

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie -
Plastische Operationen

der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Evaluation von Gründen für ein Versagen der zahnmedizinischen Lokalanästhesie:
ein Systematisches Review

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

Vorgelegt von

Ann-Kristin Klumb
aus Mainz

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

30. Juni 2020

Abkürzungsverzeichnis

1/ 1er	zentraler Inzisivus
2/ 2er	lateraler Inzisivus
3/ 3er	Caninus
4/ 4er	erster Prämolare
5/ 5er	zweiter Prämolare
6/ 6er	erster Molar
7/ 7er	zweiter Molar
ASAN	Nervi alveolares superiores anteriores
ASANB	Leitungsanästhesie Nervi alveolares superiores anteriores (englisch: „anterior superior alveolar nerve block“)
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
C _{mac}	minimal inhibierende Konzentration
EPT	Elektronische Pulpatestung
ggf.	gegebenenfalls
IANB	Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior (englisch: „inferior alveolar nerve block“)
LA	Lokalanästhesie
MeSH	Medical Subject Headings
MC1R	Melanocortin-1-Rezeptor
mind.	Mindestens
ml	Milliliter
mm	Millimeter
N.	Nervus
Nn.	Nervi
N. alv. Inf.	Nervus alveolaris inferior
N. V	Nervus trigeminus
N. V ₂	Nervus maxillaris
N. V ₃	Nervus mandibularis
NPN	Nervus nasopalatinus
NPNB	Leitungsanästhesie Nervus nasopalatinus (englisch: „nasopalatine nerve block“)

OCEBM	Oxford Centre for Evidence Based Medicine
OK	Oberkiefer
OPTG	Orthopantomogramm
PICO	P= Patient; I= Intervention; C= Controll; O= Outcome
PICo	P= Patient; I= Phenomenon of Interest; Co= Context
PSA	Panoramaschichtaufnahme
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QUORUM	Quality of Reporting of Meta-Analyses
RHC	Rote-Haare Allel (“Red-Hair-Colour Allel”)
RoB	Risk of Bias
UK	Unterkiefer
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	versus
ZA	Zahnarzt
ZÄ	Zahnärzte
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: GEGENÜBERSTELLUNG NARRATIVES UND SYSTEMATISCHES REVIEW.....	33
TABELLE 2: PRISMA-CHECKLISTE	36
TABELLE 3: EVIDENZLEVEL, ADAPTIERT NACH DEM OCEBM.....	38
TABELLE 4: KLASSIFIZIERUNG DER BIASFORMEN RANDOMISierter KONTROLLierter STUDIEN	40
TABELLE 5: KLASSIFIZIERUNG DER BIASFORMEN NICHT-RANDOMISierter STUDIEN.....	42
TABELLE 6: ANTWORTMÖGLICHKEITEN ACROBAT-NRSI UND ENTSPRECHENDES VERZERRUNGSRISIKO	43
TABELLE 7: PICO-SCHEMA.....	45
TABELLE 8: KONTEXT – LOKALANÄSTHESIE	47
TABELLE 9: INTERESSIERENDES PHÄNOMEN – VERSAGEN	48
TABELLE 10: POPULATION – ZAHNMEDIZINISCHE PATIENTEN ODER PROBANDEN	49
TABELLE 11: VERKNÜPFUNG DER DREI KOMPONENTEN.....	50
TABELLE 12: TREFFERANZAHL JE SUCHSTRING	56
TABELLE 13: AUSGESCHLOSSENE ARTIKEL MIT BEGRÜNDUNG FÜR AUSSCHLUSS	59
TABELLE 14: EVIDENZLEVEL DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN	60
TABELLE 15: COCHRANE ROB-ZUSAMMENFASSUNG DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN	84

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: SCHEMA EINES TRANSVERSALEN SCHNITTS DES RECHTEN RAMUS MANDIBULAE LEICHT SUPERIOR DER LINGULA.....	17
ABBILDUNG 2: SCHEMA DES RECHTEN INFERIOREN ALVEOLAREN NERVEN-GEFÄßBÜNDELS AUF HÖHE DER LINGULA	17
ABBILDUNG 3: VORLAGE PRISMA-FLIEßDIAGRAMM	53
ABBILDUNG 4: AUSGEFÜLLTES PRISMA-FLIEßDIAGRAMM	57
ABBILDUNG 5: COCHRANE ROB-DIAGRAMM FÜR ALLE EINGESCHLOSSENEN STUDIEN	85

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	PROBLEMDARSTELLUNG.....	1
1.2	FRAGESTELLUNG.....	2
2	LITERATURDISKUSSION	4
2.1	THEMENRELEVANTES ZUR ZAHNÄRZTLICHEN LOKALANÄSTHESIE	4
2.1.1	Wirkweise der Lokalanästhetika	4
2.1.2	Beendigung der lokalanästhetischen Wirkung.....	8
2.1.3	Techniken der Lokalanästhesie	10
2.1.3.1	Techniken im Oberkiefer im Kontext der Anatomie.....	12
2.1.3.2	Techniken im Unterkiefer im Kontext der Anatomie.....	15
2.2	ANÄSTHESIEVERSAGEN.....	21
2.2.1	Definition des „Versagens“	21
2.2.2	Möglichkeiten zur Evaluation des Anästhesieerfolgs.....	22
2.2.3	Erfolgsraten der zahnärztlichen Lokalanästhesie	25
2.2.4	Mögliche Gründe für ein Versagen der Lokalanästhesie	29
2.3	SYSTEMATISCHES REVIEW	32
2.3.1	Nutzen und Anforderungen an ein Systematisches Review	32
2.3.2	Das PRISMA-Statement	34
2.3.3	Evidenzlevel nach dem Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.	37
2.3.4	Bewertung der Validität von Studien.....	38
2.3.4.1	Risk of Bias-Bewertung randomisierter Studien.....	40
2.3.4.2	Risk of Bias-Bewertung nicht-randomisierter Studien.....	41
3	MATERIAL UND METHODEN	44
3.1	STUDIENDESIGN	44
3.2	FRAGESTELLUNG UND DEFINITION VON SUCHBEGRIFFEN.....	44
3.3	STRATEGIE DER SYSTEMATISCHEN LITERATURRECHERCHE.....	49
3.4	WEITERFÜHRENDE SUCHE	51
3.5	PROZESS DER STUDIENAUSWAHL	51
3.6	DATENEXTRAKTION UND BEWERTUNG DER STUDIEN	54
4	ERGEBNISSE	56
4.1	ERGEBNIS DER LITERATURRECHERCHE	56

4.2	EVIDENZLEVEL NACH DEM OCEBM DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN.....	59
4.3	DESKRIPTIVE ANALYSE DER STUDIEN MIT DEM EVIDENZLEVEL III.....	61
4.3.1	Droll, B. et al. 2012	61
4.3.2	Fiset, L. et al. 1997	63
4.3.3	Hannan, L. et al. 1999.....	67
4.3.4	Keetley, A. et Moles, D.R. 2001	69
4.3.5	Meyer, T.N. et al. 2007	70
4.3.6	Moradi Askari, E. et al. 2016.....	71
4.3.7	Reinhart, E. et al. 1992	74
4.3.8	Yonchak, T. et al. 2001	75
4.4	DESKRIPTIVE ANALYSE DER STUDIEN MIT DEM EVIDENZLEVEL IV	77
4.4.1	Ashkenazi, M. et al. 2013.....	77
4.4.2	Keros, J. et al. 2001	79
4.4.3	Weinstein, P. et al. 1985.....	81
4.5	ERGEBNISSE DER RISK OF BIAS ANALYSE DER EINZELNEN STUDIEN	83
4.6	ZUSAMMENFASSUNG DES VERZERRUNGSRISIKOS	83
4.7	ZUSAMMENFASSUNG DER STUDIENCHARAKTERISTIKA UND RESULTATE	85
4.7.1	Charakteristika des Probanden-/ Patientenkollektivs.....	86
4.7.2	Anästhesietechnik und angewandter Wirkstoff	86
4.7.3	Teststelle und Testzahn.....	87
4.7.4	Evaluierung Anästhesieversagen	88
4.7.5	Getestete potenzielle Versagensursache	89
5	DISKUSSION.....	91
5.1	METHODENDISKUSSION.....	91
5.1.1	Auswahl des Studiendesigns	91
5.1.2	Qualität des durchgeführten Reviews	91
5.1.3	Eignung des Studiendesigns zur Beantwortung der Fragestellung	97
5.2	ERGEBNISDISKUSSION SYSTEMATISCHES REVIEW	98
5.2.1	Einzeldiskussion der Studien mit einem mäßigen RoB	99
5.2.1.1	Droll et al. (2012).....	99
5.2.1.2	Fiset et al. (1997)	101
5.2.1.3	Yonchak et al. (2001).....	103
5.2.2	Einzeldiskussion der Studien mit einem erheblichem RoB.....	106
5.2.2.1	Hannan et al. (1999)	106

5.2.2.2	Moradi Askari et al. (2016).....	108
5.2.3	Einzeldiskussion der Studien mit einem kritischem RoB	110
5.2.3.1	Keetley und Moles (2001)	110
5.2.3.2	Meyer et al. (2007).....	113
5.2.3.3	Reinhart et al. (1992)	115
5.2.3.4	Ashkenazi et al. (2014)	117
5.2.3.5	Keros et al. 2001	119
5.2.3.6	Weinstein et al. 1985.....	121
5.3	WEITERE POTENZIELLE VERSAGENSURSACHEN – NARRATIVE BETRACHTUNG ..	123
5.3.1	Individuelle Ansprechrate auf Lokalanästhetika.....	124
5.3.2	Genauigkeit der Injektion	126
5.3.3	Anatomische Variationen	128
5.3.4	Art der Lokalanästhesie	134
5.3.5	Technikspezifische Fehlerursachen.....	138
5.3.6	Zustand des umgebenden Weichgewebes.....	139
5.3.7	Psychologische Faktoren.....	141
5.4	DEFINITION UND EVALUATION DES ANÄSTHESIEVERSAGENS	142
5.5	SCHLUSSBETRACHTUNG UND AUSBLICK	144
6	ZUSAMMENFASSUNG	146
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	149
7.1	VERZEICHNIS DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN.....	149
7.2	VERZEICHNIS DER IM VOLLTEXT-SCREENING AUSGESCHLOSSENEN STUDIEN ...	149
7.3	VERZEICHNIS DER LITERATURQUELLEN	153
8	ANHANG.....	165
8.1	BEWERTUNGSKRITERIEN DES COCHRANE COLLABORATION RISK-OF-BIAS TOOLS FÜR RANDOMISIERTE STUDIEN NACH SCHMUCKER ET AL. (2016)	165
8.2	ACROBAT-NRSI-FRAGEBOGEN NACH SCHMUCKER ET AL. (2016).....	168
8.3	SUCHHISTORIE	171
8.4	DESKRIPTIVE ANALYSE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN.....	178
8.5	EINZELANALYSEN DES ROB DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN MIT BEGRÜNDUNG 186	
8.6	STUDIENCHARAKTERISTIKA.....	197

1 Einleitung

1.1 Problemdarstellung

Um während der Vielzahl schmerzhafter zahnärztlicher Eingriffe eine adäquate Schmerzausschaltung zu gewährleisten, ist der Einsatz der Lokalanästhesie aus der modernen Zahnheilkunde nicht mehr wegzudenken.

Bei einer Telefonumfrage gaben 29 Prozent der Befragten an, zumindest nervös, wenn nicht gar stark verängstigt, vor Besuchen beim Zahnarzt zu sein. Bei etwa der Hälfte der Befragten resultiert diese starke Angst überdies in einer Vermeidungshaltung. Diese Angst wiederum ist indirekt ein Hinweis auf das Unvermögen, Schmerzen beim Zahnarztbesuch sicher zu verhindern (Dionne et al., 1998).

So zählt das Element „Schmerzfreie Behandlung“ zu den Kernbereichen, in denen der Zahnarzt durch den Patienten beurteilt wird (de St Georges, 2004). Dementsprechend gilt auch die Fertigkeit, für eine sichere und effektive Analgesie zu sorgen, zu den Grundpfeilern oralchirurgischer Eingriffe und der meisten anderen Bereiche der Zahnmedizin (Giovannitti et al., 2013b). Lokalanästhetika tragen maßgeblich dazu bei, die zahnärztliche Behandlung für den Patient so komfortabel wie möglich zu gestalten und wurden als die wichtigsten Pharmazeutika der Zahnmedizin bezeichnet (Meechan, 2009).

Viele Weiterentwicklungen in den Gebieten der lokalanästhetischen Agentien, der Applikationstechniken, der Gerätschaften zur Injektion und der neuronalen Anatomie haben die Effektivität und Sicherheit der zahnärztlichen Lokalanästhesie gravierend gesteigert. Trotz der großen therapeutischen Sicherheit und einer Vielzahl an Möglichkeiten, eine lokale Analgesie zu gewährleisten, kann nicht immer eine suffiziente Anästhesie erreicht werden. Noch immer treten, trotz größter Bemühungen, Fälle auf, in denen die Lokalanästhesie versagt. Das Auftreten konsekutiven Behandlungsschmerzes strapaziert und frustriert sowohl den Patienten als auch den Behandler (Fleck and Goodchild, 2005).

Auf Grund der Abhängigkeit der erfolgreichen Anästhesie von den drei Bereichen (1) lokalanästhetischer Wirkstoff, (2) Patient und (3) Behandler, die untereinander zudem in Interaktion treten, stellt die komplexe Evaluation individueller fallspezifischer Gründe für ein Versagen der Lokalanästhesie den behandelnden Arzt mitunter vor Schwierigkeiten. So werden unter anderem die Erwartungshaltung des Patienten, sein Anspannungslevel und seine früheren Erfahrungen, die Kommunikation durch den Zahnarzt,

das verwendete Lokalanästhetikum sowie seine Dosierung, die jeweilige Applikationsart des Wirkstoffs sowie patientenindividuelle Faktoren anatomischer, genetischer und metabolischer Art als potenzielle Einflussfaktoren diskutiert (Reader et al., 2011).

Mit unterschiedlichsten Lösungsansätzen wird versucht, der klinischen Problematik des Anästhesieversagens gegenüberzutreten und die Erfolgsraten der zahnärztlichen Lokalanästhesie zu steigern. Dies fällt jedoch bisweilen schwer, da die genauen Umstände, die zu einem Versagen führen, noch immer nicht gänzlich geklärt und bewiesen sind. Für kausale Verbesserungsvorschläge ist ein Verständnis der genauen Hintergründe und Ursachen jedoch essenziell.

Einige Experten auf dem Gebiet der zahnmedizinischen Lokalanästhesie haben sich in narrativen Reviews mit einer Zusammenfassung und kritischen Bewertung potenzieller Versagensursachen beschäftigt. Sie diskutieren vornehmlich anatomische Variationen und den Einfluss entzündlicher Veränderungen auf die Effektivität der Lokalanästhesie (Kaufman et al., 1984). Diese Art der Zusammenstellung von Informationen ist jedoch trotz größter Bemühungen subjektiv beeinflusst. So erfolgt stets eine selektive Auswahl der Literaturquellen durch den Autor, die keine Vollständigkeit erreichen kann. Ebenso werden die Darstellungen auf Grund fehlender objektiver Maßstäbe unweigerlich von der Intuition und Erfahrung des jeweiligen Autors geprägt (Pae, 2015). Es konnte keine Studie gefunden werden, die sich auf systematische Art und Weise mit der Problematik des Versagens der zahnmedizinischen Lokalanästhesie befasst.

1.2 Fragestellung

Im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit sollen in der vorliegenden Dissertation aus diesem Grund alle relevanten Studien, die sich mit der klinischen Problematik des Anästhesieversagens in der Zahnmedizin befassen, zusammengetragen und kritisch bewertet werden.

Dabei dient das „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions“ (Higgins et al., 2011) als primäre Orientierungshilfe für die Durchführung der Literaturrecherche, des Studienauswahlprozesses, der Synthese der Ergebnisse und der Bewertung des Verzerrungsrisikos. Es erfolgt eine systematische Durchsuchung der Datenbank MEDLINE über PubMed anhand festgelegter Suchbegriffe.

Dabei soll die folgende Fragestellung untersucht und mit Hilfe der eingeschlossenen Artikel beantwortet werden:

„Welche Gründe und Faktoren können für ein Versagen der Lokalanästhesie in der zahnmedizinischen Praxis ursächlich sein beziehungsweise ein solches Versagen beeinflussen?“

Das Augenmerk soll hierbei auf den Ergebnissen klinischer Studien liegen. Experimentelle Studien, Fallberichte, Expertenmeinungen und Reviews sind somit ausgeschlossen, ebenso wie jegliche Studien an Tieren. Die Notwendigkeit einer ausreichend hohen Dosierung des Lokalanästhetikums zur Erreichung der substanzspezifischen minimal inhibierenden Konzentration und der ausreichenden Exposition der Nervenfasern mit Lokalanästhetikum sei vorausgesetzt und nicht Gegenstand der Betrachtung von Versagensursachen (Graf and Niesel, 2010, Franz and Perry, 1974). Ebenso soll keine Gegenüberstellung verschiedener Präparate, das heißt verschiedener lokal-anästhetischer Wirkstoffe mit oder ohne Adrenalin, und deren unterschiedlicher analgetischer Potenz erfolgen (Becker and Reed, 2006).

Die Anästhesie in Arealen mit entzündlich bedingten Veränderungen, zum Beispiel beim Vorliegen einer irreversiblen Pulpitis, stellt den Behandler vor zusätzliche Herausforderungen. Die genauen Zusammenhänge sind hierbei ebenfalls noch unklar (Malamed, 2012). Eine Betrachtung und Evaluation der Ursachen unter jenen speziellen Umständen ist in dieser Übersichtsarbeit jedoch nicht vorgesehen und soll Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Anhand der gefundenen Studien sollen potenzielle Wissenslücken aufgedeckt werden, um weitere Forschungsbemühungen im untersuchten Themengebiet anzuregen.

2 Literaturdiskussion

2.1 Themenrelevantes zur zahnärztlichen Lokalanästhesie

Seit jeher ist es ein Anliegen der Menschheit, Möglichkeiten zur Kontrolle von Schmerzen aufzudecken. So finden sich schon in alten ägyptischen Gräbern um das Jahr 2500 vor Christus Gemälde, die sich mit dem Thema Schmerzausschaltung befassen (Nathan et al., 2016).

Die theoretische Basis injizierbarer Lokalanästhetika wurde schließlich mit der Isolation des Alkaloids Cocain aus Kokablättern durch den Chemiker Albert Niemann im Jahr 1860 geschaffen, die vom österreichischen Entdecker Carl von Scherzer 1859 aus Peru mit nach Europa gebracht wurden: Bereits die Inka führten nachweislich betäubte Operationen unter Zuhilfenahme von zerkaute Kokablättern durch. Am 11. September 1884 kam Cocain erstmals klinisch bei einer Augenoperationen durch Karl Koller zum Einsatz (Calatayud and Gonzalez, 2003, Lipp, 1992).

Auf Grund der immensen Nebenwirkungen des Cocains führte die Suche nach Ersatzpräparaten 1905 zur Synthese von Procain durch Alfred Einhorn (Hoffmann-Axthelm, 1985). Ein weiterer Meilenstein wurde 1943 mit der Einführung von Lidocain, dem ersten Lokalanästhetikum vom Säureamid-Typ, durch Nils Löfgren gelegt. Lidocain stellt bis heute den Goldstandard der modernen Lokalanästhesie dar. Die letzte chemische Neuentwicklung lässt sich mit der Synthese des Lokalanästhetikums Articain auf das Jahr 1974 datieren, die durch einen Ersatz der Anilingruppe durch einen Thiopenrest definiert ist. (Lipp, 1992, Calatayud and Gonzalez, 2003)

2.1.1 Wirkweise der Lokalanästhetika

Covino definiert den Zustand der Lokalanästhesie als Gefühls- und Wahrnehmungsverlust eines begrenzten Bereichs des Körpers durch eine erhöhte Erregungsschwelle der Nervenendigungen oder eine Inhibition der Impulsweiterleitung in den peripheren Nerven. Dabei verursachen Agentien, die klinisch Anwendung finden, eine vorübergehende und vollständig reversible Anästhesie im entsprechenden Körperareal (Covino, 1972).

Durch die Depotplatzierung eines Lokalanästhetikums an einer ausgewählten Lokalisation zwischen der Schmerzursache und dem Zentralen Nervensystem (ZNS) wird die Fortleitung der elektrischen Erregung des Nerven an diesem Punkt unterbunden. Es wird somit zwar ein Aktionspotenzial ausgehend vom Ort des Reizes generiert,

welches jedoch auf Grund der unterbrochenen Weiterleitung nicht zur zentralen Verarbeitung gelangt. Gefühlswahrnehmungen wie z.B. „Schmerz“ sind somit ausgeschaltet (Malamed, 2012).

Die Blockierung der Reizweiterleitung ist hierbei vornehmlich auf eine Inhibition des intrazellulär gerichteten Natriumstroms zurückzuführen. Dieser Einstrom von Natriumionen trägt maßgeblich zur Depolarisation der Nervenmembran und somit zur Generierung von Aktionspotenzialen bei. Abhängig von der Konzentration des applizierten Lokalanästhetikums sinkt die Frequenz und die Intensität der vom Natriumeinstrom erzeugten Depolarisation. Ab einer substanzspezifischen minimal inhibierenden Konzentration (c_{mac}) des lokalanästhetischen Wirkstoffs wird das zur Auslösung eines Aktionspotenzials benötigte Triggerpotenzial nicht mehr erreicht. Die Erregungsweiterleitung ist vollständig unterbrochen (Graf and Niesel, 2010).

Die genaue pharmakodynamische Wirkweise der Lokalanästhetika auf molekularer Ebene an der Nervenmembran ist nach wie vor nicht abschließend geklärt und Gegenstand vieler Theorien. Nach dem aktuellen Wissensstand gilt die Rezeptortheorie als die wahrscheinlichste Hypothese (Malamed, 2012). Entsprechend dieser Theorie binden die lokalanästhetischen Moleküle an spezifische Rezeptoren der spannungsgesteuerten Natriumkanäle und inhibieren so deren Aktivität. Dabei kann eine phasische Blockade in dem Sinn beobachtet werden, dass vermehrte Depolarisationen der Nervenmembran die Hemmung des Natriumstroms verstärken. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass verschiedene Liganden bevorzugt an bestimmte Konformationszustände der Kanäle (offen – inaktiviert – geschlossen) binden, die durch die elektrische Aktivität der Natriumkanäle öfters erreicht werden. Somit können mehr Moleküle an die Rezeptoren binden und die Kanalaktivität hemmen (Butterworth and Strichartz, 1990).

Die Bindungsstelle für Lokalanästhetika am Natriumkanal wird nach der heutigen Studienmeinung an der intrazellulär gerichteten Kanalinnenseite vermutet. (Graf and Niesel, 2010). Somit muss das Lokalanästhetikum zunächst in seiner ungeladenen basischen Form die lipophile Nervenmembran passieren, um schließlich in seinem kationischen Zustand mit dem entsprechenden Rezeptor zu interagieren (Ritchie et al., 1965).

Allerdings ist auch eine Penetration durch den offenen Natriumkanal denkbar. Diese Tatsache stützt die Theorie der Aktivitätsabhängigkeit („use dependency“) der Blockade (Graf and Niesel, 2010).

Die Inhibition der Erregungsweiterleitung lässt sich zusammenfassend als „nicht-depolarisierende Nervenblockade“ kategorisieren, wobei myelinisierte Nervenfasern eine Besonderheit aufzeigen: Hierbei stellen die Ranvier'schen Schnürringe den einzigen Ansatzpunkt der Lokalanästhetika dar, da sich nur hier spannungsabhängige Natriumkanäle finden. Zur sicheren Beendigung der Erregungsweiterleitung ist eine Blockade von mindestens zwei bis drei seriellen Schnürringen essenziell. Nur so kann das Überspringen eines einzelnen blockierten Ranvier'schen Schnürrings mit einer konsekutiven Fortleitung des Impulses unterbunden werden (Malamed, 2012).

Schon Franz und Perry (1974) konnten zeigen, dass ab einer kritischen Expositionslänge der Nervenfasern mit Lokalanästhetikum die Erregungsweiterleitung vollständig gehemmt wird. Hierbei zeigten sich verschiedene kritische Längen je nach Art der Neurone. Myelinisierte Nervenfasern zeigen auf Grund der saltatorischen Impulsweiterleitung größere kritische Längen als unmyelinisierte Axone.

Innerhalb der Gruppe der myelinisierten Nervenfasern imponiert eine positive Korrelation zwischen dem Axondurchmesser und dem interseriellen Abstand der Ranvier'schen Schnürringe. Konsekutiv kann auch eine positive Korrelation zwischen steigenden Durchmessern und steigenden kritischen Expositionslängen beobachtet werden. Auf Grund dieser Tatsache sind differentielle Blockaden der verschiedenen Nervenfasertypen zu beobachten. Die Schmerzfasern werden in der Regel zuerst, Motorneurone hingegen zuletzt blockiert. Außerdem zeigen Neurone mit höherfrequenten Impulsen (wie Schmerzfasern) auf Grund der Aktivitätsabhängigkeit der Blockierung durch Lokalanästhetika („use dependency“) eine raschere Inhibition.

Überdies ist auch die Position des Neurons innerhalb des Nervenbündels wesentlich: Auf Grund der inwärts gerichteten Diffusion des lokalanästhetischen Wirkstoffs werden zunächst die Mantelneurone (beim Nervus alveolaris inferior Innervation proximaler Strukturen) und erst später die innenliegenden Kernneurone (beim Nervus alveolaris inferior Innervation distaler Strukturen) beeinflusst (Giovannitti et al., 2013b).

Allen Lokalanästhetika gemeinsam ist ihr zugrundeliegender chemischer Aufbau aus drei Hauptkomponenten, die jeweils zu essenziellen physikochemischen Eigenschaften der Substanz beitragen: So findet sich ein lipophiler aromatischer Rest sowie ein hydrophiler tertiärer (oder sehr selten ein sekundärer) Amidrest, die durch eine Zwischenkette miteinander verbunden sind. Lokalanästhetika sind also als amphiphil zu kategorisieren, da sie sowohl lipo- als auch hydrophile Anteile besitzen (Malamed, 2012, Graf and Niesel, 2010).

Die verschiedenen erhältlichen Lokalanästhetika zeigen unterschiedliche Eigenschaften, insbesondere ihre analgetische Potenz sowie Ihre Wirkdauer variieren.

Der aromatische Rest bestimmt die Lipidlöslichkeit des Lokalanästhetikums und ist somit maßgeblich verantwortlich für die Potenz der jeweiligen Substanz: Durch eine höhere Lipophilie können mehr ungeladene Moleküle die Nervenmembran passieren und an ihren Wirkort gelangen. Anhand des Bindungstyps in der Zwischenkette können Lokalanästhetika kategorisiert werden: So finden sich Lokalanästhetika vom Estertyp (mit einer Esterbindung) sowie vom Amidtyp (mit einer Amidbindung). Die Art der Zwischenkette bestimmt außerdem die Art der Biotransformation (siehe später).

Der Amidrest kann je nach Protonierung in einer tertiären ungeladenen lipophilen Form oder durch Substitution eines Protons in seiner quartären kationischen hydrophilen Form vorliegen (Becker and Reed, 2006).

Der Ionisationsgrad des Lokalanästhetikums nach der Injektion bestimmt die Anflutung der Wirkung: Zur Stabilisierung der Substanz in der wässrigen Injektionslösung existiert diese zunächst als wasserlösliches Hydrochloridsalz. Zur Passage durch die Lipiddoppelschicht des Neurons muss das lokalanästhetische Molekül jedoch in seiner ungeladenen lipophilen Form vorliegen. Die Anflutzeit ist somit maßgeblich bestimmt vom Anteil des Lokalanästhetikums in basischer Form. Das Verhältnis zwischen protonierter und nicht-protonierter Form ergibt sich durch den pH-Wert des Gewebes, das als Puffer fungiert und der physiologisch bei 7,4 liegt, sowie der Säurekonstante der jeweiligen injizierten Substanz, abgebildet durch den pKa-Wert. Rechnerisch lässt sich dieses chemische Gleichgewicht durch die Henderson-Hasselbalch-Gleichung kalkulieren. Da die pKa-Werte aller Lokalanästhetika oberhalb des pH-Werts des Gewebes liegen, dominiert immer die hydrophile Form. Höhere pKa-Werte mit größeren Anteilen der ungeladenen Form korrelieren mit längeren Anflutzeiten. Je näher der pKa-Wert der Substanz am pH-Wert des Gewebes liegt, desto rascher der Wirkungseintritt (Becker and Reed, 2012, Giovannitti et al., 2013b).

Auch das Ausmaß der Proteinbindungskapazität der Lokalanästhetika ist wesentlich: Da der Natriumkanal vornehmlich aus Proteinstrukturen aufgebaut ist, wird die lokalanästhetische Wirkung einer Substanz mit steigender Affinität zum Rezeptor prolongiert. Sie entfalten ihre Wirkung über eine längere Zeit (Giovannitti et al., 2013a, Graf and Niesel, 2010).

2.1.2 Beendigung der lokalanästhetischen Wirkung

Abweichend von der Mehrzahl der Medikamente, die erst bei einer ausreichend hohen Plasmakonzentration ihre Wirkung ausüben, beendet eben jene Absorption des Lokalanästhetikums in den Blutkreislauf ihre lokale anästhetische Wirkung. (Malamed, 2012).

In der Regel werden Lokalanästhetika zur Erzeugung der Analgesie während zahnärztlicher Behandlungen in das entsprechende Gewebe injiziert. Ihren Wirkort an der Nervenmembran erreichen sie hierbei über passive Diffusionsvorgänge von der Lokalisation des Depots aus. Der jeweilige Diffusionskoeffizient des Gewebes sowie das Konzentrationsgefälle des Lokalanästhetikums bestimmen das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Diffusion (Borchard, 1985).

Auf Grund seiner großen Lipidlöslichkeit stellt das Endothel keine relevante Barriere für lokalanästhetische Moleküle dar. Somit ist deren Absorptionsrate abhängig von der lokalen Perfusion des Gewebes und ihrer lokalen Gewebefixierung (Tucker, 1986).

Wie bereits in Kapitel 2.1.1 ausgeführt, sorgt eine große Affinität der Lokalanästhetikamoleküle zu Proteinstrukturen für eine länger andauernde Bindung zu den Rezeptoren der Natriumkanäle und somit für eine prolongierte Anästhesiewirkung bei geringeren Absorptionsraten (Becker and Reed, 2012).

Bei allen Lokalanästhetika lässt sich eine intrinsische Vasoaktivität beobachten. Hierbei zeigen die meisten klinisch häufig eingesetzten Substanzen vasodilatierende Eigenschaften. Sie steigern die lokale Gewebedurchblutung, intensivieren somit ihren eigenen Abtransport und beenden rascher die lokalanästhetische Wirkung (Malamed, 2012). Um diesem Problem entgegen zu wirken, konnte bereits im Jahr 1903 durch den Chirurgen Heinrich Braun eine länger andauernde Anästhesiewirkung durch das Zufügen von Adrenalin aus Nebennierenextrakten erreicht werden (Hoffmann-Axthelm, 1985).

Adrenalin stellt auch heute noch den am besten untersuchten und am meisten zum Einsatz kommenden Vasokonstriktor dar. Seine gefäßverengende Wirkung wird hierbei durch seine Bindung an α_1 - und α_2 -adrenerge Rezeptoren in der Gefäßwand hervorgerufen (Sisk, 1992).

In der modernen Zahnheilkunde ist der Zusatz von Adrenalin als Vasokonstriktor in verschiedenen hoher Konzentration üblich und gängige Praxis. Adrenalin sorgt dafür, dass das Lokalanästhetikum länger am gewünschten Wirkort verbleibt und verstärkt somit Anästhesiedauer und -tiefe. Kämmerer et al. (2014) konnten zeigen, dass die

Zugabe des Vasokonstriktors Adrenalin unabhkmmlich fr eine ausreichende Ansthesietiefe und Ansthesiedauer bei der Infiltrationsansthesie ist.

In Abhngigkeit von der beschriebenen Absorption steigt die Plasmakonzentration des Lokalansthetikums. Es erfolgt die Distribution ber den systemischen Kreislauf und eine Aufnahme in andere Endorgane. Die Elimination der jeweiligen Substanz ist abhngig vom chemischen Typ des Lokalansthetikums. Durch die Biotransformation des aktiven Pharmakons entstehen schliefllich pharmakologisch inaktive Metaboliten. Die Geschwindigkeit, mit der ein Medikament abgebaut wird, definiert sich hierbei ber die Halbwertszeit. Sie gibt die benotigte Zeit fr eine Halbierung der Plasmakonzentration an (Malamed, 2012).

Lokalansthetika des Estertyps werden direkt im Blutplasma mit Hilfe der Pseudocholinesterase hydrolysiert und dadurch inaktiviert. Hierbei entstehen Paraaminobenzoetsure und andere Metabolite, die wiederum in der Leber weiter abgebaut werden. Durch die direkte Hydrolyse nach der Absorption zeigen sich im Plasma Halbwertszeiten von weniger als einer Minute (Giovannitti et al., 2013b, Graf and Niesel, 2010).

Lokalansthetika vom Amidtyp erfahren ihre Biotransformation in der Leber und werden schliefllich ber die Niere ausgeschieden. Ihre Halbwertszeit ist somit abhngig von der Leberfunktion und -perfusion sowie auferdem vom Verhltnis ungebundener zu plasmaproteingebundener Molekule. Der genaue Metabolismus der lokalansthetischen Molekule ist abhngig vom jeweiligen Amid-Lokalansthetikum. Er verlauft vornehmlich ber aromatische Hydroxylierung, N-Dealkylierung und Amidhydrolyse unter Katalysierung durch Isoformen der Enzyme CYP3A4 und CYP1A2 (Giovannitti et al., 2013b, Mather and Tucker, 1978).

Das in Deutschland und anderen europaischen Lndern am hkufigsten eingesetzte Lokalansthetikum Articain weist einige Besonderheiten auf (Kanaa et al., 2006). Neben der fr Lokalansthetika vom Amidtyp charakteristischen Amidgruppe zeichnet sich Articain durch eine zusatzliche Esterverbindung aus. Eben jene Estergruppe kann rasch von der Pseudocholinesterase im Plasma und im Gewebe hydrolysiert werden. Somit zeigt sich ein zusatzlicher Inaktivierungsweg zur Metabolisierung in der Leber (Oertel et al., 1997).

2.1.3 Techniken der Lokalanästhesie

Um durch den Einsatz von Lokalanästhetika eine Analgesie bei zahnärztlichen Behandlungen hervorzurufen, sind verschiedene Maßnahmen zur Applikation der jeweiligen Substanz bekannt. Dabei unterscheidet man verschiedene zugrundeliegende Techniken, die je nach Indikation und Situation ihre Anwendung finden.

In dieser Arbeit wird speziell nur auf intraorale Verfahren eingegangen, da extraorale Injektionen von herkömmlichen Zahnärzten selten durchgeführt werden.

Profunde anatomische Kenntnisse über die Innervation der verschiedenen oralen Strukturen in all ihren Variationen sind zur Minimierung von Anästhesieversagensfällen essenziell. Hierbei liefert der fünfte Hirnnerv (Nervus trigeminus = N. V) den Großteil der Nervenfasern zur sensiblen Innervation des Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereichs einschließlich des Ober- und Unterkiefers, der Zähne sowie der oralen Schleimhäute (Roda and Blanton, 1994).

Es werden verschiedene fundamentale Techniken unterschieden, die indikationsgerecht, je nach den anatomischen Gegebenheiten des zu anästhesierenden Gebiets, zur Anwendung kommen. Ihre folgenden Grundlagen sind übernommen von Lipp (1992), Daubländer (2010) sowie Malamed (2012):

Oberflächenanästhesie:

Mit dieser Technik wird eine Anästhesie der Schleimhaut erzielt. Bei kleineren Eingriffen kann sie vereinzelt als alleiniges Verfahren eingesetzt werden, in der Regel dient sie jedoch zur Betäubung der Injektionsstelle. Nach der präzisen Applikation in Form von Sprays, Salben oder Gels mit Hilfe von Watte- oder Schaumstoffpellets wird die maximale Anästhesietiefe nach zwei bis drei Minuten erreicht. Nicht alle erhältlichen Lokal-anästhetika zeichnen sich durch eine topische Wirkung aus. Somit kommen vor allem Präparate mit Lidocain oder Tetracain als Wirkstoff zum Einsatz.

Infiltrationsanästhesie:

Mit Hilfe der Infiltrationsanästhesie werden terminale Nervenendigungen von der lokalanästhetischen Lösung umspült. Somit ist deren Erregungsweiterleitung unterbrochen. Obwohl im zahnärztlichen Sprachgebrauch stets von Infiltrationsanästhesien die Rede ist, muss der sogenannte „Feldblock“ streng genommen hiervon abgegrenzt werden: So wird bei der Anästhesie von einzelnen Zähnen das Depot stets in Höhe des Apices appliziert. Es erfolgt hierdurch nicht nur eine Betäubung einzelner Nervenendigungen (die im Inneren des Zahns, eingebettet in das pulpale Gewebe, liegen) sondern eine Blockierung übergeordneter Nervenfasern.

Zur suffizienten Anästhesie der Pulpa muss das Lokalanästhetikum zunächst durch den Knochen diffundieren, um die nervale Versorgung des jeweiligen Zahns zu erreichen. Im gesamten Oberkiefer, in der Frontzahn- und Prämolarenregion im Unterkiefer sowie generell bei Kindern ist dies ausreichend gewährleistet. Auf Grund der dickeren Kompaktaschicht im Molarenbereich der erwachsenen Mandibel ist die Infiltrationsanästhesie in diesem Bereich jedoch erschwert. Generell steigt die Effektivität der Infiltrationsanästhesie im Unterkiefer mit steigender Lokalanästhetikakonzentration (Meechan, 2011).

Leitungsanästhesie:

Mittels der Technik der Leitungsanästhesie kann das gesamte Ausbreitungsgebiet eines Nervenstamms mit vergleichsweise wenig Wirkstoff anästhesiert werden: Hierfür wird das lokalanästhetische Depot in direkter Nähe zum Nervverlauf positioniert. Die Blockade der Erregungsweiterleitung findet somit in einigem Abstand zum eigentlichen Behandlungsgebiet statt.

Intraligamentäre Anästhesie

Seit der Entwicklung geeigneter Instrumentarien zur Erzeugung des benötigten hohen Drucks zur Injektion des Lokalanästhetikums in den Parodontalspalt gewinnt diese Technik zunehmend an Bedeutung. Hierbei werden Volumina von 0,2 bis 0,3 ml mesial und distal des zu behandelnden Zahns 2 bis 4 ml tief in den Desmodontalspalt injiziert. Auf Grund der Diffusion des Wirkstoffs in den Knochen ist diese Methode genau genommen als intraossäre Technik anzusehen. Es wird eine kurze Anästhesiedauer nur eines Zahnes erreicht.

Supplementäre zahnmedizinische Techniken:

Intraossäre Anästhesie: Über eine Perforation der Kompakta wird das Lokalanästhetikum bei dieser Technik direkt in die benachbarte Spongiosa des zu anästhesierenden Zahns injiziert. Auf Grund des aufwändigen Zugangs durch den Knochen ist diese Technik in der Regel erst nach Versagen herkömmlicher Anästhesiemethoden indiziert.

Intraseptale Anästhesie: Hierbei wird das lokalanästhetische Depot unter Knochenkontakt in das interdentale Knochenseptum unterhalb der Papille platziert. Die Methode ähnelt der intraligamentären Anästhesie und kommt vor allem bei Behandlungen des Parodonts zum Einsatz.

Intrapulpale Anästhesie: Diese Technik findet bei Wurzelbehandlungen Anwendung. Der Wirkstoff wird direkt in das Pulpenkavum oder einzelne Wurzelkanäle appliziert.

Die Wirkung ist insbesondere auf den hierdurch erzeugten Druck auf die Nervenendigungen zurückzuführen.

2.1.3.1 Techniken im Oberkiefer im Kontext der Anatomie

Die Nervenfasern zur Innervation der zahnmedizinisch relevanten Strukturen des Oberkiefers entspringen dem rein sensiblen Nervus maxillaris (N. V₂), dem zweiten Ast des Nervus trigeminus, und sind alle paarig angelegt.

Ausgehend von den Nervi pterygopalatini, die in der Fossa pterygopalatina vom Nervus maxillaris abzweigen, erreichen die Nervi palatini den Gaumen durch den Canalis palatinus. Der Nervus palatinus major tritt hierbei durch das Foramen palatinus major etwa 3 bis 4 mm anterior der posterioren Grenze des harten Gaumens. Er innerviert die hinteren zwei Drittel des Palatum durum bis etwa zum ersten Prämolare. Die Nervi palatini minores wiederum ziehen durch die Foramina palatina minora und innervieren das Palatum molle. Das vordere Drittel des harten Gaumens etwa ab dem Eckzahn wird vom Nervus nasopalatinus innerviert, der ebenfalls den Nervi pterygopalatini entspringt. Er erreicht die Mundhöhle durch das Foramen incisivum, das sich etwa einen Zentimeter posterior der mittleren Inzisivi findet.

Innerhalb des Canalis infraorbitalis verlassen den Nervus infraorbitalis, einen Endast des Nervus maxillaris, die Nervenfasern zur sensiblen Innervation der Oberkieferzähne. Die sogenannten Rami alveolares superiores posteriores, medius und anteriores bilden den Plexus dentalis superior und innervieren neben den Zähnen die entsprechende bukkale Gingiva. Ausgehend vom dentalen Plexus können drei Arten von terminalen Nervenfasern ausgemacht werden: Die dentalen Fasern ziehen durch das Foramen apicale des jeweiligen Zahns und innervieren die Pulpa. Die interdentalen Fasern innervieren durch den Alveolarknochen das parodontale Ligament des Zahns, ebenso wie die interradikulären Fasern, die an der Furkation der Wurzeln enden (Paulsen and Waschke, 2010, Moll and Moll, 2006, Radlanski and Wesker, 2015, Malamed, 2012, Daubländer, 2010).

Auf Grund der multiplen innervierenden Nerven sind zur Betäubung des gesamten Oberkiefers in der Regel eine Vielzahl an Injektionen erforderlich.

Bei tatsächlicher Notwendigkeit einer Anästhesie der gesamten Hemimaxilla im Rahmen umfangreicher Eingriffe bietet sich somit als letzte Eskalationsstufe die Leitungsanästhesie des Nervus maxillaris an. Dabei kann entweder eine zentrale Blockade am Ganglion gasseri oder eine periphere Blockade in der Nähe des Foramen rotundum bzw. in der Fossa pterygopalatina erfolgen. Es existieren diverse sowohl

extra- als auch intraorale Ansätze, die im Detail für diese Arbeit nicht von Relevanz sind (Daubländer, 2010, Roda and Blanton, 1994, Malamed, 2012).

In den meisten Fällen ist jedoch eine suprapariostale sogenannte „lokale Infiltrationsanästhesie“ ausreichend für Routineeingriffe an einer limitierten Anzahl von Zähnen. Wie bereits erläutert, erfolgt die Injektion in Höhe der Apices, das umgebende Weichgewebe ist ebenfalls anästhesiert. Es handelt sich um eine technisch einfache Methode mit hoher Erfolgsquote im Oberkiefer (Malamed, 2012). Auf Grund der meist dünnen durchlässigen Kompaktastruktur im Oberkiefer ist eine pulpale Anästhesie über eine Injektion von vestibulär so in der Regel effektiv zu erreichen. Im Bereich des zweiten Prämolars und des ersten Molars erschwert jedoch gelegentlich die knöcherne Prominenz des Arcus zygomaticoalveolaris die korrekte Depotplatzierung. Außerdem hindert zuweilen die Spina nasalis anterior und/oder der knöcherne Nasenboden den Zugang zu den Apices der zentralen Inzisivi (Roda and Blanton, 1994).

Alternativ können weiter peripher gelegene Nervenäste, die vom Nervus maxillaris abzweigen, im Sinne einer Leitungsanästhesie anästhesiert werden. Es wird ein größeres Areal, nämlich das gesamte Innervationsgebiet des entsprechenden Nervs, anästhesiert als bei der Infiltrationsanästhesie. Um die vollständige Oberkieferhälfte, z.B. im Rahmen einer chirurgischen Parodontaltherapie, zu betäuben sind dennoch bis zu fünf Leitungsanästhesien nötig: So dienen die Leitungsanästhesien der Nervi alveolares superiores posteriores, medius und anteriores der Betäubung der Zähne und der bukkalen Weichgewebe, während die Leitungsanästhesien des Nervus palatinus major und des Nervus nasopalatinus eine suffiziente Analgesie der palatinalen Gingiva gewährleisten (Holtzclaw and Toscano, 2008).

Zur Anästhesie der Nervi alveolares superiores posteriores wird eine Depotplatzierung in der Nähe der Foramina alveolaria superiora posteriora angestrebt. Auf Grund deren Lage etwa 15 bis 20 mm kranial des Tuber maxillae ist diese Methode auch unter dem Namen „Tuberanästhesie“ bekannt. Es wird eine Analgesie der Oberkiefermolaren erreicht, jedoch ist diese Vorgehensweise auf Grund fehlender knöcherner Bezugspunkte relativ techniksensibel. Hervorzuheben ist außerdem die Tatsache, dass die mesiobukkale Wurzel des Sechsjahrmolaren nur bei 72% der Patienten suffizient betäubt wird (Daubländer, 2010). Dies ist auf eine Innervation jener Wurzel durch den Nervus alveolaris superioris medius bei 28% der Patienten zurückzuführen, der bei den restlichen 72% der Individuen nicht angelegt ist (Loetscher et al., 1988).

Somit ist die Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris superior medius nur bei denjenigen Patienten indiziert, bei denen die beiden Prämolaren nicht durch eine Anästhesie der Nervi alveolares superiores posteriores und anteriores anästhesiert werden konnten. Im Vergleich mit der Infiltrationsanästhesie wird das Depot höher im Nervenverlauf platziert und erreicht somit nicht nur terminale Nervenfasern (Malamed, 2012). Die Leitungsanästhesie der Nervi alveolares superiores anteriores („anterior superior alveolar nerve block“ = ASANB) entspricht technisch gesehen einer Leitungsanästhesie des Nervus infraorbitalis. Ziel ist hierbei die Depotplatzierung in der Nähe des Foramen infraorbitale. Auf Grund der Abzweigung der Nervi alveolares superiores anteriores erst kurz vor dem Austritt des Nervus infraorbitalis aus seinem Kanal, wirkt das Lokalanästhetikum auf beide nervale Strukturen. Es kann eine Betäubung der Frontzähne bis zum Eckzahn und oftmals einschließlich der Prämolaren erreicht werden. Ferner wird auch das Ausbreitungsgebiet des Nervus infraorbitalis (Unterlid, Nasenflügel, Oberlippe) mitbetäubt. Durch Tasten kann das Foramen infraorbitale etwa 5 bis 10 mm unter dem Infraorbitalrand aufgesucht und von intra- oder extraoral mit der Kanüle angenähert werden (Daubländer, 2010, Malamed, 2012).

Zur Anästhesie des harten Gaumens und der palatinalen Weichgewebe in einem eingeschränkten Gebiet bieten sich ebenfalls lokale Infiltrationsmaßnahmen an. Die Injektion erfolgt hierbei in einem Abstand von 5 bis 10 mm zum Gingivalsaum (Malamed, 2012). Ist die Analgesie größerer palatinaler Areale gefragt, sind Leitungsanästhesien an den palatinalen Foramina indiziert. Die Leitungsanästhesie des Nervus palatinus major leicht anterior des Foramen palatinum majus anästhesiert hierbei die Weichgewebe distal des Caninus. Die Leitungsanästhesie des Nervus nasopalatinus („nasopalatine nerve block“ = NPNB) am Foramen inzisivum erzielt hingegen eine beidseitige Betäubung des vorderen Gaumenbereichs bis zu den Canini (Daubländer, 2010).

Das Foramen palatinum majus findet sich bei etwa 40 % der Patienten im Bereich der posterioren Hälfte des zweiten Molaren, bei etwa 51% im Bereich der anterioren Hälfte des dritten Molaren und bei weiteren 9% im Bereich der posterioren Hälfte des Weisheitszahns. Im Durchschnitt kann es etwa 7 mm anterior des Übergangs vom harten zum weichen Gaumen vermutet werden und lässt sich vor der Injektion palpieren. (Malamed and Trieger, 1983).

Die Leitungsanästhesie des Nervus nasopalatinus am Foramen inzisivum gestaltet sich bisweilen als traumatisch und schmerzhaft auf Grund der straffen stark adhärenten Schleimhaut in diesem Bereich. Das Forman lässt sich auf Grund der mesial

liegenden Schleimhautwölbung, der Papilla inzisiva, leicht auffinden. In Folge der Mündung beider Nervi nasopalatini in ein gemeinsames Foramen ergibt sich eine bilaterale Anästhesie des anterioren Palatum durum (Malamed, 2012).

Langford et al. konnten interindividuell variable Innervationsgebiete durch den Nervus nasopalatinus in anterior-posteriorer Richtung zeigen. Außerdem sind Überlappungen mit dem Nervus palatinus major möglich, so dass sich keine genaue und allgemein gültige Grenzlinie ziehen lässt (Langford, 1989).

Eine Anlagerung von Nervenfasern der Nervi alveolares superiores anteriores an den Nervus nasopalatinus ist möglich. In diesen Fällen ist eine Leitungsanästhesie am Foramen nasopalatinum zur suffizienten Schmerzausschaltung der zentralen Inzisivi indiziert (Roda and Blanton, 1994).

Ende des zwanzigsten Jahrhunderts entwickelten Friedman und Hochman außerdem eine neue Technik zur Betäubung der Frontzähne und Prämolaren und gelegentlich der mesiobukkalen Wurzel des ersten Molars. Hierbei handelt es sich um eine kombinierte Leitungsanästhesie der Nervi alveolares superiores anteriores und medius durch eine Injektion von palatinal. Somit wird eine Betäubung des Gesichts, wie beim Ansatz von labial bzw. bukkal, verhindert (Friedman and Hochman, 1998).

Durch die Depotplatzierung zwischen den beiden Prämolaren etwa mittig zwischen der Sutura palatina und dem Gingivalsaum kann das Lokalanästhetikum durch die hier spröde Struktur des Gaumens und durch Nährkanäle diffundieren und erreicht so den dentalen Nervenplexus (Malamed, 2012).

2.1.3.2 Techniken im Unterkiefer im Kontext der Anatomie

Die Innervation der Mandibel einschließlich der Weichgewebe und Zähne wird durch den Nervus mandibularis (N. V₃), den dritten Ast des Nervus trigeminus, realisiert. Neben sensiblen Nervenfasern enthält er auch motorische Neurone, die z.B. die Kau-muskeln innervieren. Einer seiner vier Endäste, der Nervus alveolaris inferior, enthält die sensiblen Nervenfasern zur Innervation der entsprechenden Unterkieferhälfte. Er zieht medial des Musculus pterygoideus lateralis zur medialen Seite des Ramus mandibulae und tritt durch das Foramen mandibulae in den Mandibularkanal ein. Vor seinem Eintritt zweigt der überwiegend motorische Nervus mylohyoideus ab. Innerhalb des Kanals verlassen ihn auf dem Weg nach anterior kaudal der Zahnwurzeln zahlreiche Rami alveolares inferiores, die den Plexus dentalis inferior bilden. Ausgehend von diesem Nervenplexus erfolgt die Innervation der Zahnpulpen über entsprechende Rami dentales und der Gingiva und des Parodonts über Rami

gingivales. Als Nervus inzisivus zieht er innerhalb des Corpus mandibulae bis zu den Frontzähnen. Am Foramen mentale verlässt er als Nervus mentalis den Corpus mandibulae und gewährleistet die sensible Innervation von Kinn und Unterlippe.

Der Nervus lingualis ist ein weiterer Endast des Nervus mandibularis. Er verläuft zunächst medioanterior des Nervus alveolaris inferior am Ramus mandibulae herab und zieht bis zur Zungenwurzel unterhalb des Unterkiefer-Weisheitszahns. Im Sulcus lingualis zieht er weiter nach anterior. Der Nervus lingualis gewährleistet neben der Innervation von Mundboden und Zunge auch teilweise die Versorgung der lingualen Gingiva.

Zahnmedizinisch ebenfalls von Relevanz ist der Nervus buccalis, der dem Nervus masticatorius (einem weiteren Endast des Nervus mandibularis) entspringt. Dieser Nerv innerviert die Wangenschleimhaut sowie Teile der bukkalen Gingiva im Molarenbereich. Auf Höhe der Okklusionsebene im Molarenbereich kreuzt er die anteriore Kante des Ramus mandibulae (Paulsen and Waschke, 2010, Moll and Moll, 2006, Radlanski and Wesker, 2015, Malamed, 2012, Daubländer, 2010).

Auf Grund der dichteren und dickeren Knochenschicht über den Zahnwurzeln ab dem Zeitpunkt des Zahnwechsels gestaltet sich die Infiltrationsanästhesie zur Betäubung der Unterkieferzähne, insbesondere im Molarenbereich, schwierig (Malamed, 2012). In der Frontzahn- und Prämolarenregion konnte Meechan jedoch praktikable Anästhesieerfolge erzielen und eine Dosisabhängigkeit der Wirkung zeigen (2011).

Zur Anästhesie der gesamten Hemimandibel einschließlich der Zähne, der Unterlippe sowie der Gingiva mesial des Foramen mentale wird somit am häufigsten die Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior („inferior alveolar nerve block“ = IANB) gewählt (Daubländer, 2010).

Überwiegend kommt die bereits 1885 durch den Chirurgen William Stewart Halsted eingeführte und nach ihm benannte konventionelle „Halsted-Methode“ zum Einsatz. Hierbei wird über eine intraorale Injektion eine Platzierung des lokalanästhetischen Depots im Spatium pterygomandibulare in direkter Nachbarschaft zum Nervus alveolaris inferior kurz vor seinem Eintritt in den Unterkieferkörper durch das Foramen mandibulae angestrebt (Lopez-Valverde et al., 2011, Roda and Blanton, 1994). Die indirekte Methode nach Fischer aus dem Jahre 1911 mit mehrfachen Verlagerungen der Kanüle findet nur noch selten Anwendung. Bei der dominierenden direkten Technik dienen die Okklusionsebene, die Vorderkante des Ramus mandibulae sowie die Plica pterygomandibularis als Orientierungshilfe bei der Injektion. Die Kanüle wird in der

Regel 20 bis 25 mm bis zum Knochenkontakt superior des nicht sicht- oder palpierbaren Foramen mandibulae durch das Gewebe bewegt. Es erfolgt eine simultane Anästhesie des Nervus lingualis auf Grund seiner räumlichen Nähe.

Eine präzise Platzierung des Lokalanästhetikums in etwa 5 bis 10 mm Abstand zum Nervus alveolaris inferior ist im Hinblick auf die Dichte des Knochens essenziell. Dies ist jedoch in Folge variabler anatomischer Verhältnisse und der fehlenden direkten Orientierung problematisch und bedarf der Annäherung mit durchschnittlichen Erfahrungen (Daubländer, 2010, Malamed, 2012). Die korrekte Applikation des IANB setzt also ein Verständnis der anatomischen Verhältnisse des Spatium pterygomanidbulare voraus, wobei Khoury et al. (2010) in einer Studie an 56 menschlichen Kadavern Variationen der Lagebeziehungen beobachteten. In der Regel befindet sich der Nervus alveolaris inferior gemäß ihrer Studie anterior der begleitenden Blutgefäße und die zwei Venen fanden sich dem Ramus mandibulae am nächsten. Die folgenden schematischen Darstellungen (siehe Abbildungen 1 und 2) verdeutlichen die am häufigsten beobachtete räumliche Beziehung der Strukturen an einem transversalen Schnitt auf der superiorinferioren Ebene der IANB-Applikation beim direkten Ansatz, also leicht superior der Spitze des Lingula mandibulae. Der Weg des korrekten Kanülenvorschubs („Path of needle insertion“) beim IANB ist ebenfalls eingezeichnet:

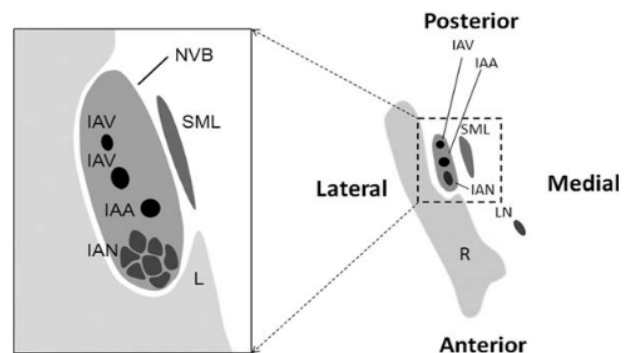
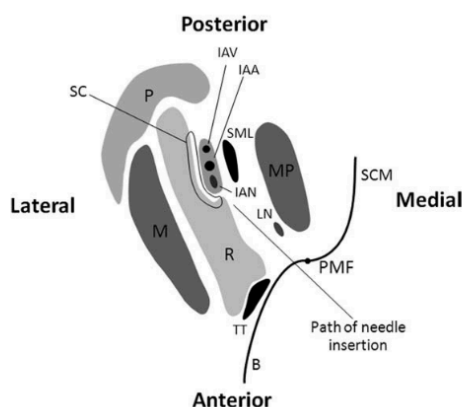


Abbildung 1: Schema eines transversalen Schnitts des rechten Ramus mandibulae leicht superior der Lingula

Abbildung 2: Schema des rechten inferioren alveolaren Nerven-Gefäßbündels auf Höhe der Lingula

Abbildungen übernommen von Khoury et al. (2010)

M: M. masseter, R: Ramus mandibulae; IAN: Nervus alveolaris inferior; IAV: Vena alveolaris inferior, IAA: Arteria alveolaris inferior; SML: Ligamentum sphenomandibulare, MP: Musculus pterygoideus medialis, LN: Nervus lingualis, B: Musculus buccinator, PMF: Plica pterygomandibularis, SCM: Musculus constrictor pharyngis superior, P: Glandula parotis, TT: Sehne des Musculus temporalis, SC: Sulcus colli, L: Lingula mandibulae, NVB: inferiores alveolares Nerven-Gefäßbündel

Viele Studien beschäftigen sich mit der Positionsmessung des Foramen mandibulae anhand von Röntgenbildern oder menschlichen Unterkieferknochen um Durchschnittswerte zur verlässlichen Lokalisation des Foramen mandibulae im Rahmen der Leitungsanästhesie zu sammeln. Sie kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der genauen Lage in anterioposteriorer Richtung sowie im Verhältnis zur Okklusionsebene. Allen gemein ist eine große interindividuelle Variabilität der Messergebnisse (Nicholson, 1985, Russa and Fabian, 2014, Sandhya et al., 2015). Holliday und Jackson (2011) konnten in einer Fallstudie anhand eines Röntgenbilds gar eine außergewöhnlich kraniale Position des Foramen mandibulae in der Nähe des Condylus mandibulae detektieren. Zusätzlich konnten ethnische Einflüsse auf die Position des Foramen mandibulae nachgewiesen werden, ebenso wie Einflüsse des Zahnstatus. Während bei bezahnten Kiefern bilateral symmetrische Positionen des Foramen beobachtet werden können, zeigen sich am unbezahnten Kiefer signifikante Positionsunterschiede auf Grund variabler Resorptionen. Ebenso sind signifikante anatomische Unterschiede zwischen bezahnten und unbezahnten Mandibeln nachgewiesen, wodurch die Orientierung bei der Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior erschwert ist (Matveeva et al., 2018, Prado et al., 2010, Merrot et al., 2005). Auch bei Kindern können klinisch relevante Abweichungen zum bezahnten erwachsenen Patienten ausgemacht werden: Studien konnten eine Abhängigkeit der Lage des Foramen mandibulae vom Alter des Patienten (d.h. vom aktuellen Wachstumszustand) und vom vertikalen Wachstumstyp nachweisen. So zeigt sich bei Kleinkindern eine Lage des Foramen unterhalb der Okklusionsebene, das im Zuge des Schädelwachstums weiter nach kranial verlagert wird und mit etwa neun Jahren etwa das Okklusionsniveau erreicht. Im weiteren Verlauf zeigt sich eine Position des Foramen mandibulae oberhalb des Okklusionsniveaus (Epars et al., 2015, Epars et al., 2013, Hwang et al., 1990).

Neben der Problematik der Positionsvariabilität des Foramen mandibulae impliziert eine Vielzahl an Studien auch das Vorhandensein akzessorischer Foramina und variabler Verläufe des Nervus alveolaris inferior in verschiedenen Kanälen durch den Mandibularkörper, die eine Leitungsanästhesie durch den traditionellen Halsted-Block erschweren (Roda and Blanton, 1994).

Nortje et al. (1977) formulieren drei verschiedene Typen von Anomalien. So können bei Typ eins zwei Nervkanäle gefunden werden, die einem gemeinsamen Foramen entspringen. Bei Typ zwei kann ein zweiter superiorer Kanal gefunden werden, der

zum zweiten oder dritten Molar zieht. Typ drei entspricht dem Auffinden bifider Nervkanäle mit getrennten Foramina, die sich im Verlauf vereinigen.

Ein solcher zusätzlicher Kanal entstammt womöglich sogenannter retromolarer oder anderer akzessorischer Foramina. Sie enthalten potenziell Nervenfasern zur Innervation der Unterkieferzähne, die vom Nervus alveolaris inferior vor seinem Eintritt in die Mandibel abzweigen. Bifide Nervkanäle können in unterschiedlichen röntgenologischen und anatomischen Studien mit einer Prävalenz von 0,08 % bis 72 % gefunden werden (Filo et al., 2015, Pyle et al., 1999, Schejtman et al., 1967, Carter and Keen, 1971, Choi and Han, 2014, Grover and Lorton, 1983).

Um anatomischen Besonderheiten bezüglich der Lage des Foramen mandibulae, akzessorischer Foramina und Anomalien im intramandibulären Nervverlauf entgegen zu wirken, sind zwei weitere Anästhesietechniken mit einer weiter kranialen Depotplatzierung bekannt.

1960 erfolgte zunächst durch Sunder Jay Vazirani und schließlich 1977 durch Joseph Akinosi die Modifikation einer Anästhesietechnik von Laguardia aus dem Jahre 1940, die heute als „Vazirani-Akinosi-Methode“ bekannt ist (Akinosi, 1977). Es handelt sich um eine Technik zur Durchführung einer Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior bei geschlossenem Kiefer. Das lokalanästhetische Depot wird weiter superior im Spatium pterygomandibulare platziert als beim Halsted-Block und ohne Knochenkontakt. Synchron erfolgt eine Anästhesie des Nervus lingualis, des Nervus buccalis und des Nervus mylohyoideus (Daubländer, 2010, Malamed, 2012).

1973 wurde durch George Albert Edwards Gow-Gates die von ihm entwickelte und nach ihm benannte „Gow-Gates-Technik“ eingeführt. Hierbei erfolgt die Depotplatzierung weiter superior und lateral als bei der herkömmlichen Technik auf Höhe des Kondylenhalses unter zu Hilfenahme extraoraler Referenzpunkte (Gow-Gates, 1973). Auf Grund der so erreichten simultanen Anästhesie des Nervus alveolaris inferior, des Nervus lingualis, des Nervus mylohyoideus, des Nervus auriculotemporalis und oftmals auch des Nervus buccalis durch die Depotplatzierung in der Nähe des Nervenstamms handelt es sich um eine Leitungsanästhesie des gesamten Nervus mandibularis (Daubländer, 2010, Malamed, 2012).

Durch die Anästhesie aller relevanter Äste des Nervus mandibularis wird auch einer potenziellen akzessorischen Innervation der Unterkieferzähne durch Nervenfasern, die nicht dem Nervus alveolaris inferior zugehören, Rechnung getragen. So ist eine Innervation durch den Nervus mylohyoideus, den Nervus lingualis und den

Nervus buccalis denkbar. Sie werden alle simultan beim Gow-Gates-Block anästhesiert (Roda and Blanton, 1994).

Insbesondere eine Innervation der Inzisivi und/ oder Molaren durch Nervenfasern des Nervus mylohyoideus wird diskutiert. In anatomischen Studien konnten Hinweise gefunden werden, dass Nervenfasern von lingual über akzessorische Foramina in den Mandibularkörper eindringen (Bennett and Townsend, 2001, Frommer et al., 1972, Madeira et al., 1978).

Bei zahnärztlichen Behandlungen inklusive Manipulationen am Weichgewebe ist eine Leitungsanästhesie des Nervus lingualis und des Nervus buccalis indiziert. Wie bereits ausgeführt, ist der Nervus lingualis auf Grund der räumlichen Nähe zum Nervus alveolaris inferior auch schon bei der traditionellen Halsted-Technik betäubt. Der Nervus buccalis muss jedoch zusätzlich anästhesiert werden. Hierfür erfolgt die Injektion direkt auf dem aufsteigenden Unterkieferast, etwa ein Zentimeter kranial des Okklusionsniveaus, den der Nervus buccalis in dieser Region von medial kommend kreuzt (Daubländer, 2010, Malamed, 2012).

Zur Anästhesie der labialen Schleimhaut ab dem Prämolarenggebiet nach anterior bietet sich die Leitungsanästhesie des Nervus mentalis an. Dieser Endast des Nervus alveolaris inferior verlässt das Corpus mandibulae durch das palpierbare Foramen mentale kaudal der Wurzelspitzen der beiden Prämolaren. Die Depotplatzierung erfolgt in unmittelbarer Nähe des Nervenaustrittspunktes. Gleichzeitig erfolgt durch eine Diffusion des Wirkstoffs durch das Foramen mentale eine Leitungsanästhesie des Nervus insisivus, der auf seinem Weg im Mandibularkanal nach anterior die Frontzähne sensibel innerviert. Sowohl der Nervus mentalis als auch der Nervus insisivus sind als Endäste des Nervus alveolaris inferior konsekutiv bei der Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior mitbetäubt (Daubländer, 2010, Malamed, 2012).

2.2 Anästhesieversagen

2.2.1 Definition des „Versagens“

In den Lehrbüchern der ärztlichen Lokalanästhesie finden sich keine deutlichen und allgemein gültigen Definitionen für das Problem des „Anästhesieversagens“.

Im Duden wird „Versagen“ definiert als „das Geforderte, Erwartete nicht tun, nicht leisten können, nicht erreichen; an etwas scheitern“ oder als „plötzlich aufhören zu funktionieren, nicht mehr seine Funktion erfüllen“ (2018).

Malamed (2012) definiert das Erreichen einer klinisch suffizienten Schmerzausschaltung ohne erhöhtes Risiko für Komplikationen als das Ziel der Lokalanästhesie. Von einem Anästhesieversagen kann somit, angelehnt an die Wortdefinition, gesprochen werden, wenn diese Anforderung an die zahnärztliche Anästhesie nicht erfüllt wird.

Studien, die sich mit dem Thema des Anästhesieversagens in der Zahnmedizin beschäftigen, definieren unterschiedliche Kriterien, um den Erfolg bzw. den Misserfolg der lokalanästhetischen Injektion zu charakterisieren. Oftmals findet sich auch keine Definition des Begriffs, sondern ein Verständnis der Problematik wird vorausgesetzt. Gemäß Reinhart et al. (1991) handelt es sich dann um ein Anästhesieversagen, „wenn nach Applikation eines Lokalanästhetikums bei Berührung des entsprechenden Areals, bzw. bei dem geplanten Eingriff ein deutlicher, nicht psychogen überlagerter Schmerz angegeben wird“. Ferner prägen sie den Begriff des „Pseudoanästhesieversagens“ in jenen Fällen, in denen mangelnde Technik oder anatomische Anomalien als ursächlich für die missglückte Anästhesie zu evaluieren sind.

Laut Daubländer (2015) kann man zudem zwei Szenarien unter dem Oberbegriff des Anästhesieversagens zusammenfassen: So zählt sie sowohl den Fall der vollständig als auch jenen der unvollständig mangelnden örtlichen Taubheit zur klinischen Problematik.

Laut Fleury et al. (1990) wird in den meisten Studien zur Evaluation von Anästhesieerfolgsraten die Persistenz der Pulpensensibilität während restaurativer Eingriffe zur Kennzeichnung von Versagensfällen verwendet.

Auch Kaufman et al. (1984) kennzeichnen den Anästhesieerfolg anhand der pulpalen Anästhesie. Diese ist laut ihnen gewährleistet, wenn eine zahnärztliche Präparation des jeweiligen Zahns auf Grund einer hinreichenden Taubheit schmerzfrei durchführbar ist. Schön (1989) definiert das Versagen der Leitungsanästhesie des Nervus

alveolaris inferior gleichermaßen über persistierende Schmerzempfindungen bei Extraktionen oder Trepanationen. Er setzt jedoch eine Bestätigung der korrekten Anästhesietechnik durch eine Betäubung der ipsilateralen Zunge und Lippe voraus, um von einem echten Versagen zu sprechen. Diese Definition wird ebenso von Rood (1977) gestützt.

Eine weitere Definition des Anästhesieversagens anhand der pulpalen Betäubung macht sich die Ergebnisse der elektronischen Pulpatestung zu Nutze und findet vor allem in Studien Anwendung. Der Fall des Anästhesieversagens wird dann präzisiert, wenn innerhalb einer Periode von 60 Minuten nach der Injektion trotz vorhandener Lippentaubheit zu keinem Zeitpunkt zweimalig hintereinander das Maximum von 80 bei der Testung des entsprechenden Zahns erreicht wird. Hierbei belegt die vorhandene Betäubung des Weichgewebes die akkurate Applikation des Lokalanästhetikums bei dennoch vorhandener Pulpasensitivität. (Reader et al., 2011).

Beim Vorliegen einer Betäubung des Weichgewebes, z.B. der Lippe beim Nervus alveolaris inferior, spricht man dennoch generell von einer „klinisch erfolgreichen“ Injektion (Chaney et al., 1991). Reader et al. (2011) kontrastieren hiervon die Situation der „verfehlten“ (englisch: missed) Lokalanästhesie. Gleichzeitig zur Persistenz von pulpalen Empfindungen zeugt auch das Weichgewebe von einer fehlenden Betäubung. Es kann von einer inadäquaten Injektion ausgegangen werden.

2.2.2 Möglichkeiten zur Evaluation des Anästhesieerfolgs

Vor Beginn der eigentlichen zahnärztlichen Intervention ist es von Relevanz, die erfolgreiche Schmerzausschaltung im angestrebten Gebiet einzuschätzen. Ohne einen solchen Test zeigt sich eine Persistenz der Sensibilität unter Umständen erst im Laufe der Behandlung (z.B. beim Bohren im Dentin) und verursacht vermeidbaren Stress und Anspannung sowohl beim Zahnarzt als auch beim Patienten (Reader et al., 2011). Auch zur Evaluation von Anästhesieerfolgs- bzw. -misserfolgsraten im Rahmen klinischer Studien ist die Anwendung spezifischer Tests zur Messung der Analgesie von größter Wichtigkeit. Dennoch existiert kein „Goldstandard“, mit dem der Effekt der Anästhesie zu beziffern ist (Hsiao-Wu et al., 2007).

