

Aus der Praxis für Oralchirurgie Priv.-Doz. Dr. Dr. R. Rahn
Frankfurt am Main

**Wirksamkeit von Articain und Lidocain bei verschiedenen
Verfahren der zahnärztlichen Lokalanästhesie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von

Ivanka Barashka
aus Hairedin/Bulgarien

Frankfurt am Main, 2003

Dekan:	Prof. Dr. J. Pfeilschifter
Referent:	PD Dr. Dr. R. Rahn
Korreferent:	Prof. Dr. Lauer
Tag der mündlichen Prüfung:	19.10.2004

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung und Fragestellung	6
2.	Literaturübersicht	8
2.1.	Geschichte der Lokalanästhesie	8
2.2.	Anatomie und Physiologie des peripheren Nervensystems	10
2.2.1.	Anatomie peripherer Nerven	10
2.2.2.	Physiologie peripherer Nerven	10
2.2.3.	Schmerzentstehung und Schmerzwahrnehmung	11
2.2.4.	Methoden der Schmerzbeeinflussung in der Zahnheilkunde	13
2.3.	Eigenschaften zahnärztlicher Lokalanästhetika	13
2.3.1.	Zusammensetzung lokalanästhetischer Lösungen	13
2.3.2.	Chemische Struktur der Lokalanästhetika	14
2.3.3.	Wirkungsmechanismus der Lokalanästhetika	15
2.3.4.	Physikochemische Eigenschaften der Lokalanästhetika	18
2.3.5.	Pharmakodynamik der Lokalanästhetika	21
2.3.6.	Pharmakokinetik der Lokalanästhetika	25
2.3.6.1.	Absorption, Verteilung	26
2.3.6.2.	Metabolisierung und Ausscheidung	26
2.3.7.	Eigenschaften von Articain	29
2.3.7.1.	Lokalanästhetische Wirksamkeit von Articain	30
2.3.7.2.	Pharmakokinetik von Articain	31
2.3.8.	Eigenschaften von Lidocain	32
2.3.8.1.	Lokalanästhetische Wirksamkeit von Lidocain	34
2.3.8.2.	Pharmakokinetik von Lidocain	34
2.3.9.	Vasokonstriktorische Zusätze	34
2.3.9.1.	Adrenalin	35
2.3.9.2.	Andere Vasokonstriktoren	37
2.4.	Techniken der Lokalanästhesie	37
2.4.1.	Oberflächenanästhesie	38
2.4.2.	Infiltrationsanästhesie	38
2.4.3.	Leitungsanästhesie	39
2.4.4.	Intraligamentäre Anästhesie	40
2.4.5.	Weitere Techniken	41
2.4.6.	Dosierung	42
2.4.7.	Auswahl des Lokalanästhetikums	43
2.5.	Komplikationen bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie	44

2.5.1.	Lokale Komplikationen bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie	44
2.5.1.1.	Verletzung von Gefäßen und Nerven durch die Kanüle	44
2.5.1.2.	Schleimhautnekrose	45
2.5.1.3.	Verletzung von desmodontalen Fasern	45
2.5.1.4.	Bakteriämie	45
2.5.1.5.	Lokale Nebenwirkungen der lokalanästhetischen Lösung	46
2.5.2.	Systemische Komplikationen bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie	46
2.5.2.1.	Überempfindlichkeitsreaktionen	47
2.5.2.2.	Intoxikation durch das Lokalanästhetikum	47
2.5.2.3.	Intoxikation durch den Vasokonstriktor (Adrenalin)	49
2.5.2.4.	Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka	50
2.5.3.	Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen	50
2.5.4.	Vermeidung von Komplikationen	51
2.5.4.1.	Grenzdosen	52
2.5.4.2.	Anwendungsbeschränkungen für Lokalanästhetika	52
2.5.4.3.	Anwendungsbeschränkungen für Katecholamine	53
2.5.5.	Zahnärztliche Lokalanästhesie bei Risikopatienten	53
2.5.5.1.	Kinder	54
2.5.5.2.	Ältere Patienten	54
2.5.5.3.	Gravidität	55
2.5.5.4.	Allgemeinerkrankungen	56
3.	Material und Methoden	57
3.1.	Art der Prüfung	57
3.2.	Probanden	57
3.3.	Prüfpräparate und Dosierung	58
3.4.	Prüfziel	58
3.5.	Studienablauf	59
3.5.1.	Sensibilitätsprüfgerät	59
3.5.2.	Vorgehen	60
3.5.3.	Wirksamkeitsvariablen	62
3.5.4.	Dokumentation	64
3.6.	Statistische Auswertung	64
4.	Ergebnisse	65
4.1.	Probanden	65
4.2.	Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung	65
4.2.1.	Ausgangswerte der Sensibilitätsprüfung	65
4.2.2.	Einzelverläufe der Sensibilitätsprüfung	66

4.2.3.	Mittelwerte der Sensibilitätsprüfung	66
4.2.4.	Einsetzen der anästhetischen Wirkung	74
4.2.5.	Dauer der vollständigen Anästhesie	76
4.2.6.	Gesamtdauer der Anästhesie	77
4.3.	Statistische Auswertung	78
5.	Diskussion	80
5.1.	Diskussion der Methodik	80
5.2.	Diskussion der Ergebnisse	83
6.	Zusammenfassung	91
7.	Summary	93
8.	Literaturverzeichnis	95
9.	Anhang	112

1. Einleitung und Fragestellung

Zahnärztliche Eingriffe werden heute fast ausschließlich unter Lokalanästhesie durchgeführt. Durch Verwendung moderner Lokalanästhetika hat die zahnärztliche Anästhesie einen hohen Stand an Sicherheit erreicht. In der Bundesrepublik werden im Bereich der Zahnheilkunde etwa 80 Millionen Injektionen von Lokalanästhetika pro Jahr durchgeführt. Zahnärztliche Lokalanästhetika gehören damit zu den am häufigsten angewendeten Arzneimitteln.

Lidocain war das erste Lokalanästhetikum der Amid-Gruppe und ist seit 1948 im Handel. In der Zahnheilkunde stellt es bis heute weltweit das am häufigsten verwendete Lokalanästhetikum dar, obwohl verschiedene weitere Amid-Lokalanästhetika im Handel sind, insbesondere das Anfang der siebziger Jahre entwickelte Articain. Articain und Lidocain unterscheiden sich zum einen hinsichtlich ihrer physikochemischen und pharmakologischen Eigenschaften, aber auch hinsichtlich der Zusammensetzung der handelsüblichen Zubereitungen. Lidocain ist für die Zahnheilkunde als 2-prozentige Lösung im Handel, Articain als 4-prozentige Lösung. Der zur Erzielung einer ausreichend langen Wirkung erforderliche Adrenalin-Zusatz ist bei den Lidocain-Lösungen mit 1:50.000 bis 1:100.000 höher konzentriert als bei den Articain-Lösungen (1:100.000 bis 1:400.000). Da der Adrenalin-Zusatz zumindest für kardiovaskuläre Risikopatienten der potentiell toxischere Bestandteil darstellt, bestimmt die Konzentration des Adrenalin-Zusatzes und die applizierte Dosis das Risiko der Anästhesie.

Die zur Erzielung einer vollständigen lokalanästhetischen Wirkung erforderliche Dosis ist vor allem von der Art der Applikation bzw. der Technik der Injektion abhängig. So sind zur Infiltrationsanästhesie deutlich höhere Dosen erforderlich als für die intraligamentäre Anästhesie, bei der das Lokalanästhetikum in den engen Desmodontalspalt injiziert wird. Die

letztgenannte Form der Anästhesie bietet unter anderem aufgrund der geringen Dosis Vorteile gegenüber anderen Applikationstechniken. Da andererseits die Flüssigkeitsmenge, die in den Desmodontalspalt injiziert werden kann, begrenzt ist, ist mit dieser Technik nicht immer eine vollständige Anästhesie zu erzielen. Aufgrund der limitierten Flüssigkeitsmenge erscheint für die intraligamentäre Anästhesie eine höher konzentrierte lokalanästhetische Lösung besser geeignet als eine Lösung mit geringerer Konzentration des Lokalanästhetikums.

Daher wurde in einer klinischen Prüfung die lokalanästhetische Wirkung handelsüblicher Articain- und Lidocain-Lösungen für die intraligamentäre Anästhesie im Vergleich zur konventionellen Infiltrationsanästhesie untersucht.

2. Literaturübersicht

2.1. Geschichte der Lokalanästhesie

In der Zahnheilkunde wird die Schmerzausschaltung fast ausschließlich mit der Lokalanästhesie durchgeführt. Daneben finden weitere Verfahren Anwendung, insbesondere die Allgemeinanästhesie, aber auch weniger gebräuchliche Techniken wie etwa die Akupunktur oder die Hypnose. Die verschiedenen Verfahren der Analgosedierung werden in der Bundesrepublik selten angewendet, sind jedoch in anderen Ländern (z.B. USA, Niederlanden) weit verbreitet (15, 17, 26, 43).

Die Möglichkeit, ärztliche und zahnärztliche Eingriffe schmerzfrei durchzuführen, besteht seit gut 150 Jahren. Die Entwicklung der Anästhesie begann mit der Einführung der Narkose, die erstmals in der Zahnheilkunde im Jahre 1842 mit Stickoxidul (Lachgas) durchgeführt wurde, 1846 wurde erstmals Äther und seit 1847 auch Chloroform als Narkotikum verwendet. In der Folgezeit fand die Narkose bei zahnärztlichen Eingriffen insbesondere in den USA eine breite Anwendung. Da hierbei tödliche Zwischenfälle nicht selten waren, wurde nach anderen Verfahren mit höherer Sicherheit gesucht. Dies führte zur Entwicklung der ersten Lokalanästhetika. Kokain war die erste als Lokalanästhetikum verwendete Substanz. Der Göttinger Chemiker *A. Niemann* stellte fest, dass das von ihm im Jahre 1860 aus den Blättern des südamerikanischen Kokastrauches isolierte Kokain beim Aufbringen auf die Mundschleimhaut eine lokalanästhetische Wirkung besitzt. In der Folgezeit erschienen Berichte verschiedener Autoren über die lokalanästhetische Wirkung des Kokains, die jedoch zunächst nicht zur therapeutischen Nutzung dieser Wirkung führten. Diese begann erst 1884, als der Wiener Ophthalmologe *C. Koller* durch Einträufeln einer 2-prozentigen Kokainlösung in die Konjunktiva die erste schmerzfreie Operation am Auge vornehmen konnte. Sein Bericht hierüber führte zu weiteren operativen Eingriffen in anderen Bereichen, so z.B. zur ersten operativen Zahnentfernung durch den New Yorker Chirurgen *W. S.*

Halsted im Jahre 1885. Kokain wurde in der Folgezeit zunehmend routinemäßig als Lokalanästhetikum eingesetzt (17, 18, 43).

Die Toxizität und das Suchtpotential des Kokains sowie die komplizierte Zubereitung der sterilen Injektionslösungen führten zur Suche nach weiteren Substanzen mit lokalanästhetischer Wirksamkeit und geringerer Toxizität. Im Jahre 1900 wurde von der damaligen Hoechst AG Nirvanin synthetisiert, das jedoch aufgrund lokaler Unverträglichkeit nur kurze Zeit Verwendung fand. Im Jahr 1905 gelang – ebenfalls bei der Hoechst AG – die Synthese des Procains, das unter dem Warenzeichen Novocain® registriert wurde. Procain besaß im Vergleich zu Kokain ein deutlich günstigeres Verhältnis zwischen Wirksamkeit und Toxizität und war fast 5 Jahrzehnte lang weltweit das Standard-Lokalanästhetikum und wurde auch in der Zahnheilkunde routinemäßig eingesetzt. Da die Wirkdauer der Lokalanästhetika in der Mundschleimhaut begrenzt war, wurde den Substanzen schon früh vasokonstriktorische Zusätze beigemischt, insbesondere das 1903 – ebenfalls von der Hoechst AG – synthetisierte Adrenalin, das 1906 unter der Handelsbezeichnung Suprarenin® auf den Markt kam (17, 18, 43).

Dennoch besaß Procain entscheidende Nachteile: zum einen die chemische Struktur mit einer Para-Gruppe, die verhältnismäßig häufig zu allergischen Reaktionen führen und die lange Latenz bis zum Eintreten der lokalanästhetischen Wirkung. Dies führte zur Entwicklung weiterer lokalanästhetisch wirksamer Substanzen. Das 1943 von dem Schweden *N. Löfgren* synthetisierte Lidocain war das erste Lokalanästhetikum der Amidgruppe, das sich durch einen rascheren Wirkungseintritt und eine sehr geringe allergene Potenz auszeichnete. In den fünfziger und sechziger Jahren wurden dann weitere Amid-Lokalanästhetika entwickelt: 1957 Mepivacain, 1960 Prilocain, 1963 Bupivacain und 1975 Articain. Das letztgenannte besitzt das günstigste Verhältnis zwischen Wirksamkeit und Toxizität und ist daher in der Bundesrepublik das mit Abstand am häufigsten in der Zahnheilkunde verwendete Lokalanästhetikum (17, 18, 43).

2.2. Anatomie und Physiologie des peripheren Nervensystems

2.2.1. Anatomie peripherer Nerven

Periphere Nervenzellen bestehen aus dem Zellkörper und mehreren Zellfortsätzen: einem efferenten Axon und mehreren afferenten Dendriten. Diese Fortsätze bilden zahlreiche Synapsen mit anderen Nervenzellen. Die einzelnen Axone werden von den als Endoneurium bezeichneten Bindegewebshüllen umgeben. Mehrere Axone bilden einen Faszikel, die umgebende Bindegewebshülle wird als Perineurium bezeichnet. Mehrere Faszikel bilden einen Nervenstamm und werden vom Epineurium umgeben (32, 50).

Die sensible Versorgung der Kiefer und der Zähne erfolgt im wesentlichen durch den Nervus trigeminus (N. V), der ein überwiegend sensibler Nerv ist, jedoch auch motorische und sekretorische Fasern führt, die die Kaumuskulatur und die Tränen- und Speicheldrüsen versorgen sowie sensorische Anteile für die Geschmacksempfindung. Die Innervation der Zähne erfolgt über die Endäste der Nervi maxillaris bzw. mandibularis, die die Pulpa über das Foramen apicale der Wurzeln erreichen. Die Nervenfasern bilden ein Netzwerk unterhalb der Odontoblastenschicht (32, 43, 46, 50, 65, 89).

2.2.2. Physiologie peripherer Nerven

Zwischen dem Inneren der Nervenzelle und der Außenfläche der Zellmembran besteht eine elektrische Potentialdifferenz, das als Membran- oder Ruhepotential bezeichnet wird und etwa -50 bis -70 mV beträgt. Ursache dieses Ruhepotentials ist eine ungleiche Verteilung von Ionen im Inneren der Zelle und dem Interzellularraum. Im Inneren der (nicht erregten) Nervenzelle liegt eine hohe Kalium- und eine geringe Natrium-Konzentration vor, außerhalb der Zelle findet sich eine hohe Natrium- und

eine niedrige Kalium-Konzentration. Diese ungleiche Ionenverteilung wird aktiv durch sog. „Ionenpumpen“ aufrechterhalten, zudem ist die Nervenmembran der ruhenden Nervenzelle für Ionen weitgehend impermeabel (32, 50, 65).

Wird eine Nervenzelle durch einen adäquaten Reiz erregt, so nimmt die Permeabilität der Nervenmembran für Kalium- und Natrium-Ionen deutlich zu, so dass es zu einem Ionenstrom entlang des Konzentrationsgefälles kommt. Dadurch kommt es zu einer Depolarisation der Membran, die als Generatorpotential bezeichnet wird und bezüglich ihrer Größe und Dauer von dem einwirkenden Reiz abhängt. Überschreitet das Generatorpotential einen bestimmten Schwellenwert, so wird ein Aktionspotential ausgelöst, das etwa + 40 mV beträgt. Dieses Aktionspotential wird entlang der Nervenfasern weitergeleitet und führt im ZNS zu einer entsprechenden Empfindung (z.B. Schmerz, Kälte, Berührung, Druck etc.). Nach Erreichen des Aktionspotentials wird durch einen aktiven „Rück“-Transport der Natrium- und Kalium-Ionen das Ruhepotential wieder hergestellt (32, 43, 46, 50, 65, 89).

2.2.3. Schmerzentstehung und Schmerzwahrnehmung

Schmerzreize werden durch Nociceptoren wahrgenommen, die sich im Bereich der Haut und der Schleimhäute überwiegend in Form freier Nervenendigungen finden. Diese Nociceptoren reagieren praktisch auf alle Reize, die zu einer Schädigung des Gewebes führen können, z.B. auf thermische Reize, mechanische Verletzungen oder den Einfluss chemischer Substanzen. Die Applikation eines potentiell schädigenden Reizes führt an der Nervenendigung zu einer Potentialänderung und damit zur Auslösung eines Aktionspotentials und einer Schmerzempfindung. Schädigende Reize können dabei nicht nur exogen zugeführt werden, sondern auch im Organismus selbst entstehen, z.B. bei einer pH-Änderung im Gewebe infolge einer Entzündung oder einer Ischämie (32, 50, 65, 89).

Schmerzen im Bereich der Zähne sind sehr häufig und können zahlreiche Ursachen haben. Das Pulpengewebe reagiert auf schädigende Einflüsse unterschiedlicher Art praktisch ausschließlich mit einer Schmerzempfindung. Diese Schmerzempfindung kann umschriebenen und „hell“ sein, wenn die Weiterleitung über A- δ -Fasern erfolgt, z.B. bei elektrischen, mechanischen und thermischen Reizen. Ein dumpfer und schlecht lokalisierbarer Zahnschmerz wird von C-Fasern vermittelt und entsteht vor allem bei einer Druckerhöhung im Pulpenkavum. Zahnschmerzen stellen ein unspezifisches und unsicheres Symptom dar und sind kein sicheres diagnostisches Zeichen für pathologische Veränderungen des Zahnes oder der Pulpa. Dennoch lässt sich der Zahnschmerz bezüglich der auslösenden Faktoren in verschiedene Formen unterteilen: den Dentinschmerz, den Pulpenschmerz und den Desmodontalschmerz (65, 89).

Der Dentinschmerz wird durch eine Dentinwunde ausgelöst, wobei thermische oder osmotische Reize zu einer Flüssigkeitsverschiebung in den Dentinkanälchen führen, wodurch es zu einer Erregung der freien Nervenendigungen kommt. Der Dentinschmerz wird durch eine Berührung der freiliegenden Dentinoberfläche, Einwirkung von Kälte oder durch osmotische Reize ausgelöst und ist in der Regel gut lokalisierbar. Während der Dentinschmerz nur solange anhält, wie der Reiz einwirkt, kann der Pulpenschmerz den auslösenden Reiz überdauern. Ursache des Pulpenschmerzes ist eine Druckerhöhung oder eine Milieuänderung im Pulpenkavum, meist infolge einer entzündlichen Veränderung mit Stase und pH-Verschiebung. Der Pulpenschmerz wird über C-Fasern weitergeleitet und ist daher dumpf und schlecht lokalisierbar, häufig auch in andere Regionen ausstrahlend. Dehnt sich eine entzündliche Veränderung von der Pulpa in den Bereich des Desmodontes aus, so wird ein desmodontaler Schmerz ausgelöst, der über den Bereich des Zahnes hinausreicht und vom Patienten meist als „Kieferschmerz“ beschrieben wird (32, 43, 46, 50, 65, 89).

2.2.4. Methoden der Schmerzbeeinflussung in der Zahnheilkunde

Eine Schmerzbeeinflussung erfolgt in der Zahnheilkunde in erster Linie im Rahmen von zahnärztlichen Eingriffen. Zahnärztliche Eingriffe werden fast ausschließlich unter Lokalanästhesie durchgeführt. Andere verfahren der Schmerzausschaltung – z.B. die Intubationsnarkose, Analgosedierung, Hypnose, die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) u.a. – werden vergleichsweise selten durchgeführt.

Eine therapeutische Anwendung von Analgetika bei Schmerzen im Bereich der Zähne und Kiefer stellt keine kausale Therapie dar und ist daher nur als begleitende Maßnahme sinnvoll (32, 43, 46, 50, 65, 89).

2.3. Eigenschaften zahnärztlicher Lokalanästhetika

2.3.1. Zusammensetzung lokalanästhetischer Lösungen

Handelsübliche lokalanästhetische Zubereitungen für die Zahnheilkunde enthalten in der Regel neben dem Lokalanästhetikum einen vasokonstriktischen Zusatz, um die Resorption des Lokalanästhetikums zu verzögern und so die Wirkdauer zu verlängern.

Für die Zahnheilkunde sind grundsätzlich alle Lokalanästhetika verwendbar, die auch in anderen Bereichen eingesetzt werden. In der Bundesrepublik sind für die zahnärztliche Lokalanästhesie Articain, Bupivacain, Lidocain, Mepivacain und Prilocain zugelassen. Die für die Zahnheilkunde verwendeten Lösungen sind meist höher konzentriert als die in der Allgemeinmedizin verwendeten Lösungen, da in der Mundhöhle nur begrenzte Volumina injiziert werden können. Articain ist als 4-prozentige Lösung, Lidocain und Mepivacain als 2- und 3-prozentige und Prilocain als 3-prozentige Lösungen im Handel (43, 83, 91, 92, 116, 121, 140).

Als vasokonstriktorisches Zusatz enthalten die handelsüblichen Lösungen heute fast ausschließlich nur noch Adrenalin, das der Lösung in einem Verhältnis von 1:50.000 bis 1:400.000 zugesetzt ist. Andere Vasokonstriktoren werden nur selten verwendet, insbesondere Noradrenalin oder Felypressin. Für bestimmte Indikationen sind auch Vasokonstriktor-freie Zubereitungen im Handel. Zahnärztliche Lokalanästhetika werden überwiegend in Karpulen zu 1,7 ml angeboten, daneben als Ampullen zu 2 ml und 5 ml sowie in Mehrfachentnahmeflaschen zu 20 und 50 ml. Letztere enthalten einen Konservierungsstoff (Methylparaben), der Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen kann (Tabelle 1) (17, 18, 30, 43, 62, 83, 90, 91, 92, 116, 121, 140).

Tabelle 1

Handelsübliche zahnärztliche Lokalanästhetika (modif. n. 18, 43)

	Articain	Bupiva- cain	Lidocain	Mepiva- cain	Prilocain
Konzentration	4 %	0,25/0,5 %	2 %, 3 %	2 %, 3 %	3 %
Vasokonstriktor	Adrenalin 1:100.000 1:200.000 1:400.000 ohne	ohne	Adrenalin 1:50.000 - 1:100.000 Noradrenalin 1:50.000	ohne	Felypressin 1:1.850.000
Handelsnamen	Ultracain® Ubistesin®	Carbostesin ®	Xylestesin® Xylocain®	Meaverin®	Xylonest®

2.3.2. Chemische Struktur der Lokalanästhetika

Sämtliche Lokalanästhetika besitzen eine chemisch ähnliche Grundstruktur. Sie bestehen aus einem aromatischen Rest und einem substituierten Aminostickstoff, die über eine Zwischenkette verbunden sind. Der aromatische Teil bestimmt die lipophilen (genauer: hydrophoben), der Aminostickstoff die hydrophilen Eigenschaften des

Moleküls. Die Lipidlöslichkeit ermöglicht es dem Molekül, in die Nervenmembran zu penetrieren und damit an den Wirkort zu gelangen. Andererseits muß das Molekül wasserlöslich sein, damit es als wässrige Lösung injiziert werden kann. Die Zwischenkette trennt die hydrophilen und hydrophoben Enden des Moleküls und bestimmt die Zuordnung des Lokalanästhetikums zur Gruppe der Ester (-COO-) bzw. der Amide (-NHCO-) (14, 15, 18, 50, 90, 92).

Die ersten Lokalanästhetika - Procain und Tetracain - gehören zur Ester-Gruppe, die neueren Lokalanästhetika – Lidocain und alle später synthetisierten Substanzen – gehören zur Amid-Gruppe. Die beiden Gruppen unterscheiden sich vor allem hinsichtlich ihrer Metabolisierung und deren allergenen Potenz. Strukturelle Veränderungen der Komponenten des Moleküls beeinflussen die Lipid-Wasserlöslichkeit sowie die Proteinbindung und damit die lokalanästhetische Wirkung, die Geschwindigkeit des Wirkungseintritts und die Dauer der lokalanästhetischen Wirkung, aber auch die systemische Toxizität und die Geschwindigkeit der Metabolisierung (14, 15, 16, 17, 18, 50, 91, 140).

2.3.3. Wirkungsmechanismus der Lokalanästhetika

Schädigenden Reize, die auf das Gewebe einwirken (z.B. mechanische, chemische oder thermische Reize), führen an den freien Nervenendigungen Potentialänderung. Wenn diese Potentialänderung – abhängig von der Art und Intensität des Reizes - einen bestimmten Schwellenwert überschreitet, wird ein Aktionspotential ausgelöst. Das Aktionspotential wird entlang der Nervenfasern weitergeleitet. Während der einzelnen Nervenimpuls mit konstanter Form und Amplitude übertragen wird, kann sich an den Synapsen die Frequenz der Impulse ändern, so dass eine frequenzmodulierte Signalverarbeitung erfolgt. Darüber hinaus kann das Signal durch Konvergenz beeinflusst werden, die eine zeitliche und räumliche Summation ermöglicht (18, 53, 90, 91, 92).

Lokalanästhetika hemmen reversibel die Weiterleitung von Nervenimpulsen. Sie verändern die Natrium-Permeabilität der Nervenmembran durch Anlagerung an spezifische Rezeptoren. Dadurch wird bei der Depolarisation der massive Einstrom von Natrium-Ionen in die Nervenzelle verhindert. Lokalanästhetika beeinflussen das Aktionspotential dosisabhängig durch Abnahme der Amplitude und Reduzierung der Fortleitungsgeschwindigkeit, bei zunehmender Dosis wird die Entstehung des Aktionspotentials vollständig verhindert. Die Empfindlichkeit der Nervenfasern auf das Lokalanästhetikum korreliert mit dem Faserdurchmesser bzw. dem Myelingeht der Markscheide, wobei Fasern mit dünneren Durchmesser eine höhere Empfindlichkeit gegen das Lokalanästhetikum aufweisen als dickere Fasern. Hieraus ergibt sich eine abgestufte Blockade nervaler Impulse. Zunächst wird die Weiterleitung der Schmerzempfindung blockiert, die Berührungsempfindung bleibt am längsten erhalten, da sie über relativ dicke Fasern weitergeleitet wird. Bei einer Lokalanästhesie mit üblicher Dosierung wird daher in der Regel nur die Schmerzempfindung ausgeschaltet, während die Berührungs- und Druckempfindung erhalten bleibt (Tabelle 2) (14, 15, 17, 18, 26, 43, 53, 67, 75, 132).

Tabelle 2

Leitungsblockade von Nerven				
Fasertyp	C	A_δ	A_β	A_α
Funktion	Schmerz Temperatur	Schmerz Temperatur	Druck Berührung	Motorik
Myelinisierung	-	+	++	+++
Durchmesser	0,5 - 1 μm	1 - 4 μm	5 - 12 μm	12 - 20 μm
Reihenfolge der Blockade	1	2	3	4

Lokalanästhetika liegen nach der Injektion in das Gewebe sowohl als freie Base als auch als Kation vor. Das Gleichgewicht zwischen beiden Formen

stellt sich in Abhängigkeit vom pKa-Wert der Substanz und dem aktuellen pH-Wert des Gewebes ein (*Henderson-Hasselbalch-Gleichung*). Dieses Gleichgewicht bzw. das Verhältnis der beiden Formen ist insoweit von Bedeutung, da das Lokalanästhetikum die Axonmembran nur in Form der freien Base penetrieren kann, während die lokalanästhetische Wirkung selbst nur durch die kationische Form hervorgerufen wird. Da der sich Wirkort an der Innenseite der Axonmembran befindet, nimmt der Anteil der den Wirkort erreichenden Moleküle mit abnehmendem pH-Wert des Gewebes ab. Daher nimmt bei abnehmendem pH-Wert des Gewebes (z.B. bei entzündlicher Veränderung) die lokalanästhetische Wirkung ab (15, 16, 17, 18, 43, 46, 50, 53, 65, 67, 75, 77, 83, 103).

Die chemische Konfiguration eines Lokalanästhetikums bestimmt im wesentlichen dessen Verteilungskoeffizienten und Proteinbindung und somit auch dessen lokalanästhetische Wirksamkeit und systemische Toxizität. Dies wird z.B. deutlich am Vergleich zwischen Procain und Tetracain, die sich im wesentlichen durch eine Butylgruppe am Ringsystem unterscheiden, wodurch Tetracain eine im Vergleich zu Procain 100-fach höhere Lipidlöslichkeit und 10-fach höhere Proteinbindung besitzt. Dies führt zu einer um den Faktor 10 stärkeren lokalanästhetischen Wirksamkeit von Tetracain im Vergleich zu Procain (18, 43, 46, 65, 67, 103).

Wie bei anderen Pharamaka besteht auch bei Lokalanästhetika ein Zusammenhang zwischen der applizierten Dosis und der Wirksamkeit. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung wird *in vitro* am isolierten Nervpräparat (z.B. N. ischiadicus des Frosches) untersucht. Hierbei wird untersucht, bei welcher Dosis bzw. Konzentration des Lokalanästhetikums eine definierte Wirkung ausgelöst wird, z.B. eine Verminderung der Amplitude des Aktionspotentials um 50 %. Die Dosis-Wirkungsbeziehung kann auch in Tierstudien und in klinischen Prüfungen am Menschen bestimmt werden, wobei die Ergebnisse von denen anderen Untersuchungsmethoden abweichen können (17, 18, 46, 65, 67, 103).

