel; Beckmann, Johannes (2021a): Additional periarticular catheter shows no superiority over single-shot local infiltration analgesia alone in unicondylar knee replacement. In: *Knee*

surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA 29 (2), S. 627–632. DOI: 10.1007/s00167-020-05981-y.

Meier, Malin; Sommer, Sarah; Huth, Jochen; Benignus, Christian; Thienpont, Emmanuel; Beckmann, Johannes (2021b): Local infiltration analgesia with additional intraarticular catheter provide better pain relief compared to single-shot local infiltration analgesia in TKA. In: *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 141 (1), S. 105–111. DOI: 10.1007/s00402-020-03606-0.

Ménigaux, Christophe; Adam, Frédéric; Guignard, Bruno; Sessler, Daniel I.; Chauvin, Marcel (2005): Preoperative gabapentin decreases anxiety and improves early functional recovery from knee surgery. In: *Anesthesia and analgesia* 100 (5), S. 1394–1399. DOI: 10.1213/01.ANE.0000152010.74739.B8.

Mesa-Ramos, Francisco; Mesa-Ramos, Manuel; Maquieira-Canosa, Carmen; Carpintero, Pedro (2008): Predictors for blood transfusion following total knee arthroplasty: a prospective randomised study. In: *Acta orthopaedica Belgica* 74 (1), S. 83–89.

Meßlinger, K. (2002): Physiologie und Pathophysiologie der Schmerzentscheidung. In: *Manuelle Medizin* 40 (1), S. 13–21. DOI: 10.1007/s00337-001-0116-1.

Michael, Joern W-P; Schlüter-Brust, Klaus U.; Eysel, Peer (2010): The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. In: *Deutsches Arzteblatt international* 107 (9), S. 152–162. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0152.

Minns Lowe, Catherine J.; Barker, Karen L.; Dewey, Michael; Sackley, Catherine M. (2007): Effectiveness of physiotherapy exercise after knee arthroplasty for osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 335 (7624), S. 812. DOI: 10.1136/bmj.39311.460093.BE.

Moghtadaei, Mehdi; Farahini, Hossein; Faiz, Seyed Hamid-Reza; Mokarami, Farzam; Safari, Saeid (2014): Pain Management for Total Knee Arthroplasty: Single-Injection Femoral Nerve Block versus Local Infiltration Analgesia. In: *Iranian Red Crescent medical journal* 16 (1), e13247. DOI: 10.5812/ircmj.13247.

Monteiro, Otávio Montovanelli; Perrone, Rodrigo Turra; Almeida, Fabrício Nascimento; Moura, Cid Pereira de; Oliveira, Saulo Gomes de; Almeida, Gustavo Dalla Bernardina de (2021): COMPARISON OF HEMOSTASIS WITH TRANEXAMIC ACID IN TOTAL KNEE ARTHROPLASTY. In: *Acta ortopedica brasileira* 29 (4), S. 184–188. DOI: 10.1590/1413-785220212904235714.

