

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie -  
Plastische Operationen –  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vergleich der anästhetischen Wirkung von Lidocain 2% und Articain 2% zur  
Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior bei kleineren zahnärztlich-  
chirurgischen Eingriffen - randomisierte prospektive klinische Studie

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

vorgelegt von

Paula Sudeeda Schneider  
aus Weilheim in Oberbayern

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

08. Dezember 202

## Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>3</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>4</b>
1.1. Nullhypothese	6
1.2. Ziel der Studie	6
<b>2. Literaturdiskussion</b>	<b>6</b>
2.1. Geschichte der Lokalanästhesie	6
2.2. Wirkmechanismus der Lokalanästhetika	9
2.3. Klinische Anwendung dentaler Lokalanästhetika	10
2.3.1. Pharmakologisches und klinisches Profil von Lidocain und Articain	11
2.3.2. Indikationen und Kontraindikationen	14
2.3.3. Unverträglichkeiten und allergische Reaktionen	15
2.4. Iatrogene Schädigung	16
2.4.1. Indirekte Schäden	16
2.4.2. Direkte Schäden	19
2.4.3. Mechanische Schäden	20
2.4.4. Toxische Schäden	21
2.4.5. Prävention intravasaler und intraneuraler Injektionen	22
2.4.6. Vasokonstriktorüberdosierung	23
2.4.7. Neurotoxizität des Lokalanästhetikums	24
2.5. Wirksamkeit des Lokalanästhetikums	26
2.5.1. Struktur-Wirkungs-Beziehung	27
2.5.2. Anästhetische Wirksamkeit von Lidocain und Articain	28
<b>3. Materialien und Methoden</b>	<b>30</b>
3.1. Studiendesign	30
3.2. Patientenkollektiv	30
3.3. Datenerhebung	31
3.3.1. Präoperative Datenerhebung	31
3.3.2. Intraoperative Datenerhebung	33
3.3.3. Postoperative Datenerfassung	36
3.4. Transformierte Daten	37
3.5. Statistische Analyse	37

<b>4. Ergebnisse</b>	<b>39</b>
<b>4.1. Patientenkollektiv</b>	<b>39</b>
4.1.1. Allgemeine Anamnese	39
4.1.2. Spezielle Anamnese	41
4.1.3. Betroffene Zähne	42
<b>4.2. Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior</b>	<b>43</b>
4.2.1. Auswahl des Lokalanästhetikums	43
4.2.2. Objektive Therapieparameter	43
4.2.3. Nachinjektion	45
4.2.4. Präoperative Evaluation der anästhetischen Wirksamkeit	46
<b>4.3. Frühe postoperative Befragung</b>	<b>47</b>
4.3.1. Anästhesieerfolg	47
4.3.2. Injektionsschmerz	49
4.3.3. Unwohlsein	49
4.3.4. Intraoperative Schmerzhaftigkeit	50
<b>4.4. Späte postoperative Befragung</b>	<b>50</b>
4.4.1. Telefonische Befragung	50
4.4.2. Postoperative Beschwerden	51
4.4.3. Postoperative Komplikationen	51
4.4.4. Weichgewebsanästhesie	52
<b>5. Diskussion</b>	<b>53</b>
<b>5.1. Diskussion der Methoden</b>	<b>54</b>
5.1.1. Methodisches Vorgehen	54
5.1.2. Berücksichtigung potentieller Einflussfaktoren auf die Schmerzempfindung	58
<b>5.2. Ergebnisdiskussion</b>	<b>59</b>
5.2.1. Anästhetische Wirkung	59
5.2.2. Pharmakokinetische Parameter	71
5.2.3. Beschwerden und Komplikationen	78
<b>6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung</b>	<b>82</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>86</b>
<b>8. Danksagung</b>	<b>98</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kontraindikationen der zahnärztlichen Lokalanästhesie _____	15
Tabelle 2: Kontraindikationen für Adrenalin als Vasokonstriktor _____	15
Tabelle 3: Empfohlene Maximal- und Grenzdosen zahnärztlicher Lokalanästhetika _____	18
Tabelle 4: Zusammensetzung und Herstellerangaben zu den verwendeten Lokalanästhetika _____	33
Tabelle 5: Altersstruktur innerhalb der Lokalanästhetikagruppen _____	40
Tabelle 6: Kategorisierung des BMI in den Ernährungszustand nach Geschlecht _____	40
Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung betroffener Zähne nach Zahntyp bzw. Zahnregion und Therapie ____	43

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Balkendiagramm Art der Allgemeinerkrankung _____	41
Abbildung 2: Boxplot-Diagramm: Anflutungszeit der Lokalanästhetika _____	44
Abbildung 3: Balkendiagramm: Anästhesieerfolgs beim elektrischen Pulpa-Test _____	47
Abbildung 4: Boxplot-Diagramm: Weichgewebsanästhesiedauer _____	53