Die Dosis-Wirkungs-Beziehung lässt sich grafisch darstellen, wobei die

lineare grafische Darstellung zwischen Dosis und Wirkung eine Hyperbel, die halblogarithmische Darstellung (Abszisse logarithmisch) eine S-förmige Kurve ergibt (*Michaelis-Menten-Beziehung*). Hieraus wird deutlich, dass bei einer Dosissteigerung zunächst eine ausgeprägte Zunahme der Wirkung erfolgt. Die Zunahme der Wirkung wird mit weiterer Dosissteigerung immer geringer (Sättigungseffekt). Sobald die maximal mögliche Wirkung (also eine vollständige Anästhesie bei Besetzung aller Rezeptoren durch das Lokalanästhetikum) erreicht ist, führt eine weitere Dosissteigerung zu keiner weiteren Zunahme des Effektes mehr (8, 46, 65, 67, 103).

Die klinische Wirksamkeit eines Lokalanästhetikums ist von den physikochemischen Eigenschaften der Substanz, der Konzentration der Lösung und der applizierten Dosis sowie dem vasokonstriktorischem Zusatz abhängig. Daneben wird die lokalanästhetische Wirkung auch vom pH-Wert des Gewebes, den lokalen Durchblutungsverhältnissen und der Art der Applikation sowie der individuellen Sensibilität des Patienten bestimmt (15, 16, 17, 18, 43, 53, 65, 75, 77, 83, 90, 103, 130, 140).

2.3.4. Physikochemische Eigenschaften der Lokalanästhetika

Die physikochemischen Parameter zahnärztlicher Lokalanästhetika bestimmen im wesentlichen deren pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere die Wirksamkeit und Toxizität.

Lokalanästhetika sind in Lösung sowohl als freie Base als auch als positiv geladenes Kation vorhanden. Zwischen den beiden Formen stellt sich in Abhängigkeit vom pKa-Wert der jeweiligen Substanz und dem aktuellen pH-Wert des Gewebes Lösungsgleichgewicht entsprechend der *Henderson-Hasselbalch-Gleichung* ein. Da nur die undissoziierte basische Form in den Nerven eindringen und damit zum Wirkort gelangen kann, führt ein geringerer pKa-Wert bzw. ein höherer pH-Wert zu einem rascheren Wirkungseintritt. Der pKa-Wert liegt für die meisten zahnärztlichen Lokalanästhetika bei etwa 7,7 bis 9,0. Die handelsüblichen

Lösungen werden auf einen geringen pH-Wert eingestellt, um die Wasserlöslichkeit des Lokalanästhetikums zu erhöhen. Daher enthalten die Lösungen nur einen geringen Anteil an freier Base. Dies ist jedoch ohne praktische Bedeutung, da die H-Ionen nach der Injektion im Gewebe abgepuffert werden und sich somit das Gleichgewicht wieder in Richtung Base verschiebt (14, 15, 17, 18, 53, 70, 156).

Eine hohe Lipidlöslichkeit führt zu einer ausgeprägteren lokalanästhetischen Wirksamkeit, jedoch aufgrund der höheren Affinität zum zentralen Nervensystem auch zu einer höheren systemischen Toxizität. Die Lipidlöslichkeit kann durch die Verteilung in einer organischen Lösungsmittelphase und wässriger Phase (z.B. n-Octanol/Puffer) bestimmt und als Verteilungskoeffizient angegeben werden. Der Verteilungskoeffizient zahnärztlicher Amid-Lokalanästhetika liegt zwischen 17 (Articain) und 46 (Lidocain) (14, 15, 17, 18, 43, 53, 70, 156).

Die Proteinbindung gibt den prozentualen Anteil des Lokalanästhetikums an, der an Serumproteine gebunden ist. Eine hohe Proteinbindung führt einerseits zu einer ausgeprägteren lokalanästhetischen Wirksamkeit, andererseits jedoch zu einer geringeren systemischen Toxizität, da nur der im Blutserum nicht an Proteine gebundene Anteil aus dem Gefäß in die Organe diffundieren und dort toxisch wirksam werden kann. Der an Serum-Protein gebundene Anteil liegt zwischen 55 % (Prilocain) und 94 % (Articain) (14, 15, 17, 18, 108, 116, 122, 123, 133, 134).

Die physikochemischen Parameter bestimmen die relative lokalanästhetische Wirksamkeit und systemische Toxizität, die auf Procain (= 1) bezogen werden. Die relative lokalanästhetische Wirksamkeit der zahnärztlichen Lokalanästhetika liegt zwischen 4 und 16, die relative systemische Toxizität zwischen 1,5 und 8. Das Verhältnis zwischen Wirksamkeit und Toxizität liegt zwischen 2 (Bupivacain) und 3,3 (Articain) (Tabelle 3) (14, 15, 17, 18, 43, 53, 70, 108, 116, 122, 123, 133, 134, 156).

Tabelle 3**Eigenschaften zahnärztlicher Lokalanästhetika**

	Articain	Bupiva- cain	Lidocain	Mepiva- cain	Prilocain
Molekulargewicht	284	288	234	246	220
Pka	7,8	8,1	7,7	7,8	7,7
Verteilungskoeff.	17,0	27,5	46,4	19,3	20,5
Proteinbindung	94 %	95 %	77 %	78 %	55 %
rel. Wirksamkeit	5	16	4	4	4
rel. Toxizität	1,5	8	2	1,8	1,5
Wirksamk./Toxizität	3,3	2	2	2,2	2,7
Halbwertszeit	20 min	162 min	96 min	114 min	93 min
max. Dosis (Erw.)	500 mg	90 mg	500 mg	400 mg	600 mg

Articain ist seit 1975 im Handel und damit das „modernste“ zahnärztliche Lokalanästhetikum. Obwohl es zur Amid-Gruppe gehört, unterscheidet sich wesentlich von den anderen Lokalanästhetika dieser Gruppe, da das Molekül anstelle des Benzolringes einen Thiophenring enthält und eine Methylestergruppe trägt, die für die rasche Metabolisierung verantwortlich ist. Articain ist in der Bundesrepublik das in der Zahnheilkunde am häufigsten verwendete Lokalanästhetikum (43, 54).

Bupivacain gehört zu den am stärksten wirksamen Lokalanästhetika. Die relative Wirksamkeit beträgt 16 (Procain = 1), die Toxizität 8. Der Quotient aus Wirksamkeit und Toxizität beträgt 2 und entspricht dem des Lidocains. Bupivacain ist aufgrund der ausgeprägten Toxizität nur als gering konzentrierte Lösung (0,25 % und 0,5 %) im Handel (18, 32, 89).

Lidocain war das erste Lokalanästhetikum der Amid-Gruppe und befindet sich seit 1948 im Handel. Lidocain besitzt eine gegenüber dem Procain 4-fache lokalanästhetische Wirksamkeit, die systemische Toxizität ist jedoch nur um den Faktor 2 höher. Lidocain kann aufgrund seiner ausgeprägten Lipidlöslichkeit – im Gegensatz zu den übrigen Amid-Lokalanästhetika – auch als Oberflächen-Lokalanästhetikum verwendet werden (18, 32, 65,

89).

Mepivacain ist hinsichtlich der lokalanästhetischen Wirksamkeit und Toxizität dem Lidocain vergleichbar. Im Unterschied zu den anderen Amid-Lokalanästhetika besitzt Mepivacain nur eine geringe vasodilatierende Wirkung und besitzt auch ohne einen vasokonstriktorischen Zusatz eine ausgeprägte lokalanästhetische Wirksamkeit und kann daher insbesondere bei Patienten mit Kontraindikationen gegen Adrenalin verwendet werden (18, 43, 50, 89).

Prilocain ist bezüglich der lokalanästhetischen Wirksamkeit und Toxizität ebenfalls dem Lidocain vergleichbar (18, 32, 43, 50, 54, 65, 83).

2.3.5. Pharmakodynamik der Lokalanästhetika

Lokalanästhetika bewirken eine reversible Unterbrechung der Erregungsweiterleitung entlang der Nervenfasern, indem sie in der Phase des Aktionspotentials den Natriumeinstrom in die Zelle hemmen. Der zur Depolarisation erforderliche Schwellenwert kann sich dadurch nicht ausbilden, so dass Impulse nicht weitergeleitet werden können (14, 50).

Da das Lokalanästhetikum zur Erzielung einer ausreichenden lokalanästhetischen Wirkung in einer ausreichenden Konzentration an den Wirkort an der Innenseite der Nervenmembran gelangen muss, ist die Wirksamkeit von dessen molarer Konzentration an der Nervenfaser abhängig. Somit steigt die lokalanästhetische Wirkung mit der Konzentration der lokalanästhetischen Lösung und der applizierten Gesamtdosis an. Da im Bereich der Mundhöhle das injizierbare Volumen aufgrund der anatomischen Gegebenheiten limitiert ist (z.B. im Bereich der Gaumenschleimhaut und bei der intraligamentären Injektion), ist eine ausreichende lokalanästhetische Wirkung mit gering konzentrierten Lösungen nicht zu erzielen. Die Dosis, die zur Erzielung einer bestimmten Wirkung erforderlich ist, ist von verschiedenen Faktoren abhängig, vor allem von der anatomische Region, der Ausdehnung des zu

anästhesierenden Bereiches, der Art des Eingriffes, der Technik der Applikation sowie vom Lebensalter und der individuellen Sensibilität des Patienten (50, 65, 89).

Die klinische Wirksamkeit ist gekennzeichnet durch die Geschwindigkeit des Wirkungseintrittes nach der Injektion, den Anteil vollständiger bzw. unvollständiger Anästhesien bei einer bestimmten Dosis und Technik sowie durch die therapeutische Nutzdauer, d.h. diejenige Zeitspanne mit einer vollständigen Anästhesiewirkung. Die Geschwindigkeit des Wirkungseintrittes wird vor allem durch den pKa-Wert und die Lipophilie des Lokalanästhetikums sowie durch die Art der Injektionstechnik bestimmt. Lokalanästhetika mit einem niedrigen pKa-Wert und einer hohen Lipidlöslichkeit, da sie rascher an den Wirkort gelangen und eine höhere Affinität zum Rezeptor besitzen. Bei der Infiltrationsanästhesie tritt die lokalanästhetische Wirkung nach etwa einer bis zwei Minuten ein, da die freien Nervenendigungen bereits wenige Sekunden nach der Injektion infiltriert werden. Bei der Leitungsanästhesie tritt die lokalanästhetische Wirkung nach zwei bis fünf Minuten ein, da das Lokalanästhetikum die Barriere des Perineuriums durchdringen muß. Den raschesten Wirkungseintritt ist bei der intraligamentären Anästhesie zu beobachten, da das Lokalanästhetikum unmittelbar direkt an den Apex des zu anästhesierenden Zahnes gelangt. Bei dieser Injektionstechnik tritt die Wirkung häufig unmittelbar nach Beendigung der Injektion ein (14, 32, 65, 89).

Die therapeutisch nutzbare Wirkdauer bzw. die Dauer der vollständigen Anästhesiewirkung wird in erster Linie von der Bindung des Lokalanästhetikums an die Axonmembran bestimmt. Sie ist somit insbesondere davon abhängig, wie schnell das Lokalanästhetikum vom Wirkort abtransportiert und metabolisiert wird. Somit korreliert eine hohe Lipidlöslichkeit mit einer langen Wirkdauer. Auch die Art der Applikation bzw. die Art der anästhesierten Nerven beeinflussen die Wirkdauer. Diese ist bei der Leitungsanästhesie länger als bei der Infiltrationsanästhesie oder der intraligamentären Anästhesie. Den ausgeprägtesten Einfluss auf die Wirkdauer besitzt jedoch der

vaskonstriktorische Zusatz. Ein Zusatz von Adrenalin im Verhältnis von 1:100.000 oder 1:200.000 verlängert die therapeutisch nutzbare Wirkdauer im Vergleich zu der Vasokonstriktor-freien Lösung von 10 bis 15 auf über 60 Minuten. Die Dauer der lokalanästhetischen Wirkung ist im Weichgewebe länger als an der Pulpa und kann mehrere Stunden (65).

Die Beurteilung der spezifischen Wirksamkeit der verschiedenen Lokalanästhetika bei zahnärztlichen Eingriffen ist schwierig, da die Wirksamkeit von zahlreichen – und nicht nur Präparate-spezifischen – Faktoren abhängig ist, andererseits Lokalanästhetika in der Regel überdosiert werden, um den Anteil unvollständiger Wirkungen zu minimieren. Unterschiede der spezifischen Wirksamkeit zeigen sich daher eher in einem geringen Dosisbereich, bei dem der Anteil der unvollständigen Wirkung hoch ist. In klinischen Prüfungen wird am Patienten die lokalanästhetische Wirksamkeit bei zahnärztlichen Eingriffen ermittelt, indem der Anteil der schmerzfreien Eingriffe bei unterschiedlicher Dosierung bestimmt wird. Bei der empfohlenen Dosierung liegt der Anteil der vollständig schmerzfreien Eingriffe bei den handelsüblichen Lokalanästhetika im Bereich von 75 bis über 90 %. Durch Erhöhung der Dosis bzw. eine Nachinjektion kann dieser Anteil auf nahezu 100 % erhöht werden (65, 83).

In zahlreichen klinischen Prüfungen wurde die lokalanästhetische Wirksamkeit der verschiedenen zahnärztlichen Lokalanästhetika – vor allem Articain und Lidocain - in unterschiedlicher Dosierung und bei unterschiedlichen zahnärztlichen Eingriffen untersucht. Wird die Anästhesie mit der handelsüblichen 4-prozentigen Articain-Lösung mit einem Adrenalin-Zusatz von 1:200.000 in der empfohlenen Dosierung von 1,5 bis 2,0 ml (entsprechend 60 bis 80 mg Articain) durchgeführt, ist eine vollständige Anästhesie-Wirkung in 90 bis 95 % vorhanden, wenn das Lokalanästhetikum submukös injiziert wird. Bei der Leitungsanästhesie ist der Anteil vollständiger Anästhesien mit 82 bis 85 % etwas geringer, da bei dieser Injektionstechnik die Wirkung auch von der Applikation abhängt. Soweit die lokalanästhetische Wirkung unvollständig ist, ist es in fast allen Fällen möglich, eine vollständige Wirkung durch eine weitere Injektion zu

erzielen (20, 42, 51, 52, 54, 93, 97, 104, 111, 121, 123, 138, 145, 151, 155).

In einer weiteren Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die lokalanästhetische Wirkung bei gleicher Applikationsart und gleicher Dosis auch von der Konzentration der Lösung abhängig ist, wobei die Wirkung mit zunehmender Konzentration zunimmt. Der vasokonstriktorische Zusatz verlängert zum einen deutlich die Wirkdauer und erhöht zum anderen den Prozentsatz vollständiger Anästhesiewirkung. Andererseits besitzt die Konzentration des vasokonstriktorischen Zusatzes nur einen geringen Einfluss auf die lokalanästhetische Wirkung (79, 97, 123).

In verschiedenen Untersuchungen wurde die lokalanästhetische Wirksamkeit der handelsüblichen Articain- und Lidocain-Lösungen untersucht. Abhängig von der Applikationsart und Dosierung zeigte sich, dass die lokalanästhetische Wirksamkeit der Articain-Lösung gleich oder ausgeprägter ist die der Lidocain-Zubereitung. Der Anteil vollständiger Anästhesiewirkung wird bei der Infiltrationsanästhesie für Lidocain mit etwa 70 bis 80 %, für Articain mit 80 bis 100 % angegeben. Bei der Überprüfung der Ausbreitung der lokalanästhetischen Wirkung in den Bereich der Nachbarzähne des anästhesierten Zahnes zeigten sich deutliche Unterschiede. Eine vollständige Anästhesie des Nachbarzahnes war unter Lidocain in 30 % vorhanden, jedoch in 42 bis 60 % unter Articain. In einer weiteren klinischen Prüfung wurde die Penetration von Lidocain und Articain bei submuköser Injektion in den Alveolarknochen untersucht. Hierbei wurden Molaren des Oberkiefers und Prämolaren des Unterkiefers extrahiert, wobei zur Lokalanästhesie eine alleinige submuköse vestibuläre Infiltrationsanästhesie erfolgte. Vollständig schmerzfrei war der Eingriff unter Articain in über 90 % der Fälle, unter Lidocain jedoch nur in 25 bzw. 32 % (8, 69, 86, 115, 130).

Neben der lokalanästhetischen Wirkung wird das Wirkprofil von Lokalanästhetika auch durch den zeitlichen Verlauf der Wirkung bestimmt, insbesondere durch die Geschwindigkeit des Einsetzens der vollständigen lokalanästhetischen Wirkung (Onset) und durch die Wirkdauer bzw. die

Dauer der vollständigen Anästhesiewirkung. Die Geschwindigkeit des Einsetzens der Wirkung ist bei allen Lokalanästhetika der Amid-Gruppe vergleichbar und liegt im Bereich von einer bis 5 Minuten und ist im wesentlichen von der Injektionstechnik und dem Injektionsort abhängig. Die klinische Wirkdauer der Lokalanästhesie wird im wesentlichen durch den vasokonstriktorisches Zusatz bestimmt. Die klinisch nutzbare Wirkdauer liegt bei den Vasokonstriktor-freien Lösungen bei deutlich unter 30 Minuten, bei den Vasokonstriktor-haltigen Lösungen bei über einer Stunde (15, 26, 27, 51, 54, 67, 69, 104, 116, 121, 123, 126, 133, 157, 163).

Aufgrund der Dosis-Wirkungs-Beziehung ist eine vollständige lokalanästhetische Wirkung bei entsprechender Dosis praktisch immer erzielbar. Die empfohlenen Dosierungen orientieren sich an den klinischen Erfahrungen. Für die Infiltrationsanästhesie werden ca. 1,0 bis 1,7 ml der lokalanästhetischen Lösung pro Zahn bzw. für zwei benachbarte Zähne empfohlen, für die Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior etwa 1,0 bis 1,5 ml. Deutlich geringer liegen die Dosierungen bei der intraligamentären Anästhesie. Pro Zahn sollten 0,2 bis 0,8 ml des Lokalanästhetikums injiziert werden. Soweit aufgrund unzureichender Wirkung eine Nachinjektion erforderlich ist, sollte jeweils die Hälfte der genannten Dosen injiziert werden (3, 15, 69, 121, 123, 147, 156).

2.3.6. Pharmakokinetik der Lokalanästhetika

Im Gegensatz zu anderen Pharmaka werden Lokalanästhetika direkt am Wirkort appliziert. Die Betrachtung der Pharmakokinetik erfolgt daher bei Lokalanästhetika unter dem Gesichtspunkt der Intoxikation, wobei die Serum-Konzentrationen der Lokalanästhetika im zeitlichen Verlauf bestimmt werden, um das Risiko systemischer Nebenwirkungen am zentralen Nervensystem und dem Herz-Kreislauf-System abschätzen zu können.

2.3.6.1. Absorption, Verteilung

Wird ein Lokalanästhetikum in das Gewebe injiziert, verteilt es sich entlang des Druckgradienten und entlang des geringsten Widerstandes im Gewebe. Die lokale Konzentration des Lokalanästhetikums ist abhängig von der Dosis und der Konzentration der Lösung, der Injektionstechnik und -geschwindigkeit sowie der Art und Vaskularisation des Gewebes. Der pH-Wert des Gewebes bestimmt das Gleichgewicht zwischen Base und Kation und ist daher mitbestimmend für den lokalanästhetisch an der Axonmembran wirksamen Anteil der Substanz (18, 32, 65, 89).

Aus dem Gewebe wird das Lokalanästhetikum in das Blutgefäßsystem absorbiert, wobei die Absorptionsrate von zahlreichen Faktoren abhängig ist, vor allem von dem Injektionsort, der applizierten Dosis, den pharmakologischen Eigenschaften des Lokalanästhetikums sowie dem vasokonstriktorischem Zusatz. Im Blut werden Lokalanästhetika reversibel an Albumine gebunden. Die Proteinbindungsrate der einzelnen Lokalanästhetika ist unterschiedlich und von der Lipophilie und der chemischen Konfigurationen der Substanz abhängig. Aus dem Blut gelangen die Lokalanästhetika in die einzelnen Organe. Die Konzentration der Lokalanästhetika in den einzelnen Organen ist abhängig von Proteinbindung, der Art des Gewebes und der Perfusion bzw. Vaskularisierung. So finden sich in Organen mit hoher Perfusion (ZNS, Niere) höhere Konzentrationen des Lokalanästhetikums als in Organen mit geringerer Perfusion (18, 32, 43, 50, 54, 65, 83, 89).

2.3.6.2. Metabolisierung und Ausscheidung

Bei Lokalanästhetika vom Ester-Typ erfolgt die Metabolisierung durch unspezifische Pseudocholinesterasen bereits im Gewebe und im Blut. Diese Lokalanästhetika werden daher teilweise bereits metabolisiert und daher in inaktiver und untoxischer Form absorbiert. Die Metabolisierung selbst verläuft sehr rasch, daher ist die Serum-Halbwertszeit dieser

Lokalanästhetika sehr kurz und liegt bei den meisten Substanzen unter 10 Minuten. Im Gegensatz dazu werden Lokalanästhetika vom Amid-Typ in der Leber primär durch Dealkylierung der tertiären Aminogruppe metabolisiert, die im Vergleich zur Hydrolyse der Ester-Lokalanästhetika sehr langsam ist. Daher ist die Serum-Halbwertszeit der Amid-Lokalanästhetika mit 1,5 bis über 3 Stunden deutlich länger als die der Lokalanästhetika vom Ester-Typ (14, 65, 89).

Eine Sonderstellung hinsichtlich der Metabolisierung nimmt das Articain ein, das zwar zur Amid-Gruppe gehört und daher auch in der Leber metabolisiert wird, andererseits jedoch auch eine Ester-Gruppe enthält. Articain wird daher – unabhängig von der Dealkylierung in der Leber – auch durch unspezifische Pseudocholinesterasen metabolisiert und ist damit das einzige Lokalanästhetikum, dem beide Wege der Inaktivierung offen stehen. Da die Hydrolyse der Ester-Gruppe deutlich rascher verläuft als die Metabolisierung in der Leber, werden etwa 90 % des Articain hydrolysiert und weniger als 10 % in der Leber abgebaut. Articain besitzt daher mit 15 bis 20 Minuten eine deutlich kürzere Serum-Halbwertszeit als die anderen Lokalanästhetika der Amid-Gruppe.

(15, 18, 19, 53, 70, 101, 106, 108, 116, 122, 123, 124, 125, 133, 134).

Die Metabolisierung und Ausscheidung von Lokalanästhetika wird durch verschiedenen Faktoren beeinflusst. Bei ausgeprägter Leberinsuffizienz kann die Metabolisierung der Amid-Lokalanästhetika verzögert sein. Die Metabolisierung der Lokalanästhetika der Ester-Gruppe kann bei Patienten mit einem Mangel an Pseudocholinesterase verzögert sei (15, 18, 19, 106, 108, 116, 122, 123, 124).

Die Absorption des Lokalanästhetikums in die Blutbahn ist vor allem von dem Injektionsort, der Zusammensetzung der lokalanästhetischen Lösung sowie der applizierten Dosis abhängig. Der Verlauf der Serum-Konzentrationen des Lokalanästhetikums nach einer einmaligen Injektion in die Mundschleimhaut zeigt einen charakteristischen Verlauf mit einem steilen Anstieg, einem Maximum und einer Abnahme, die einer Kinetik 1. Ordnung (Exponentialfunktion) folgt und durch die Eliminations-

Halbwertszeit beschrieben werden kann. Zur Abschätzung der systemischen Toxizität ist die maximale Serum-Konzentration (C_{\max}) und deren Zeitpunkt nach der Injektion (t_{\max}), sowie die Serum-Halbwertszeit von Bedeutung (65, 122).

Für die meisten Lokalanästhetika besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der applizierten Dosis und den maximalen Serum-Konzentrationen. Der Einfluß des vasokonstriktorisches Zusatzes auf die maximalen Serum-Konzentrationen ist bei den verschiedenen Lokalanästhetika unterschiedlich. Der Adrenalin-Zusatz kann zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Verminderung der maximalen Serum-Konzentrationen führen (z.B. bei Articain, Mepivacain und Lidocain) führen oder den Serum-Verlauf praktisch nicht beeinflussen (z.B. bei Prilocain). Die maximalen Serum-Konzentrationen haben eine erhebliche Bedeutung für das Risiko systemischer Intoxikationen. Bei Articain und Lidocain ist unterhalb von Serum-Konzentrationen von etwa 5 bis 6 mg/l keine toxischen Symptome zu erwarten. Bei Serum-Konzentrationen im Bereich von 5 bis 10 mg/l treten erste leichte Intoxikationssymptome auf, die sich durch eine neuronale Inhibition im ZNS erklären lassen. Eine beginnende Intoxikation durch Lokalanästhetika zeigt sich in Benommenheit, Schwindel, Unruhe, Angstgefühl, Seh- und Hörstörungen, Sprachstörungen und Muskelfaszikulationen. Da bei normaler Resorption bei Injektion von 80 mg Articain oder Lidocain maximale Serum-Konzentrationen in der Größenordnung von 0,6 bis 0,8 mg/l auftreten, ist auch bei Applikation der empfohlenen Maximaldosis von 500 mg (für den normalgewichtigen Erwachsenen) eine maximale Serum-Konzentration von 4 bis 5 mg/l und damit keine Intoxikation zu erwarten. Andererseits kann auch bei Injektion weit geringerer Dosen durchaus toxische Serum-Konzentrationen auftreten, wenn die Resorption abnorm rasch verläuft oder die Injektion versehentlich intravasal erfolgt (7, 19, 128, 156).

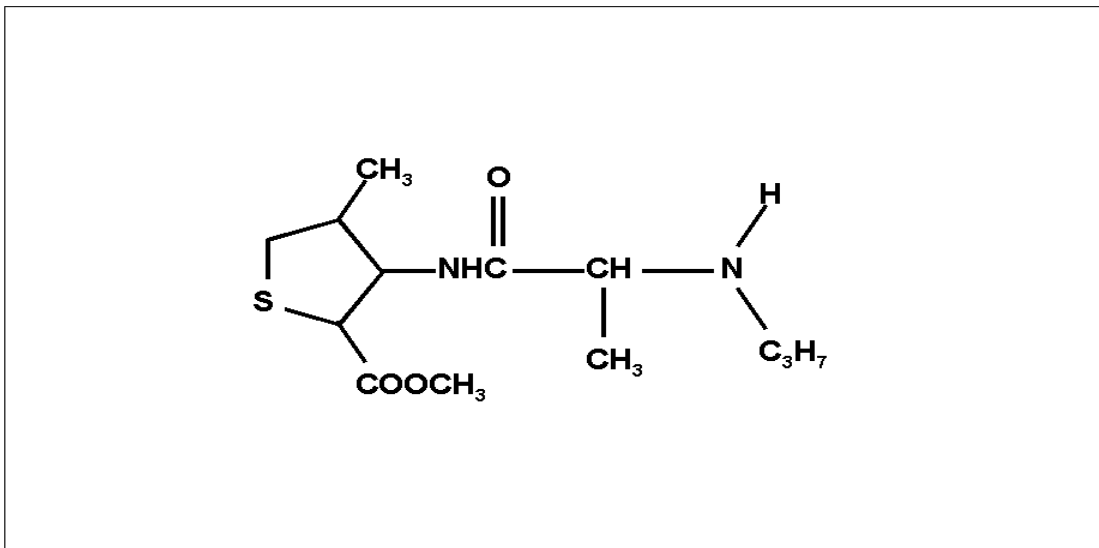
Aufgrund der unterschiedlichen Metabolisierung zeigen die Serum-Halbwertszeiten der einzelnen Lokalanästhetika deutliche Unterschiede. Die Ester-Lokalanästhetika werden rasch metabolisiert und haben Halbwertszeiten von unter 10 Minuten, bei den Lokalanästhetika der Amid-

Gruppe (ausgenommen Articain) liegen die Halbwertszeiten zwischen etwa 90 und über 120 Minuten (19, 65, 89, 128, 156).

2.3.7. Eigenschaften von Articain

Articain (frühere Bezeichnung: Carticain) ist ein Lokalanästhetikum, das chemisch zu Gruppe der Amide gehört. Das Molekül besitzt einen Thiophenring anstelle des Benzolringes (Abb. 1).

Abbildung 1
Strukturformel von Articain



Am freigelegten N. ischiadicus des Frosches zeigt sich eine ausgeprägtere lokalanästhetische Wirksamkeit des Articains im Vergleich zu Lidocain. Aufgrund der geringeren Lipophilie besitzt Articain keine bzw. eine nur geringe Oberflächenwirkung, die vasodilatorische Wirkung ist der des Lidocains vergleichbar (7, 14, 15, 17, 18, 26, 27, 32, 35, 43, 46, 47, 53, 67, 75, 89, 102, 103, 132, 164).

Articain wurde Ende der sechziger Jahre von der Hoechst AG entwickelt und 1975 als Lokalanästhetikum in der Bundesrepublik unter der Handelsbezeichnung Ultracain® zugelassen. Für die Zahnheilkunde sind 4-prozentige Lösungen mit unterschiedlich konzentriertem Adrenalin-Zusatz (1:100.000, 1:200.000 und 1:400.000) sowie ohne Adrenalin im Handel. Articain eignet sich für alle schmerzhaften zahnärztlichen Behandlungsmaßnahmen, einschließlich oralchirurgischer Eingriffe. Die Gegenanzeigen und Anwendungsbeschränkungen entsprechen denen anderer Adrenalin-haltiger Lokalanästhetika. Handelsformen der für die Zahnheilkunde zugelassenen Articain-Zubereitungen sind Karpulen zu 1,8 ml, Ampullen zu 2 ml und Flaschen zu 20 ml. Letztere Form enthält auch einen Konservierungsstoff (Methylparaben) als Konservierungsstoff (75, 116, 121).