- Mylod, A. G.; France, M. P.; Muser, D. E.; Parsons, J. R. (1990): Perioperative blood loss associated with total knee arthroplasty. A comparison of procedures performed with and without cementing. In: *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 72 (7), S. 1010–1012.
- Najfeld, Michael; Hube, Robert; Kujat, Ann-Kathrin; Mayr, Hermann Otto; Thiele, Kathi (2020): Is changing the postoperative pain management in total knee arthroplasty from femoral nerve block to local infiltration analgesia successful? Retrospective trial with the first and last 100 patients. In: *Journal of orthopaedic surgery and research* 15 (1), S. 480. DOI: 10.1186/s13018-020-01981-3.
- Nakai, Tsuyoshi; Tamaki, Masashi; Nakamura, Toshiyuki; Nakai, Takaaki; Onishi, Atsunori; Hashimoto, Kunihiko (2013): Controlling pain after total knee arthroplasty using a multimodal protocol with local periarticular injections. In: *Journal of orthopaedics* 10 (2), S. 92–94. DOI: 10.1016/j.jor.2013.02.001.
- Nassini, Romina; Fusi, Camilla; Materazzi, Serena; Coppi, Elisabetta; Tuccinardi, Tiziano; Marone, Ilaria M. et al. (2015): The TRPA1 channel mediates the analgesic action of dipyrone and pyrazolone derivatives. In: *British journal of pharmacology* 172 (13), S. 3397–3411. DOI: 10.1111/bph.13129.
- Nechleba, Jeffrey; Rogers, Vincent; Cortina, Gary; Cooney, Timothy (2005): Continuous intra-articular infusion of bupivacaine for postoperative pain following total knee arthroplasty. In: *The journal of knee surgery* 18 (3), S. 197–202. DOI: 10.1055/s-0030-1248181.
- Ni, Sheng-Hui; Jiang, Wen-Tong; Guo, Lei; Jin, Yu-Heng; Jiang, Tian-Long; Zhao, Yuyan; Zhao, Jie (2015): Cryotherapy on postoperative rehabilitation of joint arthroplasty. In: *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 23 (11), S. 3354–3361. DOI: 10.1007/s00167-014-3135-x.
- Niemeläinen, Mika; Kalliovalkama, Jarkko; Aho, Antti J.; Moilanen, Teemu; Eskelinen, Antti (2014): Single periarticular local infiltration analgesia reduces opiate consumption until 48 hours after total knee arthroplasty. A randomized placebo-controlled trial involving 56 patients. In: *Acta orthopaedica* 85 (6), S. 614–619. DOI: 10.3109/17453674.2014.961399.
- O'Donnell, R.; Dolan, J. (2018): Anaesthesia and analgesia for knee joint arthroplasty. In: *BJA education* 18 (1), S. 8–15. DOI: 10.1016/j.bjae.2017.11.003.
- O'Neil, Maryadele J. (2006): The Merck index. An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 14th ed. Whitehouse Station, N.J.: Merck.

- Ong, Cliff K. S.; Seymour, Robin A.; Lirk, Phillip; Merry, Alan F. (2010): Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. In: *Anesthesia and analgesia* 110 (4), S. 1170–1179. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181cf9281.
- Ong, Shong Meng; Taylor, Grahame John Saint Clair (2003): Can knee position save blood following total knee replacement? In: *The Knee* 10 (1), S. 81–85. DOI: 10.1016/s0968-0160(02)00076-5.
- Palmer, S. H.; Graham, G. (1994): Tourniquet-induced rhabdomyolysis after total knee replacement. In: *Annals of The Royal College of Surgeons of England* 76 (6), S. 416–417.
- Pang, H-N; Lo, N-N; Yang, K-Y; Chong, H-C; Yeo, S-J (2008): Peri-articular steroid injection improves the outcome after unicondylar knee replacement: a prospective, randomised controlled trial with a two-year follow-up. In: *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 90 (6), S. 738–744. DOI: 10.1302/0301-620X.90B6.20550.
- Parvataneni, Hari K.; Shah, Vineet P.; Howard, Holly; Cole, Naida; Ranawat, Amar S.; Ranawat, Chitranjan S. (2007): Controlling pain after total hip and knee arthroplasty using a multimodal protocol with local periarticular injections: a prospective randomized study. In: *The Journal of arthroplasty* 22 (6 Suppl 2), S. 33–38. DOI: 10.1016/j.arth.2007.03.034.
- Peng, Xiao-Qiang; Fei, Zheng-Guo; Sun, Chun-Guang; Zhou, Qi-Jia (2020): Efficacy and safety of local infiltration analgesia for pain management in total knee and hip arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trial. In: *Medicine* 99 (22), e20640. DOI: 10.1097/MD.00000000000020640.
- Perlas, Anahi; Chan, Vincent W. S.; Beattie, Scott (2016): Anesthesia Technique and Mortality after Total Hip or Knee Arthroplasty: A Retrospective, Propensity Score-matched Cohort Study. In: *Anesthesiology* 125 (4), S. 724–731. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001248.
- Perret, Michael; Fletcher, Philip; Firth, Laura; Yates, Piers (2015): Comparison of patient outcomes in periarticular and intraarticular local anaesthetic infiltration techniques in total knee arthroplasty. In: *Journal of orthopaedic surgery and research* 10, S. 119. DOI: 10.1186/s13018-015-0249-x.
- Pierre, S. C.; Schmidt, R.; Brenneis, C.; Michaelis, M.; Geisslinger, G.; Scholich, K. (2007): Inhibition of cyclooxygenases by dipyrone. In: *British journal of pharmacology* 151 (4), S. 494–503. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707239.