Neben der Schmerzlosigkeit während der Behandlung formuliert Malamed (2012) das subjektive Gefühl der Taubheit im Ausbreitungsgebiet des zu anästhesierenden Nerven als weiteres Zeichen für eine erfolgreiche Anästhesie. So deutet zum Beispiel die Taubheit der ipsilateralen Unterlippe auf eine erfolgreiche Leitungsanästhesie des

Nervus alveolaris inferior hin. Wie bereits in Kapitel 2.2.1 beschrieben, kann somit bei Abwesenheit der Lippentaubheit von einer Verfehlung der Injektion ausgegangen werden. Im Umkehrschluss kann jedoch trotz einer vorhandenen Analgesie der Lippe nicht zwangsläufig von einer suffizienten Anästhesie der Zahnpulpa ausgegangen werden (Reader et al., 2011). Trotz einer Lippentaubheit von 100 Prozent zeigen sich in Studien verschieden bezifferte Versagensraten in Bezug auf die pulpale Anästhesie. Auch die Sondierung der Mukosa mit spitzen Instrumenten zur Überprüfung des Wahrnehmungsverlusts zeigt trotz einer Analgesie in 83 bis 100 Prozent der Fälle dennoch Restsensibilitäten der Pulpa. Somit kann die Testung des Anästhesieerfolgs mittels der Evaluation der Weichgewebsbetäubung nicht als verlässliches Kriterium zur Beurteilung der pulpalen Anästhesie dienen (Hinkley et al., 1991, Chaney et al., 1991, Ridenour et al., 2001, Certosimo and Archer, 1996). Eingriffe am Weichgewebe, die keine Betäubung der Pulpa erfordern, sind unter diesen Umständen unter einer suffizienten Analgesie durchführbar.

Zur Messung der Pulpensensibilität dienen thermische Testungen (Hitze- oder Kältestimulus), elektrische Pulpatester und direkte Dentinstimulationen mittels Testkavitäten. Diese Methoden dienen im klassischen Sinne der Evaluation der Pulpensensibilität im Rahmen endodontischer Diagnostik. Sie können jedoch auch zur Beurteilung des Anästhesieerfolgs zu Rate gezogen werden, da sie die Antwort der pulpalen Nervenfasern auf verschiedene Stimuli erfassen. Vor der Injektion sollte in jedem Fall eine Referenzmessung mit dem entsprechenden Testverfahren erfolgen, um die „normale“ Antwort zu verifizieren. (Jafarzadeh and Abbott, 2010a, Reader et al., 2011). Thermische Testungen gelten auf Grund ihrer Abhängigkeit von der Patientenantwort und der fehlenden Möglichkeit einer Skalierung als subjektives Messverfahren (Jafarzadeh and Abbott, 2010a). Zum Einsatz für die Kältetestung kommen unter anderem Trockeneis (CO₂; -78 °C), Dichlordifluoromethan-Spray (-50 °C) und gefrorenes Wasser (0 °C). Hierbei gelten die beiden ersten Methoden als verlässlicher und zeigen ähnliche Reaktionen der Pulpa. Dichlordifluoromethan-Spray kann zusätzlich eine raschere Antwort evozieren. Mit Hilfe der Kältetestung wird die Sensibilität der A δ -Schmerzfasern überprüft.

Auch für die Hitzetestung stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Bei höheren Temperaturen erweichendes Guttapercha (etwa ab 65 °C) bietet eine praktische Anwendung in der Praxis. Im Rahmen der Hitzetestung wird die Antwort der langsamer leitenden C-Schmerzfasern beurteilt (Jones et al., 2002, Abd-Elmeguid and Yu, 2009, Fleury and Regan, 2006).

Als objektives Messverfahren einer erfolgreichen Injektion im Hinblick auf die vollständige Betäubung der Pulpa nennt Malamed (2012) die elektronische Pulpatestung. Auch diese techniksensible Methode dient im klassischen Sinne der Evaluation der Pulpensensibilität im Rahmen der endodontischen Diagnostik (Jafarzadeh and Abbott, 2010b). Mit Hilfe von elektrischem Strom werden hierbei die benachbarten myelinisierten A δ -Fasern stimuliert. Auf Grund ihrer höheren Erregungsschwelle verbleiben die C-Fasern in der Regel in einem unstimulierten Zustand (Abd-Elmeguid and Yu, 2009). Der applizierte Strom ist für den getesteten Zahn unbedenklich und kann nachweislich keine histologischen Schäden verursachen.

Die erhaltenen Testresultate können als reproduzierbar angesehen werden. Sowohl bei wiederholter Messung an einem Tag als auch bei korrespondierender Messung an verschiedenen Tagen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede (Dal Santo et al., 1992).

Studien zeigen außerdem, dass die elektronische Pulpatestung auch erfolgreich eingesetzt werden kann, um die Wirkung zahnärztlicher Lokalanästhesien nachzuweisen. So bewertet ein Review von Lin und Chandler (2008) das Verfahren als nützliche und akkurate Möglichkeit zur Anästhesiebewertung in klinischen Studien. Die erste Anwendung für diesen Zweck erfolgte hierbei 1947 durch Bjorn (1947). Kanaa et al. bewerten die elektronische Pulpatestung gar als aktuellen Standard zur Evaluation der pulpalen Anästhesie (2009). Das zweimalige aufeinanderfolgende Erreichen des Maximalwerts von 80 mit mindestens zweiminütigem Abstand zwischen den Testungen gewährleistet einen verlässlichen Wahrnehmungsverlust der gesunden oder asymptomatischen Pulpa und eine schmerzfreie dentale Behandlung bei 100 Prozent der Patienten. Lediglich bei Patienten mit der Diagnose einer irreversiblen Pulpitis konnten Dreven et al. (1987) bei 27 Prozent keine klinische Analgesie trotz des Maximums in der elektronischen Pulpatestung observieren. Certosimo und Archer (1996) konnten außerdem zeigen, dass Werte von unter 80 bei der elektronischen Pulpatestung keine sichere Analgesie gewährleisten.

Die elektronische Pulpatestung bietet somit ein standardisiertes Verfahren zur Beurteilung von Anästhesieerfolg und -versagen bei Zähnen mit gesunder oder asymptomatischer Pulpa (Certosimo and Archer, 1996, Malamed, 2012, Dreven et al., 1987).

2.2.3 Erfolgsraten der zahnärztlichen Lokalanästhesie

Viele Weiterentwicklungen zur Effektivitätssteigerung der zahnärztlichen Lokalanästhesie haben große Erfolge erzielt. Trotz dieser Progression sind Versagensvorfälle der Anästhesie noch immer nicht sicher zu verhindern und treten unter jedem bewährten lokalanästhetischen Agens und jeder gebräuchlichen lokalanästhetischen Technik mehr oder weniger häufig auf (Fleck and Goodchild, 2005).

Bei der am häufigsten angewandten Technik, der Infiltrationsanästhesie, lässt sich laut Daubländer (2010) mit einer Erfolgsrate von 95 Prozent eine verlässliche Analgesie erzielen. Auch Malamed (2012) bestätigt die hohe Erfolgswahrscheinlichkeit im Oberkiefer von über 95 Prozent. Die Erfolgsraten unterscheiden sich in verschiedenen Studien, teilweise in Abhängigkeit von der applizierten Lösung oder der Teststelle, und variieren zwischen 50 und 100 Prozent: In einer Zusammenfassung diverser Studien deklarieren Reader et al. Erfolgswahrscheinlichkeiten von 62 bis 100 Prozent bei der Injektion von maximal 1,8 ml verschiedener Lokalanästhetika im Rahmen einer Infiltrationsanästhesie im Oberkiefer (2011).

In einer Cross-Over-Studie zum Vergleich der Erfolgsraten von Infiltrationsanästhesien am lateralen Inzisivus des Oberkiefers mit vierprozentigem Articain und zweiprozentigem Lidocain mit Hilfe eines elektronischen Pulpatesters konnten Vahatalo et al. (1993) keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Latenzzeit oder der Wirkdauer der beiden Substanzen zeigen. Jedoch kamen unterschiedlich hohe Adrenalinkonzentrationen (1:200.000 bei Articain; 1:80.000 bei Lidocain) zum Einsatz. In dieser Studie an 40 Probanden, die eine vestibuläre Infiltrationsanästhesie von 0,6 ml des jeweiligen Lokalanästhetikums erhielten, konnte eine Erfolgsrate von 100 Prozent erreicht werden.

Auch Evans et al. (2008) führten eine ähnlich konzipierte Cross-Over-Studie zum Vergleich der Wirkweise von Articain und Lidocain bei der Infiltrationsanästhesie im Oberkiefer durch. Zum Einsatz kamen vierprozentiges Articain sowie zweiprozentiges Lidocain, jeweils mit einem Adrenalinzusatz von 1:100.000. Für den lateralen Inzisivus konnte durch Articain mit 88 Prozent eine signifikant höhere Erfolgsrate erzielt werden als durch Lidocain (62 Prozent). Für die Anästhesie des ersten Molaren ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Es zeigt sich für Articain eine Erfolgsquote von 78 und für Lidocain von 73 Prozent.

Hintze und Paessler (2006) untersuchten in einer randomisierten Studie die Effektivität der Infiltrationsanästhesie zur Extraktion von Ober- und Unterkieferzähnen unter Zuhil-

fenahme einer visuellen Analogskala. Hierbei verglichen sie die Effektivität von zwei-prozentigem Articain mit der von vierprozentigem Articain. Es wurden jeweils 1,8 ml vestibulär und 0,2 ml palatinal bzw. lingual mit einem Adrenalinzusatz von 1:200.000 appliziert. Sie fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Dosierungen, konnten jedoch mit einer Versagensrate von 11 Prozent im Oberkiefer und von 23,5 Prozent im Unterkiefer generell geringere Erfolgsquoten beobachten als in den Lehrbüchern beschrieben. Im Unterkiefer-Molarenbereich war gar bei fast jedem zweiten Patienten eine Nachinjektion in Form einer Leitungsanästhesie am Nervus alveolaris inferior von Nöten.

Auch Martin et al. (2011) konnten durch die Verwendung von 1,8 ml vierprozentigem Articain mit einem Adrenalinzusatz von 1:100.000 im Rahmen einer bukkalen Infiltration im Unterkiefer nur bei 50 Prozent der Patienten eine vollständige pulpale Anästhesie des ersten Molaren erreichen. Die Dosissteigerung auf 3,6 ml ergab eine signifikant höhere Erfolgsrate, allerdings auch nur von 70 Prozent.

Wie also bereits in Kapitel 2.1.3.2 aufgeführt, ist die Infiltrationsanästhesie im Unterkiefer deutlich ineffektiver und nicht die Methode der Wahl (Malamed, 2012).

Bezüglich des Einflusses der Adrenalinkonzentration auf die Effektivität der Infiltrationsanästhesie im Bereich der mittleren Oberkiefer-Schneidezähne konnten Kämmerer et al. (2014) in einer Studie mit vierprozentigem Articain eine bessere Wirksamkeit von Lösungen mit Adrenalinzusatz nachweisen. Sowohl die Anästhesiedauer als auch die -tiefe sind überlegen, sogar schon bei einem reduzierten Adrenalinzusatz von 1:400.000.

Als Alternative zur Gewährleistung einer Anästhesie der Zahnpulpa im Oberkiefer stehen Leitungsanästhesien verschiedener Nerven zur Verfügung (siehe Kapitel 2.1.3.1). Auf Grund der Dominanz der Infiltrationsanästhesie zur Betäubung einzelner Zähne im Oberkiefer soll lediglich eine kurze Betrachtung erfolgen:

So erreicht zum Beispiel die Anästhesie der Nervi alveolares superiores posteriores im Rahmen der Tuberanästhesie Erfolgsraten von 90 bis über 95 Prozent für die Anästhesie der Molaren. Für die mesiobukkale Wurzel des Sechsjahrmolaren zeigt sich jedoch eine Versagensrate von 28 Prozent (Daubländer, 2010, Malamed, 2012, Loetscher et al., 1988).

Mit Hilfe der Leitungsanästhesie der Nervi alveolares superiores anteriores am Foramen infraorbitale wird eine Erfolgswahrscheinlichkeit von 72 Prozent für die Anästhesie der Frontzähne und Prämolaren erzielt (Malamed, 2012).

Im Unterkiefer wird auf Grund der erschwerten Wirkung der Infiltrationsanästhesie zur Erlangung einer ausreichenden pulpalen Analgesie, insbesondere im Molarenbereich, am häufigsten die Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior eingesetzt.

Daubländer (2010) beziffert die Erfolgsrate des konventionellen Halstedt-Blocks jedoch auf lediglich 80 bis 85 Prozent. Demgegenüber gibt sie für die Gow-Gates-Technik eine 95-prozentige Erfolgswahrscheinlichkeit an. Auch Malamed (2012) führt den Halstedt-Block als diejenige zahnärztliche Lokalanästhesietechnik mit der höchsten Versagensrate auf, auch trotz adäquater Technik. Er nennt Versagensraten von 31 bis 81 Prozent. Korrespondierend mit den Ausführungen von Daubländer (2010) gibt Malamed (2012) höhere Erfolgsraten für die Technik nach Gow-Gates von über 95 Prozent an.

Auch bei der Leitungsanästhesie am Nervus alveolaris inferior konnten in verschiedenen klinischen Studien variable Erfolgsraten, insbesondere in Bezug auf den untersuchten Testzahn, beobachtet werden:

Reader et al. (2011) fassen aus diversen Studien Erfolgsraten von 51 Prozent für den ersten Molar sowie von lediglich 10 Prozent für den mittleren Schneidezahn zusammen. Dabei bemerken sie bessere Wirksamkeiten im Molaren- und Prämolarenbereich und vermehrte Versagensfälle im Frontzahnbereich.

Kanaa et al. (2009) untersuchten die Erfolgsrate des IANB nach der Halstedt-Methode unter Zuhilfenahme eines elektronischen Pulpatesters am ersten Molar, an einem der beiden Prämolaren sowie am lateralen Inzisivus. Zu diesem Zweck wurden 2 ml zwei Prozentiges Lidocain mit einem Adrenalinzusatz von 1:80.000 injiziert. Sie konnten Erfolgsraten von 55,6 Prozent an den Sechsjahrmolaren, 66,7 Prozent an den Prämolaren und lediglich 19,7 Prozent an den seitlichen Schneidezähnen beobachten. Unter ähnlichen Studienbedingungen erreichten Foster et al. (2007) Erfolgsraten von 74 bzw. 53 Prozent für den zweiten bzw. ersten Molar und 66 bzw. 56 Prozent für den zweiten bzw. ersten Prämolaren.

Andere vergleichbar konzipierte Studien zeigten Anästhesieerfolge in 45 bis 87 Prozent der Fälle am zweiten Molar und in 42 bis 73 Prozent der Testungen am ersten Molar. An den Prämolaren konnten wiederum Erfolgsraten von 38 bis 90 Prozent beobachtet werden und an den seitlichen Schneidezähnen von 35 bis 50 Prozent (Nist et al., 1992, Dunbar et al., 1996, Reitz et al., 1998, Clark et al., 2002, Clark et al., 1999). Jung et al. (2008) wiederum testeten die Wirksamkeit der Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior zur Betäubung des ersten Unterkiefermolaren mit 1,7 ml des

Wirkstoffs Articain in vierprozentiger Konzentration mit einem Adrenalinzusatz von 1:100.000 und machten eine Erfolgswahrscheinlichkeit von 43 Prozent aus.

Mikesell et al. (2005) observierten bei einem Vergleich der Effizienz des IANB mit vierprozentigem Articain und zweiprozentigem Lidocain, jeweils mit einem Adrenalinzusatz von 1:100.000, keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Wirksubstanzen. Es zeigten sich bei Articain Erfolgsquoten zwischen 4 Prozent am mittleren Schneidezahn und 54 Prozent am zweiten Molaren. Bei Lidocain variierten die Wahrscheinlichkeiten zwischen 2 und 48%.

Kämmerer et al. (2012) untersuchten in einer Studie die Notwendigkeit eines Adrenalinzusatzes zur lokalanästhetischen Lösung beim IANB. Hierfür wurde die Wirksamkeit von vierprozentigem Articain ohne Adrenalinzusatz oder mit einem Adrenalinzusatz von 1:100.000 im Rahmen von Zahnextraktionen verglichen. Es konnten keine Unterschiede in den Erfolgsraten beobachtet werden, auch wenn sich die Anästhesiedauer unter Articain ohne Adrenalinzusatz verkürzt darstellte. Ebenso konnten Kämmerer et al. (2017) keine Wirksamkeitsunterschiede zwischen zweiprozentigem und vierprozentigem Articain zur Extraktion ermitteln.

Der Vergleich der verschiedenen Techniken zur Anästhesie des Nervus alveolaris inferior führt in verschiedenen Studien zu kontroversen Ergebnissen an vitalen asymptomatischen Zähnen:

Ravi Kiran et al. (2018) führten eine Studie zum Vergleich der Wirksamkeit des Halstedt-Blocks, der Gow-Gates-Technik sowie der Methode nach Vazirani-Akinosi durch. Sie konnten die höchste Erfolgsrate (95,7 Prozent) mit der Vazirani-Akinosi-Methode erreichen, gefolgt vom Halstedt-Block mit 92,9 Prozent. In ihrer Studie erreichten sie mit Hilfe der Gow-Gates Technik nur in 84,3 % der Fälle eine suffiziente Anästhesie und konnten insgesamt eine statistisch signifikant bessere Wirksamkeit der Vazirani-Akinosi-Methode zeigen.

Goldberg et al. (2008) hingegen konnten am ersten Molar, am ersten Prämolaren oder am lateralen Schneidezahn keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Möglichkeiten evaluieren. Beim Halstedt-Block konnten in 25 bis 62 Prozent der Fälle Anästhesieerfolge beobachtet werden, bei der Vazirani Akinosi-Methode in 13 bis 50 Prozent und bei der Gow-Gates-Technik in 16 bis 44 Prozent.

Die bisher dargelegten Erfolgswahrscheinlichkeiten wurden an vitalen asymptomatischen Zähnen observiert und sind nicht auf Zähne mit einer irreversiblen Pulpitis zu übertragen. Diese sind nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung und es soll nur eine sehr kurze Übersicht erfolgen:

An Zähnen mit entzündlichen Diagnosen gestaltet sich die Anästhesie allgemein erschwert. So können an Zähnen mit irreversibler Pulpitis trotz eines klinisch erfolgreichen IANB, bestätigt durch die Betäubung der Lippe, nur in 15 bis 57 Prozent der Fälle suffiziente Anästhesien der Pulpa nachgewiesen werden (Reader et al., 2011). In einer klinischen Studie zum Vergleich der Effizienz des IANB an gesunden Zähnen und an Zähnen mit einer irreversiblen Pulpitis konnten bei der elektronischen Pulpatestung signifikant höhere Werte an den asymptomatischen Zähnen beobachtet werden. Dies korrespondiert mit einer suffizienten Anästhesie in der Mehrzahl der Fälle bei einer gesunden Pulpa, während sich bei der Diagnose einer irreversiblen Pulpitis deutliche Schwierigkeiten abzeichnen. Die Autoren sprechen von einer Resistenz entzündeter Pulpen gegenüber der Lokalanästhesie (Modaresi et al., 2005).

2.2.4 Mögliche Gründe für ein Versagen der Lokalanästhesie

Die Evaluation von Gründen für ein Versagen der zahnmedizinischen Lokalanästhesie stellt den Gegenstand dieser Arbeit dar. Die Diskussion von Studien, die sich mit dieser Thematik befassen, erfolgt also im Anschluss an den systematischen Recherche- und Auswahlprozess im Rahmen der Ergebnisse (Kapitel 4) und der Diskussion (Kapitel 5) und ist in diesem Kapitel ausgeklammert.

Es soll dennoch eine kurze Übersicht erfolgen, welche Gründe im Lehrbuch „Handbook of Local Anesthesia“ aufgeführt werden (Malamed, 2012). Hier werden zum einen verschiedene Faktoren erläutert, die generell Einfluss auf die Dauer und Tiefe der Anästhesie nehmen:

Individuelle Ansprechrate auf Lokalanästhetika:

Jedes Individuum reagiert unterschiedlich auf die Applikation eines gewissen Wirkstoffs und es kann eine Normalverteilung bezüglich der Wirkdauer beobachtet werden. Der Hauptteil der Patienten, die sogenannten „Normo-Responder“, reagiert in einer ähnlichen Weise auf die Injektion. Ein gewisser Prozentsatz zeigt jedoch, trotz fehlender anderer Faktoren mit Auswirkungen auf die Effektivität der Substanz, eine gesteigerte („Hyperresponder“) oder abgeschwächte („Hypo-responder“) Wirkung. Eben jene „Hypo-responder“ imponieren klinisch mit Anästhesie-schwierigkeiten.

Genauigkeit der Injektion:

Die Depotplatzierung in Nähe des zu anästhesierenden Nervs ist in erster Linie bei der Technik der Leitungsanästhesie von größter Relevanz. Mit größerem Abstand verringern sich Dauer und Tiefe der Anästhesie. Insbesondere durch die große zu überwin-

dende Distanz durch das Weichgewebe zum Nervus alveolaris inferior ist die adäquate Depotplatzierung bei dessen Betäubung ein nicht unerheblicher Faktor für potenzielle Schwierigkeiten.

Anatomische Variationen:

Auf Grund der Applikation der Lokalanästhetika anhand von anatomischen Durchschnittswerten wirken sich abweichende anatomische Verhältnisse auf den Erfolg der zahnmedizinischen Lokalanästhesie aus. So zeigen sich schon bei der „normalen“ Anatomie erhebliche Variationen, z.B. bezüglich der Form und Größe des Kopfes und der Dicke des Knochens. Zusätzlich können „echte“ Abweichungen beobachtet werden, beispielsweise in der Position des Foramen mandibulae im Unterkiefer oder des Arcus zygomaticoalveolaris im Oberkiefer.

Art der Lokalanästhesie:

Unter der Voraussetzung einer ausreichenden Menge Lokalanästhetikum können bei der Applikation in Form einer Leitungsanästhesie länger andauernde Betäubungsdauern für die Pulpa und das Weichgewebe beobachtet werden.

Auf neurophysiologischer Ebene wird außerdem das Phänomen der „Tachyphylaxie“ als Grund für Anästhesieversager bei wiederholten Injektionen aufgeführt. Durch die wiederholte Gabe des Wirkstoffes kann sich hierbei eine Toleranz ausbilden, die eine suffiziente Analgesie erschwert. Als mögliche Gründe für die Entstehung dieser Tachyphylaxie werden Ödeme, lokale Blutungen, Thromben, Transsudation, Hypernatriämie und ein verringert pH-Wert genannt.

Technikspezifische Ursachen:

Des Weiteren werden technikspezifische Fehlerursachen erläutert. Die meisten der aufgeführten Probleme basieren auf einer inadäquaten Positionierung des Depots. So ist zum Beispiel bei der Infiltrationsanästhesie darauf zu achten, dass bei einer Injektion zervikal der Wurzelspitze keine ausreichende Betäubung der Pulpa erfolgt.

Bei der Leitungsanästhesie des Nervus palatinus major wird ferner darauf verwiesen, dass auf Grund einer Überlappung von Fasern mit denen des Nervus nasopalatinus im Bereich des ersten Prämolaren unter Umständen kein ausreichender Anästhesieerfolg zu erzielen ist. Diese Tatsache ist umgekehrt auch bei der Leitungsanästhesie am Nervus nasopalatinus für den ersten Prämolare und den Eckzahn zu beobachten.

Die höhere Versagensrate der Infiltrationsanästhesie im Unterkiefer wiederum ist laut Malamed (2012) vor allem auf die größere Dichte und Dicke der Kortikalis zurückzuführen. Hierdurch ist die Diffusion des lokalanästhetischen Wirkstoffs in Richtung des

jeweiligen Zahns erschwert. Die Effektivität lässt sich jedoch durch eine Konzentrationserhöhung des Lokalanästhetikums steigern (Meechan, 2011).

Bei der Leitungsanästhesie am Nervus alveolaris inferior nach der Halstedt-Methode ist außerdem die korrekte Depotplatzierung auf Grund fehlender Orientierungshilfen beim Vorschub der Kanüle durch die dicke Weichgewebsschicht sowie Variationen in der Lage des Foramen mandibulae erschwert. Auch die akzessorische Innervation der Unterkieferzähne, vor allem durch den Nervus mylohyoideus, wird als Grund für Anästhesieversager genannt, ebenso wie doppelt angelegte Nervkanäle oder von der Gegenseite kreuzende Nervenfasern in der Frontzahnregion.

Außerdem wird die sogenannte „Central Core Theory“ als ursächlich diskutiert: Die Mantelfasern des Nervus alveolaris inferior innervieren die Molaren und werden rasch vom Lokalanästhetikum erreicht und blockiert. Die Kernfasern zur Innervation der Schneidezähne jedoch werden nicht in allen Fällen durch die Diffusion erreicht und somit nicht betäubt.

Zustand des umgebenden Weichgewebes:

Das Vorhandensein von lokalen Entzündungszuständen und akuten oder chronischen Schmerzzuständen verringert die klinisch beobachtete Effektivität der Anästhesie. Vor allem durch eine gesteigerte Durchblutung wird in Folge der intensivierten Resorption des Wirkstoffs die Betäubung negativ beeinflusst.

Der Aspekt der Entzündung als Versagensursache wurde in dieser Arbeit bewusst ausgeklammert. Dennoch soll zur Vollständigkeit eine kurze Darstellung möglicher Ursachen, die Malamed (2012) in diesem Zusammenhang nennt, erfolgen: So erachtet er insbesondere den niedrigen pH-Wert sowie die gesteigerte Durchblutung im entzündeten Gewebe als ursächlich. Auf Grund des vermehrten Vorliegens der kationischen Form des Lokalanästhetikums im saureren Milieu ist die Passage der Zellmembran und somit die Anflutung und Tiefe der Wirkung reduziert. Die gesteigerte Perfusion resultiert außerdem in einem rascheren Abtransport des aktiven Wirkstoffs durch Resorption. Ferner ist die lokalanästhetische Wirkung womöglich durch eine niedrigere Exzitationsschwelle des Nervs durch die Einwirkung von Entzündungsmediatoren vermindert.

2.3 Systematisches Review

2.3.1 Nutzen und Anforderungen an ein Systematisches Review

Cook et al. definieren den Begriff des Systematischen Reviews sinngemäß als *„die Anwendung wissenschaftlicher Strategien zur Limitierung von Befangenheiten und Verzerrungen mit dem Ziel der systematischen Zusammenstellung, kritischen Bewertung und Synthese aller relevanter Studien zu einem spezifischen Thema“* (Cook et al., 1995).

Auf Grund der beträchtlichen Vielzahl an Studien zu diversen medizinischen Themen fällt es mitunter schwer, einen raschen Überblick über den aktuellen Wissensstand, insbesondere im klinischen Alltag, zu erlangen. Systematische Reviews vereinfachen diesen Prozess, indem sie alle relevanten Informationen zu einer bestimmten Fragestellung zusammentragen und bewerten. Gleichzeitig werden unbedeutende oder überflüssige Informationen aussortiert.

Sie bedienen sich wissenschaftlicher Techniken, um anhand objektiver Gesichtspunkte alle passenden Studien auszuwählen. Subjektive Ansichten des Review-Verfassers und seine persönliche Wertung werden so weitestgehend minimiert. Somit bilden sie eine verlässliche Grundlage rationaler klinischer Entscheidungsfindung. Des Weiteren verschaffen systematische Reviews Forschern einen Überblick über bisher durchgeführte Studien und den aktuellen Stand der Forschung auf einem Gebiet. Hierbei zeigen sie Informationslücken auf, die es anhand neuer Hypothesen zu füllen gilt (Mulrow, 1994, Oxman and Guyatt, 1993).

Entsprechend des „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions“ (Higgins et al., 2011) muss ein Systematisches Review den folgenden Anforderungen gerecht werden:

- Klar definierte Zielsetzung mit vordefinierten Einschlusskriterien für Studien
- Eindeutige und reproduzierbare Methodik
- Systematische Literaturrecherche mit dem Ansatz, alle Studien zu identifizieren, die den Einschlusskriterien entsprechen
- Bewertung der Stichhaltigkeit der eingeschlossenen Studien, z.B. durch eine Analyse des Verzerrungsrisikos („Risk of Bias“)
- Systematische Präsentation und Synthese der Attribute und Erkenntnisse der eingeschlossenen Studien

Dem systematischen Review gegenübergestellt sind narrative Reviews. Sie präsentieren Expertenmeinungen und beruhen auf einer unsystematischen Literatursauswahl durch den jeweiligen Autor. Durch das Fehlen des objektiven und wissenschaftlichen Prozesses der Studienauswahl besteht ein größeres Risiko der Verzerrung (Wright et al., 2007). Die Unterschiede sind in Tabelle 1 veranschaulicht:

	Narratives Review	Systematisches Review
Fragestellung	umfangreiche Fragestellung	oft eng definierte klinische Frage
Datenquelle/ Suchstrategie	in der Regel keine Angaben zu durchsuchten Datenbanken und Suchstrategien	Angaben zur eindeutigen Suchstrategie, umfassende Recherche verschiedener Datenbanken und anderer Quellen
Auswahl der Artikel	in der Regel nicht dargelegt, potenziell befangen	basierend auf definierten Kriterien
Auswertung der Artikel	Variable Auswertung, je nach zuständiger Person	kritische Auswertung, in der Regel mit Hilfe Formblatt
Studienqualität	in der Regel nicht bewertet	fast immer Bewertung der Qualität in variabler Art und Weise
Synthese	oft qualitative Zusammenfassung	qualitative oder quantitative Zusammenfassung
Schlussfolgerung	gelegentlich evidenzbasiert	üblicherweise evidenzbasiert

Tabelle 1: Gegenüberstellung Narratives und Systematisches Review nach Manchikanti 2008

Die Verknüpfung und Auswertung der verschiedenen eingeschlossenen Studien, hier als Synthese bezeichnet, kann beim systematischen Review auf zwei verschiedene Arten durchgeführt werden:

Unter der qualitativen Synthese versteht man eine strukturierte Zusammenfassung und Diskussion der verschiedenen Studien. Hierbei werden die jeweiligen Charakteristika und Ergebnisse der Studie thematisiert. Diese Art der Auswertung wird auch bei narrativen Reviews durchgeführt und kann entsprechend als narrative Analyse bezeichnet werden. Passend zur Fragestellung werden die benötigten Informationen extrahiert. Im Gegensatz zur quantitativen Synthese bedient man sich subjektiver Methoden.

Die quantitative Synthese, auch als Metaanalyse bekannt, ist charakterisiert durch die statistische Verknüpfung der Ergebnisse von mindestens zwei verschiedenen Studien. Sie ist nützlich, um die statistische Power einer Aussage zu erhöhen.

Die Entscheidung, welche Art der Synthese sinnvoll ist, richtet sich nach der Fragestellung und der Art der gefundenen Studien: Bei weit gefassten Themengebieten und einer großen Heterogenität der gefundenen Studien fällt der statistische Vergleich im Sinne einer Meta-Analyse schwer und ist mitunter riskant. So können die Ergebnisse durch die Kombination nicht zusammenpassender Studien Bedeutung verlieren (Deeks et al., 2008).

2.3.2 Das PRISMA-Statement

Die Art und Weise der Reportage einer Studie bestimmt maßgeblich ihren Nutzen, so auch den von Systematischen Reviews. Die Berichtsqualität einer Übersichtsarbeit wird unter anderem an den Punkten Vollständigkeit, Detailliertheit, Objektivität und Nachvollziehbarkeit gemessen. Jedoch sind Unzulänglichkeiten der Berichtsqualität von methodischen Mängeln abzugrenzen und nicht gleichbedeutend mit einem erhöhten Verzerrungsrisiko (Schmucker et al., 2017).

Auf Grund mangelhafter Berichterstattungen von Metaanalysen wurde 1996 das QUORUM-Statement (**Q**uality **O**f **R**eporting **O**f **M**eta-**A**nalyses) von 30 internationalen Forschern definiert. Mit dem Ziel, das Verzerrungsrisiko durch eine unzureichende Reportage von Metaanalysen randomisierter Kontrollstudien zu minimieren, wurde eine standardisierte Richtlinie entwickelt (Moher et al., 1999).

Im Jahr 2009 wurde mit dem PRISMA-Statement (**P**referred **R**eporting **I**tems for **S**ystematic **R**eviews and **M**eta-**A**nalyses) eine überarbeitete Version, beruhend auf dem QUORUM-Statement, vorgestellt. Wie bereits im Namen ersichtlich, adressiert dieses zusätzlich die Berichterstattung von systematischen Reviews. Neben Übersichtsarbeiten basierend auf randomisierten Kontrollstudien, kann es auch auf andere Arten von Reviews angewandt werden. Hierfür wurde sowohl das bestehende Flussdiagramm bezüglich der Phasen eines Reviews, als auch die Checkliste revidiert und erweitert (Moher et al., 2009).

Diese Liste besteht mittlerweile aus 27 Unterpunkten, die sich mit der Berichterstattung in den Bereichen „Titel“, „Zusammenfassung“ (Abstrakt), „Einleitung“, „Methoden“, „Ergebnisse“, „Diskussion“ und „Finanzielle Unterstützung“ befassen (siehe Tabelle 2):

Publikationsabschnitt	#	Zusammenfassung
Titel		
Titel	1	Identifikation als Bericht einer systematischen Übersicht, Meta-Analyse oder beidem
Zusammenfassung		
Strukturierte Zusammenfassung	2	Strukturierte Zusammenfassung mit den Stichworten (sofern geeignet): Hintergrund; Ziele; Datenquellen; Auswahlkriterien der Studien, Teilnehmer und Interventionen; Bewertung der Studie und Methoden der Synthese; Ergebnisse; Einschränkungen; Schlussfolgerungen und Implikation der wichtigsten Ergebnisse; Registrierungsnummer der systematischen Übersicht
Einleitung		
Hintergrund und Rationale	3	Wissenschaftlicher Hintergrund und Begründung der Studie
Ziele	4	Präzise Angabe der Fragestellungen mit Bezug auf Teilnehmer, Interventionen, Vergleiche, Zielkriterien und Studiendesign (engl.: participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design; PICOS)
Methoden		
Protokoll und Registrierung	5	Existiert ein Studienprotokoll für die Übersichtsarbeit? Wenn ja, wo kann es gefunden bzw. wie kann es bezogen werden (z.B. Webseite); wenn verfügbar: Informationen zur Registrierung einschließlich Angabe der Registrierungsnummer
Auswahlkriterien	6	Merkmale der Studien (z.B., PICOS, Dauer der Nachbeobachtung) und der Berichte (z.B., Zeitraum der Studien, Sprache, Publikationsstatus), die als Auswahlkriterien verwendet wurden, mit Begründung
Informationsquellen	7	Beschreibung aller Informationsquellen (z.B., Datenbanken mit Zeitpunkten der Berichterstattung, Kontakt mit Autoren von Studien, um zusätzliche Studien zu identifizieren), die bei der Suche verwendet wurden einschließlich des letzten Suchdatums
Suche	8	Beschreibung der vollständigen elektronischen Suchstrategie für mindestens eine Datenbank, einschließlich gewählter Limitierungen, so dass die Suche repliziert werden könnte
Auswahl der Studien	9	Beschreibung des Auswahlprozesses von Studien (d.h. Vorauswahl, Eignung, Einschluss in die systematische Übersicht und, falls zutreffend, in die Meta-Analyse)
Prozess der Datengewinnung	10	Beschreibung der Methode der Datenextraktion aus Berichten (z.B. Erhebungsbogen, unabhängig, doppelt) und alle Prozesse, um Daten von Untersuchern zu erhalten und zu bestätigen
Datendetails	11	Aufzählung und Definition aller Variablen, nach denen gesucht wurde (z.B., PICOS, Finanzierungsquellen) sowie Annahmen und durchgeführte Vereinfachungen
Risiko der Verzerrung in den einzelnen Studien	12	Methoden zur Beurteilung des Risikos von Verzerrungen der einzelnen Studien (einschließlich der Angabe, ob dieses auf der Studienebene oder für das Zielkriterium durchgeführt wurde) und wie diese Information bei der Datensynthese berücksichtigt wurde
Effektschätzer	13	Wichtigste Effektschätzer (z.B. relatives Risiko, Mittelwertsdifferenz)
Synthese der Ergebnisse	14	Beschreibung der Methoden zum Umgang mit den Daten und der Kombination der Ergebnisse der Studien; falls diese berechnet wurden, einschließlich Maßzahlen zur

		Homogenität der Ergebnisse (z.B. I^2) für jede Meta-Analyse
Risiko der Verzerrung über Studien hinweg	15	Beschreibung der Beurteilung des Risikos von Verzerrungen, die die kumulative Evidenz beeinflussen könnten (z.B. Publikationsverzerrung, selektives Berichten innerhalb von Studien)
Zusätzliche Analysen	16	Methoden für zusätzliche Analysen (z.B. Sensitivitätsanalysen, Subgruppenanalysen, Meta-Regression) mit Beschreibung, welche vorab spezifiziert waren
Ergebnisse		
Auswahl der Studien	17	Anzahl der Studien, die in die Vorauswahl aufgenommen, auf Eignung geprüft und in die Übersicht eingeschlossen wurden, mit Begründung für Ausschluss in jeder Stufe, idealerweise unter Verwendung eines Flussdiagramms
Studienmerkmale	18	Für jede Studie Darstellung der Merkmale, nach denen Daten extrahiert wurden (z.B. Fallzahl, PICOS, Nachbeobachtungszeitraum), Literaturstelle der Studie
Risiko der Verzerrung innerhalb der Studien	19	Daten zum Risiko von Verzerrungen innerhalb jeder Studie und, falls verfügbar, eine Beurteilung der Güte der Zielkriterien (siehe Item 12)
Ergebnisse der einzelnen Studien	20	Für jede Studie Darstellung aller Endpunkte (Wirksamkeit und Nebenwirkungen): (a) einfache zusammenfassende Daten für jede Interventionsgruppe, (b) Effektschätzer und Konfidenzintervalle, idealerweise mit Forest Plot
Ergebnissynthese	21	Darstellung der Meta-Analyse, einschließlich Konfidenzintervall und Heterogenitätsmaß
Risiko von Verzerrungen über Studien hinweg	22	Darstellung der Ergebnisse zur Beurteilung des Risikos von Verzerrungen über alle Studien hinweg (siehe Item 15)
Zusätzliche Analysen	23	Präsentation der Ergebnisse der zusätzlichen Analysen, falls durchgeführt (z.B. Sensitivitäts- oder Subgruppenanalysen, Meta-Regression [siehe Item 16])
Diskussion		
Zusammenfassung der Evidenz	24	Zusammenfassung der Hauptergebnisse einschließlich der Stärke der Evidenz für jedes Hauptzielkriterium; Relevanz für Zielgruppen (z.B. Gesundheitsdienstleister, Anwender, politische Entscheidungsträger)
Einschränkungen	25	Diskussion von Einschränkungen der Studie auf Studienebene und auf Ebene der Zielkriterien (z.B. Risiko von Verzerrungen) sowie auf Ebene der Übersicht (z.B. unvollständiges Auffinden der identifizierten Forschung, Verzerrung des Berichts)
Schlussfolgerungen	26	Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung des Stands der Forschung und Schlussfolgerungen für weitere Forschung
Finanzielle Unterstützung		
Finanzielle Unterstützung	27	Quellen der finanziellen Unterstützung sowie andere Unterstützung (z.B. zur Verfügung stellen von Daten); Funktion der Geldgeber für die systematische Übersicht

*Tabelle 2: PRISMA-Checkliste
eigene Darstellung nach Moher et al. (2011)*

Je nach Art der Fragestellung kann eine Modifizierung oder Ergänzung verschiedener Punkte nützlich sein. Liberati et al. (2009) erläutern anschaulich anhand von Beispielen das Wesen der verschiedenen Checklisten-Punkten und helfen bei der Inkorporation in die eigene systematische Übersichtsarbeit. Das PRISMA-Statement gewährleistet somit eine transparente und vollständige Dokumentation einer systematischen Übersichtsarbeit oder einer Meta-Analyse.

2.3.3 Evidenzlevel nach dem Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

Der Begriff der „evidenzbasierten Medizin“ erklärt sich aus seinem englischen Korrelat „evidence-based medicine“ und steht für eine medizinische Entscheidungsfindung, die sich auf wissenschaftliche Fakten und Beweise stützt. Laut Last definiert sie sich sinngemäß als *„das Aufdecken relevanter Informationen aus der medizinischen Literatur, um ein spezifisches klinisches Problem zu lösen; die Anwendung einfacher wissenschaftlicher Regeln und des gesunden Menschenverstands, um die Validität der dargelegten Information zu beurteilen; die Anwendung der gefundenen Information auf das klinische Problem; zusammengefasst die Versorgung des Patienten abgeleitet von den am höchsten evidenten Goldstandard-Studien“* (Last, 1995).

Um eine Graduierung der Evidenz der Vielzahl an Studien zu gewährleisten, existieren Modelle sogenannter „Evidenzlevel“ (Gerlach, 2001).

Erstmals 1998 eingeführt, sollen die Evidenzlevel des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) beim Auswahlprozess von evidenzbasierten Artikeln helfen und zu expliziten Resultaten führen. Hierbei ist jeder Artikel entsprechend seiner Studienart einem Evidenzlevel zugeordnet. Die verschiedenen Evidenzlevel definieren eine Hierarchie mit der vermeintlich höchsten Evidenz an der Spitze (siehe Tabelle 3). Entsprechend ergeben systematische Reviews und randomisierte kontrollierte Studien voraussichtlich die verlässlichsten Antworten auf eine definierte Fragestellung.

Nichtsdestotrotz ist ausschließlich anhand der Evidenzlevel keine definitive Beurteilung über die Qualität einer Studie möglich. Gut konzipierte Studien niedriger Evidenzlevel mit gravierenden Resultaten können unter Umständen eine stärkere Aussagekraft besitzen als höher evidente Studien mit einem unschlüssigen Fazit (Howick et al., 2011a).

Level	
I	Systematisches Review aus randomisierten kontrollierten Studien oder „N of 1 Trial“
II	Randomisierte kontrollierte Studie oder (in Ausnahmefällen) Beobachtungsstudie mit dramatischem Ergebnis
III	Nicht randomisierte kontrollierte Studie, Kohortenstudie oder Follow-Up-Studie
IV	Fallserie, Fall-Kontrollstudie oder historisch kontrollierte Studie
V	Expertenmeinung

Tabelle 3: Evidenzlevel, adaptiert nach dem OCEBM (Howick et al., 2011b)

2.3.4 Bewertung der Validität von Studien

Die Qualität der eingeschlossenen Studien ist maßgeblich entscheidend für die Aussagekraft eines systematischen Reviews. Sie beinhaltet zahlreiche Aspekte wie zum Beispiel das Studiendesign, die Berichtsqualität und die klinische Relevanz einer Studie. Auch die Validität (Gültigkeit der Ergebnisse) ist ein Unterpunkt, der die Qualität einer Studie maßgeblich mitbestimmt (Juni et al., 2001).

Die Unterscheidung zwischen interner und externer Validität wurde erstmalig 1957 von Campbell eingeführt: Dabei entspricht die externe Validität dem Ausmaß der Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf andere Gegebenheiten. Sie beinhaltet z.B. die demografischen Eigenschaften des Patienten, das jeweilige Behandlungsschema und das untersuchte Ergebnis. Im Gegensatz dazu misst die interne Validität die Größe des systematischen Fehlers, entsprechend dem Verzerrungsrisiko (Risk of Bias = RoB), in einer klinischen Studie. Sie erlaubt eine Aussage, ob gefundene klinische Effekte mit der untersuchten Fragestellung zusammenhängen oder zufällig zustande kommen (Campbell, 1957).

Die externe Validität lässt sich folglich nicht auf eine Studie an sich anwenden, sondern muss im Kontext geänderter Begleitumstände betrachtet werden. Außerdem ist sie maßgeblich bestimmt durch die interne Validität: Bei vornherein ungültigen Ergebnissen erübrigt sich die Frage ihrer Generalisierbarkeit (Juni et al., 2001).

Im Rahmen der Erstellung eines systematischen Reviews ist die Bewertung des zu erwartenden systematischen Fehlers einer jeden eingeschlossenen Studie wesentlich. Die Verzerrung kann sowohl zu einer Über- als auch Unterschätzung des tatsächlichen Ergebnisses einer Studie führen. Anhand des abgeschätzten RoB sollen die Studienergebnisse fundiert interpretiert und zu einer umsichtigen Schlussfolgerung der Übersichtsarbeit formuliert werden (Higgins and Altman, 2008).

Die Bewertung der Qualität und Validität einer Studie kann unter Zuhilfenahme verschiedener Instrumente durchgeführt werden. Diese weisen mitunter große Unterschiede auf, da sie in der Regel auf Expertenmeinungen und keinen tatsächlich erwiesenen empirischen Zusammenhängen beruhen. Somit existiert auch kein Goldstandard zur Bewertung, auf den man sich berufen kann.

Entsprechend des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) klassifiziert man die Bewertungsinstrumente in drei Gruppen (Dreier et al., 2010):

- **Skalen:**

Hierbei wird jedem untersuchten Punkt ein numerischer Wert zugeordnet. Insgesamt ergibt sich ein Summenscore. Manche Skalen beinhalten überdies zusätzliche Gewichtungen der Einzelwerte je nach Relevanz für die Validität. Diese Art der Bewertung wird eher als nachteilig erachtet, da keine differenzierte Betrachtung der unterschiedlichen Aspekte anhand des Summenscores möglich ist. Außerdem existieren keine empirischen Voraussetzungen für die Begründung der Gewichtungen. Skalen zur Bewertung der Validität werden deswegen konsensbasiert weitgehend abgelehnt.

- **Checklisten:**

Bei dieser Art des Bewertungsinstruments handelt es sich um eine Liste, die mindestens zwei untersuchte Punkte beinhaltet. Diese werden nicht numerisch sondern qualitativ ausgewertet. Entweder bleibt hierbei die Bewertung der einzelnen Aspekte erhalten oder sie führen zusammengefasst zu einem qualitativen Gesamtergebnis.

- **Komponentenbewertungen:**

Bei einer Komponentenbewertung werden, wie dem Namen zu entnehmen, verschiedene Komponenten (z.B. „Randomisierung“) qualitativ bewertet. Jede Komponente beinhaltet hierbei oftmals diverse Unterpunkte, die einzeln betrachtet werden. Die Zusammenfassung zu einer endgültigen Bewertung ist mitunter anspruchsvoll.

Bei keinem zur Verfügung stehenden Instrument zur Beurteilung des Risk of Bias handelt es sich um tatsächliche Messungen. Sie bieten lediglich Hilfen zur Abschätzung und sind somit nie gänzlich objektiv (Schmucker et al., 2016).

Zur Beurteilung des Verzerrungsrisikos orientiert sich diese systematische Übersichtsarbeit an den Empfehlungen der Cochrane Collaboration. Buchberger et al. (2014)

erachten deren Instrumente zur Bewertung des Risk of Bias als einfach und rasch anzuwenden. Dabei sind sie außerdem transparent in der Durchführung und liefern gute Möglichkeiten zur graphischen Ergebnisdarstellung. Die folgenden Erläuterungen zur Risk of Bias Bewertung bei randomisierten und nicht-randomisierten Studien (Kapitel 2.3.4.1 und 2.3.4.2) beziehen sich direkt auf das achte Kapitel des „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions“ mit dem Titel „Assessing Risk of Bias in Included Studies“ (Higgins and Altman, 2008) sowie das Manual „Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung“ (Schmucker et al., 2016), das von Cochrane Deutschland in Kooperation mit der AWMF erstellt wurde.

In Abhängigkeit vom Studientyp (randomisierte kontrollierte Studien oder nicht randomisierte Studien) werden die verschiedenen Formen der Verzerrung, die es zu bewerten gilt, definiert. Auch die tatsächliche Bewertung des Risk of Bias wird je nach Art der Studie unterschiedlich durchgeführt.

2.3.4.1 Risk of Bias-Bewertung randomisierter Studien

Die Klassifizierung der Biasformen randomisierter klinischer Studien ist der folgenden Tabelle 4 zu entnehmen:

Art der Verzerrung	Erläuterung	Domänen in der Cochrane Bewertungsmethode
Selection Bias	Systematische Unterschiede der Charakteristika der zu vergleichenden Gruppen	<ul style="list-style-type: none"> • Generierung der Randomisierungssequenz • Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung
Performance Bias	Systematische Unterschiede der Rahmenbedingungen unabhängig von der untersuchten Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Verblindung von Studienpersonal und -teilnehmern während Behandlung • Andere Ursachen für Bias
Attrition Bias	Systematische Unterschiede zwischen den Gruppen durch bewussten Ausschluss oder Studienabbruch	<ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Daten bei Endpunkterhebung • Verblindung bei der Endpunkterhebung/ -bewertung
Detection Bias	Systematische Unterschiede zwischen Gruppen durch unterschiedliche Ergebnisbestimmung	<ul style="list-style-type: none"> • Verblindung bei der Endpunkterhebung/ -bewertung • Andere Ursachen für Bias
Reporting Bias	Systematische Unterschiede zwischen teilweise berichteten und nicht berichteten Ergebnissen	<ul style="list-style-type: none"> • Selektives Berichten von Endpunkten

Tabelle 4: Klassifizierung der Biasformen randomisierter kontrollierter Studien nach Higgins und Altman (2008)

Das Instrument der Cochrane Collaboration zur Beurteilung des Verzerrungsrisikos randomisierter Studien stützt sich auf ein Komponentensystem und besteht aus sieben

verschiedenen Domänen. Diese Domänen lassen sich einer oder mehreren Arten der Verzerrung zuordnen. Somit erfolgt eine Bewertung aller relevanten Bereiche.

Jede Studie wird in jeder Domäne einzeln bewertet und erhält eine der drei Einstufungen: „geringes RoB“ (+), „hohes RoB“ (-) oder „unklares RoB“ (?).

Zur Bewertung innerhalb einer Domäne existieren klar definierte Kriterien für das jeweilige Rating (siehe Anhang Kapitel 8.1). Das RoB ist als unklar einzustufen, wenn Informationen zur sicheren Einordnung in eine der zwei anderen Kategorien fehlen.

Bewertet werden die folgenden sieben Domänen:

- Generierung der Randomisierungssequenz (Sequence generation)
- Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung (Allocation concealment)
- Verblindung von Studienpersonal/ -teilnehmern während der Behandlung (Blinding of participants, personell)
- Verblindung bei der Endpunkterhebung/ -bewertung (Blinding of outcome assessors)
- Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung (Incomplete outcome data)
- Selektives Berichten von Endpunkten (Selective outcome reporting)
- Andere Ursachen für Bias (Other sources of bias)

2.3.4.2 Risk of Bias-Bewertung nicht-randomisierter Studien

Auch nicht-randomisierte Studien jeder Art zeigen typische relevante Verzerrungsrisiken, die sich teilweise von denen der randomisierten Studien unterscheiden. Sie werden folgendermaßen klassifiziert (siehe Tabelle 5):

Art der Verzerrung	Erläuterung	Domäne der Bewertung nach Acrobot-NRSI
Selection Bias	systematische Unterschiede zwischen Gruppen durch messbare (un)bekannte Störfaktoren (Patientencharakteristika oder äußere Einflüsse)	<ul style="list-style-type: none"> •RoB durch Störfaktoren •Bias durch Selektion der Teilnehmer in die Studiengruppen
Information Bias	systematische Unterschiede durch fehlerhafte oder ungenaue Erhebung individueller Faktoren (z.B. Risikofaktoren)	
Performance Bias	Systematische Unterschiede der Rahmenbedingungen	<ul style="list-style-type: none"> •Bias durch die Erfassung der Intervention •Bias durch Abweichungen in der Interventionsphase
Attrition Bias	Systematische Unterschiede zwischen den Gruppen durch bewussten Ausschluss oder Studienabbruch	<ul style="list-style-type: none"> •RoB durch Störfaktoren •Bias durch fehlende Daten

Detection Bias	Systematische Unterschiede zwischen den Gruppen durch unterschiedliche Ergebnisbestimmung	• Bias bei der Endpunkterhebung
Reporting Bias	Systematische Unterschiede zwischen teilweise berichteten und nicht-berichteten Ergebnissen	• Bias durch selektives Berichten von Endpunkten

*Tabelle 5: Klassifizierung der Biasformen nicht-randomisierter Studien
eigene Tabelle nach Schmucker et al. (2017)*

Die Verzerrungsarten „Performance Bias“, „Attrition Bias“, „Detection Bias“ und „Reporting Bias“ sind äquivalent zu den entsprechenden Aspekten bei randomisierten Studien definiert.

Da bei nicht-randomisierten Studien keine Randomisierung und folglich auch keine Verblindung erfolgt, betrachtet der Selection Bias die hier häufiger auftretenden Störfaktoren durch eine ungleiche Gruppeneinteilung.

Zusätzlich von Relevanz ist außerdem der sogenannte „Information Bias“. Insbesondere bei Fall-Kontrollstudien kann es zu unterschiedlichen Eigenwahrnehmungen von Erkrankten und Gesunden kommen, die falsche Zusammenhänge vortäuschen. Außerdem können durch die interviewende Person Verzerrungen entstehen, wenn sie je nach Proband unterschiedlich detailliert befragt.

Zur Bewertung vergleichender nicht-randomisierter Studien wie quasi-randomisierte Studien (keine Einteilung nach Zufallsmechanismus, keine Geheimhaltung), Kohortenstudien und Fall-Kontrollstudien schlägt die Cochrane Collaboration ebenfalls ein Komponentensystem, bestehend aus sieben Domänen, vor. Hierbei handelt es sich um das ACROBAT-NRSI (**A** Cochrane **R**isk of **B**ias **A**ssessment **T**ool for **N**on-**R**andomized **S**tudies of Interventions), das sich aktuell in der Pilotierungsphase befindet. Bei nicht-randomisierten Studien spielt insbesondere das Verzerrungsrisiko auf Grund unterschiedlicher Gruppencharakteristika eine große Rolle. Dementsprechend ist die Bewertung möglicher bekannter und unbekannter Störgrößen (wie z.B. Alter, Komorbidität, Geschlecht, ...) von höchster Relevanz.

Zu den sieben Domänen, in denen ein Verzerrungsrisiko besteht, wurden jeweils mehrere Fragen definiert (siehe Anhang Kapitel 8.2). Aus den festgelegten Antwortmöglichkeiten ergibt sich das entsprechende Verzerrungsrisiko, wie der folgenden Tabelle 6 zu entnehmen:

Antwortmöglichkeit	Biasrisiko	Erläuterung
Ja (J)	Gering (++)	Studie in dieser Domäne mit randomisierter Studie vergleichbar
Wahrscheinlich Ja (J?)	Mäßig (+)	Studie in dieser Domäne korrekt durchgeführte nicht-randomisierte Studie
Wahrscheinlich Nein (N?)	Erheblich (-)	Studie in dieser Domäne mit schwerwiegenden Problemen
Nein (N)	Kritisch (--)	Studie in dieser Domäne mit zu vielen schwerwiegenden Problemen
Unklar / Keine Information (?)	Unklar (?)	keine Einschätzung durch fehlende Informationen

Tabelle 6: Antwortmöglichkeiten ACROBAT-NRSI und entsprechendes Verzerrungsrisiko eigene Tabelle nach Schmucker et al. (2016)

In den folgenden Domänen erfolgt mittels der Beantwortung unterschiedlich vieler Fragen eine Bewertung des RoB:

- Bias durch Störfaktoren
- Bias durch Selektion der Teilnehmer in die Studiengruppen
- Bias durch die Erfassung der Intervention
- Bias durch Abweichungen in der Interventionsphase
- Bias durch fehlende Daten
- Bias bei der Endpunkterhebung
- Bias durch selektives Berichten von Endpunkten

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Zur Beantwortung der Fragestellung dieser Arbeit wird das Konzept einer Übersichtsarbeit mit systematischer Literaturrecherche von MEDLINE via PubMed gewählt. Dabei fungiert das „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions“ (Higgins et al., 2011) als wesentliche Orientierung für die Durchführung. Die Ziele dieser Studie orientieren sich an den Anforderungen an solch ein systematisches Review (Green et al., 2008): Es sollen möglichst alle Artikel, die sich mit der Beantwortung der vorher festgelegten Problematik befassen, aufgedeckt werden. Somit wird der aktuelle Wissensstand zu diesem Thema gebündelt, zusammengefasst und kritisch bewertet. Der evidenzbasierte Wissenszuwachs bezüglich der Auslöser eines Versagens der Lokalanästhesie bei zahnmedizinischen Eingriffen ist dringend nötig, um neue Strategien zu entwickeln, dieses Ereignis zu verhindern.

3.2 Fragestellung und Definition von Suchbegriffen

Um einen umfassenden und möglichst vollständigen Überblick über alle Teilaspekte der Problematik „Anästhesieversagen in der Zahnmedizin“ zu erhalten, wird die Fragestellung bewusst breit konzipiert. Hierbei wird das voraussichtlich große Risiko einer Heterogenität (O'Connor et al., 2008) der gefundenen Artikel als annehmbar, wenn nicht gar als konstruktiv, interpretiert. Somit können alle Faktoren des vielgestaltigen Themenkomplexes in die Übersicht eingeschlossen werden. Die Fragestellung wird wie folgt formuliert:

„Welche Gründe und Faktoren können für ein Versagen der Lokalanästhesie in der zahnmedizinischen Praxis ursächlich sein beziehungsweise ein solches Versagen beeinflussen?“

Diese Fragestellung gilt es im Sinne der sogenannten Operationalisierung weiter zu unterteilen. Dabei wird die zu beantwortende Frage in ein Format übersetzt, das mit Hilfe der Suchmaske einer Fachdatenbank recherchiert werden kann (Nordhausen and Hirt, 2018). Anhand der Aufteilung in verschiedene Komponenten der Fragestellung können passende Suchbegriffe ausgewählt und für die Datenbankrecherche miteinander verknüpft werden.

Je nach Thema der Übersichtsarbeit existiert eine Vielzahl verschiedener Schemata im Stil von Mnemonics, die bei der Strukturierung der Fragestellung helfen.

Bei quantitativen Reviews kommt häufig das sogenannte PICO-Schema (**P=Patient**, **I=Intervention**, **C= Control**, **O=Outcome**) zur Anwendung, um die verschiedenen Aspekte der Fragestellung zu unterteilen. Bei qualitativen Reviews kann alternativ das PICo-Schema (**P=Population**, **I=phenomenon of Interest**, **Co=Context**) Verwendung finden. Dabei werden die Aspekte „Kontrolle“ und „Ergebnis“ nicht als Einzelkomponenten in die Suche aufgenommen. Vielmehr liegt das Augenmerk auf dem zu untersuchenden Phänomen, eingebettet in den Kontext der Patientengruppe und der zu Grunde liegenden Intervention (Nordhausen and Hirt, 2018, Stern et al., 2014, Curtin University, 2018).

Da bei dieser Studie das Versagen der Anästhesie als solches und nicht die Anästhesie an sich oder deren Effektivität im Fokus steht, wird das PICo-Schema als Orientierung gewählt (siehe Tabelle 7):

P = Population	I = interessierendes Phänomen	Co = Kontext
Probanden/Patienten, die eine Lokalanästhesie im zahnmedizinisch relevanten Bereich erhalten	Versagen der Anästhesie-Wirkung	Lokalanästhesie in der zahnmedizinischen Praxis

Tabelle 7: PICo-Schema (eigene Darstellung)

Somit ist die ursprüngliche Fragestellung in drei Komponenten unterteilt, zu denen jeweils passende Suchbegriffe ausgewählt werden. Mit Hilfe dieser Begriffe sollen im Rahmen der systematischen Recherche möglichst alle relevanten Artikel gefunden werden, ohne gleichzeitig zu viele irrelevante Studien aufzudecken. Dabei muss ein gutes Verhältnis zwischen Vollständigkeit und Genauigkeit gewahrt bleiben:

Steht die Vollständigkeit im Mittelpunkt, muss die Sensitivität der Suche erhöht werden. Der abstrakte Begriff der Sensitivität ist hierbei definiert als der Quotient aus der Anzahl der gefunden relevanten Studien und der Anzahl der insgesamt existierenden relevanten Studien. Einhergehend mit einer hohen Sensitivität wird eine geringere Genauigkeit, hier als Präzision bezeichnet, in Kauf genommen. Die Präzision einer Suche ergibt sich aus dem Quotienten aus der Anzahl der gefundenen relevanten Studien und der Anzahl der insgesamt gefundenen Studien.

Je mehr Wert also auf Vollständigkeit aller relevanter Studien gelegt wird, desto größer wird gleichzeitig die Anzahl gefundener irrelevanter Artikel, die es auszusortieren gilt (Lefebvre et al., 2008).

Bei der breit definierten Fragestellung dieser Studie erschließt es sich, auch die Suchbegriffe weit zu fassen und somit eine hohe Sensitivität anzustreben. Somit verringert

sich die Gefahr, interessante Artikel zu übersehen. Eine von vornherein zu eng gefasste Suche birgt das Risiko, gewisse Teilaspekte des Themas ungewollt auszuklammern. Dies beinhaltet insbesondere solche Aspekte, die vor der systematischen Recherche nicht offensichtlich oder nicht bekannt waren.

Passend zu den drei Komponenten der Suche wurden zuerst standardisierte Schlagwörter aus dem kontrollierten Vokabular von MEDLINE, dargestellt durch die sogenannten **Medical Subject Headings (MeSH)** in englischer Sprache, ausgewählt. Dieser Schlagwortkatalog wird von der U.S. National Library of Medicine verwaltet und gilt als der bekannteste Schlagwortkatalog (Nordhausen and Hirt, 2018). MeSH-Schlagwörter werden jedem Artikel aus der MEDLINE-Datenbank gemäß seiner Thematik und Methodik manuell zugewiesen und definieren seinen Inhalt. Die Suche nach MeSH-Schlagwörtern beinhaltet also alle Artikel, die der gleichen Thematik zugeordnet wurden. Sie ist unabhängig von genutzten Synonymen und Umschreibungen des jeweiligen Autors, insbesondere in Titel und Abstrakt (Lefebvre et al., 2008).

In einer ersten orientierenden manuellen Suche werden die MeSH-Schlagwörter relevanter Artikel auffindig gemacht. Die weitere Recherche nach passenden Begriffen erfolgt anhand einer Recherche über den MeSH-Browser.

Da die Schlagwörter jedem Artikel manuell zugeordnet werden, nimmt es unter Umständen einige Zeit in Anspruch, bis die passenden MeSH-Begriffe gelistet sind. Neue Artikel werden also bei einer reinen Suche nach MeSH-Terms gegebenenfalls nicht gefunden. Außerdem ist die Relevanz der zugeordneten Begriffe stark abhängig vom Fachwissen des Registrierers. Auf Grund der Gefahr, neu veröffentlichte und andere bedeutsame Artikel auszuschließen, ist also eine erweiterte Suche nach verschiedenen Varianten aller denkbaren Suchbegriffe im Titel und Abstrakt anzustreben (Nordhausen and Hirt, 2018).

Für die Suche in MEDLINE über PubMed gilt es, möglichst viele treffende englische Synonyme und verwandte Begriffe für die verschiedenen Aspekte der Fragestellung zu ermitteln. Zuerst erfolgt hierfür eine Ideenfindung mit Hilfe des eigenen Sachverständs. Aus den Titeln, Zusammenfassungen und Stichworten manuell gefundener relevanter Artikel werden weitere adäquate Suchbegriffe eruiert. Durch die Nutzung eines Thesaurus wird angestrebt, die Liste der Suchbegriffe um bestenfalls alle potenziellen Synonyme zu erweitern.

Zur Verifizierung der integrierten MeSH-Schlagwörter und Freitext-Suchbegriffe erfolgt in letzter Instanz eine Diskussion im Arbeitskreis.

In dieser Studie wird also eine kombinierte Suche nach MeSH-Schlagwörtern sowie diversen Variationen denkbarer Suchbegriffe in Titel und Abstrakt durchgeführt. Die vollständigen Listen der in den jeweiligen Komponenten der Fragestellung eingeschlossenen Begriffe sind in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 8 bis 10) dargelegt:

MeSH-Terms		Title/Abstract	
#1	anesthetics, local	#6	anesthesia, local
#2	anesthesia, dental	#7	anaesthesia, local
#3	anesthesia, local	#8	local anesthesia
#4	nerve block	#9	local anaesthesia
		#10	anesthesia, dental
		#11	anaesthesia, dental
		#12	dental anesthesia
		#13	dental anaesthesia
		#14	anesthesia, infiltration
		#15	anaesthesia, infiltration
		#16	infiltration anesthesia
		#17	infiltration anaesthesia
		#18	anesthesia, block
		#19	anaesthesia, block
		#20	block anesthesia
		#21	block anaesthesia
		#22	anesthetic, local
		#23	anesthetics, local
		#24	anaesthetic, local
		#25	anaesthetics, local
		#26	local anesthetic
		#27	local anesthetic
		#28	local anaesthetic
		#29	local anaesthetics
#30	analgesia, local		
#31	local analgesia		
#32	numbness		
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4		
#33	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32		
#34	#5 OR #33		

*Tabelle 8: Kontext – Lokalanästhesie
(eigene Darstellung)*

MeSH-Terms		Title/Abstract	
#35	treatment failure	#36	failure
		#37	failures
		#38	failed
		#39	fail
		#40	failing
		#41	deficiency
		#42	deficient
		#43	insufficiency
		#44	insufficient
		#45	inefficiency
		#46	inefficient
		#47	incomplete
		#48	loss
		#49	deficit
		#50	inadequacy
		#51	inadequate
		#52	ineffectiveness
		#53	ineffective
		#54	unsuccessful
		#55	unsuccessfully
		#56	nonperformance
		#57	non-performance
#58	#36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57		
#59	#35 OR #58		

Tabelle 9: Interessierendes Phänomen – Versagen
(eigene Darstellung)

MeSH-Terms		Title/Abstract	
#60	dental care	#68	dental
#61	dental health services	#69	dentist
#62	dentistry	#70	dentistry
#63	stomatognathic system	#71	pulp
#64	tooth	#72	pulpal
#65	mandibular nerve	#73	mandibular nerve
#66	maxillary nerve	#74	mandibular nerves
		#75	nerve, mandibular
		#76	nerve, mandibular
		#77	inferior alveolar nerve

MeSH-Terms		Title/Abstract
	#78	inferior alveolar nerves
	#79	alveolar nerve, inferior
	#80	alveolar nerves, inferior
	#81	nerve, inferior alveolar
	#82	nerves, inferior alveolar
	#83	maxillary nerve
	#84	maxillary nerves
	#85	nerve, maxillary
	#86	nerves, maxillary
	#87	superior alveolar nerve
	#88	superior alveolar nerves
	#89	alveolar nerve, superior
	#90	alveolar nerves, superior
	#91	nerve, superior alveolar
	#92	nerves, superior alveolar
	#93	tooth
	#94	teeth
#67	#60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66	
#95	#68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77 OR #78 OR #79 OR #80 OR #81 OR #82 OR #83 OR #84 OR #85 OR #86 OR #87 OR #88 OR #89 OR #90 OR #91 OR #92 OR #93 OR #94	
#96	#67 OR #95	

Tabelle 10: Population – zahnmedizinische Patienten oder Probanden (eigene Darstellung)

3.3 Strategie der systematischen Literaturrecherche

Um passende Studien zur Fragestellung zu identifizieren, wird eine systematische Literaturrecherche der Datenbank MEDLINE über PubMed durchgeführt.

Hierfür werden die oben aufgeführten MeSH-Schlagwörter sowie Freitext-Suchbegriffe für die Suche nach Titeln und Abstrakten eingesetzt. Die letzte Suche erfolgte am 05.07.2018. Jedes Schlagwort beziehungsweise jeder Suchbegriff wird aus Gründen der Nachvollziehbarkeit durchnummeriert (siehe Tabellen 8 bis 10) und zunächst einzeln in die Suchmaske von PubMed eingegeben. Danach erfolgt eine schrittweise Verknüpfung der Begriffe untereinander, zunächst für jede Komponente der Fragestellung getrennt.

Für die Zusammenstellung verschiedener Suchwörter werden sogenannte Boolesche Operatoren eingesetzt. Sie bestimmen, in welchem Verhältnis die jeweiligen Suchbegriffe bei einem Treffer gefunden werden. Der Operator „AND“ diktiert der Such-

maschine, dass alle hierdurch verknüpften Begriffe bei einem gefundenen Treffer enthalten sein müssen. Somit ist die Anzahl der Treffer eingeschränkt. Hingegen ist es bei Begriffen, die durch den Operator „OR“ gekoppelt sind, ausreichend, wenn einer dieser Begriffe im Treffer einbezogen ist. Die Anzahl der Treffer vergrößert sich. Es existieren noch weitere Boolesche Operatoren mit spezifischen Auswirkungen für die Recherche, die bei dieser Studie nicht zum Einsatz kommen (Nordhausen and Hirt, 2018).

Die Begriffe innerhalb einer Komponente werden mit „OR“ verknüpft. Die gefundenen Treffer für die Einzelsuchen sowie für die Verknüpfung innerhalb einer Komponente mit dem Operator „OR“ sind der Suchhistorie im Anhang zu entnehmen (siehe Anhang Kapitel 8.3).

#97	#34 AND #59	Verknüpfung Anästhesie und Versager
#98	#34 AND #96	Verknüpfung Anästhesie und Zahnmedizin
#99	#59 AND #96	Verknüpfung Versager und Zahnmedizin
#100	#34 AND #59 AND #96	Verknüpfung Anästhesie und Versager und Zahnmedizin
#102	#34 AND #59 AND #96	mit Restriktion der Sprache auf Deutsch und Englisch und der Spezies auf Menschen

*Tabelle 11: Verknüpfung der drei Komponenten
(eigene Darstellung)*

Im letzten Schritt erfolgt die Verknüpfung der verschiedenen Komponenten untereinander mit dem Booleschen Operator „AND“, so dass sich schlussendlich der vollständige Suchstring (#102) ergibt (siehe Tabelle 11). Dieser sucht Artikel, denen zu jeder der drei Komponenten mindestens ein MeSH-Term zugeordnet wurde oder ein Schlagwort in Titel oder Abstract zu finden ist.

Zusätzlich werden Restriktionen markiert, so dass nur Artikel in deutscher oder englischer Sprache gesucht werden. Außerdem sind nur diejenigen Artikel zu finden, die sich mit der Spezies Mensch befassen. Tierstudien sind nicht von Relevanz.

Der vollständige Suchstring inklusive Restriktionen ist ebenfalls der Suchhistorie zu entnehmen (siehe Anhang Kapitel 8.3).

Um alle mit Hilfe des Suchstrings gefundenen Treffer für die anschließende Auswahl relevanter Studien zu bewahren, erfolgt ihr Export in das Literaturverwaltungsprogramm EndNote X8.

3.4 Weiterführende Suche

Neben CENTRAL und EMBASE zählt MEDLINE zu einer der drei wichtigsten bibliographischen Datenbanken, um Studienberichte ausfindig zu machen. Die Menge an gelisteten Artikeln wurde 2008 mit über 16 Millionen Stück aus 5200 verschiedenen Fachzeitschriften beziffert. Je nach Themengebiet überlappen die gefundenen Artikel zwischen den verschiedenen Datenbanken jeweils mehr oder weniger (Lefebvre et al., 2008).

Um auch Artikel zu finden, die nicht in MEDLINE vertreten sind, wird eine weiterführende manuelle Suche durchgeführt: Hierbei werden im Rahmen der Selektion der Treffer der systematischen Recherche vielversprechende Artikel ausfindig gemacht. Dies schließt nicht nur Studien ein, die den Einschlusskriterien für das Review entsprechen, sondern auch sonstige themenverwandte Artikel.

Deren Literaturlisten werden anschließend auf weitere interessante Studien untersucht. So aufgedeckte potenziell passende Studien werden gemeinsam mit den Treffern der systematischen Recherche dem Auswahlprozess zugeführt.