2.3.7.1. Lokalanästhetische Wirksamkeit von Articain

Die lokalanästhetische Wirksamkeit von Articain wurde in zahlreiche Untersuchungen überprüft. Bei einer einmaligen Injektion der handelsüblichen 4-prozentigen Lösung mit Adrenalin 1:200.000 bzw. 1:100.000 in üblicher Dosierung (1,5 bis 2,0 ml) kann in etwa 90 % eine vollständige Anästhesiewirkung erzielt werden, eine ungenügende Wirkung ist in weniger als in 5 % vorhanden. Eine Verminderung der Dosis oder der Konzentration der Lösung führt zu einer verminderten lokalanästhetischen Wirkung. Die Wirkdauer ist abhängig von der Art der Applikation und beträgt bei der Infiltrationsanästhesie etwa eine Stunde, bei der Leitungsanästhesie bis zu mehreren Stunden (5, 9, 49, 52, 63, 69, 87, 116, 121, 123, 126, 133, 141, 142, 149, 154, 158).

2.3.7.2. Pharmakokinetik von Articain

Articain gehört in die Gruppe der Amid-Lokalanästhetika und wird als Amid in der Leber dealkyliert. Da Articain jedoch zusätzlich eine Ester-Gruppe enthält, erfolgt der Abbau auch durch Hydrolyse des Esters. Der entstehende Metabolit – die Articain-Karbonsäure - ist in den entstehenden Konzentrationen untoxisch und lokalanästhetisch unwirksam. Da die Hydrolyse im Vergleich zur Dealkylierung sehr rasch verläuft, wird das Articain zu 90 % durch Hydrolyse metabolisiert, die Serum-Halbwertszeit ist daher auch deutlich kürzer als bei den anderen Amid-Lokalanästhetika. Articain wird ganz überwiegend in Form der Metaboliten ausgeschieden und nur zu einem geringen Prozentsatz unverändert (19, 57, 58, 106, 108, 122, 125).

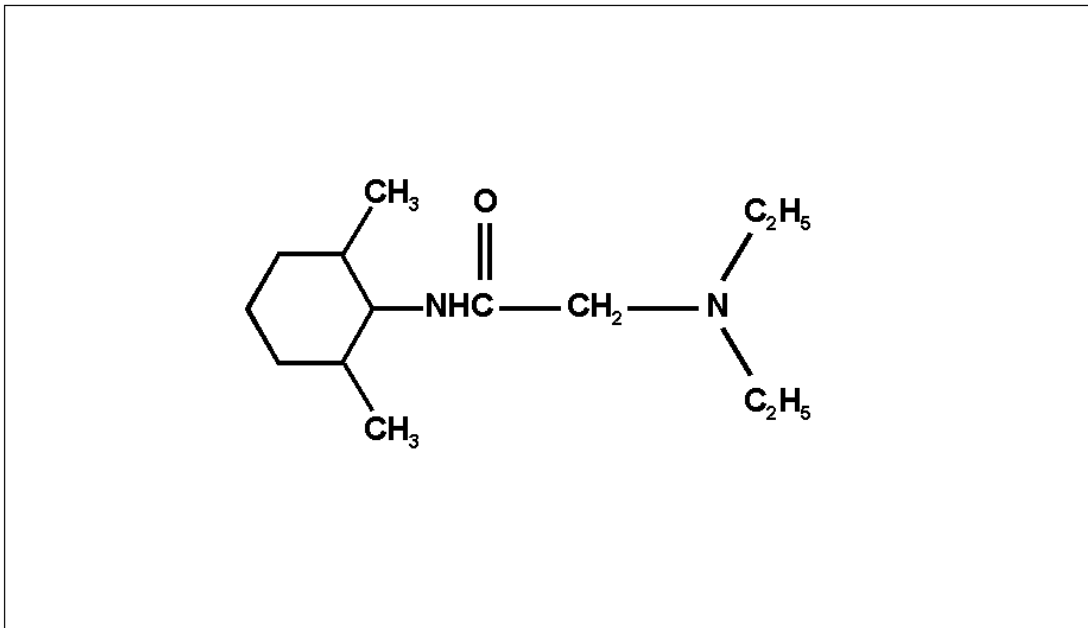
Nach submuköser Injektion von Articain treten nach etwa 10 bis 15 Minuten im Serum maximale Konzentrationen auf. Der Zeitraum zwischen Injektion und maximaler Serum-Konzentration ist unabhängig von der Dosis oder der Konzentration der Lösung. Die Maximalwerte der Serum-Konzentration sind proportional der applizierten Dosis und liegen bei submuköser Injektion von 2 ml der 4-prozentigen Lösung (entsprechend 80 mg Articain) bei etwa 0,6 bis 0,8 mg/l. Die Maximalwerte der Serum-Konzentration sind unabhängig von der Konzentration der verwendeten Lösung, sind andererseits bei den Adrenalin-freien Lösungen um etwa 20 bis 30 % höher als bei Adrenalin-haltigen Lösungen. Da die Serum-Halbwertszeit von Articain zwischen 15 und 20 Minuten liegt, nehmen die Serum-Konzentrationen nach Erreichen des Maximalwertes rasch ab und liegen eine Stunde nach der Injektion unter 20 % dieses Wertes. Die Serum-Halbwertszeit von Articain ist unabhängig von der Konzentration der Lösung, dem Adrenalin-Zusatz oder der injizierten Dosis. Aufgrund der raschen Metabolisierung zeigt die Serum-Konzentration auch bei wiederholter Injektion im Abstand von 20 Minuten keine Kumulation. Die Kinetik von Articain zeigt keine Unterschiede zwischen jungen Erwachsenen und Kindern bzw. älteren Patienten (3, 18, 19, 58, 59, 65, 70, 74, 75, 96, 101, 106, 107, 108, 110, 122, 124, 125, 146, 147, 150, 157).

Der durch Hydrolyse entstehende Metabolit Articain-Karbonsäure zeigt einen abweichenden Verlauf der Serum-Konzentration mit einem langsamen Anstieg und einem Maximum nach etwa 45 Minuten. Die Maximalwerte des Metaboliten sind proportional der applizierten Dosis des Articains, die Maximalwerte selbst liegen um den Faktor 3 bis 4 höher als die entsprechenden Werte des Articains. Dies bedeutet, dass der überwiegende Anteil des Articains die Blutbahn als inaktiver Metabolit erreicht und nicht als lokalanästhetisch wirksame (und damit potentiell toxische) Substanz. Aufgrund der raschen Metabolisierung des Articains im Blut korreliert dessen Serum-Konzentration auch nicht mit der lokalanästhetischen Wirkung, die in Abhängigkeit von der Injektionstechnik bis zu mehreren Stunden anhalten kann. Daher kann eine lokalanästhetische Wirkung auch dann noch vorhanden sein, wenn das Articain im Serum nicht mehr nachweisbar ist (18, 19, 58, 70, 101, 105, 106, 108, 110, 122, 125, 157, 161).

2.3.8. Eigenschaften von Lidocain

Lidocain wurde 1943 entwickelt und stellte das erste Lokalanästhetikum der Amid-Gruppe dar (Abb. 2). Im Vergleich zu, den bis dahin verfügbaren Lokalanästhetika der Ester-Gruppe zeichnete es sich vor allem durch einen deutlich rascheren Wirkungseintritt aus sowie - aufgrund der fehlenden Paragruppe - durch eine erheblich geringere Allergierate. Auch das Verhältnis zwischen lokalanästhetischer Wirksamkeit und systemischer Toxizität ist gegenüber Procain deutlich günstiger, da es eine um den Faktor 4 ausgeprägtere Wirkung besitzt, während die Toxizität nur doppelt so hoch ist. Im Gegensatz zu den neueren Amid-Lokalanästhetika eignet sich Lidocain auch als Oberflächenanästhetikum. Nach der Zulassung 1948 löste Lidocain das bis zu diesem Zeitpunkt überwiegend genutzte Procain ab und ist bis heute das weltweit am weitesten verbreitete Lokalanästhetikum in der Zahnheilkunde. Handelsüblich sind 2-prozentige Lösungen mit Adrenalin-Zusatz im Verhältnis zwischen 1:50.000 und 1:100.000 (7, 14, 17, 26, 27, 32, 43, 46, 53, 67, 75, 89, 103, 132, 164).

Abbildung 2
Strukturformel von Lidocain



2.3.8.1. Lokalanästhetische Wirksamkeit von Lidocain

Die lokalanästhetische Wirksamkeit von Lidocain war Gegenstand zahlreicher klinischer Prüfungen. Bei zahnärztlichen Routinebehandlungen ist der Anteil vollständiger Anästhesien bei einmaliger Injektion der handelsüblichen Lösung in empfohlener Dosierung (1,5 bis 2,0 ml) etwa 80 %. Durch Dosiserhöhung kann in nahezu allen Fällen eine vollständige Wirkung erzielt werden. Die Wirkdauer ist ganz überwiegend abhängig vom vasokonstriktorisches Zusatz und von der Art der Applikation und beträgt bei der Infiltrationsanästhesie etwa eine Stunde, bei der Leitungsanästhesie über eine bis zu mehreren Stunden (39, 69, 87, 89, 90, 91, 133, 158).

2.3.8.2. Pharmakokinetik von Lidocain

Lidocain gehört zu den Amid-Lokalanästhetika und wird durch Dealkylierung Leber metabolisiert. Die Serum-Halbwertszeit liegt bei 90 bis 100 Minuten. Nach einer einmaligen submukösen Injektion von Lidocain treten nach etwa 15 bis 20 Minuten im Serum maximale Konzentrationen auf. Dieser Zeitraum ist unabhängig von der applizierten Dosis. Die Maximalwerte der Serum-Konzentration sind proportional der applizierten Dosis und liegen bei submuköser Injektion von 6 ml der 2-prozentigen Lösung (entsprechend 120 mg Lidocain) bei etwa 1,0 bis 1,1 mg/l. Nach Erreichen der Maximalwerte nehmen die Serum-Konzentrationen exponentiell ab und liegen nach 90 Minuten bei etwa 50 % der Maximalwerte (14, 17, 53, 65, 74, 75, 89, 90, 91, 150).

2.3.9. Vasokonstriktorisches Zusätze

Lokalanästhetika werden aus der Mundschleimhaut aufgrund der ausgeprägten Vaskularisierung sehr rasch resorbiert. Handelsübliche zahnärztliche Lokalanästhetika enthalten daher in der Regel einen vasokonstriktorisches Zusatz, der die Resorption verzögert und damit die

Wirkdauer verlängert. Der vasokonstriktorische Zusatz vermindert auch die intraoperative Blutung und führt daher zu einer verbesserten Übersicht bei operativen Eingriffen. Als vasokonstriktorische Zusätze werden in erster Linie Katecholamine (Adrenalin) und Vasopressin-Analoga (Felypressin, Ornipressin) verwendet (90, 91).

Das früher häufig verwendete Noradrenalin wird heute praktisch nicht mehr als Vasokonstriktor eingesetzt, da die Inzidenz unerwünschter Nebenwirkungen und schwerwiegender Komplikationen deutlich höher war als bei Adrenalin (43).

Lokalanästhetika ohne vasokonstriktorische Zusätze können in der Zahnheilkunde für kurzdauernde Eingriffe (bis etwa 15 Minuten) verwendet werden, vor allem bei Patienten mit Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, die Kontraindikationen gegen Katecholamine darstellen (123).

2.3.9.1. Adrenalin

Adrenalin (Epinephrin) wird im Nebennierenmark und an den sympathiko-adrenalen Nervenendigungen gebildet und wird bei besonderen psychischen oder physischen Belastungen vermehrt ins Blut abgegeben ("Stresshormon"). Adrenalin dient als Überträgersubstanz im sympathischen Nervensystem (65, 103).

Die Wirkung der Katecholamine auf Gefäße und andere Organe wird durch die Verteilung der unterschiedlichen Adrenorezeptoren bestimmt. Es werden Alpha- und Beta-Rezeptoren unterschieden, die glatte Muskulatur aktivieren (Alpha) bzw. hemmen (Beta). Bei den adrenergen Rezeptoren werden jeweils 2 Subtypen unterschieden: Alpha-1 und Alpha-2 sowie Beta-1 (Adipocyten, Herzmuskel) und Beta-2 (andere Organe). Da die einzelnen Erfolgsorgane eine unterschiedliche Verteilung der verschiedenen Rezeptor-Typen aufweisen, ist die Wirkung von Adrenalin und an den einzelnen Organen unterschiedlich und teilweise auch gegensätzlich (43, 65, 103).

Adrenalin und besitzt eine ausgeprägte Wirkung an den Alpha- und Beta-1-Rezeptoren, weniger an den Beta-2-Rezeptoren. Entsprechend der Verteilung der Rezeptoren und der über diese Rezeptoren vermittelte Effekte besitzt Adrenalin an den einzelnen Organen charakteristische Wirkungen. Am Herzen bewirkt Adrenalin über Beta-1-Rezeptoren eine Zunahme der Schlagfrequenz, des Herzminutenvolumens und des systolischen Blutdruckes. Im Bereich der peripheren Blutgefäße bewirkt Adrenalin bei geringerer Dosis zu einer Erweiterung (Beta-2-Rezeptoren), in höherer Dosierung zu einer Kontraktion (Alpha-Rezeptoren). An den Bronchien führt Adrenalin zu einer Erschlaffung der Bronchialmuskulatur und zu einer Erweiterung der Bronchien (Beta-2-Rezeptoren) und bewirkt am zentralen Nervensystem eine Zunahme an Erregung, Unruhe und Angstgefühl (Alpha-Rezeptoren). Adrenalin steigert den Grundumsatz durch Förderung des Sauerstoff-Verbrauchs (Beta-2-Rezeptoren) und führt im Glukose-Stoffwechsel zu einer Hyperglykämie, Glukosurie und zu einer Mobilisierung der Glykogenreserven aus der Leber (Beta-2-Rezeptoren) (Tabelle 4) (23, 31, 34, 53, 58, 67, 72, 77, 96, 101, 103, 139).

Tabelle 4
Pharmakologische Wirkungen von Adrenalin

Wirkung	α-Adrenorezeptoren	β-Adrenorezeptoren
Herz-Kontraktilität	Steigerung (α_1)	Steigerung ($\beta_1 > \beta_2$)
Herzfrequenz	-	Steigerung ($\beta_1 > \beta_2$)
Herzzeitvolumen	-	Steigerung ($\beta_1 > \beta_2$)
syst. Blutdruck	-	Steigerung ($\beta_1 > \beta_2$)
Blutgefäße	Kontraktion (hohe Dosis)	Erweiterung (geringe Dosis) ($\beta_2 > \beta_1$)
Darmperistaltik	-	Verminderung ($\beta_2 > \beta_1$)
Bronchien	-	Erweiterung ($\beta_2 > \beta_1$)
Bronchialsekretion	-	Steigerung ($\beta_2 > \beta_1$)
ZNS	Erregung, Unruhe	-
Grundumsatz	-	Steigerung ($\beta_2 > \beta_1$)
Glykogenolyse	Steigerung (α_1)	Steigerung ($\beta_2 > \beta_1$)
Insulinfreisetzung	Hemmung (α_2)	Steigerung ($\beta_2 > \beta_1$)

Nach Injektion in die Mundschleimhaut werden Katecholamine rasch resorbiert, maximale Plasma-Konzentrationen treten wenige Minuten nach der Injektion auf und sinken dann in den folgenden 10 bis 20 Minuten deutlich ab. Adrenalin wird nach der Injektion in die Nervenendigungen aufgenommen oder im Gewebe auf unterschiedlichen Wegen metabolisiert. Der wichtigste Abbauweg führt über das Metanephrin zur Vanillin-Mandelsäure. Durch die in den Mitochondrien lokalisierte Monoaminoxidase (MAO) werden Metanephrin und Adrenalin oxidativ desaminiert, wodurch biologisch unwirksame Mandelsäure-Derivate entstehen (53, 77, 82, 103).

2.3.9.2. Andere Vasokonstriktoren

Neben den Katecholaminen wird Vasopressin als vasokonstriktorischer Zusatz zu Lokalanästhetika verwendet. Vasopressin (Adiuretin) ist ein Hypophysenhinterlappen-Hormon und besitzt eine ausgeprägte antidiuretischen sowie eine geringere vasokonstriktorische Wirkung. Verschiedene Derivate des Vasopressins haben teilweise eine ausgeprägte vasokonstriktorische Wirkung und eignen sich daher als Vasokonstriktoren. Insgesamt wirken diese Substanzen deutlich geringer vasokonstriktorisch als Adrenalin und werden daher überwiegend nur bei solchen Patienten eingesetzt, bei denen die Anwendung von Adrenalin kontraindiziert ist (43, 65, 89).

2.4. Techniken der Lokalanästhesie

Bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie werden verschiedene Arten der Applikation unterschieden: die Oberflächenanästhesie, die Infiltrationsanästhesie, die Leitungsanästhesie und die intraligamentäre Anästhesie.

2.4.1. Oberflächenanästhesie

Bei der Oberflächenanästhesie wird das Lokalanästhetikum direkt auf die Schleimhautoberfläche aufgebracht und erreicht durch Diffusion die oberflächlich in der Schleimhaut liegenden Nervenendigungen. Die lokalanästhetische Wirkung ist wenig ausgeprägt und beschränkt sich auf die Schleimhaut. Die Oberflächenanästhesie eignet sich daher nur bei oberflächlichen Eingriffen, also z.B. bei Inzisionen und bei der Extraktion von oberflächlich liegenden Wurzelresten und Milchzähnen. Als Oberflächenanästhetika eignen sich nur Substanzen, die in ausreichendem Maß in die Schleimhaut diffundieren, z.B. Lidocain oder Tetracain, die für diese Anwendung als Spray (Gingicain®) oder Gel im Handel sind. Da die Oberflächenanästhesie häufig bei Kindern vor einer Injektionsanästhesie angewendet wird, ist zu beachten, dass sich die applizierten Dosen addieren und so u.U. die Grenzdosis erreicht oder überschritten werden kann (15, 29, 43, 50, 53).

2.4.2. Infiltrationsanästhesie

Bei der Infiltrationsanästhesie (Synonym: terminale Anästhesie) wird das Lokalanästhetikum in die Submukosa injiziert. Das Lokalanästhetikum verteilt sich im Bereich der Submukosa und im angrenzenden Alveolarknochen. Die Konzentration im Alveolarknochen und damit die lokalanästhetische Wirkung ist von der Knochenstruktur abhängig. Je kompakter diese ist, desto geringer ist die Diffusion des Lokalanästhetikums in den Knochen. Die Infiltrationsanästhesie ist die Technik der Wahl, wenn damit eine für den jeweiligen Eingriff ausreichende anästhetische Wirkung erzielt werden kann. Dies ist im Bereich des Oberkiefers sowie des Frontzahnbereichs des Unterkiefers der Fall. Die Zähne des Oberkiefers und die vestibuläre Schleimhaut werden durch die Nervi alveolares superiores aus dem Nervus infraorbitalis versorgt. Durch die dünne Aussenkortikalis kann das Lokalanästhetikum ungehindert an die Wurzelspitzen diffundieren. Die

Injektion erfolgt in die Umschlagfalte in Höhe der Wurzelspitze des zu anästhesierenden Zahnes. Die im Unterkiefer-Seitenzahnbereich vorhandene dicke und kompakte Knochenschicht verhindert, dass das Lokalanästhetikum in einer für eine suffiziente Anästhesie ausreichenden Konzentration an die Wurzeln der Zähne gelangen kann. Die Infiltrationsanästhesie stellt eine einfach durchzuführende und sichere Technik der Injektion dar. Bei der Infiltrationsanästhesie kann – im Gegensatz zur Leitungsanästhesie - eine versehentliche intravasale Injektion praktisch ausgeschlossen werden, da in der vestibulären Submukosa die Gefäßquerschnitte kleiner sind als die Kanüledurchmesser (36, 43, 50).

2.4.3. Leitungsanästhesie

Bei der Leitungsanästhesie wird das Lokalanästhetikum in die unmittelbare Umgebung eines größeren Nervenstammes injiziert. Dadurch wird eine Anästhesie in sensiblen Versorgungsgebiet dieses Nerven distal der Injektionsstelle bewirkt. Nervenstämme, die einer Leitungsanästhesie zugänglich sind, sind neben dem Nervus alveolaris inferior der Nervus lingualis, der Nervus lingualis, der Nervus buccalis und der Nervus palatinus major. Indiziert ist die Leitungsanästhesie immer dann, wenn mit einer Infiltrationsanästhesie keine ausreichende lokalanästhetische Wirkung zu erzielen ist. Vorteile der Leitungsanästhesie sind die im Vergleich zur Infiltrationsanästhesie längere Wirkdauer und die geringe zur Erzielung einer vollständigen Wirkung erforderliche Dosis des Lokalanästhetikums. Die lange Wirkdauer kann sich jedoch auch nachteilig auswirken, wenn die lokalanästhetische Wirkung noch nach Beendigung des Eingriffes anhält, kann es zu unbeabsichtigten Verletzungen kommen. Ein weiterer Nachteil dieses Verfahrens ist das Risiko der Verletzung des Nerven durch die Kanüle. Da bei der Leitungsanästhesie versucht wird, das Lokalanästhetikum möglichst nahe am Nerven zu deponieren, ist eine Verletzung des Nerven mit der Kanüle im Einzelfall nicht sicher vermeidbar. Da in der unmittelbaren Umgebung größerer Nervenstämme auch Blutgefäße verlaufen, kann es zur intravasalen Lage der

Kanülenspitze kommen. Wird dies vom Behandler nicht bemerkt, kann es zu einer versehentlichen intravasalen Injektion des Lokalanästhetikum mit entsprechenden Zeichen einer Intoxikation kommen (1, 6, 11, 43, 50, 74, 75, 124, 146).

2.4.4. Intraligamentäre Anästhesie

Die intraligamentäre Anästhesie ist ein Anästhesieverfahren, das bereits in den zwanziger Jahren des 20. Jahrhunderts entwickelt wurde, jedoch aufgrund unzureichender Injektionsgeräte keine Verbreitung fand. Bei der intraligamentären (oder intradesmodontalen) Anästhesie wird das Lokalanästhetikum in den Desmodontalspalt injiziert. Die Bezeichnung „intraligamentär“ ist insoweit unzutreffend, da das Lokalanästhetikum nicht in das Ligament injiziert wird, sondern in den Desmodontalspalt. Das Lokalanästhetikum verteilt sich in diesem Spalt und dem unmittelbar angrenzenden Alveolarknochen und führt zu einer vollständigen Anästhesie der Pulpa und des Desmodontes des betreffenden Zahnes, so dass praktisch alle zahnärztlichen Behandlungsmaßnahmen durchgeführt werden können, die sich auf den Zahn selbst oder dessen unmittelbare Umgebung beschränken. Die intraligamentäre Anästhesie erfordert eine spezielle Injektionsspritze und spezielle Kanülen. Da der Desmodontalspalt nur 0,2 mm breit ist, werden für die intraligamentäre Injektion einerseits sehr dünne und kurze Injektionskanülen benötigt, andererseits eine Injektionsspritze, die den für die Injektion erforderlichen Druck erzeugt. Hierzu sind verschiedene Injektionssysteme im Handel, bei denen der hohe Druck über Hebelsysteme erzeugt wird. Die für eine vollständige Anästhesie erforderliche Dosis liegt zwischen 0,2 und 0,8 ml Anästhesielösung (21, 37, 38, 45, 55, 66, 68, 94, 95, 98, 100, 120, 143).

Die Dauer der Anästhesie ist bei der intraligamentären Anästhesie mit 15 bis 20 Minuten relativ kurz, andererseits jedoch für die meisten zahnärztlichen Routineeingriffe ausreichend. Die intraligamentäre Anästhesie ist besonders für den Unterkiefer-Seitenzahnbereich geeignet, weil damit die Leitungsanästhesie vermieden werden kann. Sie eignet

sich weiterhin aufgrund der geringen Dosis auch vor allem für Kinder und für sog. „Risikopatienten“ (21, 37, 38, 45, 66, 143).

Vorteile der intraligamentären Anästhesie sind der geringe oder fehlende Einstichschmerz, die zur Erzielung einer vollständigen Wirkung geringe Menge des Lokalanästhetikums, der sofortige Wirkungseintritt und die kurze Wirkdauer. Die lokalanästhetische Wirkung beschränkt sich auf den anästhesierten Zahn, so dass die vom Patienten als unangenehm empfundene Weichteilanästhesie (Lippe) nicht auftritt und somit auch keine Gefahr der unbeabsichtigten Selbstverletzung besteht (21, 37, 38, 45, 66, 143).

Ein Nachteil der intraligamentären Anästhesie ist die mögliche Schädigung desmodontaler Fasern durch den Flüssigkeitsdruck. Soweit die Anwendung der Anästhesie lege artis erfolgt, sind diese Schädigungen reversibel (d.h. die Verletzungen heilen folgenlos ab), jedoch kann für einige Tage eine Aufbißempfindlichkeit an dem betreffenden Zahn bestehen. Ein weiterer Nachteil der intraligamentären Anästhesie ist die Invasion von Keimen aus dem gingivalen Sulkus in die Blutbahn. In verschiedenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz solcher Bakteriämien nach Anästhesie bei über 70 % liegt, wobei meist Streptokokken der Viridans-Gruppe beteiligt sind, die die häufigsten Endokarditis-Erreger darstellen. Die intraligamentäre Anästhesie ist daher bei Patienten mit einem erhöhten Endokarditis-Risiko kontraindiziert (21, 37, 38, 43, 45, 66, 99, 118, 119, 143).

2.4.5. Weitere Techniken

Neben den konventionellen Verfahren der zahnärztlichen Lokalanästhesie gibt es weitere Techniken, die jedoch nur selten zur Anwendung kommen. Hierzu gehört z.B. die „intraossäre“ Injektion, bei der nach einer konventionellen Schleimhutanästhesie eine spezielle Kanüle in den Alveolarknochen positioniert wird. Über diese Kanüle wird dann das Lokalanästhetikum direkt in den Alveolarknochen injiziert (26, 65).

Ein weiteres Verfahren ist die „Nadel-freie“ Injektion. Da die Oberflächenanästhesie sich für die meisten zahnärztlichen Eingriffe nicht eignet, andererseits die konventionelle Injektion vom Patienten als unangenehm empfunden wird, wurden Injektionssysteme entwickelt, mit denen das Lokalanästhetikum ohne Kanüle injiziert werden kann. Das Injektionsgerät wird hierbei direkt auf die Schleimhautoberfläche aufgelegt und das Lokalanästhetikum unter hohem Druck durch eine winzige Öffnung gepresst. Dieses Injektionssystem (z.B. INJEX™-System) wird seit vielen Jahren zur Injektion von Insulin eingesetzt. Das Gerät wurde vom Hersteller für die zahnärztliche Anwendung modifiziert und untersucht. Es zeigte sich jedoch, dass sich das Verfahren zur zahnärztlichen Lokalanästhesie nur wenig eignet, da die Injektion selbst nicht schmerzfrei ist und vom Patienten als unangenehmer empfunden wird als die konventionelle Injektion (26, 65, 76).

2.4.6. Dosierung

Die Dosierung der Lokalanästhetika erfolgt individuell entsprechend der erwünschten Wirkung. Die Mindestdosis, die zur Erzielung einer vollständigen Anästhesiewirkung erforderlich ist, ist abhängig von dem Applikationsort und der Technik der Injektion, dem Eingriff und der individuellen Schmerzempfindlichkeit sowie von der Konzentration und der Zusammensetzung der lokalanästhetischen Lösung. Für alle handelsüblichen Lokalanästhetika werden Richtwerte für die Dosierung angegeben, die sich an den klinischen Erfahrungen orientieren und bei deren Einhaltung man in 70 bis 90 % der Fälle mit einer vollständigen Anästhesiewirkung rechnen kann. Durch eine Erhöhung der empfohlenen Dosis bzw. durch eine zusätzliche Injektion kann in nahezu allen Fällen eine vollständige Anästhesiewirkung erreicht werden (18, 32, 43, 50, 54, 65, 83, 89).

2.4.7. Auswahl des Lokalanästhetikums

Bei der Auswahl des Lokalanästhetikums ist neben der Wirksamkeit und Sicherheit des Präparates die Art des Eingriffes und die Technik der Injektion zu berücksichtigen, sowie die Konstitution des Patienten (26, 65, 83, 89).

Die Auswahl hat sich sowohl auf das eigentliche Lokalanästhetikum als auch auf den vasokonstriktorischen Zusatz erstrecken. Das Lokalanästhetikum selbst sollte eine ausgeprägte Wirksamkeit bei möglichst geringer systemischer Toxizität besitzen. Die Konzentration der Lösung sollte entsprechend der zu anästhesierenden Region gewählt werden. Für bestimmte Bereiche (Gaumenschleimhaut, intraligamentäre Injektion) eignen sich aufgrund der geringen injizierbaren Flüssigkeitsmengen nur höher konzentrierte Lösungen, während für andere Eingriffe eher eine geringere Konzentrationen gewählt werden sollte, z.B. für eine Schleimhautanästhesie bei Kindern, da hierbei mit höher konzentrierter Lösung relativ schnell die Grenzdosis erreicht oder überschritten wird. Die präparatespezifische Wirkdauer des Lokalanästhetikums spielt nur bei Vasokonstriktor-freien Lösungen eine Rolle, da ansonsten die Wirkdauer praktisch ausschließlich durch die Art und Konzentration des Vasokonstriktors bestimmt wird (65, 83, 89).

Als vasokonstriktorisches Zusatz wird heute fast ausschließlich Adrenalin verwendet, da es in sehr geringer Konzentration wirksam ist und aufgrund der geringen Dosis in der Regel keine schwerwiegenden Nebenwirkungen zu erwarten sind. Die Konzentration von Adrenalin sollte nicht höher sein, als dies für eine vollständige und ausreichend lange Wirkung erforderlich ist. Unter diesem Aspekt sind Zusätze von 1:100.000 (oder höher) obsolet und nur dann indiziert, wenn aus Gründen der Übersicht eine ausgeprägtere Vasokonstriktion erforderlich erscheint, z.B. bei Wurzelspitzen-Resektionen (18, 32, 43, 50, 54, 65, 83, 89).