## 1. Einleitung

Bei der zahnärztlichen Behandlung sind invasive und somit potentiell schmerzhaft Eingriffe die Regel. Nicht selten ist der Zahnarztbesuch aus diesem Grund für viele Patienten mit erheblichem Stress verbunden. Bei Erwachsenen sind erlebte Schmerzen bei vergangenen zahnärztlichen Therapien der Hauptgrund für die Entwicklung von Zahnarztangst (Dentophobie) [1]. Teilweise kann die Angst vor Schmerzen so ausgeprägt sein, dass Patienten den regelmäßigen Zahnarztbesuch vermeiden und damit die Gefährdung ihrer oralen Gesundheit in Kauf nehmen. Insbesondere bei Kindern und geistig retardierten Patienten können Schmerzen ein Aversionsverhalten oder psychisches Trauma auslösen. Im Umkehrschluss kann sich das Erlebnis der schmerzfreien Behandlung positiv auf das zukünftige Verhalten des Patienten zugunsten regelmäßiger prophylaktischer Zahnarztbesuche auswirken, wodurch Erkrankungen vorgebeugt und progressive Schäden verhindert werden können. Demnach hat eine wirkungsvolle Schmerzkontrolle während der zahnärztlichen Behandlungen einen wesentlichen Einfluss auf die Kooperationsbereitschaft (Compliance) des Patienten und den damit verbundenen Behandlungserfolg. Insgesamt stellt für viele Patienten das wichtigste Attribut eines Zahnarztes die Vermeidung von Schmerzen dar [1, 2].

Erfreulicherweise besteht die Möglichkeit der Schmerzausschaltung durch Anästhetika, ohne diese ein Großteil der Eingriffe nicht oder nur mit großer klinischer Erschwernis für den Patienten und behandelnden Arzt realisierbar wäre. Ferner wird zusätzlicher psychisch und körperlich belastender Stress durch die Schmerzfreiheit vermieden. Insbesondere bei kardiovaskulär vorerkrankten, alten und psychisch labilen Patienten ist der stressfreien Behandlung besonderer Bedeutung zuzuschreiben, um bestehende Risiken nicht weiter zu akzelerieren [3]. Ergo besitzt die Lokalanästhesie, als Mittel der Wahl zur Schmerzausschaltung, in der modernen Zahnheilkunde einen hohen Stellenwert für Patient und Zahnarzt.

Dabei muss das Lokalanästhetikum sowohl den klinischen als auch technischen Anforderungen gerecht werden. Letztere beziehen sich vor allem auf die chemische Stabilität, Sterilisierbarkeit, Mischbarkeit mit Vasokonstriktoren und eine gute

Wasserlöslichkeit des Lokalanästhetikums. Im Hinblick auf die gewünschte Wirkung steht die reversible und sichere Schmerzausschaltung im Fokus der klinischen Anforderungen. Gleichzeitig soll die Injektionslösung gewebefreundlich sein, eine geringe Toxizität besitzen und ein niedriges Nebenwirkungsprofil aufweisen.

Articain ist mit einem 97%igen Marktanteil in Deutschland der bevorzugte Wirkstoff [4], während in Großbritannien (81%) und den USA (54%) Lidocain das vorwiegend verwendete Lokalanästhetikum in der Zahnmedizin [5, 6] und die Substanz mit der größten Verbreitung in der Zahnheilkunde darstellt [7].

Die gebräuchlichen Wirkstoffkonzentrationen zahnärztlicher Lokalanästhetika variieren je nach Präparat. Ob dabei ein direkter Zusammenhang zwischen der Wirkstoffkonzentration der Injektionslösung und der anästhetischen Wirksamkeit hergestellt werden kann, wurde von *Kämmerer et al.* in der 2017 publizierten randomisierten klinischen Doppelblindstudie untersucht. Hierbei wurde Articain als zwei-, und vierprozentige Injektionslösung bezüglich der anästhetischen Effektivität zur Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior bei Zahnextraktionen verglichen. Trotz der halb so geringen Wirkstoffkonzentration der zweiprozentigen Injektionslösung, konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der anästhetischen Wirksamkeit festgestellt werden [8]. Somit stellt Articain 2% eine gleichwertige Alternative als Lokalanästhetikum bei Zahnextraktionen im Unterkieferseitenzahnbereich dar.