3.5 Prozess der Studienauswahl

Der Prozess der Studienauswahl sowie die Kriterien, die zum Ein- oder Ausschluss einer Studie führen, sind maßgeblich entscheidend für die Erkenntnisse eines systematischen Reviews (Higgins and Deeks, 2008). Vor Beginn der Selektierung müssen deswegen Ein- und Ausschlusskriterien definiert werden, um diese so objektiv wie möglich zu gestalten. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden wie folgt a priori definiert:

Einschlusskriterien:

- Studien in englischer oder deutscher Sprache
- Studien an Menschen
- Studientypen:
 - Randomisierte kontrollierte Studien
 - Interventionsstudien ohne Randomisierung
 - Kohortenstudien
 - Fall-Kontrollstudien
 - Querschnittstudien
- Behandlung unter zahnärztlicher Lokalanästhesie (gängige Lokalanästhetika mit/ ohne Vasokonstriktor); verschiedene Standardtechniken im Ober- oder

Unterkiefer (Leitungsanästhesie, Infiltrationsanästhesie, Intraligamentäre Anästhesie)

- Ergebnismessung: Versagen der Lokalanästhesie zur Evaluierung von Ursachen des Versagens

Ausschlusskriterien:

- Studien in anderen Sprachen als Deutsch oder Englisch
- Studien mit Tierexperimenten
- Studientypen:
 - Reviews
 - Fallberichte
 - Expertenmeinungen
 - Brief an den Editor
- Behandlung ohne Anästhesie oder unter Sedation oder Allgemeinanästhesie
- Ergebnismessung:
 - Keine Messung des Anästhesieversagens
 - Messung des Versagens aber keine Evaluierung der Ursache
 - Evaluierung von „Entzündung“ als Ursache

Alle Studien, die im Rahmen der systematischen Recherche und der darauffolgenden Handsuche der Referenzlisten gefunden werden, durchlaufen anschließend den gleichen Prozess zur Sortierung. Dabei sollen für die endgültige Synthese nur diejenigen Studien verbleiben, die allen Ein- und Ausschlusskriterien Rechnung tragen. Bei Abweichungen jeglicher Art erfolgt der Ausschluss der betroffenen Studie.

Der Prozess der Studienausswahl ist ebenfalls angelehnt an das „Cochrane Handbook of Interventions“ (Higgins et al., 2011) sowie das PRISMA-Statement (Moher et al., 2009). Letzteres beinhaltet ein vierphasiges Fließdiagramm (siehe Abbildung 1), welches die verschiedenen Phasen der Selektion veranschaulicht und dokumentiert:

- **Identifikation:**

Die erste Phase beinhaltet die Kumulation der gefundenen Treffer im Literaturverwaltungsprogramm EndNote X8. Dabei werden die Resultate der verschiedenen Recherchemethoden separat aufgeführt. In dieser Studie handelt es sich hierbei um die Treffer der systematischen Suche der Datenbank MEDLINE via PubMed („Gefunden durch Datenbanksuche“) sowie die per Handsuche von Literaturquellen ausfindig gemachten Artikel („Zusätzlich

gefunden in anderen Quellen“). Außerdem werden mit Hilfe von EndNote X8 Duplikate entfernt.

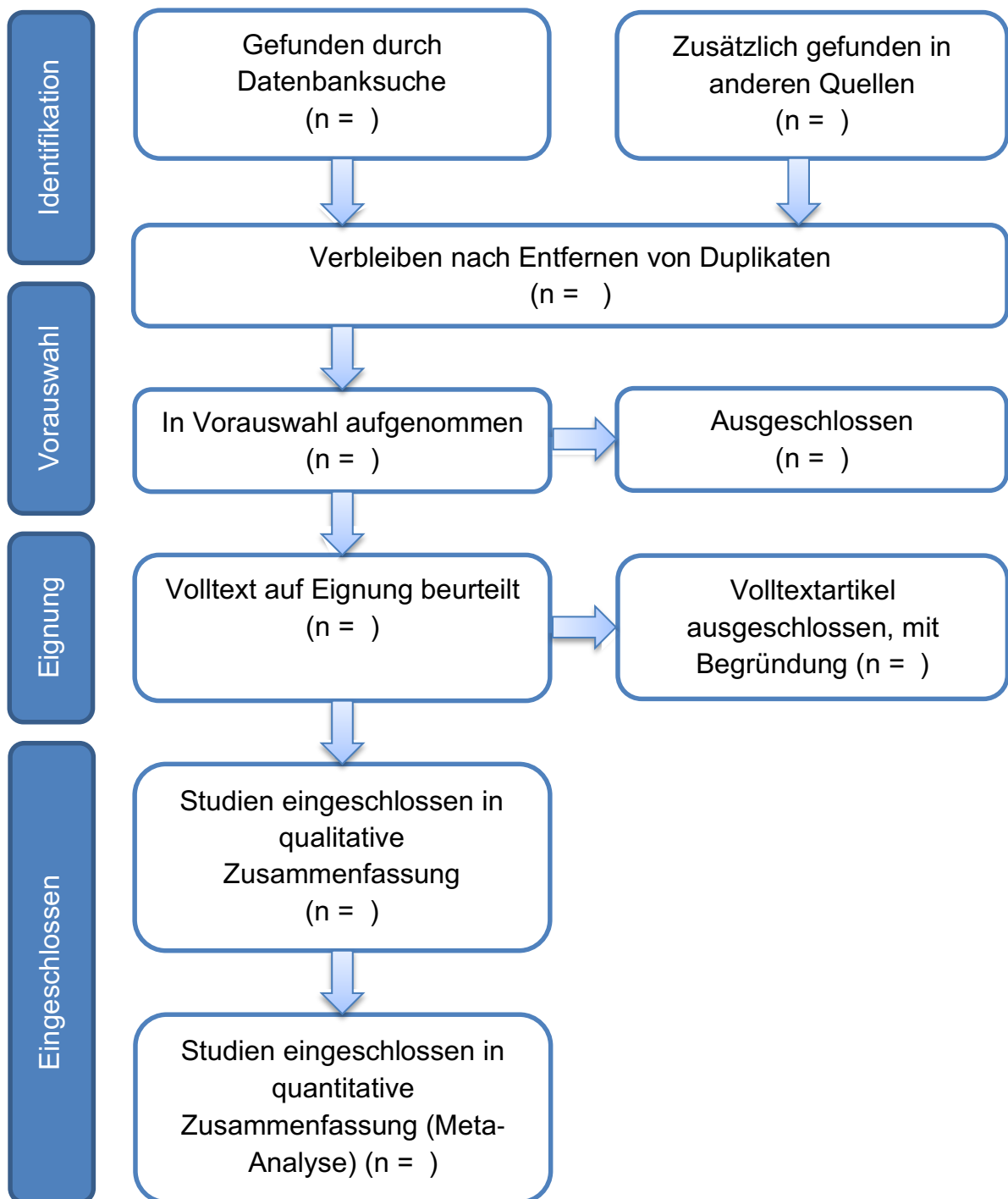


Abbildung 3: Vorlage PRISMA-Fließdiagramm eigene Abbildung nach Moher et al., 2009

- **Vorauswahl:**

Im zweiten Abschnitt des Auswahlverfahrens werden die Titel sowie die Zusammenfassungen der verbliebenen Artikel begutachtet. Somit können Studien, die eindeutig nicht der Fragestellung entsprechen, bereits ausgeschlossen werden.

Es ist anzuraten, in diesem Schritt der Auswahl den jeweiligen Artikel beim kleinsten Zweifel bezüglich der Relevanz in die nächste Phase zu integrieren. Somit soll einem akzidentiellen Ausschluss einer relevanten Arbeit vorgebeugt werden. Dieses Vorgehen ist auch im Falle einer fehlenden Studienzusammenfassung bei nicht eindeutigem Titel propagiert.

- **Eignung:**

Von den verbliebenen vielversprechenden Studien werden im nächsten Schritt die Volltexte auf Eignung inspiziert. Hierbei wird die Beachtung aller Ein- und Ausschlusskriterien und die Übereinstimmung mit der formulierten Fragestellung evaluiert. Inadäquate Studien werden mit entsprechender Begründung ausgeschlossen.

- **Eingeschlossen:**

In der vierten Phase erfolgt die endgültige Entscheidung, welche Studien in die qualitative sowie die quantitative Synthese eingeschlossen werden.

3.6 Datenextraktion und Bewertung der Studien

Die qualitative Analyse der eingeschlossenen Studien erfolgt zunächst in deskriptiver Form für jeden Artikel getrennt. Hierfür werden die relevanten Eigenschaften jeder Studie in den Punkten „Ziel“, „Material/Methoden“, „Statistische Analyse“, „Resultate“, „Diskussion“ und „Schlussfolgerung“ evaluiert. Dies erfolgt sowohl in ausformulierter Form als auch in einer zusammenfassenden Tabelle (siehe Anhang Kapitel 8.4).

Des Weiteren werden die Studiencharakteristika tabellarisch zusammengestellt (siehe Anhang Kapitel 8.5). Zur Detektion vergleichbarer Gemeinsamkeiten bzw. Unterschiede der Studien werden die Kategorien „Probanden- bzw. Patientenkollektiv“, „angewandte Technik/ verwendeter Wirkstoff“, „Teststelle/ Testzahn“, „Evaluierung Anästhesieerfolg“ und „potenzielle Versagensursache“ betrachtet. Auf Grund der Heterogenität der verschiedenen Studien war eine quantitative Synthese im Sinne einer Meta-Analyse nicht durchführbar.

Jede eingeschlossene Studie wird dem entsprechenden Evidenzlevel, adaptiert nach dem OCEBM (Howick et al., 2011b) zugeordnet, um einen ersten orientierenden Überblick über die Stichhaltigkeit der gefundenen Studien zu erhalten.

Mit Hilfe der Bewertung des Verzerrungsrisikos (Risk of Bias = RoB) wird außerdem die interne Validität jeder Studie evaluiert. Hierfür werden die von der Cochrane Collaboration empfohlenen Instrumente angewandt: Da keine echte randomisierte kontrollierte Studie zur formulierten Fragestellung eingeschlossen werden konnte,

wurde ausschließlich das Komponentensystem ACROBAT-NRSI zur Bewertung der Verzerrung nicht-randomisierter Studien verwendet (Schmucker et al., 2016).

Wie in der Literatordiskussion erläutert, wird das Risk of Bias bei diesem Instrument in sieben verschiedenen Domänen unabhängig voneinander bestimmt. Dabei handelt es sich um die Unterpunkte „Bias durch Störfaktoren“, „Bias durch Selektion der Teilnehmer in die Studiengruppen“, „Bias durch die Erfassung der Intervention/ Exposition“, „Bias durch Abweichungen in der Interventionsphase“, „Bias durch fehlende Daten“, „Bias bei der Endpunkterhebung“ sowie „Bias durch selektives Berichten von Endpunkten“. Der genaue Fragenkatalog zu jedem Aspekt des ACROBAT-NRSI ist dem Anhang zu entnehmen (siehe Kapitel 8.2).

Im Anschluss an die Beantwortung der gestellten Fragen erfolgt die Auswertung des anzunehmenden Verzerrungsrisikos für jede Studie nach Domänen getrennt in tabellarischer Form (siehe Anhang Kapitel 8.6). Für jede Domäne erfolgt dabei eine Begründung der jeweiligen Bewertung. Bei uneindeutiger Beantwortung der verschiedenen Fragen innerhalb einer Domäne mit den Antwortmöglichkeiten „Ja“, „Wahrscheinlich Ja“, „Wahrscheinlich Nein“, „Nein“ oder „Unklar“ erfolgt eine Einschätzung der Relevanz der jeweiligen Unterpunkte auf die klinische Fragestellung sowie eine Begründung der Auswahl. Somit kann jede Domäne dem entsprechenden Verzerrungsrisiko von „gering“ über „mäßig“ und „erheblich“ bis hin zu „kritisch“ zugeordnet werden. Beim Fehlen zu vieler relevanter Informationen zur Beantwortung der Fragen innerhalb einer Domäne wird das Verzerrungsrisiko dieses Unterpunktes im Ganzen als „unklar“ eingestuft.

Zur Mittelung einer Gesamteinschätzung des Verzerrungsrisikos einer jeden Studie ist diejenige Domäne mit dem maximalen Risk of Bias maßgeblich. Die Gesamtbewertung entspricht somit jeweils dem schlechtesten Wert.

Eine Sonderform in diesem systematischen Review stellen nicht-interventionelle Studien dar. Da sich das ACROBAT-NRSI mit der Beurteilung des Verzerrungsrisikos von Interventionsstudien befasst, muss das Verzerrungsrisiko dieser speziellen Studien durch eine adaptierte Interpretation der Fragen, passend zur jeweiligen Studie, erfolgen. Im Falle einer unmöglichen Beantwortung vieler Fragen einer Domäne durch nicht durchgeführte Maßnahmen auf Grund des Studientyps kann keine Einschätzung des Verzerrungsrisikos getroffen werden. Dies wird durch einen Schrägstrich (/) veranschaulicht.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche von MEDLINE über PubMed wurden mit Hilfe des finalen Suchstrings (#102, Tabelle 11) und der Restriktionen auf deutsche und englische Artikel sowie Studien an Menschen (Ausschluss von Tierexperimenten) 1026 Treffer erzielt. Die letzte Suche erfolgte am 05.07.2018.

Die genaue Auflistung der Trefferanzahlen für die jeweiligen Suchbegriffe findet sich im Anhang (siehe Kapitel 8.3). Die nachfolgende Tabelle veranschaulicht die Quantität der erhaltenen Studien für die Einzelaspekte der Fragestellung nach dem PICO-Schema sowie deren Verknüpfungen untereinander:

#	Erläuterung Suchstring	Anzahl Treffer
#34	Kontext - Lokalanästhesie	113.776
#59	Interessierendes Phänomen - Versagen	2.541.174
#96	Population - Zahnmedizin	773.708
#97	#34 AND #59	13.285
#98	#34 AND #96	17.885
#99	#59 AND #96	66.648
#100	#34 AND #59 AND #96	1.379
#102	#100 mit Restriktion Englisch + Deutsch; humane Studien	1.026

*Tabelle 12: Trefferanzahl je Suchstring
(eigene Darstellung)*

Im Rahmen der Durchsicht der Literaturverzeichnisse der gefundenen Artikel wurden zusätzlich vier möglicherweise relevante Artikel identifiziert. Sie wurden ebenfalls dem Auswahlprozess entsprechend des PRISMA-Fließdiagramms (siehe Abbildung 2) zugeführt:

Mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogramms EndNote X8 konnten in einem ersten Schritt zwei Duplikate entfernt werden. Die verbleibenden 1028 Artikel wurden in die Vorauswahl eingeschlossen. Im Rahmen der Durchsicht der Titel und Zusammenfassungen dieser Studien konnten 939 Artikel bereits ausgeschlossen werden. Sie entsprachen nicht den Ein- und Ausschlusskriterien.

Von den übrigen 89 Artikeln wurden die Volltexte auf Eignung beurteilt. 78 Artikel konnten mit Begründung (siehe Tabelle 13) ebenfalls ausgeschlossen werden. Ihre vollständigen Referenzen sind dem Literaturverzeichnis zu entnehmen.

Somit verbleiben elf Studien, die allen Ein- und Ausschlusskriterien Rechnung tragen und sich mit der konzipierten Fragestellung befassen.

Diese Artikel wurden in die folgende qualitative Synthese eingeschlossen. Auf Grund der Inhomogenität der gefundenen Studien konnten keine Ergebnisse in eine quantitative Synthese im Sinne einer Metaanalyse inkorporiert werden.

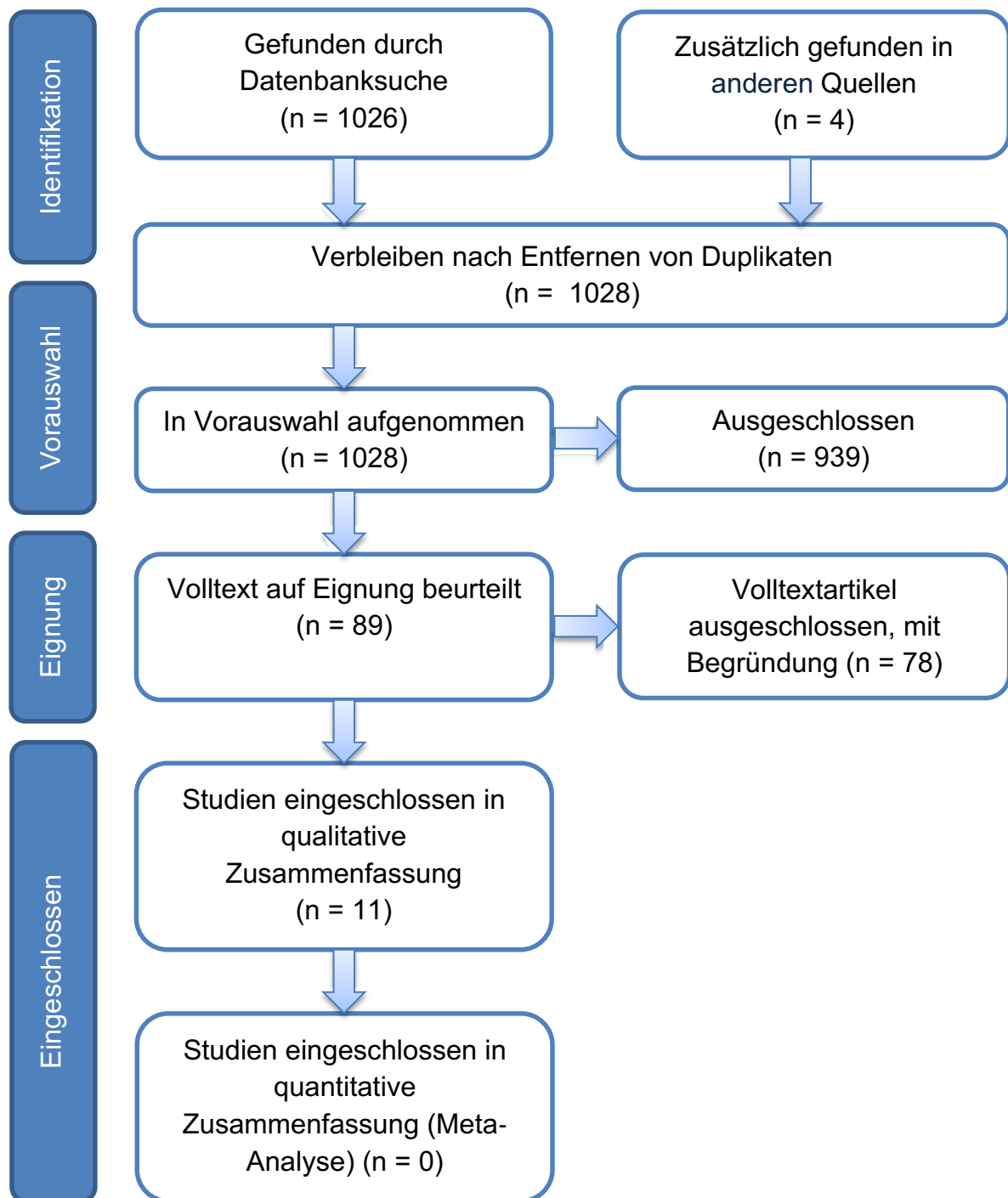


Abbildung 4: Ausgefülltes PRISMA-Fließdiagramm eigene Abbildung nach Moher et al., 2009

Erstautor, Erscheinungsjahr	Grund für Ausschluss
AlHindi, 2016	Expertenmeinung
Anil, 2003	keine Behandlung unter Lokalanästhesie
Arora, 2011	keine Behandlung unter Lokalanästhesie
Arvish, 1974	Brief an den Editor
Auluck, 2007	keine Behandlung unter Lokalanästhesie
Bawor-Omatseye, 2013	keine Messung des Anästhesiever sagens
Bennett, 2001	keine Behandlung unter Lokalanästhesie
Bitner, 2015	keine Evaluierung der Versagensursache
Blanton, 2003	Expertenmeinung
Boronat Lopez, 2006	Review
Buch, 2012	keine Behandlung unter Lokalanästhesie
Budenz, 1995	Expertenmeinung
Choi, 2014	keine Behandlung unter Lokalanästhesie
Cvetko, 2014	Fallbericht
Das, 2004	Fallbericht
DeSantis, 1996	Expertenmeinung
Dhanji, 1999	Brief an den Editor
Feck, 2005	Fallbericht unter Sedation
Filo, 2015	keine Behandlung unter Lokalanästhesie
Fiset, 1989	Fallberichte
Fleiner, 1991	keine Evaluierung der Versagensursache
Fleury, 1990	Evaluierung „Entzündung“ als Versagensursache
Fowler, 2015	keine Evaluierung der Versagensursache
Gamiendien, 2016	keine Behandlung unter Lokalanästhesie
Gaum, 1997	Expertenmeinung
Giovannitti, 2013	Expertenmeinung
Grover, 1983	keine Behandlung unter Lokalanästhesie
Gupta, 201	Evaluierung „Entzündung“ als Versagensursache
Han, 2014	keine Behandlung unter Lokalanästhesie
Heasman, 1986	Expertenmeinung
Hendy, 1994	keine Evaluierung der Versagensursache
Hochman, 2000	keine Behandlung unter Lokalanästhesie
Holliday, 2011	Fallbericht
Hondrum, 1996	keine Behandlung unter Lokalanästhesie
Jeske, 2006	keine Evaluierung der Versagensursache
Kaufman, 1984	keine Evaluierung der Versagensursache
Khoury, 2011	Review
Kim, 2003	keine Evaluierung der Versagensursache
Krasny, 2012	keine Behandlung unter Lokalanästhesie
Laga, 1992	Brief an den Editor
Lew, 2006	Fallbericht
Lin, 2013	keine Behandlung unter Lokalanästhesie
Lizio, 2013	keine Behandlung unter Lokalanästhesie
Madan, 2002	Expertenmeinung
Malamed, 2011	Expertenmeinung
Matveeva, 2018	keine Behandlung unter Lokalanästhesie
McMahon, 1995	Evaluierung „Entzündung“ als Versagensursache
Meechan, 1999	Expertenmeinung
Meechan, 2005	Expertenmeinung

Erstautor, Erscheinungsjahr	Grund für Ausschluss
Meyer, 1999	keine Evaluierung von Versagensursachen
Milam, 1984	Expertenmeinung
Milles, 1984	keine Evaluierung von Versagensursachen
Modaresi, 2005	Evaluierung „Entzündung“ als Versagensursache
Potocnik, 1999	Expertenmeinung
Potu, 2009	keine Behandlung unter Lokalanästhesie
Prado, 2010	keine Behandlung unter Lokalanästhesie
Pyle, 1999	keine Behandlung unter Lokalanästhesie
Quint, 1981	Brief an den Editor
Radford, 2007	Expertenmeinung
Renton, 2012	Brief an den Editor
Roda, 1994	Expertenmeinung
Rood, 1988	Expertenmeinung
Rood, 1982	Evaluierung „Entzündung“ als Versagensursache
Rood, 1977	Expertenmeinung
Russa, 2014	keine Behandlung unter Lokalanästhesie
Sandhya, 2015	keine Behandlung unter Lokalanästhesie
Schon, 1989	Expertenmeinung
Stein, 2007	Review
Taintor, 1989	Expertenmeinung
Thompson, 1964	Allgemeinanästhesie
Traeger, 1979	Fallbericht
von Arx, 2011a	keine Evaluierung von Versagensursachen
von Arx, 2011b	keine Behandlung unter Lokalanästhesie
Wells, 2007	Evaluierung „Entzündung“ als Versagensursache
Wong, 1992	Expertenmeinung
Yesilyurt, 2008	keine Behandlung unter Lokalanästhesie
Young, 1993	Fallbericht
Zide, 1998	keine zahnärztliche Lokalanästhesie

Tabelle 13: Ausgeschlossene Artikel mit Begründung für Ausschluss (eigene Darstellung)

4.2 Evidenzlevel nach dem OCEBM der eingeschlossenen Studien

Die folgende Tabelle veranschaulicht die eingeschlossenen elf Studien. Ihnen wurde entsprechend der Definitionen des OCEBM das jeweilige Evidenzlevel zugeordnet:

Autor	Jahr	Journal	Titel	Evidenzgrad
Ashkenazi, M. et al.	2014	European Archives of Paediatric Dentistry	Mandibular block success rate in relation to needle insertion and position: a self-report survey	IV
Droll, B. et al.	2012	Journal of Endodontics	Anesthetic efficacy of the inferior alveolar nerve block in red-haired women	III

Autor	Jahr	Journal	Titel	Evidenzgrad
Fiset, L. et al.	1997	Journal of Studies on Alcohol	Pain control in recovering alcoholics: effects of local anesthesia	III
Hannan, L. et al.	1999	Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology	The use of ultrasound for guiding needle placement for inferior alveolar nerve blocks	III
Keetley, A. et Moles, D.R.	2001	Primary Dental Care	A clinical audit into the success rate of inferior alveolar nerve block analgesia in general dental practice	III
Keros, J. et al.	2001	Collegium Antropologicum	Foramen mandibulae as an indicator of successful conduction anesthesia	IV
Meyer, T.N. et al.	2007	Brazilian Dental Journal	Effectiveness of nasopalatine nerve block for anesthesia of maxillary central incisors after failure of the anterior superior alveolar nerve block technique	III
Moradi Askari, E. et al.	2016	Journal of Endodontics	The Effect of Maxillary First Molar Root Length on the Success Rate of Buccal Infiltration Anesthesia	III
Reinhart, E. et al.	1992	Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift	[Various factors influencing the local anesthetic effect of articaine]	III
Weinstein, P. et al.	1985	General Dentistry	Patient perceptions of failure to achieve optimal local anesthesia	IV
Yonchak, T. et al.	2001	Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology	Anesthetic efficacy of unilateral and bilateral inferior alveolar nerve blocks to determine cross innervation in anterior teeth	III

Tabelle 14: Evidenzlevel der eingeschlossenen Studien (eigene Darstellung)

Acht Studien entsprechen dem Evidenzlevel III und drei Studien dem Evidenzlevel IV. Die anschließende deskriptive Analyse der Studien erfolgt sortiert nach Evidenzleveln.

4.3 Deskriptive Analyse der Studien mit dem Evidenzlevel III

4.3.1 Droll, B. et al. 2012

„Anesthetic efficacy of the inferior alveolar nerve block in red-haired women“

Ziel:

- Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Mutationen innerhalb der Allele des Melanocortin-1-Rezeptors (MC1R) im Sinne eines „Red Hair Colour“-Allels (RHC) oder der phänotypischen Ausprägung von roten Haaren mit den Erfolgsraten des IANB

Methoden:

- Integration 62 rothaariger und 62 dunkelhaariger gesunder Probandinnen in randomisierte verblindete Studie nach strengen Ein- und Ausschlusskriterien
- Randomisierung mittels Zufallscode, gleich viele rechte und linke Kieferhälften
- Testzähne: Unterkieferzähne 7, 6, 5, 4, 2 und 1; Kontrolle: kontralateraler Eckzahn
- Test- und Kontrollzähne ohne Karies, große Füllungen, Kronen oder Parodontitis
- Vor der Untersuchung Beantwortung der „Corah Dental Anxiety Scale“ zur Einschätzung des Angstlevels sowie dreimalige Referenzmessung der elektronischen Pulpatestung (EPT) pro untersuchtem Zahn als Vergleich
- Oberflächenanästhesie: 20 % Benzocain; IANB: eine Karpule 2% Lidocain mit einem Adrenalinzusatz von 1:100.000 über 60 Sekunden mit 1,5 Inch langer 27-G-Kanüle
- Einschätzung Schmerzlevel während IANB zu drei Zeitpunkten (1: Kanüleninsertion; 2: Kanülenplatzierung; 3: Platzierung des Depots) anhand der Visuellen-Analogskala (VAS) nach Heft-Parker (kein Schmerz: $x = 0\text{mm}$; milder Schmerz: $0\text{mm} < x \leq 54\text{mm}$; moderater Schmerz: $54\text{mm} < x \leq 114\text{mm}$; starker Schmerz: $x > 114\text{mm}$)
- nach Beendigung VAS-Antworten Injektion einer zweiten Karpule Lokalanästhetikum ($t = 0$)
- vierminütiger Zyklus der Messungen für 60 Minuten wie folgt: $t = 1\text{ Min.}$: EPT Zahn 7 und 6 und Erfragung Lippentaubheit → $t = 2\text{ Min.}$: EPT Zahn 4 und 5 → $t = 3\text{ Min.}$: EPT Zahn 2 und 1 → $t = 4\text{ Min.}$: EPT Kontrollzahn → ...
- fehlende Lippentaubheit nach 15 Minuten wurde als verfehlter IANB bewertet, Wiederholung an neuem Termin (Ereignis bei nur einer Probandin)
- Definition pulpale Anästhesie: Erreichen Maximum von 80 bei EPT
- Definition Anästhesieerfolg: zweimaliges Erreichen des Maximums von 80 bei EPT innerhalb von 15 Minuten nach Injektion und Anhalten bis $t = 60\text{ Min.}$

- zusätzlich Genotypisierung der Allele des MC1R anhand Wangenabstrich

Ergebnisse:

- Gruppenzuteilung Phänotyp: 62 Rothaarige (R) und 62 Dunkelhaarige (D)
- Gruppenzuteilung Genotyp: 45 Probandinnen mit zwei RHC-Allelen (Genotyp rot-haarig = 2-RHC); 52 Probandinnen mit null RHC Allelen (Genotyp dunkelhaarig = 0-RHC)
- phäno- und genotypische Gruppenzuteilung ohne signifikante Gruppenunterschiede bezüglich Alter oder Testseite ($p > 0,05$)

Zusammenhang Anästhesieerfolg und Haarfarbe

- weder phäno- noch genotypische signifikante Unterschiede der Erfolgsrate des IANB zu keinem Zeitpunkt und an keinem Testzahn ($p > 0,05$)

Zusammenhang Angstlevel und Haarfarbe

- signifikant höhere Angstlevel bei Phänotyp (R) ($p = 0,0011$) sowie bei Genotyp 2-RHC ($p = 0,0213$) mit folgenden durchschnittliche Angstlevel: (R) = $7,2 \pm 2,2$; (D) = $6,0 \pm 1,8$; 2-RHC = $7,1 \pm 2,4$; 0-RHC = $6,1 \pm 1,9$

Zusammenhang Schmerz nach VAS und Haarfarbe

- Korrelation Phänotyp (R) mit höheren Schmerzleveln bei Nadelinsertion ($p = 0,048$); keine statistische Signifikanz bei Genotyp 2-RHC
- keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich des Schmerzes während der Kanülenpositionierung und der Verabreichung des Lokalanästhetikums

Diskussion:

- nur Einschluss von Frauen, da Anzeichen für geschlechtsspezifische Unterschiede in Physiologie und Metabolismus von Schmerzwahrnehmung, Anästhesie und Analgesie bei phäno- und genotypisch Rothaarigen
- Korrelation zwischen Geschlecht und thermischer Schmerzwahrnehmung sowie Entzündungsschmerz bei Probanden mit MC1R-Mutationen in anderer Studie sowie niedrigere Schwellen für Kältereize, Kaltschmerztoleranz und Hitzeschmerz bei rot-haarigen Frauen
- Ziel Genotypisierung in dieser Studie: Untersuchung der Auswirkung funktionsloser MC1R; dafür Auswahl derjenigen Allele des MC1R, die am stärksten mit roten Haaren assoziiert (D84E; R151C; R160W; D294H)
- Abgrenzung zwischen 0-RHC und 2-RHC für Detektion des größtmöglichen Unterschieds

- 2-RHC am ehesten mit funktionsarmen MC1R und veränderter Analgesie vergesellschaftet; Phänotyp „rote Haare“ außerdem bei 2-RHC in der Regel ausgeprägter, obwohl nicht alle RHC-Allele streng rezessiv vererbt werden
- differierend zu anderen Studien keine Korrelation zwischen Anästhesieversagen bei IANB und roten Haaren, Erklärung: Unterschiede Probandenkollektiv, Applikationsart (Lokal- vs. Allgemeinanästhesie) und Lokalisation (Infiltrations- vs. Leitungsanästhesie)
- keine Übertragung der Ergebnisse auf Männer, Kinder und ältere Menschen
- weitere Untersuchung der Effekte bei Zähnen mit irreversibler Pulpitis und bei anderen Anästhesieformen
- Ausschluss Alter und Testseite als Störfaktoren, da keine signifikanten Gruppenunterschiede
- Korrelation zwischen Angstlevel und phäno- bzw. genotypisch roten Haaren mit anderen Studien übereinstimmend → womöglich Ursache für klinische Beobachtung Zusammenhang zwischen Anästhesieschwierigkeiten und Frauen mit roten Haaren
- in Folge von Anspannung eventuell eher Verbalisierung nicht schmerzhafter Empfindungen als Schmerzreiz; existierende Metaanalyse zeigt entsprechenden Zusammenhang zwischen Angstlevel und Schmerzwahrnehmung → auch als Erklärung für stärker empfundene Schmerzen bei Kanüleninsertion in dieser Studie denkbar
- alternative Erklärungen für höhere Schmerzlevel: geringeres Ansprechen auf Oberflächenanästhesie oder niedrigere Schmerzschwelle auf mechanische Reize

Schlussfolgerung:

- kein Zusammenhang zwischen Erfolgsrate IANB und phäno- und/ oder genotypisch roten Haaren bei Zähnen mit gesunder Pulpa
- Korrelation zwischen phänotypisch roten Haaren sowie Mutationen des MC1R mit höheren Angstleveln bei Zahnarztbesuchen

4.3.2 Fiset, L. et al. 1997

„Pain control in recovering alcoholics: effects of local anesthesia“

Ziel:

- Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Alkoholismus und Schwierigkeiten der Schmerzausschaltung, dabei Überprüfung folgender Hypothesen im Vergleich Alkoholiker und Nicht-Alkoholiker:
 - (1) Es existieren signifikante Unterschiede bezüglich Detektions- und Schmerzgrenze bei der elektronischen Pulpatestung.

- (2) Es existieren Gruppenunterschiede zwischen Tiefe und Dauer der Pulpenanästhesie.
- (3) Es existiert eine Wechselbeziehung zwischen Schwere des Alkoholismus und/oder anderen psychologischen Faktoren und der Antwort auf eine Pulpenstimulation.

Methoden:

Probandenkollektiv

- Gruppe (A): 22 männliche Alkoholiker (Definition nach DSM-III-R-Kriterien) im Entzug
- Kontrollgruppe (NA): 22 männliche Nicht-Alkoholiker (Personal des Washington Medical Center)
- Einschlusskriterien: gesunde Probanden (ASA I oder II), aktuelle Alkoholabstinenz, gesunde Oberkieferzähne

Messinstrument

- Messung Pulpensation mittels computerkontrolliertem EPT (0 bis 320 μ A)

Untersuchungsmethoden

- Einschätzung des allgemeinmedizinischen, mentalen und dentalen Gesundheitszustands durch Fragebögen: Alcohol User Disorders Identification Test (AUDIT), Drug Abuse Screening Test (DAST), A-State Scale Of The State Trait Anxiety Inventory (STAI), Autonomic Perceptions Questionnaire (APQ), Social Desirability Scale (SDS)
- Messung des Wunschs nach und der tatsächlich empfundenen Kontrolle beim Zahnarzt anhand des Iowa Dental Control Index; Untersuchung Zahnarztangst mittels Dental Fear Survey, Befragung nach unglücklichem oder deprimiertem Gefühl
- Alkoholismusanamnese als Selbstauskunft ohne Verifizierung (Anzahl Entgiftungsbehandlungen, Anzahl Entzugsversuche, Monate seit Eintritt in Entzug, Anzahl der aktuellen nüchternen Tage)

Vorgehensweise

- doppelblinde Cross-Over-Studie, eintägige drei- bis vierstündige Untersuchung
- laterale Oberkieferinzisivi jeweils als Test- bzw. Kontrollzahn
- Beantwortung Fragebögen, Atemalkoholtest und Bestimmung von sechs Referenzwerten mit EPT je Zahn
- randomisierte verblindete Injektion von 1,0 ml 3% Mepivacain ohne Adrenalin in Höhe Apex des Testzahns, Scheininjektion von 1,0 ml Kochsalzlösung an Kontrollzahn
- Beginn EPT-Messungen direkt im Anschluss: drei aufeinanderfolgende ansteigende elektronische Reize, abwechselnd Test- und Kontrollzahn für 50 Minuten ohne Pause

Ergebnisse:

Selbsteinschätzung

- insgesamt moderate Reaktionen auf Stress; wenig Angst vor Zahnarztbesuch; milde Neigung, sozial erwünschte Antworten zu bieten
- innerhalb (A) mehr Angaben zu Unzufriedenheit oder Depressionen als in (NA) (22,7% (A) vs. 4,6% (NA); $p = 0,80$)
- in (A) signifikant seltener gute Zahngesundheit (31,8% (A) vs. 72,7% (NA); $p = 0,007$)
- nachweislich höhere Rate an Rauchern in (A) (67,2% (A) vs. 4,6% (NA); $p < 0,001$)

Fragebögen

- (A) mit signifikant höheren Werten beim STAI (40,3% (A) vs. 31,6% (NA); $p = 0,007$); beim AUDIT (19,2% (A) vs. 2,2% (NA); $p < 0,001$) sowie beim DAST (7,0% (A) vs. 2,6% (NA); $p = 0,002$)

Alkoholismusanamnese

- $0,6 \pm 1,1$ Entgiftungsbehandlungen; $0,8 \pm 1,2$ ambulante Entzugsversuche; $2,0 \pm 1,7$ stationäre Entzugsversuche; $15 \pm 26,1$ Monate seit Eintritt in letzten Entzug; 113 ± 141 aktuell nüchterne Tage

Vergleich Alkoholiker vs. Nicht-Alkoholiker

- keine Gruppenunterschiede der Wahrnehmungs- und Schmerzschwelle, keine Abweichungen der Referenzwerte zwischen den Gruppen
- höchst signifikante Wirkung von Mepivacain verglichen mit Kochsalzlösung ($p < 0,0001$): nach der Injektion von Mepivacain großer Anstieg der Detektions- und Schmerzschwelle für 30 bis 40 Minuten, nach der Injektion von Kochsalzlösung nur geringe Schwellenwerthebung
- bei (A) leicht niedrigere Schwellenwerte als (NA), jedoch ähnliche Differenz zwischen (A) und (NA) schon bei den Referenzwerten und ohne statistische Signifikanz
- zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Gruppenunterschiede bezüglich Gesamtschwellenwert, Anästhesietiefe oder Wirkungsdauer

Multiple explorative Regressionsanalyse innerhalb (A)

- Wechselbeziehung zwischen Unzufriedenheit oder Depression und niedrigeren Detektions- ($p = 0,38$) und Schmerzschwellen ($p = 0,003$) → schlechtere Anästhesiewirkung
- Korrelation zwischen hohem Kontrollbedürfnis und besserer Anästhesiewirkung (Detektion: $p = 0,087$; Schmerz: $p = 0,044$)

- positiver Zusammenhang zwischen Wirksamkeit Mepivacain und a) Anzahl Entgiftungen gemessen an der Detektionsschwelle ($p= 0,068$) sowie b) Anzahl Entzugsversuche gemessen an der Schmerzschwelle ($p= 0,016$).

Diskussion:

- kein Beweis für die Hypothesen (1) und (2); in dieser Studie gleiche Wirksamkeit Mepivacain in Gruppe (A) und (NA)
- Power der Studie für Detektion kleinerer Gruppenunterschiede nicht ausreichend
- mindestens zwei weitere Studien mit zentral wirksamen Medikamenten (Thiopental, Lachgas) ohne Unterschiede zwischen (A) und (NA)
- differierend hierzu klinisch-empirische Daten mit Nachweis einer schlechteren Wirkung von Midazolam und Lidocain, jedoch Untersuchung aktiver Alkoholiker
- längere Entzugsphase könnte psychologische und physiologische Unterschiede zu (NA) aufheben → keine Übertragung gefundener Ergebnisse auf aktive oder erst kurz abstinente Alkoholiker
- nachweislich starke Wechselbeziehung zwischen Alkoholismus und mentaler Komorbidität; in dieser Studie jedoch Unterrepräsentation da nur drei Probanden aus (A) mit zusätzlicher psychologischer Störung
- Hypothese (3) teilweise gestützt: Korrelation zwischen Unzufriedenheit oder Depression und geringerer Anästhesiewirkung; verbesserte Anästhesiewirkung bei hohem Bedürfnis aber gering verspürter Kontrolle
- Vermutung: schlechtere Anästhesiewirkung nicht durch Alkoholismus sondern durch unberücksichtigte psychologische Komorbidität
- in weiterführenden Studien zu Kreuztoleranz von Ethanol und Anästhetika bzw. Analgetika auch Einschluss von Probanden mit hoher und niedriger Ethanoltoleranz
- weitere Studien, die die Erwartungshaltung der Probanden gezielt betrachten, da hierdurch Veränderung der Schmerzantwort
- Einsatz Mepivacain und Nutzen EPT für klinische Studien bewährt

Schlussfolgerung:

- keine Erklärung der klinischen Problematik der Schmerzausschaltung bei Alkoholikern bzw. Alkoholikern im Entzug im Rahmen dieser Studie
- geringere Lokalanästhetikawirkung bei Alkoholikern im Entzug womöglich durch psychologische Begleitumstände; physiologische Veränderungen nach gewisser Zeit der Abstinenz voraussichtlich normalisiert

4.3.3 Hannan, L. et al. 1999

„The use of ultrasound for guiding needle placement for inferior alveolar nerve blocks“

Ziel:

- Untersuchung, ob verbesserte Erfolgsrate des IANB durch Kanülenplatzierung mittels Ultraschall im Vergleich zur herkömmlichen Methode (intraorale Orientierungspunkte)
- Hypothese: Anästhesieversagen durch zu große Entfernung Anästhesiedepot zu Nervus alveolaris inferior → mittels Ultraschall vorhersehbarere Injektion in der Nähe des Gefäß- und Nervenbündels

Methoden:

- prospektive pseudorandomisierte Cross-Over-Studie an 40 gesunden Probanden (10 weiblich, 30 männlich); Durchschnittsalter 26 Jahre (19 bis 44 Jahre); keine Medikamentennahme mit Auswirkung auf Schmerzwahrnehmung
- randomisiert auf gleicher Unterkieferseite an zwei Terminen in einwöchigem Abstand:
A) herkömmlicher IANB B) ultraschallgeführte Kanülenplatzierung
- Testzähne: 7, 6, 5, 4, 2 und 1 an jeweils 20 linken und rechten Unterkieferhälften
- Kontrollzahn: kontralateraler Eckzahn
- untersuchte Zähne ohne Karies, große Restaurationen oder parodontale Probleme
- vor Injektionen drei Referenzmessungen mittels EPT je Test- und Kontrollzahn
- testendes Personal verblindet gegenüber Injektionsmethode
- jeweils Injektion von 1,8 ml 2 % Lidocain mit Adrenalinzusatz 1:100.000 innerhalb einer Minute; bei A) mit 1,5 Inch langer 27 Gauge Kanüle; bei B) mit spinaler 8 Inch langer 22 Gauge Ultraschallkanüle

Vorgehen Ultraschallgeführte Injektion

- gewünschte Kanülenplatzierung: in 1 mm Abstand zum inferioren alveolaren Nerven- und Gefäßbündel; Genauigkeit der Methode in Pilotstudie an Kadavern belegt
- visuelles und auditives Auffinden der Arteria alveolaris inferior mit colorisierter Dopplersonografie; Injektion durch Führungshilfe 1 mm kürzer als berechneter Pfad zur Arterie, da Nervus alveolaris inferior i.d.R. anterior von dieser
- auch bei herkömmlichem IANB Ultraschall-Identifizierung zur Verblindung
- bei beiden Methoden Notierung der Eindringtiefe der Kanüle und der Position der Spritze (ausgehend vom kontralateralen Prämolare oder Eckzahn)
- t = 0 Min.: Beendigung Injektion; 60 minütiger Testzyklus ab t = 1 Min.: EPT Zahn 7 und 6 → t = 2 Min.: EPT Zahn 5 und 4 → t = 3 Min.: EPT Zahn 1 und 2 → t = 4 Min.: EPT Kontrollzahn und Erfragung Lippentaubheit → ...

- bei einer fehlenden Betäubung der ipsilateralen Lippe nach 20 Minuten → IANB als verfehlt bewertet, Wiederholung an neuem Termin
- Definition pulpaire Anästhesie: Erreichen des Maximums von 80 bei EPT
- Definition Anästhesieerfolg: zweimaliges Erreichen des Maximums von 80 bei EPT
- Definition Anästhesieversagen: kein zweimaliges Erreichen des Maximums von 80 bei EPT

Ergebnisse:

- bei herkömmlicher Methode: 6 verfehlte IANB; bei neuem Termin 100 Prozent Lippen- und Zungentaubheit; bei ultraschallgeführter Methode: kein verfehlter IANB, 100 Prozent Lippen- und 95 Prozent Zungentaubheit
- Anästhesieraten für die verschiedenen Zähne bei beiden Methoden zwischen 38 und 92 Prozent, keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$)
- durchschnittliche Eindringtiefe der Kanüle bei der Ultraschall-Technik: 17 mm (12 mm – 21 mm); bei der herkömmlichen Technik: 19 mm (18 mm – 20 mm)

Diskussion:

- Genauigkeit der Sonografie zur Identifikation des inferioren alveolaren Nerven- und Gefäßbündels in Pilotstudie an Kadavern belegt; Arteria alveolaris als einzige Arterie im Spatium pterygomandibulare gut auffindbar
- Definition Pulpanästhesie beim Maximum von 80 in EPT in anderen Studien bewährt; niedrigere Werte können in Schmerzen bei der Behandlung resultieren
- Versagensraten von 8 – 62 Prozent übereinstimmend mit Studien ähnlicher Methodik
- auch in dieser Studie Taubheit der Lippe kein Nachweis für Pulpanästhesie
- bei ultraschallgestützter Methode in Folge der Spritzenpositionierung am kontralateralen Prämolare niedrigere Injektionstiefe (konventioneller IANB von Caninus aus); Injektionstiefen übereinstimmend mit Werten vergleichbarer Studien
- kein signifikanter Unterschied der Erfolgsraten der beiden Methoden → Exaktheit der Depotplatzierung nicht dominierender Faktor für Anästhesieerfolg bzw. -versagen
- Unterscheidung zwischen verfehltem IANB (fehlende Lippentaubheit) und mangelnder Pulpanästhesie trotz Lippentaubheit nötig
- in anderen Studien: ansteigende Erfolgsrate IANB mit größerer Nervnähe des Anästhesiedepots, aber Anästhesieversager in nicht unerheblichem Maß trotz exakter Platzierung
- mögliche Ursache: unberechenbare Diffusion des Lokalanästhetikums entlang des geringsten Gewebewiderstandes (basierend auf Strukturen im Spatium pterygomandibulare)

Schlussfolgerung:

- Depotplatzierung in unmittelbarer Nervnähe durch ultraschallgestützte Injektion, aber kein erhöhter Anästhesieerfolg gegenüber herkömmlichem IANB
- Genauigkeit der Kanülenplatzierung nicht Hauptgrund für Versagen IANB

4.3.4 Keetley, A. et Moles, D.R. 2001

“A clinical audit into the success rate of inferior alveolar nerve block analgesia in general dental practice”

Ziel:

- Evaluation Erfolgsraten IANB durch verschiedene Zahnärzte
- Untersuchung potenzieller Faktoren, die Anästhesieversagen begünstigen

Methoden:

- Erfassung von IANBs durch applizierende Zahnärzte: vier Zahnärzte jeweils 100 aufeinanderfolgende IANBs, der Fünfte (mit größter klinischer Erfahrung) 200 IANBs
- Kriterien: behandelnder Zahnarzt, Geschlecht und Alter Patient, anästhesierter Quadrant, durchgeführte zahnärztliche Behandlung, Erfolg oder Versagen der Anästhesie
- IANB mit einer Karpule 2 % Lidocain mit Adrenalinzusatz 1:80.000; 27 Gauge Kanüle; ausschließlich konventionelle Techniken (direkter oder indirekter Ansatz); kein Einsatz Gow-Gates- oder Akinosi-Technik
- Definition Anästhesieerfolg: keine Spitzwahrnehmung der labialen befestigten Gingiva zwischen 2er und 3er und zahnärztliche Behandlung ohne Missempfindung möglich
- Zahnarzt 5 vermerkte, ob er mit Versagen rechnet → Überprüfung, ob Antizipation Anästhesieversagen durch erfahrenen Zahnarzt möglich

Ergebnisse:

- Aufzeichnung 580 IANBs an 458 verschiedenen Patienten (teils mehrfache Behandlungen registriert) zwischen 6 und 93 Jahren ($38,4 \pm 16,8$ Jahre), 51,4 % Frauen
- 50,3 % konservative oder restaurative Behandlungen, 23,6 % Extraktionen
- Erfolgsrate IANB insgesamt: 91,3 %
- „behandelnder Zahnarzt“ bei Signifikanzniveau 5 % signifikanter Einflussfaktor ($p=0,048$), weder bei Chi-Quadrat-Test noch Poisson-Regressionsanalyse Zusammenhang Erfolgsrate IANB mit übrigen evaluierten Kriterien
- Antizipation des Versagens bei acht der zehn Patienten mit insuffizienter Anästhesie durch Zahnarzt 5; zwei unvorhergesehene Versagensfälle; ein Patient mit Erfolg trotz vorhergesehenem Versagen

Diskussion:

- Korrelation zwischen der Erfolgsrate des IANB und behandelndem Zahnarzt zeigt Techniksensitivität → fortlaufendes Training und Selbstkontrolle essentiell
- in Folge der kleinen Probandenzahl ist die Aussagekraft der Studie eingeschränkt
- bei erfahreneren Zahnärzten Tendenz zu höherer Erfolgsrate, mögliche Kofaktoren: „kennen“ ihre Patienten, größeres Vertrauen der Patienten, möglicher Placeboeffekt
- zweite Injektion mit weiter superiorer Kanülenposition führte bei allen Versagensfällen zu vollständiger Anästhesie
- Antizipation des Versagens durch Zahnarzt 5 anhand folgender Szenarien: Nicht-Auffinden anatomischer Bezugspunkte; fehlender Knochenkontakt der Kanüle; zu fester Gewebewiderstand; störende Zunge; Orientierungsschwierigkeiten durch fehlende Molaren und exzessive Knochenresorption; Verbogene Kanüle nach Injektion

Schlussfolgerung:

- einziger signifikanter Einflussfaktor auf Erfolgsrate IANB: behandelnder Zahnarzt

4.3.5 Meyer, T.N. et al. 2007

“Effectiveness of nasopalatine nerve block for anesthesia of maxillary central incisors after failure of the anterior superior alveolar nerve block technique”

Ziel:

- Untersuchung der Wirksamkeit der Leitungsanästhesie des Nervus nasopalatinus zur Betäubung der mittleren Schneidezähne des Oberkiefers nach gescheitertem Anästhesieversuch der Nervi alveolares superiores anteriores (ASAN) → Evaluation der möglichen Innervation dieser Zähne durch Nervus nasopalatinus (NPN)

Methoden:

- nicht-randomisierte Interventionsstudie an 27 gesunden Zahnmedizinstudierenden
- Ausschluss: Zahnarztangst, Schmerzmedikation, schwerwiegende systemische Erkrankungen, große Füllungen oder Wurzelbehandlung der Testzähne, mangelnde Antwort auf Kälte bei Referenzmessung
- Kältetest als Referenz vor Injektion: zwanzigsekündige Exposition der Bukkalfläche der OK 1er mit 4°C kaltem Eis in Spritzen, Beendigung Reiz bei Schmerzantwort
- Leitungsanästhesie ASAN (= ASANB): 1,8 ml 3 % Prilocain mit Felypressin (0,03 IU/ml), stets durch gleichen Behandler → Kältetest nach 10 Minuten
- persistierende Schmerzantwort → Leitungsanästhesie NPN (= NPNB): 0,6 ml der gleichen Anästhesielösung → erneuter Kältetest nach 10 Minuten

Ergebnisse:

- 9 männliche und 18 weibliche Probanden; Alter: 17 bis 26 Jahre
- Ausschluss 3 Probanden aus Statistik, da persistierende Kältesensibilität nach NPNB
- 66,7 % (16 Probanden) mit Erfolg ASANB an beiden Testzähnen; 33,3 % (8 Probanden) Versagen an mindestens einem Testzahn: 2 Probanden beidseitiges Versagen, 5 Probanden mit Versagen zweiter Quadrant, ein Proband Versagen erster Quadrant
- NPNB bei allen 8 Probanden erfolgreich

Diskussion:

- Versagen Anästhesie: technische, pharmakologische oder anatomische Ursachen
- anatomische Gründe: oftmals Innervationsvarianten; keine Studien zu Innervationsmustern Oberkiefer 1er, nur Hinweis hierzu in Anatomiebüchern
- klinische Beobachtung Anästhesieversagen ASANB mit Innervation 1er durch NPN erklärbar → in dieser Studie suffiziente Analgesie durch NPNB nach missglücktem ASANB; Beweis für alternative Innervation Oberkiefer 1er durch Äste NPN
- 2:1 Verhältnis Innervation Oberkiefer 1er durch ASAN oder durch NPN
- Hinweis, dass rechte Seite bevorzugt Innervation durch ASAN, linke durch NPN
- Ursache für generelles Anästhesieversagen bei 3 Probanden nicht mit anatomischen sondern technischen Faktoren oder Fehlen der lokalanästhetischen Lösung erklärbar
- geringes Injektionsvolumen von 0,6 ml bei NPNB schließt Diffusion durch Palatum durum direkt an Apex der Schneidezähne aus
- fehlende Betrachtung möglicher Mittellinienkreuzung durch Nervenfasern → Untersuchung in weiterführender Studie durch zeitlich verzögerte beidseitige Injektion nötig
- eingeschränkte Aussagekraft auf Grund geringer Probandenzahl

Schlussfolgerung:

- bei mangelhafter Betäubung der oberen 1er durch ASANB ist NPNB erfolgreich
- bei 66,7 % der Probanden beidseitige Innervation durch ASAN; bei 33,3 % mindestens einseitige Innervation durch NPN

4.3.6 Moradi Askari, E. et al. 2016

“The Effect of Maxillary First Molar Root Length on the Success Rate of Buccal Infiltration Anesthesia”

Ziel:

- Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Wurzellänge der Oberkiefer-Sechsjahrmolaren mit irreversibler Pulpitis und Erfolg der bukkalen Infiltration

Methoden:

- nicht-randomisierte prospektive Studie; Fallzahlplanung: 100 gesunde Erwachsene
- Diagnose: irreversible Pulpitis an Oberkiefer 6er (positive Antwort EPT, prolongierte Kältesensibilität, radiologisch periapikal unauffällig, keine Wurzelresorption)
- Ausschluss: Perkussionsempfindlichkeit, verbreiteter Parodontalspalt, spontaner Zahnschmerz, periapikale Transluzenz, nicht restaurierbarer Testzahn, systemische Erkrankungen, Schwangerschaft, Schmerzmedikation
- im Rahmen der Studie Wurzelkanalbehandlung an betroffenem Zahn durchgeführt
- initiale Schmerzeinschätzung: vierstufige VAS nach Heft-Parker (0 mm: kein Schmerz; $0\text{mm} < x \leq 54\text{ mm}$: mild; $54\text{mm} < x < 114\text{ mm}$: moderat; $\geq 114\text{ mm}$: stark)
- Oberflächenanästhesie: 20 % Benzocain; bukkale Infiltration zwischen mesio- und distobukkaler Wurzel: 1,8 ml 2 % Lidocain mit Adrenalinzusatz 1:80.000; Kanüle: 25 mm lang, 27 Gauge; Tiefe der Nadelpenetration entsprechend der Lage des Apex röntgenologisch eingeschätzt → 5 Minuten Anflutzeit
- VAS für Einschätzung des Schmerzlevels während folgender Behandlungsschritte: Bohren im Dentin, Eintritt in Pulpenkavum, Instrumentation der Wurzelkanäle
- Definition Anästhesieerfolg: kein Schmerz oder nur mildes Missempfinden
- Bestimmung Wurzellänge ab korrespondierender Höckerspitze mittels Apex-Locator und röntgenologischer Kontrolle

Ergebnisse:

- Alter: $29,2 \pm 7,3$ Jahre; 72 Frauen und 28 Männer
- durchschnittlicher Anästhesieerfolg: 61,0 % (Frauen: 62,5 %; Männer: 57,1 % ohne signifikanten Geschlechtsunterschied bei $p > 0,05$)
- statistisch signifikant längere palatinale Wurzel verglichen mit mesio- und distobukkaler Wurzel
- kein Zusammenhang Anästhesieerfolg mit mesiobukkaler Wurzellänge ($p > 0,05$)
- größere Versagensraten bei längeren palatinalen und distobukkaler Wurzeln ($r_{pb} = 0,26$; $P < 0,05$; $r_{pb} = 0,21$; $P < 0,05$) nach punktbiserialer Korrelation
- kein klinisch verwendbarer Grenzwert anhand Grenzwertoptimierungskurven, ab dem höhere Versagensraten anzunehmen; Tendenz distibukkaler Kanal: unter 22,75 mm fünffach höhere Erfolgsrate
- Schmerzsensation Dentinpräparation (14 Patienten) → Erfolg palatinaler Infiltration
- Schmerzsensation Eintritt Pulpenkavum (20 Patienten) → Erfolg palatinaler Infiltration oder intrapulpalen Anästhesie
- Schmerzsensation Instrumentation Wurzelkanäle (5 Patienten) → Erfolg intrapulpalen Anästhesie

Diskussion:

- Testsubstanz 2% Lidocain mit Adrenalinzusatz 1:80.000, da am weitesten verbreitet
- wenige Studien zu Erfolgsraten Lokalanästhesie Oberkiefermolaren mit irreversibler Pulpitis → Erfolgsrate dort 51 bis 80 %, vereinbar mit 61 % in dieser Studie; variable Erfolgsraten durch individuelles Ansprechen auf Anästhesie und Unterschiede im Probandenkollektiv
- Beweis eines Zusammenhangs zwischen kürzeren distibukkalen und palatinalen Wurzeln der Oberkiefer 6er mit größerem Anästhesieerfolg
- Erklärung der fehlenden Korrelation für mesiobukkale Wurzel: geringere Knochendicke über Apex, größeren Nähe zwischen Apex und lokalanästhetischem Depot, Innervation von superior distal (dort auch Platzierung Depot)
- frühere Studien: signifikante ethnische Unterschiede der Wurzellängen; palatinale Wurzel länger als die beiden bukkalen → übereinstimmend mit Ergebnissen dieser Studie
- Auswahl bukkale Infiltration für diese Studie, da komfortabler als palatinale Infiltration; in früheren Studien zudem kein Vorteil der palatinalen Infiltration oder Kombination beider
- aktuelle Untersuchung zeigt Einfluss der Wurzellänge auf suffiziente Anästhesie
- auch Abstand zwischen Arcus zygomaticus und Alveolarfortsatz von Relevanz, da bei zu geringem Platzangebot Tiefe der Kanülenpenetration und Diffusion des Lokalanästhetikums eingeschränkt
- Beeinflussung der Erfolgsrate auch durch Anflutzeit und Dosis Lokalanästhetikum: womöglich längere Wartezeit von Vorteil, da längerer Diffusionsweg zur distobukkalen und palatinalen Wurzel; Wartezeit > 5 Minuten korrespondiert aber teilweise auch mit höherer Versagensrate → weiterführende Untersuchungen nötig
- möglicher negativer Einfluss einer größeren Wurzeldivergenz auf Anästhesieerfolg durch Verlängerung Diffusionsweg zur palatinalen Wurzel

Schlussfolgerung:

- positiver Zusammenhang zwischen längeren Wurzeln und größeren Versagensraten der bukkalen Infiltration an Oberkiefer 6er mit irreversibler Pulpitis
- klinische Empfehlung: Tiefe der Kanülenpenetration entsprechend röntgenologisch bestimmter Wurzellänge (Paralleltechnik oder bestenfalls Computertomografie) anpassen; beim Auffinden längerer Wurzeln der Oberkiefermolaren im Rahmen einer Wurzelkanalbehandlung sind zusätzliche Anästhesietechniken in Betracht zu ziehen

4.3.7 Reinhart, E. et al. 1992

„Verschiedene Einflussgrößen auf die Lokalanästhesiewirkung von Articain“ oder
„[Various factors influencing the local anesthetic effect of articaine]“

Ziel:

- Untersuchung potenzieller Einflussfaktoren auf die Anästhesiewirkung von Articain

Methoden:

- Testsubstanz: 4 % Articain mit Adrenalinzusatz 1:100.000 oder 1:200.000
- Einsatz an über 2000 Patienten bei zahnärztlichen Behandlungen an der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Würzburg und in verschiedenen Praxen
- Fragebogen zur Aufzeichnung potenzieller Einflussfaktoren auf die Anästhesiewirkung
- Definition Anästhesieversagen: vorhandene Berührungsempfindlichkeit (B) und/ oder Schmerzhaftigkeit (S) trotz Bestätigung des Anästhesieerfolgs durch Sondieren; Restempfindlichkeit (R) = (B) und/ oder (S)

Ergebnisse:

- Erfolgsrate: 87,9 %; 12,1 % mit Restempfindlichkeit, die Nachinjektion erforderte (dabei 7,4 % (B); 10,4 % (S); 5,7 % (B+S))
- kein Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Anästhesieversagen
- 739 Raucher (37 %); statistisch signifikante Korrelation zwischen starkem Zigarettenkonsum (> 15 Zigaretten pro Tag) und höheren Versagensquoten verglichen mit Gruppe der Nichtraucher und Raucher mit Konsum < 15 Zigaretten täglich
- 9,6 % mit Kontakt zu Inhalationsgiften (Farben, Lacke, Lösungsmittel, ...); mit (R) = 17,6 % höhere Versagensraten als Patienten ohne Kontakt mit (R) = 11,6 %
- 21,7 % mit regelmäßiger Medikamenteneinnahme, Nennung von 237 verschiedenen Arzneimitteln; Einnahme Analgetika, Antirheumatika, Antibiotika und Antihypertensiva in Zusammenhang mit höheren Versagensraten
- unterschiedliche prozentuale Restempfindlichkeit je nach Art des Eingriffes: Inzisionen (31 %) > Wurzelspitzenresektion (29 %) > Endodontie (19 %) > Extraktionen (16,4 %) > Osteotomien (9,6 %) > Prothetik (9 %) > Konservierende Maßnahmen (7,9 %); höchste Versagensquoten bei Therapie entzündlicher Prozesse
- terminale Anästhesie mit (R) = 7,3 % signifikant wirksamer als Leitungsanästhesie mit (R) = 14 %; Kombination aus beiden Techniken mit (R) = 14,8 %

- Vergleich Zahngruppen in Abhängigkeit von Injektionstechnik: höchste Versagensraten für Schneidezähne Ober- und Unterkiefer bei Kombination von Leitungs- und Terminalanästhesie

Diskussion:

- in dieser Studie keine Korrelation zwischen Alkoholkonsum und Anästhesieschwierigkeiten nachweisbar; frühere Studien hypothetisieren Ethanol toleranz der Zellmembran durch membran stabilisierenden Effekt
- mögliche Ursache Effekt von Nikotin, Inhalationsgiften und Medikamenten: Variabilität der Zellmembranfluidität, jedoch bislang ohne molekulare Erklärung
- höhere Versagensrate im entzündeten Gewebe womöglich durch gesteigerte Durchblutung → raschere Resorption Wirkstoff; Einfluss saurer pH-Wert umstritten
- signifikanter Unterschied zwischen terminaler Anästhesie und Leitungsanästhesie suggeriert inadäquate Injektion als Ursache
- Erklärung der niedrigeren Erfolgsrate Inzisivi: mangelnde Technik; Innervationsvariabilität (z.B. mittellinienkreuzende Nervenfasern, anatomische Variationen)

Schlussfolgerung:

- positive statistisch signifikante Korrelation zwischen Anästhesieversagen und den Faktoren Nikotinkonsum, Kontakt mit Inhalationsgiften, Einnahme bestimmter Medikamente, Art der zahnärztlichen Behandlung, Technik und Lokalisation der Injektion
- weitere Untersuchungen zur Klärung der zugrundeliegenden Umstände und Mechanismen sind notwendig

4.3.8 Yonchak, T. et al. 2001

„Anesthetic efficacy of unilateral and bilateral inferior alveolar nerve blocks to determine cross innervation in anterior teeth“

Ziel:

- Untersuchung der Erfolgsrate des unilateralen IANB verglichen mit bilateralen IANBs auf die pulpa le Betäubung von Unterkiefer-Frontzähnen zur Ermittlung der Existenz kreuzender Nervenfasern von der Gegenseite als potenzielle Erklärung für Anästhesieversagen

Methoden:

- prospektive verblindete pseudorandomisierte Cross-Over-Studie
- 40 gesunde Erwachsene ohne Medikamenteneinnahme, gleich viele rechte und linke Unterkieferhälften; Testzähne: Unterkieferzähne 1, 2 und 3; Kontrollzahn: Oberkiefer-Caninus

- Ausschluss: Zähne mit Karies, große Restauration oder parodontale Erkrankung
- zwei Termine; mindestens einwöchiger Abstand; randomisiert wann welche Injektion: A) unilateraler IANB: 3,6 ml 2 % Lidocain mit Adrenalin 1:100.000; B) bilateraler IANB: insgesamt 7,2 ml der gleichen Lösung
- vor Injektion dreimalige Referenzmessung der Test- und Kontrollzähne mit EPT
- IANB mit 1,5 Inch langer 27 Gauge Kanüle, 3,6 ml über Zeitraum von 120 Sekunden; bei B) zweite Injektion 30 Sekunden nach erster Injektion; Messpersonal verblindet
- t = 0 Min.: Beendigung Injektion(en); Messzyklus über 60 Minuten: t = 1 Min.: EPT UK 2er → t = 2 Min.: EPT UK 1er → t = 3 Min.: EPT UK 3er → t = 4 Min.: EPT OK 3er → ...; zusätzlich alle zwei Minuten Erfragung der Lippentaubheit (unilateraler IANB → halbe Lippe; bilateraler IANB → komplette Lippe)
- mangelhafte Lippenbetäubung nach 20 Minuten als verfehlter IANB bewertet; Wiederholung in neuem Termin
- Definition pulspale Anästhesie: Erreichen des Maximums von 80 bei EPT
- Definition Anästhesieerfolg: zweimaliges Erreichen des Maximums von 80 bei EPT

Ergebnisse:

- 28 männliche, 10 weibliche Probanden, 21 – 34 Jahre (Durchschnitt 26 Jahre)
- Ausschluss von zwei Probanden, da zweimaliges Nichterreichen einer vollständigen Lippentaubheit
- Erfolgsraten unilateraler IANB: 1er 39 %; 2er 50 %; 3er 68 %
- Erfolgsraten bilateraler IANB: 1er 66 %; 2er 74 %; 3er 76 %
- signifikant höhere Erfolgsquote des bilateralen IANB bei 1er ($p=0,0013$) und 2er ($p=0,0339$)

Diskussion:

- Maximum von 80 bei EPT zur Vorhersage der vollständigen pulspalen Anästhesie asymptomatischer vitaler Zähne in früheren Studien bestätigt
- Erfolgsrate des IANB von 39 bis 68 % übereinstimmend mit ähnlichen Studien
- vollständige Analgesie der Unterlippe gewährleistet keine suffiziente pulspale Anästhesie
- Theorien Anästhesieversagen: akzessorische Innervation, Ungenauigkeit der Depotplatzierung, Diffusion des Lokalanästhetikums entlang des geringsten Gewebewiderstands, Angst und andere psychologische Faktoren
- diese Studie belegt mittellinienkreuzende Innervationen der Unterkieferschneidezähne, für Eckzähne praktisch ohne Bedeutung und wenn überhaupt nur seltenes Auftreten

- kreuzende Innervationen jedoch nicht Hauptversagensgrund in Unterkieferfront, da trotz bilateralem IANB kein hundertprozentiger Anästhesieerfolg
- Hypothese: alleiniger IANB nicht zweckmäßig für Anästhesie Unterkieferfront
- Beobachtung in dieser und auch in früheren Studien: anterior längere Latenzzeit von 15 bis 20 Minuten im Vergleich mit posterioren Zähnen

Schlussfolgerung:

- Unterkieferinzisivi können von mittellinienüberschreitenden Nervenfasern der kontralateralen Seite innerviert werden
- Erfolgsrate bilateraler IANB < 75 % → keine klinische Empfehlung hierfür

4.4 Deskriptive Analyse der Studien mit dem Evidenzlevel IV

4.4.1 Ashkenazi, M. et al. 2013

„Mandibular block success rate in relation to needle insertion and position: a self-report survey“

Ziel:

- Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem Erfolg des IANB und dem Ort der Mukosapenetration, der Länge der Nadelinsertion oder der Lage der Depotplatzierung am Ramus mandibulae
- Zugrunde liegende Annahme: Erreichen einer vollständigen Anästhesie bei einer Platzierung des Depots so nah wie möglich am Foramen mandibulae

Methoden:

- nicht-interventionelle patientenbezogene Querschnittsstudie mittels Fragebögen
- anonyme Befragung von 101 Zahnärzten, getrennt für Kinder und Erwachsene
- demographische Angaben (Alter, Geschlecht, Jahr Graduation, Spezialisierung, Jahr der Spezialisierung, Alter behandelte Patienten (Kinder und/ oder Erwachsene)) → Definition erfahrener Arzt: > 5 Jahre praktizieren
- Markierung an Fotografien: Länge der Nadelinsertion an 1:1 Darstellung einer kurzen oder langen Kanüle; Ort der Schleimhautpenetration an intraoralem Foto mit 7 eingezeichneten Bezirken; angestrebte Lokalisation des Lokalanästhesiedepots an Bild eines knöchernen Unterkiefers mit 16 eingezeichneten Bezirken (Foramen mandibulae retuschiert)
- Erfragung der Wartezeit zwischen Injektion und Behandlungsstart
- Selbsteinschätzung des Prozentsatzes der Anästhesieerfolge mit nur einer Karpule Lokalanästhesie

Ergebnisse:

Demografische Angaben der befragten Zahnärzte:

- 58,4 % männlich und 41,6 % weiblich; $42,9 \pm 10,4$ Jahre alt; $15,5 \pm 10,5$ Jahre im Beruf; 29,7 % nur Kinder-, 19,8 % nur Erwachsenenbehandlung und 50,5 % gemischt Kinder und Erwachsene; 33 Oralchirurgen, 33 Kinder- und 35 Allgemeinzahnärzte

Anästhesieerfolgsraten:

- Erfolgsrate Kinder: 79,0 % (82,1 % unter Ausschluss Oralchirurgen)
- Erfolgsrate Erwachsene: 57,8 % (64,0 % unter Ausschluss Oralchirurgen)
- 35,6 % der Zahnärzte interpretieren bei >10 % der Fälle die Schmerzangabe der Patienten als Druckgefühl

Zusammenhang Ort der Mukosapenetration und Anästhesieerfolg:

- Verglichen mit Erwachsenen, bei Kindern öfter Markierung der Mukosapenetration in anteriorer (62 % vs. 30 %) und inferiorer (67 % vs. 39 %) Hälfte
- keine Korrelation zwischen Ort der Penetration und der Erfolgsrate des IANB bei Kindern (N= 81; $p= 0,94$) oder Erwachsenen (N= 71; $p= 0,57$)

Zusammenhang Depotplatzierung am Ramus mandibulae und Anästhesieerfolg:

- Hauptanteil Markierungen der Depotplatzierung innerhalb der zentralen 4 der 16 Bezirke, bei Kindern zudem etwa 25 % weiter anteriore Lokalisation angegeben
- Erwachsene: keine Korrelation (N= 71; $p= 0,42$)
- Kinder: statistisch signifikant niedrigere Erfolgsrate bei Platzierung des Depots innerhalb der mittleren anterioren Bezirke 8 und 12 im Vergleich zu den Bezirken 5, 6, 7, 9, 10, 11 ($p=0,006$); in Bezirken 8 und 12: 3,94-fach erhöhtes Risiko für Nachinjektion (95% Konfidenzintervall; ODD-Ratio: 1,248877 – 12,4142791)

Zusammenhang zwischen Länge Nadelinsertion und Anästhesieerfolg

- Kinder: 100 % kurze Kanüle (26 mm); Markierung bei $15,43\text{mm} \pm 4,5\text{mm}$; Korrelation zwischen zunehmender Länge und höheren Erfolgsraten ($p=0,001$; $R=0,356$)
- Erwachsene: 100 % lange Kanüle (35 mm); Markierung bei $28,9\text{mm} \pm 2,9\text{mm}$; keine Korrelation zwischen Eindringtiefe und Anästhesieerfolg

Zusammenhang zwischen Wartezeit nach Injektion und Anästhesieerfolg:

- bei Kindern 63,6 %, bei Erwachsenen 58,1 % Wartezeiten von 2 bis 5 Minuten
- Kinder: statistisch signifikanter Trend zu Nachinjektionen bei längerer Wartezeit ($P=0,042$; $\chi^2= 6,335$); keine Tendenz bei Erwachsenen

Diskussion:

- berichtete Erfolgsraten übereinstimmend mit früheren Studien
- mögliche Erklärung der höheren Erfolgsrate bei Kindern: niedrigere Knochendichte → raschere vollständigere Diffusion; weiter inferiore Position Foramen mandibulae → erleichterte Diffusion mit Hilfe der Erdanziehung
- bei Kindern Zusammenhang zwischen Anästhesieversagen und kürzerer Injektionstiefe sowie weiter anteriorer Depotplatzierung; fehlende Korrelation bei Erwachsenen begründbar mit größerer Variabilität der Muskel- und Fettmasse → erschwerte Depotplatzierung
- bei Kindern: größere Standardabweichung der Kanülenlänge bei niedrigerer Breite Ramus mandibulae → Effekt hierdurch noch deutlicher
- nur 11 % Markierungen innerhalb der mittleren anterioren Bezirke am Ramus bei Erwachsenen, bei Kindern etwa 25 % → erschwerte Korrelation bei Erwachsenen durch nur kleine Unterschiede
- insbesondere bei Kindern kein größerer Erfolg durch Anflutzzeit > 5 Minuten
- Selbsteinschätzung schränkt Aussagekraft der Ergebnisse ein; Verifizierung der Zusammenhänge in weiteren Studien nötig

Schlussfolgerung:

- Kinder: positive Korrelation zwischen Anästhesieversagen und kleiner Injektionstiefe sowie anteriore Depotplatzierung auf Ramus mandibulae; kein größerer Erfolg durch Wartezeit > 5 Minuten
- Erwachsene: keine Korrelation zwischen der Erfolgsrate des IANB und den untersuchten Parametern

4.4.2 Keros, J. et al. 2001

„Foramen mandibulae as an indicator of successful conduction anesthesia“

Ziel:

- Untersuchung von Variationen der Lage des Foramen mandibulae in Relation zu anatomischen Orientierungspunkten an der Innenseite des Ramus mandibulae als potenzielle Ursache für Anästhesieversagen; Vergleich Patienten mit erfolgreichem und missglücktem IANB

Methoden:

- Fall-Kontrollstudie; Untersuchung von 50 Fällen mit gescheitertem IANB und 94 Kontrollen mit erfolgreichem IANB durch immer gleichen Behandler

- IANB: 2 % Lidocain mit Adrenalinzusatz 1:200.000; direkter Ansatz, 4 Zentimeter lange 25 Gauge Kanüle
- Beurteilung Anästhesieerfolg: adaptierter McGill Melzack Schmerzfragebogen (MPQ)
- Messung Distanzen (Genauigkeit 0,1 mm) an Orthopantomogrammen (OPTG):
 - a) Distanz tiefster Punkt der Incisura mandibulae zu Foramen mandibulae (MN – MF)
 - b) Distanz anteriore Kante Ramus mandibulae zu Foramen mandibulae (ARR – MF)
 - c) Distanz posteriore Kante Ramus mandibulae zu Foramen mandibulae (PRR – MF)
 - d) Distanz Angulus mandibulae zu Foramen mandibulae (MA - MF)
- Datenüberprüfung anhand getrockneter Unterkieferknochen und deren Darstellung im OPTG; Minimierung der Messfehler durch Verblindung und Mehrfachmessung durch denselben sowie verschiedene Untersucher

Ergebnisse:

- Fallgruppe: je 25 Frauen und Männer zwischen 27 und 80 Jahren; Kontrollgruppe: 45 Frauen und 49 Männer zwischen 35 und 79 Jahren; keine signifikanten Geschlechts- oder Altersunterschiede zwischen den Gruppen
- nachweisbarer Zusammenhang zwischen prominenter knöcherner Lingula und Anästhesieversagen (vorhanden bei 56,0 % in Fallgruppe; 13,8 % in Kontrollgruppe)
- statistisch hochsignifikante Gruppenunterschiede für alle gemessenen Variablen bei Kolmogorov-Smirnov- und univariatem nicht-parametrischem Mann-Whitney-Test
- Fallgruppe: größere Werte der Distanzen PRF - MF sowie MA – MF; kleinere Werte der Distanzen MN - MF sowie ARR – MF
- mit 96,8 % sehr hohe diskriminierende Power

Diskussion:

- nichtinvasive Diagnostik der Mandibel nur radiologisch möglich; Vermessungen der Lage des Foramen mandibulae können für Applikation IANB nützlich sein
- statistisch signifikante anatomische Unterschiede zwischen Fall- (missglückter IANB) und Kontrollgruppe (erfolgreicher IANB) anhand gemessener Distanzen

Schlussfolgerung:

- IANB nachweislich unwirksam bei markanter Lingula sowie erhöhter Distanz zwischen posteriorer Kante Ramus mandibulae und Foramen mandibulae sowie zwischen Angulus mandibulae und Foramen mandibulae wobei $MA - MF > MN - MF$

4.4.3 Weinstein, P. et al. 1985

„Patient perceptions of failure to achieve optimal local anesthesia“

Ziel:

- Nachweis eines Zusammenhangs zwischen aktuellen Fällen von Anästhesieversagen und früheren Versagenerfahrungen oder Angst vor dem Zahnarztbesuch

Methoden:

- nicht-interventionelle Querschnittsstudie; Fragebögen randomisiert an 5 % des Personals der University of Washington; 80,9 % (335 Stück) vollständig ausgefüllt zurück
- Erfragung früherer Erlebnisse inadäquater Lokalanästhesien und Details zu Zahnarztbesuchen im letzten Jahr:

Wurde eine Injektion und/ oder eine Füllungstherapie durchgeführt? Wie viele Injektionen wurden verabreicht? War der entsprechende Zahn vollständig betäubt während des Bohrens, waren die Schmerzen aushaltbar oder musste die Behandlung abgebrochen werden?