2.5. Komplikationen bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie

Obwohl die zahnärztliche Lokalanästhesie heute ein sehr sicheres und komplikationsarmes Verfahren darstellt, bestehen zahlreiche Möglichkeiten von lokalen und systemischen Komplikationen. Lokale Komplikationen sind meist auf Applikationsfehler oder anatomische Abweichungen zurückzuführen, systemische Komplikationen durch eine der Komponenten der lokalanästhetischen Lösung (41, 48, 131).

2.5.1. Lokale Komplikationen bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie

Lokale Komplikationen treten am Ort der Applikation auf und zeigen sich in Form lokaler Verletzungen oder anderer lokaler Reaktionen.

2.5.1.1. Verletzung von Gefäßen und Nerven durch die Kanüle

Bei der Leitungsanästhesie, bei der eine Injektion des Lokalanästhetikums in die unmittelbare Umgebung eines Nervenstammes erfolgt, kann es zu akzidentellen Verletzung dieses Nerven bzw. der begleitenden Blutgefäße kommen. Das Anstechen des Nerven mit der Kanüle führt in der Regel zu einem sehr starken Schmerz mit Ausstrahlung in das Ausbreitungsgebiet dieses Nerven. In diesem Fall sollte der Behandler die Kanüle zurückziehen und erneut einstechen, um eine intraneurale Injektion zu vermeiden. Die Verletzung eines Nerven durch die Kanüle kann zu einer im Regelfall vorübergehenden Sensibilitätsstörung als Parästhesie oder Hypästhesie, Dauerschädigungen sind sehr selten (56).

Die Punktion eines Blutgefäßes durch die Kanüle ist relativ häufig, jedoch harmlos, wenn sie vom Behandler bemerkt wird und die Injektion nicht intravasal erfolgt. Bei versehentlicher intravasaler Injektion können jedoch mit weit unterhalb der Grenzdosis liegenden Dosen toxische Symptome

ausgelöst werden (26, 65, 89).

2.5.1.2. Schleimhautnekrose

Wird im Bereich befestigter Schleimhaut das Lokalanästhetikum unter hohem Druck oder ein größeres Volumen injiziert, so kann eine Nekrose der Schleimhaut auftreten. Diese kann vor allem an der palatinalen Schleimhaut beobachtet werden, da hier das Gewebe nur eine geringe Flüssigkeitsmenge aufnehmen kann (43).

2.5.1.3. Verletzung von desmodontalen Fasern

Bei der intraligamentären Anästhesie kann eine Verletzung von desmodontalen Fasern auftreten. Diese Verletzung kann insbesondere dann beobachtet werden, wenn das Lokalanästhetikum unter hohem Druck oder mehrfach an derselben Stelle injiziert wird. Die Verletzung der Fasern zeigt sich häufig in einer temporären Aufbißempfindlichkeit des betreffenden Zahnes. Soweit die Schädigung der Desodontalfasern nicht ausgeprägt ist, kann eine Restitutio ad integrum erfolgen (21, 38).

2.5.1.4. Bakteriämie

Wie bei anderen Manipulationen am gingivalen Sulkus, treten auch bei der intraligamentären Injektion vorübergehenden Bakteriämien auf. Die Inzidenz liegt in der gleichen Größenordnung wie bei den Zahnentfernungen und beträgt etwa 70 %. Hierbei können praktisch alle Keimarten der residenten und transienten Mikroflora nachgewiesen werden, besonders häufig treten Streptokokken der Viridans-Gruppe auf, die die häufigsten Endokarditis-Erreger sind. Für den Gesunden ist eine vorübergehende Bakteriämie ohne Bedeutung, da die keimdichte gering ist und die Bakterien rasch aus dem Blut eliminiert werden. Bei entsprechender Disposition jedoch kann diese Bakteriämie zu einer Endokarditis führen, insbesondere bei Erkrankungen mit Vernarbungen des Endokards und/oder Veränderungen der Strömungsverhältnisse des

Blutes. Gefährdet sind vor allem Patienten mit einer Endokarditis in der Anamnese, Herzklappenersatz, Klappenfehlern, obstruktiver Kardiomyopathie u.a. Bei diesen Patienten ist daher die Anwendung der intraligamentären Anästhesie kontraindiziert (118, 119, 120).

2.5.1.5. Lokale Nebenwirkungen der lokalanästhetischen Lösung

Eine lokale Gewebeschädigung wird durch Lokalanästhetika in den applizierten Konzentrationen bzw. Dosen nicht auf. Andererseits können Lokalanästhetika bei atypischem Verlauf eines Nerven oder bei fehlerhafter Injektionstechnik im Bereich von Nerven wirksam werden, deren Anästhesie nicht beabsichtigt war, wobei auch motorische Ausfälle beobachtet werden können. Bei einer hohen Leitungsanästhesie des N. alveolaris inf. kann eine vorübergehende Facialisparese auftreten, bei einer hohen Tuberanästhesie wurde über passagere Sehstörungen – bis zur vollständigen Erblindung eines Auges – berichtet. Ebenso kann der vasokonstriktorisches Zusatz in höherer Konzentration zu lokalen Nebenwirkungen führen, z.B. zu einer sog. „trockenen Alveole“ (Dolor post extractionem) oder zu einer reaktiven Hyperämie (43).

2.5.2. Systemische Komplikationen bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie

Systemische Nebenwirkungen können durch die verschiedenen Komponenten der lokalanästhetischen Lösung induziert werden. Systemische Nebenwirkungen sind Überempfindlichkeitsreaktionen oder Intoxikationen sowie Interaktionen mit anderen Medikamenten (2, 4, 61, 84, 136).

2.5.2.1. Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen auf Lokalanästhetika der Amid-Gruppe sind sehr selten. Treten im Zusammenhang mit der Injektion eines Lokalanästhetikums solche Reaktionen auf, so sind sie in der Regel durch eine der anderen Komponenten der Zubereitung bedingt, z.B. durch Konservierungsstoffe (Methylparaben) oder durch das bei allen Adrenalin-haltigen Lokalanästhetika als Antioxidans zugesetzte Natriumdisulfit. Überempfindlichkeitsreaktionen gehören meist dem Typ I (anaphylaktische Reaktion) an und sind durch IgE-Antikörper vermittelt. Unmittelbar nach der Exposition mit der auslösenden Substanz werden verschiedene Mediatoren (Histamin, Serotonin, Prostaglandine, Kinine etc.) freigesetzt, die zu einer Dilatation und Permeabilitätszunahme von Blutgefäßen führen und damit zu einer Bildung von Ödemen. Die klinische Symptomatik, die meist unmittelbar nach der Exposition auftritt, wird durch das sensibilisierte Zielorgan bestimmt. Überempfindlichkeitsreaktionen zeigen sich meist in Form flüchtiger Hautreaktionen, vor allem in Exanthenen und Ödemen, nur selten als anaphylaktischer Schock (10, 11, 12, 15, 17, 18, 43, 44, 53, 65, 72, 74, 85, 88, 124, 144, 146).

2.5.2.2. Intoxikation durch das Lokalanästhetikum

Lokalanästhetika wirken unspezifisch auf alle Nervenzellen und können daher auch entsprechende Nebenwirkungen verursachen, wenn im Bereich dieser Neurone eine hohe Konzentration auftritt. Die Zeichen einer Intoxikation entsprechen den pharmakologischen Wirkungen der Lokalanästhetika, d.h. sie stellen eine pharmakologische Wirkung am „falschen“ Organ dar und lassen sich durch die Hemmung der Übertragung nervaler Impulse erklären. Die Konzentration von Lokalanästhetika ist in den einzelnen Organen meist geringer als die jeweilige Serum-Konzentration (26, 32, 65, 89).

Alle Lokalanästhetika sind plazentagängig und treten daher in den fetalen

Blutkreislauf über. Da die Plazentapassage mit zunehmender Proteinbindung und abnehmender Lipidlöslichkeit geringer wird, liegt der Serumspiegelquotienten (Kind/Mutter) zwischen 0,3 (Articain) und 1 (Prilocain) (153).

Sensible Organe für Lokalanästhetika sind in erster Linie das zentrale Nervensystem und - mit deutlich geringerer Empfindlichkeit - das Reizleitungssystem des Herzens. Intoxikationen durch Lokalanästhetika können durch Überschreiten der Maximaldosis oder bei einer versehentlichen intravasalen Injektion oder bei abnorm rascher Absorption in das Gefäßsystem auftreten. Eine absolute Überdosierung des Lokalanästhetikums tritt beim (normalgewichtigen) Erwachsenen praktisch nicht auf, da die therapeutische Dosis bei 80 bis 150 mg liegt und damit deutlich unterhalb der Grenzdosis von 500 mg. Eine absolute Überdosierung kommt jedoch nicht selten bei Kindern vor, bei denen die therapeutische Dosis im Einzelfall auch höher als die empfohlene Grenzdosis liegen kann. Bei einer versehentlichen intravasalen Injektion treten Intoxikationszeichen jedoch in jedem Fall bereits im therapeutischen Dosisbereich von 80 mg auf, wobei leichte Intoxikationssymptome von Seiten des ZNS (Schwindel, Benommenheit) und entsprechende EEG-Veränderungen beobachtet werden, die jedoch nur kurzzeitig sind und keiner Behandlung bedürfen. Die unter Lidocain auftretenden Veränderungen sind im Vergleich zu Articain insgesamt deutlicher ausgeprägt (3, 6, 11, 15, 17, 18, 19, 26, 34, 43, 53, 57, 58, 59, 64, 65, 69, 70, 74, 75, 77, 105, 106, 108, 109, 110, 122, 123, 124, 125, 133, 134, 137, 146, 147, 150, 156, 157, 159, 162).

Symptome einer leichteren zentralen Intoxikation sind Unruhe, Angst, Schwindel, metallischer Geschmack sowie Seh- und Hörstörungen. Das bei leichten Intoxikationen häufig auftretende periorale Taubheitsgefühl ist nicht durch einen Einfluss auf das ZNS bedingt, sondern auf eine hohe lokale Konzentration des Lokalanästhetikums im Bereich der Mundhöhle zurückzuführen. Bei mittelschweren und schweren Intoxikationen können zerebrale Krampfanfälle und Bewußtlosigkeit sowie Atemdepression, Vasomotorenlähmung und Herz- und Kreislaufdepression bis zum

Herzstillstand auftreten. Unabhängig hiervon können Lokalanästhetika auch in therapeutischer Dosis bei bestimmten Erkrankungen schwerwiegende Nebenwirkungen auslösen. Bei Patienten mit zerebralen Anfallsleiden können Lokalanästhetika einen epileptischen Anfall auslösen und bei bradykarden Herzrhythmusstörungen zu einer Verstärkung der Bradykardie oder zu einem *Adam-Stokes*-Anfall führen (1, 15, 43, 53, 71, 72, 74, 81, 85, 124, 146, 166).

2.5.2.3. Intoxikation durch den Vasokonstriktor (Adrenalin)

Trotz der geringen Konzentration des Vasokonstriktors kann es zu unerwünschten Nebenwirkungen kommen, wenn die Absorption rasch erfolgt oder die Sensibilität gegenüber Katecholaminen erhöht ist. Wird ein Adrenalin-haltiges Lokalanästhetikum submukös injiziert, so steigt die Serum-Konzentration von Adrenalin linear mit der applizierten Dosis an. Wird etwa eine Karpule (1,8 ml) eines Lokalanästhetikums mit einem Adrenalin-Zusatz von 1:100.000 injiziert, so steigt die Serum-Konzentration des Adrenalins auf das dreifache des Ausgangswertes an. Bei der Injektion von 3 ml dieser Lösung führt der Anstieg der Adrenalin-Konzentration zu einem Anstieg der Herzfrequenz um etwa 30 % und des Herzzeitvolumens um etwa 20 %. Diese hämodynamischen Effekte sind beim Gesunden harmlos, können jedoch bei schweren kardiovaskulären Erkrankungen zu erheblichen Komplikationen führen (4, 18, 23, 26, 31, 33, 43, 47, 50, 53, 61, 65, 72, 82, 84, 89, 112, 113, 114, 136, 139).

Systemische Nebenwirkungen des Adrenalins sind vor allem auf die Beta-adrenerge Wirkung zurückzuführen. Die Nebenwirkungen entsprechen den physiologischen bzw. pharmakologischen Wirkungen des Adrenalins. In Abhängigkeit von der applizierten Dosis treten bei absoluter oder relativer Überdosierung Nervosität, Blässe, Angst, Herzrhythmusstörungen, Blutdruckanstieg und Kopfschmerzen auf. Bei entsprechender Disposition können schwerwiegende und im Einzelfall auch lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten, z.B. eine hypertensive Krise, Herzinfarkt, Hirnblutung, Schock und

Kammerflimmern. Kardiovaskuläre Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, Hypertonie u.a. stellen daher auch Anwendungsbeschränkungen für Katecholamine dar (1, 4, 13, 23, 31, 33, 43, 50, 53, 59, 61, 73, 74, 96, 103, 112, 113, 114, 134, 135, 139, 148, 162, 165).

2.5.2.4. Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka

Wechselwirkungen zwischen Lokalanästhetika und anderen Pharmaka sind nur wenige bekannt. Die muskelrelaxierende Wirkung von Succinylcholin wird durch Lokalanästhetika vom Ester-Typ verstärkt, da beide Substanzen durch Pseudocholinesterasen metabolisiert werden und somit um den Abbau konkurrieren (65).

Für Katecholamine sind zahlreiche Interaktionen mit anderen Substanzen bekannt. Zahlreiche Medikamente bewirken eine Wirkungsverstärkung des Adrenalins, so dass in diesen Fällen mit einer Verstärkung der durch Adrenalin ausgelösten Nebenwirkungen zu rechnen ist. Die Einnahme der betreffenden Medikamente stellen daher Anwendungsbeschränkungen für Adrenalin dar, insbesondere auch dann, wenn der Patient zusätzlich an einer Erkrankung leidet, bei der die Nebenwirkungen von Adrenalin zu schwerwiegenden Komplikationen führen können (18, 32, 43, 50, 54, 65, 83, 89).

2.5.3. Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen

Angaben über die Häufigkeit von Komplikationen bei zahnärztlicher Lokalanästhesie liegen zwischen weniger als einem und über 30 %. Dies liegt an der unterschiedlichen Definition des Begriffes Komplikation bzw. Nebenwirkung. In einer großen und gut dokumentierten Studie wurde die Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen mit 2,5 % angegeben. In einer anderen Untersuchung wurden die Nebenwirkungsmeldungen für ein Articain-Präparat aus 25 Jahren ausgewertet. Bei 775 Millionen

Injektionen wurden 3.335 Nebenwirkungen gemeldet. Die Inzidenz liegt damit bei etwa 4 pro eine Million Injektionen, bei schwerwiegenden Nebenwirkungen etwa 0,8 pro eine Million Injektionen, die Mortalität liegt bei 0,7 pro 100 Millionen Injektionen. Bei etwa 28 % der Nebenwirkungsmeldungen wurde eine ungenügende lokalanästhetische Wirksamkeit angegeben, bei 14 % lokale Nebenwirkungen wie Nervenschädigung oder Hämatome. Intoxikationssymptome durch das Lokalanästhetikum bzw. den vasokonstriktorisches Zusatz wurden in jeweils etwa 20 % angegeben, in weiteren 20 % wurden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet (15, 22, 25, 26, 28, 60, 65, 67, 78, 83, 127, 129, 139).

2.5.4. Vermeidung von Komplikationen

Das Risiko einer Intoxikation durch das Lokalanästhetikum oder den vasokonstriktorisches Zusatz ist von verschiedenen Faktoren abhängig und treten unter bestimmten Voraussetzungen häufiger auf. Hohe Serumkonzentrationen werden vor allem bei einer versehentlichen intravasalen Injektion beobachtet sowie bei einer Injektion in hyperämische Regionen, in denen die Absorptionsrate erhöht ist. Weiterhin nimmt das Intoxikationsrisiko mit der injizierten Gesamtdosis zu, ebenso bei geringem Körpergewicht bzw. Verteilungsvolumen, also insbesondere bei Kindern. Bei entsprechender Disposition (z.B. Krampfneigung, Hypertonie oder kardiovaskulären Erkrankungen) können Intoxikationen auch in therapeutischer Dosierung auftreten (3, 6, 11, 53, 65, 72, 74, 85, 147, 165).

Zur Vermeidung von Komplikationen sollte daher vor der Injektion durch eine sorgfältige Aspiration eine intravasale Injektion der Kanüle ausgeschlossen werden, die injizierte Menge bzw. Dosis sollte so gering wie möglich sein, die Injektion sollte langsam erfolgen. Bei der Auswahl des Lokalanästhetikums ist zu beachten, dass der vasokonstriktorisches Zusatz möglichst gering konzentriert ist. Durch eine entsprechende Anamneseerhebung müssen Risikofaktoren erkannt bzw. ausgeschlossen

werden (3, 6, 11, 53, 65, 72, 74, 85, 147, 165).

2.5.4.1. Grenzdosen

Von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft wurden 1985 Grenzdosis für verschiedene Lokalanästhetika angegeben. Für die meisten zahnärztlichen Lokalanästhetika liegen diese für normalgewichtige Erwachsene bei 500 mg (mit vasokonstriktorischem Zusatz) bzw. 300 mg (ohne Vasokonstriktor). Diese Grenzdosen sind damit deutlich höher als die für zahnärztliche Eingriffe üblichen Dosierungen, die bei 100 bis 150 mg liegen. Auch für Adrenalin werden Maximal- oder Grenzdosen festgelegt. Diese liegen für die Einzeldosis bei 200 µg für gesunde Erwachsene und bei 40 µg für Patienten mit koronarer Herzerkrankung und anderen schweren kardiovaskulären Erkrankungen (3, 7, 17, 18, 43, 65, 89).

Die Festlegung der genannten Grenzdosen erfolgte unter dem Aspekt, dass bei Einhaltung dieser Dosen mit Intoxikationen nicht zu rechnen ist, soweit normale Resorptionsverhältnisse vorliegen und keine intravasale Injektion erfolgt. Hierbei sind Intoxikationen auch mit deutlich geringeren Dosen möglich. Wird z.B. der Inhalt einer Ampulle einer handelsüblichen Lösung (4 % Articain + Adrenalin 1:200.000) versehentlich intravasal injiziert, so treten beim Gesunden geringfügige Intoxikationssymptome sowohl von Seiten des Lokalanästhetikums (ZNS-Symptome) wie auch von Seiten des Vasokonstriktors (Tachykardie) auf, die jedoch harmlos und kurzzeitig sind und keiner spezifischen Therapie bedürfen (3, 7, 53, 59, 72).

2.5.4.2. Anwendungsbeschränkungen für Lokalanästhetika

Lokalanästhetika gelten als gut verträglich, es werden nur wenige Kontraindikationen angegeben. Die einzige absolute Gegenanzeige für Lokalanästhetika ist die nachgewiesene Überempfindlichkeit gegen die betreffende Substanz. Eine echte Überempfindlichkeit gegen Amid-Lokalanästhetika ist extrem selten.

Anwendungsbeschränkungen für Lokalanästhetika sind schwere Überleitungsstörungen des Reizleitungssystems des Herzens (AV-Block, ausgeprägte Bradykardie) und zerebrale Anfallsleiden. Bei den genannten Erkrankungen sollten Lokalanästhetika vorsichtig dosiert werden (1, 15, 17, 18, 24, 26, 28, 43, 44, 53, 71, 74, 75, 83, 85, 88, 147, 148).

2.5.4.3. Anwendungsbeschränkungen für Katecholamine

Relative Kontraindikationen für Adrenalin als Zusatz zu Lokalanästhetika sind vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen, wie z.B. tachykarde Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Herzinfarkt, Hypertonie), Diabetes mellitus und Hyperthyreose sowie die Einnahme von trizyklischen Antidepressiva, Mono-Amino-Oxidase-Hemmstoffen und Beta-Rezeptoren-Blockern. Bei den genannten Erkrankungen und Veränderungen muss die Adrenalin-Dosis minimiert werden, d.h. es soll eine lokalanästhetische Lösung mit geringer Adrenalin-Konzentration gewählt werden und die Einzeldosis muß beschränkt werden (1, 3, 13, 15, 18, 24, 43, 50, 53, 72, 74, 85, 112, 113, 114, 165).

Da alle Adrenalin-haltigen Arzneimittel als Antioxidans Natrium-Sulfit enthalten müssen, dürfen diese nicht bei Bronchialasthmatikern mit Sulfitüberempfindlichkeit angewendet werden (12, 72, 74).

2.5.5. Zahnärztliche Lokalanästhesie bei Risikopatienten

Für bestimmte Patientengruppen besteht ein erhöhtes Risiko, dass unerwünschte Nebenwirkungen bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie auftreten. Bei diesen Patienten ist daher besondere Vorsicht geboten, um Komplikationen zu vermeiden (65).

2.5.5.1. Kinder

Lokalanästhetika werden im Gegensatz zu den meisten anderen Pharmaka nicht nach dem Körpergewicht oder Körperoberfläche dosiert, sondern nach der Wirkung. Dies bedeutet, dass bei Kindern die zur Erzielung einer vollständigen Anästhesie erforderliche Dosis in Relation zum Körpergewicht höher ist als beim Erwachsenen und daher das Risiko der absoluten Überdosierung gegeben sein kann. Die Grenzdosis beträgt z.B. für ein Kind mit einem Gewicht von 10 kg 70 mg und ist damit bereits mit einer einzigen Ampulle (einer 4-prozentigen) Lösung erreicht. Hierbei kommt hinzu, dass gerade bei Kindern häufig vor einer Injektion zusätzlich eine Oberflächenanästhesie durchgeführt wird und daher die Menge des Oberflächenanästhetikums addiert werden muss (3, 50, 65).

Die intraligamentäre Anästhesie eignet sich u.a. gerade besonders für Kinder, da die zur Anästhesie erforderliche Dosis geringer ist als bei der Infiltrations- oder Leitungsanästhesie. Hinzu kommt, dass die intraligamentäre Anästhesie von Kindern als weniger unangenehm empfunden wird als anderen Injektionstechniken (18, 21, 32, 37, 38, 43, 45, 50, 55, 65, 66, 68, 83, 89, 94, 95, 98, 100, 120, 143).

2.5.5.2. Ältere Patienten

Der Anteil älterer Menschen nimmt in den Industrienationen deutlich zu. Ebenso nimmt der Anteil älterer Menschen zu, die bis ins hohe Alter noch eigene Zähne besitzen. Daher werden in Zukunft auch vermehrt zahnärztliche Eingriffe unter Lokalanästhesie bei älteren Patienten vorgenommen werden. Der ältere Patient unterscheidet sich vom jüngeren Erwachsenen vor allem dadurch, dass dessen Funktionsreserven (z.B. Nierenfunktion) vermindert sind, die Wundheilung verläuft verzögert und es bestehen häufig verschiedene Allgemeinerkrankungen (18, 43, 54, 65).

Physiologische Alterungsvorgänge können einen Einfluss auf die

Pharmakodynamik und -kinetik besitzen. Durch altersbedingte Organveränderungen ist beim älteren Patienten das Verteilungsvolumen für wasserlösliche Pharmaka geringer und für fettlösliche Pharmaka größer als beim jüngeren Erwachsenen. Die Metabolisierung und Ausscheidung von Medikamenten ist in der Regel infolge der verminderten Leber- und Nierendurchblutung sowie verzögert. Altersbedingte Veränderungen sind jedoch für die in der Zahnheilkunde übliche einmalige Applikation von Arzneimitteln in therapeutischer Dosis (Lokalanästhetika, Analgetika) ohne Bedeutung (65, 89).

Zu beachten sind beim älteren Patienten jedoch Anwendungsbeschränkungen für Lokalanästhetika und Vasokonstriktoren, die sich aus Erkrankungen des Patienten ergeben sowie Wechselwirkungen mit Medikamenten, die dieser Patient einnimmt (18, 32, 43, 50, 54, 65, 83, 89).

2.5.5.3. Gravidität

Die Anwendung von Lokalanästhetika und deren Zusätze gilt in allen Phasen der Schwangerschaft als grundsätzlich erlaubt und weitgehend unbedenklich. Fetotoxische, embryotoxische bzw. teratogene Wirkungen sind von Lokalanästhetika nicht bekannt (65, 89).

Andererseits sind alle Lokalanästhetika grundsätzlich plazentagängig und treten somit in den fetalen Blutkreislauf über. Die Plazentapassage ist bei den einzelnen Lokalanästhetika unterschiedlich und wird mit zunehmender Proteinbindung und abnehmender Lipidlöslichkeit geringer. Die Relation der Serum-Konzentrationen (Kind/Mutter) liegt zwischen 0,3 (Articain) und etwa 1,0 (Prilocain), Lidocain und Mepivacain liegen im Bereich von 0,5 bis 0,65. Articain ist daher für die Anwendung bei Schwangeren besonders geeignet (153).

Bei exogener Adrenalin-Zufuhr besteht ein erhöhtes Abort-Risiko. Obwohl dieses Risiko bei den geringen Adrenalin-Mengen als sehr gering

eingestuft wird, sollte bei Schwangeren eine möglichst geringe Konzentration des Vasokonstriktors gewählt werden (43, 72, 139).

2.5.5.4. Allgemeinerkrankungen

Einige Allgemeinerkrankungen gehen mit einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen bei der Anwendung von Lokalanästhetika einher.

Bei zahlreichen Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems besteht eine mehr oder weniger ausgeprägte Einschränkung der Funktionsreserve des Herzens. Dies bedeutet, dass durch die Anwendung von Katecholaminen eine Dekompensation eintreten kann, wenn die Grenze der Funktionsreserve überschritten wird. Adrenalin kann – zumindest bei schwerwiegenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen – zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen, z.B. zur akuten Dekompensation einer Herzinsuffizienz, zu einem Angina-pectoris-Anfall bzw. Myokardinfarkt, zur Tachykardie oder zu einer hypertensiven Krise. Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sollten daher zahnärztliche Lokalanästhetika mit möglichst geringem Adrenalin-Zusatz verwendet werden (17, 18, 43, 62, 83, 85, 139, 160).

Bei Diabetikern kann durch eine vermehrte exogene Adrenalin-Zufuhr ein Coma diabeticum ausgelöst werden. Daher sollte auch bei diesen Patienten der Adrenalin-Zusatz zu Lokalanästhetika möglichst gering sein (17, 18, 40, 43, 62, 85).

Bei der Hyperthyreose ist infolge der vermehrten Sekretion von Thyroxin die Sensibilität der Rezeptoren gegenüber Adrenalin erhöht. Bei vermehrter exogener Adrenalin-Zufuhr können daher Symptome eines erhöhten Sympathikotonus (z.B. Nervosität, Tremor, Tachykardie, Hypertonie) ausgelöst werden. Lokalanästhetika sollten bei diesen Patienten nur mit einem geringen Adrenalin-Zusatz verwendet werden (17, 18, 43, 62, 85).

3. Material und Methoden

3.1. Art der Prüfung

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Tiefe und die Dauer der Lokalanästhesie mit verschiedenen lokalanästhetischen Zubereitungen und unterschiedlichen Injektionstechniken an gesunden Probanden überprüft.

Es handelte sich um eine klinische Prüfung von Arzneimitteln i.S. des Arzneimittelgesetzes. Daher mussten die entsprechenden Vorschriften, insbesondere die §§ 40, 41 des AMG angewendet werden.

Der Prüfplan wurde von der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Hessen genehmigt, es wurde eine Probandenversicherung entsprechend der Vorschriften des AMG abgeschlossen, die Aufklärung und Einwilligung erfolgte entsprechend den Vorgaben des Prüfplanes (s. Anhang).

3.2. Probanden

In die Studie wurden insgesamt 25 Probanden einbezogen.

Als Einschlusskriterien wurden festgelegt:

- Alter 18 bis 40 Jahre,
- männlich,
- anamnestisch gesund,
- Körpergewicht zwischen 60 und 100 kg,
- Vitalität des zu anästhesierende Zahnes (15/25),
- schriftliche Erteilung der Einwilligung zur Teilnahme an der Studie.

Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Bekannte oder vermutete Allergie gegen Lokalanästhetika oder einen der Bestandteile der Prüfpräparate,
- Erkrankungen des Herz- Kreislaufsystems,
- Erkrankungen des zentralen Nervensystems, insbesondere zerebrale Anfallsleiden,
- Medikamenteneinnahme innerhalb der vergangenen 4 Wochen,
- Überkronung des zu anästhesierende Zahnes (15/25),

3.3. Prüfpräparate und Dosierung

Die Untersuchung wurde mit folgenden handelsüblichen Zubereitungen durchgeführt:

- Articain 4 % mit Adrenalin 1:200.000 (Ultracain[®]D-S),
- Articain 4 % mit Adrenalin 1:100.000 (Ultracain[®]D-S forte),
- Lidocain 2 % mit Adrenalin 1:100.000 (Xylestesin[®]cento).

Verwendet wurden jeweils Zylinderampullen bzw. Karpulen mit 1,7 ml Inhalt.

Die Dosierung richtete sich nach der Technik der Injektion: für die Infiltrationsanästhesie (submuköse Injektion) wurden jeweils 1,5 ml der Lösung injiziert, d.h. 60 mg Articain bzw. 30 mg Lidocain. Bei der intraligamentären Anästhesie wurden jeweils zweimal 0,2 ml Lösung injiziert, entsprechend 16 mg Articain bzw. 8 mg Lidocain.

3.4. Prüfziel

In der vorliegenden Untersuchung sollte überprüft werden, ob sich die lokalanästhetische Wirksamkeit und Wirkdauer von handelsüblichen zahnärztlichen Lokalanästhetika in üblicher Dosierung bei der

Infiltrationsanästhesie und der intraligamentären Anästhesie unterscheiden.

Als Zielgrößen wurden festgelegt:

- die Reizschwelle zu den verschiedenen Zeitpunkten nach der Injektion des Lokalanästhetikums,
- die Dauer der vollständigen Anästhesiewirkung,
- die Gesamtdauer der Anästhesiewirkung.