- Pietsch, M.; Hofmann, S. (2007): Schmerztherapie, Anästhesie und Physiotherapie bei der minimal-invasiven Knieendoprothetik. In: *Der Orthopäde* 36 (12), S. 1149–1156. DOI: 10.1007/s00132-007-1169-1.
- Planckaert, Céilia; Larose, Gabriel; Ranger, Pierre; Lacelle, Marc; Fuentes, Alexandre; Hagemester, Nicola (2018): Total knee arthroplasty with unexplained pain: new insights from kinematics. In: *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 138 (4), S. 553–561. DOI: 10.1007/s00402-018-2873-5.
- Pogatzki-Zahn, Esther M.; Wenk, Manuel; Wassmann, Hansdetlef; Heindel, Walter L.; van Aken, Hugo (2007): Postoperative Akutschmerztherapie--Schwere Komplikationen durch Regionalanalgesieverfahren--Symptome, Diagnose und Therapie. In: *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 42 (1), S. 42–52. DOI: 10.1055/s-2007-969043.
- Prasad, Narayana; Padmanabhan, Vinod; Mullaji, Arun (2007): Blood loss in total knee arthroplasty: an analysis of risk factors. In: *International orthopaedics* 31 (1), S. 39–44. DOI: 10.1007/s00264-006-0096-9.
- Puolakka, Pia A. E.; Rorarius, Michael G. F.; Roviola, Miika; Puolakka, Timo J. S.; Nordhausen, Klaus; Lindgren, Leena (2010): Persistent pain following knee arthroplasty. In: *European journal of anaesthesiology* 27 (5), S. 455–460. DOI: 10.1097/EJA.0b013e328335b31c.
- Rabenberg, Martina (2013): Arthrose. Berlin: Robert Koch-Inst (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 54).
- Rakel, Barbara A.; Blodgett, Nicole Petsas; Zimmerman, Bridget M.; Logsdon-Sackett, Nyla; Clark, Charles; Noiseux, Nicolas et al. (2012): Predictors of postoperative movement and resting pain following total knee replacement. In: *Pain* 153 (11), S. 2192–2203. DOI: 10.1016/j.pain.2012.06.021.
- Ranawat, Amar S.; Ranawat, Chitranjan S. (2007): Pain management and accelerated rehabilitation for total hip and total knee arthroplasty. In: *The Journal of arthroplasty* 22 (7 Suppl 3), S. 12–15. DOI: 10.1016/j.arth.2007.05.040.
- Rasmussen, Sten; Kramhøft, Morten U.; Sperling, Kim P.; Pedersen, Jens H. L. (2004): Increased flexion and reduced hospital stay with continuous intraarticular morphine and ropivacaine after primary total knee replacement: open intervention study of efficacy and

safety in 154 patients. In: *Acta orthopaedica Scandinavica* 75 (5), S. 606–609. DOI: 10.1080/00016470410001501.

Razavi, Bibi Marjan; Fazly Bazzaz, Bibi Sedigheh (2019): A review and new insights to antimicrobial action of local anesthetics. In: *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 38 (6), S. 991–1002. DOI: 10.1007/s10096-018-03460-4.

Reeves, M.; Skinner, M. W. (2009): Continuous intra-articular infusion of ropivacaine after unilateral total knee arthroplasty. In: *Anaesthesia and intensive care* 37 (6), S. 918–922. DOI: 10.1177/0310057X0903700607.

Reilly, K. A.; Beard, D. J.; Barker, K. L.; Dodd, C. A. F.; Price, A. J.; Murray, D. W. (2005): Efficacy of an accelerated recovery protocol for Oxford unicompartmental knee arthroplasty--a randomised controlled trial. In: *The Knee* 12 (5), S. 351–357. DOI: 10.1016/j.knee.2005.01.002.

Reilly, T. J.; Gradisar, I. A.; Pakan, W.; Reilly, M. (1986): The use of postoperative suction drainage in total knee arthroplasty. In: *Clinical orthopaedics and related research* (208), S. 238–242.