- Erfassung Zahngesundheit und Level Zahnarztangst:

Anzahl Zahnarztbesuche im letzten Jahr, Bewertung Zahngesundheit (1= hoch, 4= niedrig), Vorhandensein Zahnschmerzen im letzten Jahr (ja/ nein), Vorhandensein gelegentliches Zahnfleischbluten (ja/ nein), Einschätzung Angst vor Zahnarzt (1= gar keine Angst, 5= sehr große Angst)

Ergebnisse:

- 54 % Frauen und 46 % Männer; 64 % Mitarbeiter und 32 % Lehrkörperpersonal; 14 % ≤ 30 Jahre, 60 % 31 – 50 Jahre, 26 % ≥ 51 Jahre → Unterrepräsentation Männer sowie Personal Lehrbereich
- 52,2 % mit Injektion und Füllungstherapie bei letztem Zahnarztbesuch; bei 32 % weder Injektion noch Füllungstherapie; 8,5 % ohne Erinnerung an letzten Besuch → Ausschluss
- 51,5 % ohne bisheriges Erlebnis Anästhesieversagen, 26,4 % hin und wieder Nachinjektion nötig; 22,4 % ab und zu oder öfter trotz mehrmaliger Nachinjektion keine suffiziente Betäubung
- unter 175 Patienten mit Injektion sowie Füllungstherapie: 69,7 % Anästhesieerfolg; 13,8 % unvollständige Betäubung; 14,3 % Behandlung unter Schmerzen durchgeführt; 2,2 % Behandlungsabbruch auf Grund von Schmerzen
- drei statistisch signifikante Korrelationen:

- Anästhesieversagen umso wahrscheinlicher, je mehr Nachinjektionen benötigt ($\chi^2= 24,8$; $P < 0,001$; $C= 0,51$)
 - Fälle von Anästhesieversagen in der Vergangenheit korrelieren mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eines erneuten Versagens ($\chi^2= 21,4$; $P < 0,001$; $C= 0,21$).
 - Risiko Anästhesieversagen umso größer, je größer die Zahnarztangst ($\chi^2= 3,9$; $P < 0,05$; $C= 0,21$).
- kein Zusammenhang zwischen der Erfolgsrate und den Faktoren Zahnschmerzen, Zahnfleischbluten, Anzahl der Zahnarztbesuche im letzten Jahr, Einschätzung der Zahngesundheit, Geschlecht, Alter oder Angestelltenverhältnis

Diskussion:

- insbesondere Zahnarztangst ist eine mögliche Erklärung für hohe Raten des Anästhesieversagens und große Variation; durchschnittlich jeder siebte Patient mit Schmerz trotz Injektion
- starker Zusammenhang zwischen früheren Erfahrungen und aktuellen Versagensfällen → die Früherkennung dieser Patienten ist für Gegenmaßnahmen (höhere Dosis Lokalanästhetikum, Anästhesie größerer Areale, sorgsame Technik) höchstrelevant
- Erwartungshaltung der Patienten erklärt auch die positive Korrelation zwischen Anzahl Injektionen und Versagensrate → Interpretation Nachinjektion als Behandlungsfehler oder Unvermögen zur suffizienten Analgesie durch Patienten; Empfehlung: größere Wirkstoffdosis; keine Behandlung bei persistierender Empfindung
- Beziehung zwischen Zahnarztangst und Anästhesieversagen auch in früheren Studien gezeigt, pharmakologischer Wirkmechanismus bislang nicht bekannt
- weitere Erklärungsversuche des Anästhesieversagens: anatomische Variationen, entzündliche Veränderungen; jedoch ohne Beweis
- Zahnarztangst jedoch nicht alleinige Erklärung für große Versagensraten und Variabilität; vermutlich Zusammenspiel zwischen vergangenen Negativerfahrungen, aktuellen Angstzuständen und fehlendem Erkennen dieser Umstände durch Zahnarzt
- in vorliegender Studie vermutlich Unterschätzung der Effekte, da Probandenkollektiv mit überdurchschnittlichen Werten bei Zahngesundheit und Compliance und nur niedrige Angstlevel → größere Effekte erwartbar bei ängstlicherer Population mit schlechterer Zahngesundheit

Schlussfolgerung:

-regelmäßiges Auftreten von Versagen der zahnärztlichen Lokalanästhesie als klinisches Problem; psychologische Faktoren tragen zur Erklärung des Phänomens bei

4.5 Ergebnisse der Risk of Bias Analyse der einzelnen Studien

In Tabellen im Anhang (siehe Kapitel 8.6) sind die Ergebnisse der Analysen des Verzerrungsrisikos für jede Studie dargestellt. Sie beinhalten die Einstufung des Bias in jeder der sieben Domänen des ACROBAT-NRSI-Fragebogens mit jeweiliger Begründung zur Nachvollziehbarkeit und Transparenz. Außerdem wird eine Gesamtbewertung, orientiert an der Domäne mit der schlechtesten Einstufung, angegeben.

Für die Studien der Autoren Ashkenazi et al. (2014) sowie Weinstein et al. (1985) war die Analyse des Verzerrungsrisikos anhand des ACROBAT-NRSI-Fragebogens auf Grund des jeweiligen Studiendesigns erschwert.

Es handelte sich bei beiden Untersuchungen um nicht-interventionelle Studien auf Basis von Fragebögen. Die Einschätzung des RoB in den jeweiligen Domänen wurde so gut wie möglich auf Basis der definierten Fragen durchgeführt. Für die Verzerrung durch Abweichungen in der Interventionsphase lässt sich jedoch für beide Studien keine Bewertung abgeben.

4.6 Zusammenfassung des Verzerrungsrisikos

Die nachfolgende Tabelle 15 sowie die Abbildung 3 dienen zur Übersicht über die Ergebnisse der Risk of Bias-Analyse der inkludierten Studien.

Tabelle 15 dient hierbei als Zusammenfassung der Resultate aus den Einzelanalysen entsprechend der von Cochrane empfohlenen Art der Darstellung. Sie veranschaulicht die Beurteilungen des Verzerrungsrisikos unterteilt nach der jeweiligen Studie sowie der Bewertungsdomäne und gibt einen Überblick über die entsprechenden Gesamtbewertungen.

Das in Abbildung 3 aufgeführte Balkendiagramm bietet eine Übersicht über das Gesamtverzerrungspotenzial gemittelt über alle eingeschlossenen Studien.

Es erfolgt keine Aufteilung der verschiedenen Studien, so dass die Quote der jeweiligen Bewertungen innerhalb einer Beurteilungsdomäne offensichtlich wird.

Bias Domäne →								Gesamtbewertung
	Bias durch Störfaktoren	Bias durch Selektion der Teilnehmer in die Studiengruppen	Bias durch die Erfassung der Intervention/ Exposition	Bias durch Abweichungen in der Interventionsphase	Bias durch fehlende Daten	Bias bei der Endpunkterhebung	Bias durch selektives Berichten von Endpunkten	
Autoren und Erscheinungsjahr ↓								
Ashkenazi et al. 2014	⊖	⊖	⊖	/	⊕	⊖	⊕	⊖
Droll et al. 2012	⊕	+	+	+	+	⊕	⊕	⊕
Fiset et al. 1997	⊕	+	+	⊕	+	⊕	⊕	⊕
Hannan et al. 1999	⊕	+	+	⊖	⊖	⊕	⊖	⊖
Keetley et Moles 2001	⊖	⊖	⊕	?	+	⊖	⊕	⊖
Keros et al. 2001	⊖	?	?	?	⊖	⊖	⊕	⊖
Meyer et al. 2007	⊖	⊖	+	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖
Moradi Askari et al. 2016	⊕	⊕	+	+	+	⊖	⊕	⊖
Reinhart et al. 1992	⊖	⊕	⊖	?	⊖	⊖	?	⊖
Weinstein et al. 1985	⊖	⊕	⊖	/	⊖	⊖	⊕	⊖
Yonchak et al. 2001	⊕	⊕	+	⊕	+	+	⊕	⊕

Zeichenerklärung des Verzerrungsrisikos:
 ⊖ = kritisch; ⊖ = erheblich; ⊕ = mäßig; + = gering; ? = unklar; / = nicht beurteilbar

Tabelle 15: Cochrane RoB-Zusammenfassung der eingeschlossenen Studien (eigene Darstellung)

Insgesamt erhielten sechs der elf Studien auf Grund mindestens einer Domäne mit kritischem Verzerrungsrisiko die Gesamtbewertung „kritisches Risk of Bias“. Für zwei weitere Studien wurde ein erhebliches Verzerrungsrisiko aufgedeckt.

Während sich keine einzige Studie insgesamt mit einem geringen Risk of Bias auszeichnet, erhalten drei Studien, nämlich diejenigen von Droll et al. (2012), Fiset et al. (1997) sowie Yonchak et al. (2001) die Bewertung eines mäßigen Verzerrungsrisikos. Sie stellen somit die drei Studien mit der höchsten internen Validität dar.

In den Bewertungsdomänen „Bias durch Störfaktoren“ sowie „Bias durch selektives Berichten von Endpunkten“ zeigt keine einzige der eingeschlossenen Studien ein geringes Verzerrungspotenzial. Im Unterpunkt „Bias durch selektives Berichten von Endpunkten“ wurden dennoch die meisten Studien im grünen Bereich bewertet. So zeigen acht Studien ein geringes Verzerrungspotenzial.

Die Bereiche „Bias durch Störfaktoren“ sowie „Bias bei der Endpunkterhebung“ zeigen die schlechteste Gesamtbewertung. Bei mehr als der Hälfte der elf beurteilten Studien (n= 6 bzw. n= 7) wurde ein erhebliches oder kritisches Risk of Bias evaluiert.

Die Domäne „Bias durch Abweichungen in der Interventionsphase“ war insgesamt schwierig zu bewerten. Dies zeigt sich in der Tatsache, dass zwei Studien nicht beurteilbar waren und wiederum drei weitere Studien auf Grund von fehlenden Informationen mit einem unklaren Risk of Bias bewertet wurden.

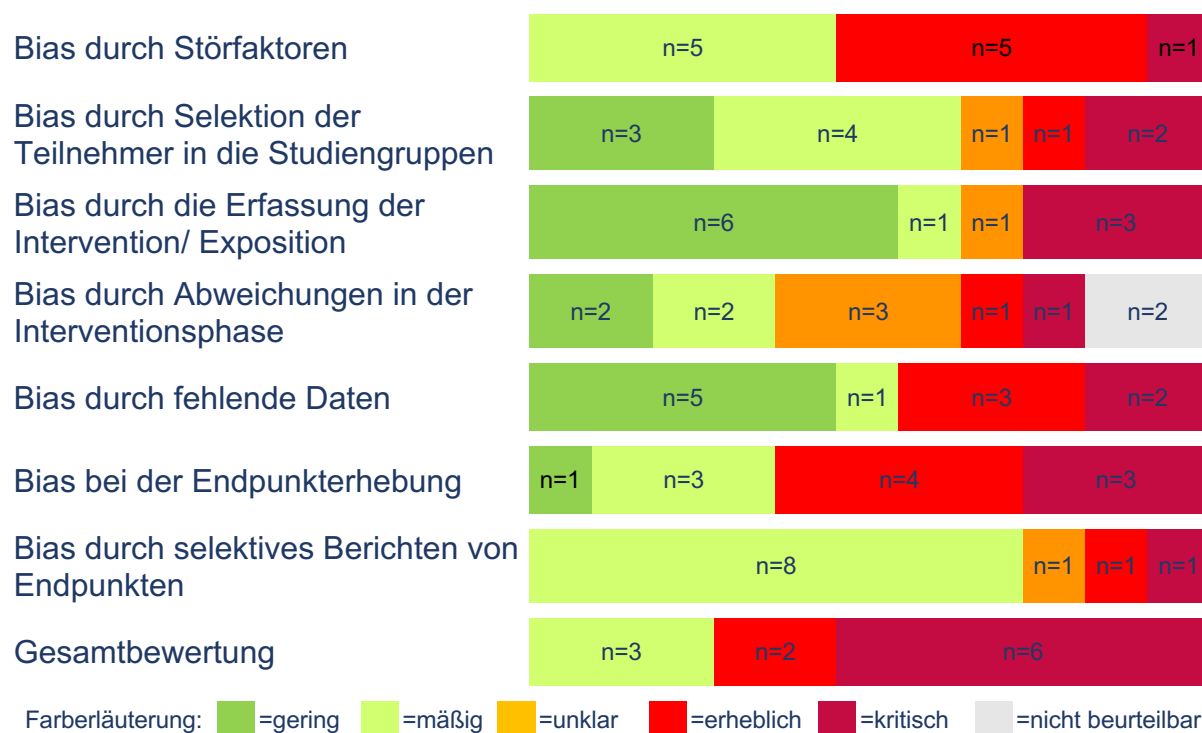


Abbildung 5: Cochrane RoB-Diagramm für alle eingeschlossenen Studien (eigene Darstellung)

4.7 Zusammenfassung der Studiencharakteristika und Resultate

Im Anhang (Kapitel 8.6) findet sich eine tabellarische Darstellung der Charakteristika der eingeschlossenen Studien. Hierbei werden die folgenden Punkte gegenübergestellt: Charakteristika des Probanden- bzw. Patientenkollektivs, angewandte Anästhesietechnik und verwendeter lokalanästhetischer Wirkstoff, Zahn oder andere Stelle zur Testung des Anästhesieerfolgs, Durchführung der Evaluation des Anästhesieversagens und die potenzielle Versagensursache, die beleuchtet wurde.

Die Studien sind hierbei vorrangig nach dem Evidenzlevel und anschließend nach dem Ergebnis der Risk of Bias-Analyse in absteigender Reihenfolge sortiert. Dabei zeigen drei Studien mit dem Evidenzlevel III ein mäßiges, zwei ein erhebliches und drei ein kritisches Verzerrungsrisiko. Bei allen drei eingeschlossenen Studien des Evidenzlevels IV muss von einem kritischen Verzerrungsrisiko ausgegangen werden.

4.7.1 Charakteristika des Probanden-/ Patientenkollektivs

Von den elf eingeschlossenen Studien untersuchten fünf Studien freiwillige Probanden und vier Studien führten ihre Untersuchungen an zahnärztlichen Patienten durch. Zwei Studien hingegen waren nicht-interventionell auf Basis von Fragebögen konzipiert. Die Fallzahl betrug in den unterschiedlichen Studien zwischen 22 Probanden und über 2000 Patienten.

Unter den Studien an Probanden schloss eine Studie ausschließlich Männer (Fiset et al., 1997), eine andere ausschließlich Frauen (Droll et al., 2012) ein. Die übrigen neun Studien untersuchten geschlechtlich gemischte Kollektive und konnten hierbei keine Unterschiede ausmachen.

Eine Studie (Ashkenazi et al., 2014) kontrastierte bewusst zwischen Kindern und Erwachsenen und formulierte getrennte Ergebnisse. Eine weitere Studie (Keetley et Moles, 2001) untersuchte ein stark gemischtes Patientenkollektiv zwischen sechs und 93 Jahren und konnte keine altersspezifischen Unterschiede ausmachen. Zwei Studien (Reinhart et al., 1992 und Weinstein et al., 1985) ist nicht zu entnehmen, ob sie auch Kinder in ihre Studien einschlossen. Die verbleibenden sieben Studien untersuchten ausschließlich erwachsene Patienten unterschiedlich breit gefächerter Altersspannen.

4.7.2 Anästhesietechnik und angewandter Wirkstoff

Leitungsanästhesie Nervus alveolaris inferior (IANB)

Sechs Studien wählten den IANB als zu Grunde liegende Anästhesietechnik. Dabei kamen vorrangig konventionelle Techniken mit verschiedenen Orientierungspunkten im direkten oder indirekten Ansatz zum Einsatz. Lediglich Hannan et al. (1999) führten außerdem zusätzlich ultraschallgeführte IANBs durch.

Ashkenazi et al. (2014) liefern keine Angaben zur verwendeten lokalanästhetischen Lösung. Bei den restlichen fünf Studien kam ausnahmslos zweiprozentiges Lidocain zum Einsatz. Auch nutzen alle Prüfungen Injektionslösungen mit einem Adrenalin-

zusatz. Dabei wählten drei Studien eine Konzentration von 1:100.000. Jeweils einmal wurde außerdem ein Adrenalinzusatz von 1:80.000 bzw. 1:200.000 gewählt.

Zwei Studien injizierten von den beschriebenen lokalanästhetischen Lösungen jeweils 3,6 ml pro IANB, zwei weitere 1,8 ml. Keros et al. (2001) definieren kein Volumen.

Infiltrationsanästhesie

Zwei Studien untersuchten die bukkale Infiltrationsanästhesie im Oberkiefer. Fiset et al. (1997) injizierten hierfür 1,0 ml dreiprozentiges Mepivacain ohne Adrenalin-zusatz in Apexnähe des lateralen Schneidezahns. Moradi Askari et al. (2016) hingegen wählten diese Technik zur Betäubung des Sechsjahrmolars. Es kamen 1,8 ml zweiprozentiges Lidocain mit einem Adrenalinzusatz von 1:80.000 zum Einsatz.

Andere

Meyer et al. (2007) stellten Leitungsanästhesien der Nervi alveolares superiores anteriores (ASANB) sowie des Nervus nasopalatinus (NPNB) in den Fokus. Die lokalanästhetische Lösung bestand aus dreiprozentigem Prilocain mit 0,03 IU/ml Felypressin. Hiervon wurden für den ASAN 1,8 ml, für den NPN 0,6 ml injiziert.

Bei Reinhart et al. (1992) kam vierprozentiges Articain mit Adrenalinzusätzen von 1:100.000 und 1:200.000 zum Einsatz. Dieses wurde für Terminal- und/oder Leitungsanästhesien verwendet. Angaben zu den injizierten Volumina fehlen.

Zwei Studien (Droll et al., 2012 und Moradi Askari et al., 2016) wählten zusätzlich zwanzigprozentiges Benzocain zur Oberflächenanästhesie der Einstichstelle.

In der Studie von Weinstein et al. (1985) fehlen jegliche Angaben bezüglich der Anästhesietechnik und des verwendeten Wirkstoffs.

4.7.3 Teststelle und Testzahn

Studien mit IANB

Drei der Studien auf Basis des IANB wählten die Unterlippe als Teststelle für die Anästhesie. Bei zwei von Ihnen wurden die ipsilateralen Unterkieferzähne 7, 6, 5, 4, 2 und 1 als Testzähne untersucht, der kontralaterale Unterkiefer-Caninus diente als Kontrolle. Die dritte Studie testete die ipsilateralen Unterkiefer-Frontzähne (1, 2 und 3) und wählte den ipsilateralen Oberkiefer-Eckzahn als Kontrollzahn.

Keetley et Moles (2001) wählten die labiale befestigte Mukosa zwischen dem lateralen Schneidezahn und dem Eckzahn im Unterkiefer als Teststelle, der Testzahn war der jeweilige Zahn in Behandlung. Auch bei Keros et al. (2001) wurde der Testzahn in Abhängigkeit vom Behandlungsbedarf gewählt.

Bei Ashkenazi et al. (2014) wurde kein Test des Anästhesieerfolgs durchgeführt.

Studien mit Infiltrationsanästhesie

Fiset et al. (1997) wählten den ipsilateralen seitlichen Inzisivus des Oberkiefers als Testzahn und den korrespondierenden Zahn der Gegenseite als Kontrolle.

In der Studie von Moradi Askari et al. (2016) wurden erste Molaren des Oberkiefers mit der Diagnose einer irreversiblen Pulpitis zur Testung ausgewählt.

Studien mit anderer Anästhesietechnik

Meyer et al. (2007) untersuchten zur Testung des Anästhesieerfolgs von ASANB und NPNB die beiden mittleren Schneidezähne des Oberkiefers. Bei Reinhart et al. (1992) diente der jeweilige behandelte Zahn als Testzahn.

Da die Studie von Weinstein et al. (1985) auf retrospektiven Patientenbefragungen basiert, fehlen Angaben zum jeweiligen Testzahn.

4.7.4 Evaluierung Anästhesieversagen

Die fünf Studien an Probanden wählten Sensibilitätstestungen der jeweiligen Test- und Kontrollzähne zur Evaluation der Anästhesie:

Dabei kam in vier Studien die elektronische Pulpatestung zum Einsatz. Drei dieser Studien wählten das Erreichen des Maximalwerts 80 als Kriterium für die Anästhesie der Pulpa. Die Betäubung wurde als erfolgreich bewertet, wenn dieser Wert zweimal aufeinanderfolgend erreicht wurde. In allen diesen drei Studien wurde die Anästhesie bei fehlender Lippentaubheit außerdem als verfehlt interpretiert und der Testdurchlauf an einem anderen Termin wiederholt. Die vierte Studie (Fiset et al., 1997) notierte sämtliche Werte der elektronischen Pulpatestung und wertete diese aus.

In einer weiteren Studie kamen Kältetests mit vier Grad Celsius kaltem Eis zur Bewertung der Sensibilität der Testzähne zum Einsatz.

Die vier Studien an zahnmedizinischen Patienten wählten persistierende Schmerzwahrnehmungen nach der Anästhesie zur Beurteilung des Anästhesieerfolgs:

So nutzen Moradi Askari et al. (2016) die visuelle Analogskala nach Heft-Parker um die Schmerzwahrnehmung während unterschiedlicher Behandlungsschritte zu detektieren. Dabei galt eine Anästhesie mit keinen oder nur milden Schmerzangaben als erfolgreich. Bei Keros et al. (2001) wurde der Schmerzfragebogen nach McGill-Melzack benutzt.

Reinhart et al. (1992) definierten ein Anästhesieversagen bei anhaltender Restempfindlichkeit (Schmerzhaftigkeit und/ oder Berührungsempfindlichkeit) des jeweiligen

Zahns trotz einer fehlenden Spitzwahrnehmung der Mukosa. Auch Keetley et Moles (2001) testeten die Spitzwahrnehmung der Mukosa. Dabei entsprach eine positive Testung einem Anästhesieversagen, ebenso wie ein Unbehagen des Patienten während der Behandlung

4.7.5 Getestete potenzielle Versagensursache

Die elf eingeschlossenen Studien untersuchen verschiedene Hypothesen, welche Ursachen und Faktoren ein Anästhesieversagen bedingen können. Hierbei prüfen sieben Studien lediglich einen möglichen Zusammenhang, während vier weitere Studien zwei oder mehr potenzielle Versagensursachen der folgenden Kategorien beleuchten.

Genetische Ursachen:

Droll et al. (2012) untersuchten Mutationen der RHC-Allele des MC1-Rezeptors, die phäno- oder genotypisch mit roten Haaren korrelieren, als möglichen Faktor.

Metabolische Ursachen:

Fiset et al. (1997) hypothetisierten kreuzende Toleranzen der lokalanästhetischen Wirkstoffe mit Ethanol durch Langzeitexpositionen im Rahmen von Alkoholismus. Durch pharmakogenetische und -dynamische Veränderungen sind Schwierigkeiten bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie denkbar.

Reinhart et al. (1992) untersuchten diesen Zusammenhang für Tabak, Inhalationsgifte, Alkohol und bestimmte Medikamente.

Anatomische Ursachen:

Yonchak et al. (2001) untersuchten einen möglichen Zusammenhang zwischen Anästhesieversagern und kreuzenden Innervationsmustern von der kontralateralen Seite in der Unterkieferfront.

Moradi Askari et al. (2016) testeten, ob die Länge der ersten Molaren des Oberkiefers Auswirkungen auf die Erfolgsrate der Infiltrationsanästhesie hat.

Keetley et Moles (2001) überprüften wiederum, ob ein erfahrener Zahnarzt anhand anatomischer Gegebenheiten (z.B. fehlende anatomische Bezugspunkte, großer Gewebewiderstand, Verlust der posterioren Zähne und massive knöcherne Resorptionen) Versagensfälle vorhersagen kann.

In der Studie von Meyer et al. (2007) wurde der Einfluss von abweichenden Innervationsmustern der mittleren Inzisivi des Oberkiefers auf den Anästhesieerfolg untersucht. Die nervale Versorgung durch den Nervus nasopalatinus könnte für Versagensfälle des ASANB verantwortlich sein.

Keros et al. (2001) untersuchten außerdem, ob Fälle von Anästhesieversagen mit Variationen der Position des Foramen mandibulae und/ oder einer Prominenz der Lingula mandibulae zu korrelieren sind.

Technische Ursachen:

Hannan et al. (1999) vermuteten eine inadäquate Depotplatzierung mit einem zu großen Abstand zum Nervus alveolaris inferior als mögliche Ursache für ein Versagen des IANB. Diese Tatsache überprüften auch Ashkenazi et al. (2014), indem sie den Einfluss der Länge der Nadelinsertion, des Orts der Mukosapenetration sowie der Depotplatzierung beim IANB von Zahnärzten erfragten.

Keetley et Moles (2001) untersuchten den Einfluss der Technik auf die Erfolgsrate einer zahnärztlichen Lokalanästhesie mittels eines Vergleiches verschiedener Zahnärzte.

Reinhart et al. (1992) testeten weiterhin, ob die Art der Injektion und die zu betäubende Zahngruppe einen Einfluss auf die Quote an Anästhesieversagern hat.

Demografische Ursachen:

Keetley et Moles (2001) untersuchten direkt, ob das Alter oder das Geschlecht des Patienten mit der Rate an Anästhesieversagern im Zusammenhang stehen.

Diese Ursache wurde indirekt auch in anderen eingeschlossenen Studien mit einer Geschlechter- und Altersverteilung überprüft.

Indikation für die zahnärztliche Lokalanästhesie als Ursache:

Reinhart et al. (1992) sowie Keetley et Moles (2001) testeten, ob variierende Indikationen für eine zahnärztliche Lokalanästhesie im Sinne von verschiedenen nötigen zahnärztlichen Behandlungen auf Grund unterschiedlicher Diagnosen einen Einfluss auf die Quote von Anästhesieversagern hat.

Psychologische Ursache:

In der Studie an abstinenten Alkoholikern von Fiset et al. (1997) sollte untersucht werden, ob bei Alkoholikern mit psychologischen Komorbiditäten vermehrt mit Anästhesieschwierigkeiten zu rechnen ist.

Weinstein et al. (1985) hypothetisierten außerdem, dass eine negative Erwartungshaltung des Patienten auf Grund vorheriger negativer Erfahrungen mit einem Versagen der Lokalanästhesie beim Zahnarzt und Angst vor der zahnärztlichen Behandlung mit größeren Versagensraten korrelieren.

5 Diskussion

5.1 Methodendiskussion

5.1.1 Auswahl des Studiendesigns

Die separate Evaluation und Bewertung von Ergebnissen aus Primärstudien ohne Vergleich mit ähnlich konzipierten Studien zur gleichen Fragestellung führt mitunter zu trügerischen und potenziell irreführenden Ergebnissen (Schmucker et al., 2017).

Zur Vereinfachung der klinischen Entscheidungsfindung und zur Erlangung eines evidenzbasierten Überblicks über ein definiertes medizinisches Problem kumulieren systematische Übersichtsarbeiten die Informationen aus einer Vielzahl an eingeschlossenen Primärstudien. Auf der anderen Seite helfen systematische Übersichtsarbeiten auch, Wissenslücken in einem Themengebiet aufzudecken und neue Studien anzuregen (Mulrow, 1994). Dabei kommen wissenschaftliche Strategien zum Einsatz, um das Verzerrungsrisiko der gefundenen Ergebnisse einzuschätzen und in die Bewertung einzuschließen. (Manchikanti, 2008).

Demgegenüber bergen narrative Reviews bzw. Expertenmeinungen auf Grund der subjektiven unsystematischen Literatursichtung ein nicht einzuschätzendes Verzerrungspotenzial. Insbesondere die persönliche Erfahrung des jeweiligen Experten sowie seine eigenen Forschungsergebnisse fallen in der Schlussfolgerung potenziell verstärkt ins Gewicht (Schmucker et al., 2017, Oxman and Guyatt, 1993).

In einer ersten orientierenden Literatursichtung konnten zum gewählten Thema zwar einige narrative, jedoch kein einziges systematisches Review mit nachvollziehbarer Literaturrecherche aufgedeckt werden. Es fehlen Übersichtsarbeiten, die den aktuellen Wissensstand bezüglich möglicher Ursachen und Faktoren für ein Anästhesiever-sagen objektiv und möglichst vollständig kumulieren. Die vorliegende Dissertation ist somit als ein systematisches Review konzipiert, um diesem Bedarf zu entsprechen.

5.1.2 Qualität des durchgeführten Reviews

In einem Kooperationsprojekt von Cochrane Deutschland sowie dem Institut für medizinisches Wissensmanagement AWMF wurde das Manual „Bewertung von systematischen Übersichtsarbeiten: ein Manual für die Leitlinienerstellung“ (Schmucker et al., 2017) angefertigt, um die Qualität systematischer Übersichtsarbeiten zu

evaluieren. Sie unterscheiden verschiedene Arten der Qualität, wie die Berichtsqualität und die methodische Qualität.

Zur Erfüllung der geforderten Berichtsqualität orientiert sich auch dieses Review an den Unterpunkten der PRISMA-Checkliste (Moher et al., 2011). Sie gewährleistet eine transparente Dokumentation des Reviews. Es kann somit von einer guten Berichtsqualität ausgegangen werden.

Bei der Durchführung dieser systematischen Übersichtsarbeit wurde weiterhin zum Erreichen einer hohen methodischen Qualität den Anforderungen des „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions“ (Higgins et al., 2011) bestmöglich Rechnung getragen:

A priori wurden eine eindeutige Fragestellung sowie konkrete Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert. Wie bereits in Kapitel 3.2 erläutert, ist die breite Konzeption der Fragestellung intendiert. Diese Vorgehensweise wurde mit dem Ziel gewählt, einen Überblick über alle in Studien untersuchten Faktoren, die ein Versagen der zahnärztlichen Lokalanästhesie möglicherweise beeinflussen, zu erhalten. Eine mutmaßliche Heterogenität der gefundenen Studien wird dafür nicht nur als zumutbar sondern als förderlich angesehen (O'Connor et al., 2008). Somit wird dem unbewussten Übersehen relevanter Studien durch fehlende Suchbegriffe während der Literaturrecherche in Folge einer zu expliziten Fragestellung vorgebeugt. Auch Studien, die Gründe und Faktoren untersuchen, die für die Untersucher nicht absehbar waren, können aufgedeckt werden.

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind so eng wie nötig, jedoch so breit wie möglich formuliert. Es existiert eine nicht unerhebliche Anzahl an narrativen Reviews zu dieser Thematik, die jedoch unter anderem auf klinischen Erfahrungen und Beobachtungen, Fallstudien, anatomischen Beobachtungen, Tierstudien, experimentellen Studien und anderen Studien ohne tatsächliche Injektion eines Lokalanästhetikums basieren und von Annahmen auf einem niedrigen Evidenzniveau geprägt sind.

Um potenzielle Wissenslücken und klinischen Forschungsbedarf aufzudecken, wurden nur klinische Studien an Menschen eingeschlossen, die sich explizit mit der Evaluation von Ursachen für ein Anästhesieversagen im Kontext tatsächlicher Lokalanästhetika-Injektion beschäftigen. Dafür erfolgte jedoch der Einschluss aller Studien, die Standardtechniken der zahnmedizinischen Lokalanästhesie mit gängigen Lokalanästhetika anwenden und keine Eingrenzung auf eine spezielle Injektionsform oder einen bestimmten Wirkstoff. Auf Grund der zu erwartenden geringen Anzahl klinischer Studien zur gesuchten Thematik sollte keine nähere Spezifizierung erfolgen.

Ebenso wurden die Definition sowie die Ergebnismessung des Versagens zur Evaluation von Versagensursachen in den Einschlusskriterien nicht festgelegt. Wie in Kapitel 2.2.2 und 2.2.3 erläutert, existieren hierfür schließlich keine übereinstimmenden Standards und es soll somit keine Eingrenzung erfolgen.

In dieser systematischen Übersichtsarbeit wurden außerdem Studien, die sich mit entzündlichen Veränderungen als potenzielle Versagensursache beschäftigen, bewusst ausgeschlossen. Bereits seit längerem ist bekannt, dass lokale Entzündungszustände die Wirkweise der zahnärztlichen Lokalanästhesie negativ beeinflussen können (Rood and Pateromichelakis, 1982, Meechan, 1999). Insbesondere bei endodontischen Interventionen zeigen sich Schwierigkeiten im Hinblick auf die Schmerzausschaltung. Die genauen Mechanismen und zu Grunde liegenden pathophysiologischen Phänomene sind dennoch nicht endgültig geklärt und Gegenstand zahlreicher Hypothesen (Hargreaves and Keiser, 2002). Zur Eingrenzung des Themas der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit wurden diese Betrachtungen ausgeschlossen. Das Augenmerk liegt auf physiologischen Zuständen und Variabilitäten sowie allgemeinmedizinischen Faktoren, die Anästhesieversagensfälle bedingen.

Die Methodik ist, wie gefordert, stringent durchgeführt und in Kapitel 3 auf reproduzierbare Art und Weise erläutert. Die vollständige Literaturrecherche von MEDLINE über PubMed ist anhand des finalen Suchstrings und der Angabe der Restriktionen vollständig nachvollziehbar und kann jederzeit wiederholt werden. Das Datum der letzten Literaturrecherche ist notiert. Auch der Auswahlprozess passender Studien ist mittels eines Fließdiagramms gemäß des PRISMA-Statements (Moher et al., 2009) und einer Tabelle der im Volltextscreening ausgeschlossenen Studien mit Begründung transparent gestaltet.

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche sollen laut den Anforderungen des „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions“ (Higgins et al., 2011) (siehe Kapitel 2.3.1) möglichst alle vorhandenen Studien aufgefunden werden, die den Ein- und Ausschlusskriterien gerecht werden.

Um dieser Anforderung nach Vollständigkeit gerecht zu werden, wurde in dieser Studie ein sensibles Rechercheprinzip gewählt. Zwar sinkt im Zusammenhang mit einer hohen Sensitivität die Präzision der Suche und die Trefferanzahl steigt, die Aussortierung irrelevanter Artikel wurde jedoch als realisierbar und zweckdienlich angesehen. Die Wahrscheinlichkeit, passende Studien zu verfehlen, ist geringer als beim gegenteiligen spezifischen Rechercheprinzip, die Studie somit methodisch hochwertiger (Lefebvre et al., 2008, Nordhausen and Hirt, 2018).

Durch die Orientierung am PICO-Schema wurden die relevanten Aspekte der Fragestellung, d.h. die untersuchte Population, das interessierende Phänomen sowie der Kontext der Fragestellung, bestmöglich in passende Suchbegriffe transferiert (Nordhausen and Hirt, 2018, Stern et al., 2014, Curtin University, 2018).

Im Rahmen des MeSH-Schlagwortverzeichnis von MEDLINE werden Studien gemäß ihres Inhalts manuell zugeordnet und thematisch kumuliert. Die Suche nach einem relevanten MeSH-Begriff ist somit sehr umfangreich und autark von den gewählten Begrifflichkeiten, Synonymen und Schreibweisen des Autors im Titel sowie in der Zusammenfassung seiner Studie (Lefebvre et al., 2008). Dies zeigt sich zweckdienlich für eine möglichst große Sensitivität der Literaturrecherche im Rahmen eines systematischen Reviews. Die korrekte Registrierung eines Artikels zu passenden MeSH-Begriffen ist jedoch abhängig von der jeweiligen Kompetenz des Verantwortlichen und stets subjektiv geprägt. Bis zur erfolgreichen Zuordnung zu den entsprechenden Schlagwörtern können außerdem erst kürzlich erschienene und somit womöglich höchstrelevante aktuelle Studien bei einer reinen Suche nach MeSH-Begriffen nicht erfasst werden (Nordhausen and Hirt, 2018). Mit Hilfe der ergänzenden Suche nach Freitext-Suchbegriffen zur Durchsuchung von Titeln und Zusammenfassungen wurde die Suche im Hinblick auf Vollständigkeit weiter optimiert. Hierbei erfolgte eine Auflistung aller relevanten Begriffe inklusive denkbarer Synonyme und Schreibweisen, getrennt nach PICO-Aspekt.

Trotz der immensen Menge registrierter Artikel umfasst MEDLINE voraussichtlich nicht jeden existenten themenrelevanten Artikel. Auf Grund der erheblichen Trefferanzahl von 1024 Artikeln im Rahmen der systematischen Suche via PubMed wurde aus Gründen der Machbarkeit von einer weiterführenden Recherche zusätzlicher Datenbanken abgesehen. Bei einer ergänzenden Inspektion der Referenzlisten relevanter Studien und Expertenmeinungen wurden jedoch entgangene Artikel aufgedeckt.

Zusammenfassend kann somit durch die große Sensitivität der Suche von MEDLINE sowie der zusätzlichen Durchsicht von Literaturreferenzen konkludiert werden, dass der Forderung nach Vollständigkeit im Rahmen der Möglichkeiten Rechnung getragen wurde.

Zu den Anforderungen an ein systematisches Review zählt laut dem „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions“ (Higgins et al., 2011) außerdem die Bewertung der Stichhaltigkeit der berücksichtigten Studien.

Zum einen wurde folglich jede Studie einem Evidenzlevel nach der Hierarchie des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) zugeordnet (Howick et al.,

2011b). Diese Einteilung dient einem schnellen Überblick über die vermeintliche Güte der Evidenz einer Studie. Jedoch dient sie ausdrücklich nicht der endgültigen Beurteilung der tatsächlichen Qualität einer Studie (Howick et al., 2011a). Die Einteilung zu den entsprechenden Evidenzleveln wurde in diesem systematischen Review somit für eine erste Einschätzung des wissenschaftlichen Niveaus der eingeschlossenen Studien angewendet. Nach Evidenzleveln sortiert, erfolgte in absteigender Reihenfolge die deskriptive Analyse der Studien.

Die Einteilung zu den Evidenzleveln nach dem OCEBM ist auf Grund der fehlenden Spezifizierung der verschiedenen Arten nicht-randomisierter Studien erschwert. In Folge der unterschiedlichen Interpretationsmöglichkeiten lehnt das „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions“ (Higgins et al., 2011) die Einteilung nicht-randomisierter Studien in verschiedene Untergruppen ab (Reeves et al., 2008). Innerhalb eines definierten Studientyps existiert somit eine große Varianz der Studieneigenschaften (Latza, 2009). In den Evidenzleveln des OCEBM erfolgt jedoch eine Aufteilung in verschiedene Gruppen, die auch hier nicht spezifiziert werden (Howick et al., 2011b). Die elf eingeschlossenen Studien wurden nach bestem Wissen zum jeweiligen Evidenzlevel zugeordnet. In Folge der subjektiven Interpretation während der Einteilung ist die Aussagekraft eingeschränkt. Latza (2009) schreibt aus diesem Grund der Studienqualität eine höhere Bedeutung zu als dem jeweiligen Studientyp.

Um die interne Validität zu messen, wurde des Weiteren eine Risk of Bias-Analyse der elf eingeschlossenen Studien durchgeführt. Hierdurch soll die Gültigkeit der gefundenen Ergebnisse einer jeden Studie bewertet und interpretiert werden (Juni et al., 2001, Higgins and Altman, 2008).

Die Einschätzung des Verzerrungsrisikos ist obligater Bestandteil eines qualitativ hochwertigen Reviews. Jedoch existiert kein einheitlicher Goldstandard zur Bewertung des Risk of Bias. Die verschiedenen existierenden Instrumente zur Evaluation des Verzerrungsrisikos beruhen außerdem auf Expertenmeinungen und entbehren oftmals wissenschaftlicher und empirischer Tatsachen. Somit ist die Risk of Bias-Analyse stets subjektiv geprägt und beinhaltet keine tatsächliche Messung (Dreier et al., 2010, Schmucker et al., 2016).

Dieses systematische Review orientiert sich auch bei der Evaluation des Verzerrungsrisikos an den Empfehlungen der Cochrane Collaboration (Higgins and Altman, 2008, Schmucker et al., 2016). Entsprechend der eingeschlossenen Studien, unter denen sich keine echte randomisierte kontrollierte Studie befand, wurde ausschließlich

das empfohlene Komponentensystem ACROBAT-NRSI für nicht randomisierte Studien angewendet (Schmucker et al., 2016). Anhand der Begründungen jeder Bewertung (siehe Anhang Kapitel 8.5) ist die Risk of Bias-Analyse für alle eingeschlossenen Studien nachvollziehbar.

Buchberger et al. (2014) erachten die Instrumente der Cochrane Collaboration zur Bewertung des Risk of Bias als einfach und rasch anzuwenden. Dabei sind sie außerdem transparent in der Durchführung und liefern gute Möglichkeiten zur graphischen Ergebnisdarstellung.

Die Gesamteinschätzung des Verzerrungsrisikos ergibt sich jeweils aus derjenigen Domäne mit dem größten Biasrisiko. Dadurch kann eine einzige schlecht bewertete Domäne über ansonsten geringe Risk of Bias-Einschätzungen dominieren. Aus diesem Grund ist eine Interpretation der Ergebnisse im Kontext des Studiendesigns und der Ergebnisse nötig, um die Relevanz der jeweiligen Bewertung zu evaluieren.

Problematisch zeigte sich außerdem die Bewertung der nicht-interventionellen Studien. Zwar ist das ACROBAT-NRSI für Interventionsstudien konzipiert, zur besseren Vergleichbarkeit der Studien untereinander sollten jedoch alle eingeschlossenen Studien mit demselben Instrument begutachtet werden. Dementsprechend wurde die Beantwortung der Fragen in diesen Fällen entsprechend subjektiv interpretiert, um dem jeweiligen Studientyp gerecht zu werden. Bei nicht durchgeführten Maßnahmen erfolgte keine Einschätzung der jeweiligen Domäne.

Als letzte Anforderung an ein systematisches Review formuliert Higgins im „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions“ (2011) die systematische Präsentation und Synthese der Attribute und Erkenntnisse der eingeschlossenen Studien.

Da anhand der gefundenen Studien ausschließlich eine qualitative Synthese durchführbar war, wurden die Merkmale der Studien zunächst in Form einer deskriptiven Analyse dargelegt. Hierfür erfolgte eine Betrachtung der Bereiche „Ziel“, „Material/Methoden“, „Statistische Analyse“, „Resultate“, „Diskussion“ und „Schlussfolgerung“, sowohl in ausformulierter als auch in zusammenfassender tabellarischer Form.

Außerdem wurden die Studiencharakteristika in den Bereichen „Probanden- bzw. Patientenkollektiv“, „angewandte Anästhesietechnik und verwendeter lokalanästhetischer Wirkstoff“, „Zahn oder andere Stelle zur Testung des Anästhesieerfolgs“, „Durchführung der Evaluation des Anästhesieversagens“ und die „potenzielle Versagensursache“ gegenübergestellt. Hierdurch soll ein qualitativer Vergleich von Unterschieden bzw. Gemeinsamkeiten in den verschiedenen Unterpunkten ermöglicht werden. Durch die deskriptive Analyse in aufgliederter einheitlicher Form sowie die

Präsentation und Gegenüberstellung der Ergebnisse in tabellarischer Anordnung ist der Anforderung nach einer systematischen Synthese Rechnung getragen.

5.1.3 Eignung des Studiendesigns zur Beantwortung der Fragestellung

Auf der Basis eines systematischen Reviews kann die Fragestellung, welche Ursachen und Faktoren ein Versagen der zahnmedizinischen Lokalanästhesie auslösen oder bedingen, nur unzureichend beantwortet werden. Trotz der sensitiven Durchführung der Recherche, die zunächst 1028 Artikel aufdecken konnte, verbleiben lediglich elf Studien, die allen Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen.

Im Rahmen der Eignungsprüfung der Volltexte von 89 potenziell relevanten Artikeln wurden zuzüglich zu einer unzureichenden Evidenz (Expertenmeinungen, Fallberichte) insbesondere ein Großteil der Studien auf Grund fehlender lokalanästhetischer Behandlungsmaßnahmen oder in Ermangelung einer Evaluation der Versagensursache ausgeschlossen. Diese Kriterien sind jedoch zentrale Bestandteile der Fragestellung, denen nur eine geringe Anzahl an Studien hinreichend Rechnung trägt.

Die elf eingeschlossenen Studien zeigen außerdem in Folge der unumgänglichen geringen Spezifizierung in der Studienaushwahl in sämtlichen untersuchten Studiencharakteristika eine beträchtliche Inhomogenität: So wurden in den unterschiedlichen Studien sowohl freiwillige Probanden als auch zahnärztliche Patienten unterschiedlicher Altersgruppen, teilweise inklusive Minderjähriger, in differierender geschlechtlicher Zusammensetzung untersucht.

Weiterhin kamen verschiedene Standardanästhesietechniken (Leitungs- und Infiltrationsanästhesien unterschiedlicher Lokalisationen) unter Einsatz verschiedenster Wirkstoffe und Dosierungen, mit und ohne Vasokonstriktorzusatz, zum Einsatz.

Auch die zur Testung gewählten Zähne bzw. Weichgewebsstellen waren nicht einheitlich, ebenso wie die Definition und die Evaluation des Versagens der Anästhesie.

Überdies untersuchten die eingeschlossenen Studien die verschiedensten potenziellen Faktoren, die ein Versagen der zahnärztlichen Lokalanästhesie bedingen könnten. Es wurden genetische, metabolische, anatomische, technische, psychologische und demografische Faktoren ergründet.

Auf Grund der außerordentlichen Inhomogenität der Studien in allen Belangen konnte ausschließlich eine qualitative deskriptive Analyse der eingeschlossenen Publikationen erfolgen. Insbesondere fehlt grundlegend ein einheitliches Verständnis über die Definition eines Anästhesieversagens und die Messung dieses Phänomens. Infolge

der mangelnden Vergleichbarkeit war eine quantitative Synthese im Sinne einer Metaanalyse nicht durchzuführen. Somit war keine Kumulation der Daten realisierbar. Bereits anhand der ersten orientierenden Bewertung der Studienqualität im Rahmen der Zuordnung zu den Evidenzleveln des OCEBM zeigt sich außerdem das insgesamt niedrige Evidenzniveau zur Beantwortung der formulierten Fragestellung. Wie bereits im Vorfeld angenommen wurde, konnte kein weiteres systematisches Review mit dem Evidenzlevel I und der vermeintlich höchsten Evidenz anhand der Literatursuche gefunden werden. Außerdem offenbarte sich auch ein gänzlicher Mangel an echten randomisierten Kontrollstudien, die mit dem Evidenzlevel II vereinbar wären.

Somit finden sich unter den elf eingeschlossenen Artikeln acht Studien mit einem mittleren Evidenzlevel III und drei weitere mit einem niedrigeren Evidenzlevel IV.

Im Rahmen der Risk of Bias-Analyse manifestiert sich außerdem insgesamt eine nicht zufriedenstellende Studienqualität im Hinblick auf das interne Verzerrungsrisiko. Keine einzige der elf eingeschlossenen Studien zeichnet sich durch ein geringes RoB aus und lediglich drei Studien zeigen ein mäßiges Verzerrungsrisiko. Zwei weitere Studien zeigen ein erhebliches, die restlichen sechs gar ein kritisches Verzerrungspotenzial.

Die Validität der Ergebnisse von acht der elf eingeschlossenen Studien ist somit ernsthaft in Frage zu stellen. Eine zufällige Entstehung der gemessenen klinischen Effekte ist auf Grund des erheblichen Bias nicht auszuschließen. Somit verbleiben lediglich drei Studien, bei deren Ergebnissen eine gewisse Gültigkeit anzunehmen ist.

Um einen Überblick über den aktuellen Stand der Forschung auf dem untersuchten Gebiet des Anästhesieversagens zu erlangen, war das durchgeführte systematische Review jedoch zweckdienlich. Es konnten entscheidende bestehende Wissens- und Qualitätslücken im beleuchteten Forschungsbereich aufgedeckt werden. Anhand der existierenden Publikationen können weiterführende Studien entwickelt werden, um die Ursachen von Anästhesieversagensfällen genauer zu ergründen.

5.2 Ergebnisdiskussion systematisches Review

Nachstehend erfolgt zunächst eine Einzeldiskussion der elf eingeschlossenen Studien im Hinblick auf ihr Studiendesign, die Studienqualität und die Gültigkeit der gefundenen Resultate. Hierfür werden die Studien getrennt voneinander und nach den Ergebnissen der RoB-Analyse – mäßiges, erhebliches oder kritisches Verzerrungsrisiko – diskutiert. Innerhalb eines RoB-Labels erfolgt die Sortierung nach absteigendem Evidenzlevel und alphabetisch.

5.2.1 Einzeldiskussion der Studien mit einem mäßigen RoB

5.2.1.1 Droll et al. (2012)

„Anesthetic efficacy of the inferior alveolar nerve block in red-haired women“

Droll et al. untersuchen in ihrer Studie einen möglichen Zusammenhang zwischen Mutationen im Melanocortin-1-Rezeptor, korrespondierend mit einem „Red Hair Colour-Allel“ oder phänotypisch roten Haaren und geringeren Erfolgsraten des IANB. Sie hypothesieren somit eine genetische Ursache für Anästhesieversagensfälle.

Es handelt sich um eine pseudo-randomisierte verblindete Studie, die dem Evidenzlevel III zugeordnet wurde. Im Rahmen der RoB-Analyse wurde insgesamt ein mäßiges Verzerrungsrisiko festgestellt: Während in vier Domänen ein geringes RoB aufgedeckt wurde, zeigen sich in drei weiteren Domänen kleine Einschränkungen, die zur Beurteilung „mäßig“ führten. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind streng definiert und es zeigen sich keine Gruppenunterschiede im Hinblick auf Durchschnittsalter oder Testseite. Bei einer genaueren Betrachtung fällt jedoch die breitere Altersstreuung von 19 bis 61 Jahren bei der 2-RHC-Gruppe im Vergleich mit 18 bis 35 Jahren in der 0-RHC-Gruppe auf. Somit sind Störfaktoren nicht vollständig auszuschließen.

Beim Endpunkt handelt es sich prinzipiell um einen messbaren objektiven Zielparameter (Erreichen des Maximums bei der elektronischen Pulpatestung). Dieser ist dennoch von der korrekten Mitarbeit des Patienten abhängig. Zur Verifizierung der Patientenantwort wurde regelmäßig der nicht anästhesierte Kontroll-Eckzahn getestet. Eine Verblindung der Erhebung erfolgte nicht, jedoch werden die Auswirkungen hierdurch als vernachlässigbar bewertet. Selektives Berichten der Endpunkte kann wahrscheinlich ausgeschlossen werden. Die interne Validität der Studie ist somit annehmbar.

Das Studiendesign wirkt insgesamt gut konzipiert. Für eine konkrete Fallzahlkalkulation im Vorhinein gibt es keinen Hinweis, die Gruppengröße von 62 Probanden wirkt jedoch annehmbar.

Die Definition und Messung des Anästhesieerfolgs anhand der elektronischen Pulpatestung ist eine in Studien häufig angewandte standardisierte und reproduzierbare Methode. Die suffiziente Schmerzausschaltung der Pulpa wird als Endpunkt festgelegt (Certosimo and Archer, 1996, Malamed, 2012, Dreven et al., 1987). Die Definition des zweimaligen Erreichens des Maximalwerts bei der elektronischen Pulpatestung als Anästhesieerfolg wird von Kanaa et al. gar als Standard zur Evaluation der pulpalen

Anästhesie bezeichnet (2009). Auch Lin und Chandler (2008) bewerten diese Methode als geeignet zur Evaluation des Anästhesieerfolgs in klinischen Studien.

Eine Kontrastierung zu nicht adäquat positionierten IANB-Versuchen mittels einer Evaluation der Lippentaubheit schließt auch in dieser Studie „verfehlte“ Anästhesien aus den Ergebnissen aus (Reader et al., 2011, Dal Santo et al., 1992). Der Einsatz von zwei Karpulen des lokalanästhetischen Wirkstoffs Lidocain mit einem Adrenalinzusatz von 1:100.000 wird jedoch als unvorteilhaft für die Evaluation des IANB-Erfolgs erachtet. Malamed (2012) und Reader (2011) beschreiben 1,5 bzw. 1,8 ml des Lokalanästhetikums als adäquate Dosierung für den Halstedt-Block. Durch die doppelt so hohe Dosierung des Wirkstoffs in dieser Studie könnten mögliche Gruppenunterschiede zwischen genotypisch bzw. phänotypisch Rothaarigen und Dunkelhaarigen kaschiert werden.

Das Lokalanästhetikum Lidocain war in einer Studie vom Mai 2011 das am meisten verwendete Lokalanästhetikum in den USA und das generell am häufigsten eingesetzte in der Zahnheilkunde. Es wird auf Grund seiner hohen anästhetischen Effizienz sowie der niedrigen allergenen Potenz und minimalen Toxizität in Studien oft als Goldstandard zum Vergleich anderer Lokalanästhetika definiert (Su et al., 2016, da Silva-Junior et al.). Somit ist es an sich, in anderer Dosierung, eine gute Wahl zur Durchführung einer klinischen Studie. Der Nutzen eines Adrenalinzusatzes zur lokalanästhetischen Lösung im Rahmen einer Leitungsanästhesie am Nervus alveolaris inferior konnte in einer Studie mit Articain jedoch nicht gezeigt werden und ist somit aus Sicherheitsgründen als fraglich anzusehen (Kammerer et al., 2012).

Die Konzeption dieser Studie stützt sich auf Vorgängerstudien, die einen um 19 Prozent höheren Bedarf des Inhalationsanästhetikums Desfluran zur Vollnarkose bei Rothaarigen zeigten (Liem et al., 2004). Außerdem konnte bereits eine verminderte subkutane Wirkung von Lidocain sowie erhöhte Schmerzwahrnehmungen gegenüber Hitzereizen bei Rothaarigen nachgewiesen werden (Liem et al., 2005). Zur Evaluation der Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen kam in letzterer Studie ein Neurometer zum Einsatz, das biphasische Stimuli verschiedener Frequenzen über Elektroden aussendet. Korrespondierend wurde in der Studie von Droll et al. die elektronische Pulpatestung zur Bewertung der Anästhesiewirkung eingesetzt. Eine Evaluation der Antwort auf Wärme- bzw. Hitzereize, wie bei Liem (2005) mittels einer Thermode gemessen, fehlt jedoch in der eingeschlossenen Studie. Die Untersuchung möglicher Gruppenunterschiede im Hinblick auf die Wahrnehmung von Temperaturreizen unter zahnärztlicher Lokalanästhesie ist von weiterführendem Interesse.

Geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich Schmerzreaktionen und der Wirkung von anästhetischen Wirkstoffen konnten bereits gezeigt werden (Fillingim and Ness, 2000). Somit ist eine Übertragung der Ergebnisse auf Männer nicht möglich, da ausschließlich Frauen als Probandinnen zugelassen waren. Eine mögliche, hier außer Acht gelassene Fehlerquelle, stellt ferner der weibliche Menstruationszyklus dar: Studienergebnisse deuten variierende Schmerzwahrnehmungen in seinem Verlauf an (Tassorelli et al., 2002).

Von den elf eingeschlossenen Studien stellt die Studie von Droll et al. eine der drei Studien mit der höchsten Validität dar. Die Ergebnisse sind als richtungsweisend, jedoch nicht als beweisend anzusehen. In dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der Haarfarbe und der Rate an Anästhesieversagensfällen nachgewiesen werden. Die höheren Angstlevel des rothaarigen Kollektivs könnten als eine Erklärung für die klinische Beobachtung von Anästhesieschwierigkeiten bei Rothaarigen dienen. Weiterführende Studien, insbesondere mit einer niedrigeren Dosis des Lokalanästhetikums, sind erforderlich.

5.2.1.2 Fiset et al. (1997)

„Pain control in recovering alcoholics: effects of local anesthesia“

Im Rahmen der Studie von Fiset et al. wird eine mögliche metabolische Ursache für Anästhesieversagensfälle untersucht. Sie hypothesieren einen Zusammenhang zwischen Alkoholismus und geringeren Anästhesiewirkungen.

Auch bei dieser Studie handelt es sich um eine Studie vom Evidenzlevel III mit einem mäßigen Verzerrungsrisiko. Drei der sieben Domänen wurden mit einem geringen, vier mit einem mäßigen Verzerrungsrisiko bewertet. Insbesondere die Durchführung möglicher Kointerventionen im Rahmen des Entzugs oder zur Behandlung psychologischer Erkrankungen verbleibt unklar und stellt ein nicht einzuschätzendes Verzerrungsrisiko dar. Der prinzipiell objektive Zielparameter bleibt, wie auch in der Studie von Droll et al. (2012), auf Grund der Abhängigkeit von der Patientenantwort subjektiv geprägt. Jedoch kann durch ein vorheriges zwanzigminütiges Training der Prozedur von einer Steigerung der Verlässlichkeit ausgegangen werden. Während der Untersuchung erfolgte eine strikte doppelte Verblindung und eine „sham injection“ von Kochsalzlösung auf der kontralateralen Seite. Ob eine Verblindung im Zuge der Auswertung beibehalten wurde ist unklar. Selektives Berichten kann wahrscheinlich, jedoch nicht sicher,

ausgeschlossen werden. Auch bei dieser Studie kann somit von einer hinreichenden internen Validität ausgegangen werden.

Das Messverfahren zur Evaluation des Anästhesieerfolgs anhand der elektronischen Pulpenstimulation korrespondiert mit der Durchführung der Studie von Droll et al. (2012) und ist als gut konzeptioniert anzusehen. Kontrastierend hierzu wurden jedoch die lateralen Schneidezähne des Oberkiefers als Testzähne ausgewählt. Dementsprechend kam die Technik der Infiltrationsanästhesie zum Einsatz, in dieser Studie mit Mepivacain ohne Adrenalinzusatz als lokalanästhetisches Agens.

Malamed (2012) schlägt ein Volumen von 0,6 ml der lokalanästhetischen Formulierung als ausreichend vor, Reader et al. (2011) empfehlen 0,6 bis 1,2 ml. Somit ist davon auszugehen, dass mit den 1,0 ml Volumen der vorgestellten Studie eine ausreichende Anästhesie erreicht wird aber gleichzeitig keine Kaschierung der Effekte durch ein zu hohes Volumen anzunehmen ist. Im Vergleich mit Lidocain mit verschiedenen Adrenalinkonzentrationen zeigt dreiprozentiges Mepivacain keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Anästhesieerfolgs oder dem Einsetzen der Wirkung. Jedoch ist die Länge der Anästhesiewirkung deutlich reduziert und Mepivacain entsprechend für kürzere Behandlungen indiziert (Mason et al., 2009).

Es ist nicht ersichtlich, ob eine konkrete Fallzahlplanung durchgeführt wurde. Jedoch kritisieren die Autoren selbst, dass in Folge der geringen Fallzahl von $n = 22$ je Gruppe eine zu niedrige Power zur Detektion von Gruppenunterschieden vorhanden war.

Zur Auswahl der Probanden für die „Alkoholikergruppe“ kam das psychiatrische Klassifikationssystem DSM-III-R zum Einsatz, es ist somit von einer objektiven Auswahl auszugehen. Kritisch zu sehen ist jedoch der Einschluss von Alkoholikern in verschiedenen Phasen des Entzugs. Diesen Kritikpunkt äußern auch die Autoren der Studie. Eine Übertragung der Ergebnisse auf aktive Alkoholiker ist somit nicht möglich. Aber auch der Vergleich der im Entzug befindlichen Alkoholiker untereinander gestaltet sich auf Grund der großen Standardabweichung der nüchternen Tage (Entzugstage zwischen einem Tag und über einem Jahr) problematisch. Eine Testung aktuell aktiver Alkoholiker mit größerer Fallzahl auf die gleiche Art und Weise wäre somit interessant.

Neben den Effekten des Alkohols an sich wurden außerdem die Auswirkungen von psychologischen Komorbiditäten auf den Anästhesieerfolg untersucht. Empirische Studien konnten bereits einen Zusammenhang zwischen Alkoholismus und psychischen Erkrankungen (z.B. Depression, Angststörungen) aufzeigen (Bowen et al.,

1984, Cox et al., 1990). Regier et al. (1990) konnten gar bei 37 Prozent der Alkoholabhängigen begleitende psychische Erkrankungen nachweisen. Demgegenüber wiesen nur drei der 22 hier untersuchten Probanden im Entzug psychische Störungen auf. Trotz der Unterrepräsentation dieses Kollektivs konnte dennoch innerhalb der „Alkoholikergruppe“ gezeigt werden, dass psychische Begleiterkrankungen eine schlechtere Anästhesiewirkung bedingen.

Um die Hypothese der Autoren zu stützen, dass nicht das Ethanol an sich sondern, die psychologischen Begleitumstände zu schlechteren Anästhesieerfolgsraten beitragen, müsste ein passenderes Probandenkollektiv mit einem höheren Prozentsatz psychologisch Erkrankter ausgewählt werden. Außerdem wäre, wie bereits erwähnt, die Testung an aktiven Alkoholikern zum Nachweis von kreuzenden Toleranzen zwischen Ethanol und lokalanästhetischen Agenzien interessant. Solche „Cross-Toleranzen“ in Folge einer langdauernden Ethanolzufuhr konnten im Tierversuch für Lidocain bereits nachgewiesen werden (Fassoulaki et al., 1990).

Die vorliegende Studie bietet somit eine gute Grundlage zur weiteren Forschung und ist durch die Autoren gut diskutiert und reflektiert.

5.2.1.3 Yonchak et al. (2001)

„Anesthetic efficacy of unilateral and bilateral inferior alveolar nerve blocks to determine cross innervation in anterior teeth“

Yonchak et al. untersuchen in ihrer Studie das Vorhandensein kreuzender Nervenfasern von der Gegenseite zur Innervation der Unterkiefer-Frontzähne und deren Einfluss auf die Anästhesieversagensrate. Sie vermuten dieses anatomische Phänomen als potenzielle Versagensursache.

Diese Studie gehört zu einer der drei eingeschlossenen Studien mit einem mäßigen Verzerrungsrisiko. Vier der Domänen offenbarten in der Analyse ein geringes, drei ein mäßiges Risk of Bias. Auch Yonchak et al. definieren strenge Ein- und Ausschlusskriterien für die Probanden und untersuchen gleich viele rechte wie linke Seiten. Als potenzieller Störfaktor ist jedoch die ungleiche Geschlechterverteilung (28 Männer vs. 10 Frauen) zu nennen. Positiv hervorzuheben ist die Durchführung im Sinne eines Cross-Over-Designs. Hierdurch ist ein intraindividueller Vergleich möglich und Störfaktoren sind weitestgehend minimiert. Die Zuordnung der jeweiligen Testprozedur zu Testtag 1 oder Testtag 2 erfolgte randomisiert. Der Algorithmus zur Auswahl der Testseite ist jedoch nicht erläutert.

Der Ausschluss der Ergebnisse bei fehlender Lippen-Taubheit ist, wie auch bei Droll et al. (2012), per se wünschenswert. Somit werden diejenigen Versagensfälle in Folge eines inadäquat platzierten lokalanästhetischen Depots von vornherein eliminiert (Reader et al., 2011, Dal Santo et al., 1992). Auf Grund dieser Handhabung mussten zwei Probanden angesichts zweier Fehlversuche gänzlich ausgeschlossen werden. Von weiterem Interesse, jedoch in der Studie nicht erläutert, wäre eine Betrachtung der möglichen Versagensursachen bei eben jenen zwei Patienten.

Ebenso wie auch die beiden anderen eingeschlossenen Studien mit einem mäßigen Verzerrungsrisiko, bedienen sich auch Yonchak et al. des Instruments der elektronischen Pulpatestung. Es gilt, wie mehrfach diskutiert, als objektives und standardisiertes Verfahren zur Messung des Anästhesieerfolgs, ist jedoch von der korrekten Mitarbeit des Patienten abhängig (Malamed, 2012). Auch in dieser Studie wird ein Kontrollzahn zur Verifizierung der Ergebnisse in regelmäßigen Abständen einer elektronischen Pulpatestung unterzogen. Selektives Berichten von Ergebnissen ist ebenfalls wahrscheinlich auszuschließen.

Wie bereits erwähnt, imponiert das durchgeführte Studiendesign zur Beantwortung der formulierten Fragestellung schlüssig und wurde größtenteils adäquat implementiert. Die Definition eines Anästhesieerfolgs bzw. korrespondierend eines Anästhesiever-sagens erfolgte in gleicher Weise wie in den beiden vorherigen Studien. Wie auch Droll et al. (2012) wählten Yonchak et al. den IANB als Untersuchungsobjekt. Da sich ihre Fragestellung aber ausschließlich auf die Frontzähne bezieht, wurden diese hierbei als Testzähne ausgewählt.

Auch dieser Studie mangelt es jedoch an einer Fallzahlplanung und an Gründen, die zur Auswahl von $n = 40$ Probanden, insbesondere in geschlechtlich ungleicher Verteilung, führten.

Ebenso wie Droll et al. (2012) injizierten auch die Autoren der vorliegenden Studie das Doppelte des empfohlenen Volumens Lokalanästhesie, nämlich 3,6 ml zweiprozentiges Lidocain (Malamed, 2012, Reader et al., 2011).

Aus wissenschaftlicher Sicht hat jene Tatsache in diesem Fall keine negative sondern gar eine positive Auswirkung. Hierdurch kann mit größerer Wahrscheinlichkeit von einer vollständigen Blockade des jeweiligen Nervus alveolaris inferior ausgegangen werden und der Vergleich zwischen einem unilateralen und einem bilateralen Innervationsmuster ist unabhängiger von anderen Versagensursachen.