3.5. Studienablauf

3.5.1. Sensibilitätsprüfgerät

Die Sensibilitätsprüfung wurde mit einem elektrischen Sensibilitätsprüfgerät vorgenommen. Verwendet wurde der "Pulptester DP 2000" der Dental Electronic ApS Denmark. Das Gerät erzeugt einen Gleichstrom von 0 bis 250 μA als Rechteckimpuls mit einer Pulsfrequenz von 6 Hz und einer Pulsdauer von 10 ms (117).

Zur Bestimmung der Sensibilität wird Messelektrode des Gerätes angefeuchtet und auf die bukkale Fläche des zu untersuchenden Zahnes aufgesetzt. Der Stromkreis wird über die Hand des Untersuchers und durch den zahnärztlichen Spiegel geschlossen, mit dem die Wange des Patienten abgehalten wird. Durch Betätigen eines Schalters wird die Stromstärke stufenweise erhöht, wobei die jeweilige Stufe an einer digitalen Anzeige abgelesen werden kann. Begonnen wird mit einem unerschwelligen Reiz (Stromstärke unter 10 μA), die Stromstärke wird solange erhöht, bis sie bei dem untersuchten Zahn eine Empfindung erzeugt.

Wird bei der Stufe 31 (entsprechend 250 μA) bei einem nicht anästhesierten Zahn keine Empfindung ausgelöst, so kann davon ausgegangen werden, dass dieser unsensibel ist. Wird bei einem

anästhesierten Zahn bei der genannten Stufe keine Empfindung ausgelöst, so wird von einer vollständigen Anästhesie ausgegangen. Dies bedeutet, dass an dem betreffenden Zahn alle konservierenden zahnärztlichen Behandlungsmaßnahmen (Kariesentfernung, Wurzelbehandlung etc.) schmerzfrei durchgeführt werden können (Tabelle 5).

Tabelle 5

Zuordnung der generierten Stromstärke zu den im Display ablesbaren Messwerten (Angaben des Geräteherstellers)

Anzeige	Stromstärke	Anzeige	Stromstärke	Anzeige	Stromstärke
05	10,0 μA	14	45,8 μA	23	120,2 μA
06	13,1 μA	15	52,8 μA	24	133,0 μA
07	16,3 μA	16	58,8 μA	25	148,7 μA
08	19,6 μA	17	67,0 μA	26	165,0 μA
09	22,9 μA	18	75,2 μA	27	181,4 μA
10	26,1 μA	19	83,3 μA	28	197,7 μA
11	31,0 μA	20	91,5 μA	29	214,0 μA
12	35,9 μA	21	99,7 μA	30	230,4 μA
13	40,8 μA	22	109,5 μA	31	250,0 μA

3.5.2. Vorgehen

Die Untersuchung erfolgte bei allen Probanden und Präparaten bzw. Techniken in der Zeit zwischen 11 und 14 Uhr, da in diesem Zeitraum die Schmerzempfindlichkeit am größten ist und sich daher Unterschiede zwischen den einzelnen Lokalanästhetika am ehesten zeigen (80).

Den Probanden wurden nach Aufklärung und Erteilung der Einwilligung zur Teilnahme an der Studie eine fortlaufende Nummer zugeordnet. Anhand dieser Nummer erfolgte die Festlegung der Reihenfolge der Injektionen bzw. Prüfpräparate anhand der Randomisierungsliste (s. Anhang).

Als zu anästhesierender Zahn wurde der Zahn 15 festgelegt. Soweit dieser Zahn fehlte oder für die Untersuchung ungeeignet war (z.B. aufgrund einer Überkronung oder fehlender Vitalität), wurde alternativ der Zahn 25 untersucht. In jedem Fall wurden alle 6 Einzelprüfungen an demselben Zahn durchgeführt.

Vor jeder Injektion des Lokalanästhetikums wurde zunächst die Reizschwelle des zu anästhesierenden Zahnes mit dem Sensibilitätsprüfgerät bestimmt. Die Messung erfolgte jeweils in der Mitte der vestibulären Fläche des Zahnes, die mittels einer Watterolle getrocknet wurde. Es wurden drei Messungen im Abstand von etwa einer Minute vorgenommen. Als Ausgangswert wurde das arithmetische Mittel (gerundet) der drei Messwerte angenommen.

Nach Bestimmung des Ausgangswertes erfolgte die Injektion des Lokalanästhetikums. Bei der Infiltrationsanästhesie erfolgte die Injektion submukös in die Umschlagfalte in Höhe der Wurzelspitze, es wurden hierbei jeweils 1,5 ml der Lösung injiziert. Die Injektionsgeschwindigkeit betrug etwa 5 ml/min. Die intraligamentäre Anästhesie wurde mit der druckbegrenzenden Ultraject®-Spritze vorgenommen. Da Oberkiefer-Prämolaren häufig zwei Wurzeln aufweisen, wurden jeweils zwei Injektionen (entsprechend der Lage der Wurzel vestibulär und palatinal) mit jeweils 0,2 ml Lösung vorgenommen.

Die Reizschwelle des anästhesierten Zahnes wurde nach der Injektion zunächst in einminütigen, ab der 5. Minute in fünfminütigen Abständen bestimmt. Die Untersuchung wurde beendet, sobald der Ausgangswert (± 1) zweimal in Folge erreicht war, längstens jedoch über einen Zeitraum von 100 Minuten.

Zwischen den einzelnen Injektionen sollten mindestens 3 Tage liegen (wash-out-period).

3.5.3. Wirksamkeitsvariablen

Als Wirksamkeitsvariablen wurden festgelegt:

- Anteil vollständiger Anästhesiewirkung:
Anteil der Probanden, bei denen eine vollständige Anästhesiewirkung erzielt werden konnte, d.h. bei denen zu mindestens einem Zeitpunkt eine Schmerzempfindung mit der höchsten Stufe des Sensibilitätsprüfgerätes (Stufe 31) nicht mehr auslösbar war.

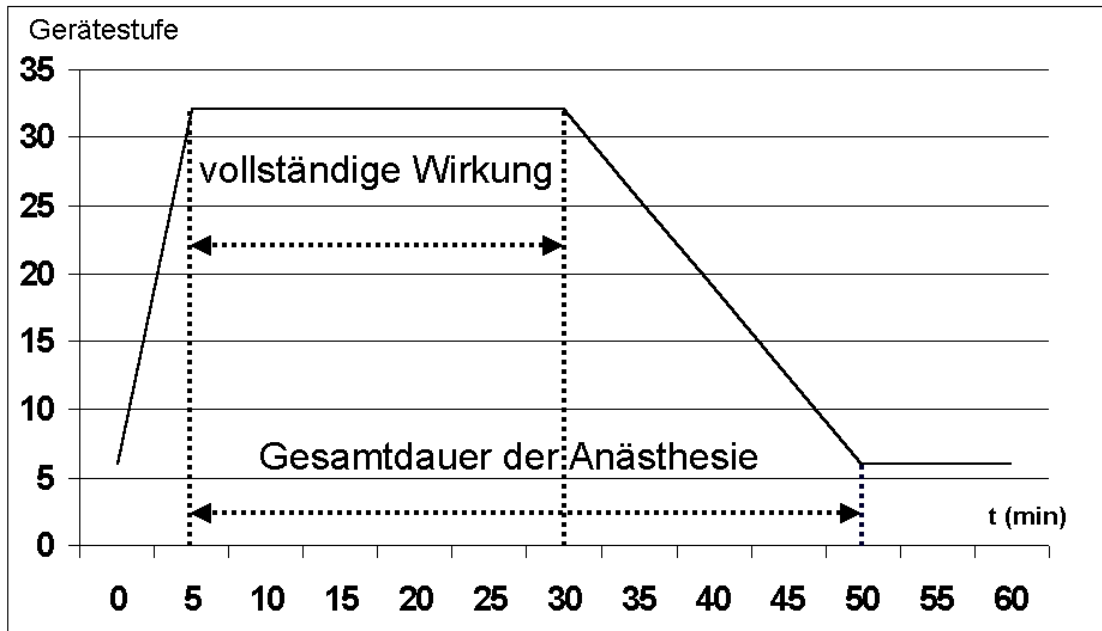
- Einsetzen der vollständigen Anästhesiewirkung:
Zeitspanne von der Injektion bis zur vollständigen Ausprägung der Anästhesiewirkung, d.h. bis zu dem Zeitpunkt, zu dem eine Schmerzempfindung mit der höchsten Stufe des Sensibilitätsprüfgerätes (Stufe 31) nicht mehr auslösbar war.
Das Einsetzen der vollständigen Anästhesiewirkung wurde nur in den Fällen bestimmt, bei denen eine vollständige Anästhesiewirkung auch eintrat.

- Dauer der vollständigen Anästhesiewirkung:
Zeitraum, über den eine vollständige Anästhesiewirkung vorhanden war, d.h. Schmerzempfindung mit der höchsten Stufe des Sensibilitätsprüfgerätes (Stufe 31) nicht auslösbar war.

- Gesamtdauer der Anästhesiewirkung:
Zeitraum von der Injektion bis zum vollständigen Abklingen der Anästhesiewirkung, d.h. bis zu dem Zeitpunkt, zu dem der Ausgangswert der Sensibilitätsprüfung wieder erreicht wurde (Abb. 3).

Abbildung 3
Zeitlicher Verlauf der lokalanästhetischen Wirkung

Abbildung 1
Einzelverläufe



3.5.4. Dokumentation

Für jeden Probanden wurde ein Dokumentationsbogen angelegt, der folgende Angaben enthielt:

fortlaufende Nummer des Probanden
Personalien (Name, Vorname, Geburtsdatum)
Körpergröße und -gewicht
Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien
Datum der Prüfung
Zahn, an dem die Untersuchung durchgeführt wurde
Randomisierung
verwendetes Prüfpräparat und Dosierung
Technik der Injektion
Messwert der Sensibilitätsprüfung zu den verschiedenen Zeitpunkten.

3.6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit dem *Wilcoxon*Test für Paardifferenzen (Onset der Anästhesie, Dauer der vollständigen Anästhesiewirkung, Gesamtdauer der Anästhesie) sowie dem Chi-Quadrat-Test für die Mehrfeldertafel. Als statistisch signifikant wurden Unterschiede mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5 % angesehen.

4. Ergebnisse

4.1. Probanden

In die klinische Prüfung wurden 25 gesunde, männliche Probanden im Alter von 18 bis 37 Jahren (Mittelwert: $27,4 \pm 6,4$ Jahre) einbezogen. Das Körpergewicht der Probanden lag zwischen 63 und 93 kg (Mittelwert: $76,6 \pm 10,2$ kg), die Körpergröße zwischen 172 und 193 cm (Mittelwert: $179 \pm 14,1$ cm). Bei 21 Probanden erfolgte die Prüfung an dem Zahn 15, bei den übrigen 4 an dem Zahn 25.

4.2. Ergebnisse der Sensibilitätsprüfung

4.2.1. Ausgangswerte der Sensibilitätsprüfung

Die Ausgangswerte der Reizschwellenmessung lagen zwischen 5 und 10 mit Mittelwerten zwischen 7,6 und 7,8. Die Ausgangswerte zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) (Tabelle 6).

Tabelle 6
Ausgangswerte der Sensibilitätsmessung

Präparat	n	min	max	Median	MW \pm SD
Infiltrationsanästhesie					
4 % Articain + Adrenalin 1:200.000	25	6	10	8	$7,8 \pm 4,9$
4 % Articain + Adrenalin 1:100.000	25	5	10	8	$7,6 \pm 3,6$
2 % Lidocain + Adrenalin 1:100.000	25	5	10	8	$7,8 \pm 2,2$
Intraligamentäre Anästhesie					
4 % Articain + Adrenalin 1:200.000	25	5	9	8	$7,8 \pm 1,5$
4 % Articain + Adrenalin 1:100.000	25	5	9	8	$7,8 \pm 1,2$
2 % Lidocain +	25	5	10	8	$7,8 \pm 3,3$

Adrenalin 1:100.000					
---------------------	--	--	--	--	--

4.2.2. Einzelverläufe der Sensibilitätsprüfung

Die Einzelverläufe der Sensibilitätsprüfung zeigt erhebliche inter- und intraindividuelle Unterschiede (Abb. 4 bis 9).

4.2.3. Mittelwerte der Sensibilitätsprüfung

Die Mittelwerte der Sensibilitätsprüfung zeigte bei der Infiltrationsanästhesie einen weitgehend gleichartigen Verlauf bei den drei untersuchten lokalanästhetischen Zubereitungen. Dies betraf alle sowohl den initialen Anstieg, das Plateau als auch die Abnahme der Wirkung mit der Rückkehr der Sensibilität (Abb. 10).

Bei der intraligamentären Anästhesie dagegen zeigten die Mittelwerte der Sensibilitätsprüfung bei den drei untersuchten lokalanästhetischen Zubereitungen deutlich unterschiedliche Verläufe. Beide Articain-Lösungen zeigten eine gleichermaßen vollständige Wirkung, jedoch nahm diese bei der Lösung mit dem geringer konzentrierten Adrenalin-Anteil rascher ab. Die Mittelwerte der Lidocain-Lösung dagegen erreichten nicht das Plateau der vollständigen Wirkung und zeigten zudem eine raschere Abnahme der Wirkung als die beiden Articain-Lösungen (Abb. 11).

Abbildung 4

Einzelverläufe der lokalanästhetischen Wirkung von 4 % Articain mit Adrenalin 1:200.000 bei Infiltrationsanästhesie (n = 25)

Einzelverläufe UDS submukös

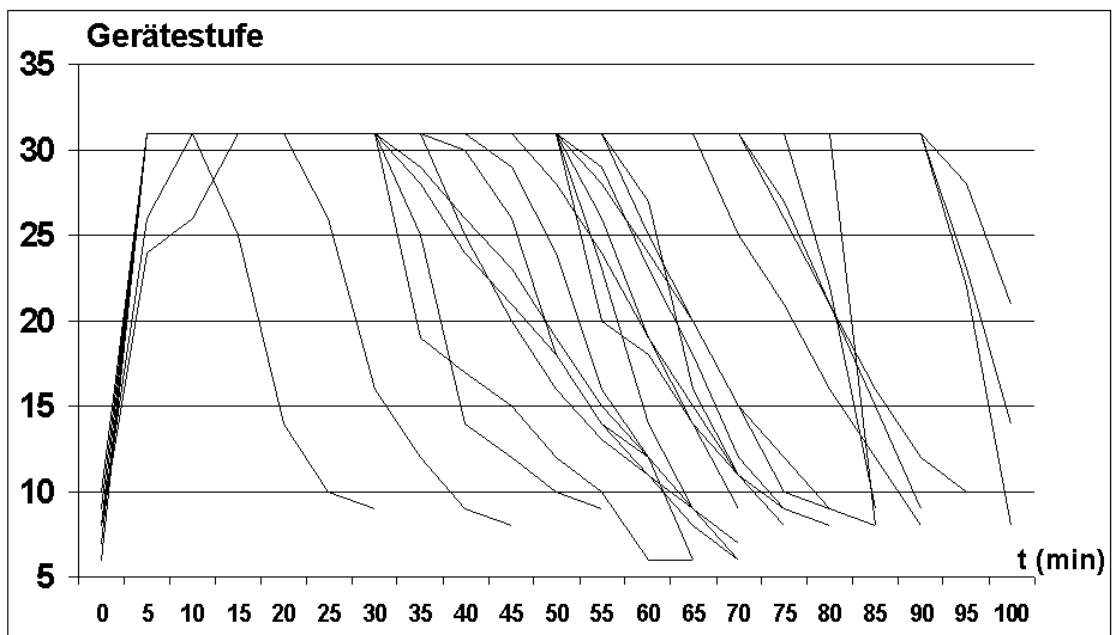


Abbildung 5

Einzelverläufe der lokalanästhetischen Wirkung von 4 % Articain mit Adrenalin 1:100.000 bei Infiltrationsanästhesie (n = 25)

Einzelverläufe UDS forte submukös

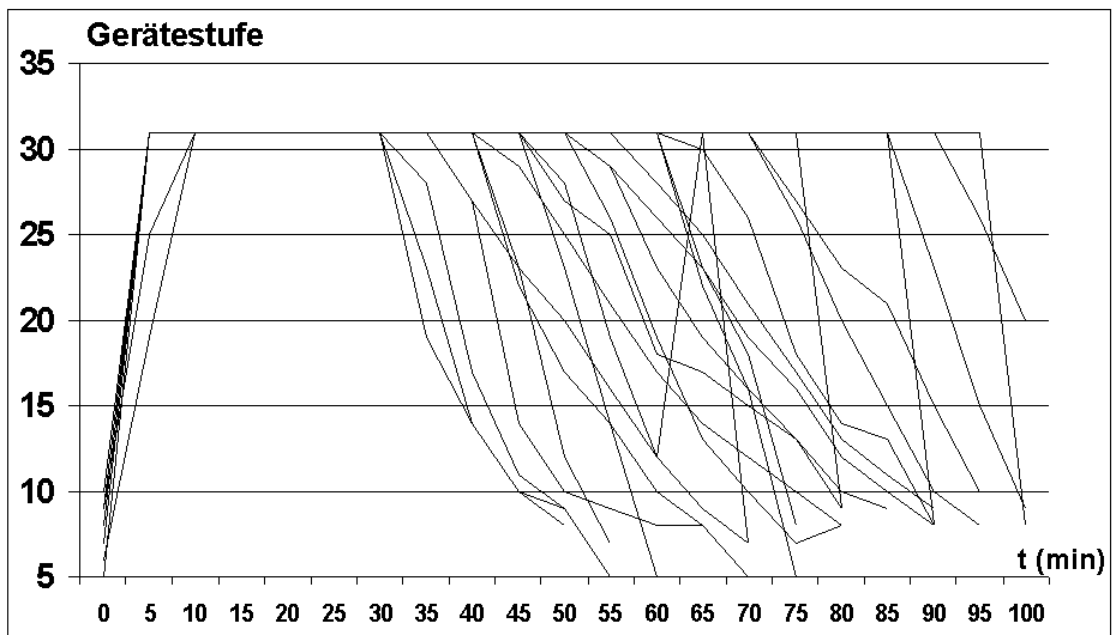


Abbildung 6

Einzelverläufe der lokalanästhetischen Wirkung von 2 % Lidocain mit Adrenalin 1:100.000 bei Infiltrationsanästhesie (n = 25)

Einzelverläufe Lidocain submukös

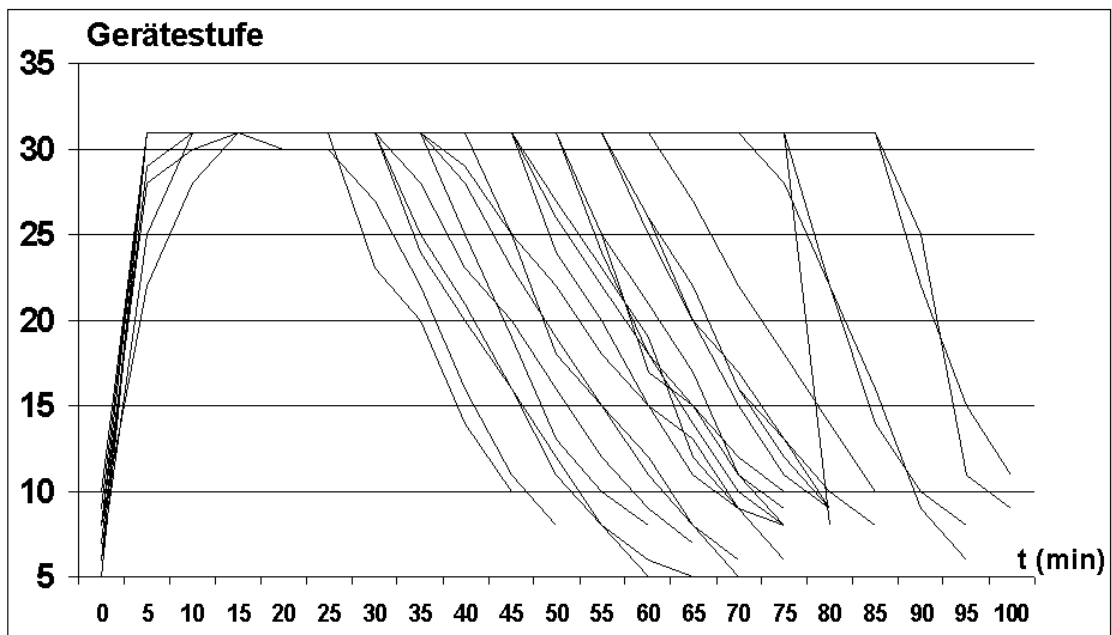


Abbildung 7

Einzelverläufe der lokalanästhetischen Wirkung von 4 % Articain mit Adrenalin 1:200.000 bei intraligamentärer Anästhesie (n = 25)

Einzelverläufe UDS intraligamentär

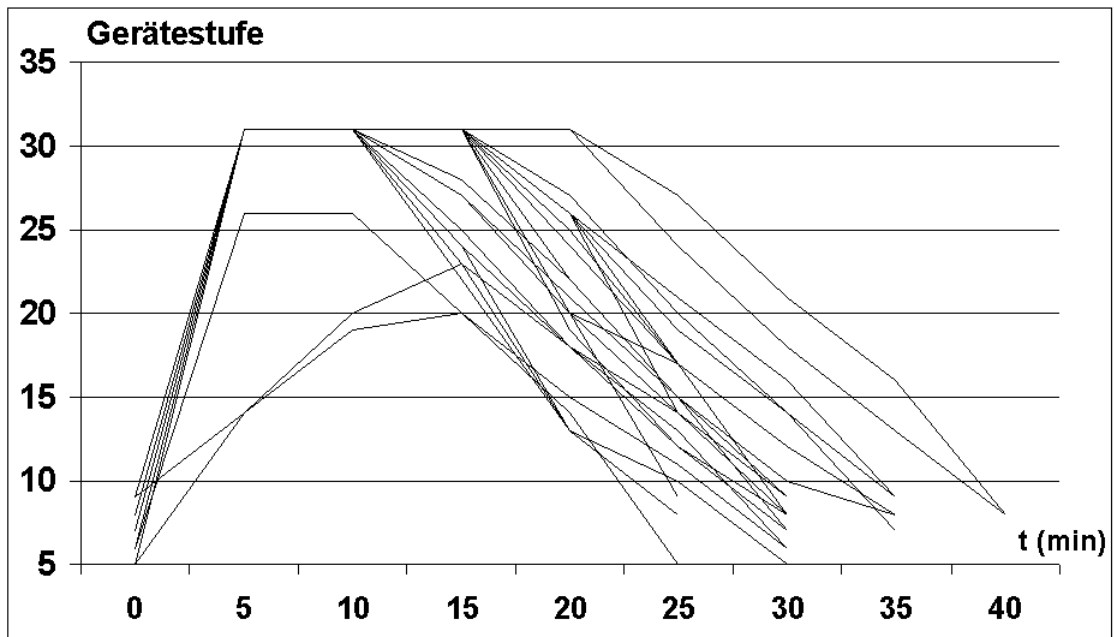


Abbildung 8

Einzelverläufe der lokalanästhetischen Wirkung von 4 % Articain mit Adrenalin 1:100.000 bei intraligamentärer Anästhesie (n = 25)

Einzelverläufe UDS forte intraligamentär

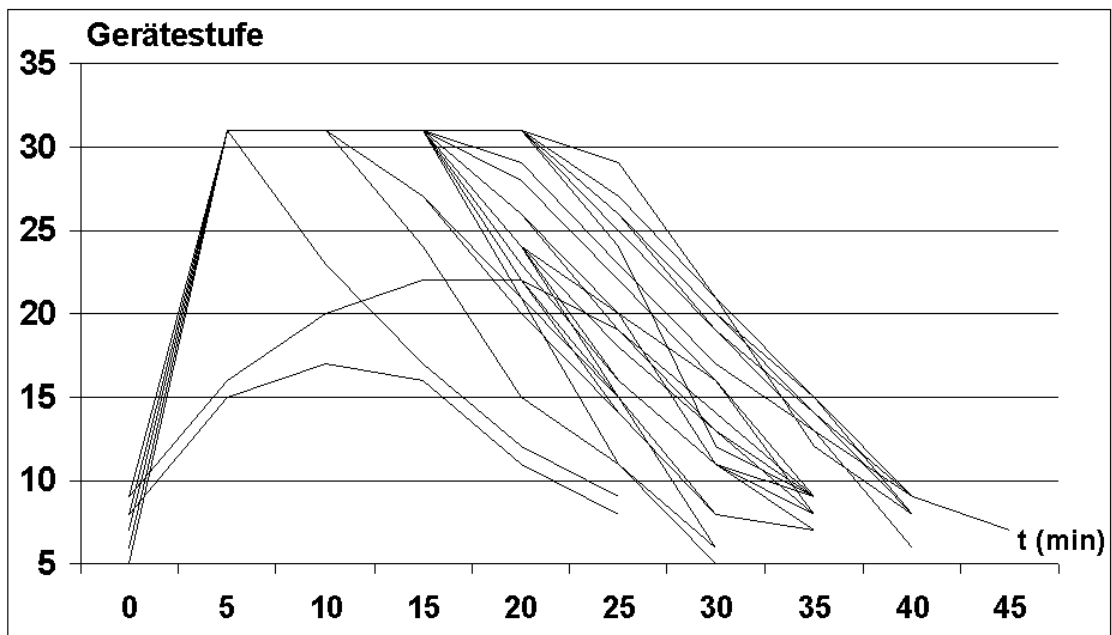


Abbildung 9

Einzelverläufe der lokalanästhetischen Wirkung von 2 % Lidocain mit Adrenalin 1:100.000 bei intraligamentärer Anästhesie (n = 25)

Einzelverläufe Lidocain intraligamentär

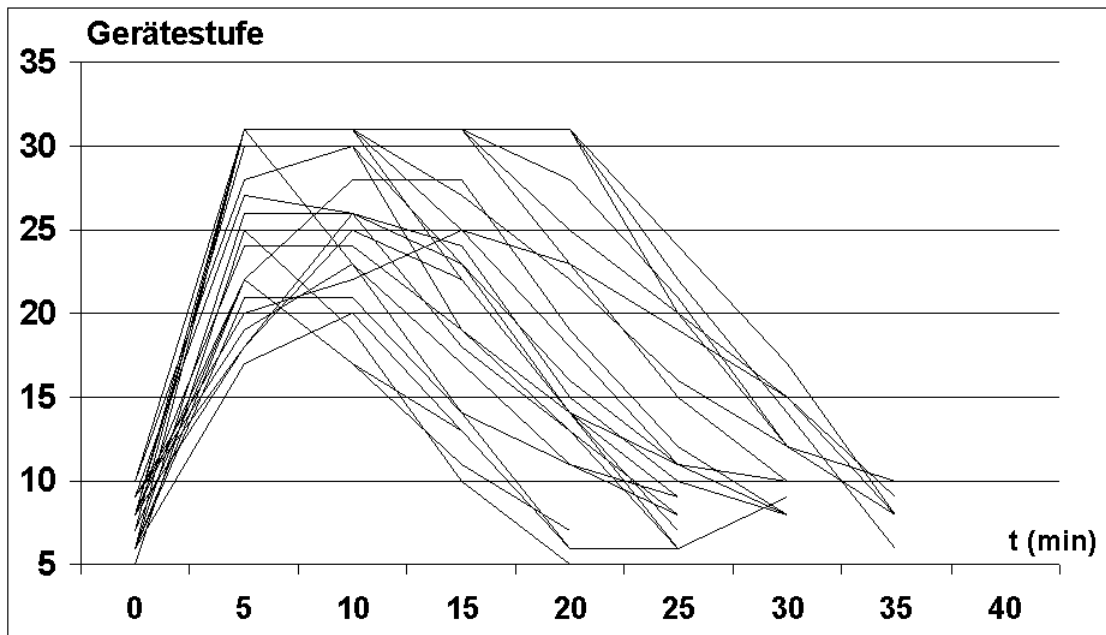


Abbildung 10

Lokalanästhetische Wirkung (Mittelwerte) von Articain und Lidocain bei Infiltrationsanästhesie (n = 25)

MWS

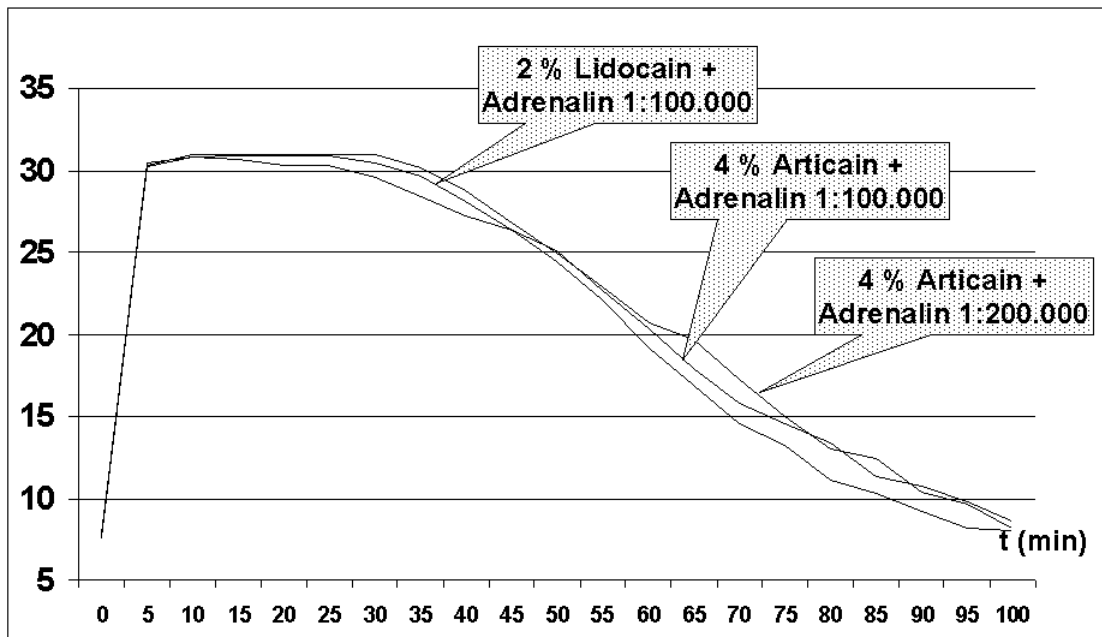
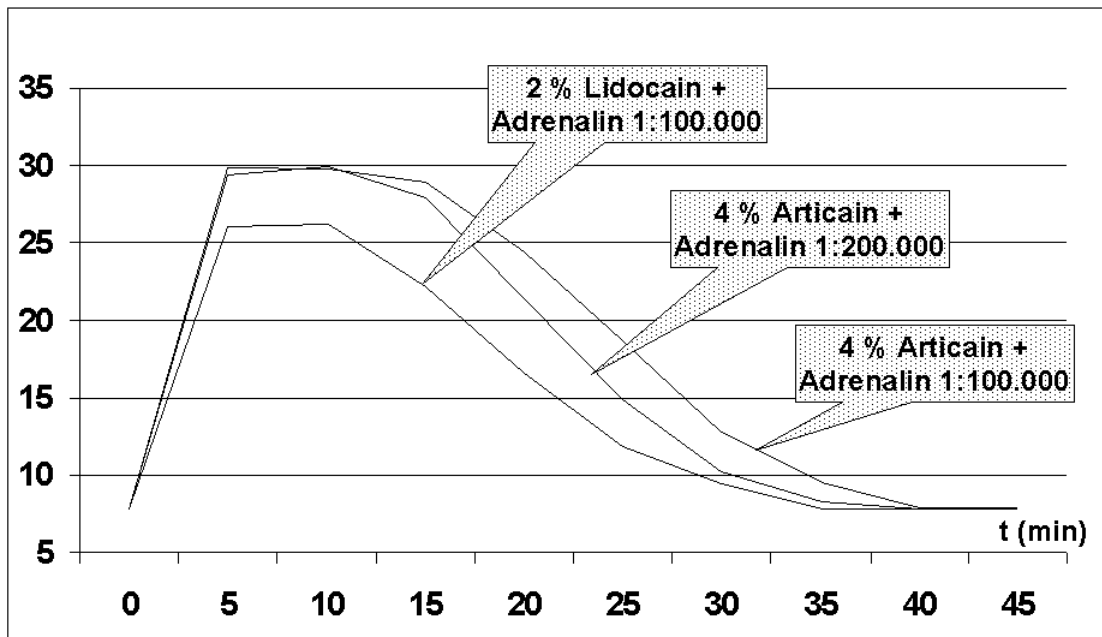


Abbildung 11

Lokalanästhetische Wirkung (Mittelwerte) von Articain und Lidocain bei intraligamentärer Anästhesie (n = 25)

MWI



4.2.4. Einsetzen der anästhetischen Wirkung

Eine vollständige Anästhesie wurde angenommen, wenn bei der maximalen Stromstärke (Stufe 32 des Gerätes, entsprechend ca. 250 μ A) keine Schmerzempfindung vorhanden war.