Reske, A. W.; Reske, A. P.; Meier, V.; Wiegel, M. (2009): Periphere Nervenblockaden an der unteren Extremität. Klinisch-praktische Aspekte. In: *Der Anaesthetist* 58 (10), 1055-70; quiz 1071. DOI: 10.1007/s00101-009-1610-4.

Riddle, Daniel L.; Wade, James B.; Jiranek, William A. (2010): Major depression, generalized anxiety disorder, and panic disorder in patients scheduled for knee arthroplasty. In: *The Journal of arthroplasty* 25 (4), S. 581–588. DOI: 10.1016/j.arth.2009.04.002.

Ritter, M. A.; Koehler, M.; Keating, E. M.; Faris, P. M.; Meding, J. B. (1999): Intra-articular morphine and/or bupivacaine after total knee replacement. In: *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 81 (2), S. 301–303. DOI: 10.1302/0301-620x.81b2.9110.

Rodriguez-Merchan, E. Carlos (2018): Single Local Infiltration Analgesia (LIA) Aids Early Pain Management After Total Knee Replacement (TKR): An Evidence-Based Review and Commentary. In: *HSS journal : the musculoskeletal journal of Hospital for Special Surgery* 14 (1), S. 47–49. DOI: 10.1007/s11420-017-9560-x.

Rømsing, J.; Møiniche, S.; Ostergaard, D.; Dahl, J. B. (2000): Local infiltration with NSAIDs for postoperative analgesia: evidence for a peripheral analgesic action. In: *Acta*

anaesthesiologica Scandinavica 44 (6), S. 672–683. DOI: 10.1034/j.1399-6576.2000.440607.x.

Rossaint, Rolf (Hg.) (2012): Die Anästhesiologie. Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin ; [mit Filmen im Web]. 3., komplett aktualisierte und erw. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer.

Roy, Niloy; Smith, Matthew; Anwar, Mohammed; Elsworth, Christopher (2006): Delayed release of drain in total knee replacement reduces blood loss. A prospective randomised study. In: *Acta orthopaedica Belgica* 72 (1), S. 34–38.

Ryu, J.; Saito, S.; Yamamoto, K.; Sano, S. (1993): Factors influencing the postoperative range of motion in total knee arthroplasty. In: *Bulletin (Hospital for Joint Diseases (New York, N.Y.))* 53 (3), S. 35–40.

Sabatino, Matthew J.; Kunkel, Samuel T.; Ramkumar, Dipak B.; Keeney, Benjamin J.; Jevsevar, David S. (2018): Excess Opioid Medication and Variation in Prescribing Patterns Following Common Orthopaedic Procedures. In: *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 100 (3), S. 180–188. DOI: 10.2106/JBJS.17.00672.

Scheibel et al (2002): Operative Zugangswege in der Primärendoprothetik des Kniegelenks. Unter Mitarbeit von Thomas M, Von Salis-Soglio G: Springer.

Schug, Stephan A.; Palmer, Greta M.; Scott, David A.; Halliwell, Richard; Trinca, Jane (2016): Acute pain management: scientific evidence, fourth edition, 2015. In: *The Medical journal of Australia* 204 (8), S. 315–317. DOI: 10.5694/mja16.00133.

Schünke, Michael; Schulte, Erik; Schumacher, Udo (2007): Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem. Prometheus : LernAtlas der Anatomie. 2., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.

Seangleulur, Alisa; Vanasbodeekul, Pramook; Prapaitrakool, Sunisa; Worathongchai, Sukhumakorn; Anothaisintawee, Thunyarat; McEvoy, Mark et al. (2016): The efficacy of local infiltration analgesia in the early postoperative period after total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. In: *European journal of anaesthesiology* 33 (11), S. 816–831. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000516.

Shevlin, S.; Johnston, D.; Turbitt, L. (2020): The sciatic nerve block. In: *BJA education* 20 (9), S. 312–320. DOI: 10.1016/j.bjae.2020.04.004.

Shin, Young-Soo; Yoon, Jung-Ro; Lee, Hoon-Nyun; Park, Se-Hwan; Lee, Dae-Hee (2017): Intravenous versus topical tranexamic acid administration in primary total knee arthroplasty: a meta-analysis. In: *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 25 (11), S. 3585–3595. DOI: 10.1007/s00167-016-4235-6.