Aus ethischen Gesichtspunkten ist der Einsatz einer vermeidbar hohen Dosis Lokalanästhetikum und begleitendem Adrenalin jedoch kritisch zu sehen. Die in der Medizin

und Zahnmedizin zum Einsatz kommenden Lokalanästhetika zeichnen sich generell durch eine beeindruckende Sicherheit und Effizienz aus, unerwünschte Wirkungen sind selten. Dennoch zeigt sich ihre systemische Toxizität dosisabhängig. (Becker and Reed, 2012, Brown and Rhodus, 2005). Höhere Dosen gehen somit mit einem höheren Risikoprofil einher. Wie auch in der Studie von Droll et al. (2012) ist gemäß der Studie von Kämmerer et al. ein gänzlicher Verzicht auf einen Vasokonstriktor im Rahmen des IANB ohne Einschränkungen in der Wirkung durchführbar (2012).

Die vorliegende Studie baut auf anatomische Studien auf, die bereits sehr früh das Phänomen kreuzender Nervenfasern in der Unterkiefer-Frontzahnregion an Kadavern untersuchten. So konnten Starkie und Stewart (1931) im Rahmen anatomischer Präparationen unter dem Mikroskop in vier von sechs Fällen Nervenfasern veranschaulichen, die die mittellinienbestimmende Synostose der Mandibel überschritten und in Richtung der kontralateralen mittleren Schneidezähne, selten auch der lateralen Inzisivi, zogen. Dem widersprechen jedoch Barker und Davies (1972), die im Rahmen ihrer Untersuchungen des Spatium pterygomandibulare eine Überkreuzung der Mittellinie im Unterkiefer aus embryologischer Sicht ausschließen.

Im Rahmen ihrer klinischen Studie konnten Yonchak et al. signifikant höhere Anästhesieerfolge der Inzisivi im Rahmen eines bilateralen IANB und somit indirekt kreuzende Innervationsmuster in der Unterkieferfront als anatomische Variation nachweisen. Korrespondierend mit Starkie und Stewart (1931) fanden sie jedoch keinen Beweis für die Innervation der Canini von der Gegenseite.

Sie schlussfolgern jedoch bereits selbst, dass die erreichten Erfolgsraten von weniger als 75 Prozent die bilaterale Durchführung einer Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior nicht rechtfertigen.

Dennoch kann das Wissen über kreuzende Nervenfasern zur Innervation der Unterkiefer-Schneidezähne dem Kliniker bei der suffizienten Schmerzausschaltung dieser Region nützlich sein. Bereits im ersten Ansatz können zusätzlich zum ipsilateralen IANB supplementäre Anästhesietechniken wie beispielsweise eine ergänzende Infiltrationsanästhesie, eine intraligamentäre oder gar eine intraossäre Anästhesie erfolgen. Hierdurch wird der Patient von vornherein vor negativen Schmerzerfahrungen bewahrt.

5.2.2 Einzeldiskussion der Studien mit einem erheblichem RoB

5.2.2.1 Hannan et al. (1999)

„The use of ultrasound for guiding needle placement for inferior alveolar nerve blocks“

Hannan et al. untersuchen in der hier eingeschlossenen Studie, ob eine inadäquate Platzierung des lokalanästhetischen Depots in zu weitem Abstand zum Nervus alveolaris inferior im Rahmen der Leitungsanästhesie als Ursache für Anästhesiever-sagensfälle auszumachen ist und ob durch ultraschallgeführte Injektionen gegenge-wirkt werden kann.

Im Rahmen der RoB-Analyse dieser Studie des Evidenzlevels III wurde im Gesamter-gbnis ein erhebliches Verzerrungsrisiko festgestellt.

Ein geringes Risiko für Bias entsteht durch die strengen Ein- und Ausschlusskriterien der Probanden sowie das Cross-Over Design. Hierdurch können sowohl inter- als auch intraindividuelle Vergleiche hergestellt werden. Außerdem erfolgte eine Messung gleichvieler rechter und linker Testseiten und eine Verblindung der Intervention.

Kritisch anzumerken ist auch in dieser Studie die ungleiche Geschlechterverteilung der Probanden (30 männliche vs. 10 weibliche Probanden). Die Durchführung der jeweili-gen Intervention ist detailreich im vorliegenden Artikel ausgeführt und reproduzierbar. Ebenso wie die drei Studien mit einem mäßigen Verzerrungsrisiko nutzen auch Hannan et al. die elektronische Pulpatestung als objektives Messverfahren zur Evalua-tion der Pulpenanästhesie. Durch regelmäßige Messungen am nicht behandelten kontralateralen Caninus wird auch in der vorliegenden Studie die Antwort der Proban-den und die Funktionstüchtigkeit des Geräts verifiziert. Dennoch verbleibt nach wie vor eine subjektive Komponente durch die Abhängigkeit von der Probandenmitarbeit.

Erhebliche Mängel entstehen durch den Ausschluss derjenigen Testtage, an denen eine fehlende Lippentaubheit beobachtet wurde. Wenn auch dieses Vorgehen in zuvor diskutierten Studien als förderlich bewertet wurde, entsteht bei der hier untersuchten Fragestellung ein beträchtlicher systematischer Fehler, der die Aussagekraft der Studie maßgeblich einschränkt: Denn insbesondere die Untersuchung der korrekten Depotplatzierung war Gegenstand dieser Studie und die Taubheit der Lippe gibt hier-über wichtigen Aufschluss. So wird die Betäubung der ipsilateralen Lippe und Zunge vielfach als Bestätigung der adäquaten Technik definiert (Rood, 1977, Schon, 1989, Reader et al., 2011, Chaney et al., 1991, Malamed, 2012).

Im Rahmen des Ausschlusses von Testläufen, bei denen die weichgewebige Betäubung nicht gewährleistet war, werden eben jene Fälle ausgeschlossen, bei denen von einer inadäquaten Depotplatzierung ausgegangen werden kann. Das Ergebnis der Studie, dass kein signifikanter Unterschied der Erfolgsrate zwischen ultraschallgeführten und konventionellen IANBs aufzudecken ist, muss also gegenüber den ausgeschlossenen Ergebnissen kontrastiert werden: Es zeigen sich nämlich tatsächlich sechs Ausschlüsse beim konventionellen Ansatz im Vergleich mit null Ausschlüssen bei der ultraschallgeführten Leitungsanästhesie. Wenn auch in Ermangelung einer statistischen Untersuchung nicht von Signifikanz die Rede sein kann, so zeigt sich dennoch die Tendenz, dass beim konventionellen IANB häufiger inadäquate Depotplatzierungen und somit „verfehlte“ Lokalanästhesien (siehe Definition Reader et al., 2011 Kapitel 2.2.1) auftreten.

Auch in der vorliegenden Studie kam im Rahmen des IANB zweiprozentiges Lidocain mit einem Adrenalinzusatz von 1:100.000 zum Einsatz. Das verwendete Volumen von 1,8 ml ist in Übereinstimmung mit den von Malamed (2012) und Reader (2011) empfohlenen Volumina von 1,5 bzw. 1,8 ml zur Applikation eines Halstedt-Blocks. Der Einsatz von Adrenalin im Zuge der Leitungsanästhesie am N. alveolaris inferior ist erneut im Kontext der Studie von Kämmerer et al. (2012) in Frage zu stellen.

Fraglich ist ferner die Auswahl verschiedener Kanülen für den jeweiligen Testarm: So kommen bei den ultraschallgeführten IANBs 8 Inch Kanülen mit 22 Gauge, bei den konventionellen IANBs jedoch 1,5 Inch Kanülen mit 27 Gauge zum Einsatz.

Der Gauge-Wert steht hierbei, in antiproportionalem Zusammenhang, bekanntermaßen für den Durchmesser der Kanüle. Je größer der Gauge-Wert, desto kleiner ist der innere Durchmesser. Malamed (2012) postuliert eine Korrelation zwischen der Deflektion der Kanüle und deren Durchmesser und somit auch der Adäquatheit der Injektion. Robison et al. (1984) konnten jedoch hierfür in ihrer Studie keinen einheitlichen Zusammenhang nachweisen. Dennoch wäre eine Standardisierung der verwendeten Kanüle für beide Techniken im Zuge der vorliegenden Studie sinnvoll, um diese Fehlerquelle für Verzerrung sicher auszuschließen.

Die Anwendung der ultraschallgestützten Technik zur Auffindung des inferioren alveolaren Nerven- und Gefäßverbundes wurde laut Hannan et al. in einer vorherigen Kadaverstudie als zweckmäßig bewertet. Nähere Angaben oder ein Verweis zu dieser Studie fehlen, so dass die dort untersuchte Spezies (Mensch oder Tier) und somit die Einschätzung der Aussagekraft im Unklaren verbleibt.

Kritisch zu sehen ist außerdem der Einsatz des Ultraschalls auch vor der Durchführung des konventionellen Halstedt-Blocks. Die Autoren rechtfertigen diese Vorgehensweise als notwendig zur Verblindung der Probanden gegenüber der eingesetzten Technik. Jedoch erlangt der Behandler hierdurch zwangsläufig einen individuellen Einblick in die Anatomie des jeweiligen Spatium pterygomandibulare, der unter normalen Umständen verwehrt bliebe. Eine Adaptation der Depotplatzierung beim konventionellen IANB durch die so gewonnenen Informationen ist somit nicht auszuschließen. Zusammenfassend handelt es sich also um eine Studie mit einer interessanten und vielversprechenden Fragestellung, die jedoch in der Umsetzung an relevanten Stellen erhebliche Mängel aufweist.

5.2.2.2 Moradi Askari et al. (2016)

“The Effect of Maxillary First Molar Root Length on the Success Rate of Buccal Infiltration Anesthesia”

Moradi Askari et al. prüfen in ihrer Studie des Evidenzlevels III die Auswirkungen der Wurzellängen von Sechsjahrmolaren im Oberkiefer auf die Erfolgsrate von bukkalen Infiltrationsanästhesien.

Im Rahmen dieser Studie werden Untersuchungen an Zähnen mit einer irreversiblen Pulpitis durchführt. Zwar führt die Evaluierung von entzündlichen Veränderungen, also auch Pulpitiden, als Ursache für Anästhesieversagensfälle zum Ausschluss der betreffenden Studie. Allerdings befasst sich die vorliegende Studie in keiner Weise mit entzündlichen Ursachen, sondern mit anatomischen Gründen, nämlich der Wurzellänge. Eben jene Messung der Wurzellänge lässt sich am unkompliziertesten im Rahmen einer Wurzelbehandlung durchführen, da sie hier bereits einen essenziellen Bestandteil darstellt. Somit wurde die vorliegende Studie in diese systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen.

Die RoB-Analyse konstatiert ein erhebliches Verzerrungsrisiko. Dieses Gesamturteil kommt durch die Einschätzung der Domäne „Bias bei der Endpunkterhebung“ zu Stande, während in den übrigen sieben Domänen mäßige oder gar geringe Risiken für Bias festgestellt werden.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Probanden sind streng definiert. Insbesondere die Auswahl „passender“ Zähne mit einer irreversiblen Pulpitis anhand einer vorhandenen Sensibilität auf elektrische Reize und einer verstärkten und andauernden Empfindlichkeit gegenüber Kältereizen erfolgte unter diagnostisch eindeutigen Gesichtspunkten.

Alle Symptome, die bereits nekrotische oder gangränöse pulpale Zustände oder periapikale Entzündungen implizierten, führten zum Ausschluss, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Zwar zeigt sich auch bei dieser Studie eine ungleiche Geschlechterverteilung (72 weibliche vs. 28 männliche Probanden), jedoch erfolgte eine Adjustierung nach dem Geschlecht, die keine signifikanten Unterschiede detektieren konnte. Es handelt sich um eine Studie ohne Vergleich oder verschiedene Gruppen, somit war keine Randomisierung oder Verblindung möglich bzw. nötig. Die Applikation des Lokalanästhetikums erfolgte in streng definierter gleichbleibender Weise als bukkale Infiltration von 1,8 ml zweiprozentigen Lidocains mit einem Adrenalinzusatz von 1:80.000. Kointerventionen, fehlende Daten oder selektives Berichten können voraussichtlich ausgeschlossen werden.

Im Rahmen der Endpunkterhebung wurde jedoch eine Visuelle Analogskala zur Einschätzung des Schmerzes durch die Probanden zu Rate gezogen. Dieser Zielparameter ist höchst subjektiv, ist doch der Schmerz definiert als „...unangenehme Sinnes- oder Gefühlswahrnehmung...“ und an sich stets subjektiv (Merskey and Bogduk, 1994).

Die endometrische Messung der Wurzellänge mit Hilfe eines Apex Locators und einer Verifizierung durch eine röntgenologische Kontrolle stellt ein objektives Messverfahren dar. Die Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde bewertet diese Vorgehensweise in einer wissenschaftlichen Stellungnahme als die präziseste zur Bestimmung der Wurzellänge (DGZMK, 2004).

Somit zeigt die Studie von Moradi Askari et al. durch das Verzerrungsrisiko in Folge eines subjektiven Endpunkts insgesamt ein erhebliches RoB, wenn auch alle anderen Domänen ein geringes oder mäßiges Verzerrungsrisiko aufweisen.

Positiv hervorzuheben ist die Durchführung einer Fallzahlplanung, die nur in dieser Studie aller elf eingeschlossenen Studien stattfand. Somit ist mit der Fallzahl von $n=100$ Probanden eine ausreichende Power gewährleistet.

Die korrekte Positionierung des lokalanästhetischen Depots wurde anhand der röntgenologischen Ausgangsaufnahmen in Paralleltechnik bestmöglich eingeschätzt. So kann, wie von Malamed (2012) gefordert, eine Applikation im Bereich der Apices erfolgen. Mit 1,8 ml injizierter lokalanästhetischer Lösung übersteigen Moradi Askari et al. das von Malamed (2012) und Reader (2011) empfohlene Volumen für die klinische Anwendung von 0,6 bis 1,0 ml. Moradi Askari et al. verweisen im Hinblick auf das injizierte Volumen jedoch auf andere Studien an Oberkiefermolaren, die das

gleiche Volumen verwendeten (Lawaty et al., 2010, Hosseini et al., 2016, Mason et al., 2009).

Der Einsatz des hohen Adrenalinzusatzes von 1:80.000 ist aus Sicherheitsgründen fraglich. Malamed (2012) postuliert den Einsatz der geringstmöglichen Menge des Vasokonstriktors, die eine ausreichende Taubheit erzielt. Bereits die Dosierung von 1:100.000 soll nur bei ausgedehnten Eingriffen zum Einsatz kommen. Eine Erhöhung der Adrenalkonzentration geht mit prolongierten Anästhesiedauern einher, die für diese Studie gegebenenfalls vermeidbar gewesen wären (Mason et al., 2009).

Im Rahmen der statistischen Auswertung konnte gezeigt werden, dass sowohl für die palatinale als auch für die distobukkale Wurzel eine positive Korrelation zwischen der Wurzellänge und höheren Versagensraten existiert. Zwar kann kein Grenzwert festgelegt werden, Längen von mehr als 22,75 mm gehen bei der distobukkalen Wurzel jedoch mit einem fünffach höheren Risiko für eine unzureichende Analgesie einher. Dennoch diskutieren bereits die Autoren selbst, dass auch die Divergenz der Wurzeln Auswirkungen auf den Anästhesieerfolg haben könnte. Diesen Sachverhalt gilt es weiter zu testen, allerdings ist dies nur anhand dreidimensionaler Bildgebungen möglich. Auch die einzuhaltende Wartezeit nach der Betäubung sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein, um eine ausreichende Diffusion, insbesondere zur palatinalen Wurzel, zu gewährleisten. Eine zu lange Wartezeit kann jedoch den Zeitpunkt der maximalen Wirkdauer bereits verfehlt haben (Malamed, 2012).

Zusammenfassend ist der Gegenstand der Studie von hoher Relevanz und methodisch schlüssig aufbereitet. Jedoch ist die Evaluation des Anästhesieerfolgs anhand von Schmerzempfindungen höchst subjektiv und variiert mitunter erheblich. Eine objektivere Endpunkterhebung, beispielsweise mit Hilfe der elektronischen Pulpatestung, könnte zu weniger verzerrten Ergebnissen führen.

5.2.3 Einzeldiskussion der Studien mit einem kritischem RoB

5.2.3.1 Keetley und Moles (2001)

“A clinical audit into the success rate of inferior alveolar nerve block analgesia in general dental practice”

Keros und Moles untersuchen in der vorliegenden Studie eine begrenzte Anzahl an Ursachen, die zu einem Versagen der Leitungsanästhesie am Nervus alveolaris inferior führen könnten. Hierbei werden die Faktoren „behandelnder Zahnarzt“, „Geschlecht des Patienten“, „Alter des Patienten“, „anästhesierter Quadrant“, „durch-

geführte Behandlung“ und „Erfolg oder Versagen“ notiert. Es nahmen fünf Zahnärzte teil, die die Daten von aufeinanderfolgenden IANBs festhielten.

Die Studie mit dem Evidenzlevel III wurde mit einem kritischen Verzerrungsrisiko versehen. In zwei Domänen zeigt sich nur ein mäßiges RoB: So ist die Datenerhebung voraussichtlich vollständig und die Applikationsart der Lokalanästhesie ist weitestgehend festgelegt. Zwar zeigen sich sicherlich kleine Unterschiede durch die Behandlung durch fünf verschiedene Ärzte, jedoch kam immer der gleiche Wirkstoff (zweiprozentiges Lidocain mit einem Adrenalinzusatz von 1:80.000) mit einem Volumen von 1,8 ml und standardisierten Kanülen im Rahmen eines IANB zum Einsatz. Auch die Technik wurde auf konventionelle Techniken festgelegt. Zwar waren sowohl indirekte als auch direkte Ansätze konform, die Gow-Gates- oder Akinozi-Technik wurden jedoch ausgeschlossen.

Der Bias durch Abweichungen in der Interventionsphase musste als unklar eingestuft werden. Es erfolgte keine Erfassung möglicher Kointerventionen, ob und welche Medikamente beispielsweise die Patienten nahmen ist nicht herauszufinden.

Erhebliche Mängel zeigen sich im Rahmen der Selektion der Teilnehmer in die Studiengruppen: Der konsekutive Einschluss von Patienten ist zunächst positiv hervorzuheben. Jedoch ist unklar, welcher Algorithmus die Patienten zum jeweiligen Zahnarzt zuteilte. Außerdem wurden einige Patienten, die an mehreren Terminen im Rahmen der zahnärztlichen Behandlung einen IANB erhielten, mehrfach erfasst. Es erfolgte jedoch kein Vermerk bzw. kein Vergleich, so dass diese Patienten in der Statistik wiederholt als neuer Fall fungieren und Effekte verzerren könnten.

Auch der Bias durch Störfaktoren ist als erheblich einzustufen. In Übereinkunft mit der Fragestellung, die sehr weitgefasst verschiedene Einflussfaktoren auf den Anästhesieerfolg prüfen soll, erfolgte eine Definition von Ein- und Ausschlussfaktoren. Durch die begrenzte Anzahl untersuchter Aspekte verbleibt jedoch eine Vielzahl nicht erhobener möglicher Störfaktoren, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen können. Als Beispiel seien eingenommene Medikamente oder vorhandene Grunderkrankungen genannt, die nicht erfasst werden.

Die Endpunkterhebung weist sogar kritische Mängel auf. Die Evaluation des Anästhesieerfolgs ist zweigeteilt. Zunächst erfolgt eine Einschätzung anhand der weichgewebigen Betäubung durch eine Sondierung der befestigten Gingiva zwischen dem lateralen Inzisivus und dem Caninus. Anzeichen von Unbehagen („signs of discomfort“) während der Behandlung wurden ebenfalls als Misserfolg interpretiert. Beide Vorgehensweise zeichnen sich nachteilig aus: Vielfach wurde gezeigt, dass eine

Taubheit des Weichgewebes kein sicheres Zeichen für die pulpale Betäubung darstellt (Hinkley et al., 1991, Chaney et al., 1991, Ridenour et al., 2001, Certosimo and Archer, 1996, Reader et al., 2011). Die Schmerzlosigkeit während der Behandlung wird von Malamed (2012) als Zeichen für den Anästhesieerfolg genannt. Jedoch erschwert die Subjektivität der Schmerzeinschätzung (Merskey and Bogduk, 1994) den Nutzen dieser Definition im Rahmen klinischer Studien. Des Weiteren werden die Patienten augenscheinlich nicht direkt zu Schmerzsensationen befragt, sondern „Anzeichen von Unbehagen“ als Schmerz interpretiert. Patienten, die den Schmerz während der Behandlung „aushalten“, werden somit fälschlicherweise als Erfolgsfälle vermerkt. Auch selektives Berichten kann nicht ausgeschlossen werden: Obwohl Daten zum Alter der Patienten erhoben wurden und sich eine Altersspanne von sechs bis 93 Jahren ergab, fehlt eine Betrachtung in den Ergebnissen sowie in der Ergebnistabelle. Ob eine Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und dem Anästhesieerfolg besteht, ist nicht thematisiert.

Somit ergibt sich insgesamt ein kritisches Verzerrungsrisiko und die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind unter Vorbehalt zu sehen.

Die Fallzahl von 580 IANBs erscheint zunächst hoch, im Hinblick auf die Vielzahl untersuchter Faktoren und in Ermangelung von Ein- und Ausschlusskriterien ist die Power der Studie ohne Fallzahlplanung dennoch fraglich.

Wie auch in den übrigen Studien, die IANBs untersuchten, kam ein Adrenalinzusatz in der lokalanästhetischen Lösung zum Einsatz, der vermeidbar wäre (Kammerer et al., 2012). Keetley und Moles nutzen gar eine hohe Konzentration von 1:80.000.

Lediglich für den Behandler zeigte sich ein statistisch knapp signifikanter Zusammenhang mit der Erfolgsrate der Lokalanästhesie. Von weiterem Interesse wären Angaben zum jeweiligen Behandler, beispielsweise die Anzahl der Jahre die er/ sie bereits praktiziert, um eine genauere Aussage treffen zu können.

Die Vorhersage des erfahrensten eingeschlossenen Zahnarztes, wann Versagensfälle auftreten, ist lediglich als Fallstudie zu sehen. Eine genauere Betrachtung und Untersuchung der Stichhaltigkeit der Gründe, die er anführt, ist in weiterführenden Studien anzuraten. Es handelt sich hierbei um anatomische Variationen, die die Platzierung des Depots erschweren.

In weiterführenden Studien kann eine Eingrenzung der eingeschlossenen Patienten/ Probanden sowie eine enger formulierte Fragestellung zu aussagekräftigeren Resultaten ohne Störfaktoren führen.

5.2.3.2 Meyer et al. (2007)

“Effectiveness of nasopalatine nerve block for anesthesia of maxillary central incisors after failure of the anterior superior alveolar nerve block technique”

In der vorliegenden Studie von Meyer et al. wird untersucht, ob abweichende Innervationsmuster der mittleren Oberkieferinzisivi durch den Nervus nasopalatinus existieren und ob diese ursächlich sind für ein Versagen der Leitungsanästhesie der Nervi alveolares superiores anteriores.

Auch diese Studie des Evidenzlevels III wurde mit einem kritischen Verzerrungsrisiko bewertet. Lediglich der Bias durch Erfassung der Intervention/ Exposition wurde mit einem geringen RoB ausgezeichnet. Die Art der Applikation, das verwendete Lokalanästhetikum sowie die Dosierung wurden stringent festgelegt und erfolgten stets durch den gleichen Behandler.

Der Bias durch fehlende Daten ist als erheblich anzusehen, da ein Ausschluss der drei Probanden erfolgte, bei denen beide Anästhesieformen einen Misserfolg erreichten. Die Endpunktdaten sind somit unvollständig und die Statistik verfälscht. Eine Betrachtung möglicher Versagensursachen bei diesen drei Probanden wäre von großem Interesse.

Auch die Evaluation des Anästhesieerfolgs offenbart erhebliche Mängel. Zwar ist sie für beide Gruppen gleichermaßen definiert, aber die erforderliche Schmerzantwort auf einen Kältereiz stellt eine subjektive Messmethode dar. Außerdem fehlt die Möglichkeit einer Abstufung der Sensibilität (Jafarzadeh and Abbott, 2010a). Warum Kälteschmerz und nicht nur eine Kältesensibilität als Endpunkt definiert wurde, ist nicht erläutert. Innerhalb der Gruppe der Kältetestungen gilt außerdem der Einsatz von gefrorenem Wasser als weniger verlässlich als beispielsweise ein Test mit Trockeneis oder Dichloridfluoromethan-Spray (Fuss et al., 1986).

Ein erhebliches Verzerrungsrisiko ergibt sich ebenso aus nicht auszuschließenden Störfaktoren. Zwar wurden initial strenge Ein- und Ausschlusskriterien definiert und alle Probanden erhielten die gleiche Anästhesieform (ASANB). Bei einer insuffizienten Anästhesiewirkung erfolgte jedoch ein Wechsel in eine andere Behandlungsgruppe, der zusätzlich eine Leitungsanästhesie des Nervus nasopalatinus (NPNB) appliziert wurde. Eine randomisierte Zuteilung zu den zwei Gruppen ist somit ausgeschlossen. Die Selektion ist abhängig vom Ergebnis der ersten Injektion. Es kann außerdem kein tatsächlicher Vergleich erfolgen, da keine alleinige Testung des NPNB durchgeführt wurde. Hierdurch entsteht im Bereich der Selektion in die Gruppen ein kritisches

Verzerrungsrisiko. Auch eine Verblindung gegenüber der Intervention ist nicht erfolgt und beeinflusst eventuell die Probandenantwort. Ferner ergibt sich durch die ungleiche Geschlechterverteilung (18 weibliche vs. 9 männliche Probanden) eine Fehlerquelle. Durch die Gruppeneinteilung nach der ersten Injektion entstehen ferner Abweichungen in der Interventionsphase: So zeigt sich die Gruppe mit dem alleinigen ASANB ohne Kointervention. Bei den Probanden, die einen NPNB erhielten, ist der vorherige ASANB als Kointervention anzusehen.

Noch kritischere Mängel ergeben sich außerdem durch selektives Berichten von Endpunkten: Im Rahmen der Untersuchung erfolgte synchron eine Testung beider Patientenseiten. Jedoch wurden die beiden Seiten statistisch nicht getrennt betrachtet, sondern innerhalb der Individuen zusammengefasst. So ergibt sich bei der statistischen Auswertung eine Gruppe mit beidseitig erfolgreichem ASANB und gegenüberstellend eine zweite Gruppe mit missglücktem ASANB. Diese enthält sowohl Probanden, bei denen beidseitig ein Misserfolg verzeichnet wurde, sowie solche, bei denen nur einseitig kein Erfolg erzielt wurde. Die Kontrastierung zwischen 66,7 Prozent Erfolg und 33,3 Prozent Misserfolg des ASANB ist somit fehlerhaft („Among the remaining 24 patients, 16 (66,7%) had their maxillary central incisors anesthetized by the anterior superior alveolar block and 8 (33,3%) remained with sensitivity after the ASAN block“). Nachträglich erfolgt zwar eine genauere Auflistung, die erklärt, dass nur bei zwei Patienten beidseitig kein Anästhesieerfolg verzeichnet wurde, diese Tatsache wird jedoch in der Statistik nicht bedacht. Es ist gar von einem 2:1 Verhältnis zwischen Innervationsmustern durch die Nervi alveolares superiores anteriores bzw. durch den Nervus palatinus die Rede. Diese Tatsache ist statistisch irrtümlich.

Die anhand dieser Ergebnisse aufgestellten Behauptungen sind somit von Seiten der Analyse des Verzerrungsrisikos unhaltbar.

Aber auch die grundlegende Konzeption der Studie ist zur Beantwortung der Fragestellung fehlerbehaftet. Durch die synchrone Betäubung beider mittlerer Inzisivi lassen sich Fehlerquellen durch mögliche kreuzende Innervationsmuster in diesem Bereich nicht sicher ausschließen. Wie bereits erwähnt, sollte im Hinblick auf eine echte Vergleichbarkeit außerdem die Erfolgsquote der alleinigen Leitungsanästhesie am Nervus nasopalatinus evaluiert werden. Zur Verbesserung des Studiendesigns wären folgende Änderungen denkbar: Durchführung der Testungen an zwei Testtagen, jeweils nur die Testung einer Patientenseite, Testtag A: ASANB, Testtag B: NPNB. So kann außerdem nicht nur ein inter- sondern gar ein intraindividueller Vergleich erfolgen.

Auch dieser Studie mangelt es außerdem an einer Fallzahlplanung, die Autoren selbst stellen die geringe Probandenzahl von $n=27$ in Frage.

Die thermische Testung der Pulpensensibilität erfolgte im Anschluss an die Injektionen jeweils nur einmalig nach zehn Minuten. Zum Ausschluss möglicher Fehlerquellen durch individuell variierende Latenzzeiten des Wirkungseintritts bzw. Wirkungsmaximums der Lokalanästhesie wären wiederholte Messungen dienlich.

Nicht nur bezüglich des als kritisch eingestuften Verzerrungsrisikos, sondern auch im Hinblick auf die detektierten Mängel der Studienkonzeption, sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie äußerst skeptisch zu betrachten. Eine adaptierte Untersuchung im Rahmen einer optimierten Konzeption der Studie mit obengenannten Verbesserungsvorschlägen ist zur Beantwortung der zugrundeliegenden Fragestellung nötig.

5.2.3.3 *Reinhart et al. (1992)*

„Verschiedene Einflussgrößen auf die Lokalanästhesiewirkung von Articain“ oder „[Various factors influencing the local anesthetic effect of articaine]“

Reinhart et al. untersuchen in ihrer Feldstudie des Evidenzlevels III die Auswirkungen diverser Faktoren auf die Anästhesieerfolgsrate von Articain.

Im Rahmen der Risk of Bias Analyse wurde hierbei ein kritisches Verzerrungsrisiko festgestellt: Lediglich im Rahmen der Selektion der Teilnehmer in die Studiengruppen konnte ein mäßiges Verzerrungsrisiko observiert werden. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die in einem festgelegten Zeitraum im Rahmen zahnärztlicher Behandlungen eine Lokalanästhesie in der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Würzburg oder einbezogenen freien Praxen erhielten. Eine Selektion in verschiedene Gruppen erfolgte nur im Rahmen der statistischen Auswertung, nicht jedoch bezüglich der Intervention.

In zwei Domänen ist das Biasrisiko nicht zu erfassen und muss als unklar eingestuft werden. Insbesondere im Rahmen der Interventionsphase kann in Ermangelung einer genauen Definition oder Erfassung der durchgeführten lokalanästhetischen Maßnahmen kein Urteil gefällt werden. Zwar erfolgte eine Eingrenzung auf das Lokalanästhetikum Articain, jedoch wurden sowohl Zusammensetzungen mit einem Adrenalinzusatz von 1:100.000 wie auch 1:200.000 verwendet. Die tatsächlich verwendete Substanz in den einzelnen Patientenfällen, ebenso wie das injizierte Volumen, wurden nicht festgelegt und nicht notiert. Auch der Status von

Kointerventionen, beispielsweise Sedierungsmaßnahmen, ist unklar, da diese nicht explizit aus- oder eingeschlossen sind.

Auch muss der Bias durch selektives Berichten von Endpunkten als unklar eingestuft werden. Mangels Erläuterungen zur statistischen Auswertung oder Hinweisen zu den ursprünglich erfassten Angaben und Zielparametern je Patient kann keine Beurteilung erfolgen. Die Ungewissheit der ursprünglich erfassten Daten erschwert eine Deutung der Ergebnisse. So ist beispielsweise der Faktor „Alkoholgenuss“, für den keine Korrelation mit dem Auftreten von Versagensfällen gefunden werden konnte, nicht nachvollziehbar. Es fehlt die Angabe zu einer möglicherweise vorhandenen Abstufung. Erhebliche Mängel ergeben sich weiter aus nicht einzuschätzenden Störfaktoren: Im Rahmen der Studie erfolgt eine Adjustierung im Hinblick auf die untersuchten Faktoren wie beispielsweise Zigarettenkonsum, Medikamenteneinnahme, usw. In Ermangelung definierter Ein- und Ausschlusskriterien ist aber eine Verzerrung durch nicht erfasste Störfaktoren nicht auszuschließen. So fehlen zum Beispiel bereits grundlegende Angaben zu Alter und Geschlecht.

Die erfassten Endpunktdaten werden als vollständig angesehen, die Angaben zum Interventionsstatus (AdrenalinKonzentration, appliziertes Volumen) sind, wie bereits erwähnt, jedoch unvollständig. Hieraus ergibt sich ein kritisches Verzerrungsrisiko in der Domäne „Bias durch die Erfassung der Intervention/ Exposition“. Auch erfolgt zwar eine Unterscheidung zwischen „Leitungsanästhesie“ und „Terminalanästhesie“ und eine Abgrenzung der Erfolgsquoten für verschiedene Zahngruppen. Um die Leitungsanästhesie welches Nerven es sich jedoch jeweils handelte und in welcher Technik diese erfolgte, wird nicht näher spezifiziert.

Von einem kritischen RoB muss auch bei der Endpunkterhebung ausgegangen werden: So definiert sich ein Anästhesieversagen aus einer noch vorhandenen Berührungs- oder Schmerzempfindlichkeit trotz einer Bestätigung der weichgewebigen Betäubung mittels Sondierung. Der Beleg über den prinzipiellen Wirkungseintritt der Betäubung schließt verfehlte Injektionen aus der Statistik aus und ist positiv hervorzuheben (Reader et al., 2011). Die Definition von Anästhesieversagensfällen über persistierende Sensibilitäten oder eine Schmerzhaftigkeit ist jedoch subjektiv geprägt. Insbesondere die Abgrenzung zwischen Berührungs- und Schmerzhaftigkeit ist im Rahmen der Studie nicht spezifiziert und variiert individuell in großem Maße.

Die persönlichen Angaben der Patienten zu Angewohnheiten wie beispielsweise dem Konsum von Genussmitteln und der Einnahme von Medikamenten stellen

grundsätzlich objektive Endpunkte dar, die jedoch wiederum von deren zuverlässiger Antwort abhängig sind und im Rahmen der Studie nicht verifiziert wurden.

Das kritische Verzerrungsrisiko bezieht sich somit auf mehrere integrale Bestandteile der Studie und schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse stark ein.

Die Fallzahl von mehr als 2000 Patienten erscheint zunächst beträchtlich. Im Hinblick auf die Vielzahl untersuchter Parameter ist jedoch in Ermangelung einer Fallzahlplanung die Power der Studie nicht einzuschätzen. Zwar ist außerdem an einigen Stellen von signifikanten Ergebnissen die Rede, jedoch findet sich nur für die Korrelation mit der Medikamenteneinnahme die Angabe eines p-Werts.

Die Überprüfung des Einflusses verschiedenster Faktoren auf die Wirkung von Articain ist grundsätzlich eine wünschenswerte Fragestellung und die Studie bietet einen Überblick über mögliche Ursachen für Anästhesieversagensfällen. Jedoch ist eine enger definierte Fragestellung zur Untersuchung einer begrenzten Anzahl an Einflussfaktoren mit strengeren Ein- und Ausschlusskriterien praktikabler und aussagekräftiger. Insbesondere die zugrundeliegende Intervention muss aus Gründen der Vergleichbarkeit exakt definiert sein.

5.2.3.4 Ashkenazi et al. (2014)

„Mandibular block success rate in relation to needle insertion and position: a self-report survey“

Diese Studie von Ashkenazi et al. prüft mögliche Zusammenhänge zwischen der Erfolgsrate von IANBs und der Eindringtiefe der Kanüle, dem Ort der Mukosapenetration sowie der Depotplatzierung im Bezug zum Ramus mandibulae während der Injektion. Zugrunde liegt die Annahme, dass die Injektion für eine suffiziente Anästhesie in größter Nähe zum jeweiligen Nerven erfolgen muss.

Die Zuteilung zu einem Evidenzlevel gestaltete sich im Hinblick auf das Studiendesign (Querschnittstudie als Untergruppe der epidemiologischen Studien) schwierig, da diese Kategorie keine Erwähnung in der Hierarchie nach dem OCEBM findet. Latza (2009) gruppiert Querschnittsstudien zu den nicht-analytischen Studien, zu denen auch Fallbeschreibungen gehören, und ordnet diesem Studientyp somit eine niedrige Evidenz und eine eingeschränkte Aussagekraft zu. Dies entspricht in der Hierarchie nach dem OCEBM Evidenzlevel IV.

Auch die Analyse des Verzerrungsrisikos anhand des ACROBAT-NRSI-Fragebogens musste großzügig interpretiert werden, da dieser für Interventionsstudien konzipiert ist.

Um eine Vergleichbarkeit untereinander zu gewährleisten, wurden dennoch alle Studien anhand dieser Maßstäbe gemessen. Die Domäne „Bias durch Abweichungen in der Interventionsphase“ konnte somit nicht beurteilt werden, da eben jene Intervention fehlte. Die restlichen Domänen ergaben insgesamt ein kritisches Verzerrungsrisiko:

Mäßige Risiken sind jedoch in den Bereichen „Bias durch fehlende Daten“ und „Bias durch selektives Berichten von Endpunkten“ zu erwarten. Die definierten Parameter in den Fragebögen sind voraussichtlich vollständig erhoben und selektives Berichten kann wahrscheinlich ausgeschlossen werden.

Bei der Endpunkterhebung zeigt sich ein erhebliches Verzerrungsrisiko in Folge der Subjektivität der Prüfgröße. So ist diese prinzipiell auf Grund der gleichen Erhebungsumstände vergleichbar, aber eine Selbsteinschätzung der Zahnärzte im Rahmen von Fragebögen ist nicht sachlich durchführbar. Insbesondere die Beurteilung der eigenen Anästhesieerfolgsrate ist als Ergebnis äußerst misstrauisch zu bewerten. Auch die retrospektiven Detailangabe zum IANB wie die Tiefe der Nadelinsertion und die Orte der Mukosapenetration bzw. Depotplatzierung entsprechen nicht zwangsläufig den realen Umständen sondern sind überlagert vom theoretischen Wissen der Zahnärzte über die durchzuführende Technik. Positiv hervorzuheben ist die Interpretation dieses systematischen Fehlers in Folge der Selbsteinschätzung durch die Autoren. Sie relativieren die Resultate der eigenen Studie und fordern weiterführende Untersuchungen. Ein kritisches Verzerrungsrisiko zeigt sich insbesondere im Hinblick auf den Bias durch Störfaktoren und die Selektion der Teilnehmer. Die Auswahlkriterien der teilnehmenden Zahnärzte sind nicht näher erläutert. Außerdem erfolgte keine Befragung zu realen Patienten, sondern eine Evaluation des IANB generell als Standardsituation. Die gesamten Erfahrungen an Patienten eines jeden teilnehmenden Zahnarztes werden somit in einen allgemeingültigen Fall zusammengefasst. Eine Beurteilung individueller Patienten/ Probanden fehlt, es erfolgte lediglich eine Unterscheidung zwischen Erwachsenen und Kindern. Somit sind erhebliche Störfaktoren zu erwarten, deren Ausmaß nicht beurteilbar sind.

Auch die Erfassung der Intervention ist aus diesen Gesichtspunkten kritisch zu betrachten. Diese Studie anhand von Fragebögen beinhaltet keine tatsächliche Intervention. Jedoch wird eine solche, nämlich der IANB, im Rahmen der Beantwortung beurteilt. Abgesehen vom injizierten Volumen werden jedoch keine Einzelheiten erfragt. So wäre beispielsweise das verwendete Lokalanästhetikum, dessen Dosierung sowie der potenzielle Einsatz eines Vasokonstriktors von Interesse. Die

Beantwortung der erfragten technischen Angaben zur Durchführung des IANB ist durch das retrospektive Design ferner höchstwahrscheinlich verzerrt.

Das Studiendesign ist zur Beantwortung der formulierten Fragestellung somit nur unzureichend geeignet. Zwar ist die Durchführung der konzipierten Untersuchung passabel und statistisch zufriedenstellend, die Auslegung als nicht-interventionelle Studie ist jedoch zur Überprüfung der gestellten Hypothesen unzweckmäßig.

Als Verbesserung sollten weiterführende Studien prospektiv gestaltet werden und reale Patientenfälle bewerten. Störfaktoren sind durch strenge Ein- und Ausschlusskriterien sowie eine definierte Intervention bestmöglich auszuschließen.

5.2.3.5 Keros et al. 2001

„Foramen mandibulae as an indicator of successful conduction anesthesia“

Keros et al. überprüfen in ihrer Studie mögliche anatomische Variabilitäten der Position des Foramen mandibulae zwischen Patienten mit erfolgreich durchgeführten IANBs (Kontrollgruppe) und Patienten, bei denen keine suffiziente Betäubung erreicht werden konnte (Fallgruppe).

Es handelt sich um eine Fall-Kontrollstudie, die sich somit zum Evidenzlevel IV gruppiert. Im Rahmen der RoB-Analyse wurde insgesamt ein kritisches Verzerrungsrisiko festgestellt. Da selektives Berichten von Endpunkten voraussichtlich ausgeschlossen werden kann, offenbart sich in dieser Domäne ein mäßiges Biasrisiko.

Erhebliche Mängel ergeben sich aber durch nicht auszuschließende Störfaktoren: Es erfolgte eine Erfassung von Alter und Geschlecht der eingeschlossenen Patienten. Im Rahmen der Adjustierung zwischen den Gruppen konnten hierbei keine Unterschiede ausgemacht werden. Jedoch wurden keine Ein- und Ausschlusskriterien definiert, mögliche Krankheiten, Medikamenteneinnahmen und die Indikation für die Betäubung sowie andere nicht ausgeschlossene Faktoren stellen erhebliche Störfaktoren dar. Unklar verbleibt die Auswahl der jeweiligen Patienten für die beide Gruppen. Aus welchem Kollektiv und in welcher Weise sie ausgewählt wurden, wird nicht erläutert. Problematisch gestaltet sich außerdem die beinahe doppelt so hohe Fallzahl in der Kontrollgruppe von $n = 94$ gegenüber $n = 50$ Patienten in der Fallgruppe der Anästhesieversagensfälle.

Während die Applikation der Leitungsanästhesie durch den gleichen Behandler in der gleichen Art und Weise positiv hervorzuheben ist, fehlen dennoch relevante Angaben zur Intervention: Zwar wurde stets eine Lösung aus zweiprozentigem Lidocain mit

einem Adrenalinzusatz von 1:200.000 unter Zuhilfenahme des selben Kanülentyps appliziert, das injizierte Volumen verbleibt jedoch unklar. Somit ist nicht zu sagen, inwiefern die Dosierung interindividuell variierte und die Einteilung in die beiden Gruppen verfälscht. Durch diese höchst relevanten fehlenden Daten zum Interventionsstatus ergibt sich ein kritisches Verzerrungsrisiko.

Auch beim Bias durch Abweichungen in der Interventionsphase herrscht Unklarheit. Insbesondere mögliche Kointerventionen sind nicht auszuschließen. Problematisch würde sich insbesondere die Durchführung weiterer Anästhesiemethoden oder Sedierungsmaßnahmen auswirken. Da die Auswahl des Patientenkollektivs nicht nachvollziehbar ist, können Probleme bei der Implementierung der Intervention nicht beurteilt werden.

Ebenso ergeben sich in Bezug auf die Endpunkterhebung erhebliche Verzerrungsrisiken: Die Distanzmessungen im OPG sind in vorbildlicher Weise verblindet und mehrfach, auch von mehreren Untersuchern, durchgeführt. Es erfolgte außerdem eine Verifizierung der Messmethode anhand trockener Mandibeln und Panoramaschichtaufnahmen. Der McGill Melzack Schmerzfragebogen ist dazu konzipiert, Schmerzintensitäten zu objektivieren und liefert somit bessere Vergleichsmöglichkeiten als reine Ja-Nein-Entscheidungen (Melzack, 1975). Jedoch stellt die Evaluation des Anästhesieerfolgs anhand eines Schmerzfragebogens dennoch eine subjektive Methode dar.

Wie bereits mehrfach ausgeführt, gilt die Schmerzlosigkeit während zahnärztlicher Behandlungen durchaus als Kriterium für erfolgreiche lokalanästhetische Maßnahmen (Malamed, 2012). Auf Grund der Subjektivität der Wahrnehmung von Schmerzempfindungen ist dieses Vorgehen aus Gründen der mangelnden interindividuellen Vergleichbarkeit für klinische Studien suboptimal (Merskey and Bogduk, 1994). Außerdem sind die Auswertung des Fragebogens und der Algorithmus, mit dem aus einer Vielzahl an Fragen die Ja-Nein-Entscheidung bezüglich des Anästhesieerfolgs getroffen wurde, nicht erläutert. Die Möglichkeit der Objektivierung und Skalierung des Schmerzes wird nicht zur weiteren Auswertung genutzt.

Insgesamt zeigen sich somit in Folge der methodischen Fehler kritische Mängel im Hinblick auf die interne Validität der Studie. Die Konzeption der Studie zeigt sich jedoch prinzipiell förderlich zur Beantwortung der formulierten Fragestellung.

Der Nutzen von Orthopantomogrammen zur Lagebestimmung des Foramen mandibulae wurde in klinischen Studien belegt (Kaffe et al., 1994, Trost et al., 2010, da Fontoura et al., 2002). Eine prospektiv angelegte Studie ohne Einteilung in eine Fall-

oder Kontrollgruppe könnte einen Zusammenhang zwischen der Lage des Foramen mandibulae und der Anästhesieerfolgsrate weiter überprüfen. Strengere Ein- und Ausschlusskriterien bei der Probandenauswahl und stringent durchgeführte uniforme lokalanästhetische Behandlungsmaßnahmen verstärken die Aussagekraft der Ergebnisse. Außerdem wäre die Evaluation des Anästhesieerfolgs anhand der elektronischen Pulpatestung auf objektivere Weise möglich.

5.2.3.6 Weinstein et al. 1985

„Patient perceptions of failure to achieve optimal local anesthesia“

Im Rahmen der Studie von Weinstein et al. soll die Hypothese geprüft werden, ob die Faktoren Zahnarztangst und frühere Erfahrungen mit missglückten zahnärztlichen Lokalanästhesien mit höheren Versagensraten der Anästhesie korrelieren.

Korrespondierend mit der Zuteilung der nicht-interventionellen Querschnittsstudie von Ashkenazi et al. (2014) und angelehnt an die Einteilung von Latza (2009) wurde auch die vorliegende Studie dem Evidenzlevel IV zugeordnet.

Ebenso erfolgte die Beantwortung des für Interventionsstudien konzipierten ACROBAT-NRSI-Fragebogens adaptiert im Hinblick auf das abweichende Studiendesign. Dementsprechend musste die Domäne „Abweichungen in der Interventionsphase“ in Ermangelung der Durchführung einer solchen erneut als „nicht beurteilbar“ eingestuft werden. Die Evaluation der restlichen sechs Domänen führte im Gesamturteil zu einem kritischen Verzerrungsrisiko:

Von Seiten der nicht erfolgten Selektion von Studienteilnehmern zeigt sich jedoch nur ein mäßiges RoB. Im Zuge der Beantwortung der Fragebögen wurden keine verschiedenen Gruppen definiert. Eine Einteilung erfolgte erst zur statistischen Auswertung. Die Auswahl der Teilnehmer erfolgte randomisiert aus dem Kollektiv der Mitarbeiter der University of Washington.

Selektives Berichten von Endpunkten kann seitens der Auswertung der Fragebögen voraussichtlich ausgeschlossen werden, so dass auch in dieser Domäne ein mäßiges Verzerrungsrisiko festgestellt wurde. Kritisch anzumerken ist in diesem Kontext jedoch die Subjektivität der Fragenbeantwortung durch die Patienten an sich. Selektives Berichten der Patientenerfahrungen kann eindeutig nicht ausgeschlossen werden und stellt einen höchst relevanten Mangel der vorliegenden Studie dar. Mit Hilfe des uniformen Fragebogens soll eine Vergleichbarkeit der Patientenerfahrung erzeugt werden. Jedoch ist die Vertrauenswürdigkeit der Patientenantwort in größtem Maße

abhängig von dessen Erinnerungsvermögen, seinem Fachverstand, seiner Selbsteinschätzung und stets emotional geprägt. Die Endpunkterhebung an sich ist somit einem kritischen Verzerrungsrisiko ausgesetzt. Inwiefern sich der Patient an zahnärztliche Behandlungen im vergangenen Jahr oder gar in noch weiterer Vergangenheit erinnern kann und ob er die durchgeführte Behandlung sowie die Anzahl benötigter Injektionen korrekt rekapitulieren kann, verbleibt höchst fragwürdig und grenzt die Aussagekraft der Ergebnisse bedeutend ein. Zwar erfolgte ein Ausschluss von 8,5 Prozent der Patienten auf Grund der Angabe, dass sie sich nicht an die rückliegende Behandlung erinnern können. Die Validität der Erinnerung der restlichen Patienten wurde jedoch nicht verifiziert.

So zeigt sich von Seiten der Erfassung der Intervention ebenso ein kritisches Biasrisiko. Lediglich die Durchführung von Füllungstherapien und synchronen Injektionen wird erfragt. Zwar soll der Patient außerdem die Anzahl benötigter Nachinjektionen angeben, die Technik der Lokalanästhesie, der Ort der Applikation, das Volumen und das verwendete Lokalanästhetikum, das Vorhandensein eines Vasokonstriktorzusatzes usw. werden jedoch nicht registriert. Somit sind die Daten zum Interventionsstatus zusätzlich zu ihrer Abhängigkeit vom Erinnerungsvermögen des Patienten zudem hochgradig unvollständig.

Erhebliche Verzerrungsrisiken ergeben sich außerdem durch nicht auszuschließende Störfaktoren. Im Rahmen der Fragebögen erfolgte eine Erfassung einer Reihe von Faktoren wie Alter und Geschlecht der Patienten, deren Angstlevel vor dem Zahnarztbesuch und eine Selbsteinschätzung zur Mundgesundheit. Diese Faktoren wurden statistisch auf eine Korrelation mit den Versagensraten der Lokalanästhesie überprüft. In Ermangelung definierter Ein- und Ausschlusskriterien sind jedoch Medikamenteneinnahmen, Allgemeinerkrankungen, usw. als Störfaktoren nicht auszuschließen.

Somit zeigen sich bezüglich bedeutender Aspekte der Studie kritische Mängel der internen Validität, die die Aussagekraft der Ergebnisse drastisch restringieren.

Auch die Durchführung der statistischen Untersuchung, die signifikante Zusammenhänge aufdeckt, und die Festlegung des P-Werts auf 0,001 werden nicht erläutert.

Die zugrundeliegende Fragestellung bezüglich der Auswirkungen von Zahnarztangst und früheren Negativerfahrungen mit insuffizienten Anästhesien ist jedoch von hoher Relevanz und weiterführende Untersuchungen sind nötig.

Im Rahmen definierter Studieneigenschaften wie der Eingrenzung auf eine lokalanästhetische Technik und einen Wirkstoff sowie Ein- und Ausschlusskriterien für

Probanden kann eine prospektive Studie mit einer Evaluation psychologischer Umstände bei der Erforschung dieser Hypothese helfen.

5.3 Weitere potenzielle Versagensursachen – Narrative Betrachtung

Die stringent durchgeführte Studienauswahl mit festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien führte, trotz der initial beträchtlichen Summe gefundener Artikel, zu einer starken Einschränkung der untersuchten Faktoren mit Einfluss auf die lokale Anästhesiewirkung. In Folge der konsequenten Bewertung der Studienqualität musste außerdem eine Reduktion auf lediglich drei verhältnismäßig valide Studien mit verwertbaren Ergebnissen erfolgen.

Die Betrachtung der externen Validität, definiert als die Generalisierbarkeit registrierter Effekte (Campbell, 1957), zeigt zudem die geringe klinische Bedeutung der verbliebenen Studien. Lediglich für die kleinen Patientengruppen der rothaarigen Frauen und der Alkoholiker im Entzug sowie des Teilaspekts der Lokalanästhesie unterer Frontzähne lassen sich auf der angestrebten Evidenzebene Aussagen treffen. Im Rahmen des Auswahlprozesses wurden jedoch zahlreiche Studien unzureichender Evidenz auf der Basis von Expertenmeinungen oder Fallberichten sowie Studien ohne eigene lokalanästhetische Behandlungsmaßnahme ausgeschlossen.

In Ermangelung höher evidenter Studien soll als klinische Hilfestellung nachfolgend der strenge Blickwinkel des systematischen Reviews hin zu einem narrativen Review ausgeweitet werden. Um weitere Informationen zum Ereignis des Anästhesieversagens zusammenzutragen, erfolgt die Diskussion zusätzlicher Einflussfaktoren in den bisher nichtbeachteten Studien ohne Anspruch auf Vollständigkeit.

Die Aussagekraft von Fallberichten und auch von Expertenmeinungen ist in Folge der Subjektivität und mangelnder wissenschaftlicher Strategien jedoch stark eingeschränkt (Oxman and Guyatt, 1993). Im klinischen Alltag können sie dennoch eine Form der Entscheidungshilfe liefern bzw. helfen, Anästhesieschwierigkeiten bei ähnlichen Konstellationen zu antizipieren. Außerdem dienen sie zur Anregung weiterer Forschungsvorhaben, um die Problematik des Anästhesieversagens in der Zahnmedizin weiter zu ergründen.

Die Betrachtung erfolgt in Anlehnung an die in Kapitel 2.2.4 dargelegten Gründe für ein Versagen der zahnärztlichen Lokalanästhesie aus dem „Handbook of Local Anesthesia“ (Malamed, 2012).

5.3.1 Individuelle Ansprechrate auf Lokalanästhetika

Malamed (2012) nennt das Phänomen der Hyper- und Hyporesponder, das individuelle Ansprechraten auf Lokalanästhetika beschreibt. So zeigt sich eine Normalverteilung der Wirkdauer und -tiefe, wonach der Großteil der Patienten in ähnlicher Weise auf die Injektion eines Wirkstoffs reagiert. Abweichungen in die eine oder andere Richtung stellen eine abgeschwächte oder gesteigerte Effektivität des Lokalanästhetikums dar, die nicht durch andere Faktoren zu begründen ist. Die Gruppe der „Hyporesponder“ führt zum klinisch beobachteten Ereignis der insuffizienten Anästhesie. In diesem Zusammenhang verweist Daubländer (2015) in einem narrativen Review gar auf Patienten hin, die sie als „Non-Responder“, also mit keinerlei Wirkung auf Articain bezeichnet.

Auch Preisig (2014) setzt sich in einer Literaturdiskussion mit genetischen Polymorphismen auseinander, bei denen Abweichungen relevanter Funktionsproteine zu einer gesteigerten oder gehemmten Wirkweise verschiedener Medikamente führen können und die Pharmakogenetik wesentlich beeinflussen. So definiert Herdegen (2014) Polymorphismen metabolisierender Enzyme, die er in die vier phänotypischen Gruppen der langsamen, intermediären, extensiven und ultraschnellen Metabolisierer (englisch: poor, intermediate, extensive, ultrarapid metabolizers) unterteilt. Als zahnmedizinisch relevantes Beispiel erläutert Daubländer (2015) hierzu die gesteigerte plasmatische Aufspaltung der Lokalanästhetika vom Estertyp oder von Articain durch Variationen der Pseudocholinesterase, die zu einer insuffizienten Schmerzausschaltung führen kann.

Unter dem Überbegriff der „individuellen Ansprechrate“ auf Lokalanästhetika kann man auch die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Mutationen des Melanocortin-1-Rezeptors, korrespondierend mit dem Phänotyp „rote Haare“, und dem Auftreten von Anästhesieversagensfällen diskutieren. Die Studie von Droll et al. (2012), die im Rahmen des systematischen Reviews ausführlich betrachtet wurde, konnte an weiblichen Probanden unter Verwendung von 3,6 ml zweiprozentigem Lidocain mit einem Adrenalinzusatz von 1:100.000 im Rahmen des IANB keine entsprechende Korrelation nachweisen. Wie bereits im Vorfeld diskutiert, könnte die Dosierung des Lokalanästhetikums weit über das nötige Maß hinaus jedoch mögliche Gruppenunterschiede kaschieren.

Zugrunde liegt die Annahme von Resistenzen Rothaariger gegenüber den verwendeten Wirkstoffen sowie möglicherweise modifizierte Schmerzbahnen, die auch Stöckl (2012) im Rahmen einer Expertenmeinung formuliert.

Liem et al. (2005) detektierten so beispielsweise in einer prospektiven Studie an 30 rothaarigen und 30 dunkelhaarigen Probandinnen eine niedrigere Schmerzschwelle für Kaltreize bei den Rothaarigen. Außerdem konnten sie im Rahmen von subkutanen Injektionen von 2 ml einprozentigem Lidocain an der Innenseite des Unterarms eine signifikant geringere Anästhesiewirkung bei dieser Gruppe aufzeigen.

Auch der Konsum bzw. die Einnahme oder Einwirkung verschiedenster Substanzen wird in Studien und Expertenmeinungen als Einflussfaktor auf die lokale Anästhesiewirkung untersucht und könnte die Ansprechrate des jeweiligen Individuums negativ beeinflussen.

Die in das systematische Review eingeschlossene Cross-Over-Studie von Fiset et al. (1997) an 22 männlichen Alkoholikern im Entzug und 22 männlichen Nicht-Alkoholikern zur Wirkweise der Infiltrationsanästhesie von 1,0 ml dreiprozentigem Mepivacain an den lateralen Oberkieferinzisivi konnte keine Beziehung zwischen Alkoholismus und verringerten Anästhesieraten darlegen. Auch Reinhart et al. (1992) zeigten in der eingeschlossenen Studie beim Einsatz von vierprozentigem Articain mit einem Adrenalinzusatz von 1:100.000 oder 1:200.000 keine Korrelation zwischen Alkoholkonsum, gemessen an Selbstauskünften der Patienten, und der Wirkweise der Anästhesie.

Im Rahmen von Tierexperimenten konnte jedoch durch langandauernde Ethanolexposition die Ausbildung von Kreuztoleranzen mit Lidocain observiert werden. So wiesen Fassoulaki et al. (1990) im Versuch an Ratten signifikant höhere nötige Anästhesiedosen von zweiprozentigem Lidocain bei einer intrathekalen Injektion zur sensorischen Blockade nach. Bereits 1977 zeigten auch Chin und Goldstein in vitro eine Stabilisierung der Zellmembran von Mäusen unter langfristiger Ethanolexposition, die einen Toleranzmechanismus darstellt.

Die im systematischen Review betrachtete Studie von Reinhart et al. (1992) konnte zudem höhere Versagensraten der zahnärztlichen Lokalanästhesie bei Patienten unter Einfluss von Inhalationsgiften, Tabak sowie den Medikamentengruppen der Analgetika, Antirheumatika, Antibiotika und Antihypertensiva darlegen. Als Erklärung für dieses Phänomen vermuten sie ebenso Toleranzmechanismen der Zellmembran. Auch Holle et al. (2014) wiesen bereits eine veränderte Schmerzprozessierung unter Tabakkonsum nach. Anhand von 60 gesunden Probanden zeigte sich nach dem

Rauchen einer Zigarette eine veränderte trigeminale Schmerzantwort auf supraspinaler Ebene und auf der Ebene des Hirnstamms. In der gleichen Studie konnte kein ähnlicher Effekt nach dem Konsum von Koffein beobachtet werden.

Im Rahmen wiederholter Injektionen desselben Wirkstoffs vermutet Malamed (2012) die Entstehung einer Toleranz, die ebenfalls die individuelle Ansprechrate auf Lokalanästhetika verringern könnte. Dieser neurophysiologische Mechanismus ist als Tachyphylaxie bekannt. Mögliche Erklärungsversuche sind beispielsweise Ödeme, lokale Blutungen, Thromben und eine Hypernatriämie. Hargreaves und Keiser (2002) führen wiederum in einem narrativen Review die oft beobachtete verringerte Ansprechrate von Rezeptoren in Folge der wiederholten Gabe agonistisch wirkender Pharmaka an. Der Vasokonstriktorzusatz verursacht womöglich eine ausreichend lange Einwirkung der Lokalanästhetikamoleküle auf Rezeptoren des Natriumkanals, um insbesondere in Kombination mit wiederholten Injektionen eine Tachyphylaxie auszulösen. Im klinischen Alltag schätzen sie dieses Phänomen jedoch als unwahrscheinlich ein.

Des Weiteren können nicht nur inter- sondern auch intraindividuelle Unterschiede des Anästhesieerfolgs in Folge zirkadianer Schwankungen beobachtet werden. So konnte Pöllmann (1982) in einer Studie mit Mepivacain statistisch signifikante Unterschiede der Anästhesiedauer im tageszeitlichen Verlauf nachweisen. Dabei zeigte sich um 15 Uhr die beste, in der Nacht und am frühen Morgen die schlechteste Lokalanästhetikumwirkung. In einem Review fanden Chassard et al. (2007) korrespondierende Effekte für Lidocain und Articain im Rahmen zahnärztlicher Eingriffe.

5.3.2 Genauigkeit der Injektion

Insbesondere für die Anästhesietechnik der Leitungsanästhesie schreibt Malamed (2012) der exakten Depotplatzierung im kleinstmöglichen Abstand zum betreffenden Nerv größte Relevanz zu. Er äußert eine Abnahme von Dauer und Tiefe der Anästhesie mit steigendem Nervabstand. Bei der Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior stellt dieser Faktor in Folge des großen nichteinsehbaren Wegs der Kanüle durch das Weichgewebe hin zum Foramen mandibulare eine große potenzielle Fehlerursache dar.

Hannan et al. (1999) können in der eingeschlossenen Cross-Over-Studie an 40 Probanden unter Einsatz von zweiprozentigem Lidocain mit einem Adrenalinzusatz

von 1:100.000 zum Vergleich ultraschall-gestützter IANBs mit konventionellen IANBs die Genauigkeit der Depotplatzierung nicht als Grund für Anästhesieversagensfälle ausmachen. Wie bereits ausführlich erläutert, weist die Umsetzung der Studie jedoch relevante Mängel auf und es zeigen sich durchaus höhere Raten verfehlter Leitungsanästhesien im Rahmen des konventionellen Ansatzes, die Nachinjektionen erforderlich machen. Somit kann durch eine Ultraschallführung die Treffsicherheit erhöht werden. Betrachtet man jedoch die Fälle mit vorliegender Lippentaubheit, die die korrekte Depotplatzierung in der Nähe zum Nervus alveolaris inferior kennzeichnet, zeigen sich für beide Ansätze je nach getestetem Zahn dennoch Versagensraten von 38 bis 92 Prozent. Sie schlussfolgern demnach, dass die Genauigkeit der Depotplatzierung nicht als Haupterklärung für Versagensfälle des IANB dient.

Auch Ashkenazi et al. (2014) zeigen in der vorliegenden Querschnittsstudie anhand von Fragebögen keine Korrelation zwischen dem Ort der Mukosapenetration, der Tiefe der Kanüleninsertion sowie der Depotplatzierung auf dem Ramus mandibulae und der Erfolgsrate des IANB. Keetley und Moles (2001) weisen jedoch signifikant unterschiedliche Erfolgsraten verschiedener Behandler beim IANB nach und korrelieren dies mit der Techniksensitivität der Injektion.

Ebenso nennen Meehan (2005) sowie Rood (1988) in narrativen Reviews die mangelnde Technik des Behandlers, die eine inadäquate Positionierung des lokalanästhetischen Depots in zu großer Entfernung zum betreffenden Nerv bedingt, als potenzielle Versagensursache.

Berns und Sadove (1962) zeigten in einer prospektiven Studie, dass die Erfolgsrate des IANB mit größerer Nervnähe ansteigt. Hierfür wurde bei 66 Injektionen von zwei Prozentigem Lidocain mit einem Adrenalinzusatz von 1:50.000 ein radioopakes Material zugefügt, um die Diffusion der Lösung röntgenologisch nachzuvollziehen. Sie bezeichnen den Weg der Diffusion innerhalb des Spatium pterygomandibulare hierbei als zufällig und abhängig von den vorliegenden faszialen Strukturen. Sie beobachteten jedoch eine größere Wahrscheinlichkeit einer suffizienten Anästhesie bei einer korrekten Kanülenplatzierung. Dennoch verblieben Restsensibilitäten von 25 Prozent. Im Kontext der inadäquaten Positionierung des lokalanästhetischen Depots wird im „Handbook of Local Anesthesia“ (Malamed, 2012) ferner die sogenannte „Central Core Theory“ diskutiert. Demnach innervieren die innenliegenden Kernfasern des Nervus alveolaris inferior distale Anteile wie die Frontzähne, weiter außenliegende Mantelfasern proximale Strukturen wie die Molaren. Höhere Versagensraten bei der Anästhesie der Frontzähne sind mit einer unzureichenden Diffusion des

Lokalanästhetikums bis ins Innere des Nervs zu erklären, wie auch in weiteren Expertenmeinungen thematisiert (Strichartz, 1976, Potocnik and Bajrovic, 1999, Meechan, 2005, Nusstein et al., 2008). Malamed (2011) erklärt diese Problematik bei Leitungsanästhesien, die zwar in Nervnähe aber dennoch nicht optimal appliziert wurden. So ist zwar die Diffusion hin zu den Mantelfasern noch gewährleistet, die Kernfasern werden jedoch nicht von einer ausreichenden Anzahl Lokalanästhetikamoleküle erreicht, um die minimal inhibierende Konzentration zu erreichen.

Ein weiterer Aspekt, der die Genauigkeit der Depotplatzierung und somit die Erfolgsrate insbesondere des IANB beeinflussen kann, ist die Verbiegung und Ablenkung der Kanüle auf dem Weg durch das Gewebe. Malamed (2012) erklärt hierfür im „Handbook of Local Anesthesia“ einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Deflektion und dem Kanülendurchmesser.

Robison et al. (1984) untersuchten diesen Zusammenhang in vitro an 25, 27 und 30 Gauge Kanülen von jeweils drei verschiedenen Kanülenmodellen. Das Ausmaß der Ablenkung beim Einstechen der Kanüle in ein Frankfurter-Würstchen sowie in ein Hydrokolloid bis zu einer Tiefe von 18 mm wurde röntgenologisch bestimmt. Es konnten keine statistischen Unterschiede gezeigt werden.

Auch Hochmann und Friedmann (2000) untersuchten in einer experimentellen Studie die Deflektion der Kanüle auf ihrem Weg durch das Gewebe und verglichen hierbei das Ausmaß der Verbiegung beim linearen Vorstoß und bei einer Technik mit einer bidirektionalen Rotation. Die Testungen erfolgten ebenfalls mit 25, 27 und 30 Gauge Kanülen in den Medien Frankfurter-Würstchen, Hydrokolloid und in weichem Bisswachs mit einer Eindringtiefe von 20 mm. Mit Hilfe der bidirektionalen Rotation konnte in vitro für alle getesteten Kanülen und Testmedien eine statistisch signifikante Reduktion der Kanülenbiegung erreicht werden. Diese Technik verringert die auf die Kanüle einwirkenden Kraftvektoren.

5.3.3 Anatomische Variationen

Jegliche Technik der lokalanästhetischen Injektion beruht auf der Kenntnis anatomischer Durchschnittswerte. Malamed verweist im „Handbook of Local Anesthesia“ (2012) deswegen auf Auswirkungen abweichender anatomischer Verhältnisse auf den Anästhesieerfolg. Er unterscheidet „normale“ Variationen, z.B. bezüglich Kopfform und Größe oder der Knochendicke und „echte“ Abweichungen der Anatomie,

beispielsweise der Position des Foramen mandibulae. Auch zahlreiche Studien und Expertenmeinungen befassen sich mit der Thematik abweichender anatomischer Verhältnisse und deren Einfluss auf die zahnärztliche Lokalanästhesie:

Yonchak et al. (2001) konnten in der im systematischen Review betrachteten Cross-Over-Studie an 40 gesunden Probanden kreuzende Innervationsmuster in der Unterkieferfront als mögliche Ursache bestätigen. Zum Einsatz kamen hierbei jeweils 3,6 ml zweiprozentiges Lidocain mit einem Adrenalinzusatz von 1:100.000 pro IANB, wobei sich signifikant höhere Erfolgsraten beim Einsatz der bilateralen Injektion an den Schneidezähnen zeigten. Die dennoch niedrigen Erfolgsraten von 66 (1er) bis 76 Prozent (3er) suggerieren jedoch weitere bisher unbekannte Einflussfaktoren.

In der ebenfalls in das systematische Review eingeschlossenen prospektiven Studie von Moradi Askari et al. (2016) an 100 Probanden konnte im Rahmen von bukkalen Infiltrationen an ersten Oberkiefermolaren mit einer irreversiblen Pulpitis ein positiver Zusammenhang zwischen kürzeren palatinalen und distobukkalen Zahnwurzeln und höheren Anästhesieraten aufgedeckt werden. Es wurden jeweils 1,8 ml zweiprozentiges Lidocain mit einem Adrenalinzusatz von 1:80.000 injiziert. Insbesondere der verlängerte Diffusionsweg durch den Knochen zur palantinalen Wurzel minimiert die Anzahl lokalanästhetisch wirksamer Moleküle. Korrespondierend mit dieser Erkenntnis hypothetisieren sie einen ähnlichen Zusammenhang zwischen einer größeren Wurzeldivergenz und größeren Versagensraten in Folge des längeren Diffusionswegs. Eine Untersuchung dieses vermuteten Effekts steht jedoch aus.

Um das lokalanästhetische Depot möglichst apexnah zu applizieren, schlagen sie eine röntgenologische Einschätzung der nötigen Kanüleneindringtiefe vor. Zugrunde liegt die auch von Malamed (2012) beobachtete insuffiziente Infiltrationsanästhesie bei einer zu weit zervikalen Injektion des Wirkstoffs. Hierdurch werden die von superior-posterior kommenden und am Foramen apicale in den Zahn eindringenden Nervenfasern nicht ausreichend von lokalanästhetischen Molekülen umspült.

Meyer et al. (2007) zeigten in ihrer Interventionsstudie an 27 Zahnmedizinstudierenden, die ebenfalls Teil des systematischen Reviews ist, abweichende Innervationsmuster der mittleren Oberkieferinzisivi als mögliche Versagensursache. Hierfür untersuchten sie die Leitungsanästhesie der Nervi alveolares superiores anteriores und des Nervus nasopalatinus unter Einsatz von dreiprozentigem Prilocain mit Felypressin (0,03 IU/ml). Während in der Regel die Nervi alveolares superiores anteriores diese

Zahngruppe innervieren, erklären sie eine gelegentlich vorkommende Innervation durch Nervenfasern des Nervus nasopalatinus.

Auch Rood (1988) verweist in einem narrativen Review auf Ursprungsvariationen der Nervenfasern im Oberkiefer: Im Normalfall wird der dentale Plexus von Nervenfasern der Nervi alveolares superiores anteriores, medius und posteriores gebildet, während der Nervus palatinus major und der Nervus nasopalatinus lediglich die palatinale Mukosa innervieren. Gelegentlich könnten sich jedoch auch palatinale Nervenfasern dem dentalen Plexus anschließen und insbesondere die Innervation der palatinalen Molarenwurzeln beeinflussen.

Desantis und Liebow (1996) erläutern in einem narrativen Review wiederum vier Szenarien anatomischer Varianten im Unterkiefer, die ein Scheitern der Lokalanästhesie verursachen können. Hierbei handelt es sich um eine akzessorische Innervation der Unterkieferzähne durch den Nervus mylohyoideus, bifide Nervkanäle in der Mandibel mit getrennten Foramina, das Vorhandensein retromolarer Foramina mit Nervenfasern aus dem Nervus buccalis oder frühen Abzweigungen des Nervus alveolaris inferior und die Innervation der Frontzähne von der kontralateralen Seite in Folge von Anastomosen der Nervenfasern.