Eine vollständige Anästhesie war bei der Infiltrationsanästhesie bei allen drei untersuchten Zubereitungen in allen Fällen vorhanden.

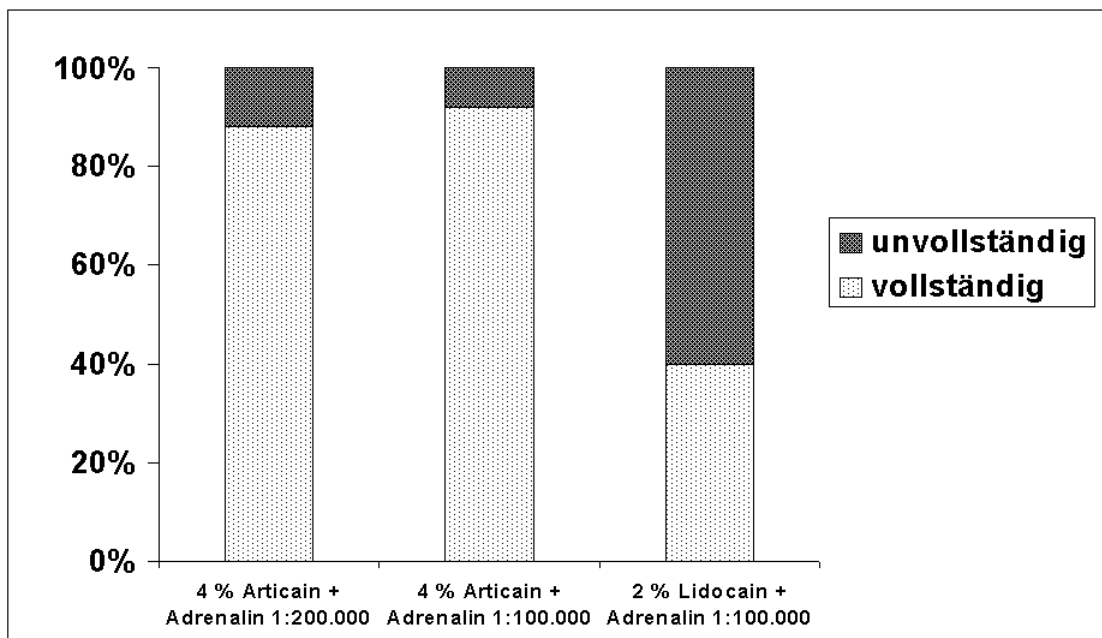
Bei der intraligamentären Anästhesie war eine vollständige Anästhesie bei Verwendung von Articain mit Adrenalin 1:200.000 in 22 Fällen, bei Articain mit Adrenalin 1:100.000 in 23 Fällen und bei Lidocain in 10 Fällen

vorhanden ($p < 0,001$) (Abb. 12).

Abbildung 12

Lokalanästhetische Wirksamkeit von Articain und Lidocain bei intraligamentärer Anästhesie (n = 25)

Abb. 32



Der Zeitraum bis zum Einsetzen der vollständigen Anästhesiewirkung lag zwischen einer und 15 Minuten, die Mittelwerte lagen zwischen 3,4 und 4,1 Minuten (Infiltrationsanästhesie) bzw. 1,9 und 3,2 Minuten (intraligamentäre Anästhesie). Der Unterschied der Zeiträume zwischen den 3 Lösungen ist innerhalb der beiden Injektionstechniken statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$), jedoch die Unterschiede zwischen den beiden

Injektionstechniken bei den 3 untersuchten Lösungen ($p < 0,001$) (Tabelle 7).

Tabelle 7

Zeitraum bis zum Einsetzen der vollständigen Anästhesiewirkung (min)

Präparat	n	min	max	Median	MW \pm SD
Infiltrationsanästhesie					
4 % Articain + Adrenalin 1:200.000	25	1	15	3	3,7 \pm 1,4
4 % Articain + Adrenalin 1:100.000	25	1	10	3	3,4 \pm 1,2
2 % Lidocain + Adrenalin 1:100.000	25	1	15	3	4,1 \pm 1,7
Intraligamentäre Anästhesie					
4 % Articain + Adrenalin 1:200.000	25	1	5	3	2,0 \pm 1,1
4 % Articain + Adrenalin 1:100.000	25	1	4	2	1,9 \pm 1,0
2 % Lidocain + Adrenalin 1:100.000	25	1	5	2	3,2 \pm 1,3

4.2.5. Dauer der vollständigen Anästhesie

Die Dauer der vollständigen Anästhesiewirkung lag bei der Infiltrationsanästhesie zwischen 5 und 90 Minuten, bei der intraligamentären Anästhesie zwischen 0 und 20 Minuten. Die Mittelwerte lagen zwischen 47,4 und 51,6 Minuten (Infiltrationsanästhesie) bzw. zwischen 5,6 und 14,2 Minuten (intraligamentäre Anästhesie). Bei der Infiltrationsanästhesie waren die Unterschiede der Anästhesiedauer nur zwischen der Lidocain-Lösung und der Articain-Lösung mit Adrenalin 1:100.000 statistisch signifikant ($p < 0,05$), bei der intraligamentären Anästhesie zwischen den beiden Articain-Lösungen einerseits und der Lidocain-Lösung andererseits ($p < 0,001$) (Tabellen 8 und 10).

Tabelle 8**Dauer der vollständigen Anästhesiewirkung (min)**

Präparat	n	min	max	Median	MW ± SD
Infiltrationsanästhesie					
4 % Articain + Adrenalin 1:200.000	25	10	90	50	50,4 ± 22,1
4 % Articain + Adrenalin 1:100.000	25	30	85	50	51,6 ± 16,2
2 % Lidocain + Adrenalin 1:100.000	25	5	85	50	47,4 ± 18,9
Intraligamentäre Anästhesie					
4 % Articain + Adrenalin 1:200.000	25	0	20	15	12,0 ± 5,4
4 % Articain + Adrenalin 1:100.000	25	0	20	15	14,2 ± 5,7
2 % Lidocain + Adrenalin 1:100.000	25	0	20	0	5,6 ± 7,7

4.2.6. Gesamtdauer der Anästhesie

Die Gesamtdauer der Anästhesie lag bei der Infiltrationsanästhesie zwischen 5 und 100 Minuten, bei der intraligamentären Anästhesie zwischen 20 und 45 Minuten. Die Mittelwerte lagen zwischen 75,4 und 78,0 Minuten (Infiltrationsanästhesie) bzw. zwischen 28,2 und 34,6 Minuten (intraligamentäre Anästhesie). Bei der Infiltrationsanästhesie waren die Unterschiede der Anästhesiedauer nur zwischen der Lidocain-Lösung und der Articain-Lösung mit Adrenalin 1:100.000 statistisch signifikant ($p < 0,05$), bei der intraligamentären Anästhesie zwischen allen Zubereitungen ($p < 0,001$) (Tabellen 9 und 10).

Tabelle 9

Zeitraum zwischen Injektion und vollständigem Abklingen der Anästhesiewirkung (min)

Präparat	n	min	max	Median	MW ± SD
Infiltrationsanästhesie					
4 % Articain + Adrenalin 1:200.000	25	5	90	75	76,6 ± 17,6
4 % Articain + Adrenalin 1:100.000	25	30	100	80	78,0 ± 15,8
2 % Lidocain + Adrenalin 1:100.000	25	50	100	75	75,4 ± 13,8
Intraligamentäre Anästhesie					
4 % Articain + Adrenalin 1:200.000	25	25	40	30	31,6 ± 4,3
4 % Articain + Adrenalin 1:100.000	25	25	45	35	34,6 ± 5,0
2 % Lidocain + Adrenalin 1:100.000	25	20	35	30	28,2 ± 5,0

4.3. Statistische Auswertung

Verglichen wurden jeweils die Einzelwerte (Paardifferenzen) der Dauer der vollständigen Anästhesiewirkung und der Gesamtdauer der Anästhesie innerhalb der beiden Gruppen (Injektionstechniken) für die drei Präparate gegeneinander.

Bei der Infiltrationsanästhesie zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Articain-Lösungen, jedoch zwischen der Articain-Lösung mit dem höher konzentrierten Adrenalin-Zusatz und der Lidocain-Zubereitung. Bei der intraligamentären Anästhesie zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen alle drei untersuchten Lösungen, ausgenommen die Dauer der vollständigen Anästhesie bei den beiden Articain-Präparaten (Tabelle 10).

Tabelle 10
Statistische Auswertung

	vollständige Anästhesie	Gesamtdauer Anästhesie
Präparate	p	p
Infiltrationsanästhesie		
4 % Articain + Adrenalin 1:200.000 vs. 4 % Articain + Adrenalin 1:100.000	> 0,05	> 0,05
4 % Articain + Adrenalin 1:200.000 vs. 2 % Lidocain + Adrenalin 1:100.000	> 0,05	> 0,05
4 % Articain + Adrenalin 1:100.000 vs. 2 % Lidocain + Adrenalin 1:100.000	< 0,05	< 0,05
Intraligamentäre Anästhesie		
4 % Articain + Adrenalin 1:200.000 vs. 4 % Articain + Adrenalin 1:100.000	> 0,05	< 0,001
4 % Articain + Adrenalin 1:200.000 vs. 2 % Lidocain + Adrenalin 1:100.000	< 0,001	< 0,001
4 % Articain + Adrenalin 1:100.000 vs. 2 % Lidocain + Adrenalin 1:100.000	< 0,001	< 0,001

5. Diskussion

5.1. Diskussion der Methodik

Die Wirksamkeit von Lokalanästhetika kann im zahnärztlichen Bereich an Probanden durch Prüfung der Sensibilität von Zähnen überprüft werden. Die Überprüfung der Sensibilität der Zähne (genauer: der in der Pulpa verlaufenden Nerven) stehen unterschiedliche physikalische Verfahren zur Verfügung, z.B. thermische Verfahren mit Kälteaerosolen (z.B. Kohlendioxid) oder erhitzten Materialien, die Laser-Doppler-Flussmessung sowie elektrische Verfahren. Die Applikation elektrischer Ströme ist für wissenschaftliche Fragestellungen am besten geeignet, da durch die applizierte Stromstärke quantitative Aussagen über die Sensibilität möglich sind. Hierbei wird ein Stromstärke – beginnend mit unterschwelligen Werten - stufenweise soweit erhöht, bis der Proband eine Schmerzsensation wahrnimmt. Dieses Verfahren erlaubt insbesondere beim intraindividuellen Studiendesign quantitative Aussagen über die lokalanästhetische Wirksamkeit von Lokalanästhetika (116, 117).

Der in der vorliegenden Untersuchung mit einer Stromstärke von 250 μA applizierte Schmerzreiz entspricht einer zahnärztlichen therapeutischen Maßnahme, wie z.B. einer Präparation oder auch einer Wurzelbehandlung. Daher wurde davon ausgegangen, dass bei fehlender Schmerzempfindung bei der maximalen Stromstärke eine für eine zahnärztliche Routine-Behandlung ausreichende anästhetische Wirkung vorhanden war (116, 117, 133).

Die Schmerzempfindung zeigt nicht nur erhebliche interindividuelle Unterschiede, sondern auch intraindividuell, wobei zahlreiche Faktoren diese Empfindung beeinflussen können. Die Schmerzempfindung zeigt eine zirkadiane Rhythmik mit einem Maximum der Schmerzempfindlichkeit in der Zeit zwischen 11 und 14 Uhr. Untersuchungen der lokalanästhetischen Wirksamkeit sollten daher in dieser Zeitspanne vorgenommen werden, da davon ausgegangen werden

kann, dass dann auch die Unterscheidungsschwelle für Schmerzreize ein Maximum aufweisen. Aus diesem Grund wurde die Untersuchung auch in diesem Zeitraum durchgeführt (80).

Als Lokalanästhetika wurden diejenigen handelsüblichen Zubereitungen verwendet, die in der Zahnheilkunde am weitesten verbreitet sind. In der Bundesrepublik haben 4-prozentige Articain-Lösungen einen Marktanteil von etwa 90 %, wobei die beiden Zubereitungen mit der unterschiedlichen Adrenalin-Konzentration (1:200.000 bzw. 1:100.000) etwa gleiche Anteile besitzen. Lidocain wird in der Bundesrepublik für den zahnärztlichen Bereich vergleichsweise selten eingesetzt, ist jedoch weltweit das am weitesten verbreitete zahnärztliche Lokalanästhetikum (v.a. in den USA und in Asien), wobei ausschliesslich 2-prozentige Zubereitungen mit einem Adrenalin-Zusatz von zwischen 1:50.000 und 1:100.000 (teilweise auch Noradrenalin) verwendet werden (65, 89, 127).

In der vorliegenden Untersuchung wurden daher die drei lokalanästhetischen Zubereitungen mit der weitesten Verbreitung verwendet. Die Dosierung richtete sich nach den allgemeinen Empfehlungen bzw. den Angaben der Hersteller. Die Dosisangaben erfolgen bei zahnärztlichen Lokalanästhetika grundsätzlich in der zu injizierenden Flüssigkeitsmenge. Dies bedeutet, dass die applizierten Dosen aufgrund der unterschiedlichen Konzentration des Wirkstoffes unterschiedlich sein können. Jedoch sind auch gleiche Mengen (in mg) verschiedener Lokalanästhetika nur eingeschränkt vergleichbar, da verschiedene Lokalanästhetika einerseits eine unterschiedliche intrinsische Aktivität bzw. relative Wirksamkeit aufweisen, andererseits auch bei gleicher intrinsischer Aktivität verschiedene Lokalanästhetika mit unterschiedlichem Molekulargewicht nur in äquimolaren Lösungen verglichen werden können. Unter diesem Aspekt wäre z.B. mit der 2-prozentigen Lidocain-Lösung eine 2,4-prozentige Articain-Lösung zu vergleichen, die jedoch im Handel nicht erhältlich ist. Ergebnisse von Untersuchungen mit äquimolaren Lösungen sind insoweit nicht für die praktische Anwendung umsetzbar. Aus diesem Grunde wurden für die vorliegende Untersuchung handelsübliche Zubereitungen in empfohlener

Dosierung verwendet, auch wenn damit jeweils unterschiedliche Dosen appliziert wurden (7, 18, 30, 60, 63, 75, 83, 91, 93, 129, 133).

Die vorliegende Untersuchung beschränkt sich auf die Anästhesie von Prämolaren des Oberkiefers. Diese Beschränkung erfolgte zum einen aus methodischen Gründen, da die Reizschwellenmessung im Bereich der Prämolaren am besten reproduzierbar durchzuführen ist und zudem bei Prämolaren – im Gegensatz zu den Molaren – in der Regel eine intakte vestibuläre Schmelzfläche vorhanden ist. Die Festlegung auf eine bestimmte Zahngruppe wurde auch unter dem Aspekt der Beschränkung der Untersuchungs- bzw. Wirksamkeitsvariablen durchgeführt, da die lokalanästhetische Wirkung bei den einzelnen Zahngruppen unterschiedlich sein kann. Dies betrifft auch gerade die Technik der intraligamentären Anästhesie, deren lokalanästhetische Wirksamkeit bei Schneidezähnen, Prämolaren bzw. Molaren aufgrund der unterschiedlichen anatomischen Gegebenheiten deutliche Unterschiede aufweist (21, 38, 43, 45, 95).

Pro Zahn wurden zwei Injektionen – je eine vestibulär und palatinal entsprechend der anatomischen Lage der Wurzeln – durchgeführt (65).

Aufgrund der gewählten Fragestellung mit der Bestimmung der lokalanästhetischen Wirksamkeit verschiedener lokalanästhetischer Zubereitungen bei unterschiedlicher Injektionstechnik erschien es jedoch sinnvoll, sich auf eine bestimmte Region zu beschränken. Somit konnten mögliche Einflüsse anatomischer Unterschiede auf die Untersuchungsergebnisse ausgeschlossen werden und die Unterschiede der lokalanästhetischen Wirkung eindeutig den einzelnen Präparaten bzw. der Injektionstechnik zugeordnet werden. Da die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung ausschliesslich an Prämolaren ermittelt wurden, sind diese nicht uneingeschränkt auf andere Zahngruppen übertragbar. Die insbesondere für die intraligamentäre Injektion gefundenen Unterschiede der lokalanästhetischen Wirksamkeit der einzelnen Handelspräparate sind ganz überwiegend auf die unterschiedliche Konzentration des Lokalanästhetikums zurückzuführen.

Es kann daher grundsätzlich davon ausgegangen werden, dass die ermittelten Unterschiede zumindest tendenziell auch bei den übrigen Zähnen - Schneidezähnen und Molaren - gefunden werden können, wobei jedoch die Unterschiede selbst aufgrund abweichender anatomischer Gegebenheiten bei diesen Zähnen durchaus geringer oder ausgeprägter sein könnten.

Die vorliegende Untersuchung wurde auf männliche Probanden beschränkt, um einerseits Einflüsse durch eine Begleitmedikation (Ovulationshemmer) sicher ausschließen zu können und zum anderen aus forensischen Gründen, da klinische Arzneimittelprüfungen an Schwangeren nach den Bestimmungen des AMG unzulässig sind.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

In einer intraindividuellen Vergleichsprüfung wurde bei gesunden Probanden die lokalanästhetische Wirkung von zwei handelsüblichen Articain-Lösungen und einer Lidocain-Lösung in jeweils zwei unterschiedlichen Injektionstechniken an Oberkiefer-Prämolaren geprüft. Prüfgrößen waren die Reizschwelle der Zahnpulpa für einen elektrischen Rechteckimpuls zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Injektion, woraus sich der zeitliche Verlauf der lokalanästhetischen Wirkung ergab.

Die Ausgangswerte der Reizschwellenmessung lagen zwischen Stufe 5 und 10 des Gerätes, die arithmetischen Mittelwerte lagen zwischen 7,8 und 7,9. Die Ausgangswerte waren im intraindividuellen Vergleich weitgehend konstant und zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Von einer vollständigen Anästhesiewirkung wurde ausgegangen, wenn bei der maximalen Stromstärke des Gerätes (Stufe 31, entsprechend 250 μ A) keine Schmerzempfindung ausgelöst werden konnte. Diese vollständige Wirkung war bei der Anwendung der Infiltrationsanästhesie sowohl mit Articain als auch mit Lidocain in allen Fällen vorhanden. Bei Anwendung

der intraligamentären Injektion war eine vollständige Wirkung mit Articain in 23 (Adrenalin-Zusatz 1:100.000) bzw. 22 (Adrenalin-Zusatz 1:200.000) von 25 Fällen zu erzielen, mit Lidocain jedoch nur in 10 von 25 Fällen.

Bei der Infiltrationsanästhesie kann somit bei allen drei untersuchten Lösungen in der empfohlenen Dosierung (1,5 ml) praktisch immer eine vollständige lokalanästhetische Wirkung erzielt werden. Die bei der Lidocain-Lösung applizierte Dosis lag aufgrund der unterschiedlichen Konzentration – auch unter Berücksichtigung des unterschiedlichen Molekulargewichtes – deutlich geringer als bei den Articain-Zubereitungen. Dies führte zwar nicht zu einer verminderten lokalanästhetischen Wirksamkeit, jedoch zu einer statistisch signifikant kürzeren therapeutisch nutzbaren Wirkdauer. Dies zeigt, dass die Dosierungsempfehlungen zumindest für die 4-prozentigen Articain-Zubereitungen im sicheren Bereich liegen, da im Einzelfall auch mit geringeren Mengen eine vollständige Wirkung erzielt werden kann.

Erhebliche Unterschiede zwischen den unterschiedlich konzentrierten Articain- bzw. Lidocain-Lösungen zeigen sich jedoch bei der intraligamentären Injektion mit den deutlich geringeren Injektionsmengen (0,4 ml). Obwohl die beiden unterschiedlichen Techniken auch unterschiedliche Dosen erfordern, bewegt sich die Dosierungsempfehlung für die intraligamentäre Injektion im mittleren Bereich, d.h. die empfohlene Dosis führt nicht sicher (d.h. nicht in allen Fällen) zu einer vollständigen Wirkung. Daher zeigt sich auch ein Zusammenhang zwischen der applizierten Dosis und der Wirksamkeit bzw. dem Anteil vollständiger Wirkung, da die 4-prozentigen Lösungen (mit 16 mg Wirkstoff) in etwa 90 % zu einer – zumindest kurzfristigen - vollständigen Wirkung führen, die 2-prozentige Lidocain-Zubereitung (mit 8 mg Wirkstoff) jedoch nur in 40 %. Im Gegensatz zur Infiltrationstechnik kann jedoch bei der intraligamentären Anästhesie die lokalanästhetische Wirkung durch eine höhere Dosis (d.h. grössere Flüssigkeitsmenge) bzw. eine Nachinjektion nicht erhöht werden, da bei der intraligamentären Injektion die applizierbare Flüssigkeitsmenge aufgrund des 0,2 mm engen Desmodontalspaltes begrenzt ist (21, 37, 38, 42, 45, 51, 55, 66, 68, 94,

120, 143, 145, 151, 154).

Auch wenn das Lokalanästhetikum nach der Injektion in den Desmodontalspalt relativ rasch in den Alveolarknochen diffundiert, sollte eine Nachinjektion unterbleiben, da aufgrund des hohen Flüssigkeitsdruckes immer Desmodontalfasern gedehnt und zerrissen werden. Wie in Tierversuchen gezeigt werden konnte, führen Nachinjektionen zu einer zusätzlichen Traumatisierung der Fasern und damit zu Verletzungen, die möglicherweise nicht vollständig abheilen. Insoweit zeigt die vorliegende Untersuchung, dass gerade für die intraligamentäre Anästhesie höher konzentrierte lokalanästhetische Lösungen praktisch unverzichtbar sind, da die Zubereitungen mit geringerer Konzentration keine sichere und ausreichende Wirkung zeigen (21, 38, 45, 98, 99, 120, 143).

Der Zeitraum von der Injektion bis zum Einsetzen der vollständigen Anästhesiewirkung (soweit eine vollständige Wirkung erzielt wurde) lag zwischen einer und 15 Minuten. Die Mittelwerte lagen bei der Infiltrationsanästhesie zwischen 3,4 und 4,1 Minuten und waren bei der intraligamentären Anästhesie mit 1,9 bis 3,2 Minuten deutlich – und statistisch signifikant - geringer. Die Ursache für diesen Unterschied liegt in der bei der intraligamentären Anästhesie im Vergleich zur Infiltrationstechnik deutlich kürzeren Diffusionsstrecke. Innerhalb der beiden Injektionstechniken zeigten sich zwischen den untersuchten Präparaten keine statistisch signifikanten Unterschiede der Zeitspannen bis zum Einsetzen der vollständigen lokalanästhetischen Wirkung. Die Geschwindigkeit des Wirkungseintrittes ist – abgesehen von der Injektionstechnik – ganz überwiegend vom pKa-Wert des Lokalanästhetikums abhängig. Der pKa-Wert von Articain liegt bei 7,8 und von Lidocain bei 7,7. Bei gleicher Injektionstechnik sind daher – unter der Voraussetzung gleicher Gewebe-pH-Werte - Unterschiede hinsichtlich des Einsetzens der lokalanästhetischen Wirkung nicht zu erwarten (1, 15, 16, 17, 18, 21, 29, 30, 45, 50, 69, 75, 111, 123, 126, 143).

Die Dauer der vollständigen Anästhesiewirkung lag bei der Infiltrationsanästhesie zwischen 5 und 90 Minuten, die arithmetischen

Mittelwerte lagen zwischen 47,4 und 51,6 Minuten. Bei der intraligamentären Anästhesie lag die Dauer der vollständigen Wirkung zwischen 0 und 20 Minuten, die Mittelwerte zwischen 5,6 und 12,0 Minuten. Die Unterschiede waren bei der Infiltrationsanästhesie nur zwischen der Lidocain-Lösung und der Articain-Lösung mit der höheren Adrenalin-Konzentration statistisch signifikant, bei der intraligamentären Anästhesie zwischen den beiden Articain-Lösungen einerseits und der Lidocain-Lösung andererseits, nicht jedoch zwischen den beiden Articain-Zubereitungen.

Die Gesamtdauer der Anästhesiewirkung lag bei der Infiltrationsanästhesie zwischen 5 und 100 Minuten, die Mittelwerte lagen zwischen 75,4 und 78,0 Minuten. Statistisch signifikante Unterschiede bestanden nur zwischen der Articain-Lösung mit der höheren Adrenalin-Konzentration und der Lidocain-Lösung. Bei der intraligamentären Anästhesie lag die Dauer der vollständigen lokalanästhetischen Wirkung zwischen 20 und 40 Minuten, die Mittelwerte zwischen 28,2 und 34,6 Minuten. Statistisch signifikante Unterschiede bestanden jeweils zwischen allen drei Zubereitungen.

Trotz unterschiedlicher Menge bestanden somit zwischen der Articain-Lösung mit der geringeren Adrenalin-Konzentration und der Lidocain-Zubereitung keine statistisch signifikanten Unterschiede der therapeutisch nutzbaren Dauer (Dauer der vollständigen Anästhesiewirkung) und des Zeitraumes bis zum vollständigen Abklingen der anästhetischen Wirkung (Gesamtdauer der Anästhesie). Diese Ergebnisse zeigen, dass sich die Dosierungsempfehlungen bei dieser Technik im oberen bzw. sicheren Bereich bewegen. Die bei der intraligamentären Anästhesie gefundenen Unterschiede bezüglich der Dauer der vollständigen Wirkung zwischen Articain und Lidocain sind auf den hohen Anteil der unvollständigen Wirkung bei Lidocain zurückzuführen, da diese mit einer Wirkdauer von 0 in die Berechnung eingingen. Soweit unter Lidocain eine vollständige Wirkung erzielt werden konnte, war diese im Vergleich zu Articain auch nicht wesentlich kürzer (21, 37, 38, 42, 45, 51, 55, 66, 68, 94, 98, 99, 100, 120, 143, 145, 151, 154).

Wie bereits unter 5.1. ausgeführt, wurden die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung aus methodischen Gründen ausschliesslich an Oberkiefer-Prämolaren ermittelt. Diese können jedoch zumindest tendenziell auch auf anderer Zähne bzw. Zahngruppen übertragen werden, da die bei der intraligamentären Injektion ermittelten Unterschiede der lokalanästhetischen Wirksamkeit bzw. Wirkdauer ganz überwiegend auf die unterschiedliche Konzentration des Lokalanästhetikums zurückzuführen ist und somit auch im Bereich anderer Zähne vorhanden sein dürfte.