In der vorliegenden Arbeit sollen neue Erkenntnisse darüber gewonnen werden, ob Articain als zweiprozentige Lösung eine suffiziente oder bessere Alternative zu 2%igem Lidocain darstellt. Etwaige Vor-, und Nachteile, die sich im klinischen Vergleich zeigen könnten, sollen in die zukünftige patientenorientierte Empfehlung für die Wahl des Lokalanästhetikums einfließen. Im primären Fokus steht der Vergleich der anästhetischen Wirksamkeit beider Stoffgruppen. Sekundär werden Anflutungszeit, Pulpaanästhesie, die Notwendigkeit einer Zweitinjektion, die Dauer der Weichgewebsanästhesie, sowie etwaige postoperative Beschwerden oder Komplikationen evaluiert. Darüber hinaus wird die subjektive Wahrnehmung des Patienten während der Behandlung bezüglich Schmerzen, Unwohlsein und Injektionsschmerz erfasst.

## 1.1. Nullhypothese

Es besteht bezüglich der anästhetischen Wirksamkeit als Lokalanästhetikum zur Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior bei kleineren zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen kein Unterschied zwischen 2%igem Articain und 2%igem Lidocain.

## 1.2. Ziel der Studie

Durch die vorliegende Arbeit „Vergleich der anästhetischen Wirkung von Lidocain 2% und Articain 2% zur Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior bei kleineren zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen - randomisierte prospektive klinische Studie“ sollen neue Erkenntnisse darüber gewonnen werden, ob Articain als zweiprozentige Lösung eine suffiziente oder bessere Alternative zu 2%igem Lidocain darstellt. Etwaige Vor-, und Nachteile, die sich im klinischen Vergleich zeigen könnten, sollen in die zukünftige patientenorientierte Empfehlung für die Wahl des Lokalanästhetikums einfließen. Im primären Fokus steht der Vergleich der anästhetischen Wirksamkeit beider Stoffgruppen. Sekundär werden Anflutungszeit, Pulpaanästhesie, die Notwendigkeit einer Zweitinjektion, die Dauer der Weichgewebsanästhesie, sowie etwaige postoperative Beschwerden oder Komplikationen evaluiert. Darüber hinaus wird die subjektive Wahrnehmung des Patienten während der Behandlung bezüglich Schmerzen, Unwohlsein und Injektionsschmerz erfasst.

## 2. Literaturdiskussion

### 2.1. Geschichte der Lokalanästhesie

Seit je her waren Menschen bestrebt, eine Linderung oder Ausschaltung des Zahnschmerzes zu erreichen. Bereits in der Antike kannten viele alte Kulturen, wie die Ägypter, Griechen oder Römer betäubende Stoffen, die vornehmlich über die lokale



Anwendung zur Schmerzstillung führten [7]. Gleichzeitig versuchte man mit Mitteln, die auf das zentrale Nervensystem Einfluss nahmen einen tiefenschlafähnlichen Zustand zu erzeugen, mit dem Ziel die zahnärztliche Behandlung erträglicher zu machen. Pflanzliche Mittel waren beispielsweise der morphinhaltige Mohn (*Papaver somniferum*), Alraunengewächse (*Mandragora*) oder Bilsenkraut (*Hyoscyamus*). Eine andere, weitaus trivialere Methode zur Erzeugung eines Rauschzustands war der Alkoholabusus, der die normale sensorische Erregbarkeit des Nervensystems und somit die Schmerzhaftigkeit bis zu einem gewissen Maße abschwächen konnte [7].

Weitere Bestrebungen zur Ausschaltung des Schmerzes umfassten thermische und mechanische Methoden [9]. *Marco Severino* schlug die lokale Kälteapplikation zu einer Verringerung des Schmerzempfindens vor. In der Praxis fand diese Methode bei der Amputation auf dem Schlachtfeld durch den Chirurgen *Dominique Larrey* Anwendung. Die lokale Kompression von Nervenstämmen führte ebenso zur Blockade der Schmerzweiterleitung und wurde erstmals durch *Ambroise Parré* beschrieben. Aufgrund der schlecht einschätzbaren Kraft, die zur Kompression der betroffenen Körperregion notwendig war, konnten die Nebenwirkungen gravierend sein. Schwere Gewebstraumatisierung, Minderperfusion durch Quetschung von Gefäßen und hypoxisch bedingte Nekrosen waren mögliche Folgen [9]. Für zahnmedizinische Zwecke war die mechanische Methode der Anästhesie wenig praktikabel und deswegen von untergeordneter Relevanz.

Die Voraussetzung für die Durchführung der heutigen Injektionsanästhesie wurde Mitte des 19. Jahrhunderts geschaffen. Mit der Erfindung einer kleinen Hohlzahn durch *Alexander Wood* und einer Glasspritze von *Charles Pravaz* im Jahr 1853 konnten erstmals Medikamente subkutan injiziert werden [10]. An dieser Stelle ist als essentieller Bestandteil der heutigen Medizin die Erkennung der Bedeutung von Hygiene, Desinfektion, Asepsis und Antisepsis Ende des 19. Jahrhunderts zu erwähnen. Vorreiter waren *Iganz Semmelweis*, der 1846 den Zusammenhang der verringerten Kindersterblichkeit bei Händedesinfektion nach Obduktion erkannte und somit die Asepsis begründete. *Sir Joseph Lister* stellte die Hypothese auf, dass Erreger ebenso über die Luft übertragen konnten, wodurch sich in der Konsequenz die Antisepsis entwickelte. Mikrobiologische Zusammenhänge von Erregern, die zu

Wundinfektionen führten, wurden erstmals durch *Robert Koch* und *Louis Pasteur* bewiesen. *Pasteur* entwickelte daraufhin Verfahren zur Desinfektion, Sterilisation und Pasteurisation, die fundamental für den heutigen medizinischen Standard sind.