Eine Vielzahl an Studien befasst sich mit den auch von Malamed im „Handbook of Local Anesthesia“ (2012) genannten Positionsabweichungen des Foramen mandibulae als mögliche Versagensursache des IANB. Bereits im Rahmen der anatomischen Betrachtungen in Kapitel 2.1.3.2 wurde auf die interindividuelle Variabilität der Position des Foramen mandibulae hingewiesen (Nicholson, 1985, Russa and Fabian, 2014, Sandhya et al., 2015). Es zeigen sich ethnische Einflüsse sowie eine Abhängigkeit der Position vom Zahnstatus (Matveeva et al., 2018, Prado et al., 2010, Merrot et al., 2005), ebenso wie vom Alter des Patienten (Epars et al., 2015, Epars et al., 2013, Hwang et al., 1990). Neben angeborenen Variationen nennt Daubländer auch veränderte Positionen des Foramen mandibulae in Folge operativer Eingriffe oder Traumata (2015).

Keros et al. (2001) konnten in einer Fall-Kontrollstudie eine Korrelation zwischen untypischen Positionen des Foramen mandibulae und einer Prominenz der Lingula mandibulae, gemessen an Orthopantomogrammen, mit Fällen von Anästhesieversagen des IANB korrelieren. Sie untersuchten hierfür retrospektiv 50 Patientenfälle mit gescheiterten IANB-Versuchen und 94 Patienten mit erfolgreichen IANBs, wobei

stets zweiprozentiges Lidocain mit einem Adrenalinzusatz von 1:200.000 durch denselben Behandler appliziert wurde.

Auch Findik et al. (2014) untersuchten in einer Analyse von Computertomografien die Lage des Foramen mandibulae und der Lingula an 139 Patienten und messen diesen Informationen Bedeutung für den Erfolg des IANB zu.

Daubländer (2015) konnte in einer Fallstudie an einer Patientin wiederholt missglückte IANB-Versuche computertomografisch mit einer stark ausgebildeten Lingula mandibulae erklären, die die Diffusion des Lokalanästhetikums zum Nervus alveolaris inferior behinderte.

In einer weiteren Fallstudie konnten Holliday und Jackson (2011) bei einer 28-jährigen Patientin eine untypisch superiore Lage des Foramen mandibulae im Orthopantomogramm zeigen. Diese Tatsache erklärte das Versagen des konventionellen IANB, bei dem 2,2 ml zweiprozentiges Lidocain mit einem Adrenalinzusatz von 1:80.000 injiziert wurden. Die folgende weiter superiore Depotplatzierung von zusätzlichen 2,2 ml des gleichen Wirkstoffes im Rahmen eines Akinosi-Vazirani-Blocks bedingte eine erfolgreiche Anästhesie. Übereinstimmend beschreibt auch Cvetko (2014) das Auffinden einer beidseits atypisch superioren Lage des Foramen mandibulae im OPTG eines 54 Jahre alten Patienten. Auch bei ihm scheiterte der konventionelle IANB mit 2,0 ml zweiprozentigen Lidocains mit einem Adrenalinzusatz von 1:80.000, während ein weiterer IANB mit der Akinosi-Vazirani-Technik erfolgreich war.

In einer Studie an 70 Unterkieferknochen von Personen türkischer Abstammung konnten Yesilyurt et al. (2008) auch für das Foramen mentale Variationen der Lage im Bezug zu den Unterkieferzähnen, dem Unterkieferkörper, der Symphysis mandibulae sowie dem Hinterrand des Ramus mandibulae zeigen. Anatomische Abweichungen können für ein Versagen der Leitungsanästhesie am Foramen mentale ursächlich sein.

Viele Autoren vermuten zudem in Expertenmeinungen von der Norm abweichende Innervationsmuster im Unterkiefer als Versagensursache für die Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior. So wird gemutmaßt, dass sich Nervenfasern des Nervus lingualis, des Nervus mylohyoideus, des Nervus buccalis, des Nervus auriculotemporalis und zervikaler Nerven dem inferioren dentalen Plexus anschließen können und an der Innervation der Unterkieferzähne beteiligt sind (Rood, 1988, Daubländer, 2015, Malamed, 2012, Meechan, 1999, Hargreaves and Keiser, 2002,

Heasman and Beynon, 1986, DeSantis and Liebow, 1996, Meechan, 2005, Boronat Lopez and Penarrocha Diago, 2006, Radford, 2007).

In einer anatomischen Studie an sechs menschlichen Kadavern konnten Bennett und Townsend (2001) den lingualen Eintritt von Nervenfasern aus dem Nervus mylohyoideus durch akzessorische Foramina in den Unterkieferkörper beobachten. Sie könnten zur Innervation der Unterkieferzähne und folglich einer Restsensibilität trotz der Applikation eines konventionellen IANB beitragen.

Auch Madeira et. al. (1978) führten eine anatomische Studie des Nervus mylohyoideus an 26 menschlichen Kadavern durch, um dessen mögliche Beteiligung an der Innervation der Unterkiefer-Frontzähne zu untersuchen. In 50 Prozent der Fälle konnte ein retromolarer Eintritt von Nervenfasern aus dem Nervus mylohyoideus in die Mandibel präpariert werden, in fünf dieser Fälle war sogar der intraossäre Verlauf nachverfolgbar. Es zeigten sich Anzeichen einer Innervation der Inzisivi, entweder über eine Anlagerung der Nervenfasern an den Nervus incisivus oder deren direkten Verlauf zu den entsprechenden Zähnen.

Lin et al. (2013) konnten bei der Präparation an einem von zwei Kadavern wiederum den Eintritt des Nervus transversus colli in die Mandibel an deren inferiorem posteriorem Rand nachverfolgen und suggerieren eine Innervation der Molaren. Diese anatomische Variation könnte ebenso eine insuffiziente Wirkung des IANB auf diese Zähne bedingen.

In einem narrativen Review befassen sich auch Heasman und Beyon (1986) mit der akzessorischen Innervation der Unterkieferzähne. Solche Nervenfasern könnten sowohl durch mediale wie auch durch laterale Foramina in die Mandibel ziehen. Medial eintretende Nervenfasern entstammen voraussichtlich dem Nervus mylohyoideus, lingualis oder transversus colli, durch laterale Foramina könnten Abzweigungen des Nervus buccalis in die Mandibel gelangen. Anteile des Nervus auriculotemporalis wiederum könnten bereits durch Foramina im Bereich des Processus coronoideus oder condylaris eintreten. All jene Nervenfasern würden nicht vom IANB am Foramen mandibulae anästhesiert werden und könnten Anästhesieversager der Unterkieferzähne bedingen.

Auch das Vorhandensein akzessorischer Foramina zusätzlich zum Foramen mandibulae, wie beispielsweise das Foramen retromolare, ebenso wie gespaltene Verläufe des Nervus alveolaris inferior werden von Experten als Versagensursache des IANB diskutiert (Roda and Blanton, 1994, Daubländer, 2015, Nortje et al., 1977, Meechan, 2005). Dabei beziehen sie sich auf anatomische und radiologische Studien, welche

die Existenz dieser Variationen aufzeigen und Zusammenhänge zu einem Versagen des IANB suggerieren:

Schejtman et al. konnten bereits 1967 in einer Kadaverstudie an 18 menschlichen Köpfen in 72 Prozent der Fälle einen retromolaren Kanal präparieren, in 27 Prozent sogar bilateral, und darin myelinisierte Nervenfasern nachweisen. In einer weiteren anatomischen Studie fanden sich in 25 Prozent der 40 untersuchten Mandibeln retromolare Foramina mit neurovaskulärem Inhalt (Bilecenoglu and Tuncer, 2006). Gamielien und Van Schoor (2016) wiesen wiederum lediglich bei 8 Prozent von 885 untersuchten Mandibeln ein retromolares Foramen nach.

Filo et al. (2015) konnten in einer retrospektiven Analyse von 680 Computertomografien (CT) bei 16,21 Prozent einen retromolaren Nervkanal auffinden, der an der Innervation der Unterkiefermolaren beteiligt sein könnte und somit ein Versagen des IANB bedingt. Es zeigte sich kein Zusammenhang mit dem Alter oder dem Geschlecht der Patienten, der das Vorhandensein eines retromolaren Kanals wahrscheinlicher macht. In einer ähnlichen retrospektiven Untersuchung von 100 CTs dokumentierten von Arx et al. (2011b) bei 25 Prozent der Probanden einen solchen retromolaren Kanal.

Von Arx et al. (2011a) beschreiben zudem die klinische Fallstudie eines 19-jährigen Patienten, bei dem im Rahmen der radiologischen Diagnostik vor einer Weisheitszahnentfernung im OPTG zufallsbefundlich beidseits ein Retromolarkanal entdeckt wurde. Dessen Verlauf sowie eine Abzweigung nach anterior zu den Molaren konnte in einem Digitalen Volumentomogramm (DVT) noch genauer nachverfolgt werden. Anhand einer intraoperativ entnommenen Gewebeprobe wiesen sie histologisch neurovaskuläres Gewebe nach. Von Arx et al. vermuten eine Innervation der Molaren durch diese Nervenfasern, die der Leitungsanästhesie am Foramen mandibulae entgehen und somit zum Anästhesieversagen führen können.

Nortje et al. (1977) wiederum beobachteten in einer Studie an 3612 OPTGs von der Norm abweichende zusätzliche Nervkanäle im Unterkiefer, wobei insbesondere diejenigen Fälle mit getrennten Foramina die Anästhesie durch den konventionellen Halsted-Block erschweren. In 0,9 Prozent der Fälle wurden solche bifiden Nervkanäle gefunden. Choi und Han (2014) konnten in einer Studie bei 1,35 Prozent der betrachteten 446 CTs ein doppeltes Foramen mandibulae nachweisen.

Lew und Townsend (2006) korrelieren in einer Fallstudie an einem 63-jährigen Patienten das zweimalige Versagen von IANBs mit 2,2 ml zweiprozentigem Lidocain mit einem Adrenalinzusatz von 1:80.000 mit dem röntgenologischen bilateralen Auf-

finden von bifiden Nervkanälen mit jeweils zwei separaten Eintrittspunkten in die Mandibel.

Auch Auluck et al. (2007) beschreiben in einer Fallstudie fünf Patientenfälle mit bifiden Nervkanälen im Unterkiefer und sogar einen Fall eines 16-jährigen Mädchens mit linksseitig drei getrennten Kanälen, die jeweils alle zufallsbefundlich in OPTGs festgestellt wurden.

Boronat Lopez et al. (2006) verweisen zudem in einer Übersichtsarbeit auf die anatomische Variation akzessorischer Foramina apikal oder proximal des Foramen mentale, die dessen Leitungsanästhesie scheitern lassen können.

Wong und Jacobsen (1992) nennen in einem narrativen Review zudem Variationen der zur korrekten Applikation des IANB genutzten anatomischen Orientierungshilfen als mögliche Versagensursache, da hierdurch ebenfalls eine inadäquate Depotplatzierung resultiert. Sie führen Variationen der Gestalt der Mandibel an sich, insbesondere des Ramus mandibulae, große Muskulatur- oder Fettgewebmassen und Zahnlosigkeit an. Korrespondierend geht auch Malamed (2012) auf die erschwerte Orientierung bei der Durchführung des IANB in Folge des großen Wegs der Kanüle durch das Weichgewebe hin zum nicht sicht- oder palpierbaren Foramen mandibulae ein.

In einem narrativen Review nennen Heasman und Beyon (1986) als weiteren Aspekt die Anordnung der Axone im Nerv als möglichen Einflussfaktor auf den Anästhesieerfolg. Sie unterscheiden Nerven bestehend aus nur einem Bündel und solche aus mehreren getrennten Faszikeln. Bei letzteren hypothetisieren sie in Folge des lockereren Aufbaus eine erleichterte Diffusion und somit eine bessere Effektivität der Lokalanästhesie.

5.3.4 Art der Lokalanästhesie

Dieses Review soll keine Richtlinien zur angemessenen Dosierung oder zur Auswahl des lokalanästhetischen Präparats liefern. Die Notwendigkeit einer ausreichend hohen Konzentration lokalanästhetischer Moleküle an der Nervenmembran, bekannt als die minimal inhibierende Konzentration, zur Gewährleistung einer Blockade der Erregungsweiterleitung ist bekannt (Graf and Niesel, 2010, Franz and Perry, 1974). Dennoch erfolgt eine kurze Betrachtung der Thematik im Hinblick auf mögliche Ursachen für Anästhesieversager:

In einem narrativen Review erläutert Rood (1988) die klinische Bewährung der zahnärztlich gebräuchlichen Lokalanästhetika bezüglich deren Effektivität. Die suffiziente Wirkung ist jedoch abhängig von der injizierten Dosis. Auf Grund der durch die Hersteller festgelegten Konzentration kann im klinischen Alltag vor allem das Volumen adjustiert werden, wobei die Verabreichung zu geringer Volumina zur insuffizienten Lokalanästhesie führen kann. Ebenso nennen Gaum und Moon (1997) die Quantität des Lokalanästhetikums als Einflussfaktor auf die Erfolgsrate, wobei Daubländer (2015) auf eine genaue Einhaltung von Grenz- und Maximaldosis zur Vermeidung von Intoxikationen verweist.

Auch die unterschiedliche analgetische Potenz der verschiedenen Wirkstoffe könnte Einfluss auf die Erfolgsrate der zahnärztlichen Lokalanästhesie haben. Becker und Reed (2006, 2012) führen dieses Phänomen auf die ungleiche Lipidlöslichkeit der Substanzen, bestimmt durch die jeweilige aromatische Molekülgruppe, zurück. Eine höhere Lipophilie vereinfacht die Diffusion hin zu den Natriumkanälen in der Zellmembran und erhöht die effektive Konzentration am Wirkort. Diesem Phänomen wird mit unterschiedlichen Konzentrationen der Lokalanästhetika in den handelsüblichen Lösungen Rechnung getragen. Potenzielle Unterschiede der Erfolgsrate dieser verschiedenen Präparate werden in Studien kontrovers diskutiert:

In einem Übersichtsartikel verweist Haas (2002) auf fehlende signifikante Unterschiede zwischen den fünf verwendeten Lokalanästhetika vom Amidtyp in den üblichen Konzentrationen. So nimmt er eine ähnliche Effektivität von 4 % Articain, 0,5 % Bupivacain, 2 % Lidocain, 2 % Mepivacain und 4 % Prilocain an.

In einer Studie an Unterkiefer-Molaren mit einer irreversiblen Pulpitis konnten Ashraf et al. (2013) keinen signifikanten Unterschied der Effektivität von IANBs mit vierprozentigem Articain oder zweiprozentigem Lidocain, jeweils mit einem Adrenalinzusatz von 1:100.000, zeigen. Jedoch beobachteten sie signifikant höhere Erfolgsraten einer nachfolgenden bukkalen Infiltrationsanästhesie mit der Articain-Lösung verglichen mit Lidocain bei den Patienten mit insuffizienten IANBs.

Auch Mikesell et al. (2005) registrierten in einer Cross-Over-Studie zum Vergleich von vierprozentigem Articain mit zweiprozentigem Lidocain mit Adrenalinzusätzen von 1:100.000 bei IANBs keine signifikanten Unterschiede der Effektivität.

Im Rahmen einer analogen Studie zum Vergleich der Effektivität dieser beiden lokalanästhetischen Lösungen bei einer Leitungsanästhesie am Foramen mentale konnten wiederum signifikant höhere Erfolgsraten mit Articain erzielt werden (Batista da Silva et al., 2010).

Auch Powell (1999) zeigte in einem systematischen Review mit 13 eingeschlossenen Studien und insgesamt 560 Probanden zum Vergleich von zweiprozentigem Lidocain und vierprozentigem Articain die höhere Effektivität von Articain, insbesondere im Rahmen von Infiltrationsanästhesien.

In einer Metaanalyse randomisierter Studien vom Evidenzlevel 1 zum Vergleich der Effektivität von Articain und Lidocain bei Zähnen mit irreversibler Pulpitis empfehlen die Autoren die Bevorzugung von Articain. Bei Infiltrationsanästhesien im Oberkiefer und Leitungsanästhesien im Unterkiefer zeigte sich kein signifikanter Unterschied, jedoch verursachte Articain signifikant größere Erfolgsraten bei der Kombination des IANB mit zusätzlichen Infiltrationsanästhesien (Kung et al., 2015).

Auch St George et al. (2018) konnten in einem Cochrane Review niedrig evidente Hinweise auf eine bessere Anästhesiewirkung von vierprozentigem Articain, verglichen mit zweiprozentigem Lidocain (jeweils mit einem Adrenalinzusatz von 1:100.000), bei Unterkiefer-Molaren mit einer irreversiblen Pulpitis beobachten.

Ebenso führte der Vergleich von vierprozentigem Articain und zweiprozentigem Lidocain im Rahmen von Infiltrationsanästhesien im Oberkiefer in unterschiedlichen Studien zu differierenden Resultaten:

In einer Cross-Over-Studie am lateralen Schneidezahn beobachteten Vahatalo et al. (1993) keine statistisch signifikanten Unterschiede, wobei Lidocain mit einem höheren Adrenalinzusatz von 1:80.000 im Vergleich zu einem Zusatz von 1:200.000 beim Articain getestet wurde. In einer ähnlich konzipierten Studie wiederum wiesen Evans et al. (2008) bei gleich hohen Adrenalinzusätzen von 1:100.000 eine statistisch signifikant bessere Wirkung von Articain am seitlichen Schneidezahn nach. Am ersten Molar wiederum zeigte sich jedoch kein Unterschied zwischen den beiden Substanzen.

Konkludierend kann in Folge der uneinheitlichen Studienlage keine Aussage zu einem möglichen Zusammenhang zwischen dem vermehrten Auftreten von Anästhesieversagern und dem injizierten Lokalanästhetikum erfolgen.

Die Auswirkung eines Vasokonstriktorzusatzes auf die Anästhesietiefe und -dauer in Folge der längeren Persistenz der Lokalanästhetikamoleküle am Wirkort ist ebenfalls allgemein bekannt und soll als Einflussfaktor auf Anästhesieversager nur kurz Erwähnung finden.

Kämmerer et al. (2014) untersuchten verschiedene Lösungen von vierprozentigem Articain, darunter ein Präparat ohne Adrenalinzusatz und vier weitere mit Adrenalinzu-

sätzen von 1:100.000 bis 1:400.000 im Rahmen von Infiltrationsanästhesien am lateralen Schneidezahn des Oberkiefers. Dabei konnten sie zeigen, dass die Abwesenheit von Adrenalin zu Versagensfällen führte und höhere Adrenalinkonzentrationen mit höheren Erfolgsraten einhergingen.

Eine Studie zum Vergleich von vierprozentigem Articain ohne Adrenalinzusatz und vierprozentigem Articain mit einem Adrenalinzusatz von 1:100.000 beim IANB konnte wiederum keinen signifikanten Unterschied ausmachen (Kammerer et al., 2012). In einer ähnlichen Studie mit zweiprozentigem Lidocain und unterschiedlichen Adrenalinkonzentrationen zwischen 1:50.000 und 1:100.000 konnten ebenfalls keine Auswirkungen der Adrenalinkonzentration auf die Erfolgsrate des IANB beobachtet werden (Dagher et al., 1997). Im Rahmen der Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior scheint der Adrenalinzusatz somit keine Auswirkung auf den Anästhesieerfolg zu haben.

Des Weiteren wird die Qualität der lokalanästhetischen Lösung von Gaum und Moon (1997) in einem narrativen Review als ausschlaggebend für eine suffiziente Lokalanästhesie genannt, da der Zerfall der Wirkstoffe ein Versagen bedingen kann. Insbesondere die unsachgemäße Lagerung, z.B. unter extremen Temperaturbedingungen, sowie der Gebrauch über das Mindesthaltbarkeitsdatum hinaus, können die Unwirksamkeit der Lösung bedingen. Korrespondierend verweist Daubländer (2015) in einem narrativen Review auf einen möglichen Wirkverlust des Anästhetikums durch zu lange oder fehlerhafte Lagerungsbedingungen, die zu Oxidationen des Adrenalinzusatzes führen könnten. Produktionsfehler seien durch die inzwischen qualitativ höchst anspruchsvollen Herstellungsverfahren auszuschließen.

Hondrum und Ezell (1996) untersuchten den potenziellen Abbau von Vasokonstriktor und Antioxidants sowie einen möglichen Zusammenhang mit pH-Wert-Änderungen der lokalanästhetischen Lösung in vitro im Rahmen von Lagerungen in Echtzeit und unter erhöhten Belastungsbedingungen. Sie analysierten hierfür Chargen von Lidocain mit einem Adrenalinzusatz sowie Mepivacainlösungen mit Levonordefrin. Bereits zu Beginn konnten in drei der insgesamt 23 Chargen pH-Werte unterhalb des Spezifikationsminimums von 3,3, einhergehend mit Vasokonstriktorkonzentration deutlich unter 90 Prozent (Adrenalin 76 %, Levonordefrin 68 % der angegebenen Konzentration), gefunden werden. Auf Grund der mangelnden Aktualität der Studie wird dieser Umstand in Folge von Weiterentwicklungen beim Produktions- und Qualitätssicherungsprozess nicht näher bewertet. Bei den übrigen Chargen bewiesen sie die Haltbarkeit der Wirkstoffe lange über das Verfallsdatum hinaus, konnte jedoch

einen schnellen Abbau des Vasokonstriktors und eine Abnahme des pH-Werts unter erhöhten Belastungsbedingungen (Belichtung und Vakuumverlust der Verpackung) zeigen. Diese Verringerung des pH-Werts sowie der Vasokonstriktorkonzentration könnten klinisch zum Wirkungsverlust führen.

Cartwright und Fyhr (1988) wiederum beschreiben als Experten die äußerst hohe Stabilität der Lokalanästhetikamoleküle, insbesondere des Amidtyps, und verweisen auf einen Betrag der dreijährigen Degradation, welcher unterhalb des Messfehlers des Analyseverfahrens liegt.

5.3.5 Technikspezifische Fehlerursachen

Der Erfolg der Infiltrationsanästhesie auf die pulpale Betäubung ist abhängig von der ausreichenden Diffusion des Lokalanästhetikums durch den Kieferknochen. Diese wird von der Dichte des Knochens und der Dicke der Kortikalisschicht beeinflusst (Malamed, 2012). Meechan (2005) führt in einem narrativen Review Barrieren der Diffusion als Gründe für ein Versagen der Lokalanästhesie an und nennt den Arcus zygomaticoalveolaris im Bereich des ersten Oberkiefermolaren als Beispiel hierfür.

In Folge der größeren Dichte und Dicke der Kortikalis im erwachsenen Unterkiefer zeigen sich auch dort, wie in zahlreichen Expertenmeinungen aufgeführt, für die Infiltrationsanästhesie schlechtere Erfolgsaussichten (Rood, 1988, Daubländer, 2015, Malamed, 2012, Meechan, 1999). Meechan (2011) konnte jedoch in einem Review den Nutzen der Infiltrationsanästhesie im Unterkiefer zur Anästhesie der Inzisivi nachweisen, insbesondere bei der Kombination der bukkalen und lingualen Injektion. Eine höhere Dosis geht dabei mit höheren Erfolgsraten einher und es zeigt sich ein signifikanter Vorteil von vierprozentigem Articain verglichen mit zweiprozentigem Lidocain, beide mit einem Adrenalinzusatz von 1:100.000.

Gaum und Moon (1997) nennen außerdem in einem narrativen Review versehentliche unbemerkte intravasale Injektionen des Lokalanästhetikums in Folge einer falsch-negativen Aspiration als möglichen Grund für einen mangelnden Anästhesieerfolg. Durch den sofortigen Abtransport des Wirkstoffs ist keine lokale Wirkungsentfaltung möglich.

Ebenso könnte das in Folge der Verletzung eines Blutgefäßes gebildete Hämatom zu einer Verdünnung des injizierten Lokalanästhetikums oder gar dessen Inaktivierung durch Plasmacholinesterasen beitragen und die Wirkung beeinträchtigen (Gaum and Moon, 1997). In Folge der angestrebten Depotplatzierung in der Nähe des Nerven-

und Gefäßbündels im Rahmen des IANB ist eine versehentliche Verletzung einer Arterie oder Vene mit folgendem Austritt von Blut in den extravasalen Raum nicht auszuschließen. Hämatome sind eine typische lokale Komplikation der zahnärztlichen Lokalanästhesie (Daubländer, 2010). So konnte Traeger (1979) in der Nachbeobachtung inadäquat wirkender IANBs unter Einsatz von zweiprozentigem Mepivacain mit einem Neocobefrin-Zusatz von 1:20.000 bei neun von zehn Patienten retromolare Schwellungen, vereinbar mit Hämatomen, nachweisen. Sie folgert hieraus die Hämatomformation als mögliche Erklärung für insuffiziente Anästhesieversuche.

5.3.6 Zustand des umgebenden Weichgewebes

Der Einfluss entzündlicher Veränderungen im Gewebe auf die Lokalanästhesie wird vielfach diskutiert. So konnten Modaresi et al. (2005) in einer prospektiven Studie an 30 Patienten mit der Diagnose einer irreversiblen Pulpitis an einem Unterkieferzahn eine signifikant schlechtere Wirkung des IANB auf diesen Zahn verglichen mit der Wirkung auf einen asymptomatischen Zahn im gleichen Quadrant zeigen. Zum Einsatz kam hierbei eine Karpule zweiprozentiges Lidocain mit einem Adrenalinzusatz von 1:80.000.

Zur Eingrenzung der Thematik sollten die Zusammenhänge zwischen entzündlichen Veränderungen und dem vermehrten Auftreten von Anästhesieversagern nicht Gegenstand des systematischen Reviews sein. Zur Vervollständigung des Themenkomplexes folgt in dieser narrativen Betrachtung dennoch eine kurze Abhandlung möglicher zugrundeliegender Mechanismen:

Lokale entzündliche Vorgänge sowie chronische und akute Schmerzzustände werden im „Handbook of Local Anesthesia“ (Malamed, 2012) als mögliche Ursache insuffizienter Lokalanästhesien diskutiert. Hierfür wird insbesondere die gesteigerte Durchblutung und der daraus resultierende schnellere Abtransport des Lokalanästhetikums verantwortlich gemacht. Außerdem hypothetisiert Malamed eine eingeschränkte Diffusion der Lokalanästhetikamoleküle durch die lipophile Zellmembran, da diese beim niedrigeren pH-Wert im entzündeten Gewebe vermehrt in der kationischen hydrophilen Form vorliegen. Zudem könnte die Anästhesiewirkung in Folge eines niedrigeren Triggerpotentials der Natriumkanäle durch die Anwesenheit von Entzündungsmediatoren reduziert werden.

Auch in zwei Studien, die im systematischen Review eingeschlossen wurden, finden sich übertragbare Erkenntnisse zu diesem Zusammenhang.

So konnten Keetley und Moles (2001) in ihrer Studie zur Erfolgsrate des IANB mit zweiprozentigem Lidocain und einem Adrenalinzusatz von 1:80.000 keinen Zusammenhang zwischen der durchgeführten zahnärztlichen Behandlung und der Rate an Anästhesieversagensfällen zeigen. Demgegenüber beobachteten Reinhart et al. (1992) anhand der Aufzeichnung verschiedener Kriterien im Rahmen von über 2000 Anästhesien mit vierprozentigem Articain und einem Adrenalinzusatz von 1:100.000 oder 1:200.000 bei der Therapie entzündlicher Prozesse (Abszessinzeisionen, Wurzelspitzenresektionen, Wurzelbehandlungen) höhere Versagensquoten.

In einem narrativen Review beschreiben auch Hargreaves und Keiser (2002) den Einfluss von Entzündungen auf verschiedene Faktoren mit Relevanz für die Anästhesiewirkung:

Sie erklären ebenso den Zusammenhang mit einem niedrigeren pH-Wert im entzündeten Gewebe, der entsprechend der Henderson-Hasselbalch-Gleichung in einem vermehrten Vorliegen der kationischen Form der Lokalanästhetika resultiert. Diesen Umstand bezeichnen sie als Ionenfalle (englisch: „ion trapping“). Die Erklärung ist allerdings nur für das Versagen von Infiltrations- und nicht von Leitungsanästhesien denkbar. Durch vasodilatativ wirksame Entzündungsmediatoren ist außerdem eine gesteigerte Resorption des Lokalanästhetikums ein möglicher Faktor für eine insuffiziente Anästhesie bei Entzündungen. Auch dieser Umstand erklärt vornehmlich Schwierigkeiten bei der Infiltrationsanästhesie.

Ein weiterer möglicher Erklärungsversuch stützt sich auf Auswirkungen der Entzündungsmediatoren auf Nozizeptoren. Zum einen können die Mediatoren über spezifische Rezeptoren aktivierend oder sensitivierend auf diese Neurone einwirken. Außerdem fördern sie über Wachstumsfaktoren das Einsprießen von Nervenfasern in das entzündete Gewebe und tragen in Folge der Vergrößerung des rezeptiven Felds zu räumlichen Summationen bei. Eine weitere entscheidende Veränderung betrifft die Ausbildung resistenter Natriumkanäle, die die Wirkung von Lokalanästhetika weiter reduzieren könnte. Übergeordnet handelt es sich um periphere Sensibilisierungsvorgänge. Des Weiteren führen Hargreaves und Keiser zentrale Sensibilisierungsvorgänge der Schmerzprozessierung in Folge entzündlicher Veränderungen an, die eine gesteigerte Antwort auf normalerweise unterschwellige Reize bedingen.

Periphere und zentrale Sensibilisierungsvorgänge nennt Daubländer (2015) in einem narrativen Review ebenso als ursächlich für die Entwicklung von Anästhesieschwierigkeiten im Rahmen mehrmaliger invasiver zahnmedizinischer Behandlungen. Auch

den beobachteten Umstand der erschwerten Schmerzausschaltung bei Zähnen mit einer Molaren-Inzisiven-Hypomineralisation (William et al., 2006) begründet sie mit Sensitivierungsprozessen in Folge dauerhafter Reize auf die nur unzureichend von der Schmelzschicht geschützten Pulpa.

Neurophysiologische Anpassungsvorgänge würden wiederum laut ihr zudem die Auswirkungen lokaler Entzündungen auf Leitungsanästhesien mit einer Depotplatzierung in großem Abstand zum eigentlichen Entzündungsvorgang erklären.

5.3.7 Psychologische Faktoren

Dieser Unterpunkt findet im „Handbook of Local Anesthesia“ (Malamed, 2012) keine Erwähnung, wird jedoch in einer Reihe von Studien und Expertenmeinungen als möglicher Einflussfaktor auf die Anästhesiewirkung angeführt.

Im Rahmen des systematischen Reviews wurden bereits drei Studien diskutiert, die hierzu Untersuchungen anstellten:

Fiset et al. (1997) zeigten an 22 Alkoholikern im Entzug im Rahmen einer multiplen Regressionsanalyse einen Zusammenhang zwischen psychischen Komorbiditäten wie Unzufriedenheit und Depression sowie Anästhesieschwierigkeiten nach einer Infiltrationsanästhesie von 1,0 ml Mepivacain. Da sie im Vergleich mit 22 Nicht-Alkoholikern keine Gruppenunterschiede der Anästhesiewirkung und somit keine Korrelation zwischen Alkoholismus und Anästhesieversagern nachweisen konnten, erklären sie die klinisch beobachteten Anästhesieschwierigkeiten bei Alkoholikern mit eben jenen vermehrt auftretenden psychischen Begleiterkrankungen.

Einen ähnlichen psychologischen Zusammenhang mit klinisch suggerierten niedrigeren Erfolgsraten des IANB bei rothaarigen Frauen vermuten auch Droll et al. (2012). Im Rahmen einer prospektiven Studie konnten sie unter Einsatz von zweiprozentigem Lidocain mit einem Adrenalinzusatz von 1:100.000 keine signifikanten Unterschiede des Anästhesieerfolgs zwischen Rot- und Dunkelhaarigen nachweisen. Jedoch zeigten sie signifikant höhere Angstlevel sowohl für die Gruppe der phäno- als auch genotypisch rothaarigen Frauen. Sie vermuten daher, dass die höhere Anspannung zu einer Verbalisierung nicht-schmerzhafter Empfindungen als Schmerzreiz führt und somit der Zahnarzt die Diagnose des Anästhesieversagens stellt.

Weinstein et al. (1985) konnten ebenso im Rahmen einer nicht-interventionellen Querschnittsstudie auf der Basis von Fragebögen eine positive Korrelation zwischen höheren Angstleveln und dem Scheitern der Lokalanästhesie nachweisen. Außerdem

zeigte sich eine höhere Wahrscheinlichkeit für Anästhesieversager, wenn in der Vergangenheit bereits insuffiziente Lokalanästhesien erlebt wurden. Sie erklären diesen Umstand mit einer negativen Erwartungshaltung.

Eine Metaanalyse von 41 Studien mit insgesamt 5908 Patienten konnte einen starken Zusammenhang zwischen Angstsensitivität, Angst vor Schmerzen und tatsächlich empfundenen Schmerzleveln aufzeigen. Sie schließen daraus eine emotionale Verstärkung von Schmerzsensationen (Ocañez et al., 2010). Dieses Phänomen könnte auch im Rahmen von Lokalanästhetikainjektionen von Bedeutung sein.

Eine Studie zur Wirksamkeit eines Oberflächenanästhetikums auf der Basis von Lidocain und Prilocain (EMLA) zur Betäubung der Einstichstelle vor einer Venenpunktion oder Kanülierung am Unterarm bei Heranwachsenden wies signifikant schlechtere Erfolgsraten bei ängstlichen Patienten, gemessen an einem Angstfragebogen, nach (Lander et al., 1996).

Eine Reihe von narrativen Reviews zum Thema des Anästhesieversagens in der Zahnmedizin führt ebenfalls psychologische Faktoren als potenzielle Erklärung hierfür an (Rood, 1988, Daubländer, 2015, Malamed, 2012, Meechan, 1999, Hargreaves and Keiser, 2002):

Hargreaves und Keiser (2002) verweisen hierzu auf einen niedrigeren Schwellenwert für Schmerzreize bei angespannten Patienten. Daubländer (2015) beschreibt den Zusammenhang wiederum als „selbst erfüllende Prophezeiung“ in Folge der negativen Erwartungshaltung des Patienten und früheren Erfahrungen mit einer insuffizienten Schmerzausschaltung.

5.4 Definition und Evaluation des Anästhesieversagens

Wie in der Literatordiskussion erörtert (siehe Kapitel 4.7.4), existiert in den Lehrbüchern über die Lokalanästhesie der Zahnmedizin keine einheitliche Definition des klinischen Problems des „Anästhesieversagens“. So findet sich auch kein Goldstandard zur Evaluation von Versagensraten zahnmedizinischer Anästhesieformen (Hsiao-Wu et al., 2007). Bereits bei der Vergleichbarkeit von Versagensraten verschiedener Techniken oder innerhalb einer Technik, gemessen in verschiedenen konzipierten Studien, ergeben sich in Folge der uneinheitlichen Definition Schwierigkeiten.

Korrespondierend mit diesem Mangel an Eindeutigkeit bezüglich der generellen Begrifflichkeit variieren auch die eingesetzten Verfahren in den elf eingeschlossenen Studien, um dieses Phänomen zu messen. So kommen zur Sensibilitätstestung von Zähnen die elektronische Pulpatestung, ebenso wie Kältetests zum Einsatz. Aber auch

die subjektive Evaluation der Betäubung anhand persistierender Empfindlichkeiten oder Schmerzwahrnehmungen wird, in unterschiedlicher Weise objektiviert, genutzt. Im klinischen Alltag ist die Zufriedenstellung der Patienten durch die Schmerzfreiheit der Behandlung von größter Bedeutung. In klinischen Studien jedoch stehen insbesondere die Objektivität und Vergleichbarkeit sowie die Möglichkeit zur Graduierung von Ergebnissen im Vordergrund.

Auf Grund dieser grundlegend verschiedenen Anforderungen an eine Definition des Begriffs „Anästhesieversagen“ und seine Messung werden folgend unterschiedlich strikte Begriffserläuterungen vorgeschlagen:

Angelehnt an die Definition des Begriffes „Versagen“ im Duden als „das Geforderte, Erwartete nicht tun, nicht leisten können, nicht erreichen; an etwas scheitern“ (2018) schlagen wir im klinischen Alltag die Definition vor als „das Unvermögen, während der jeweiligen zahnärztlichen Behandlung eine suffiziente Anästhesie des betroffenen Areals zu erreichen“. Diese Definition entspricht der Definition des Anästhesieerfolgs durch Malamed (2012) (siehe Kapitel 2.2.1).

Ein integraler Bestandteil hierbei ist der Bezug zur durchzuführenden zahnärztlichen Behandlung: So werden je nach Behandlungsplan unterschiedliche Anforderungen an die Anästhesie gestellt. Eine vollständige Anästhesie der Pulpa ist beispielsweise für einen Eingriff am Weichgewebe nicht nötig, jedoch zwingend erforderlich zur Durchführung einer Wurzelkanalbehandlung am vitalitätspositiven Zahn mit der Diagnose einer irreversiblen Pulpitis.

Die Quantifizierbarkeit des Anästhesieerfolgs ist jedoch auch im klinischen Umfeld nötig, um Stress von Seiten des Patienten und des Behandlers durch Schmerzen während der Behandlung zu vermeiden (Reader et al., 2011).

Thermische Testungen (Hitze- oder Kältestimulus) sowie elektrische Pulpatester stehen zur Messung der Pulpensensibilität zur Verfügung. Sie können beim Bedarf nach pulpaler Analgesie zur Evaluation der Anästhesie zu Rate gezogen werden. Zwar stellen die thermischen Testungen subjektive Verfahren dar, dies ist jedoch im klinischen Rahmen nicht von Nachteil (Jafarzadeh and Abbott, 2010a, Reader et al., 2011). Subjektive Taubheitsgefühle und der Nachweis des Wahrnehmungsverlusts der Mukosa mit spitzen Sonden sind zur Überprüfung der Weichgewebsbetäubung von Nutzen, bieten jedoch kein verlässliches Kriterium zur Einschätzung der pulpalen Anästhesie (Hinkley et al., 1991, Chaney et al., 1991, Ridenour et al., 2001, Certosimo and Archer, 1996).

Für Studien hingegen ist eine stringente Definition und Evaluation des Anästhesieerfolgs nötig. Als einziges objektives reproduzierbares Verfahren mit Graduierungsmöglichkeit steht hierbei die elektronische Pulpatestung zur Verfügung (Dal Santo et al., 1992, Malamed, 2012). Der Nachweis der pulpalen Betäubung mit Hilfe des Erreichens des Maximalwerts in der elektronischen Pulpatestung stellt einen streng definierten Endpunkt dar, der jedoch von der Probandenantwort abhängig ist (Certosimo and Archer, 1996, Malamed, 2012, Dreven et al., 1987). Der Nutzen zum Nachweis erfolgreicher Lokalanästhesien wurde in Studien bestätigt (Lin and Chandler, 2008, Kanaa et al., 2009).

Somit schlagen auch wir die Definition über die elektronische Pulpatestung zum Einsatz in klinischen Studien vor. Man spricht in diesem Kontext somit von einem Anästhesieversagen, wenn innerhalb einer Periode von 60 Minuten nach der Injektion zu keinem Zeitpunkt zweimalig hintereinander das Maximum von 80 am entsprechenden Zahn erreicht wird (Reader et al., 2011).

Die Kontrastierung zur „verfehlten“ Lokalanästhesie bei fehlender Weichteilanästhesie als Ausdruck einer inadäquaten Injektionstechnik, wie von Reader definiert (2011), ist sowohl im klinischen Alltag als auch in Studien nützlich.

5.5 Schlussbetrachtung und Ausblick

Die eingeschlossenen elf Studien decken in ihrer Inhomogenität die Untersuchung vieler verschiedener potenzieller Einflussfaktoren auf die Erfolgsrate der zahnmedizinischen Lokalanästhesie ab. In Folge der mitunter minderwertigen Studienqualität lässt sich jedoch aus der Diskussion eben jener Studien lediglich der Bedarf nach weiteren Untersuchungen auf diesem Gebiet schlussfolgern. Sie liefern zwar interessante Fragestellungen und zeichnen vielversprechende Tendenzen zur Lösung der Problematik ab, eine Ableitung von evidenzbasierten Ursachen für Anästhesieversagenfällen verbietet sich jedoch in Folge der unzureichenden internen Validität.

Lediglich drei der eingeschlossenen Studien bieten eine mäßige Validität, um deren Ergebnisse als richtungsweisend für die Beantwortung der Fragestellung zu erachten. Eine weitere Ergründung ist dennoch dringend nötig.

- *Genetisch:*

Es konnte kein Zusammenhang zwischen Mutationen des Melanocortin-1-Rezeptors oder dem phänotypischen Erscheinungsbild „rote Haare“ und höheren Anästhesieversagensraten observiert werden. Nachgewiesen wurde

ein Zusammenhang mit vermehrter Angst vor dem Zahnarzt bei Rothaarigen (Droll et al., 2012).

- *Metabolisch:*

Es konnte ebenfalls keine Korrelation zwischen dem Auftreten von Anästhesieversagensfällen und Alkoholismus anhand von Alkoholikern im Entzug gezeigt werden. Ein Zusammenhang zwischen Unzufriedenheit/ Depressionen und geringeren Erfolgsraten der lokalanästhetischen Anästhesie existiert. (Fiset et al., 1997)

- *Anatomisch:*

Im Bereich des zentralen und lateralen Inzisivus im Unterkiefer existieren mittellinienkreuzende Innervationsmuster, die für ein Versagen der Leitungsanästhesie an diesen Zähnen ursächlich sein können (Yonchak et al., 2001)

Das durchgeführte Review offenbart enorme Wissenslücken auf dem Gebiet der Ursachen von Anästhesieversagensfällen, die es dringend zu füllen gilt.

Auch existierende narrative Übersichtsarbeiten von Experten bezüglich der zahnärztlichen Lokalanästhesie bieten Anregungen zur weiteren Forschung.

In dieser systematischen Übersichtsarbeit wurde außerdem die Betrachtung von Faktoren, die ein Versagen der Anästhesie in Folge entzündlicher Veränderungen bedingen, ausgeklammert. Eine Evaluation der zugrundeliegenden Umstände ist im Rahmen weiterer Untersuchungen nötig.

Der evidenzbasierte Nachweis von Versagensursachen ist dringend nötig, um in Folge kausale Lösungsansätze des klinischen Problems zu entwickeln.

6 Zusammenfassung

Fragestellung

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation sollten Gründe und Faktoren evaluiert werden, die ein Versagen der zahnmedizinischen Lokalanästhesie verursachen können beziehungsweise ein solches Versagen beeinflussen. Dabei wurden Betrachtungen der speziellen Umstände im entzündlich veränderten Gewebe bewusst ausgeschlossen und sollen Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Anhand der Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit sollten ferner Wissenslücken aufgedeckt und weitere Untersuchungen in den entsprechenden Gebieten angeregt werden.

Material und Methoden

Konzipiert wurde die vorliegende Studie als systematische Übersichtsarbeit, orientiert an den Anforderungen des „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions“. Hierfür erfolgte eine systematische Literaturrecherche von MEDLINE über PubMed, um möglichst alle themenrelevanten Artikel zur Fragestellung aufzudecken. So sollte der aktuelle Forschungsstand zusammengefasst und kritisch bewertet werden. Die Fragestellung wurde gemäß dem PICO-Schema in drei Komponenten aufgeteilt:

- *Population*: Probanden/ Patienten, die eine Lokalanästhesie im zahnmedizinisch relevanten Bereich erhalten
- *Interessierendes Phänomen*: Versagen der Anästhesiewirkung
- *Kontext*: Lokalanästhesie in der zahnmedizinischen Praxis

Passend zu den drei Bestandteilen der Fragestellung wurden MeSH-Schlagwörter und Freitext-Suchbegriffe in Titeln und Zusammenfassungen formuliert und abschließend in einen gemeinsamen Suchstring kombiniert. Außerdem erfolgte eine Durchsicht der Literaturlisten themenrelevanter Artikel nach vielversprechenden entgangenen Studien.

Der Prozess der Studienauswahl erfolgte schließlich orientiert an a priori definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Zur endgültigen Synthese wurden nur diejenigen Studien eingeschlossen, die all diesen Kriterien entsprachen.

Dem PRISMA-Statement entsprechend wurde der Auswahlprozess in vier Phasen gegliedert: 1.) Kumulation der gefundenen Treffer im Literaturverwaltungsprogramm und Duplikatentfernung; 2.) Vorauswahl anhand der Titel und Kurzzusammenfassungen; 3.) Inspektion der Volltexte auf Eignung, 4.) Einschluss in die qualitative und/ oder quantitative Synthese.

Die eingeschlossenen Studien wurden schließlich in deskriptiver Form qualitativ analysiert. Eine quantitative Synthese war auf Grund der Heterogenität der eingeschlossenen Studien nicht durchführbar. Es erfolgte zur Einschätzung der Studienqualität außerdem eine Zuordnung der Studien zu den Evidenzleveln des OCEBM sowie eine Analyse des Verzerrungsrisikos mittels des ACROBAT-NRSI-Fragebogens.

Ergebnisse

Die systematische Literaturrecherche von MEDLINE über PubMed erzielte 1026 Treffer, die um vier potenziell relevante Artikel aus der Durchsicht der Literaturreferenzen erweitert wurden. Nach der Entfernung von Duplikaten verblieben 1028 Studien, die dem Auswahlprozess zugefügt wurden. Nach Prüfung der Volltexte von 89 Artikeln, verblieben letztlich 11 Studien, die allen Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen. Diese wurden in die qualitative Analyse eingeschlossen, eine quantitative Synthese war in Folge der großen Inhomogenität nicht möglich. Acht Studien konnten dem Evidenzlevel III, die restlichen drei Studien dem Evidenzlevel IV zugeteilt werden. Keine der eingeschlossenen Studien zeichnet sich durch ein geringes und nur drei wiederum durch ein mäßiges Verzerrungsrisiko aus. Zwei weitere Studien wurden mit einem erheblichen und sechs sogar mit einem kritischen Biasrisiko bewertet.

Die Studien unterscheiden sich in allen untersuchten Studiencharakteristika beträchtlich und erforschen verschiedene Versagensursachen. Diese sind den Kategorien „genetische Ursachen“, „metabolische Ursachen“, „anatomische Ursachen“, „technische Ursachen“, „demografische Ursachen“, „Indikation für die Lokalanästhesie als Ursache“ und „psychologische Ursachen“ zuzuordnen. Die Untersuchungen wurden entweder an Probanden oder an Patienten unterschiedlicher Fallzahl, Altersspannen und geschlechtlicher Zusammensetzung durchgeführt.

Es kommen verschiedene Anästhesietechniken wie die Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior, des Nervus nasopalatinus und der Nervi alveolares superiores anteriores sowie Infiltrationsanästhesien in verschiedenen Regionen zum Einsatz.

Verwendung finden auch verschiedene lokalanästhetische Präparate in unterschiedlicher Dosierung, so Lidocain mit verschiedenen konzentrierten Adrenalinzusätzen, Mepivacain ohne Adrenalinzusatz, Prilocain mit Felypressin sowie Articain. Je nach gewählter Anästhesietechnik wurden verschiedene weichgewebige Stellen bzw. Zähne als Testobjekt ausgewählt.

Insbesondere auch die Definition eines Anästhesieversagensfalls sowie die Evaluation des Anästhesieerfolgs variierten zwischen den Studien. Zum Einsatz kamen als

Sensibilitätstestung der jeweiligen Zähne die elektronische Pulpatestung sowie der Kältetest mit Eis. Weitere Studien definierten das Versagen der Anästhesie über persistierende Schmerzwahrnehmungen oder Restempfindlichkeiten während der Behandlung, teilweise objektiviert mittels der Heft-Parker Visuellen Analogskala oder Schmerzfragebögen.

Schlussfolgerung

Basierend auf der Durchführung des systematischen Reviews kann die definierte Fragestellung nur notdürftig beantwortet werden. Trotz der sensitiven Recherche konnten nur elf sehr heterogene Studien in die Analyse eingeschlossen werden. Eine Kumulation der Daten im Rahmen einer quantitativen Analyse war nicht durchführbar. Die eingeschlossenen Studien zeichnen sich außerdem durch ein niedriges Evidenzniveau und größtenteils zudem durch kritische Verzerrungsrisiken aus.

Es können somit keine evidenzbasierten Erkenntnisse für den klinischen Alltag gewonnen werden. Die drei Studien mit einem mäßigen Biasrisiko liefern Hinweise folgender möglicher Versagensursachen:

- kein Zusammenhang zwischen Mutationen des Melanocortin-1-Rezeptors oder dem phänotypischen Erscheinungsbild „rote Haare“ und höheren Anästhesieversagensraten, aber höhere Angstlevel bei Rothaarigen
- keine Korrelation zwischen Anästhesieversagensfällen und Alkoholismus anhand von Alkoholikern im Entzug
- Zusammenhang zwischen Unzufriedenheit/ Depressionen und geringeren Erfolgsraten der lokalanästhetischen Anästhesie
- mittellinienkreuzende Innervationsmuster in der Unterkieferfront als mögliche Versagensursache

Im Rahmen des systematischen Reviews konnte ein grundlegender Mangel an Studien zur definierten Fragestellung generell und insbesondere solcher höherer Evidenz gezeigt werden. Die Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien bezüglich möglicher Versagensursachen ist weiterhin nötig, um kausale Lösungen der Problematik zu finden.

7 Literaturverzeichnis

7.1 Verzeichnis der eingeschlossenen Studien

- ASHKENAZI, M., SHER, I., RACKOZ, M. & SCHWARTZ-ARAD, D. 2014. Mandibular block success rate in relation to needle insertion and position: a self-report survey. *Eur Arch Paediatr Dent*, 15, 121-6.
- DROLL, B., DRUM, M., NUSSTEIN, J., READER, A. & BECK, M. 2012. Anesthetic efficacy of the inferior alveolar nerve block in red-haired women. *J Endod*, 38, 1564-9.
- FISSET, L., LEROUX, B., ROTHEN, M., PRALL, C., ZHU, C. & RAMSAY, D. 1997. Pain control in recovering alcoholics: effects of local anesthesia. *J Stud Alcohol*, 58, 291-6.
- HANNAN, L., READER, A., NIST, R., BECK, M. & MEYERS, W. 1999. The use of ultrasound for guiding needle placement for inferior alveolar nerve blocks. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 87, 658-65.
- KEETLEY, A. & MOLES, D. 2001. A clinical audit into the success rate of inferior alveolar nerve block analgesia in general dental practice. *Prim Dent Care*, 8, 139-42.
- KEROS, J., KOBLEK, P., BAUCIC, I. & CABOV, T. 2001. Foramen mandibulae as an indicator of successful conduction anesthesia. *Coll Antropol*, 25, 327-31.
- MEYER, T., LEMOS, L., NASCIMENTO, C. & LELLIS, W. 2007. Effectiveness of nasopalatine nerve block for anesthesia of maxillary central incisors after failure of the anterior superior alveolar nerve block technique. *Braz Dent J*, 18, 69-73.
- MORADI ASKARI, E., PARIROKH, M., NAKHAE, N., HOSSEINI, H. & ABBOTT, P. 2016. The Effect of Maxillary First Molar Root Length on the Success Rate of Buccal Infiltration Anesthesia. *J Endod*, 42, 1462-6.
- REINHART, E., REUTHER, J., SCHARGUS, G., LIPP, M. & THEN, U. 1991. [Various factors influencing the local anesthetic effect of articaine]. *Dtsch Zahnarztl Z*, 46, 819-21.
- WEINSTEIN, P., MILGROM, P., KAUFMAN, E., FISSET, L. & RAMSAY, D. 1985. Patient perceptions of failure to achieve optimal local anesthesia. *Gen Dent*, 33, 218-20.
- YONCHAK, T., READER, A., BECK, M. & MEYERS, W. 2001. Anesthetic efficacy of unilateral and bilateral inferior alveolar nerve blocks to determine cross innervation in anterior teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 92, 132-5.

7.2 Verzeichnis der im Volltext-Screening ausgeschlossenen Studien

- ALHINDI, M., RASHED, B. & ALOTAIBI, N. 2016. Failure rate of inferior alveolar nerve block among dental students and interns. *Saudi Med J*, 37, 84-9.
- ANIL, A., PEKER, T., TURGUT, H. B., GULEKON, I. & LIMAN, F. 2003. Variations in the anatomy of the inferior alveolar nerve. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 41, 236-9.
- ARORA, J., MEHTA, V., SURI, R., RATH, G., TOBIN, R. & DAS, S. 2011. Accessory osseous passages in the vicinity of foramen rotundum in a dry adult human skull: morphological evaluation, embryological correlation and clinical reappraisal. *Clin Ter*, 162, 239-41.

- ARVISH, R. & ALLISON, M. 1974. Letter: Incomplete anesthesia in mandibular molars. *J Am Dent Assoc*, 88, 925-6.
- AULUCK, A., PAI, K. & MUPPARAPU, M. 2007. Multiple mandibular nerve canals: radiographic observations and clinical relevance. Report of 6 cases. *Quintessence Int*, 38, 781-7.
- BAWOR-OMATSEYE, A. & MAJUMDAR, A. 2013. Needless needle loss. *Br Dent J*, 215, 153-4.
- BENNETT, S. & TOWNSEND, G. 2001. Distribution of the mylohyoid nerve: anatomical variability and clinical implications. *Aust Endod J*, 27, 109-11.
- BITNER, D., UZBELGER FELDMAN, D., AXX, K. & ALBANDAR, J. 2015. Description and evaluation of an intraoral cervical plexus anesthetic technique. *Clin Anat*, 28, 608-13.
- BLANTON, P. & JESKE, A. 2003. Avoiding complications in local anesthesia induction: anatomical considerations. *J Am Dent Assoc*, 134, 888-93.
- BORONAT LOPEZ, A. & PENARROCHA DIAGO, M. 2006. Failure of locoregional anesthesia in dental practice. Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 11, E510-3.
- BUCH, H. & AGNIHOTRI, R. 2012. A recurrent variant branch of the inferior alveolar nerve: is it unique? *Clin Anat*, 25, 437-43.
- BUDENZ, A. & OSTERMAN, S. 1995. A review of mandibular anesthesia nerve block techniques. *J Calif Dent Assoc*, 23, 27-34.
- CHOI, Y. & HAN, S. 2014. Double mandibular foramen leading to the accessory canal on the mandibular ramus. *Surg Radiol Anat*, 36, 851-5.
- CVETKO, E. 2014. Bilateral anomalous high position of the mandibular foramen: a case report. *Surg Radiol Anat*, 36, 613-6.
- DAS, S. & SURI, R. 2004. An anatomico-radiological study of an accessory mandibular foramen on the medial mandibular surface. *Folia Morphol (Warsz)*, 63, 511-3.
- DESANTIS, J. & LIEBOW, C. 1996. Four common mandibular nerve anomalies that lead to local anesthesia failures. *J Am Dent Assoc*, 127, 1081-6.
- DHANJI, A. R. 1999. Overcoming failed local anaesthesia. *Br Dent J*, 186, 316-7.
- FECK, A. & GOODCHILD, J. 2005. The use of anxiolytic medications to supplement local anesthesia in the anxious patient. *Compend Contin Educ Dent*, 26, 183-6, 188, 190; quiz 191, 209.
- FILLO, K., SCHNEIDER, T., KRUSE, A., LOCHER, M., GRATZ, K. & LUBBERS, H. 2015. Frequency and anatomy of the retromolar canal - implications for the dental practice. *Swiss Dent J*, 125, 278-92.
- FISSET, L., GETZ, T., MILGROM, P. & WEINSTEIN, P. 1989. Local anesthetic failure: diagnosis and management strategies. *Gen Dent*, 37, 414-7.
- FLEINER, B. & TERHEYDEN, H. 1991. [Problem of anesthetic failure]. *Dtsch Zahnarztl Z*, 46, 788-90.
- FLEURY, A. A. 1990. Local anesthesia failure in endodontic therapy: the acute inflammation factor. *Compendium*, 11, 210, 212, 214 passim.
- FOWLER, S., READER, A. & BECK, M. 2015. Incidence of missed inferior alveolar nerve blocks in vital asymptomatic subjects and in patients with symptomatic irreversible pulpitis. *J Endod*, 41, 637-9.
- GAMIELDIEN, M. & VAN SCHOOR, A. 2016. Retromolar foramen: an anatomical study with clinical considerations. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 54, 784-7.
- GAUM, L. & MOON, A. 1997. The "ART" mandibular nerve block: a new approach to accomplishing regional anesthesia. *J Can Dent Assoc*, 63, 454-9.

- GIOVANNITTI, J. A., JR., ROSENBERG, M. B. & PHERO, J. C. 2013. Pharmacology of local anesthetics used in oral surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 25, 453-65, vi.
- GROVER, P. & LORTON, L. 1983. Bifid mandibular nerve as a possible cause of inadequate anesthesia in the mandible. *J Oral Maxillofac Surg*, 41, 177-9.
- GUPTA, S., MANDLIK, G., PADHYE, M., KINI, Y., KAKKAR, S. & HIRE, A. 2014. Combating inadequate anesthesia in periapical infections, with sodium bicarbonate: a clinical double blind study. *Oral Maxillofac Surg*, 18, 325-9.
- HAN, S. & HWANG, Y. 2014. Cone beam CT findings of retromolar canals in a Korean population. *Surg Radiol Anat*, 36, 871-6.
- HEASMAN, P. & BEYNON, A. 1986. Clinical anatomy of regional analgesia: an approach to failure. *Dent Update*, 13, 469, 471-4, 476.
- HENDY, C. & ROBINSON, P. 1994. The sensory distribution of the buccal nerve. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 32, 384-6.
- HOCHMAN, M. & FRIEDMAN, M. 2000. In vitro study of needle deflection: a linear insertion technique versus a bidirectional rotation insertion technique. *Quintessence Int*, 31, 33-9.
- HOLLIDAY, R. & JACKSON, I. 2011. Superior position of the mandibular foramen and the necessary alterations in the local anaesthetic technique: a case report. *Br Dent J*, 210, 207-11.
- HONDRUM, S. & EZELL, J. 1996. The relationship between pH and concentrations of antioxidants and vasoconstrictors in local anesthetic solutions. *Anesth Prog*, 43, 85-91.
- JESKE, A. & BLANTON, P. 2006. Selection of local anesthetics in dentistry: clinical impression versus scientific assessment. *J Am Coll Dent*, 73, 21-4.
- KAUFMAN, E., WEINSTEIN, P. & MILGROM, P. 1984. Difficulties in achieving local anesthesia. *J Am Dent Assoc*, 108, 205-8.
- KHOURY, J. N., MIHAILIDIS, S., GHABRIEL, M. & TOWNSEND, G. 2011. Applied anatomy of the pterygomandibular space: improving the success of inferior alveolar nerve blocks. *Aust Dent J*, 56, 112-21.
- KIM, H. K., LEE, Y. S., KHO, H. S., YUM, K. W. & CHUNG, S. C. 2003. Facial and glossal distribution of anaesthesia after inferior alveolar nerve block. *J Oral Rehabil*, 30, 189-93.
- KRASNY, A., KRASNY, N. & PRESCHER, A. 2012. Anatomic variations of neural canal structures of the mandible observed by 3-tesla magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr*, 36, 150-3.
- LAGA, E. A., JR. 1992. Local anesthesia failures. *J Am Dent Assoc*, 123, 22.
- LEW, K. & TOWNSEN, G. 2006. Failure to obtain adequate anaesthesia associated with a bifid mandibular canal: a case report. *Aust Dent J*, 51, 86-90.
- LIN, K., UZBELGER FELDMAN, D. & BARBE, M. F. 2013. Transverse cervical nerve: implications for dental anesthesia. *Clin Anat*, 26, 688-92.
- LIZIO, G., PELLICIONI, G. A., GHIGI, G., FANELLI, A. & MARCHETTI, C. 2013. Radiographic assessment of the mandibular retromolar canal using cone-beam computed tomography. *Acta Odontol Scand*, 71, 650-5.
- MADAN, G. A., MADAN, S. G. & MADAN, A. D. 2002. Failure of inferior alveolar nerve block: exploring the alternatives. *J Am Dent Assoc*, 133, 843-6.
- MALAMED, S. F. 2011. Is the mandibular nerve block passe? *J Am Dent Assoc*, 142 Suppl 3, 3s-7s.
- MATVEEVA, N., POPOVSKA, L., EVROSIMOVSKA, B., CHADIKOVSKA, E. & NIKOLOVSKA, J. 2018. Morphological alterations in the position of the mandibular foramen in dentate and edentate mandibles. *Anat Sci Int*, 93, 340-350.

- MCCMAHON, R. E., GRIEP, J., MARFURT, C. & SAXEN, M. A. 1995. Local anesthetic effects in the presence of chronic osteomyelitis (necrosis) of the mandible: implications for localizing the etiologic sites of referred trigeminal pain. *Cranio*, 13, 212-26.
- MEECHAN, J. G. 1999. How to overcome failed local anaesthesia. *Br Dent J*, 186, 15-20.
- MEECHAN, J. G. 2005. Why does local anaesthesia not work everytime? *Dent Update*, 32, 66-8, 70-2.
- MEYER, F. U. 1999. Complications of local dental anesthesia and anatomical causes. *Ann Anat*, 181, 105-6.
- MILAM, S. B. & GIOVANNITTI, J. A., JR. 1984. Local anesthetics in dental practice. *Dent Clin North Am*, 28, 493-508.
- MILLES, M. 1984. The missed inferior alveolar block: a new look at an old problem. *Anesth Prog*, 31, 87-90.
- MODARESI, J., MOZAYENI, M. A. & DIANAT, O. 2005. Comparing the quality of anaesthesia in normal and inflamed teeth by pulp testing. *Aust Endod J*, 31, 120-2.
- POTOCNIK, I. & BAJROVIC, F. 1999. Failure of inferior alveolar nerve block in endodontics. *Endod Dent Traumatol*, 15, 247-51.
- POTU, B. K., PULAKUNTA, T., RAY, B., RAO, M. S., BHAT, K. M., D'SILVA, S. S. & NAYAK, S. R. 2009. Unusual communication between the lingual nerve and mylohyoid nerves in a South Indian male cadaver: its clinical significance. *Rom J Morphol Embryol*, 50, 145-6.
- PRADO, F. B., GROppo, F. C., VOLPATO, M. C. & CARIA, P. H. 2010. Morphological changes in the position of the mandibular foramen in dentate and edentate Brazilian subjects. *Clin Anat*, 23, 394-8.
- PYLE, M. A., JASINEVICIUS, T. R., LALUMANDIER, J. A., KOHRS, K. J. & SAWYER, D. R. 1999. Prevalence and implications of accessory retromolar foramina in clinical dentistry. *Gen Dent*, 47, 500-3; quiz 504-5.
- QUINT, J. H. 1981. The failure of local anesthesia in acute inflammation. *Br Dent J*, 151, 214.
- RADFORD, A. 2007. Reasons for failed local anaesthesia in dentistry. *SAAD Dig*, 23, 24-8.
- RENTON, T. 2012. Inadequate knowledge. *Br Dent J*, 213, 197.
- RODA, R. S. & BLANTON, P. L. 1994. The anatomy of local anesthesia. *Quintessence Int*, 25, 27-38.
- ROOD, J. P. 1977. Some anatomical and physiological causes of failure to achieve mandibular analgesia. *Br J Oral Surg*, 15, 75-82.
- ROOD, J. P. 1988. Inadequate analgesia. *Dent Update*, Suppl I, S8-11.
- ROOD, J. P. & PATEROMICHELAKIS, S. 1982. Local anaesthetic failures due to an increase in sensory nerve impulses from inflammatory sensitization. *J Dent*, 10, 201-6.
- RUSSA, A. D. & FABIAN, F. M. 2014. Position of the mandibular foramen in adult male Tanzania mandibles. *Ital J Anat Embryol*, 119, 163-8.
- SANDHYA, K., SINGH, B., LUGUN, N. & PRASAD, R. 2015. Localization of mandibular foramen relative to landmarks in East Indian mandibles. *Indian J Dent Res*, 26, 571-5.
- SCHON, F. 1989. [Failure of conduction anesthesia in the mandible]. *Zwr*, 98, 616-7.
- STEIN, P., BRUECKNER, J. & MILLINER, M. 2007. Sensory innervation of mandibular teeth by the nerve to the mylohyoid: implications in local anesthesia. *Clin Anat*, 20, 591-5.

- TAINTOR, J. F. & BIESTERFELD, R. C. 1989. Reliable local anesthesia in emergency treatment. *J Tenn Dent Assoc*, 69, 18-21.
- THOMPSON, P. W. 1964. DENTAL ANAESTHESIA. *Ann R Coll Surg Engl*, 35, 362-78.
- TRAEGER, K. A. 1979. Hematoma following inferior alveolar injection: a possible cause for anesthesia failure. *Anesth Prog*, 26, 122-3.
- VON ARX, T., BORNSTEIN, M. M., WERDER, P. & BOSSHARDT, D. 2011a. [The retromolar canal (foramen retromolare). Overview and case report]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, 121, 821-34.
- VON ARX, T., HANNI, A., SENDI, P., BUSER, D. & BORNSTEIN, M. M. 2011b. Radiographic study of the mandibular retromolar canal: an anatomic structure with clinical importance. *J Endod*, 37, 1630-5.
- WELLS, J. E., BINGHAM, V., ROWLAND, K. C. & HATTON, J. 2007. Expression of Nav1.9 channels in human dental pulp and trigeminal ganglion. *J Endod*, 33, 1172-6.
- WONG, M. K. & JACOBSEN, P. L. 1992. Reasons for local anesthesia failures. *J Am Dent Assoc*, 123, 69-73.
- YESIL
- YURT, H., AYDINLIOGLU, A., KAVAKLI, A., EKINCI, N., EROGLU, C., HACIALIOGULLARI, M. & DIYARBAKIRLI, S. 2008. Local differences in the position of the mental foramen. *Folia Morphol (Warsz)*, 67, 32-5.
- YOUNG, E. R. & D'AGUIAM, G. 1993. Successful mandibular anesthesia following numerous unsuccessful attempts: a case report. *J Can Dent Assoc*, 59, 845, 848-50.
- ZIDE, B. M. & SWIFT, R. 1998. How to block and tackle the face. *Plast Reconstr Surg*, 101, 840-51.

7.3 Verzeichnis der Literaturquellen

- ABD-ELMEGUID, A. & YU, D. C. 2009. Dental pulp neurophysiology: part 2. Current diagnostic tests to assess pulp vitality. *J Can Dent Assoc*, 75, 139-43.
- AKINOSI, J. O. 1977. A new approach to the mandibular nerve block. *Br J Oral Surg*, 15, 83-7.
- ASHRAF, H. K., M.; DIANAT, O.; NOGHREHKAR, F. 2013. Efficacy of articaine versus lidocaine in block and infiltration anesthesia administered in teeth with irreversible pulpitis: a prospective, randomized, double-blind study. *J Endod*, 39, 6-10.
- AULUCK, A., PAI, K. & MUPPARAPU, M. 2007. Multiple mandibular nerve canals: radiographic observations and clinical relevance. Report of 6 cases. *Quintessence Int*, 38, 781-7.
- BARKER, B. C. & DAVIES, P. L. 1972. The applied anatomy of the pterygomandibular space. *Br J Oral Surg*, 10, 43-55.
- BATISTA DA SILVA, C., BERTO, L. A., VOLPATO, M. C., RAMACCIATO, J. C., MOTTA, R. H., RANALI, J. & GROPPPO, F. C. 2010. Anesthetic efficacy of articaine and lidocaine for incisive/mental nerve block. *J Endod*, 36, 438-41.
- BECKER, D. E. & REED, K. L. 2006. Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesth Prog*, 53, 98-108; quiz 109-10.
- BECKER, D. E. & REED, K. L. 2012. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog*, 59, 90-101; quiz 102-3.
- BENNETT, S. & TOWNSEND, G. 2001. Distribution of the mylohyoid nerve: anatomical variability and clinical implications. *Aust Endod J*, 27, 109-11.
- BERNS, J. M. & SADOVE, M. S. 1962. Mandibular block injection: a method of study using an injected radiopaque material. *J Am Dent Assoc*, 65, 735-45.

- BILECENOGLU, B. & TUNCER, N. 2006. Clinical and anatomical study of retromolar foramen and canal. *J Oral Maxillofac Surg*, 64, 1493-7.
- BJORN, H. 1947. The determination of the efficiency of dental local anaesthetics. *Svensk Tandläkare-Tidskrift*, 40, 771-96.
- BORCHARD, U. 1985. Pharmakologische Aspekte der zahnärztlichen Lokalanästhesie. In: HOFFMANN-AXTHELM, W., BORCHARD, U., WÖRNER, H., SCHILLI, W., SONNABEND, E., ROST, A., TREFZ, H., SCHARGUS, G., BERNHARDT, H., MAYER, R. & GRÄF, W. (eds.) *Aktuelle Aspekte der zahnärztlichen Lokalanästhesie*. Höchst: Höchst Aktiengesellschaft.
- BORONAT LOPEZ, A. & PENARROCHA DIAGO, M. 2006. Failure of locoregional anesthesia in dental practice. Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 11, E510-3.
- BOWEN, R., CIPYWNYK, D., D'ARCY, C. & KEEGAN, D. 1984. Alcoholism, anxiety disorders, and agoraphobia. *Alcohol Clin Exp Res*, 8, 48-50.
- BROWN, R. S. & RHODUS, N. L. 2005. Epinephrine and local anesthesia revisited. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 100, 401-8.
- BUCHBERGER, B., VON ELM, E. & GARTLEHNER, G. 2014. Bewertung des Risikos für Bias in kontrollierten Studien. *Bundesgesundheitsbl*, 57, 1432-1438.
- BUTTERWORTH, J. F. & STRICHARTZ, G. R. 1990. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology*, 72, 711-34.
- CALATAYUD, J. & GONZALEZ, A. 2003. History of the development and evolution of local anesthesia since the coca leaf. *Anesthesiology*, 98, 1503-8.
- CAMPBELL, D. T. 1957. Factors relevant to the validity of experiments in social settings. *Psychol Bull*, 54, 297-312.
- CARTER, R. B. & KEEN, E. N. 1971. The intramandibular course of the inferior alveolar nerve. *J Anat*, 108, 433-40.
- CARTWRIGHT, P. & FYHR, P. 1988. The Manufacture and Storage of Local Anesthetics. *Regional Anesthesia*, 13, 1-12.
- CERTOSIMO, A. J. & ARCHER, R. D. 1996. A clinical evaluation of the electric pulp tester as an indicator of local anesthesia. *Oper Dent*, 21, 25-30.
- CHANEY, M. A., KERBY, R., READER, A., BECK, F. M., MEYERS, W. J. & WEAVER, J. 1991. An evaluation of lidocaine hydrocarbonate compared with lidocaine hydrochloride for inferior alveolar nerve block. *Anesth Prog*, 38, 212-6.
- CHASSARD, D., DUFLO, F., DE QUEIROZ SIQUEIRA, M., ALLAOUCHICHE, B. & BOSELLI, E. 2007. Chronobiology and anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*, 20, 186-90.
- CHOI, Y. & HAN, S. 2014. Double mandibular foramen leading to the accessory canal on the mandibular ramus. *Surg Radiol Anat*, 36, 851-5.
- CLARK, K., READER, A., BECK, M. & MEYERS, W. J. 2002. Anesthetic efficacy of an infiltration in mandibular anterior teeth following an inferior alveolar nerve block. *Anesth Prog*, 49, 49-55.
- CLARK, S., READER, A., BECK, M. & MEYERS, W. J. 1999. Anesthetic efficacy of the mylohyoid nerve block and combination inferior alveolar nerve block/mylohyoid nerve block. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 87, 557-63.
- COOK, D. J., SACKETT, D. L. & SPITZER, W. O. 1995. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation on Meta-Analysis. *J Clin Epidemiol*, 48, 167-71.
- COVINO, B. G. 1972. Local anesthesia. 1. *N Engl J Med*, 286, 975-83.