Die Dauer der lokalanästhetischen Wirkung ist im wesentlichen von der Technik der Applikation und von der Konzentration des vasokonstriktorisches Zusatzes abhängig. Bei ansonsten gleichen Bedingungen ist die Wirkdauer bei der Leitungsanästhesie deutlich länger als bei der Infiltrationsanästhesie und bei der Infiltrationsanästhesie wiederum länger als bei der intraligamentären Anästhesie. Die bei der intraligamentären Injektion beobachtete kurze Wirkdauer ist zum einen auf die geringe Gesamtdosis zurückzuführen, zum anderen darauf, dass die Absorption aus des Lokalanästhetikums aus dem Alveolarknochen deutlich rascher erfolgt als bei der Infiltrations- oder der Leitungsanästhesie (18, 21, 37, 38, 55, 68, 98, 99, 100, 120).

Der vasokonstriktorisches Zusatz besitzt auf die Wirkung zahnärztlicher Lokalanästhetika einen erheblichen Einfluss. Lokalanästhetika mit bzw. ohne diesen Zusatz unterscheiden sich sowohl hinsichtlich der lokalanästhetischen Wirkung als auch der Wirkdauer. Andererseits hat bei Vasokonstriktor-haltigen Lösungen die Konzentration dieses Vasokonstriktors auf die lokalanästhetische Wirkung (d.h. den Prozentsatz vollständiger Wirkung) praktisch keinen und auf die Wirkdauer nur einen geringen Einfluss, soweit sich die Dosierung im therapeutischen Bereich bewegt. Dies wird auch in der vorliegenden Untersuchung deutlich. Die Dauer der lokalanästhetischen Wirkung zeigte bei den beiden Articain-Zubereitungen mit einem Adrenalin-Zusatz von 1:200.000 bzw. 1:100.000 weder bei der Infiltrationstechnik noch bei der intraligamentären

Anästhesie statistisch signifikante Unterschiede (1, 19, 20, 30, 52, 69, 79, 96, 111, 121, 126, 139).

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung wird deutlich, dass die intraligamentäre Injektion eines Lokalanästhetikums regelmässig zu einer vollständigen Anästhesie führt, wobei im Vergleich zur Infiltrationsanästhesie nur geringe Dosen erforderlich sind. Da jedoch auch bei der intraligamentären Injektion eine Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht, erfordert auch diese Technik eine Mindestdosis zur Erzielung einer sicheren und vollständigen Wirkung. Aufgrund der sehr begrenzten Flüssigkeitsmenge, die in den Desmodontalspalt injiziert werden kann, und der Problematik der Nachinjektion eignen sich für diese Technik nur höher konzentrierte lokalanästhetische Lösungen. Obwohl dies – bei gleicher Flüssigkeitsmenge – eine höhere Dosis bedeutet, ist diese im Vergleich zur Infiltrationsanästhesie deutlich geringer. In der vorliegenden Untersuchung wurden bei der Infiltrationstechnik 30 mg Lidocain bzw. 60 mg Articain appliziert, bei der intraligamentären Injektion 8 mg Lidocain bzw. 16 mg Articain. Aufgrund der geringeren zur Erzielung einer vollständigen Wirkung erforderlichen Dosis eignet sich die intraligamentäre Anästhesie besonders gut für Kinder und andere Patienten, bei denen ein erhöhtes Intoxikations-Risiko besteht (21, 37, 38, 42, 45, 51, 55, 66, 68, 94, 98, 99, 100, 120, 143, 145, 151, 154).

Die Eignung einer lokalanästhetischen Lösung kann jedoch nicht ausschließlich nach dem Lokalanästhetikum und dessen Konzentration beurteilt werden, sondern auch nach dem vasokonstriktorischem Zusatz. Hierbei ist vor allem zu berücksichtigen, dass die Konzentration des Vasokonstriktors auf die Flüssigkeitsmenge bezogen wird und nicht auf die Menge des Lokalanästhetikums. Dies bedeutet, dass bei gleicher Konzentration des Vasokonstriktors (z.B. 1:100.000) die Menge dieses Zusatzes bezogen auf die Menge des Lokalanästhetikums umso höher ist, je geringer die Konzentration des Lokalanästhetikums ist (18, 23, 30, 31, 60, 112, 113, 114, 146, 147, 148, 165).

Geht man von gleicher Dosis (mg) eines Lokalanästhetikums aus, so ist

die mit der Lösung applizierte absolute Menge des Vasokonstriktors umso höher, je geringer die Konzentration des Lokalanästhetikums ist. Daher nimmt das Risiko einer Intoxikation durch den Vasokonstriktor einerseits mit der Konzentration dieses Vasokonstriktors zu, aber auch mit abnehmender Konzentration des Lokalanästhetikums. Da die lokalanästhetische Wirksamkeit – zumindest in der therapeutischen Dosierung - von der Konzentration des Vasokonstriktors weitgehend unabhängig ist, ist bei einem gering konzentrierten Lokalanästhetikum mit einem hoch konzentrierten vasokonstriktorischen Zusatz das Risiko der Intoxikation durch diesen Vasokonstriktor deutlich erhöht, ohne dass damit ein höherer therapeutischer Nutzen verbunden wäre (18, 30, 47, 146, 147, 148, 162).

Die meisten im Zusammenhang mit einer zahnärztlichen Lokalanästhesie auftretenden Nebenwirkungen sind dosisabhängig, ein erheblicher Anteil auf den vasokonstriktorischen Zusatz zurückzuführen. Bei kardiovaskulären Vorerkrankungen kann Adrenalin auch in geringer Dosierung zu schwerwiegenden Komplikationen führen, z.B. zur Dekompensation einer Herzinsuffizienz mit Herzstillstand, zu Blutungen im Bereich des zentralen Nervensystems oder zu einer hypertonen Krise. Zumindest für diese Patienten stellt der vasokonstriktorische Zusatz – trotz der geringen Konzentration – der potentiell toxischere Bestandteil dar (4, 18, 23, 30, 41, 47, 56, 60, 62, 73, 112, 113, 114, 136, 139).

Daher ist – unabhängig von der Art der Applikation - auch unter dem Aspekt der Nutzen-Risiko-Abwägung für die Zahnheilkunde eine hoch konzentrierte lokalanästhetische Lösung mit möglichst gering konzentriertem Vasokonstriktor zu fordern. Unter den derzeit in der Bundesrepublik zugelassenen und erhältlichen zahnärztlichen Lokalanästhetika ist das die 4-prozentige Articain-Lösung mit geringem Adrenalin-Zusatz (1:200.000) das Präparat der Wahl. Andere Zubereitungen können jedoch für besondere Indikationen sinnvoll sein.

Geringer konzentrierte Lösungen können z.B. dann eingesetzt werden, wenn größere Schleimhautareale anästhesiert werden müssen und bei

Verwendung einer hoch konzentrierten Lösung das Risiko der Überschreitung der Maximaldosis besteht (z.B. bei Kindern). Ebenso können Lösungen mit höher konzentriertem Adrenalin-Zusatz verwendet werden, wenn z.B. zur besseren intraoperativen Übersicht eine ausgeprägtere Vasokonstriktion erforderlich ist. Zur Erhöhung der therapeutischen Sicherheit – vor allem für kardiovaskuläre „Risikopatienten“ - kamen in der Vergangenheit weitere 4-prozentige Articain-Zubereitungen auf den Markt, zum einen eine Adrenalin-freie Lösung und zum anderen eine Adrenalin-reduzierte Lösung (mit einem Zusatz von 1:400.000). Diese Zubereitungen sind vor allem zum Einsatz bei Patienten mit Anwendungsbeschränkungen für Adrenalin bestimmt. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, dass es für den zahnärztlichen Bereich kein „universelles“ Lokalanästhetikum gibt, das für alle Anwendungen und Applikationstechniken gleichermassen geeignet wäre und bestätigen die Forderung nach indikations- und technikspezifischen zahnärztlichen Lokalanästhetika (20, 24, 28, 30, 31, 42, 52, 79, 82, 83, 123, 126, 127, 148, 154).

6. Zusammenfassung

Articain und Lidocain sind die in der Zahnheilkunde am häufigsten verwendete Lokalanästhetika. Beide Substanzen besitzen eine ähnliche lokalanästhetische Wirksamkeit, sind jedoch in unterschiedlich konzentrierter Lösung im Handel. Articain ist das einzige Lokalanästhetikum, das einerseits in hoher Konzentration (4 %), andererseits mit gering konzentriertem Adrenalin-Zusatz (1:200.000 und 1:400.000) verfügbar ist. Lokalanästhetika werden nach der Wirkung dosiert. Wenn die lokalanästhetische Wirkung aufgrund zu geringer Konzentration von Lokalanästhetikum oder Vasokonstriktor unzureichend ist, kann durch eine Nachinjektion in der Regel eine vollständige Wirkung erzielt werden. Da bei der intraligamentären Injektionstechnik nur sehr geringe Volumina in den engen Desmodontalspalt injiziert werden können, kann bei dieser Technik eine unzureichende Wirkung nicht durch eine Dosiserhöhung kompensiert werden. Daher erscheint für die intraligamentäre Anästhesie eine höher konzentrierte Lösung als geeignet. In einer Vergleichsuntersuchung sollte die lokalanästhetische Wirkung handelsüblicher Articain- und Lidocain-Lösungen für die intraligamentäre Anästhesie überprüft werden.

In einer 6-fach-cross-over-Untersuchung erfolgte bei 25 gesunden Probanden an einem Prämolaren eine Lokalanästhesie durch submuköse Infiltration und intraligamentäre Injektion mit 4 % Articain mit Adrenalin 1:200.000 bzw. 1:100.000 sowie 2 % Lidocain mit Adrenalin 1:100.000. Die Anästhesietiefe wurde mittels elektrischer Sensibilitätsprüfung bestimmt.

Eine vollständige Anästhesie konnte bei Infiltrationsanästhesie in praktisch allen Fällen erzielt werden, die Anästhesiedauer zeigte zwischen den drei lokalanästhetischen Lösungen keine Unterschiede. Bei der intraligamentären Anästhesie zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den 4-prozentigen und der 2-prozentigen Lösung. Sowohl der Anteil der vollständigen Anästhesiewirkung als auch die Dauer der

Anästhesie war bei den beiden 4-prozentigen Lösungen deutlich höher als bei der 2-prozentigen Lösung.

Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung sind 4-prozentige Articain-Lösungen für die intraligamentäre Anästhesie uneingeschränkt geeignet, wobei die Zubereitung mit der höheren Adrenalin-Konzentration keine Vorteile bietet. Die handelsübliche 2-prozentige Lidocain-Lösung ist aufgrund deutlich geringerer Wirksamkeit für diese Technik weniger geeignet.

7. Summary

Articaine and Lidocaine are the most commonly used dental local anesthetics. Anesthetic efficacy of both substances is in the range of 4 to 5 in comparison to Procaine. Commercial preparation of Articaine is a 4 % solution with 1:200,000 and 1:100,000 Epinephrine, commercial preparation of Lidocaine is a 2 % solution. Local anesthetic effect depends on dose administered. In case of incomplete anesthesia, additional injection may increase anesthetic effect. In periodontal ligament (PDL) injection technique, the volume is limited which can be injected into the narrow desmodontal space. Thus, in PDL technique, insufficient anesthetic effect cannot be compensated by increasing the dose of the anesthetic solution. For PDL injection technique, a high concentrated anesthetic solution may be more useful. In a clinical trial, anesthetic effect of 4 % Articaine and 2 % Lidocaine were evaluated in PDL injection technique.

25 healthy male volunteers were enrolled in a 6-way-cross-over study. Local anesthesia was performed in a upper premolar by both infiltration and PDL injection technique, using commercial solutions of 4 % Articaine with 1:200,000 Epinephrine and 1:100,000 Epinephrine and 2 % Lidocaine with 1:100,000 Epinephrine. Anesthetic effect was evaluated using an electric sensibility tester.

When local infiltration technique was performed, anesthetic effect was complete in all 3 local anesthetic preparations. Duration of anesthesia showed no statistical significant difference between the 3 solutions. When PDL injection was performed, local anesthetic effect was nearly complete (80 %) in the Articaine solutions, while incomplete (40 %) in the Lidocaine preparation. Duration of anesthesia was higher when Articaine was used ($p > 0.05$).

It is concluded that the commercial 4 % Articaine with 1:200,000 Epinephrine is useful for dental anesthesia in PDL technique, while the

commercial 2 % Lidocaine with 1:100,000 Epinephrine is less effective and should not be used for this kind of technique.

8. Literaturverzeichnis

1. **Aberg G**: Studies on the duration of lokal anesthesia: a possible mechanism for the prolonging effect of "vasoconstrictors" on the duration of infiltration anesthesia. Int J Oral Surg 1980; 9: 144
2. **Aldrete J A**, Narang R, Sada T, Tan Siem S, Miller G P: Reserve carotid blood flow - a possible explanation for somereactions to lokal anesthetics. J Am Dent Assoc 1977; 94:1142
3. **Arzneimittelkomission** der deutschen Ärzteschaft: Lokalanästhetika. Dtsch Ärztebl 1985; 82:100
4. **Balogh A**: Zusatz von vasokonstriktorisch wirkenden Pharmaka zu Lokalanästhetika in der Zahnheilkunde - Probleme bei Patienten mit Allgemeinerkrankungen. in: Glockmann E, Schumann D (Hrsg): Aspekte der regionalen Schmerzausschaltung in der Zahnheilkunde. Aktuelles Wissen Hoechst 1997
5. **Bartakova V**, Antalovska Z, Postupa J, Puza V: Experimentelle und klinische Erfahrungen mit dem Lokalanästhetikum Ultracain D-S. Dtsch Zahnärztl Z 1987; 42:973
6. **Bartlett S Z**: Clinical observation on the effect of injections of local anaesthetics preceded by aspiration. Oral Surg 1972; 33: 520
7. **Benneth C R**: Monheim's local anesthesia in the pain control in dental practice. The C.V. Mosby Comp. Saint Louis ed 6 1978
8. **Bernhardt H**: Ermittlung von Kriterien, die eine Anästhesie-Erschwernis bei Extraktionen bewirken. Zahnärztl Prax 1978; 29: 359
9. **Bier-Katz G**: Über die Anwendung von Ultracain D-S bei Extraktionen im Kindesalter. Quintessenz 1984; 35: 559
10. **Bircher A J**, Messmer S L, Surber C, Rufli T: Delayede-type hypersensitivity to subcutaneous lidocaine with tolerance to articainea. confirmation by in vivo and in vitro tests. Contact Dermatitis 1996; 34: 387
11. **Bishop P Z**: Frequency of accidental intravascolar injection of lokal

anesthetiks in children. Br Dent J 1983; 154: 76

12. **Blackmore J W**: Lokal anesthetics and sulfite sensitivity. J Can Dent Assos 1988; 54: 349

13. **Boakes A J**: Interactions between sympathomimetic amines and antidepressant agents in man. Br Med J 1973; 1: 311

14. **Borchard U**: Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus und zur pharmakologischen Charakterisierung von Lokalanästhetika. Habilitationsschrift, Universität Düsseldorf 1978

15. **Borchard U**: Vergleichende Pharmakologie der Lokalanästhetika und spezielle Pharmakologie von Articain. Anästhesiol Intensivmed 1978; 113: 7

16. **Borchard U**, Drouin H: Carticaine: Action of the lokal anesthetic on myelinated nerve fibres. Eur J Pharmacol 1980; 62: 73

17. **Borchard U**: Pharmakologische Aspekte der Zahnärztlichen Lokalanästhesie. in: Hoffmann-Axthelm et al.: Aktuelle Aspekte der Zahnärztlichen Lokalanästhesie. Aktuelles Wissen Hoechst 1985

18. **Borchardt U**: Pharmakologie des Articain und der vasokonstriktorisches Zusätze. in: Frenkel G (Hrsg): Zahnärztliche Lokalanästhesie heute - zwei Jahrzehnte Articain. Aktuelles Wissen Hoechst 1990

19. **Brandt B**: Serum - Konzentration von Articain bei submuköser Injektion unterschiedlicher Dosen einer 4%igen Adrenalin-freien Articain-Lösung. Med Diss Frankfurt 1998

20. **Burger J**: Vergleichende Untersuchung zur lokalanästhetischen Wirksamkeit einer 4% Articainlösung mit Zusatz von Adrenalin 1:200 000. Med Diss Frankfurt 1995

21. **Castagnola L**, Chenux G, Colombo A: Die intraliganemtare Anästhesie mit der "Peripress". Quintessenz 1980; 31: 11

22. **Cheatham B**, Primosch R, Courts F: A survey of local anesthetic usage in pediatric patients by Florida dentists. J Dent Child 1992; 59: 401

23. **Chernow B**, Balestrieri F, Ferguson C D, Terezhalmly G T, Fletcher J R, Lacey C R: Lokal dental anesthesia with epinephrine. Arch Intern Med 1983; 143: 2141
24. **Cintron G**, Medina R, reyes A, Lyman G: Cardiovascular effects and safety of dental anesthesia and dental interventions in patients with recent uncomplicated myocardial infarction. Arch Intern Med 1986; 146: 2203
25. **Cohen M**, Duncan P, Pope W, Wolkenstein C: A survey of 112,000 anesthetics at one teaching hospital (1975-1983). J Can Anaesth Soc 1986; 33: 22
26. **Civino B G**, Vassallo H G: local anesthetics. Grune & Stratton, New York 1976
27. **Cowan A**: Clinical assesment of a new lokal anesthetic agent-articain. Oral Surg 1977; 43: 174
28. **Daubländer M**, Müller R, Lipp M D: The incidence of complications associated with lokal anesthesie in dentistry. Anesth Prog 1997; 44: 132
29. **Daubländer M**, Roth W, Kleemann P P: Clinical investigation of potency and onset of different lidocaine sprays for topical anesthesia in dentistry. Anesth Pain Control Dent 1996; 1: 25
30. **Daubländer M**: Adrenalin als Vasokonstriktor in der zahnärztlichen Lokalanästhesie. Habilitationsschrift Universität Mainz 1998
31. **Davenport R E**, Porcelli R J, Iacono V J, Bonura C F, Mallis G J, baer P N: Effects of Anesthetics Contai Epinephrine on Catecholamine Levels During Periodontal Surgery. J Periodontal 1990; 61: 553
32. **de Jong**: Physiology and Pharmacology of local anesthesia. Thomas Books Springfield 1970
33. **Dionne R A**, Goldstein D S, Wirdsek P R: Effects of Diazepam premedication and epinephrinr-containing lacial anesthetic or cardiovascular and plasma catecholamine responses to oral surgery. Anesth Analg 1984; 63: 640
34. **Domonock B**: Pharmakokinetische Untersuchungen mit dem Lokalanästhetikum Articain nach submuköser Applikation. Med Diss Bonn

1985

35. **Drouin U**, Borchard U: Carticaine action of sodium and potassium channels of the node of ranvier. Eur J Physiol 1979; 379: 41
36. **Dudkiewicz A**, Schwartz S, Laliberte R: Effectiveness of mandibular infiltration in children (articaine hydrochloride). J Canad Dent Assoc 1987; 53: 29-31
37. **Einwag J**: Die intraligamentäre Anästhesie im Kindes- und Jugendalter - klinische Erfahrungen. Dtsch Zahnärztl Z 1982; 37: 874
38. **Einwag J**: Die intraligamentäre Anästhesie. Zahnärztl Mitt 1985; 75: 693
39. **Eldridge D J**, Rood JP: A double-blind trial of 5 percent lignocaine solution. Br Dent J 1977; 142: 129-130
40. **Fichtl G**: Stoffwechselveränderungen bei Diabetikern durch zahnärztlich-chirurgische Eingriffe in Lokalanästhesie mit Ultracain. Med Diss Tübingen 1983
41. **Fisher M M**, Graham R: Adverse responses to local anaesthetics. Anaesth Intensive Care 1984; 12: 325
42. **Flanze L**: Vergleichende Untersuchungen zur lokalanästhetischen Wirksamkeit einer 2- bzw. 4-prozentigen Articain-Lösung in der Zahnheilkunde. Med Diss Frankfurt 1991
43. **Frenkel G**: Lokalanästhetika und lokale Anästhesie. In: Frenkel G, Aderhold L, Leilich G, Raetzke P: Die ambulante Chirurgie des Zahnarztes. Hanser, München 1989
44. **Giovannitti J A**, Bennett C R: Assessment of allergy to local anesthetics. Oral Health 1981; 71: 40
45. **Glockmann E**, Glockmann I, Kulick R: Intraligamentäre Anästhesie. in: Glockmann E, Schumann D (Hrsg.): Aspekte der regionalen Schmerzausschaltung in der Zahnheilkunde. Aktuelles Wissen Hoechst 1997

46. **Goodman L S**, Gilman A: The pharmacological basis of therapeutics. The Macmillan Co New York ed. 5 1975
47. **Goulet J P**, Perusse R, Turcotte J Y: Contraindications to vasoconstrictors in dentistry: part III. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992; 65: 692
48. **Gürtner TH**: Lokalanästhesie. Gefahren und Komplikationen. Diagnostik & Intensivtherapie 1977; 5 (77): 38-42
49. **Haas D A**, Harper D G, Saso M A, Young E R: Comparison of Articaine and Prilocaine Anesthesia by Infiltration in Maxillary and Mandibular Arches. Anesth Prog 1990; 37: 230
50. **Haglund J**, Evers H: Local anaesthesia in dentistry. Astra Lädemekel AB, Södertälje, Sweden, 3rd Ed. 1978
51. **Hamann D**: Clinical experimental comparison of the efficacy of lidocaine and articaine in dental treatment. Med Diss Rostock 1994
52. **Hauzender W**: Wirksamkeit unterschiedlicher Dosen einer zweiprozentigen, adrenalinfreien Articain-Lösung (Ultracain 2%) in der zahnärztlichen Lokalanästhesie. Med Diss Frankfurt 1991
53. **Hellenbrecht D**: Pharmakologie für Zahnmediziner. Schwer Verlag Stuttgart 1988
54. **Hempel W**: Klinische Untersuchungen zur Prüfung der lokalanästhetischen Wirkungen und Verträglichkeit des Carticain. Med Diss München 1979
55. **Henne J**: Vergleichende Untersuchungen zur Wirksamkeit verschiedener Lokalanästhetika bei der intraligamentären Anästhesie. in: Müller W (Hrsg.): Zahnärztliche Lokalanästhesie - Erkenntnisstand und

Perspektive. Aktuelles Wissen Hoechst 1991

56. **Hidding J**, Khoury F: Allgemeine Komplikationen bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie. Dtsch Zahnärztl Z 1991; 46: 834

57. **Hofer H**, Eberl R, Altmann H: Pharmakokinetische Untersuchungen mit 35-S-markiertem Articaine. Prakt Anaesth 1974; 9: 157

58. **Hornke I**, Eckert H G, Rupp W: Pharmakokinetik und Metabolismus von Articain nach intramuskulärer Injektion am männlichen Probanden. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichts Chir 1984; 8: 67

59. **Huang K C**: Effect of intravenous epinephrine on heart rate as monitored with a computerized tachometer. Anesthesiol 1990; 73: 762

60. **Ihl-Beste W**: Sicherheit der zahnärztlichen Lokalanästhesie mit Ultracain[®]D-S und Ultracain[®]D-S forte - Auswertung von Nebenwirkungsmeldungen von 1975 bis 1994. Med Diss Frankfurt 1998

61. **Jage J**: Circulatory effects of vasoconstrictors combined with local anesthetics. Anesth Pain Control Dent 1993; 2: 81

62. **Jakobs W**: Koronarpatienten beim Zahnarzt: welche Lokalanästhesie? Ärztl Prax 1988; 40: 1081

63. **Jakobs W**: The status of dental anesthesia in Germany. Anesth Prog 1989; 36, 210

64. **Jakobs W**, Ladwig B, Cichon P, Oertel R, Kirch W: Serum levels of articaine 2 % and 4 % in children. Anesth Prog 1995; 42: 113

65. **Jastak J T**, Yagiela J A, Donaldson D: Local Anesthesia of the Oral Cavity. W. B. Saunders Philadelphia 1995

66. **Kaufman E**, Solomon , Rozen L, Peltz R: Pulpal anesthesia efficacy

of four lidocaine solutions injected with an intraligamentary syringe. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994; 78: 17

67. **Kay L W**: Drugs in dentistry. Wright & Sons Bristol 1972

68. **Khedari A J**: Die intraligamentäre Anästhesie als Alternative zur Leitungsanästhesie im Unterkiefer. Quintessenz 1982; 33: 2457

69. **Khoury F**, Hinterthan A, Schürmann J, Arns H: Klinische Vergleichsuntersuchung von Lokalanästhetika. Dtsch Zahnärztl Z 1991; 46: 822

70. **Kirch W**, Kitteringham N, Lambers G, Hajdu P, Ohnhaus E E: Die klinische Pharmakokinetik von Articain nach intraoraler und intramuskulärer Applikation. Schweiz Monatsschr Zahnheilkd 1983; 93: 713

71. **Knoll-Köhler E**: Sicherheit bei der Lokalanästhesie. Phillip J 1988; 5: 33

72. **Knoll-Köhler E**: Sicherheit bei der Lokalanästhesie. II. Pharmakologie vasokonstriktorischer Zusätze. Phillip J 1988; 2: 79

73. **Knoll-Köhler E**, Frie A, Becker J, Ohlendorf D: Changes in plasma epinephrine concentration after dental infiltration anesthesia with different doses of epinephrine. J Dent Res 1989; 68: 1098

74. **Knoll-Köhler E**: Mögliche Ursachen von Zwischenfällen während dentaler Lokalanästhesie. Zahnärztl Welt 1991; 100: 780

75. **Knoll-Köhler E**: Lokalanästhesie in der Zahnheilkunde. Zahnärztl Mitt 1991; 81: 2370

76. **Krug J**, Rahn R: Untersuchung der nadelfreien Applikation zahnärztlicher Lokalanästhetika. Zahnärztl Mitt 2001; 91: 2366

77. **Kuschinsky G**, Lüllmann H: Lehrbuch der Pharmakologie. G. Thieme Verlag Stuttgart 1976
78. **Langman M J S**, Weil J, Wainwright P: Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroid anti-inflammatory drugs. Gastroenter 1993; 105: 1078
79. **Leitzbach R**: Vergleichende Untersuchung der lokalanästhetischen Wirksamkeit und Wirkdauer einer 4 %igen Articain-Lösung mit Adrenalin-Zusatz 1:100.000 bzw. 1:200.000 in der Zahnheilkunde. Med Diss Frankfurt 1998
80. **Lemmer B**, Wiemers R: Circadian changes in stimulus threshold and in the effect of a local anaesthetic drug in human teeth: studies with an electronic pulptester. Chronobiol Int 1989; 6: 157-162
81. **Leuschner J**, Leblanc D: Studies on the toxicological profile of the local anesthetic articaine. Arzneimittelforsch 1999; 49; 126
82. **Lipp M**, Dick W, Daubländer M, Fuder H, Stanton-Hicks M: Exogenous and endogenous plasma levels of epinephrine during dental treatment under local anesthesia. Reg Anesth 1993; 18: 6
83. **Lipp M** : Die Lokalanästhesie in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Quintessenz Berlin 1992
84. **Lipp M D W**, Daubländer M: Exogene und endogene Adrenalin-Plasma-Spiegel während zahnärztlicher Behandlung unter Lokalanästhesie. in: Frenkel G (Hrsg.): Symposium 20 Jahre Ultracain. Aktuelles Wissen Hoechst 1998
85. **Little J W**, Falace D A: Zahnärztliche Behandlung von Risikopatienten. Deutscher Ärzte-Verlag Köln 1991
86. **Löffler H**: Vergleichende Untersuchung der lokalanästhetischen

Wirksamkeit und Knochengängigkeit unterschiedlicher Dosen von Articain- bzw. Lidocain-Lösungen in der Zahnheilkunde. Med Diss Frankfurt 1997

87. **Loitz M H**: Vergleich der Dosis-Wirkungs-Beziehung von Articain (Ultracain 2%) und Lidocain (Xylocain 2%). Med Diss Frankfurt 1996

88. **MacColl S**, Young E R: An allergic reaction following injection of local anesthetic: a case report. J Can Dent Assoc 1989; 55: 981

89. **Malamed S F**: Handbook of Local Anesthesia. 2. Ed. C. V. Mosby Comp. S. Louis 1986

90. **Malamed S**: What's New in Local Anesthetics ? Anesth Prog 1992; 39: 125

91. **Malamed S F**: Local anesthetics: dentistry's most important drugs. J Am Dent Assoc 1994; 125: 1571

92. **Malamed S F**, Sykes P, Kubota Y, Matsuura H, Lipp M: Local anesthesia: a review. Anesth Pain Control Dent 1992; 1: 11

93. **Malamed S**, Gagnon S, Leblanc D: Efficacy of Articaine: a new local anesthetic. J AM Dent Assoc 2000; 131: 635

94. **Mayer R**: The role of intraligamentous anaesthesia in dentistry. Z Stomatol 1989; 86: 323-339

95. **Mazouch R**: Intraligamentäre Anästhesie. Zahnärztl Welt 1990; 99: 458

96. **Meecham J G**, Jastak J T, Donaldson D: The use of epinephrine in dentistry. J Can Dent Assoc 1994; 60: 825

97. **Minner E**: Lokalanästhetische Wirksamkeit unterschiedlich konzentrierter Articain-Lösungen in der Zahnheilkunde. Med Diss

Frankfurt 1994

98. **Müller W**, Henne J: Experimentelle Untersuchungen zur Effektivität der intraligamentären Anästhesie. in: Frenkel G (Hrsg.): Zahnärztliche Lokalanästhesie heute. Aktuelles Wissen Hoechst 1990

99. **Müller W**, Henne J: Experimentelle Untersuchungen zur Effektivität der intraligamentären Anästhesie. Dtsch Zahnärztl Z 1991; 46: 815

100. **Müller W**, Henne J: Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zur Effektivität der intraligamentären Anästhesie. in: Müller W (Hrsg.): Zahnärztliche Lokalanästhesie - Erkenntnisstand und Perspektive. Aktuelles Wissen Hoechst 1991

101. **Müller W P E**, Weiser P, Scholler K L: Pharmakokinetik von Articain bei der Nervus-mandibularis-Blockade. Reg Anästh 1991; 14: 52