Shoji, H.; Solomonow, M.; Yoshino, S.; D'Ambrosia, R.; Dabezies, E. (1990): Factors affecting postoperative flexion in total knee arthroplasty. In: *Orthopedics* 13 (6), S. 643–649.

Skou, Søren T.; Roos, Ewa M.; Laursen, Mogens B.; Rathleff, Michael S.; Arendt-Nielsen, Lars; Simonsen, Ole; Rasmussen, Sten (2015): A Randomized, Controlled Trial of Total Knee Replacement. In: *The New England journal of medicine* 373 (17), S. 1597–1606. DOI: 10.1056/NEJMoa1505467.

Sporer, Scott M.; Rogers, Thea (2016): Postoperative Pain Management After Primary Total Knee Arthroplasty: The Value of Liposomal Bupivacaine. In: *The Journal of arthroplasty* 31 (11), S. 2603–2607. DOI: 10.1016/j.arth.2016.05.012.

Steinfeldt, Thorsten; Wiesmann, Thomas; Döffert, Jens (2015): Anästhesie in der Orthopädie /Unfallchirurgie - Regionalanästhesie bei Verletzungen der unteren Extremität. In: *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 50 (4), 260-7; quiz 268. DOI: 10.1055/s-0040-100288.

Stern, S. H.; Insall, J. N. (1990): Total knee arthroplasty in obese patients. In: *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 72 (9), S. 1400–1404.

Stevens-Lapsley, Jennifer E.; Petterson, Stephanie C.; Mizner, Ryan L.; Snyder-Mackler, Lynn (2010): Impact of body mass index on functional performance after total knee arthroplasty. In: *The Journal of arthroplasty* 25 (7), S. 1104–1109. DOI: 10.1016/j.arth.2009.08.009.

Stöve et al. (2017): S2k-Leitlinie Gonarthrose.

Tai, Ta-Wei; Lin, Chii-Jeng; Jou, I-Ming; Chang, Chih-Wei; Lai, Kuo-An; Yang, Chyun-Yu (2011): Tourniquet use in total knee arthroplasty: a meta-analysis. In: *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 19 (7), S. 1121–1130. DOI: 10.1007/s00167-010-1342-7.

Tan, Nicole L.; Gotmaker, Robert; Barrington, Michael J. (2019): Impact of Local Infiltration Analgesia on the Quality of Recovery After Anterior Total Hip Arthroplasty: A Randomized,

Triple-Blind, Placebo-Controlled Trial. In: *Anesthesia and analgesia* 129 (6), S. 1715–1722. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004255.

Thacoor, A.; Sandiford, N. A. (2019): Cryotherapy following total knee arthroplasty: What is the evidence? In: *Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong)* 27 (1), 2309499019832752. DOI: 10.1177/2309499019832752.

Thorsell, Martin; Holst, Petter; Hyldahl, Hans Christian; Weidenhielm, Lars (2010): Pain control after total knee arthroplasty: a prospective study comparing local infiltration anesthesia and epidural anesthesia. In: *Orthopedics* 33 (2), S. 75–80. DOI: 10.3928/01477447-20100104-13.

Tian, Yi; Tang, Shuai; Sun, Sijin; Zhang, Yuelun; Chen, Lin; Di Xia et al. (2020): Comparison between local infiltration analgesia with combined femoral and sciatic nerve block for pain management after total knee arthroplasty. In: *Journal of orthopaedic surgery and research* 15 (1), S. 41. DOI: 10.1186/s13018-020-1577-z.

Toftdahl, Karen; Nikolajsen, Lone; Haraldsted, Viggo; Madsen, Frank; Tønnesen, Else K.; Søballe, Kjeld (2007): Comparison of peri- and intraarticular analgesia with femoral nerve block after total knee arthroplasty: a randomized clinical trial. In: *Acta orthopaedica* 78 (2), S. 172–179. DOI: 10.1080/17453670710013645.

Tong, Qian Jun; Lim, Yean Chin; Tham, Huae Min (2018): Comparing adductor canal block with local infiltration analgesia in total knee arthroplasty: A prospective, blinded and randomized clinical trial. In: *Journal of clinical anesthesia* 46, S. 39–43. DOI: 10.1016/j.jclinane.2018.01.014.