- COX, B. J., NORTON, G. R., SWINSON, R. P. & ENDLER, N. S. 1990. Substance abuse and panic-related anxiety: a critical review. *Behav Res Ther*, 28, 385-93.
- CURTIN UNIVERSITY. 2018. *Finding qualitative research: PICo and more...* [Online]. Available: <http://libguides.library.curtin.edu.au/c.php?g=202453&p=1587487> [Accessed].
- CVETKO, E. 2014. Bilateral anomalous high position of the mandibular foramen: a case report. *Surg Radiol Anat*, 36, 613-6.
- DA FONTOURA, R. A., VASCONCELLOS, H. A. & CAMPOS, A. E. 2002. Morphologic basis for the intraoral vertical ramus osteotomy: anatomic and radiographic localization of the mandibular foramen. *J Oral Maxillofac Surg*, 60, 660-5; discussion 665-6.
- DA SILVA-JUNIOR, G. P., DE ALMEIDA SOUZA, L. M. & GROPPA, F. C. Comparison of Articaine and Lidocaine for Buccal Infiltration After Inferior Alveolar Nerve Block For Intraoperative Pain Control During Impacted Mandibular Third Molar Surgery. *Anesth Prog*, 64, 80-84.
- DAGHER, F. B., YARED, G. M. & MACHTOU, P. 1997. An evaluation of 2% lidocaine with different concentrations of epinephrine for inferior alveolar nerve block. *J Endod*, 23, 178-80.
- DAL SANTO, F. B., THROCKMORTON, G. S. & ELLIS, E., 3RD 1992. Reproducibility of data from a hand-held digital pulp tester used on teeth and oral soft tissue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 73, 103-8.
- DAUBLÄNDER, M. 2010. Lokalanästhesie in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. In: VAN AKEN, H. & NIESEL, H. (eds.) *Lokalanästhesie, Regionalanästhesie, Regionale Schmerztherapie, 3. Auflage*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- DAUBLÄNDER, M. 2015. Anästhesieversager in der Zahnheilkunde. *Quintessenz. Oralchirurgie*, 66 683-689.
- DE ST GEORGES, J. 2004. How dentists are judged by patients. *Dent Today*, 23, 96, 98-9.
- DEEKS, J. J., HIGGINS, J. P. T. & ALTMANN, D. G. 2008. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: HIGGINS, J. & GREEN, S. (eds.) *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2008.
- DESANTIS, J. L. & LIEBOW, C. 1996. Four common mandibular nerve anomalies that lead to local anesthesia failures. *J Am Dent Assoc*, 127, 1081-6.
- DGZMK. 2004. *Wissenschaftliche Stellungnahme: Die Bestimmung der endodontischen Arbeitslänge* [Online]. Available: https://www.dgzmk.de/uploads/tx_szdgzmkdocuments/Die_Bestimmung_der_endodontischen_Arbeitslaenge.pdf [Accessed 15.04.2019].
- DIONNE, R. A., GORDON, S. M., MCCULLAGH, L. M. & PHERO, J. C. 1998. Assessing the need for anesthesia and sedation in the general population. *J Am Dent Assoc*, 129, 167-73.
- DREIER, M., BORUTTA, B., STAHEMEYER, J., KRAUTH, C. & WALTER, U. 2010. *Vergleich von Bewertungsinstrumenten für die Studienqualität von Primär- und Sekundärstudien zur Verwendung für HTA-Berichte im deutschsprachigen Raum. HTA-Bericht 102*, Köln, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI).
- DREVEN, L. J., READER, A., BECK, M., MEYERS, W. J. & WEAVER, J. 1987. An evaluation of an electric pulp tester as a measure of analgesia in human vital teeth. *J Endod*, 13, 233-8.

- DUDEN ONLINE. 2018. „Tulpe“ auf Duden online. [Online]. Bibliographisches Institut GmbH. Available: <https://www.duden.de/rechtschreibung/versagen> [Accessed 10.12.2018].
- DUNBAR, D., READER, A., NIST, R., BECK, M. & MEYERS, W. J. 1996. Anesthetic efficacy of the intraosseous injection after an inferior alveolar nerve block. *J Endod*, 22, 481-6.
- EPARS, J. F., MAVROPOULOS, A. & KILIARIDIS, S. 2013. Influence of age and vertical facial type on the location of the mandibular foramen. *Pediatr Dent*, 35, 369-73.
- EPARS, J. F., MAVROPOULOS, A. & KILIARIDIS, S. 2015. Changes in the location of the human mandibular foramen as a function of growth and vertical facial type. *Acta Odontol Scand*, 73, 375-9.
- EVANS, G., NUSSTEIN, J., DRUM, M., READER, A. & BECK, M. 2008. A prospective, randomized, double-blind comparison of articaine and lidocaine for maxillary infiltrations. *J Endod*, 34, 389-93.
- FASSOULAKI, A., DRASNER, K. & EGER, E. I., 2ND 1990. Is chronic ethanol consumption associated with tolerance to intrathecal lidocaine in the rat? *Anesth Analg*, 70, 489-92.
- FECK, A. & GOODCHILD, J. 2005. The use of anxiolytic medications to supplement local anesthesia in the anxious patient. *Compend Contin Educ Dent*, 26, 183-6, 188, 190; quiz 191, 209.
- FILLINGIM, R. B. & NESS, T. J. 2000. Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses. *Neurosci Biobehav Rev*, 24, 485-501.
- FILIO, K., SCHNEIDER, T., KRUSE, A. L., LOCHER, M., GRATZ, K. W. & LUBBERS, H. T. 2015. Frequency and anatomy of the retromolar canal - implications for the dental practice. *Swiss Dent J*, 125, 278-92.
- FINDIK, Y., YILDIRIM, D. & BAYKUL, T. 2014. Three-dimensional anatomic analysis of the lingula and mandibular foramen: a cone beam computed tomography study. *J Craniofac Surg*, 25, 607-10.
- FLEURY, A. & REGAN, J. D. 2006. Endodontic diagnosis: clinical aspects. *J Ir Dent Assoc*, 52, 28-38.
- FLEURY, A. A. 1990. Local anesthesia failure in endodontic therapy: the acute inflammation factor. *Compendium*, 11, 210, 212, 214 passim.
- FOSTER, W., DRUM, M., READER, A. & BECK, M. 2007. Anesthetic efficacy of buccal and lingual infiltrations of lidocaine following an inferior alveolar nerve block in mandibular posterior teeth. *Anesth Prog*, 54, 163-9.
- FRANZ, D. N. & PERRY, R. S. 1974. Mechanisms for differential block among single myelinated and non-myelinated axons by procaine. *J Physiol*, 236, 193-210.
- FRIEDMAN, M. J. & HOCHMAN, M. N. 1998. The AMSA injection: a new concept for local anesthesia of maxillary teeth using a computer-controlled injection system. *Quintessence Int*, 29, 297-303.
- FROMMER, J., MELE, F. A. & MONROE, C. W. 1972. The possible role of the mylohyoid nerve in mandibular posterior tooth sensation. *J Am Dent Assoc*, 85, 113-7.
- FUSS, Z., TROWBRIDGE, H., BENDER, I. B., RICKOFF, B. & SORIN, S. 1986. Assessment of reliability of electrical and thermal pulp testing agents. *J Endod*, 12, 301-5.
- GAMIELDIEN, M. & VAN SCHOOR, A. 2016. Retromolar foramen: an anatomical study with clinical considerations. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 54, 784-7.
- GAUM, L. & MOON, A. 1997. The "ART" mandibular nerve block: a new approach to accomplishing regional anesthesia. *J Can Dent Assoc*, 63, 454-9.

- GERLACH, F. 2001. *Qualitätsförderung in Praxis und Klinik*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- GIOVANNITTI, J. A., JR., ROSENBERG, M. B. & PHERO, J. C. 2013a. Pharmacology of local anesthetics used in oral surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 25, 453-65, vi.
- GIOVANNITTI, J. J., ROSENBERG, M. & PHERO, J. 2013b. Pharmacology of local anesthetics used in oral surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 25, 453-65, vi.
- GOLDBERG, S., READER, A., DRUM, M., NUSSTEIN, J. & BECK, M. 2008. Comparison of the anesthetic efficacy of the conventional inferior alveolar, Gow-Gates, and Vazirani-Akinosi techniques. *J Endod*, 34, 1306-1311.
- GOW-GATES, G. A. 1973. Mandibular conduction anesthesia: a new technique using extraoral landmarks. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 36, 321-8.
- GRAF, B. & NIESEL, H. 2010. Pharmakologie der Lokalanästhetika. In: VAN AKEN, H. & NIESEL, H. (eds.) *Lokalanästhesie, Regionalanästhesie, Regionale Schmerztherapie*, 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- GREEN, S., HIGGINS, J., ALDERSON, P., CLARKE, M., MULROW, C. & OXMAN, A. 2008. Chapter 1: Introduction. In: HIGGINS, J. & GREEN, S. (eds.) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2008.
- GROVER, P. S. & LORTON, L. 1983. Bifid mandibular nerve as a possible cause of inadequate anesthesia in the mandible. *J Oral Maxillofac Surg*, 41, 177-9.
- HAAS, D. A. 2002. An update on local anesthetics in dentistry. *J Can Dent Assoc*, 68, 546-51.
- HARGREAVES, K. & KEISER, K. 2002. Local anesthetic failure in endodontics: mechanisms and management. *Endodontic Topics*, 1, 26-39.
- HEASMAN, P. A. & BEYNON, A. D. 1986. Clinical anatomy of regional analgesia: an approach to failure. *Dent Update*, 13, 469, 471-4, 476.
- HERDEGEN, T. 2014. *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*, 3. Auflage, Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- HIGGINS, J. & ALTMAN, D. 2008. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: HIGGINS, J. & GREEN, S. (eds.) *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2008.
- HIGGINS, J. & DEEKS, J. 2008. Chapter 7: Selecting studies and collecting data. In: HIGGINS, J. & GREEN, S. (eds.) *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2008.
- HIGGINS, J., GREEN, S. & (EDITORS) 2011. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- HINKLEY, S. A., READER, A., BECK, M. & MEYERS, W. J. 1991. An evaluation of 4% prilocaine with 1:200,000 epinephrine and 2% mepivacaine with 1:20,000 levonordefrin compared with 2% lidocaine with 1:100,000 epinephrine for inferior alveolar nerve block. *Anesth Prog*, 38, 84-9.
- HINTZE, A. & PAESSLER, L. 2006. Comparative investigations on the efficacy of articaine 4% (epinephrine 1:200,000) and articaine 2% (epinephrine 1:200,000) in local infiltration anaesthesia in dentistry--a randomised double-blind study. *Clin Oral Investig*, 10, 145-50.
- HOCHMAN, M. & FRIEDMAN, M. 2000. In vitro study of needle deflection: a linear insertion technique versus a bidirectional rotation insertion technique. *Quintessence Int*, 31, 33-9.

- HOFFMANN-AXTHELM, W. 1985. Ein Jahrhundert Lokalanästhesie. In: HOFFMANN-AXTHELM, W., BORCHARD, U., WÖRNER, H., SCHILLI, W., SONNABEND, E., ROST, A., TREFZ, H., SCHARGUS, G., BERNHARDT, H., MAYER, R. & GRÄF, W. (eds.) *Aktuelle Aspekte der zahnärztlichen Lokalanästhesie*. Höchst: Höchst Aktiengesellschaft.
- HOLLE, D., HEBER, A., NAEGEL, S., DIENER, H. C., KATSARAVA, Z. & OBERMANN, M. 2014. Influences of smoking and caffeine consumption on trigeminal pain processing. *J Headache Pain*, 15, 39.
- HOLLIDAY, R. & JACKSON, I. 2011. Superior position of the mandibular foramen and the necessary alterations in the local anaesthetic technique: a case report. *Br Dent J*, 210, 207-11.
- HOLTZCLAW, D. & TOSCANO, N. 2008. Alternative anesthetic technique for maxillary periodontal surgery. *J Periodontol*, 79, 1769-72.
- HONDRUM, S. O. & EZELL, J. H. 1996. The relationship between pH and concentrations of antioxidants and vasoconstrictors in local anesthetic solutions. *Anesth Prog*, 43, 85-91.
- HOSSEINI, H. R., PARIROKH, M., NAKHAE, N., P, V. A. & SAMANI, S. 2016. Efficacy of Articaine and Lidocaine for Buccal Infiltration of First Maxillary Molars with Symptomatic Irreversible Pulpitis: A Randomized Double-blinded Clinical Trial. *Iran Endod J*, 11, 79-84.
- HOWICK, J., CHALMERS, I., GLASZIOU, P., GREENHALGH, T., HENEGHAN, C., LIBERATI, A., MOSCHETTI, I., PHILLIPS, B. & THORNTON, H. 2011a. The 2011 Oxford CEbm Evidence Levels of Evidence (Introductory Document). Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Verfügbar unter <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>. Zugriff am 22.08.2018.
- HOWICK, J., CHALMERS, I., GLASZIOU, P., GREENHALGH, T., HENEGHAN, C., LIBERATI, A., MOSCHETTI, I., PHILLIPS, B., THORNTON, H., GODDARD, O. & HODGKINSON, M. 2011b. The Oxford Levels of Evidence 2. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. verfügbar unter <https://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
- HSIAO-WU, G. W., SUSARLA, S. M. & WHITE, R. R. 2007. Use of the cold test as a measure of pulpal anesthesia during endodontic therapy: a randomized, blinded, placebo-controlled clinical trial. *J Endod*, 33, 406-10.
- HWANG, T. J., HSU, S. C., HUANG, Q. F. & GUO, M. K. 1990. [Age changes in location of mandibular foramen]. *Zhonghua Ya Yi Xue Hui Za Zhi*, 9, 98-103.
- JAFARZADEH, H. & ABBOTT, P. V. 2010a. Review of pulp sensibility tests. Part I: general information and thermal tests. *Int Endod J*, 43, 738-62.
- JAFARZADEH, H. & ABBOTT, P. V. 2010b. Review of pulp sensibility tests. Part II: electric pulp tests and test cavities. *Int Endod J*, 43, 945-58.
- JONES, V. R., RIVERA, E. M. & WALTON, R. E. 2002. Comparison of carbon dioxide versus refrigerant spray to determine pulpal responsiveness. *J Endod*, 28, 531-3.
- JUNG, I. Y., KIM, J. H., KIM, E. S., LEE, C. Y. & LEE, S. J. 2008. An evaluation of buccal infiltrations and inferior alveolar nerve blocks in pulpal anesthesia for mandibular first molars. *J Endod*, 34, 11-3.
- JUNI, P., ALTMAN, D. G. & EGGER, M. 2001. Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *Bmj*, 323, 42-6.
- KAFFE, I., ARDEKIAN, L., GELERENTER, I. & TAICHER, S. 1994. Location of the mandibular foramen in panoramic radiographs. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 78, 662-9.
- KAMMERER, P. W., PALARIE, V., DAUBLANDER, M., BICER, C., SHABAZFAR, N., BRULLMANN, D. & AL-NAWAS, B. 2012. Comparison of 4% articaine with

- epinephrine (1:100,000) and without epinephrine in inferior alveolar block for tooth extraction: double-blind randomized clinical trial of anesthetic efficacy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 113, 495-9.
- KAMMERER, P. W., SCHNEIDER, D., PALARIE, V., SCHIEGNITZ, E. & DAUBLANDER, M. 2017. Comparison of anesthetic efficacy of 2 and 4 % articaine in inferior alveolar nerve block for tooth extraction-a double-blinded randomized clinical trial. *Clin Oral Investig*, 21, 397-403.
- KAMMERER, P. W., SEELING, J., ALSHIHRI, A. & DAUBLANDER, M. 2014. Comparative clinical evaluation of different epinephrine concentrations in 4% articaine for dental local infiltration anesthesia. *Clin Oral Investig*, 18, 415-21.
- KANAA, M. D., WHITWORTH, J. M., CORBETT, I. P. & MEECHAN, J. G. 2006. Articaine and lidocaine mandibular buccal infiltration anesthesia: a prospective randomized double-blind cross-over study. *J Endod*, 32, 296-8.
- KANAA, M. D., WHITWORTH, J. M., CORBETT, I. P. & MEECHAN, J. G. 2009. Articaine buccal infiltration enhances the effectiveness of lidocaine inferior alveolar nerve block. *Int Endod J*, 42, 238-46.
- KAUFMAN, E., WEINSTEIN, P. & MILGROM, P. 1984. Difficulties in achieving local anesthesia. *J Am Dent Assoc*, 108, 205-8.
- KHOURY, J., MIHAILIDIS, S., GHABRIEL, M. & TOWNSEND, G. 2010. Anatomical relationships within the human pterygomandibular space: Relevance to local anesthesia. *Clin Anat*, 23, 936-44.
- KUNG, J., MCDONAGH, M. & SEDGLEY, C. M. 2015. Does Articaine Provide an Advantage over Lidocaine in Patients with Symptomatic Irreversible Pulpitis? A Systematic Review and Meta-analysis. *J Endod*, 41, 1784-94.
- LANDER, J., HODGINS, M., NAZARALI, S., MCTAVISH, J., OUELLETTE, J. & FRIESEN, E. 1996. Determinants of success and failure of EMLA. *Pain*, 64, 89-97.
- LANGFORD, R. J. 1989. The contribution of the nasopalatine nerve to sensation of the hard palate. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 27, 379-86.
- LAST, J. 1995. *A Dictionary of Epidemiology*, Oxford, Oxford University Press.
- LATZA, U. 2009. Umgang mit Querschnittstudien in der Arbeitswelt. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie*, 59, 306-310.
- LAWATY, I., DRUM, M., READER, A. & NUSSTEIN, J. 2010. A prospective, randomized, double-blind comparison of 2% mepivacaine with 1 : 20,000 levonordefrin versus 2% lidocaine with 1 : 100,000 epinephrine for maxillary infiltrations. *Anesth Prog*, 57, 139-44.
- LEFEBVRE, C., MANHEIMER, E. & GLANVILLE, J. 2008. Chapter 6: Searching for studies. In: HIGGINS, J. & GREEN, S. (eds.) *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2008.
- LEW, K. & TOWNSEN, G. 2006. Failure to obtain adequate anaesthesia associated with a bifid mandibular canal: a case report. *Aust Dent J*, 51, 86-90.
- LIBERATI, A., ALTMAN, D. G., TETZLAFF, J., MULROW, C., GOTZSCHE, P. C., IOANNIDIS, J. P., CLARKE, M., DEVEREAUX, P. J., KLEIJNEN, J. & MOHER, D. 2009. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*, 6, e1000100.
- LIEM, E. B., JOINER, T. V., TSUEDA, K. & SESSLER, D. I. 2005. Increased sensitivity to thermal pain and reduced subcutaneous lidocaine efficacy in redheads. *Anesthesiology*, 102, 509-14.

- LIEM, E. B., LIN, C. M., SULEMAN, M. I., DOUFAS, A. G., GREGG, R. G., VEAUTHIER, J. M., LOYD, G. & SESSLER, D. I. 2004. Anesthetic requirement is increased in redheads. *Anesthesiology*, 101, 279-83.
- LIN, J. & CHANDLER, N. P. 2008. Electric pulp testing: a review. *Int Endod J*, 41, 365-74.
- LIN, K., UZBELGER FELDMAN, D. & BARBE, M. F. 2013. Transverse cervical nerve: implications for dental anesthesia. *Clin Anat*, 26, 688-92.
- LIPP, M. 1992. *Die Lokalanästhesie in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde*, Berlin, Quintessenz-Verlag-GmbH.
- LIPP, M. D. W., DAUBLÄNDER, M. & FUDER, H. 1992. *Die Lokalanästhesie in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Quintessenz Verlags-GmbH, Berlin-Chicago-London-Moskau-Sao Paulo-Tokio.*
- LOETSCHER, C. A., MELTON, D. C. & WALTON, R. E. 1988. Injection regimen for anesthesia of the maxillary first molar. *J Am Dent Assoc*, 117, 337-40.
- LOPEZ-VALVERDE, A., DE VICENTE, J. & CUTANDO, A. 2011. The surgeons Halsted and Hall, cocaine and the discovery of dental anaesthesia by nerve blocking. *Br Dent J*, 211, 485-7.
- MADEIRA, M. C., PERCINOTO, C. & DAS GRACAS, M. S. M. 1978. Clinical significance of supplementary innervation of the lower incisor teeth: a dissection study of the mylohyoid nerve. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 46, 608-14.
- MALAMED, S. F. 2011. Is the mandibular nerve block passe? *J Am Dent Assoc*, 142 Suppl 3, 3s-7s.
- MALAMED, S. F. 2012. *Handbook of Local Anesthesia - 6th Edition*, St. Louis, Missouri, Elsevier Mosby.
- MALAMED, S. F. & TRIEGER, N. 1983. Intraoral maxillary nerve block: an anatomical and clinical study. *Anesth Prog*, 30, 44-8.
- MANCHIKANTI, L. 2008. Evidence-based medicine, systematic reviews, and guidelines in interventional pain management, part I: introduction and general considerations. *Pain Physician*, 11, 161-86.
- MARTIN, M., NUSSTEIN, J., DRUM, M., READER, A. & BECK, M. 2011. Anesthetic efficacy of 1.8 mL versus 3.6 mL of 4% articaine with 1:100,000 epinephrine as a primary buccal infiltration of the mandibular first molar. *J Endod*, 37, 588-92.
- MASON, R., DRUM, M., READER, A., NUSSTEIN, J. & BECK, M. 2009. A prospective, randomized, double-blind comparison of 2% lidocaine with 1:100,000 and 1:50,000 epinephrine and 3% mepivacaine for maxillary infiltrations. *J Endod*, 35, 1173-7.
- MATHER, L. E. & TUCKER, G. T. 1978. Pharmacokinetics and biotransformation of local anesthetics. *Int Anesthesiol Clin*, 16, 23-51.
- MATVEEVA, N., POPOVSKA, L., EVROSIMOVSKA, B., CHADIKOVSKA, E. & NIKOLOVSKA, J. 2018. Morphological alterations in the position of the mandibular foramen in dentate and edentate mandibles. *Anat Sci Int*, 93, 340-350.
- MEECHAN, J. G. 1999. How to overcome failed local anaesthesia. *Br Dent J*, 186, 15-20.
- MEECHAN, J. G. 2005. Why does local anaesthesia not work everytime? *Dent Update*, 32, 66-8, 70-2.
- MEECHAN, J. G. 2009. Aspirations and solutions--a 20 year journey through dental local anaesthetics. *Surgeon*, 7, 358-61.
- MEECHAN, J. G. 2011. The use of the mandibular infiltration anesthetic technique in adults. *J Am Dent Assoc.*, 142, 19-24.

- MELZACK, R. 1975. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*, 1, 277-99.
- MERROT, O., VACHER, C., MERROT, S., GODLEWSKI, G., FRIGARD, B. & GOUDOT, P. 2005. Changes in the edentate mandible in the elderly. *Surg Radiol Anat*, 27, 265-70.
- MERSKEY, H. & BOGDUK, N. 1994. *Classification of Chronic Pain, Second Edition*, Seattle, IASP Press.
- MIKESELL, P., NUSSTEIN, J., READER, A., BECK, M. & WEAVER, J. 2005. A comparison of articaine and lidocaine for inferior alveolar nerve blocks. *J Endod*, 31, 265-70.
- MODARESI, J., MOZAYENI, M. A. & DIANAT, O. 2005. Comparing the quality of anaesthesia in normal and inflamed teeth by pulp testing. *Aust Endod J*, 31, 120-2.
- MOHER, D., COOK, D. J., EASTWOOD, S., OLKIN, I., RENNIE, D. & STROUP, D. F. 1999. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*, 354, 1896-900.
- MOHER, D., LIBERATI, A., TETZLAFF, J. & ALTMAN, D. G. 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*, 62, 1006-12.
- MOHER, D., LIBERATI, A., TETZLAFF, J. & ALTMANN, D. 2011. Bevorzugte Report Items für systematische Übersichten und Meta-Analysen: Das PRISMA Statement. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 136.
- MOLL, K. & MOLL, M. 2006. *Anatomie: Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog. 18. überarbeitete Auflage*, München, Jena, Urban und Fischer Verlag.
- MULROW, C. D. 1994. Rationale for systematic reviews. *Bmj*, 309, 597-9.
- NATHAN, J., ASADOURIAN, L. & ERLICH, M. 2016. A Brief History of Local Anesthesia. *International Journal of Head and Neck Surgery*, January-March 2016; 7(1), 29-32.
- NICHOLSON, M. L. 1985. A study of the position of the mandibular foramen in the adult human mandible. *Anat Rec*, 212, 110-2.
- NIST, R. A., READER, A., BECK, M. & MEYERS, W. J. 1992. An evaluation of the incisive nerve block and combination inferior alveolar and incisive nerve blocks in mandibular anesthesia. *J Endod*, 18, 455-9.
- NORDHAUSEN, T. & HIRT, J. 2018. Ref Hunter. Manual zur Literaturrecherche in Fachdatenbanken. Version 1.0 (Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg & FHS St. Gallen, Hrsg.). Halle (Saale). Verfügbar unter <https://refhunter.eu/manual/>.
- NORTJE, C. J., FARMAN, A. G. & GROTEPASS, F. W. 1977. Variations in the normal anatomy of the inferior dental (mandibular) canal: a retrospective study of panoramic radiographs from 3612 routine dental patients. *Br J Oral Surg*, 15, 55-63.
- NUSSTEIN, J., READER, A. & DRUM, M. 2008. The Challenges of Successful Mandibular Anesthesia. *Inside Dentistry*, 4.
- O'CONNOR, D., GREEN, S. & HIGGINS, J. 2008. Chapter 5: Defining the review question and developing criteria for including studies. In: HIGGINS, J. & GREEN, S. (eds.) *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2008.
- OCANEZ, K. L., MCHUGH, R. K. & OTTO, M. W. 2010. A meta-analytic review of the association between anxiety sensitivity and pain. *Depress Anxiety*, 27, 760-7.
- OERTEL, R., RAHN, R. & KIRCH, W. 1997. Clinical pharmacokinetics of articaine. *Clin Pharmacokinet*, 33, 417-25.

- OXMAN, A. D. & GUYATT, G. H. 1993. The science of reviewing research. *Ann N Y Acad Sci*, 703, 125-33; discussion 133-4.
- PAE, C. U. 2015. Why Systematic Review rather than Narrative Review? *Psychiatry Investig*, 12, 417-9.
- PAULSEN, F. & WASCHKE, J. 2010. *Sobotta Atlas der Anatomie des Menschen. Kopf, Hals und Neuroanatomie. 23. Auflage*, München, Urban und Fischer Verlag.
- POLLMANN, L. 1982. Circadian changes in the duration of local anaesthesia. *Int J Oral Surg*, 11, 36-9.
- POTOCNIK, I. & BAJROVIC, F. 1999. Failure of inferior alveolar nerve block in endodontics. *Endod Dent Traumatol*, 15, 247-51.
- POWELL, N. B. R., R. W.; GUILLEMINAULT, C. 1999. Radiofrequency tongue base reduction in sleep-disordered breathing: A pilot study. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 120, 656-64.
- PRADO, F. B., GROppo, F. C., VOLPATO, M. C. & CARIA, P. H. 2010. Morphological changes in the position of the mandibular foramen in dentate and edentate Brazilian subjects. *Clin Anat*, 23, 394-8.
- PREISIG, A. 2014. *Diplomarbeit: Klinische Bedeutung von genetischen Variationen in der Anästhesie*. Kantonsspital Winterthur.
- PYLE, M. A., JASINEVICIUS, T. R., LALUMANDIER, J. A., KOHRS, K. J. & SAWYER, D. R. 1999. Prevalence and implications of accessory retromolar foramina in clinical dentistry. *Gen Dent*, 47, 500-3; quiz 504-5.
- RADFORD, A. 2007. Reasons for failed local anaesthesia in dentistry. *SAAD Dig*, 23, 24-8.
- RADLANSKI, R. & WESKER, K. 2015. *Das Gesicht: Bildatlas klinische Anatomie. 2. komplett überarbeitete Auflage*, Berlin, Quintessenz Verlags-GmbH.
- RAVI KIRAN, B. S., KASHYAP, V. M., UPPADA, U. K., TIWARI, P., MISHRA, A. & SACHDEVA, A. 2018. Comparison of Efficacy of Halstead, Vazirani Akinosi and Gow Gates Techniques for Mandibular Anesthesia. *J Maxillofac Oral Surg*, 17, 570-575.
- READER, A., NUSSTEIN, J. & DRUM, M. 2011. *Successful local anesthesia for restorative dentistry and endodontics*, Hanover Park, Illinois, Quintessenz Publishing Co Inc.
- REEVES, B., DEEKS, J., HIGGINS, J. & WELLS, G. 2008. Chapter 13: Including non-randomized studies. In: HIGGINS, J. & GREEN, S. (eds.) *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2008.
- REGIER, D. A., FARMER, M. E., RAE, D. S., LOCKE, B. Z., KEITH, S. J., JUDD, L. L. & GOODWIN, F. K. 1990. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *Jama*, 264, 2511-8.
- REINHART, E., REUTHER, J., SCHARGUS, G., LIPP, M. & THEN, U. 1991. [Various factors influencing the local anesthetic effect of articaine]. *Dtsch Zahnarztl Z*, 46, 819-21.
- REITZ, J., READER, A., NIST, R., BECK, M. & MEYERS, W. J. 1998. Anesthetic efficacy of the intraosseous injection of 0.9 mL of 2% lidocaine (1:100,000 epinephrine) to augment an inferior alveolar nerve block. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 86, 516-23.
- RIDENOUR, S., READER, A., BECK, M. & WEAVER, J. 2001. Anesthetic efficacy of a combination of hyaluronidase and lidocaine with epinephrine in inferior alveolar nerve blocks. *Anesth Prog*, 48, 9-15.

- RITCHIE, J. M., RITCHIE, B. & GREENGARD, P. 1965. The active structure of local anesthetics. *J Pharmacol Exp Ther*, 150, 152-9.
- ROBISON, S. F., MAYHEW, R. B., COWAN, R. D. & HAWLEY, R. J. 1984. Comparative study of deflection characteristics and fragility of 25-, 27-, and 30-gauge short dental needles. *J Am Dent Assoc*, 109, 920-4.
- RODA, R. S. & BLANTON, P. L. 1994. The anatomy of local anesthesia. *Quintessence Int*, 25, 27-38.
- ROOD, J. P. 1977. Some anatomical and physiological causes of failure to achieve mandibular analgesia. *Br J Oral Surg*, 15, 75-82.
- ROOD, J. P. 1988. Inadequate analgesia. *Dent Update*, Suppl I, S8-11.
- ROOD, J. P. & PATEROMICHELAKIS, S. 1982. Local anaesthetic failures due to an increase in sensory nerve impulses from inflammatory sensitization. *J Dent*, 10, 201-6.
- RUSSA, A. D. & FABIAN, F. M. 2014. Position of the mandibular foramen in adult male Tanzania mandibles. *Ital J Anat Embryol*, 119, 163-8.
- SANDHYA, K., SINGH, B., LUGUN, N. & PRASAD, R. 2015. Localization of mandibular foramen relative to landmarks in East Indian mandibles. *Indian J Dent Res*, 26, 571-5.
- SCHEJTMAN, R., DEVOTO, F. C. & ARIAS, N. H. 1967. The origin and distribution of the elements of the human mandibular retromolar canal. *Arch Oral Biol*, 12, 1261-8.
- SCHMUCKER, C., NOTHACKER, M., MÖHLER, R., KOPP, I. & MEERPOHL, J. 2017. Bewertung von systematischen Übersichtsarbeiten: ein Manual für die Leitlinienerstellung. 1. Auflage. Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement. Verfügbar unter: <http://www.cochrane.de/de/review-bewertung-manual>.
- SCHMUCKER, C., NOTHACKER, M., RÜCKER, G., MUCHE-BOROWSKI, S., KOPP, I. & MEERPOHL, J. 2016. Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung. 1. Auflage. Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement. verfügbar unter: <http://www.cochrane.de/de/rob-manual>.
- SCHON, F. 1989. [Failure of conduction anesthesia in the mandible]. *ZWR*, 98, 616-7.
- SISK, A. L. 1992. Vasoconstrictors in local anesthesia for dentistry. *Anesth Prog*, 39, 187-93.
- ST GEORGE, G., MORGAN, A., MEECHAN, J., MOLES, D. R., NEEDLEMAN, I., NG, Y. L. & PETRIE, A. 2018. Injectable local anaesthetic agents for dental anaesthesia. *Cochrane Database Syst Rev*, 7, Cd006487.
- STARKIE, C. & STEWART, D. 1931. The Intra-Mandibular Course of the Inferior Dental Nerve. *J Anat*, 65, 319-23.
- STERN, C., JORDAN, Z. & MCARTHUR, A. 2014. Developing the review question and inclusion criteria. *Am J Nurs*, 114, 53-6.
- STÖCKL, G. 2012. *Schmerzfrei - Ein Anästhesieupdate* [Online]. ZWP Online. Available: <https://www.zwp-online.info/fachgebiete/endodontologie/schmerztherapie/schmerzfrei-ein-anaesthesie-update> [Accessed 02.06.2018].
- STRICHARTZ, G. 1976. Molecular mechanisms of nerve block by local anesthetics. *Anesthesiology*, 45, 421-41.

- SU, N., LI, C., WANG, H., SHEN, J., LIU, W. & KOU, L. 2016. Efficacy and safety of articaine versus lidocaine for irreversible pulpitis treatment: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Aust Endod J*, 42, 4-15.
- TASSORELLI, C., SANDRINI, G., CECCHINI, A. P., NAPPI, R. E., SANCES, G. & MARTIGNONI, E. 2002. Changes in nociceptive flexion reflex threshold across the menstrual cycle in healthy women. *Psychosom Med*, 64, 621-6.
- TRAEGER, K. A. 1979. Hematoma following inferior alveolar injection: a possible cause for anesthesia failure. *Anesth Prog*, 26, 122-3.
- TROST, O., SALIGNON, V., CHEYNEL, N., MALKA, G. & TROUILLOUD, P. 2010. A simple method to locate mandibular foramen: preliminary radiological study. *Surg Radiol Anat*, 32, 927-31.
- TUCKER, G. T. 1986. Pharmacokinetics of local anaesthetics. *Br J Anaesth*, 58, 717-31.
- VAHATALO, K., ANTILA, H. & LEHTINEN, R. 1993. Articaine and lidocaine for maxillary infiltration anesthesia. *Anesth Prog*, 40, 114-6.
- VON ARX, T., BORNSTEIN, M. M., WERDER, P. & BOSSHARDT, D. 2011a. [The retromolar canal (foramen retromolare). Overview and case report]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, 121, 821-34.
- VON ARX, T., HANNI, A., SENDI, P., BUSER, D. & BORNSTEIN, M. M. 2011b. Radiographic study of the mandibular retromolar canal: an anatomic structure with clinical importance. *J Endod*, 37, 1630-5.
- WILLIAM, V., MESSER, L. B. & BURROW, M. F. 2006. Molar incisor hypomineralization: review and recommendations for clinical management. *Pediatr Dent*, 28, 224-32.
- WONG, M. K. & JACOBSEN, P. L. 1992. Reasons for local anesthesia failures. *J Am Dent Assoc*, 123, 69-73.
- WRIGHT, R. W., BRAND, R. A., DUNN, W. & SPINDLER, K. P. 2007. How to write a systematic review. *Clin Orthop Relat Res*, 455, 23-9.
- YESILYURT, H., AYDINLIOGLU, A., KAVAKLI, A., EKINCI, N., EROGLU, C., HACIALIOGULLARI, M. & DIYARBAKIRLI, S. 2008. Local differences in the position of the mental foramen. *Folia Morphol (Warsz)*, 67, 32-5.

8 Anhang

8.1 Bewertungskriterien des Cochrane Collaboration Risk-of-Bias Tools für randomisierte Studien nach Schmucker et al. (2016)

1) Generierung der Randomisierungssequenz

Kriterien für ein „geringes RoB“

- ✓ Tabelle mit Zufallszahlen
- ✓ Computergenerierte Zufallszahlen
- ✓ Stratifizierte oder Block-Randomisierung
- ✓ Einfach erstellte Sequenzen (Münzwurf, Würfeln, Auslosen, ...)
- ✓ Minimierung

Kriterien für ein „hohes RoB“

- × Quasi-Randomisierung (nach Geburtsdatum, Aktennummer, Tag, ...)
- × Nicht-zufällige Sequenz (z.B. durch Arzt-Zuteilung, Patientenwunsch, Verfügbarkeit, Testresultat, ...)

Kriterien für ein „unklares RoB“

- ? Unzureichende Information für die Beurteilung

2) Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung

Kriterien für ein „geringes RoB“

- ✓ Externe Zuteilung (Telefon- / Fax- oder durch Apotheke kontrolliert)
- ✓ Fortlaufend nummerierte versiegelte blickdichte Umschläge
- ✓ Fortlaufend nummerierte identische Verpackungen der Arzneimittel

Kriterien für ein „hohes RoB“

- × Umschläge / Verpackung ohne geeignete Sicherheitsmaßnahmen
- × Verwendung offener Randomisierungsplan
- × Alternierende oder rotierende Gruppenzuteilung
- × Vorhersehbare Reihenfolge (Geburtsdatum, Aktennummer, ...)

Kriterien für ein „unklares RoB“

- ? Unzureichende Information für die Beurteilung (Methode der Geheimhaltung nicht oder nur ungenau beschrieben)

3) Verblindung von Studienpersonal / -teilnehmern während der Behandlung

Kriterien für ein „geringes RoB“

- ✓ Gesicherte Verblindung, geringes Risiko für durchbrochene Verblindung
- ✓ Keine/unvollständige/durchbrochene Verblindung aber unwahrscheinlicher Einfluss auf Endpunkt (z.B. objektiver Endpunkt)

Kriterien für ein „hohes RoB“

- × Keine/unvollständige/durchbrochene Verblindung, wahrscheinlich mit Einfluss auf Endpunkt (z.B. bei subjektiven Endpunkten)
- × Versuch der Verblindung aber hohes Risiko für durchbrochene Verblindung mit wahrscheinlichem Einfluss auf Endpunkt

Kriterien für ein „unklares RoB“

- ? Unzureichende Information für die Beurteilung

4) Verblindung bei der Endpunkterhebung / -bewertung

Kriterien für ein „geringes RoB“

- ✓ Gesicherte Verblindung bei der Endpunkterhebung und geringes Risiko für Entblindung
- ✓ Keine Verblindung bei der Endpunkterhebung aber unwahrscheinlicher Einfluss auf Endpunkt (z.B. objektiver Endpunkt)

Kriterien für ein „hohes RoB“

- × Keine Verblindung bei der Endpunkterhebung, wahrscheinlich mit Einfluss auf Endpunkt (z.B. subjektiver Endpunkt)
- × Versuch der Verblindung aber hohes Risiko für durchbrochene Verblindung mit wahrscheinlichem Einfluss auf Endpunkt

Kriterien für ein „unklares RoB“

- ? Unzureichende Information für die Beurteilung

5) Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung

Kriterien für ein „geringes RoB“

- ✓ Keine fehlenden Daten bei der Endpunkterhebung
- ✓ Ursache für fehlende Daten wahrscheinlich nicht im Zusammenhang mit Intervention / Exposition oder den Ergebnissen
- ✓ Die Anzahl fehlender Daten ist zwischen den Gruppen gleich verteilt, die Ursachen für das Fehlen sind zwischen den Gruppen vergleichbar
- ✓ Der Einfluss der fehlenden Daten auf das Ereignisrisiko, die Odds-Ratio, die Risikodifferenz bzw. die Effektgröße ist statistisch und/oder klinisch nicht relevant
- ✓ Imputation fehlender Daten mittels geeigneter statistische Methoden (ITT-Analyse)

Kriterien für ein „hohes RoB“

- × Wahrscheinlicher Zusammenhang zwischen der Ursache der fehlenden Daten und der Intervention / Exposition oder den Ergebnissen (durch Ungleichgewicht in der Anzahl oder der Gründe fehlender Daten zwischen den Gruppen)
- × Der Einfluss der fehlenden Daten auf das Ereignisrisiko, die Odds-Ratio, die Risikodifferenz bzw. die Effektgröße ist statistisch und/oder klinisch relevant
- × Durchführung einer As-Treated-Analyse (AT-Analyse) bei einem wesentlichen Anteil fehlender Daten
- × Imputation fehlender Daten mittels ungeeigneter statistische Methoden

Kriterien für ein „unklares RoB“

- ? Unzureichende Information für die Beurteilung

6) Selektives Berichten von Endpunkten

Kriterien für ein „geringes RoB“

- ✓ Das Studienprotokoll ist verfügbar; alle vorab festgelegten und für das Review relevanten Endpunkte wurden in der Publikation berichtet
- ✓ Das Studienprotokoll ist nicht verfügbar aber es ist eindeutig, dass die Publikation alle zu erwartenden Endpunkte enthält (selten überzeugende Publikationen dieser Art)

Kriterien für ein „hohes RoB“

- × Nicht alle der vorab festgelegten Endpunkte wurden berichtet
- × Einer/mehrere Endpunkte wurden nicht mit vorab festgelegten Analysemethoden oder mit Teilmengen von Daten (Subgruppen oder -skalen) angegeben
- × Einer/mehrere Endpunkte wurden nicht vorab festgelegt
- × Einer/mehrere für das Review relevante Endpunkte wurden nicht vollständig berichtet und können daher nicht verwendet werden
- × Ergebnisse eines für die Fragestellung relevanten Endpunkts wurden nicht berichtet

Kriterien für ein „unklares RoB“

- ? Unzureichende Information für die Beurteilung (wahrscheinlich ein Großteil der Publikationen)

7) Andere Ursachen für Bias

Kriterien für ein „geringes RoB“

- ✓ Die Studie scheint weitgehend frei von anderen Bias-Ursachen

Kriterien für ein „hohes RoB“

- × Studientypen-spezifische Probleme
- × Unterschiede in den Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patienten (z.B. Alter, Krankheitsstadium, Schweregrad)
- × Offensichtlich betrügerisches Verhalten der Autoren

Kriterien für ein „unklares RoB“

- ? Unzureichende Information für andere Bias-Ursachen
- ? Evidenz nicht ausreichend um ein potentiell erkanntes Problem als Bias zu deklarieren

8.2 ACROBAT-NRSI-Fragebogen nach Schmucker et al. (2016)

1) RoB durch Störfaktoren

- a) Kann ein verzerrtes Ergebnis, verursacht durch jegliche Störfaktoren, ausgeschlossen werden?

J / J? / N? / N / ?

Bei J oder J? geringes RoB in dieser Domäne -> weiter zu 2)

Nur quasi-randomisierte oder Kohortenstudien:

- b) Wurden die Patienten entsprechend ihrer ursprünglichen Behandlungsgruppe analysiert?

J / J? / N? / N / ?

Wenn J / J? -> weiter zu d)

Wenn N? / N / ? -> weiter zu c) (zeitabhängige Störfaktoren)

- c) Ist es wahrscheinlich, dass die Ursachen für den Behandlungswechsel oder Studienabbruch nicht mit relevanten Störfaktoren in Verbindung stehen?

J / J? / N? / N / ?

Wenn J / J? -> weiter zu d)

Wenn N? / N / ? -> weiter zu g) (Berücksichtigung zeitabhängige Faktoren)

Kein Vorliegen zeitabhängiger Faktoren (d.h. kein Attrition Bias):

- d) War die Analyseverfahren angemessen, um für alle relevanten Störfaktoren zu adjustieren?

J / J? / N? / N / ?

Wenn J / J? -> weiter zu e) und f)

- e) Wurden die adjustierten Störfaktoren valide und zuverlässig erfasst?

J / J? / N? / N / ?

- f) Wurde eine Adjustierung für Post-Interventions-Variablen vermieden?

J / J? / N? / N / ?

Vorliegen zeitabhängiger Faktoren (d.h. Hinweis auf Attrition Bias)

- g) War die Analyseverfahren angemessen, um für alle relevanten Störfaktoren zu adjustieren?

J / J? / N? / N / ?

- h) Wurden die adjustierten Störvariablen valide und zuverlässig erfasst?

J / J? / N? / N / ?

2) Bias durch Selektion der Teilnehmer in die Studiengruppen

- a) Erfolgte der Einschluss der Teilnehmer unabhängig von Intervention oder Endpunkt (z.B. konsekutiv)?

J / J? / N? / N / ?

- b) Erfolgte der Behandlungsbeginn gleichzeitig mit der Nachbeobachtung?

J / J? / N? / N / ?

Wenn N? / N bei a) oder b) -> weiter zu c)

- c) Erfolgte in der Studie eine Adjustierung im Hinblick auf Selection Bias?

J / J? / N? / N / ?

Nur Fall-Kontrollstudien:

- d) Wurden die Kontrollen aus derselben Grundgesamtheit ausgewählt, aus der auch die Falle stammten?
J / J? / N? / N / ?

3) Bias durch die Erfassung der Intervention

- a) Wurde der Interventionsstatus (Dauer, Dosierung und Applikationsform) klar definiert?
J / J? / N? / N / ?
- b) Wurde die Information über den Interventionsstatus zum Zeitpunkt der Intervention erfasst (oder retrospektiv aufgenommen)?
J / J? / N? / N / ?
- c) Erfolgte die Erfassung des Interventionsstatus unbeeinflusst vom Endpunkt?
J / J? / N? / N / ?

4) Bias durch Abweichungen in der Interventionsphase

- a) Lag eine Balance der relevanten Ko-Interventionen zwischen den Studiengruppen vor?
J / J? / N? / N / ?
- b) Kann der Anteil der Wechsler zu anderen Interventionen als gering betrachtet werden?
J / J? / N? / N / ?
- c) Lagen höchstens geringfügige Probleme in der Implementierung der Interventionen vor?
J / J? / N? / N / ?
- Wenn N? / N bei a), b) oder c) -> weiter zu d)
- d) Wurde für Abweichungen in den Interventionen adjustiert?
J / J? / N? / N / ?

5) Bias durch fehlende Daten

- a) Sind die Endpunktdaten hinreichend vollständig?
J / J? / N? / N / ?
- b) Sind die Daten zum Interventionsstatus hinreichend vollständig?
J / J? / N? / N / ?
- c) Sind die Daten zu anderen Analysevariablen hinreichend vollständig?
J / J? / N? / N / ?
- Wenn N? / N bei a), b) oder c) -> weiter zu d) und e)
- d) Ist der Anteil der fehlenden Daten vergleichbar zwischen den Studiengruppen?
J / J? / N? / N / ?
- e) Wurden angemessene statistische Methoden eingesetzt um fehlende Daten zu korrigieren?
J / J? / N? / N / ?

6) Bias bei der Endpunkterhebung

- a) Handelt es sich um einen objektiven Endpunkt?
J / J? / N? / N / ?
- b) Erfolgte die Endpunkterhebung verblindet in Bezug auf die Intervention?
J / J? / N? / N / ?
- c) Erfolgte die Endpunkterhebung in den Gruppen in vergleichbarer Weise?
J / J? / N? / N / ?
- d) Wurden systematische Fehler bei der Endpunkterhebung identifiziert, die in Zusammenhang mit der Intervention stehen könnten?
J / J? / N? / N / ?

Nur für Fall-Kontrollstudien:

- e) Basierte die Definition von Fällen/ Kontrollen auf objektiven Kriterien?
J / J? / N? / N / ?
- f) Erfolgte die Definition von Fällen/ Kontrollen in Unkenntnis des Interventionsstatus (verblindet)?
J / J? / N? / N / ?

7) Bias durch selektives Berichten von Endpunkten

- a) Kann selektives Berichten für multiple Endpunktmessungen ausgeschlossen werden?
J / J? / N? / N / ?
- b) Kann selektives Berichten für multiple Analysen des Interventions-Endpunkt-Zusammenhangs ausgeschlossen werden?
J / J? / N? / N / ?
- c) Kann selektives Berichten für verschiedene Subgruppen ausgeschlossen werden?
J / J? / N? / N / ?

Nur für Fall-Kontrollstudien:

- d) Kann selektives Berichten für multiple Definitionen der Intervention ausgeschlossen werden?
J / J? / N? / N / ?

	anesthesia, block[Title/Abstract]) OR anaesthesia, block[Title/Abstract]) OR block anesthesia[Title/Abstract]) OR block anaesthesia[Title/Abstract]) OR anesthetic, local[Title/Abstract]) OR anesthetics, local[Title/Abstract]) OR anaesthetic, local[Title/Abstract]) OR anaesthetics, local[Title/Abstract]) OR local anesthetic[Title/Abstract]) OR local anesthetics[Title/Abstract]) OR local anaesthetic[Title/Abstract]) OR local anaesthetics[Title/Abstract]) OR analgesia, local[Title/Abstract]) OR local analgesia[Title/Abstract]) OR numbness[Title/Abstract])	
#35	treatment failure[MeSH Terms]	32.112
#36	failure[Title/Abstract]	610.461
#37	failures[Title/Abstract]	46.677
#38	failed[Title/Abstract]	254.036
#39	fail[Title/Abstract]	64.355
#40	failing[Title/Abstract]	23.818
#41	deficiency[Title/Abstract]	268.757
#42	deficient[Title/Abstract]	209.235
#43	insufficiency[Title/Abstract]	97.261
#44	insufficient[Title/Abstract]	99.974
#45	inefficiency[Title/Abstract]	3.742
#46	inefficient[Title/Abstract]	17.834
#47	incomplete[Title/Abstract]	91.804
#48	loss[Title/Abstract]	803.212
#49	deficit[Title/Abstract]	101.359
#50	inadequacy[Title/Abstract]	5.888
#51	inadequate[Title/Abstract]	92.020
#52	ineffectiveness[Title/Abstract]	2
#53	ineffective[Title/Abstract]	60.339
#54	unsuccessful[Title/Abstract]	30.616
#55	unsuccessfully[Title/Abstract]	2.366
#56	nonperformance[Title/Abstract]	53
#57	non-performance[Title/Abstract]	87
#58	((((((((((((((((((((((failure[Title/Abstract]) OR failures[Title/Abstract]) OR failed[Title/Abstract]) OR fail[Title/Abstract]) OR failing[Title/Abstract]) OR deficiency[Title/Abstract]) OR deficient[Title/Abstract]) OR insufficiency[Title/Abstract]) OR insufficient[Title/Abstract]) OR inefficiency[Title/Abstract]) OR inefficient[Title/Abstract]) OR incomplete[Title/Abstract]) OR loss[Title/Abstract]) OR deficit[Title/Abstract]) OR inadequacy[Title/Abstract]) OR inadequate[Title/Abstract]) OR ineffectiveness[Title/Abstract]) OR ineffective[Title/Abstract]) OR unsuccessful[Title/Abstract]) OR unsuccessfully[Title/Abstract]) OR nonperformance[Title/Abstract]) OR non-performance[Title/Abstract])	2.530.057
#59	((treatment failure[MeSH Terms])) OR (((((((((((((((((((((((failure[Title/Abstract]) OR failures[Title/Abstract]) OR failed[Title/Abstract]) OR fail[Title/Abstract]) OR failing[Title/Abstract]) OR deficiency[Title/Abstract]) OR deficient[Title/Abstract]) OR insufficiency[Title/Abstract]) OR insufficient[Title/Abstract]) OR inefficiency[Title/Abstract]) OR inefficient[Title/Abstract]) OR incomplete[Title/Abstract]) OR loss[Title/Abstract]) OR deficit[Title/Abstract]) OR inadequacy[Title/Abstract]) OR inadequate[Title/Abstract]) OR ineffectiveness[Title/Abstract]) OR ineffective[Title/Abstract]) OR unsuccessful[Title/Abstract]) OR unsuccessfully[Title/Abstract]) OR nonperformance[Title/Abstract]) OR non-performance[Title/Abstract])	2.541.174
#60	dental care[MeSH Terms]	31.151
#61	dental health services[MeSH Terms]	36.101
#62	dentistry[MeSH Terms]	379.747
#63	stomatognathic system[MeSH Terms]	386.977
#64	tooth[MeSH Terms]	82.840
#65	mandibular nerve[MeSH Terms]	3.709
#66	maxillary nerve[MeSH Terms]	784
#67	(((((dental care[MeSH Terms]) OR dental health services[MeSH Terms]) OR dentistry[MeSH Terms]) OR stomatognathic system[MeSH Terms]) OR	645.685

#97	<p>(((((anesthetics, local[MeSH Terms]) OR anesthesia, dental[MeSH Terms]) OR anesthesia, local[MeSH Terms]) OR nerve block[MeSH Terms])) OR ((((((((((((((((((((anesthesia, local[Title/Abstract]) OR anaesthesia, local[Title/Abstract]) OR local anesthesia[Title/Abstract]) OR local anaesthesia[Title/Abstract]) OR anesthesia, dental[Title/Abstract]) OR anaesthesia, dental[Title/Abstract]) OR dental anesthesia[Title/Abstract]) OR dental anaesthesia[Title/Abstract]) OR anesthesia, infiltration[Title/Abstract]) OR anaesthesia, infiltration[Title/Abstract]) OR infiltration anesthesia[Title/Abstract]) OR infiltration anaesthesia[Title/Abstract]) OR anesthesia, block[Title/Abstract]) OR anaesthesia, block[Title/Abstract]) OR block anesthesia[Title/Abstract]) OR block anaesthesia[Title/Abstract]) OR anesthetic, local[Title/Abstract]) OR anesthetics, local[Title/Abstract]) OR anaesthetic, local[Title/Abstract]) OR anaesthetics, local[Title/Abstract]) OR local anesthetic[Title/Abstract]) OR local anesthetics[Title/Abstract]) OR local anaesthetic[Title/Abstract]) OR local anaesthetics[Title/Abstract]) OR analgesia, local[Title/Abstract]) OR local analgesia[Title/Abstract]) OR numbness[Title/Abstract])) AND (((treatment failure[MeSH Terms])) OR ((((((((((((((((((((failure[Title/Abstract]) OR failures[Title/Abstract]) OR failed[Title/Abstract]) OR fail[Title/Abstract]) OR failing[Title/Abstract]) OR deficiency[Title/Abstract]) OR deficient[Title/Abstract]) OR insufficiency[Title/Abstract]) OR insufficient[Title/Abstract]) OR inefficiency[Title/Abstract]) OR inefficient[Title/Abstract]) OR incomplete[Title/Abstract]) OR loss[Title/Abstract]) OR deficit[Title/Abstract]) OR inadequacy[Title/Abstract]) OR inadequate[Title/Abstract]) OR ineffectiveness[Title/Abstract]) OR ineffective[Title/Abstract]) OR unsuccessful[Title/Abstract]) OR unsuccessfully[Title/Abstract]) OR nonperformance[Title/Abstract]) OR non-performance[Title/Abstract]))</p>	13.285
#98	<p>(((((anesthetics, local[MeSH Terms]) OR anesthesia, dental[MeSH Terms]) OR anesthesia, local[MeSH Terms]) OR nerve block[MeSH Terms])) OR ((((((((((((((((((((anesthesia, local[Title/Abstract]) OR anaesthesia, local[Title/Abstract]) OR local anesthesia[Title/Abstract]) OR local anaesthesia[Title/Abstract]) OR anesthesia, dental[Title/Abstract]) OR anaesthesia, dental[Title/Abstract]) OR dental anesthesia[Title/Abstract]) OR dental anaesthesia[Title/Abstract]) OR anesthesia, infiltration[Title/Abstract]) OR anaesthesia, infiltration[Title/Abstract]) OR infiltration anesthesia[Title/Abstract]) OR infiltration anaesthesia[Title/Abstract]) OR anesthesia, block[Title/Abstract]) OR anaesthesia, block[Title/Abstract]) OR block anesthesia[Title/Abstract]) OR block anaesthesia[Title/Abstract]) OR anesthetic, local[Title/Abstract]) OR anesthetics, local[Title/Abstract]) OR anaesthetic, local[Title/Abstract]) OR anaesthetics, local[Title/Abstract]) OR local anesthetic[Title/Abstract]) OR local anesthetics[Title/Abstract]) OR local anaesthetic[Title/Abstract]) OR local anaesthetics[Title/Abstract]) OR analgesia, local[Title/Abstract]) OR local analgesia[Title/Abstract]) OR numbness[Title/Abstract])) AND (((((((dental care[MeSH Terms]) OR dental health services[MeSH Terms]) OR dentistry[MeSH Terms]) OR stomatognathic system[MeSH Terms]) OR tooth[MeSH Terms]) OR mandibular nerve[MeSH Terms]) OR maxillary nerve[MeSH Terms])) OR ((((((((((((((((((((dental[Title/Abstract]) OR dentist[Title/Abstract]) OR dentistry[Title/Abstract]) OR pulp[Title/Abstract]) OR pulpal[Title/Abstract]) OR mandibular nerve[Title/Abstract]) OR mandibular nerves[Title/Abstract]) OR nerve, mandibular[Title/Abstract]) OR nerves, mandibular[Title/Abstract]) OR inferior alveolar nerve[Title/Abstract]) OR inferior alveolar nerves[Title/Abstract]) OR alveolar nerve, inferior[Title/Abstract]) OR alveolar nerves, inferior[Title/Abstract]) OR nerve, inferior alveolar[Title/Abstract]) OR nerves, inferior alveolar[Title/Abstract]) OR maxillary nerve[Title/Abstract]) OR maxillary nerves[Title/Abstract]) OR nerve, maxillary[Title/Abstract]) OR nerves, maxillary[Title/Abstract]) OR superior alveolar nerve[Title/Abstract]) OR superior alveolar nerves[Title/Abstract]) OR alveolar nerve, superior[Title/Abstract]) OR alveolar nerves, superior[Title/Abstract]) OR nerve, superior alveolar[Title/Abstract]) OR nerves, superior alveolar[Title/Abstract]) OR tooth[Title/Abstract]) OR teeth[Title/Abstract]))</p>	17.885
#99	<p>((treatment failure[MeSH Terms])) OR (((((((((((((((((((failure[Title/Abstract]) OR failures[Title/Abstract]) OR failed[Title/Abstract]) OR fail[Title/Abstract]) OR</p>	66.648

	inferior alveolar[Title/Abstract]) OR nerves, inferior alveolar[Title/Abstract]) OR maxillary nerve[Title/Abstract]) OR maxillary nerves[Title/Abstract]) OR nerve, maxillary[Title/Abstract]) OR nerves, maxillary[Title/Abstract]) OR superior alveolar nerve[Title/Abstract]) OR superior alveolar nerves[Title/Abstract]) OR alveolar nerve, superior[Title/Abstract]) OR alveolar nerves, superior[Title/Abstract]) OR nerve, superior alveolar[Title/Abstract]) OR nerves, superior alveolar[Title/Abstract]) OR tooth[Title/Abstract]) OR teeth[Title/Abstract]))	
#101	((((((((anesthetics, local[MeSH Terms]) OR anesthesia, dental[MeSH Terms]) OR anesthesia, local[MeSH Terms]) OR nerve block[MeSH Terms])) OR (((((((((((((((((((((((anesthesia, local[Title/Abstract]) OR anaesthesia, local[Title/Abstract]) OR local anesthesia[Title/Abstract]) OR local anaesthesia[Title/Abstract]) OR anesthesia, dental[Title/Abstract]) OR anaesthesia, dental[Title/Abstract]) OR dental anesthesia[Title/Abstract]) OR dental anaesthesia[Title/Abstract]) OR anesthesia, infiltration[Title/Abstract]) OR anaesthesia, infiltration[Title/Abstract]) OR infiltration anesthesia[Title/Abstract]) OR infiltration anaesthesia[Title/Abstract]) OR anesthesia, block[Title/Abstract]) OR anaesthesia, block[Title/Abstract]) OR block anesthesia[Title/Abstract]) OR block anaesthesia[Title/Abstract]) OR anesthetic, local[Title/Abstract]) OR anesthetics, local[Title/Abstract]) OR anaesthetic, local[Title/Abstract]) OR anaesthetics, local[Title/Abstract]) OR local anesthetic[Title/Abstract]) OR local anesthetics[Title/Abstract]) OR local anaesthetic[Title/Abstract]) OR local anaesthetics[Title/Abstract]) OR analgesia, local[Title/Abstract]) OR local analgesia[Title/Abstract]) OR numbness[Title/Abstract]))) AND (((treatment failure[MeSH Terms]) OR (((((((((((((((((((failure[Title/Abstract]) OR failures[Title/Abstract]) OR failed[Title/Abstract]) OR fail[Title/Abstract]) OR failing[Title/Abstract]) OR deficiency[Title/Abstract]) OR deficient[Title/Abstract]) OR insufficiency[Title/Abstract]) OR insufficient[Title/Abstract]) OR inefficiency[Title/Abstract]) OR inefficient[Title/Abstract]) OR incomplete[Title/Abstract]) OR loss[Title/Abstract]) OR deficit[Title/Abstract]) OR inadequacy[Title/Abstract]) OR inadequate[Title/Abstract]) OR ineffectiveness[Title/Abstract]) OR ineffective[Title/Abstract]) OR unsuccessful[Title/Abstract]) OR unsuccessfully[Title/Abstract]) OR nonperformance[Title/Abstract]) OR non-performance[Title/Abstract]))) AND (((((((dental care[MeSH Terms]) OR dental health services[MeSH Terms]) OR dentistry[MeSH Terms]) OR stomatognathic system[MeSH Terms]) OR tooth[MeSH Terms]) OR mandibular nerve[MeSH Terms]) OR maxillary nerve[MeSH Terms])) OR (((((((((((((((((((dental[Title/Abstract]) OR dentist[Title/Abstract]) OR dentistry[Title/Abstract]) OR pulp[Title/Abstract]) OR pulpal[Title/Abstract]) OR mandibular nerve[Title/Abstract]) OR mandibular nerves[Title/Abstract]) OR nerve, mandibular[Title/Abstract]) OR nerves, mandibular[Title/Abstract]) OR inferior alveolar nerve[Title/Abstract]) OR inferior alveolar nerves[Title/Abstract]) OR alveolar nerve, inferior[Title/Abstract]) OR alveolar nerves, inferior[Title/Abstract]) OR nerve, inferior alveolar[Title/Abstract]) OR nerves, inferior alveolar[Title/Abstract]) OR maxillary nerve[Title/Abstract]) OR maxillary nerves[Title/Abstract]) OR nerve, maxillary[Title/Abstract]) OR nerves, maxillary[Title/Abstract]) OR superior alveolar nerve[Title/Abstract]) OR superior alveolar nerves[Title/Abstract]) OR alveolar nerve, superior[Title/Abstract]) OR alveolar nerves, superior[Title/Abstract]) OR nerve, superior alveolar[Title/Abstract]) OR nerves, superior alveolar[Title/Abstract]) OR tooth[Title/Abstract]) OR teeth[Title/Abstract]))) Filters: English; German	1263
#102	((((((((anesthetics, local[MeSH Terms]) OR anesthesia, dental[MeSH Terms]) OR anesthesia, local[MeSH Terms]) OR nerve block[MeSH Terms])) OR (((((((((((((((((((((((anesthesia, local[Title/Abstract]) OR anaesthesia, local[Title/Abstract]) OR local anesthesia[Title/Abstract]) OR local anaesthesia[Title/Abstract]) OR anesthesia, dental[Title/Abstract]) OR anaesthesia, dental[Title/Abstract]) OR dental anesthesia[Title/Abstract]) OR dental anaesthesia[Title/Abstract]) OR anesthesia, infiltration[Title/Abstract]) OR anaesthesia, infiltration[Title/Abstract]) OR infiltration anesthesia[Title/Abstract]) OR infiltration anaesthesia[Title/Abstract]) OR anesthesia, block[Title/Abstract]) OR anaesthesia, block[Title/Abstract]) OR	1.026

block anesthesia[Title/Abstract]) OR block anaesthesia[Title/Abstract]) OR
 anesthetic, local[Title/Abstract]) OR anesthetics, local[Title/Abstract]) OR
 anaesthetic, local[Title/Abstract]) OR anaesthetics, local[Title/Abstract]) OR
 local anesthetic[Title/Abstract]) OR local anesthetics[Title/Abstract]) OR local
 anaesthetic[Title/Abstract]) OR local anaesthetics[Title/Abstract]) OR
 analgesia, local[Title/Abstract]) OR local analgesia[Title/Abstract]) OR
 numbness[Title/Abstract])) AND (((treatment failure[MeSH Terms])) OR
 (((((((((((((((((((failure[Title/Abstract]) OR failures[Title/Abstract]) OR
 failed[Title/Abstract]) OR fail[Title/Abstract]) OR failing[Title/Abstract]) OR
 deficiency[Title/Abstract]) OR deficient[Title/Abstract]) OR
 insufficiency[Title/Abstract]) OR insufficient[Title/Abstract]) OR
 inefficiency[Title/Abstract]) OR inefficient[Title/Abstract]) OR
 incomplete[Title/Abstract]) OR loss[Title/Abstract]) OR deficit[Title/Abstract])
 OR inadequacy[Title/Abstract]) OR inadequate[Title/Abstract]) OR
 ineffectiveness[Title/Abstract]) OR ineffective[Title/Abstract]) OR
 unsuccessful[Title/Abstract]) OR unsuccessfully[Title/Abstract]) OR
 nonperformance[Title/Abstract]) OR non-performance[Title/Abstract])) AND
 (((((((((dental care[MeSH Terms]) OR dental health services[MeSH Terms])
 OR dentistry[MeSH Terms]) OR stomatognathic system[MeSH Terms]) OR
 tooth[MeSH Terms]) OR mandibular nerve[MeSH Terms]) OR maxillary
 nerve[MeSH Terms])) OR (((((((((((((((((((dental[Title/Abstract]) OR
 dentist[Title/Abstract]) OR dentistry[Title/Abstract]) OR pulp[Title/Abstract]) OR
 pulpal[Title/Abstract]) OR mandibular nerve[Title/Abstract]) OR mandibular
 nerves[Title/Abstract]) OR nerve, mandibular[Title/Abstract]) OR nerves,
 mandibular[Title/Abstract]) OR inferior alveolar nerve[Title/Abstract]) OR
 inferior alveolar nerves[Title/Abstract]) OR alveolar nerve,
 inferior[Title/Abstract]) OR alveolar nerves, inferior[Title/Abstract]) OR nerve,
 inferior alveolar[Title/Abstract]) OR nerves, inferior alveolar[Title/Abstract]) OR
 maxillary nerve[Title/Abstract]) OR maxillary nerves[Title/Abstract]) OR nerve,
 maxillary[Title/Abstract]) OR nerves, maxillary[Title/Abstract]) OR superior
 alveolar nerve[Title/Abstract]) OR superior alveolar nerves[Title/Abstract]) OR
 alveolar nerve, superior[Title/Abstract]) OR alveolar nerves,
 superior[Title/Abstract]) OR nerve, superior alveolar[Title/Abstract]) OR nerves,
 superior alveolar[Title/Abstract]) OR tooth[Title/Abstract]) OR
 teeth[Title/Abstract])) Filters: Humans; English; German

8.4 Deskriptive Analyse der eingeschlossenen Studien

EJ	Journal	Ziel	Material/Methoden	Statistische Analyse	Resultate	Diskussion	Schlussfolgerung
Ashkenazi, M. et al.: "Mandibular block success rate in relation to needle insertion and position: a self-report survey"							
2014	European Archives of Paediatric Dentistry	Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Erfolgsrate eines IANB und der Länge der Nadelinsertion, dem Ort der Mukosapenetration und dem Ort der Depotplatzierung am Ramus mandibulae	Umfrage auf Basis von persönlichen Berichten: Befragung von 101 Zahnärzten anhand eines strukturierten anonymen Fragebogens; Demographische Angaben: Alter, Geschlecht, Jahr der Graduation, Art und Jahr der Spezialisierung, Alter der Patientenpopulation (Kinder vs. Erwachsene) Markierung auf Fotografien: - Länge der Nadelinsertion an 1:1Darstellungen einer kurzen oder langen Kanüle - Ort der Mukosapenetration an intraoralem Foto, eingeteilt in 7 Bezirke - Ort Depotplatzierung am UK-Ramus an Foto der Mandibel mit retuschiertem Foramen mandibuale, eingeteilt in 16 Bezirke Angabe durchschnittliche Wartezeit vor Behandlungsbeginn; Einschätzung Prozentsatz derjenigen Patienten, bei denen eine Karpule LA ausreichend ist zum Erreichen einer vollständigen Anästhesie → Jeweils Unterscheidung zwischen Kindern (K) und Erwachsenen (E)	Univariate χ^2 -Test Analyse zur Signifikanzherhebung der Unterschiede von Anteilen (Ort, Geschlecht); T-Test für kontinuierliche Variablen; Pearson Korrelation für Zusammenhang zwischen Nadel-länge bei Kindern und Erwachsenen beim gleichen Behandler	29,7% der Zahnärzte nur (K)-Behandlung, 19,8% nur (E), 50,5% beides; bei 57,8% (E) bzw. 79% (K) der ZÄ in mindestens 90% der Fälle eine Karpule LA ausreichend für erfolgreiche Anästhesie; keine Korrelation zwischen Ort der Mukosapenetration und Anästhesieerfolg, bei Kindern weiter anterior inferiore Penetration; keine Korrelation zwischen Erfolg und Depotplatzierung am Ramus bei (E), bei (K) etwa 25% weiter anteriore Platzierung; statistisch signifikant niedrigere Erfolgsraten bei anteriorer Platzierung ($p=0,006$) und 3,94-fach höheres Risiko für Nachinjektion; bei (E) keine Korrelation zwischen Insertionstiefe und Erfolg; bei (K) positive Korrelation Länge Kanüle und Erfolg ($p=0,001$); keine Korrelation bei (E) zwischen Wartezeit nach der Injektion und Erfolgsrate; bei Kindern Tendenz positive Korrelation Länge und Erfolg ($P=0,042$; $\chi^2=6,335$)	- Erfolgsraten übereinstimmend mit anderen Studien - höhere Erfolgsraten bei den Kindern vermutlich wegen niedrigerer Dichte des Knochens und niedrigerer Position des Foramens; - bei Erwachsenen generell größere Variabilität wegen unterschiedlicher Ausprägung von Muskel- und Fettmasse -> schwierigere Depotplatzierung - niedrige Standardabweichung der Kanülenlänge bei Erwachsenen -> schwierigere Korrelation - ähnliche Orte des Depotplatzierung -> schwierige Korrelation - Wartezeit > 5 Minuten führt nicht zu höherem Erfolg bei Kindern - persönliche Einschätzung der Zahnärzte limitierend für die Aussagekraft der Studie	Anhand dieser Studie keine Korrelationen der untersuchten Parameter zu Erfolgsraten des IANB aufgedeckt bei (E); bei (K) positive Korrelation kurze Länge der Kanüleninsertion und Depotplatzierung innerhalb der mittleren anterioren Bezirke mit Anästhesieversagen
Droll, B. et al.: "Anesthetic efficacy of the inferior alveolar nerve block in red-haired women"							
2012	Journal of Endodontics	Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Mutationen des Melanocortin-1-Rezeptors (MC1R) hinsichtlich eines "Red-Hair-Colour" Allels (RHC) bzw. phänotypisch roten Haaren und	Prospektive randomisierte Studie an 124 weiblichen Probanden: 62 Rothaarige (R) und 62 Dunkelhaarige (D), die IANB erhalten (zufällige Zuordnung der Test-Seite (rechts/links)); Testzähne: 7er,6er,5er,4er,2er,1er; kontralaterale Kontrolle: 3er; vor Injektion: Ausfüllen des „Corah Dental Anxiety Scale" Fragebogens zur Beurteilung des Angstlevels; Referenzmessung der Test- und Kontrollzähne mittels elektronischem Pulpatester; während Injektion: Beurteilung des Schmerzes zu drei Zeitpunkten:	Gruppenvergleich bzgl. Alter und Testseite zwischen (R) und (D) sowie zwischen hetero- und homozygoten MC1R-Allel-Mutationen: Randomisations- und χ^2 -Test; Gruppenvergleich bzgl. Angstlevel:	Gruppierung nach Phänotyp ((R) oder (D)) und Genotyp (2 RHC-Allele -> 45 Probanden oder 0 RHC-Allele -> 52 Probanden); keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Anästhesierate oder der Anästhesiedauer der verschiedenen Testzähne zwischen den verschiedenen Phäno-/ Genotypen; sowohl phänotypisch als auch genotypisch (2 RHC-Allele) Rothaarige mit signifikant höheren Angstleveln und	- nur Frauen eingeschlossen, da unter Umständen geschlechtsspezifische Unterschiede bzgl. Schmerzwahrnehmung und Anästhesie bei Rothaarigen / Varianten Allelen des MC1R-Gens - spezifische Betrachtung von genotypisch 2 RHC-Allelen zur Betrachtung des vollständigen Funktionsverlustes vs. 0 RHC-Allele -> bei 2 RHC-Allele i.d.R. stärkere phänotypische Expression	Kein Zusammenhang zwischen Erfolgsrate IANB und roten Haaren bei gesunder Pulpa; Zusammenhang zwischen Angstlevel und roten Haaren bzw. MC1R-Gen Mutation