102. **Muschaweck R**, Rippel R: Ein neues Lokalanästhetikum (Carticain) aus der Thiophenreihe. Prakt Anaesth 1974; 9: 135

103. **Mutschler E**: Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 5. Aufl. 1986

104. **Neumann H J**, Pilz G, Ladig D: Clinical comparison study of the effects of articaine and lidocaine. Quintessenz 1993; 44: 425-431

105. **Oertel R**, Richter K, Weile K, Gramatté T, Berndt A, Feller K: A simple method for the determination of articaine and its metabolite articainic acid in dentistry. Meth Find Exp Clin Pharmacol 1993; 15: 541

106. **Oertel R**, Rahn R, Kirch W: Clinical Pharmacokinetics of Articaine. Clin Pharmacol 1997; 33: 417

107. **Oertel R**, Richter K, Kirch W: Plasma protein binding of the local anesthetic drug articaine and its metabolite articainic acid. Pharmazie

1998; 53; 646

108. **Oliapuram C**: Serum-Spiegel nach intraoraler Lokalanästhesie unterschiedlich konzentrierter Adrenalin-freier Articain-Lösungen im Vergleich zu einer Adrenalin-haltigen 4-prozentigen Articain-Lösung (Ultracain DS). Med Diss Frankfurt 1995

109. **van Oss G E C J M**, Vree T B, Baars A M, Termond E F S, Booij L H D J: Clinical effects and pharmacokinetics of articainic acid in one volunteer after intravenous administration. Pharm Weekbl Sci Ed 1988; 10: 284

110. **van Oss G E C J M**, Vree T B, Baars A M, Termond E F S, Booij L H D J: Pharmacokinetics, metabolism and renal excretion of articaine and its metabolite articainic acid in patients after epidural administration. Eur J Anaesthesiol 1989; 6: 49

111. **Päßler L**: Articain mit Adrenalin 1:100.000 bzw. 1:200.000 und Lidocain mit Adrenalin 1:100.000 bei der operativen Entfernung von Weisheitszähnen. in: Frenkel G (Hrsg.): Symposium 20 Jahre Ultracain. Aktuelles Wissen Hoechst 1998

112. **Perusse R**, Goulet J P, Turcotte J Y: Contraindications to vasoconstrictors in dentistry: part I. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992; 65: 679

113. **Perusse R**, Goulet J P, Turcotte J Y: Contraindications to vasoconstrictors in dentistry: part II. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992; 65: 687

114. **Perusse R**, Goulet J P, Turcotte J Y: Contraindications to vasoconstrictors in dentistry: part III. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992; 65: 692

115. **Pilz G**: Klinische Vergleichsstudie zur Wirkung von Articain und

Lidocain. In Frenkel G (Hrsg.): Symposium 20 Jahre Ultracain. Aktuelles Wissen Hoechst 1998

116. **Raab W H M**, Müller R, Müller H F: Vergleichende Untersuchungen zum anästhetischen Wirkpotential von 2- und 4%igem Articain. Quintessenz 1990; 41: 1207

117. **Raab W H M**, Reithmayer K, Müller H F: Method for testing local anaesthetics. Dtsch Zahnärztl Z 1990; 45: 629-632

118. **Rahn R**, Frenkel G, Atamni F, Shah P M, Schäfer V: Bakteriämie nach intraligamentärer Anästhesie. Zahnärztl Mitt 1986; 76: 2121

119. **Rahn R**, Frenkel G, Atamni F, Shah P M, Schäfer V: Bakteriämie nach intradesmodontaler Anästhesie. Schweiz Monatsschr Zahnmed 1987; 97: 859

120. **Rahn R**, Shah P M, Schäfer V, Frenkel G, Haindl U : Intraligamentäre Anästhesie mit druckbegrenzender Spritze. Quintessenz 1987; 38: 1329

121. **Rahn R**, Hauzeneder W, Flanze L: Wirksamkeit einer zweiprozentigen, adrenalinfreien Articain-Lösung (Ultracain 2 %) zur zahnärztlichen Lokalanästhesie. Dtsch Stomatol 1991; 41: 379

122. **Rahn R**, Vogt R, Hellenbrecht D, Feller K: Serum-Spiegel nach intraoraler Lokalanästhesie mit Ultracain D-S bzw. Ultracain 2 % o.V. Dtsch Zahnärztl Z 1992; 47: 126

123. **Rahn R**, Hofmann R, Minner E: Lokalanästhetische Wirksamkeit unterschiedlich konzentrierter Adrenalin-freier Articain-Lösungen. Zahnärztl Welt 1994; 103: 745

124. **Rahn R**, Offenloch K, Hellenbrecht D, Vogt M, Ghahremani M, Kucher A: Verträglichkeit von niedrigdosiertem Articain und Lidocain bei

intravenöser Applikation. Dtsch Zahnärztl Z 1994; 46: 491

125. **Rahn R**, Oertel R, Richter K, Kirch W, Lemmer B, Niehaus C: Serum-Konzentration von Articain bei wiederholter submuköser Injektion einer 4 %igen Vasokonstriktor-freien Lösung. Dtsch Zahnärztl Z 1996; 51: 399

126. **Rahn R**, Mohr A: Vergleichende Untersuchung der lokalanästhetischen Wirksamkeit und Wirkdauer einer 4 %igen Articain-Lösung mit unterschiedlichen konzentriertem Adrenalin-Zusatz. Dtsch Zahnärztl Z 1997; 52: 335

127. **Rahn R**, Jakobs W, Ihl-Beste W: Häufigkeit von Nebenwirkungen bei zahnärztlicher Lokalanästhesie. Zahnärztl Welt 2000; 109: 677

128. **Rahn R**, Oertel R, Richter K, Kirch W, Oliapuram C, Vogt R, Niehaus C, Brandt B, Davids R: Pharmakokinetik von Articain bei submuköser Injektion. Zahnärztl Welt 2000; 109: 372

129. **Rahn R**, Jakobs W: Häufigkeit von Nebenwirkungen bei zahnärztlicher Lokalanästhesie. Oralchir J 2001; 1: 33

130. **Reinhart E**, Reuther J, Schargus G, Lipp M, Then U: Verschiedene Einflußgrößen auf die Lokalanästhesiewirkung von Articain. Dtsch Zahnärztl Z 1991; 46: 819

131. **Reynolds F**: Adverse effects of local anesthetics. Br J Anaesth 1987; 59: 78-95

132. **Ritchie J M**, Ritchie B, Greenbard P: The active structure of local anesthetics. J Pharmacol Exp Ther 1965; 150: 152

133. **Ruprecht S**, Knoll-Köhler E: Vergleichende Untersuchung äquimolarer Lösungen von Lidocain und Articain zur Anästhesie. Schweiz Monatsschr Zahnmed 1991; 101: 1286

134. **Sack U**, Kleemann P P, Dick W: Arterielle Plasma-Konzentration nach enoraler Leitungsanästhesie. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichts Chir 1992; 16: 242
135. **Sack U**, Kleemann P P: Intraoral conduction anesthesia with epinephrine-containing local anesthetics and arterial epinephrine plasma concentration. Anesth pain contr dent 1992; 1: 77
136. **Sakurai M**: Effects of epinephrine in local dental anesthetics on plasma catecholamine concentration and circulation. Dent Jpn Tokyo 1990; 27: 135
137. **Salland T**, Gebhardt P: Anwendung von Medikamenten in der zahnärztlichen Praxis während der Schwangerschaft. Quintessenz 1983; 8: 1585
138. **Scharf F**: Die Verwendung von Carticain zur Anästhesie des Plexus dentalis inferior bei Eingriffen im Unterkiefer. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichts Chir 1979; 3: 181-184
139. **Schilli W**: Gefäßverengende Zusätze bei Lokalanästhesie-Lösungen. Quintessenz 1976; 12: 23
140. **Schmitt W M**: Lokal- und Leitungsanästhesie. Coll Med Dent 1977; 21: 63
141. **Schroll K**, Eskici A, Cartellieri W: Klinische Erprobung des Lokalanästhetikums Carticain (Ultracain) in der zahnärztlichen Chirurgie. Öst Z Stomatol 1978; 75: 247
142. **Schroll K**: Carticain als Lokalanästhetikum in der Zahnheilkunde. Swiss Dent 1986; 7: 55
143. **Schubert A**: Vergleichende Untersuchung der lokalanästhetischen

Wirksamkeit der intraligamentären Anästhesie und der Leitungsanästhesie bei zahnärztlichen Eingriffen. Med Diss Frankfurt/Main 2000

144. **Schuetz E**, Fuchs H: Zur Frage der Leberverträglichkeit von Ultracain unter besonderer Berücksichtigung der Porphyrurie. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichts Chir 1985; 9: 104

145. **Schultze-Mosgau S**, Schmelzeisen R, Strauch J T: Comparative investigation of the mode of action of articaine 4 % and 2 %. Dtsch Zahnärztl Z 1994; 49: 388-393

146. **Scott D B**: Evaluation of the Toxicity of local anaesthetic Agents in Man. Br J Anaesth 1975; 47: 56

147. **Scott D B**: Maximum recommended Doses of local anaesthetic Drugs. Br J Anaesth 1989; 63: 375

148. **Sisk A**: Vasoconstrictors in local anesthesia for dentistry. Anesth Prog 1992; 39: 187

149. **Sitzmann F**, Lindorf H H: Vergleichende experimentelle Reizschwellenmessungen der Wirkung des Lokalanästhetikums Ultracain (Carticain). Dtsch Zahnärztl Z 1976; 31: 128

150. **Sonnabend E**, Maschinski G: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Toxizität von Carticain und Lidocain. Dtsch Zahnärztl Z 1976; 31: 126

151. **Sonnenburg I**, Hamann D: Klinisch-experimenteller Vergleich zur Wirksamkeit von Lidocain und Articain bei zahnärztlichen Behandlungen. in: Frenkel G (Hrsg.): Symposium 20 Jahre Ultracain. Aktuelles Wissen Hoechst 1998

152. **Spiegelberg F**: Untersuchung der Serum-Konzentration von Articain und Lidocain bei submuköser Injektion bei älteren Patienten. Med Diss Frankfurt 2001

153. **Strasser K**, Huch A, Huch R, Uihlein M: Placenta-Passage von Carticain (Ultracain), einem neuen Lokalanästhetikum. Z Geburtsh Perinat 1977; 181: 118

154. **Szabo G**, Gaspar L, Divinyi T: Vergleichende klinische und experimentelle Untersuchung von Ultracain D-S forte Anästhetika. Fogorvosi Szemle 1985; 78: 274
155. **Szabo G**, Divinyi T: Vergleichende Untersuchungen mit Ultracain D-S und Ultracain D-S forte. Stomatol DDR 1987; 37: 301
156. **Szabo G**, Gaspar L, Divinyi T: Klinische Erfahrungen mit Ultracain-Zubereitungen im Vergleich zu verschiedenen Lidocain-Präparaten. Z Stomatol 1988; 85: 235
157. **Uihlein M**: Analytische Untersuchungen mit dem Lokalanästhetikum Ultracain (Hoe 045). Prakt Anästh 1974; 9: 152
158. **Vähätalo K**, Antila H, Lehtinen R: Articaine and Lidocaine for Maxillary Infiltration Anesthesia. Anesth Prog 1993; 40: 114
159. **Vogt M**: Verträglichkeit von niedrigdosiertem Articain und Lidocain bei intravenöser Applikation. Med Diss Frankfurt 1994
160. **Voy E D**: Die Lokalanästhesie in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie bei Patienten mit kardiovaskulären Risiken. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichts Chir 1978; 2: 36
161. **Vree T B**, Baars A M, van Oss G, Booij L: High performance liquid chromatography and preliminary pharmacokinetics of articaine and its 2-carboxy metabolite in human serum and urine. J Chromatogr 1988; 424: 440
162. **Weißmann C**, Schramm-Scherer B, Erlemeier E, Tetsch P: Veränderungen von Kreislaufparametern unter Leitungs- und intraligamentärer Anästhesie. Dtsch Zahnärztl Z 1986; 41: 369
163. **Wright G Z**, Weinberger S J, Friedman C S, Plotzke O B: Use of articaine local anesthesia in children under 4 years of age - a retrospective report. Anesth Prog 1989; 36:268
164. **Wylie W D**, Churchill-Davidson H D: A practice of anesthesia. Year Book Medical Publishers Chicago ed. 3 1972
165. **Wynn R L**: Epinephrine interactions with β -blockers. General

Dentistry 1994; 42: 16

166. **Zilm U**: Tierexperimentelle Untersuchungen der Intoxikations-schwellendosen von Carticain im Vergleich mit Procain und Lidocain nach enoraler Applikation bei Kaninchen. Med Diss Hamburg 1977

9. Anhang

- Probandeninformation/-einverständniserklärung
- Tabelle 1
Randomisierungsliste Reihenfolge der Injektionen
- Tabelle 2
Messwerte der Sensibilitätsprüfung der einzelnen Probanden
(submuköse Injektion, 4 % Articain + Adrenalin 1:200.000)
- Tabelle 3
Messwerte der Sensibilitätsprüfung der einzelnen Probanden
(submuköse Injektion, 4 % Articain + Adrenalin 1:100.000)
- Tabelle 4
Messwerte der Sensibilitätsprüfung der einzelnen Probanden
(submuköse Injektion, 2 % Lidocain + Adrenalin 1:100.000)
- Tabelle 5
Messwerte der Sensibilitätsprüfung der einzelnen Probanden
(intragamentäre Injektion, 4 % Articain + Adrenalin 1:200.000)
- Tabelle 6
Messwerte der Sensibilitätsprüfung der einzelnen Probanden
(intragamentäre Injektion, 4 % Articain + Adrenalin 1:100.000)
- Tabelle 7
Messwerte der Sensibilitätsprüfung der einzelnen Probanden
(intragamentäre Injektion, 2 % Lidocain + Adrenalin 1:100.000)

Probandeninformation/-einverständniserklärung

Vergleichende Untersuchung der lokalanästhetischen Wirksamkeit und Wirkdauer von Articain und Lidocain in der Zahnheilkunde mittels Reizschwellenmessung

1. Ziel der Untersuchung

Es soll die lokalanästhetische Wirkung und Wirkdauer der handelsüblichen zahnärztlichen Lokalanästhetika Articain und Lidocain bei submuköser und intraligamentärer Injektion bestimmt werden.

2. Prüfpräparat (e)

4 % Articain + Adrenalin 1:200.000 (Ultracain®D-S),
4 % Articain + Adrenalin 1:100.000 (Ultracain®D-S forte),
2 % Lidocain + Adrenalin 1:100.000 (Xylestesin®cento)

3. Geplante Untersuchung und Dauer der Studie

Es wird eine Lokalanästhesie an einem Oberkiefer-Prämolaren in Infiltrationstechnik mit 1,5 ml der jeweiligen Lösung und in intraligamentärer Injektion mit 0,4 ml der jeweiligen Lösung vorgenommen (insgesamt 6 Injektionen in 3- bis 7-tägigen Abständen).

Vor und jeweils 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30 u.s.w. Minuten nach der Injektion wird die Reizschwelle (bzw. Tiefe der Anästhesie) an dem betreffenden Zahn mittel elektrischer Sensibilitätsprüfung bestimmt. Die Bestimmung wird solange durchgeführt, bis der Ausgangswert wieder erreicht wird (maximal 100 min).

Ziel der Studie ist es, die Abhängigkeit der Anästhesiewirkung (Reizschwelle) und Anästhesiedauer von der lokalanästhetische Lösung und der Injektionstechnik zu ermitteln.

4. Zu erwartende Wirkungen und Nutzen für den Probanden

entfällt (Probanden-Studie)

5. Zu erwartende Nebenwirkungen

Als Nebenwirkungen auf die Injektion eines Lokalanästhetikums mit Adrenalin-Zusatz sind allergische Reaktionen oder Symptome von Seiten des zentralen Nervensystems (z.B. Schwindel, Unruhegefühl) bzw. des

kardiovaskulären Systems (Herzklopfen) möglich, jedoch aufgrund der geringen Dosis nicht zu erwarten.

Allergische Reaktionen auf Articain und Lidocain sind extrem selten (unter 1 zu 1 Mio).

Bei Auftreten von Nebenwirkungen und ungewöhnlichen Beobachtungen informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt.

6. Studienabbruch

Die Teilnahme an der Studie sollte schriftlich erklärt werden. Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden; es werden dadurch keinerlei Nachteile für Sie entstehen.

7. Versicherungsschutz

Für die Dauer der Studie besteht ein Versicherungsschutz für alle teilnehmenden Patienten. Dieser entspricht den Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes und deckt die finanziellen Folgen einer körperlichen Schädigung, die mit der Teilnahme an dieser Studie ursächlich in Zusammenhang steht, ab. Zur Gewährleistung des Versicherungsschutzes soll sich der Patient an die ärztlichen Anweisungen halten und bei eventuell studienbedingten Gesundheitsschäden den behandelnden Arzt sofort informieren.

Sollte im Verlauf der Studie eine weitere medizinische Behandlung durch einen anderen Arzt notwendig werden, sollte dies mit Ausnahme von Notfallsituationen im Einvernehmen mit dem Prüfarzt geschehen.

8. Datenschutz

Alle Befunde sind vertraulich und werden entsprechend den Bestimmungen des Datenschutzes gehandhabt.

Die aus der Studie gewonnenen Daten werden wissenschaftlich ausgewertet und können - ohne Namensnennung - gemäß den Bestimmungen des deutschen Datenschutzes veröffentlicht werden.

Ich bin damit einverstanden, daß Daten, die sich aus der Studie ergeben, ggf. an die zuständigen Behörden weitergegeben werden, ohne Erwähnung meiner persönlichen Daten.

Ich bin auch damit einverstanden, daß die Daten dieser Studie, die von meinem Arzt weitergeleitet werden, mit den diese Studie betreffenden Studienunterlagen verglichen werden. Alle Befunde werden vertraulich und entsprechend den Bestimmungen des Datenschutzes gehandhabt.

Ich akzeptiere, daß Vertreter des Sponsors oder der zuständigen Behörde meinen Krankenbericht einsehen, um die gesammelte Information zu verifizieren. In diesem Falle werden alle personenbezogenen Daten streng vertraulich behandelt und nicht an Dritte weitergegeben.

9. Zusätzliche Angaben und Informationen

.....
.....
.....

10. Ich habe keine weiteren Fragen mehr.

11. Ich habe eine Kopie dieser Einverständnis erklärung erhalten.

Ort, Datum:

Unterschrift des Probanden:

Unterschrift und Stempel des
betreuenden Arztes:

Anhang Tabelle 1
Randomisierungsliste Reihenfolge der Injektionen

Nr.	1	2	3	4	5	6
01	E	B	D	F	A	C
02	A	D	B	C	F	E
03	C	E	A	B	F	D
04	B	C	F	A	D	E
05	F	A	E	B	C	D
06	D	F	B	E	A	C
07	E	A	C	F	B	D
08	B	E	D	A	C	F
09	F	C	A	D	E	B
10	A	F	D	C	E	B
11	E	D	C	F	B	A
12	D	B	C	A	E	F
13	C	A	F	D	B	E
14	B	F	E	C	D	A
15	F	D	B	E	C	A
16	B	D	F	C	A	E
17	A	C	F	E	B	D
18	C	E	B	A	D	F
19	D	B	E	F	A	C
20	F	D	A	B	C	E
21	D	C	A	E	F	B
22	F	A	B	D	E	C
23	B	E	D	C	F	A
24	A	B	F	D	C	E
25	C	E	D	A	F	B

A	Submuköse Injektion, 4 % Articain + Adrenalin 1:200.000
B	Submuköse Injektion, 4 % Articain + Adrenalin 1:100.000
C	Submuköse Injektion, 2 % Lidocain + Adrenalin 1:100.000
D	intragamentäre Injektion, 4 % Articain + Adrenalin 1:200.000
E	intragamentäre Injektion, 4 % Articain + Adrenalin 1:100.000
F	intragamentäre Injektion, 2 % Lidocain + Adrenalin 1:100.000

Anhang Tabelle 2

Messwerte der Sensibilitätsprüfung der einzelnen Probanden (submuköse Injektion, 4 % Articain + Adrenalin 1:200.000)

	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
01	6	31	31	31	31	31	31	29	26	23	19	15	12	9	6						
02	8	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	27	16	11	8					
03	6	31	31	31	31	31	31	28	24	21	18	14	11	8	6						
04	9	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	29	23	18	12	9					
05	8	24	26	31	31	26	16	12	9	8											
06	9	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	22	9			
07	6	31	31	31	31	31	31	31	30	26	18	14	12	6							
08	9	31	31	31	31	31	31	25	14	12	10	9				9					
09	8	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	8			
10	8	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	23	14
11	8	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	20	18	14	11	8					
12	9	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	25	20	15	10	9				
13	8	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	22	8
14	6	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	23	14	9	6						
15	9	31	31	25	14	10	9														
16	8	26	31	31	31	31	31	31	31	31	31	28	24	20	15	12	9	8			
17	9	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	26	19	14	9						
18	6	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	28	21
19	7	31	31	31	31	31	31	31	25	20	16	13	11	9	7			7			
20	9	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	26	21	15	9		
21	7	31	31	31	31	31	31	31	31	29	24	16	12	9	7						
22	8	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	25	21	16	12	8		
23	10	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	27	21	16	12	10	
24	6	31	31	31	31	31	31	19	17	15	12	10	6	6							
25	8	31	31	31	31	31	31	31	31	31	28	24	19	15	11	9	8				

Anhang Tabelle 3

Messwerte der Sensibilitätsprüfung der einzelnen Probanden (submuköse Injektion, 4 % Articain + Adrenalin 1:100.000)

	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
01	8	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	23	18	8					
02	8	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	26	20	15	10	8	
03	5	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	22	16	5					
04	9	31	31	31	31	31	31	31	31	31	27	25	18	17	15	13	9				
05	8	31	31	31	31	31	31	23	14	10	8										
06	9	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	29	23	19	16	13	10	9			
07	5	31	31	31	31	31	31	31	31	31	23	14	5								
08	7	31	31	31	31	31	31	31	31	23	12	7									
09	8	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	30	26	18	14	13	8		
10	9	25	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	23	15	9
11	8	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	26	19	13	10	7	8				
12	9	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	9				
13	8	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	8
14	5	31	31	31	31	31	31	31	27	14	10	9	8	8	5						
15	9	31	31	31	31	31	31	19	14	10	9										
16	8	31	31	31	31	31	31	31	31	31	29	26	23	19	16	12	10	8			
17	7	31	31	31	31	31	31	31	31	31	28	19	12	9	7						
18	6	19	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	26	20
19	7	31	31	31	31	31	31	31	27	23	20	16	12	31	7						
20	8	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	8		
21	8	31	31	31	31	31	31	31	31	22	17	14	10	8							
22	9	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	28	25	21	17	13	11	9			
23	10	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	27	23	21	15	10		
24	5	31	31	31	31	31	31	28	17	11	9	5									
25	8	31	31	31	31	31	31	31	31	29	25	21	17	14	12	10	8				

Anhang Tabelle 4

Messwerte der Sensibilitätsprüfung der einzelnen Probanden (submuköse Injektion, 2 % Lidocain + Adrenalin 1:100.000)

	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
01	8	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	25	17	15	11	8					
02	8	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	28	22	14	10	8	
03	6	31	31	31	31	31	31	31	31	31	27	23	19	12	9	6					
04	10	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	24	18	15	12	10					
05	8	28	30	31	30	30	27	22	16	11	8										
06	9	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	26	20	17	13	9				
07	5	31	31	31	31	31	31	24	20	16	12	8	6	5							
08	8	22	28	31	31	31	31	31	25	19	13	10	8								
09	9	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	26	22	16	12	9				
10	8	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	22	15	11
11	8	31	31	31	31	31	31	31	31	31	24	20	15	13	9	8					
12	9	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	25	21	17	11	9					
13	8	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	25	11	9
14	5	31	31	31	31	31	31	31	31	25	18	15	11	8	5						
15	10	31	31	31	31	31	23	20	14	10											
16	8	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	8				
17	9	31	31	31	31	31	31	31	29	25	22	18	15	11	9						
18	6	25	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	22	16	9	6	
19	6	31	31	31	31	31	31	31	28	23	19	15	12	8	6						
20	9	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	25	20	15	11	9					
21	7	29	31	31	31	31	31	28	23	20	16	12	9	7							
22	8	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	26	22	16	13	10	8				
23	10	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	27	22	18	14	10				
24	5	31	31	31	31	31	31	25	21	16	11	8	5								
25	8	31	31	31	31	31	31	31	31	31	26	22	18	14	10	8					

Anhang Tabelle 5
Messwerte der Sensibilitätsprüfung der einzelnen Probanden
(intraligamentäre Injektion, 4 % Articain + Adrenalin 1:200.000)

	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
01	8	31	31	31	20	14	8			
02	8	31	31	28	22	15	10	8		
03	7	31	31	31	22	15	7			
04	9	14	20	23	18	14	9			
05	8	31	31	22	13	8				
06	8	31	31	27	20	17	12	8		
07	6	26	26	20	15	11	6			
08	8	31	31	24	13	8				
09	9	31	31	31	26	21	16	9		
10	8	31	31	31	31	27	21	16	8	
11	8	31	31	31	25	17	8			
12	9	31	31	27	21	15	9			
13	8	31	31	31	31	24	18	13	8	
14	5	31	31	23	13	10	5			
15	9	31	31	31	20	9				
16	8	31	31	31	24	17	12	8		
17	9	31	31	31	26	14	9			
18	7	31	31	31	26	19	14	7		
19	6	31	31	24	18	13	6			
20	9	31	31	31	27	20	14	9		
21	7	31	31	31	19	12	7			
22	8	31	31	31	26	17	12	8		
23	9	31	31	31	26	19	14	9		
24	5	14	19	20	14	5				
25	8	31	31	25	18	12	8			

Anhang Tabelle 6
Messwerte der Sensibilitätsprüfung der einzelnen Probanden
(intraligamentäre Injektion, 4 % Articain + Adrenalin 1:100.000)

	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
01	9	31	31	31	26	19	13	9		
02	8	31	31	31	31	26	20	14	8	
03	7	31	31	31	24	16	11	7		
04	9	31	31	31	31	24	12	9		
05	8	15	17	16	11	8				
06	9	16	20	22	22	19	14	9		
07	6	31	31	24	15	11	6			
08	8	31	31	31	22	14	8			
09	9	31	31	31	28	22	16	9		
10	8	31	31	31	31	26	20	15	8	
11	8	31	31	31	26	20	11	8		
12	9	31	31	31	23	16	11	9		
13	7	31	31	31	31	26	19	14	9	7
14	6	31	31	31	22	15	6			
15	9	31	23	17	12	9				
16	8	31	31	31	24	20	16	8		
17	8	31	31	27	21	15	8			
18	6	31	31	31	29	23	17	13	6	
19	7	31	31	31	24	15	8	7		
20	9	31	31	31	31	29	21	15	9	
21	8	31	31	27	20	14	8			
22	8	31	31	31	31	27	21	12	8	
23	9	31	31	31	31	25	19	13	9	
24	5	31	31	31	21	11	5			
25	8	31	31	31	24	18	13	8		

Anhang Tabelle 7
Messwerte der Sensibilitätsprüfung der einzelnen Probanden
(intraligamentäre Injektion, 2 % Lidocain + Adrenalin 1:100.000)

	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
01	9	19	23	17	11	9				
02	8	31	31	31	28	21	12	8		
03	7	31	31	22	14	7				
04	9	18	25	22	14	9				
05	8	18	26	24	15	10	8			
06	9	27	26	23	14	6	9			
07	6	17	20	13	6					
08	7	22	17	11	7					
09	10	31	31	31	23	15	10			
10	8	31	31	31	31	24	17	8		
11	8	31	23	14	11	8				
12	8	24	24	19	14	11	8			
13	8	31	31	31	25	20	15	8		
14	5	25	19	10	5	5				
15	9	20	22	25	23	19	15	9		
16	8	31	31	25	18	11	8			
17	8	30	30	19	13	8				
18	6	31	31	31	31	22	14	6		
19	6	26	26	18	13	6				
20	8	22	28	28	19	12	8			
21	6	22	17	13	6	6				
22	8	31	31	27	22	16	12	8		
23	10	31	31	31	31	20	12	10		
24	6	21	21	14	6					
25	10	28	30	23	16	11	10			

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

Wirksamkeit von Articain und Lidocain bei verschiedenen Verfahren der zahnärztlichen Lokalanästhesie

im Zentrum der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main unter der Leitung von Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. R. Rahn ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen medizinischen Fakultät bzw. keinem Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Offenbach, den 11.3.2003

Lebenslauf

29.03.1960	geboren in Hairedin / Bulgarien
1967 - 1974	Grundschule in Montana / Bulgarien
1974 - 1979	Gymnasium in Montana / Bulgarien
1979 bis 1984	Studium der Zahnheilkunde an der Medizinischen Akademie in Sofia / Bulgarien
Juli 1984	Zahnärztliches Staatsexamen, Approbation als Zahnärztin
Sept. 1984 bis Mai 1993	Tätigkeit als Zahnärztin an der Stomatologischen Poliklinik in Montana / Bulgarien
Mai 1993	Übersiedelung in die Bundesrepublik Deutschland
Juni 1993 bis Dez. 1994	Tätigkeit als Zahnarzhelferin in Berlin
Mai 1995 bis Mai 1997	Tätigkeit als Ausbildungsassistentin in Neuwied
Dez. 1996	Ablegen der Gleichwertigkeitsprüfung vor der Landes Zahnärztekammer Rheinland-Pfalz
Aug. 1997 bis Mai 2002	Tätigkeit als Zahnarzhelferin in Frankfurt/Main
April 2002	Einbürgerung durch den Regierungspräsidenten in Darmstadt
Mai 2002	Erteilung der Approbation als Zahnärztin durch das Hessische Landesprüfungsamt für Heilberufe
seit Juni 2002	Tätigkeit als Vorbereitungsassistentin in Frankfurt/Main
Offenbach, den 11.3.2003	