Tran, Jonathan; Schwarzkopf, Ran (2015): Local infiltration anesthesia with steroids in total knee arthroplasty: A systematic review of randomized control trials. In: *Journal of orthopaedics* 12 (Suppl 1), S44-50. DOI: 10.1016/j.jor.2015.01.017.

Trousdale, R. T.; McGrory, B. J.; Berry, D. J.; Becker, M. W.; Harmsen, W. S. (1999): Patients' concerns prior to undergoing total hip and total knee arthroplasty. In: *Mayo Clinic proceedings* 74 (10), S. 978–982. DOI: 10.4065/74.10.978.

Tsukada, Sachi-yuki; Wakui, Motohiro; Hoshino, Akiho (2015): Pain control after simultaneous bilateral total knee arthroplasty: a randomized controlled trial comparing periarticular injection and epidural analgesia. In: *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 97 (5), S. 367–373. DOI: 10.2106/JBJS.N.00373.

Tziona, Dimitra; Papaioannou, Marianna; Mela, Argyro; Potamianou, Styliani; Makris, Alexandros (2018): Local infiltration analgesia combined with a standardized multimodal approach including an adductor canal block in total knee arthroplasty: a prospective randomized, placebo-controlled, double-blinded clinical trial. In: *Journal of anesthesia* 32 (3), S. 326–332. DOI: 10.1007/s00540-018-2476-x.

Vadivelu, Nalini; Mitra, Sukanya; Schermer, Erika; Kodumudi, Vijay; Kaye, Alan David; Urman, Richard D. (2014): Preventive analgesia for postoperative pain control: a broader concept. In: *Local and regional anesthesia* 7, S. 17–22. DOI: 10.2147/LRA.S62160.

Vendittoli, Pascal-André; Makinen, Patrice; Drolet, Pierre; Lavigne, Martin; Fallaha, Michel; Guertin, Marie-Claude; Varin, France (2006): A multimodal analgesia protocol for total knee arthroplasty. A randomized, controlled study. In: *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 88 (2), S. 282–289. DOI: 10.2106/JBJS.E.00173.

Vertullo, Christopher John; Nagarajan, Manickaraj (2017): Is cement penetration in TKR reduced by not using a tourniquet during cementation? A single blinded, randomized trial. In: *Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong)* 25 (1), 2309499016684323. DOI: 10.1177/2309499016684323.

Wessinghage, Dieter (1995): Themistocles Gluck: Von der Organexstirpation zum Gelenkersatz. In: *Deutsches Ärzteblatt* (33), S. 34–40.

White, Paul F. (2002): The role of non-opioid analgesic techniques in the management of pain after ambulatory surgery. In: *Anesthesia and analgesia* 94 (3), S. 577–585. DOI: 10.1097/00000539-200203000-00019.

Williams, Dale; Petruccelli, Danielle; Paul, James; Piccirillo, Liz; Winemaker, Mitch; Beer, Justin de (2013): Continuous infusion of bupivacaine following total knee arthroplasty: a randomized control trial pilot study. In: *The Journal of arthroplasty* 28 (3), S. 479–484. DOI: 10.1016/j.arth.2012.07.016.

Wong, Gilbert Y.; Gavva, Narender R. (2009): Therapeutic potential of vanilloid receptor TRPV1 agonists and antagonists as analgesics: Recent advances and setbacks. In: *Brain research reviews* 60 (1), S. 267–277. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2008.12.006.

Wu, Limin; Li, Mingyang; Zeng, Yi; Si, Haibo; Liu, Yuan; Yang, Peng; Shen, Bin (2021): Prevalence and risk factors for prolonged opioid use after total joint arthroplasty: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. In: *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 141 (6), S. 907–915. DOI: 10.1007/s00402-020-03486-4.