EJ	Journal	Ziel	Material/Methoden	Statistische Analyse	Resultate	Diskussion	Schlussfolgerung
		der Rate an Anästhesieversagern beim IANB	1) Kanüleninsertion 2) Kanülenplatzierung 3) Platzierung des Lokalanästhetikums anhand der Heft Parker visuellen Analogskala (VAS) mit Unterscheidung keiner/milder/moderater/starker Schmerz Injektion: 2 Karpulen 2% Lidocain, Adrenalin 1:100.000; danach regelmäßige Pulpatestungen (alle 4min): Erreichen des Maximums von 80 zweimal hintereinander und bis 60min nach Injektion als Kriterium für erfolgreiche Anästhesie; Genotypisierung der MC1R-Allele anhand eines Wangenausstrichs	Randomisations-test; Gruppenvergleich bzgl. Schmerz: Varianzanalyse und Tukey-Kramer Post-Test; Gruppenvergleich bzgl. Anästhesieerfolg: Multiple χ^2 -Tests oder exakter Fisher-Test mit adjustierten P-Werten nach der Bonferroni - Methode; Signifikanzniveau von $P < 0,05$	größer eingeschätztem Schmerz bei der Nadelinsertion; keine signifikanten Unterschiede bzgl. des Schmerzes bei Nadel- oder Depotplatzierung	- Widerspruch zu anderen Studien bzgl. Zusammenhang zwischen Anästhesieversagen und roten Haaren könnten mit Unterschieden des Probandenkollektivs zusammenhängen oder mit Art und Ort der Injektion (hier IANB) - keine Übertragbarkeit auf Männer/Kinder/Ältere, da nur junge Frauen untersucht - Alter oder Seite der Applikation als Störfaktor auszuschließen, da in den verschiedenen Gruppen homogen - höhere Angstlevel bei Rothaarigen ggf. Grund für Annahme, dass mehr Anästhesieversager, da öfter Schmerzbeschwerden bei nicht schmerzhaften Reizen	
Fiset, L. et al.: "Pain control in recovering alcoholics: effects of local anesthesia"							
1997	Journal of Studies on Alcohol	Untersuchung, ob Alkoholismus für Schwierigkeiten in der Schmerzausschaltung sorgt bzgl. 1) Detektions- und Schmerzgrenze bei elektrischer Pulpatestung 2) Tiefe und Dauer der Pulpanästhesie 3) Zusammenhang zwischen Antwort auf Pulpenstimulation und Schwere des Alkoholismus/ anderen psychologischen Faktoren	Studie an 22 männlichen Alkoholikern im Entzug (Definition nach DSM-III-R-Kriterien) und 22 altersentsprechenden Nicht-Alkoholikern mit gesunden OK-Zähnen; Ausfüllen von diversen Fragebögen bzgl. medizinischer, psychischer und zahnmedizinischer Gesundheit, Alkohol- und Drogenkonsum sowie Einstellung zum Zahnarztbesuch (AUDIT, DAST, STAI, APQ, SDS, CONTROL, Dental Fear Survey, Frage „Fühlen Sie sich oft unglücklich oder deprimiert“, eigene Angaben zu Alkoholismus-Anamnese); doppelblindes Cross-Over Design an 2ern; vor Injektion Referenzmessungen mit elektrischem Pulpatester; randomisierte Infiltration mit 1ml 3% Mepivacain ipsilateral, kontralateraler 2er Kochsalzlösung; regelmäßige Elektronische Pulpamessungen	Psychologische Messungen und Alkoholismusanamnese: Deskriptive Statistik; Vergleich Alkoholiker vs. Nicht-Alkoholiker bzgl. psychologischer Variablen: Doppelter T-Test; Detektions- und Schmerzgrenze: multivariate Varianzanalyse mit wiederholten Messungen	Selbsteinschätzung der Probanden: moderate physiologische Reaktion auf Stress, niedrige Angst vor Zahnärzten, milde Neigung sozial erwünschte Antworten zu bieten; höhere Werte der Alkoholiker bei den psychologischen Tests (STAI, AUDIT, DAST), Alkoholiker geben seltener gute dentale Gesundheit an, rauchen öfter und berichten häufiger von Unzufriedenheit/ Depressionen; keine Gruppenunterschiede bzgl. Detektions-/Schmerzgrenzen; nach Mepivacain signifikante Steigerung Detektions-/Schmerzgrenze gegenüber Kontrolle aber keine Gruppenunterschiede bzgl. Tiefe und Dauer der Anästhesie; innerhalb Alkoholiker-Gruppe: Unzufriedenheit/ Depression in Anamnese -> niedrigerer anästhetischer Effekt; hohes Kontrollbedürfnis oder Frequenz der Alkoholismus-therapie -> größerer anästhetischer Effekt	- Hypothesen zu Gruppenunterschieden zwischen Alkoholikern und Nicht-Alkoholikern bzgl. Detektions-/Schmerzgrenze und Dauer/Tiefe der Anästhesie nicht bestätigt; kleine Unterschiede könnten existieren, die durch Power der Studie nicht erfasst - keine Generalisierung für aktive Alkoholiker/kurz trockene Alkoholiker nicht möglich, da hier Alkoholiker in verschiedenen Phasen des Entzugs -> Normalisierung eventuell bereits möglich, nur 3 Alkoholiker mit psychologischer Komorbidität -> Unterrepräsentation dieser Subgruppe - Hypothese bzgl. schwerem Alkoholismus/psychologischer Komorbidität und Anästhesieantwort teilweise bestätigt -> psychologische Faktoren als mögliche Vorhersage der Zahnsensibilität? - nicht Alkohol an sich, sondern gegebenenfalls psychische Komorbidität eigentlicher Grund für klinische Schwierigkeiten bei Schmerzausschaltung - weitere Studien zu Cross-Toleranz zwischen Ethanol und Analgetika	Zwar klinische Hinweise, dass Alkoholismus als Risikofaktor für inadäquate Schmerzkontrolle, aber keine Bestätigung in dieser Studie; bei abstinenten Alkoholikern eventuell keine physiologischen Änderungen mehr, die Wirkung der Analgetika reduzieren; Erklärung vermutlich auf Grund psychologischer Begleitumstände

EJ	Journal	Ziel	Material/Methoden	Statistische Analyse	Resultate	Diskussion	Schlussfolgerung
		1)-3): Alkoholiker vs. Nicht-Alkoholiker				vorgeschlagen, nicht nur Alkoholiker sondern Vergleich Probanden große vs. niedrige Alkoholtoleranz - Mepivacain und elektrische Pulpenstimulation als für weitere Studien geeignet bewertet	
Hannan, L. et al.: "The use of ultrasound for guiding needle placement for inferior alveolar nerve blocks"							
1999	Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology	Vergleich des Anästhesieerfolgs zwischen herkömmlichem IANB (intraorale Orientierungen) und Kanülenplatzierung mittels Ultraschall (vorhersagbarere Depotplatzierung in Nervnähe) -> inadäquate Depotplatzierung beim konventionellen IANB als Grund für Anästhesieversagen?	Prospektive randomisierte Studie an 30 Männern und 10 Frauen, 19 bis 44 Jahre, gesund und keine Medikamenteneinnahme, die IANB erhalten (20 rechts, 20 links); Testzähne: 7er, 6er, 5er, 4er, 2er, 1er; kontralaterale Kontrolle: 3er; vor Injektion: Referenzmessung mittels elektronischer Pulpatestung; Cross-Over Design: 2 Termine je Proband mit mind. 1 Woche Abstand, je einmal Ultraschallgeführter IANB und einmal konventioneller IANB mit 1,8ml 2% Lidocain, 1:100.000 Adrenalin; bei ultraschallgeführtem IANB: Nadelplatzierung 1mm neben inferiorem alveolaren neurovaskulären Bündel (Aufsuchen der A. alveolaris inferior mittels Doppler-Sonografie); danach regelmäßige Pulpatestungen (alle 4 Minuten): Erreichen des Maximums von 80 zweimal hintereinander als Kriterium für erfolgreiche Anästhesie; jeweils Messung der Penetrationstiefe der Kanüle	Nicht-parametrische Analyse mittels Bonferroni-adjustiertem McNemar-Test; Signifikanzniveau: P < 0,05	Konventioneller Block: 100% subjektive Lippen- und Zungentaubheit; bei Ultraschall-geführtem IANB: 100% subjektive Lippentaubheit 95% Zungentaubheit; keine signifikanten Unterschiede bzgl. Anästhesieerfolg (konventioneller IANB: 38-92%, Ultraschallgeführter IANB: 38-92%); mittlere Penetrationstiefe: konventioneller IANB 19mm, ultraschallgeführter IANB 17mm	- Erreichen des Maximums von 80 bei elektrischer Pulpatestung gutes Kriterium für pulpale Anästhesie; Werte darunter resultieren in Behandlungsschmerz - Versagensrate von 8 bis 62% übereinstimmend mit anderen Studien - „klinisch erfolgreicher“ IANB anhand von Lippentaubheit kein Garant für pulpale Anästhesie - Penetrationstiefe übereinstimmend mit Literatur, bei ultraschallgeführtem IANB weniger Tiefe, da Ansatz von weiter posterior - keine statistischen Unterschiede bzgl. Anästhesieerfolg -> Depotplatzierung nicht als vorherrschender Grund für Versagen - fehlende Erfahrung -> falsche Platzierung -> auch keine Lippentaubheit; hier: Versagen trotz tauber Lippe - umso näher Depot am N. alv. inf, umso höher Erfolgsrate; aber trotz optimaler Platzierung auch Versagen -> Verteilung der LA nicht vorhersehbar, folgt Weg des kleinsten Widerstands (abhängig von Inhalt des Spatium pterygomandibulare)	Durch optimale Kanülenplatzierung keine höheren Erfolgsraten des IANB -> Platzierung der Kanüle ist nicht primärer Grund für Versagen
Keetley, A. et Moles, D.R.: "A clinical audit into the success rate of inferior alveolar nerve block analgesia in general dental practice"							
2001	Primary Dental Care	Sammeln von beobachteten Erfolgsraten des IANB, Auffinden von Faktoren, die ein Scheitern der Anästhesie Vorhersagen könnten	Beobachtungsstudie von 5 Zahnärzten, die IANB verabreichen: 4 Zahnärzte erfassen etwa 100 aufeinanderfolgende IANB nach festgelegten Kriterien, der fünfte (mit der meisten Erfahrung) erfasst etwa 200 IANB mit den gleichen Kriterien und notiert zusätzlich vor der Injektion, ob er mit einem Versagen rechnet; erfasste Kriterien: behandelnder Zahnarzt, Geschlecht und Alter des Patienten, anästhesierter Quadrant, zahnärztliche Behandlung, Erfolg/ Versagen;	Aufdecken, ob einer der Faktoren das Auftreten von Versagen begünstigt: χ^2 -Test und Poisson-Regressions-Analyse	Insgesamt 580 IANBs, Patienten: 6-93 Jahre alt, geringfügig mehr Frauen; etwa die Hälfte der IANB für konservative Behandlung, am zweithäufigsten mit 24%: Extraktion; Erfolgsrate insgesamt 91,9%; einziger knapp signifikanter Einflussfaktor: Behandler; kein signifikanter Zusammenhang zwischen Erfolg und anderen Faktoren;	- Erfolg des IANB ist technikabhängig -> Training und Selbstkontrolle der Erfolgsrate ist wichtig - nur kleine Studie mit geringer Probandenzahl - größerer Erfolg der erfahrenen Zahnärzte könnte auch andere Gründe: „kennen ihre Patienten“, größeres Vertrauen der Patienten in Zahnarzt -> Placebo-Effekt	einziger aufgedeckter Faktor, der Versagen beeinflusst: Zahnarzt

EJ	Journal	Ziel	Material/Methoden	Statistische Analyse	Resultate	Diskussion	Schlussfolgerung
			Erfolg = keine Spitzwahrnehmung an der befestigten labialen Gingiva zwischen 2er und 3er; keine Anzeichen von Unbehagen während der Behandlung; alle IANB nur eine Karpule 2% Lidocain, Adrenalin 1:80.000, selbstaspirierende Spritzen, konventionelle Technik, entweder direkter oder indirekter Ansatz		Zahnarzt 5 in 8 von 10 Versagensfällen richtig vorhergesagt	<ul style="list-style-type: none"> - bei Fällen des Versagens in dieser Studie: höhere Depot-Platzierung im zweiten Versuch, der dann immer erfolgreich - Faktoren, anhand derer Zahnarzt 5 Versagen vorhergesagt: <ul style="list-style-type: none"> • keine anatomischen Bezugspunkte gefunden • kein Knochenkontakt mit der Kanüle • zu fester Gewebewiderstand • störende Zunge • schwierige Orientierung bei Verlust posteriore Zähne und exzessive Resorption • verbogene Kanüle nach IANB 	
Keros, J. et al.: "Foramen mandibulae as an indicator of successful conduction anesthesia"							
2001	Collegium Antropologicum	Vergleich der Relation zwischen anatomischen Strukturen an der Innenseite des Ramus mandibulae und dem Foramen mandibulae bei Patienten mit erfolgreichen und missglückten IANB -> Variationen der Lage des Foramen mandibulae als Ursache für Anästhesiever-sagen?	Vergleich 50 Probanden mit gescheitertem IANB (1) und 94 altersentsprechende Probanden mit erfolgreichem IANB (2), etwa gleich viele Männer und Frauen; direkter IANB durch den selben Zahnarzt mit 2% Xylocain, Adrenalin 1:200.000; Anästhesieerfolg anhand angepasstem McGill Melzack-Schmerzfragebogen (MPQ) bewertet; Anfertigung PSA von allen Probanden und Vermessung folgende Distanzen: a) tiefster Punkt Incisura mandibulae – Foramen mandibulae (MN-MF) b) anteriore Kante des Ramus mandibulae – Foramen mandibulae (ARR-MF) c) posteriore Kante des Ramus mandibulae – Foramen mandibulae (PRR-MF) d) Angulus mandibulae – Foramen mandibulae (MA-MF) Evaluierung der Daten an PSA und Unterkieferknochen	Deskriptive Statistik mittels covarianter, multivariater und diskriminativer Analyse: Kolmogorov-Smirnov-Test; univariater nicht-parametrischer Mann-Whitney-Test	56% aus Gruppe (1) mit prominenter Lingula, nur 13,8% bei Gruppe (2) -> Zusammenhang Anästhesiever-sagen und prominente Lingula; bei Gruppe (1): alle Distanzen mit statistisch signifikanten Unterschieden zur Kontrollgruppe, für alle Variablen hoch signifikant; MN-MF & ARF-MF: (2)>(1) PRR-MF & MA-MF: (1)>(2)	<ul style="list-style-type: none"> - numerische Daten zur Lage des Foramen mandibulae wichtig -> nicht-invasiv nur radiologisch zu beschaffen - in dieser Studie signifikante Unterschiede der Lage des Foramens und der anatomischen Nachbarschaft bei Probanden mit Anästhesiever-sagen bezüglich aller untersuchten Variablen aufgedeckt 	Größere Distanz PRR-MF und MA-MF, MA-MF > MN-MF bei deutlich prominenter Lingula: Anästhesie ist beobachtungsgemäß ineffektiv
Meyer, T.N. et al.: "Effectiveness of nasopalatine nerve block for anesthesia of maxillary central incisors after failure of the anterior superior alveolar nerve block technique"							
2007	Brazilian Dental Journal	Untersuchung Effektivität Leitungsanästhesie N.nasopalatinus (NPN) nach gescheiterter Leitungsanästhesie Nn. alveolares	27 junge Zahnmedizinstudenten als Probanden ohne ernsthafte Krankheiten/ Analgetika-Einnahme, keine großen Füllungen/ Wurzelkanalbehandlungen an 1ern; vor Anästhesie: Kältetest (4°C kaltes Eis in Spritzen maximal 20sec an die Bukkalflächen der 1er exponiert, Entfernung bei schmerzhafter Antwort);	keine Erläuterung der durchgeführten Statistik	Demografie: 17-26 Jahre alt, 9 männliche, 18 weibliche Probanden; bei 3 von 27 Probanden erhaltene Kältesensibilität nach ASAN + NPN -> aus Statistik ausgeschlossen; bei 66,7% (16 Probanden) beide 1er durch ASAN anästhesiert, bei 33,3% (8 Probanden) nicht (hierbei bei 5 rechten Seiten effektiv, bei 1 linken Seite	<ul style="list-style-type: none"> - bislang Fehlen von Studien bzgl. alternativen Innervationsmustern der OK 1er, obwohl Erwähnung dieses Sachverhalts in Anatomiebüchern - Versagen von ASAN am/ im Foramen infraorbitale eventuell durch Ursprung der dentalen Nervenfasern für die OK 1er vom N. nasopalatinus; 	NPN erfolgreich bei Versagen ASAN; bei 33,3% der Probanden einer oder gar beide OK 1er durch N. nasopalatinus innerviert, bei 66,7% der Probanden Innervation

EJ	Journal	Ziel	Material/Methoden	Statistische Analyse	Resultate	Diskussion	Schlussfolgerung
		superiores anteriores, (ASAN) Untersuchung der möglichen Innervation der Oberkiefer 1er durch den N.nasopalatinus	Leitungsanästhesie-Techniken nach Bennet durch gleichen Zahnarzt mit 3% Prilocain mit Felipressin; ASAN: 1,8 ml; Kältetest nach 10min; bei Kältesensibilität: NPN mit 0,6ml, erneuter Kältetest nach 10min		effektiv und bei 2 Probanden beidseitiges Versagen); durch NPN bei allen 8 Probanden 1er erfolgreich anästhesiert	<ul style="list-style-type: none"> - bei Versagen ASAN NPN als brauchbare Alternative -> klinische Bestätigung der alternativen Innervation der OK 1er - 2:1 Verhältnis zwischen Innervation durch ASAN:NPN - rechter 1er bevorzugt durch ASAN innerviert, linker durch NPN - komplettes Versagen Anästhesie in 3 Fällen: kein anatomischer sondern technischer Grund oder defektes Lokalanästhetikum - 0,6ml NPN eher keine Diffusion durch harten Gaumen zu Apex - hier keine Betrachtung Cross-Innervation durch Mittellinienüberschreitung der Nerven -> andere Studie vorgeschlagen mit beidseitigem ASAN nacheinander - größere Probandenzahl gefordert 	durch Nn. alveolares superiores anteriores
Moradi Askari, E. et al.: "The Effect of Maxillary First Molar Root Length on the Success Rate of Buccal Infiltration Anesthesia"							
2016	Journal of Endodontics	Evaluierung Effekt der Wurzellänge von OK 6ern auf Erfolgsrate einer bukkalen Infiltrationsanästhesie (2% Lidocain, Adrenalin 1:80.000) an Zähnen mit irreversibler Pulpitis	Prospektive Studie an 100 gesunden Erwachsenen (statistische Fallzahlplanung) mit OK 6er mit irreversibler Pulpitis (keine periapikale Transluzenz, positive Reaktion elektrische Pulpenstimulation, verlängerte Antwort auf Kälte, negative Perkussion, kein spontaner Schmerz), die Wurzelkanalbehandlung erhalten; vor Behandlung: Selbsteinschätzung Schmerz auf Heft-Parker-Visuelle-Analogskala (4 Stufen: kein/milder/ moderater/starker Schmerz); Anästhesie mittels bukkaler Infiltration (1,8ml 2 % Lidocain, Adrenalin 1:80.000) nach Begutachtung Lage der Apices in Röntgenbild; Behandlung nach 5min Wartezeit; erneute Schmerzeinschätzung bei jedem Schritt der Behandlung: 1) Präparation im Dentin 2) Eintritt in Pulpenkammer 3) Instrumentation Wurzelkanal; Erfolg: kein oder nur milder Schmerz; Messung Wurzellänge: Apex Locator mit jeweiliger Höckerspitze als Referenz; röntgenologische Verifizierung	Punkt-biserialer Korrelationstest zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen Wurzellänge und Anästhesieerfolg; Grenzwertoptimierungskurve ob genaue Diskrimination Anästhesieerfolg anhand Wurzellänge möglich	Teilnahme 72 Frauen, 28 Männer; Gesamt-Anästhesieerfolg: 61%, kein statistischer Geschlechtsunterschied; palatinale Wurzel signifikant länger als mesio- und distobukale Wurzel; anhand Korrelationstest: bei längerer palatinaler und distobukkaler Wurzel signifikant höhere Versagensrate; kein Zusammenhang zwischen Erfolgsrate und Länge mesio-bukkale Wurzel; anhand Grenzwertoptimierungskurve kein Grenzwert zu bezeichnen, ab welcher Wurzellänge Anästhesiever-sagen; Grenzwert, der am ehesten Vorher-sagewert: distobukkale Wurzel 22,75mm; 14 Patienten: Schmerz bei Dentin-Präparation -> palatinale Infiltration erfolgreich 20 Patienten -> Schmerz bei geöffneter Pulpenkammer -> palatinale Infiltration oder intrapulpaire Anästhesie 5 Patienten: Schmerz Instrumentierung -> intrapulpaire Anästhesie erfolgreich	<ul style="list-style-type: none"> - Grenzwert, der am ehesten Vorher-sagewert: distobukkale Wurzel 22,75mm - wenige Studien, die Anästhesieerfolg bei OK-Molaren mit irreversibler Pulpitis bewerten (54-80%, übereinstimmend mit 61% in dieser Studie, Unterschiede durch Zusammensetzung Patientenkollektiv erklärbar) - in anderer Studie mit Articain: palatinale Wurzel mit höheren Versagensraten als andere Wurzeln - keine Auswirkung der Länge der mesio-bukkaler Wurzel; evtl. durch kleinere Distanz zwischen Apex und Depot als bei anderen Wurzeln, dünnere kortikale Knochenbedeckung als distal, Depot distal von dieser Wurzel -> auch Innervation von distal (bei distobukkaler Wurzel: Depot mesial davon) - Wurzellängenunterschiede bei verschiedenen Ethnien - Bukkale Infiltration normal gleichwertig zu palatinaler Infiltration und weniger schmerzhaft 	Nachgewiesener Zusammenhang zwischen längeren Wurzeln und größeren Versagensraten der Infiltrationsanästhesie; klinische Empfehlungen zur Erfolgssteigerung: 1) Tiefe der Kanülen-penetration entsprechend Wurzellänge (anhand Röntgenbild in paralleler Technik oder bestenfalls CT) 2) bei OK 6er mit längeren Wurzelkanälen: zusätzliche Anästhesietechnik (z.B. palatinale Infiltration)

EJ	Journal	Ziel	Material/Methoden	Statistische Analyse	Resultate	Diskussion	Schlussfolgerung
						<ul style="list-style-type: none"> - Variation Distanz zwischen Arcus zygomaticus und Alveolarprozess kann auch Versagensgrund, da limitierte Kanülenpenetration und eingeschränkte Diffusion - Menge LA und Wartezeit nach Injektion auch mögliche Auswirkung auf Erfolgsrate - Divergenz der Wurzeln mit möglicher Auswirkung? 	
Reinhart, E. et al.: "Verschiedene Einflußgrößen auf die Lokalanästhesiewirkung von Articain"							
1991	Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift	Untersuchung der Verringerung der lokalanästhetischen Wirkung von Articain in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren	Applikation 4% Articain mit Adrenalin (1:100.000 oder 1:200.000) für zahnärztliche Eingriffe an über 2000 Patienten der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Würzburg und mehreren freien Praxen; Fragebogen für Patienten zur Datenaufzeichnung; Testkriterien Anästhesieversager: (B): Berührungsempfindlichkeit (S) Schmerzhaftigkeit trotz positiver Wirkungsbestätigung LA mit zahnärztlicher Sonde (R): Restempfindlichkeit = (B) und/oder (S)	Keine Erläuterung der statistischen Auswertung	87,9 % direkt erfolgreich, bei 12,1 % Nachinjektion erforderlich; keine Korrelation zwischen Alkoholkonsum und Versagen; starke Raucher (> 15 Zigaretten/Tage) signifikant höhere Versagensquote als Nichtraucher/Raucher < 15 Zigaretten/Tag; Patienten mit Kontakt zu Inhalationsgiften (z.B. Lacke, Farben, ...) mit höherer Versagensrate; positive Korrelation zwischen Anästhesieversagen und Einnahme bestimmter Medikamente (Analgetika, Antirheumatika, Antibiotika, Antihypertensiva); Therapiemaßnahmen entzündlicher Prozesse (Inzisionen, endodontische Behandlungen) höheres Versagen; terminale Injektion signifikant erfolgreicher als Leitungsanästhesie/ Kombination aus beidem; bei kombinierter Injektion hohe Versagensquote bei Inzisivi OK/UK	<ul style="list-style-type: none"> - hier kein Nachweis Korrelation Versagen – Alkohol ; in anderen Studien Hypothese: Toleranzmechanismus durch membranstabilisierenden Effekt Ethanol - erhöhtes Versagen durch Rauchen/ Inhalationsgifte/ Medikamente ggf. auch durch Veränderungen Membranfluidität - verminderte Erfolgsquote bei entzündlichen Prozessen: lokale Durchblutung erhöht -> raschere Resorption; Einfluss pH-Wert kontrovers diskutiert - höheres Versagen Leitungsanästhesie spricht für inadäquate Injektion - höhere Versagensquote Inzisivi: durch Cross-Innervation/ stärkere anatomische Variation 	Statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Anästhesieversagen und den Faktoren Tabak, Inhalationsgifte, Medikamente, Behandlungsart, Injektionsart und Lokalisation, genaue Wirkmechanismen bislang unklar
Weinstein, P. et al.: "Patient perceptions of failure to achieve optimal local anesthesia"							
1985	General Dentistry	Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen einem Versagen der Lokalanästhesie bei der Füllungs-therapie und vorherigen negativen Erfahrungen mit	Befragung von Patienten anhand von Fragebögen: randomisierte Versendung der Fragebögen an 5% (414) der Angestellten der University of Washington, von denen 80,9% (335) ausgefüllt zurück geschickt wurden; Fragen zu Zahnarztbesuchen im vergangenen Jahr; spezielle Befragung zu den Behandlungsmaßnahmen beim letzten Besuch:	Keine Erläuterung der statistischen Auswertung	Demografische Ergebnisse der zurücksendenden Probanden: 54% weiblich, 64% Mitarbeiter, 32% Lehrkörper, 14% < 30 Jahre alt, 60% 31-50 Jahre alt, 26% > 50 Jahre alt; 52,5% gaben Injektion + Füllung an, 38% Füllung ohne Betäubung, 8,5% ohne Erinnerung an Maßnahmen; Bzgl. vorheriger Injektionen: 51,5% der Patienten, die sich an letzte Behandlung erinnern, ohne	<ul style="list-style-type: none"> - Postulation: Angst als Haupterklärung für hohe durchschnittliche Versagensraten und die großen Variationen; - einer von 7 Patienten erlebt Schmerz während der Behandlung - starker Zusammenhang zwischen Versagen in der Vergangenheit und aktuellem Versagen -> frühe Identifizierung dieser Patienten nötig für Maßnahmen (höhere Dosis, 	zusätzlicher Beweis, dass Versagen der Lokalanästhesie in der zahnärztlichen Routine auftreten und psychologische Faktoren dazu beitragen können

EJ	Journal	Ziel	Material/Methoden	Statistische Analyse	Resultate	Diskussion	Schlussfolgerung
		der Betäubung sowie Zahnarztangst	<p>Wurde eine Injektion oder Füllung durchgeführt? Wie viele Injektionen wurden durchgeführt? War der jeweilige Zahn betäubt beim Bohren?; Fragen zu vorherigen Schwierigkeiten, eine Betäubung zu erzielen;</p> <p>Fragen zu Zahngesundheit und Angstlevel: Anzahl der Zahnarztbesuche im letzten Jahr; Bewertung der Zahngesundheit (1=hoch, 4= niedrig);</p> <p>Vorhandensein von Zahnschmerzen im letzten Jahr (ja/nein);</p> <p>Vorhandensein von gelegentlichem Zahnfleischbluten (ja/nein);</p> <p>Einschätzung der Angst vor dem Zahnarzt (1= gar keine Angst, 5= sehr viel Angst)</p>		<p>Anästhesieversager in Vergangenheit, bei 26,4% gelegentlich erneute Injektion nötig, bei 22,4% hin und wieder oder öfter keine Taubheit trotz mehrmaliger Injektion erzielt; innerhalb der Patienten, bei denen gebohrt wurde: 13,7% währenddessen nicht taub, 14,3% hielten Schmerzen aus, 2,2% mussten die Behandlung abbrechen, 69,7% komplett betäubt; statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - umso mehr zusätzliche Injektionen benötigt, umso größer Risiko für Versagen ($\chi^2= 24,8$; $P<0,001$; $C= 0,51$) - Anästhesieversager in Vergangenheit korreliert mit größerem Risiko erneutes Versagen ($\chi^2= 21,4$; $P< 0,001$; $C= 0,21$) - umso größer die Zahnarztangst, umso höher ist das Risiko für Anästhesieversagen ($\chi^2= 3,9$; $P<0,05$; $C= 0,21$) <p>kein statistischer Zusammenhang zwischen Zahnschmerzen, blutendem Zahnfleisch, Anzahl Zahnarztbesuche im letzten Jahr und Zahngesundheit auf die Erfolgsrate der Anästhesie; keine Unterschiede je nach Alter, Geschlecht und Anstellung</p>	<p>Anästhesie größerer Gebiete, sorgsame Technik) -> Patienten mit Versagenserwartung!</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zusammenhang zwischen Anzahl Injektionen und Versagensrate ggf. auch durch Erwartungshaltung des Patienten erklärbar: Nachinjektion als Zeichen klinischer Fehler oder eigenem Unvermögen, taub zu werden, gewertet; - Gegenmaßnahme: größere Anästhesiedosis, keine Behandlung ohne komplette Anästhesie - auch in anderen Studien Zusammenhang zwischen Angst und mangelhafter Anästhesie; pharmakologisch bisher keine Erklärung für dieses Phänomen - Angst allein keine Erklärung, sondern Zusammenspiel zwischen vergangenen negativen Erfahrungen, aktuelle Angst und Nichterkennen der Angst durch den Zahnarzt - diese Studie unterschätzt vermutlich die Effekte, da überdurchschnittliche Zahngesundheit und Compliance des Kollektivs sowie geringe Angstwerte -> größerer Effekt bei ängstlicherer Population mit schlechterer Zahngesundheit erwartbar 	
Yonchak, T. et al.: "Anesthetic efficacy of unilateral and bilateral inferior alveolar nerve blocks to determine cross innervation in anterior teeth"							
2001	Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology	Messung der Erfolgsrate eines unilateralen vs. bilateralen IANB bzgl. der Anästhesie der UK-Frontzähne zur Evaluierung, ob eine Cross-Innervation der Frontzähne existiert	<p>Prospektive randomisierte Studie an 40 gesunden Probanden;</p> <p>gleiche Anzahl rechter und linker UK getestet;</p> <p>Testzähne: UK 1er, 2er, 3er; Kontrolle: OK 3er (Zähne ohne pathologischen Befund);</p> <p>je Proband 2 Termine mit mindestens einer Woche Abstand: randomisiert einmal unilateraler IANB mit 3,6ml 2% Lidocain mit 1:100.000 Adrenalin, anderes Mal bilateral IANB mit insgesamt 7,2 ml der gleichen Lösung;</p> <p>Vor Injektion: Referenzmessungen der Zähne mit elektrischem Pulpatester;</p> <p>IANB-Applikation in Abwesenheit des Prüfers; ab 1min nach Injektion regelmäßige Pulpatestungen der entsprechenden Zähne und Abfragung der</p>	Vergleich zwischen unilateralem und bilateralem IANB mittels nicht-parametrischem McNemar-Test mit Signifikanzniveau bei P-Wert < 0,05	<p>Ausschluss 2 Probanden nach zweimaliger missglückter Lippentaubheit;</p> <p>Einschluss 28 männliche und 10 weibliche Probanden zwischen 21-34 Jahre;</p> <p>Erfolgsraten unilateraler IANB: 1er 39%, 2er 50%, 3er 68%;</p> <p>bilateral IANB: 1er 66%, 2er 74%, 3er 76%;</p> <p>signifikant höhere Erfolgsrate für 1er und 2er bei bilateralem IANB</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Erreichen des Maximalwerts von 80 bei elektronischer Pulpatestung in anderen Studien als sicher bestätigt um pulpalen Anästhesie bei asymptomatischen Zähnen zu gewährleisten - Erfolgsraten stimmen mit denen ähnlicher Studien überein - „klinisch erfolgreicher“ IANB anhand Lippentaubheit garantiert keine pulpalen Anästhesie der UK Frontzähne - Theorie zu Versagensursache: akzessorische Innervation, Genauigkeit der Kanülenplatzierung, Diffusion LA entlang kleinstem 	<p>Cross-Innervation scheint in UK-Front zu existieren, betrifft 1er und 2er; keine klinische Empfehlung bilateraler IANB für Anästhesie UK-Front, da Erfolgsrate kleiner 75%</p>

EJ	Journal	Ziel	Material/Methoden	Statistische Analyse	Resultate	Diskussion	Schlussfolgerung
			<p>Taubheit der Lippe: bei unilateral -> halbe Lippe muss taub sein, bei bilateral -> ganze Lippe; wenn nach 20min keine Lippentaubheit -> neuer Termin; Pulpale Anästhesie definiert als Erreichen des Maximums von 80 bei elektischem Pulpatest; Anästhesie erfolgreich bei 2 mal hintereinander Erreichen des Maximums</p>			<p>Widerstand, Angst/psychologische Faktoren</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diese Studie demonstriert, dass Cross-Innervation in UK-Front auftreten könnte - Durch Cross-Innervation scheinbar nur Innervation 1er und 2er, 3er wenn auch nur spärlich - dieser Sachverhalt auch durch Starkie und Stewart sowie Rood bestätigt - Falls Cross-Innervation Hauptursache für Versagen: bei bilateralem IANB 100% Erfolg erwartet -> Cross-Innervation nicht vorherrschender Grund - Hauptgrund vermutlich, dass alleiniger IANB nicht zweckmäßig für Anästhesie UK-Front - Anästhesiewirkung ab 15-20min nach Injektion -> in Front längere Latenzzeit 	

8.5 Einzelanalysen des RoB der eingeschlossenen Studien mit Begründung

Ergebnis RoB-Analyse: Ashkenazi, M. et al., 2014 (eigene Darstellung)

	Bias Domäne	Beurteilung des RoB	Begründung der Beurteilung
1)	Bias durch Störfaktoren	Kritisch (--)	Expertenmeinung der befragten Zahnärzte, keine Evaluation der individuellen Patienten, erhebliche Störfaktoren zu erwarten, die nicht beurteilbar
2)	Bias durch Selektion der Teilnehmer in die Studiengruppen	Kritisch (--)	Auswahl der befragten Zahnärzte nicht erläutert; Erfragung einer Standardsituation (IANB), nicht eines realen Patienten
3)	Bias durch die Erfassung der Intervention/ Exposition	Kritisch (--)	In dieser Studie zwar keine tatsächliche Intervention, aber Beurteilung einer solchen; keine klare Definition der fraglichen Intervention; retrospektive vom Endpunkt beeinflusste Erfassung
4)	Bias durch Abweichungen in der Interventionsphase	/	Da nicht-interventionelle Studie keine Beurteilung dieser Domäne möglich
5)	Bias durch fehlende Daten	Mäßig (+)	Die definierten Parameter sind vollständig erhoben, Angaben zum Interventionsstatus fehlen jedoch
6)	Bias bei der Endpunkterhebung	Erheblich (-)	Untersuchung subjektiver Zielparame- ter; zwar stets vergleichbare Erhebung aber insbesondere die Selbstein- schätzung der Erfolgsrate höchst kritisch; Bewertung systematischer Fehler vorhanden
7)	Bias durch selektives Berichten von Endpunkten	Mäßig (+)	Selektives Berichten kann wahrscheinlich ausgeschlossen werden
Gesamtbewertung: Kritisch (--)			

Ergebnis RoB-Analyse: Droll, B. et al., 2012 (eigene Darstellung)

Bias Domäne		Beurteilung des RoB	Begründung der Beurteilung
1)	Bias durch Störfaktoren	Mäßig (+)	Strenge Ein- und Ausschlusskriterien, nur weibliche Probanden; keine Gruppenunterschiede bezüglich Durchschnittsalter oder Testseite, breitere Altersstreuung bei Gruppe mit 2 RHC-Allelen
2)	Bias durch Selektion der Teilnehmer in die Studiengruppen	Gering (++)	Randomisierte Zuordnung der Testseite mittels Zufallscode, Verblindung
3)	Bias durch die Erfassung der Intervention/ Exposition	Gering (++)	Vorgeschriebene Applikation des gleichen Wirkstoffs, Erfassung der Zielgrößen während der Intervention
4)	Bias durch Abweichungen in der Interventionsphase	Gering (++)	Ausschluss von Patienten mit Co-Interventionen, keine Abweichungen während der Intervention
5)	Bias durch fehlende Daten	Gering (++)	vollständige Datenerhebung
6)	Bias bei der Endpunkterhebung	Mäßig (+)	Definition eines objektiven Zielparameters, der dennoch Mitarbeit des Patienten erfordert, Zuverlässigkeit der Patientenantwort kontinuierlich getestet; keine Verblindung bei Erhebung aber wahrscheinlich keine Auswirkung; gleiche Erhebung in den Gruppen; keine Identifikation systematischer Fehler
7)	Bias durch selektives Berichten von Endpunkten	Mäßig (+)	Selektives Berichten kann wahrscheinlich ausgeschlossen werden
Gesamtbewertung: Mäßig (+)			

Ergebnis RoB-Analyse: Fiset, L. et al., 1997 (eigene Darstellung)

	Bias Domäne	Beurteilung des RoB	Begründung der Beurteilung
1)	Bias durch Störfaktoren	Mäßig (+)	Definierte Ein- und Ausschlusskriterien; nur Untersuchung von Männern; Abstimmung nach Alter
2)	Bias durch Selektion der Teilnehmer in die Studiengruppen	Gering (++)	Randomisierte Zuordnung der Testseite, doppelte Verblindung
3)	Bias durch die Erfassung der Intervention/Exposition	Gering (++)	Klar definierte Studienprozedur, unverzügliche Erfassung des Interventionsstatus
4)	Bias durch Abweichungen in der Interventionsphase	Mäßig (+)	Kein Wechsel der Intervention und keine Schwierigkeiten bei der Durchführung; Durchführung von Co-Interventionen unklar
5)	Bias durch fehlende Daten	Gering (++)	Vollständige Datenerhebung
6)	Bias bei der Endpunkterhebung	Mäßig (+)	Definition objektiver Zielparameter, die abhängig von Probandenantwort; Training der Testprozedur zur Steigerung der Verlässlichkeit, gruppengleiche Auswertung; Verblindung bei der Auswertung ist unklar; geringfügige Identifikation systematischer Fehler
7)	Bias durch selektives Berichten von Endpunkten	Mäßig (+)	Selektives Berichten kann wahrscheinlich ausgeschlossen werden
Gesamtbewertung: Mäßig (+)			

Ergebnis RoB-Analyse: Hannan, L. et al., 1999 (eigene Darstellung)

Bias Domäne		Beurteilung des RoB	Begründung der Beurteilung
1)	Bias durch Störfaktoren	Mäßig (+)	Strenge Ein- und Ausschlusskriterien; Cross-Over-Design: zwei Testtermine je Proband zum intra-individuellen Vergleich aber $\frac{3}{4}$ männliche und nur $\frac{1}{4}$ weibliche Probanden
2)	Bias durch Selektion der Teilnehmer in die Studiengruppen	Gering (++)	Cross-Over-Design, jeder Proband Teilnehmer beider Gruppen; randomisierte Zuordnung der Reihenfolge und Testseite, Verblindung
3)	Bias durch die Erfassung der Intervention/ Exposition	Gering (++)	Detaillierte Beschreibung der streng definierten Durchführung; gleichzeitige Erfassung der Zielparameter
4)	Bias durch Abweichungen in der Interventionsphase	Erheblich (-)	Keine relevanten Co-Interventionen oder Interventionswechsel; Probleme bei der Implementierung: bei fehlender Lippen-Taubheit Abbruch des Durchlaufs und erneute Durchführung an neuem Termin; hier verzerrend, da korrekte Positionierung des Depots Teil der Fragestellung und somit Teil der Untersuchung sein sollte
5)	Bias durch fehlende Daten	Erheblich (-)	Daten zum Interventionsstatus vollständig; Zielparameter in Fällen fehlender Lippen-Taubheit nicht erhoben; bei Gruppe konventioneller IANB 6 Fälle, bei ultraschallgestütztem IANB jedoch kein einziger
6)	Bias bei der Endpunkterhebung	Mäßig (+)	Definition eines objektiven Zielparameters, Mitarbeit des Patienten erforderlich, Zuverlässigkeit der Patientenantwort kontinuierlich getestet; messendes Personal verblindet gegenüber Intervention; keine Identifikation systematischer Fehler
7)	Bias durch selektives Berichten von Endpunkten	Erheblich (-)	Keine multiple Analyse, aber selektives Berichten durch Abbruch der Untersuchungen mit fehlender Lippen-Taubheit
Gesamtbewertung: Erheblich (-)			

Ergebnis RoB-Analyse: Keetley, A. et Moles, D.R., 2001 (eigene Darstellung)

Bias Domäne		Beurteilung des RoB	Begründung der Beurteilung
1)	Bias durch Störfaktoren	Erheblich (-)	Keine Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten, nur einige Störfaktoren (Alter, Geschlecht, Grund für LA) erfasst -> fehlen relevanter Störfaktoren, z.B. Medikamenteneinnahme, Krankheiten, ...
2)	Bias durch Selektion der Teilnehmer in die Studiengruppen	Erheblich (-)	Konsekutiver Einschluss von Patienten: 100 aufeinanderfolgende IANB je Zahnarzt erfasst; Zufall, welcher Patient bei welchem Zahnarzt? aber: einige Patienten mehrfach eingeschlossen an verschiedenen Terminen
3)	Bias durch die Erfassung der Intervention/ Exposition	Mäßig (+)	Weitestgehend festgelegte Art der Applikation des IANB mit gleichem Lokalanästhetikum; gleichzeitige Erfassung der Zielparameter
4)	Bias durch Abweichungen in der Interventionsphase	Unklar (?)	Keine Erfassung relevanter Ko-Interventionen (z.B. Medikamenteneinnahme); voraussichtlich keine Probleme bei Implementierung
5)	Bias durch fehlende Daten	Gering (++)	Vollständige Datenerhebung
6)	Bias bei der Endpunkterhebung	Kritisch (--)	Eher subjektiver Endpunkt, keine Verblindung bei Erhebung, keine Identifikation systematischer Fehler
7)	Bias durch selektives Berichten von Endpunkten	Mäßig (+)	Selektives Berichten kann wahrscheinlich ausgeschlossen werden
Gesamtbewertung: Kritisch (--)			

Ergebnis RoB-Analyse: Keros, J. et al. 2001 (eigene Darstellung)

Bias Domäne		Beurteilung des RoB	Begründung der Beurteilung
1)	Bias durch Störfaktoren	Erheblich (-)	Keine Ein- und Ausschlusskriterien definiert, nur Alter und Geschlecht als Störfaktoren erfasst -> fehlen relevanter Störfaktoren, z.B. Grund für IANB, Medikamenteneinnahme, Krankheiten, ... Abstimmung von Fall- und Kontrollgruppe nach Alter und Geschlecht, doppelt so viele Teilnehmer in Kontrollgruppe
2)	Bias durch Selektion der Teilnehmer in die Studiengruppen	Unklar (?)	Keine Angaben, aus welchem Kollektiv und in welcher Art die Fälle und Kontrollen ausgewählt wurden
3)	Bias durch die Erfassung der Intervention/ Exposition	Unklar (?)	Teile des Interventionsstatus klar definiert, injiziertes Volumen der LA nicht genannt; Zeitpunkt der Erfassung nicht erläutert
4)	Bias durch Abweichungen in der Interventionsphase	Unklar (?)	Relevante Co-Interventionen nicht erfasst (Medikamenteneinnahme, Grund für LA); da Unklarheit bezüglich der Auswahl des Kollektivs auch Unklarheit bezüglich Wechslern/ Problemen bei der Implementierung
5)	Bias durch fehlende Daten	Kritisch (--)	Endpunktdaten zwar hinreichend vollständig, aber Daten zum Interventionsstatus nicht: höchst relevante Informationen zum Volumen der LA nicht erfasst!
6)	Bias bei der Endpunkterhebung	Erheblich (-)	Gemessene Distanzen in OPTG objektiv, aber subjektive Erfassung von Anästhesieerfolg/ -versagen mittels Schmerzfragebogen: subjektives Kriterium für Definition Fall/Kontrolle; keine verblindete Erfassung aber für beide Gruppen auf gleiche Art und Weise; keine Identifikation systematischer Fehler
7)	Bias durch selektives Berichten von Endpunkten	Mäßig (+)	Selektives Berichten kann wahrscheinlich ausgeschlossen werden
Gesamtbewertung: Kritisch (--)			

Ergebnis RoB-Analyse: Meyer, T.N. et al., 2007 (eigene Darstellung)

Bias Domäne		Beurteilung des RoB	Begründung der Beurteilung
1)	Bias durch Störfaktoren	Erheblich (-)	Initial strenge Ein- und Ausschlusskriterien und enge Altersgrenzen; doppelt so viele weibliche wie männliche Probanden, aber keine Analyse der ursprünglichen Behandlungsgruppe, da diese erst nach Wechsel definiert; Störfaktor längere Wartezeit als 10 Minuten nicht berücksichtigt
2)	Bias durch Selektion der Teilnehmer in die Studiengruppen	Kritisch (--)	Selektion durch Endpunkt der ersten Injektion: Leitungsanästhesie NPN nur nach gescheitertem ASAN; kein direkter Vergleich der beiden Methoden durch randomisierte Zuordnung, keine Verblindung
3)	Bias durch die Erfassung der Intervention/ Exposition	Gering (++)	Fest definierte Dosierung und Art der Applikation, unverzügliche Erfassung
4)	Bias durch Abweichungen in der Interventionsphase	Kritisch (--)	Keine Balance der Kointerventionen: Leitungsanästhesie ASAN ohne Ko-Intervention, NPN immer nach vorherigem ASAN, Wechsel zu NPN nach Scheitern von ASAN
5)	Bias durch fehlende Daten	Erheblich (-)	Ausschluss der Probanden, bei denen beide Injektionen versagten -> unvollständige Endpunktdaten, keine Korrektur der fehlenden Daten; Interventionsstatus vollständig
6)	Bias bei der Endpunkterhebung	Erheblich (-)	Erhebung für beide Gruppen identisch; kein objektiver Endpunkt, keine verblindete Erhebung; keine Identifikation systematischer Fehler
7)	Bias durch selektives Berichten von Endpunkten	Kritisch (--)	Verzerrende Analyse: Probanden bei denen ASAN auf einer Seite erfolgreich und auf anderer nicht trotzdem in Gruppe „ASAN unerfolgreich“: Unterschätzung der Erfolgsrate des ASAN, Überschätzung der Erfolgsrate des NPN; prozentuale Verteilung im Hinblick auf die einzelnen Seiten, unabhängig vom Proband, wäre valider
Gesamtbewertung: Kritisch (--)			

Ergebnis RoB-Analyse: Moradi Askari, E. et al., 2016 (eigene Darstellung)

Bias Domäne		Beurteilung des RoB	Begründung der Beurteilung
1)	Bias durch Störfaktoren	Mäßig (+)	Streng definierte Ein- und Ausschlusskriterien, insbesondere bezüglich der Diagnose der Testzähne; 72 weibliche vs. nur 28 männliche Probanden aber Adjustierung nach Geschlecht
2)	Bias durch Selektion der Teilnehmer in die Studiengruppen	Mäßig (+)	Keine verschiedenen Studien- gruppen, dadurch keine Selektion möglich; Auswahl der Probanden unabhängig von Endpunkt nach Diagnose „irreversible Pulpitis“ an OK 6er; keine Randomisierung möglich, keine Verblindung, aber ohne Auswirkung da nur eine Gruppe
3)	Bias durch die Erfassung der Intervention/ Exposition	Gering (++)	Fest definierte Art der Injektion und des Lokalanästhetikums; unverzögliche Erfassung unabhängig von Endpunkt
4)	Bias durch Abweichungen in der Interventionsphase	Gering (++)	Voraussichtlich keine Ko-Interventionen, da diese Grund für Ausschluss (z.B. Einnahme Analgetika); kein Wechsel zu anderen Interventionen
5)	Bias durch fehlende Daten	Gering (++)	Vollständige Datenerhebung
6)	Bias bei der Endpunkterhebung	Erheblich (-)	Visuelle Analogskala als subjektiver Zielparameter zur Einschätzung des Schmerzes, keine verblindete Erfassung; Längenbestimmung der Wurzeln mittels Apex-Locator subjektiver Zielparameter; keine Identifikation systematischer Fehler
7)	Bias durch selektives Berichten von Endpunkten	Mäßig (+)	selektives Berichten kann wahrscheinlich ausgeschlossen werden
Gesamtbewertung: Erheblich (-)			

Ergebnis RoB-Analyse: Reinhart, E. et al., 1992 (eigene Darstellung)

Bias Domäne		Beurteilung des RoB	Begründung der Beurteilung
1)	Bias durch Störfaktoren	Erheblich (-)	Keine Ein- und Ausschlusskriterien definiert; zwar Adjustierung einiger Störfaktoren, da dies Ziel der Studie, aber Verzerrung durch andere nicht erfasste Störfaktoren nicht auszuschließen
2)	Bias durch Selektion der Teilnehmer in die Studiengruppen	Mäßig (+)	Konsekutiver Einschluss der Patienten, unverzügliche Erfassung, keine Randomisierung oder Verblindung aber nur eine Gruppe
3)	Bias durch die Erfassung der Intervention/ Exposition	Kritisch (--)	Keine klare Definition der Intervention: zwar Wirkstoff, aber zwei Konzentrationen zur Auswahl, kein festgelegtes Volumen, keine Technik für Leitungsanästhesie bestimmt; keine Erfassung der tatsächlichen Intervention (Volumen, Adrenalin-konzentration, Technik)
4)	Bias durch Abweichungen in der Interventionsphase	Unklar (?)	Nicht einzuschätzen, da genaue Intervention nicht erfasst; Unklarheit bezüglich Ko-Intervention/ Problemen bei Implementierung
5)	Bias durch fehlende Daten	Erheblich (-)	Endpunktdaten voraussichtlich vollständig; Daten zum Interventionsstatus unvollständig (Volumen, Adrenalin-konzentration,..)
6)	Bias bei der Endpunkterhebung	Kritisch (--)	Subjektiver Endpunkt zur Einschätzung der Versagensquote, insbesondere Abgrenzung zwischen Berührungsempfindlichkeit und Schmerzhaftigkeit; Daten zum Patient prinzipiell objektiv aber complianceabhängig; keine verblindete aber gleiche Erfassung für alle; keine Identifikation systematischer Fehler
7)	Bias durch selektives Berichten von Endpunkten	Unklar (?)	Da keine Erläuterung der statistischen Auswertung und der ursprünglich erfassten Zielparameter
Gesamtbewertung: Kritisch (--)			

Ergebnis RoB-Analyse: Weinstein, P. et al., 1985 (eigene Darstellung)

Bias Domäne		Beurteilung des RoB	Begründung der Beurteilung
1)	Bias durch Störfaktoren	Erheblich (-)	Erfassung der Störfaktoren Alter, Geschlecht, Angst vor dem Zahnarzt und Selbsteinschätzung der Mundgesundheit, keine Erfassung anderer Störfaktoren wie Medikamenteneinnahme, Allgemeinerkrankungen, ...
2)	Bias durch Selektion der Teilnehmer in die Studiengruppen	Mäßig (+)	Da nur eine Gruppe keine Selektion, randomisierte Auswahl durch Verschicken der Fragebögen an zufällige 5% der Mitarbeiter der University of Washington; retrospektive „Nachbeobachtung“
3)	Bias durch die Erfassung der Intervention/ Exposition	Kritisch (--)	Keine enge Definition der untersuchten Intervention („Injektion und Füllungstherapie“), retrospektive Befragung des Patienten zur Erfassung des Interventionsstatus („wie viele Injektionen“) -> Validität dieser Angaben höchst fragwürdig; Erfassung des Interventionsstatus
4)	Bias durch Abweichungen in der Interventionsphase	/	Da nicht-interventionelle Studie keine Beurteilung dieser Domäne möglich
5)	Bias durch fehlende Daten	Kritisch (--)	Erhobene Zielparameter anhand der Fragebögen voraussichtlich vollständig; Daten zum Interventionsstatus höchst unvollständig und abhängig von Erinnerungsvermögen Patient
6)	Bias bei der Endpunkterhebung	Kritisch (--)	Uniformierter Fragebogen; höchst subjektive Endpunkte, alle abhängig von Erinnerungsvermögen oder Selbsteinschätzung Patient; keine Verblindung; geringe Identifikation systematischer Fehler bezüglich überdurchschnittlich hoher Mundgesundheit und unterdurchschnittlicher Zahnarztangst
7)	Bias durch selektives Berichten von Endpunkten	Mäßig (+)	Selektives Berichten von Seiten der Auswertung der Fragebögen kann wahrscheinlich ausgeschlossen werden (Anmerkung: selektives Berichten von Seiten der befragten Patienten lässt sich jedoch keineswegs ausschließen)
Gesamtbewertung: Kritisch (--)			

Ergebnis RoB-Analyse: Yonchak, T. et al., 2001 (eigene Darstellung)

Bias Domäne		Beurteilung des RoB	Begründung der Beurteilung
1)	Bias durch Störfaktoren	Mäßig (+)	Streng definierte Ein- und Ausschlusskriterien, Cross-Over-Design: zwei Testtermine je Proband zum intraindividuellen Vergleich; enge Altersgrenzen, 28 Männer vs 10 Frauen, gleich viele rechte und linke Seiten getestet
2)	Bias durch Selektion der Teilnehmer in die Studiengruppen	Mäßig (+)	Zuordnung zur Testseite nicht erläutert; Cross-Over-Design, so dass jeder Proband Teil beider Gruppen; randomisierte Zuordnung der beiden Testtage mittels Code aus 5 Ziffern; doppelte Verblindung
3)	Bias durch die Erfassung der Intervention/ Exposition	Gering (++)	Streng definierte Interventionsdosierung und Art der Applikation durch den selben Behandler; unverzügliche und unabhängige verblindete Erfassung des Status
4)	Bias durch Abweichungen in der Interventionsphase	Mäßig (+)	Voraussichtlich keine relevanten Co-Interventionen, da diese Grund für Ausschluss; kein Wechsel zu anderen Interventionen; bei fehlender Lippen-Taubheit Wiederholung des Testtages, was in diesem Fall Verzerrung sogar minimiert, da korrekte Platzierung des Depots vorauszusetzen ist
5)	Bias durch fehlende Daten	Gering (++)	Vollständige Datenerhebung
6)	Bias bei der Endpunkterhebung	Gering (++)	Objektiver Endpunkt, der abhängig von Antwort des Probanden; verblindete Erhebung, bei beiden Testtagen in gleicher Weise; Identifikation systematischer Fehler
7)	Bias durch selektives Berichten von Endpunkten	Mäßig (+)	Selektives Berichten kann wahrscheinlich ausgeschlossen werden
Gesamtbewertung: Mäßig (+)			

8.6 Studiencharakteristika

Autor + Jahr	Evidenzlevel	RoB	Charakteristika Patienten/ Probanden	Technik LA + Wirkstoff	Teststelle/ Testzahn/ Kontrolle	Evaluierung Anästhesieerfolg	Potenzielle Versagensursache	Resultat
Droll et al. 2012	III	+	<p>Gesunde weibliche Probanden</p> <p>Gruppe (R): n=62 Ø: 26,3±8,2 Jahre 53% links; 47% rechts als Testseite</p> <p>Gruppe (D): n=62 Ø: 24,9±3,3 Jahre 52% links; 48% rechts als Testseite</p> <p>Gruppe 2 RHC: n=45 Ø: 26,0±8,4 Jahre 47% links; 53% rechts als Testseite</p> <p>Gruppe 0 RHC: n=52 Ø: 24,9±3,7 Jahre 54% links; 46% rechts als Testseite</p>	<p>Oberflächenanästhesie mit 20% Benzocain; konventioneller IANB mit den Orientierungspunkten nach Jorgensen und Hayden;</p> <p>2 Karpulen 2% Lidocain mit Adrenalin 1:100.000 (± 3,6ml); Applikation über eine Minute je Karpule</p> <p>Kanüle: 27-G, 1 ½ Inch</p>	<p>Teststelle: untere Lippe; gesunde Testzähne: ipsilateraler UK 7er, 6er, 5er, 4er, 2er und 1er</p> <p>Kontrollzahn: kontralateraler UK 3er</p>	<p>Fehlende Lippentaubheit nach 15 Minuten: verfehlter IANB; elektronische Pulpatestung in 4-minütigen Zyklen je Zahn für 60 Minuten; Kriterium pulpale Anästhesie: Erreichen Maximalwert 80; Definition erfolgreicher IANB: 2-mal Erreichen Wert 80 innerhalb 15 Minuten nach zweiter Injektion</p>	<p>Genetisch: Mutationen des MC1R im Hinblick auf Vorhandensein RHC-Allelen; phäno- oder genotypisch „rote Haare“</p>	<p>Kein Zusammenhang zwischen Erfolgsrate IANB oder Anästhesiedauer und phänotypisch roten Haaren oder genotypischer Mutation des MC1R; höhere Angstlevel bei Rothaarigen ggf. Grund für Annahme, dass mehr Anästhesieversager, da öfter Schmerzbeschwerden bei nichtschmerzhaften Reizen</p>
Fiset et al. 1997	III	+	<p>Männliche Probanden guter Gesundheit, die aktuell alkoholabstinent</p> <p>Gruppe (A): Definition Alkoholismus nach DSM-III-R-Kriterien; n=22 Ø: 40,2±10,1 Jahre</p> <p>Gruppe (NA): n=22 Ø: 36,4±4,2 Jahre</p>	<p>Bukkale Infiltrationsanästhesie im Bereich des Apex des 2ers; Testseite: 1ml 3% Mepicavain ohne Vasokonstriktor</p> <p>Kontrollseite: gleiches Volumen isotonische Kochsalzlösung</p>	<p>Testzahn: ipsilateraler OK 2er</p> <p>Kontrollzahn: kontralateraler OK 2er</p>	<p>Elektronische Pulpatestung: 3 ansteigende Reize je Zahn abwechselnd; ohne Unterbrechung für 50 Minuten; Aufzeichnung von Detektions- und Schmerzschwellen</p>	<p>Metabolisch: Alkoholismus; pharmakokinetische und dynamische Veränderungen durch Langzeitexposition mit Ethanol: Crosstoleranz gegenüber LA</p> <p>Psychologisch: psychologische Komorbiditäten, die häufiger bei Alkoholikern</p>	<p>Keine Gruppenunterschiede zwischen (A) und (NA) bzgl. Detektions-/ Schmerzgrenze und Dauer/ Tiefe der Anästhesie; hier jedoch abstinente Alkoholiker in verschiedenen Phasen des Entzugs: physiologische Normalisierung denkbar; gegebenenfalls psychische Komorbidität Verursacher der Anästhesieversager</p>

Autor + Jahr	Evidenz-level	RoB	Charakteristika Patienten/ Probanden	Technik LA + Wirkstoff	Teststelle/ Testzahn/ Kontrolle	Evaluierung Anästhesieerfolg	Potenzielle Versagensursache	Resultat
Yonchak et al. 2001	III	+	Cross Over-Design an gesunden Probanden: Einschluss n=38 (von n=40); ♀: n=10 ♂: n=28 Ø: 26 Jahre (21–34 Jahre)	Termin (1): unilateraler IANB mit 3,6ml 2% Lidocain + Adrenalin 1:100.000 Termin (2): bilateraler IANB mit insgesamt 7,2ml derselben Lösung; IANB: konventionelle Technik; Kanüle: 27-G, 1 ½ Inch	Gleich viele rechte und linke Seiten; Teststelle: untere Lippe; Testzähne: ipsilateraler UK 1er, 2er + 3er Kontrollzahn: ipsilateraler OK 3er	Fehlende Lippentaubheit nach 20 Minuten: verfehlt IANB; elektronische Pulptestung in 4-minütigen Zyklen je Zahn für 60 Minuten; Kriterium pulpale Anästhesie: Erreichen Maximalwert 80; Definition erfolgreicher IANB: 2-mal hintereinander Erreichen Wert 80	Anatomisch: kreuzende Innervationsmuster von der kontralateralen Seite in der UK-Front	Cross-Innervation existiert in UK-Front für die beiden Inzisivi, für Caninus wenn dann nur spärlich; nicht Hauptgrund für Versagen, da Erfolgsrate bei bilateralem IANB immer noch < 75%; alleiniger IANB vermutlich nicht zweckmäßig für Anästhesie IK-Front
Hannan et al. 1999	III	-	Cross Over-Design an gesunden Probanden: ♀: n=10 ♂: n=30 Ø: 26 Jahre (19-44 Jahre)	Termin (1): konventioneller IANB mit 27-G, 1 ½ Inch Kanüle Termin (2): ultraschallgeführter IANB mit 22 G, 8 Inch Kanüle jeweils 1,8ml 2% Lidocain mit Adrenalin 1:100.000	Gleich viele rechte und linke Seiten; Teststelle: untere Lippe und Zunge; Testzähne: ipsilateraler 7er, 6er, 5er, 4er, 2er, 1er Kontrollzahn: kontralateraler 3er	Fehlende Lippentaubheit nach 20 Minuten: verfehlt IANB; elektronische Pulptestung in 4-minütigen Zyklen je Zahn für 60 Minuten; Kriterium pulpale Anästhesie: Erreichen Maximalwert 80; Definition erfolgreicher IANB: 2-mal hintereinander Erreichen Wert 80	Technisch: inadäquate Depotplatzierung mit zu großem Abstand zum Nerv	Durch optimale Kanülenplatzierung mittels ultraschallgeführter Injektion keine höheren Erfolgsraten des IANB -> Platzierung der Kanüle ist nicht primärer Grund für Versagen; Verteilung der LA nicht vorhersehbar, folgt Weg des kleinsten Widerstands (abhängig von Inhalt des Spatium pterygomandibulare)

Autor + Jahr	Evidenz-level	RoB	Charakteristika Patienten/ Probanden	Technik LA + Wirkstoff	Teststelle/ Testzahn/ Kontrolle	Evaluierung Anästhesieerfolg	Potenzielle Versagensursache	Resultat
Moradi Askari et al. 2016	III	-	Gesunde Patienten mit irreversibler Pulpitis an OK 6er und Indikation WKB: ♀: n=72 ♂: n=28 Ø: 29,2±7,3 Jahre	Oberflächenanästhesie: 20% Benzocain; bukkale Infiltrationsanästhesie zwischen mesio- und distobukkalem Apex 1,8ml 2% Lidcain + Adrenalin 1:80.000; 25mm 27-G Kanülen; Penetrationstiefe Kanüle anhand Röntgenbild	OK 6er mit irreversibler Pulpitis	Schmerzeinschätzung anhand visueller Analogskala nach Heft-Parker vor Injektion und während WKB (Dentinbohrung, Eintritt Pulpenkavum, Instrumentierung Wurzelkanäle); Anästhesieerfolg: kein oder nur milder Schmerz	Anatomisch: Länge der Wurzeln	Bei längerer palatinaler und distobukkaler Wurzel signifikant höhere Versagensrate; kein Zusammenhang zwischen Erfolgsrate und Länge mesiobukkale Wurzel; kein Grenzwert zu bezeichnen, ab welcher Wurzellänge Anästhesieversagen (am ehesten Vorhersage bei distobukkaler Wurzel > 22,75 mm)
Keetley et Moles 2001	III	--	580 IANB von 5 verschiedenen Zahnärzten (n=88 bis n=179) an 458 Patienten: ♀: n=298 ♂: n=282 Ø: 38,4,2±16,8 Jahre (6-93 Jahre)	Konventioneller IANB in direkter oder indirekter Technik: 1 Karpule 2& Lidocain + Adrenalin 1:80.000; 27-G Kanüle	Testseite: links n=297, rechts n=283; labiale befestigte Mukosa zwischen UK 2er und 3er; Testzahn je nach Behandlungsbedarf	Anästhesieerfolg: keine Spitzwahrnehmung befestigte Mukosa; kein Anzeichen Unbehagen während Behandlung; Vorhersage Versagen durch Zahnarzt 5	Untersuchung verschiedener potenzieller Einflussfaktoren: technisch: Zahnarzt Demografisch: Alter, Geschlecht Anatomisch: Quadrant; Vorhersage ZA 5: anhand anatomischer Gegebenheiten Indikation für IANB	Nur Zahnarzt als Einflussfaktor aufgedeckt -> IANB ist techniksensibel; Vorhersage durch Zahnarzt 5 möglich (anhand anatomisch schwieriger Umstände inadäquate Depotplatzierung vermutet)
Meyer et al. 2007	III	--	gesunde Probanden: ♀: n=18 ♂: n=9 Einschluss in Statistik: n=24 Ø: 26 Jahre (19-44 Jahre) : 19,7 Jahre (17-26 Jahre)	3% Prilocain mit 0,03 IU/ml Felipressin; ASAN mit 1,8ml; NPN mit 0,6ml nach Scheitern ASAN; 30-G Kanülen	Beide OK 1er als Testzähne	Kältetest mit 4°C kaltem Eis in Spritze; Erfolg: keine Kälteantwort nach 10 Sekunden Exposition an Bukkalfläche 10 Minuten nach Injektion	Anatomisch: abweichende Innervation der OK 1er -> durch N. nasopalatinus an statt durch Nn. alveolares superiores anteriores	Bei 1/3 der Probanden alternative Innervation der OK 1er durch N. nasopalatinus an statt durch Nn. alveolares superiores anteriores

Autor + Jahr	Evidenz-level	RoB	Charakteristika Patienten/ Probanden	Technik LA + Wirkstoff	Teststelle/ Testzahn/ Kontrolle	Evaluierung Anästhesieerfolg	Potenzielle Versagensursache	Resultat
Reinhart et al. 1992	III	--	Verschiedenste Patienten; n>2000 keine Angaben zum Alter der Patienten	4% Articain + Adrenalin 1:100.000 oder 1:200.000; keine Angabe zu Volumina; terminale Anästhesie und/oder Leitungsanästhesie	Je nach behandeltem Zahn	Testkriterien Anästhesieversager: Berührungsempfindlichkeit (B) oder Schmerzhaftigkeit (S) trotz positiver Wirkungsbestätigung LA mit zahnärztlicher Sonde Restempfindlichkeit (R)= (B) u./o. (S)	Untersuchung verschiedener potenzieller Einflussfaktoren: Metabolisch: Tabak, Inhalationsgifte, Alkohol, Medikamente Anästhesieindikation technisch: Injektionsart, betäubte Zahngruppe	Statistisch signifikant höhere Quote Anästhesieversager: - bei der Exposition mit Tabak, Inhalationsgiften und bestimmten Medikamenten: Analgetika, Antirheumatika, Antibiotika, Antihypertensiva - bei entzündlichen Prozessen - bei Leitungsanästhesie - bei Inzisivi
Ashkenazi et al. 2014	IV	--	Nicht-interventionelle Studie auf Basis Befragung Zahnärzte: erwachsene Patienten (E) und Kinder (K)	IANB; keine weiteren Details zur Technik, zum Wirkstoff oder zum applizierten Volumen	Kein Test durchgeführt	Eigene Einschätzung durch Zahnarzt	Technisch: Länge Nadelinsertion, Ort Mukosapenetration, Depotplatzierung -> inadäquate Depotplatzierung mit zu großem Abstand zum Nerv; Wartezeit nach Injektion	- bei (E) keine Korrelation; - bei (K) höhere Versagensraten bei kurzer Nadelinsertion und Depotplatzierung innerhalb mittlerer anteriorer Ramusbezirke; kein höherer Erfolg durch Wartezeiten >5 Minuten
Keros et al. 2001	IV	--	Test-Gruppe: Patienten mit gescheitertem IANB ♀: n=25, ♂: n=25; 27-80 Jahre alt Kontroll-Gruppe: Patienten mit erfolgreichem IANB ♀: n=45, ♂: n=49; 35-79 Jahre alt	Konventioneller IANB mit direkter Technik; 2% Lidocain + Adrenalin 1:200.000 4cm 25-G Kanüle	Je nach behandeltem Zahn	Anhand adjustiertem McGill Melzack Schmerzfragebogen	Anatomisch: Variationen der Lage des Foramen mandibulae und Prominenz der Lingula	Beobachtungsgemäß ineffektiver IANB bei größerer Distanz PRR-MF und MA-MF, MA-MF > MN-MF bei deutlich prominenter Lingula
Weinstein et al. 1985	IV	--	Befragung von Patienten: n= 335 ♀: 54%, ♂: n=46%; 14% < 30 Jahre, 60% 31-50 Jahre, 26% > 50 Jahre	Keine Angabe, da nur retrospektive Befragung Patient	Keine Angabe	Retrospektive Erinnerung Patient	Psychologisch: negative Erwartungshaltung durch frühere Erfahrungen mit Anästhesieversagern; Angst vor dem Zahnarzt; allgemeine Zahngesundheit	Höheres Risiko für Versagen bei größerer Anzahl an Injektionen; Anästhesieversager in Anamnese und größeren Angstleveln; kein Zusammenhang zwischen Zahngesundheit und Rate an Anästhesieversagern

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen, den nachfolgenden Personen herzlich für Ihre direkte oder indirekte Mitwirkung an meiner Dissertation zu danken. Ohne deren vielfältige Unterstützung wäre die Anfertigung dieser Arbeit nicht möglich gewesen:

Zunächst danke ich meiner Doktormutter XX für die freundliche Überlassung des Themas und die Betreuung dieser Arbeit. Der konstruktive Austausch und die vielfältigen fachlichen Anregungen haben mir eine kritische Auseinandersetzung mit der behandelten Problematik ermöglicht.

Auch danke ich XX für die hilfsbereite Betreuung als Zweitgutachterin.

Mein außerordentlicher Dank gilt außerdem meiner Betreuerin XX, die mich nicht nur in wissenschaftlicher sondern vor allem auch in persönlicher Hinsicht jederzeit unterstützt hat. Mit ihrer großen Geduld und ihrem Verständnis war sie mir eine große Stütze.

Weiterhin möchte ich XX vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik für die biometrische Betreuung der Arbeit danken.

Ein besonderer Dank gilt außerdem meinen Eltern und meiner Schwester, die mich nicht nur bei dieser Dissertation sondern auf meinem gesamten Lebensweg in jeglicher Hinsicht gefördert und unterstützt haben. Ihr allzeit offenes Ohr und ihr Beistand haben mich zum Durchhalten motiviert und über jede schwierige Phase gerettet.

Auch meinem Freund bin ich für die hilfreiche Unterstützung und das unendliche Verständnis für alle emotionalen Hoch- und Tiefpunkte zutiefst dankbar.