- Wülker et al (2015): Taschenlehrbuch Orthopädie und Unfallchirurgie. 3. Auflage: Thieme.
- Wylde, Vikki; Hewlett, Sarah; Learmonth, Ian D.; Dieppe, Paul (2011): Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. In: *Pain* 152 (3), S. 566–572. DOI: 10.1016/j.pain.2010.11.023.
- Xu, Chang-Peng; Li, Xue; Wang, Zhi-Zhong; Song, Jin-Qi; Yu, Bin (2014): Efficacy and safety of single-dose local infiltration of analgesia in total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. In: *The Knee* 21 (3), S. 636–646. DOI: 10.1016/j.knee.2014.02.024.
- Yang, Yang; Yong-Ming, Lv; Pei-jian, Ding; Jia, Li; Ying-ze, Zhang (2015): Leg position influences early blood loss and functional recovery following total knee arthroplasty: A randomized study. In: *International journal of surgery (London, England)* 23 (Pt A), S. 82–86. DOI: 10.1016/j.ijssu.2015.09.053.
- Yeung, Eric; Jackson, Mark; Sexton, Shaun; Walter, William; Zicat, Bernard (2011): The effect of obesity on the outcome of hip and knee arthroplasty. In: *International orthopaedics* 35 (6), S. 929–934. DOI: 10.1007/s00264-010-1051-3.
- Zan, Pengfei; Yao, Jie J.; Fan, Lin; Yang, Yong; Zhou, Zifei; Wu, Zhong et al. (2017): Efficacy of a Four-Hour Drainage Clamping Technique in the Reduction of Blood Loss Following Total Hip Arthroplasty: A Prospective Cohort Study. In: *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 23, S. 2708–2714. DOI: 10.12659/MSM.904864.
- Zhang, Lu-Kai; Ma, Jian-Xiong; Kuang, Ming-Jie; Ma, Xin-Long (2018): Comparison of Periarticular Local Infiltration Analgesia With Femoral Nerve Block for Total Knee Arthroplasty: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. In: *The Journal of arthroplasty* 33 (6), 1972-1978.e4. DOI: 10.1016/j.arth.2017.12.042.
- Zhang, S.; Wang, F.; Lu, Z. D.; Li, Y. P.; Zhang, L.; Jin, Q. H. (2011): Effect of single-injection versus continuous local infiltration analgesia after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. In: *The Journal of international medical research* 39 (4), S. 1369–1380. DOI: 10.1177/147323001103900423.
- Zhang, Wei; Li, Ning; Chen, Sifeng; Tan, Yang; Al-Aidaros, Mohammed; Chen, Liaobin (2014): The effects of a tourniquet used in total knee arthroplasty: a meta-analysis. In: *Journal of orthopaedic surgery and research* 9 (1), S. 13. DOI: 10.1186/1749-799X-9-13.

Zhang, Yeying; Lu, Ming; Chang, Cheng (2017): Local anesthetic infusion pump for pain management following total knee arthroplasty: a meta-analysis. In: *BMC musculoskeletal disorders* 18 (1), S. 32. DOI: 10.1186/s12891-016-1382-3.

Zhang, Yinxia; Mi, Fadoo; Zhao, Haiyan; Xie, Duowen; Shi, Xiaoyuan (2019): Effect of morphine added to multimodal cocktail on infiltration analgesia in total knee arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials. In: *Medicine* 98 (41), e17503. DOI: 10.1097/MD.00000000000017503.

Zhao, Yiwen; Huang, Zhihui; Ma, Wenming (2019): Comparison of adductor canal block with local infiltration analgesia in primary total knee arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials. In: *International journal of surgery (London, England)* 69, S. 89–97. DOI: 10.1016/j.ijso.2019.07.024.

Zuo, Wei; Guo, Wanshou; Ma, Jinhui; Cui, Wei (2019): Dose adductor canal block combined with local infiltration analgesia has a synergistic effect than adductor canal block alone in total knee arthroplasty: a meta-analysis and systematic review. In: *Journal of orthopaedic surgery and research* 14 (1), S. 101. DOI: 10.1186/s13018-019-1138-5.

Danksagung

Mein größter Dank gilt meiner Frau, ohne deren Unterstützung die Fertigstellung dieser Arbeit niemals Wirklichkeit geworden wäre, ebenso meinen Eltern, deren immerwährender Ansporn ebenfalls maßgeblich war.

Des Weiteren bin ich Herrn Prof. Dr. Piepho für die Betreuung meiner Arbeit und die dabei aufgebrauchte Geduld zu großem Dank verpflichtet.

Meinem Bruder bin ich für seine Anregungen, konstruktive Diskussion und Korrekturvorschläge dankbar.