Die erste erfolgreiche Anästhesie wurde 1845 durch den amerikanischen Zahnarzt *Horace Wells* unter der Verwendung von Stickoxidul (Lachgas) als Inhalationsanästhesie öffentlich demonstriert, als er sich selbst einen Molaren extrahieren ließ [11]. Ein Jahr später gelang *William G.T. Morton* die erste Ethernarkose für einen operativen Eingriff. Die Inhalationsanästhesie löste als wesentlichen Schritt für die Entwicklung einer schmerzkontrollierten Behandlung Begeisterung aus und hält seither eine zentrale Stellung inne. Die Narkose als primäre Anästhesieform bei zahnärztlichen Behandlungen wurde in den darauf folgenden Jahren im anglo-amerikanischen Raum weiterentwickelt [7].

Im Gegensatz dazu wurde im europäischen und skandinavischen Raum die Lokalanästhesie bevorzugt. 1860 gelang es dem Chemikern *Albert Niemann* und *Wilhelm Lossen* erstmals Kokain der Kokapflanze zu isolieren, welches im Tierversuch eine betäubende Wirkung zeigte [10]. In *Karl Kollers* „Vorläufigen Mitteilung über locale Anästhesierung am Auge“ beschrieb der Wiener Ophthalmologe 1884 erstmals die erfolgreiche anästhetische Wirkung des Hauptalkaloids am Menschen [12]. Von seinen Kollegen wurde *Koller* daraufhin als Begründer der Lokalanästhesie betitelt, was die damalige Bedeutsamkeit seiner Entdeckung für die Entwicklung der Lokalanästhesie unterstreicht [12]. Im gleichen Jahr gelang dem Zahnarzt *Charles Nash* die erste erfolgreiche Kokaininjektion am Foramen infraorbitale zur Anästhesie eines oberen Schneidezahns, der anschließend schmerzfrei präpariert werden konnte. Ein Jahr später beschrieb *William Halsted* die erfolgreiche Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior [13]. Der nächste revolutionäre Schritt in der Entwicklung der Lokalanästhesie war die Entdeckung des Adrenalins im Jahre 1900 durch *Heinrich Braun*. Der Leipziger Chirurg setzte der Kokainlösung Adrenalin zu (1: 600 000) und injizierte sich das Gemisch im Selbstversuch, in der Hoffnung eine Verlängerung der lokalanästhetischen Wirkung zu beobachten [11]. Seine Absicht glückte und er beschrieb „[...] eine örtliche Betäubung von bis dahin unbekannter Intensität, Ausdehnung und Dauer“ [14]. Die Anwendungen der Lokalanästhesie wurden durch die

Empfehlung der Beimischung des Vasokonstriktors Adrenalin beträchtlich erweitert, gleichzeitig konnte die erforderliche Dosis des Lokalanästhetikums erheblich herabgesetzt werden [15]. Trotz der reduzierten Kokainkonzentration wies das Lokalanästhetikum weiterhin eine hohe Toxizität und ein hohes Suchtpotential auf, weshalb nach Alternativen gesucht wurde [16]. Die Weiterentwicklung der Anästhesielösung wurde durch die synthetische Herstellung von Injektionslösungen revolutioniert. Es konnte eine Wirkungssteigerung bei gleichzeitiger Reduktion des Nebenwirkungsprofils erreicht werden. Procain wurde als erstes Lokalanästhetikum vom Ester-Typ durch *Alfred Einhorn* im Jahr 1905 erzeugt und wird seitdem als Referenzanästhetikum zur Messung der Wirkungsstärke herangezogen. Im Vergleich zu Cocain zeigte Procain eine wesentlich geringere Toxizität. 1944 folgte die erstmalige Synthese von Lidocain als erstes Amid-Lokalanästhetikum durch *Nils Löfgren*. Amid-Lokalanästhetika sind den Ester-Präparaten bezüglich der Wirkungsdauer und Wirkungsintensität überlegen. In den folgenden Jahren bis 1963 wurden weitere, strukturell ähnliche Lokalanästhetika wie Mepivacain, Prilocain und Bupivacain entwickelt [16]. Insbesondere Bupivacain zeichnet sich durch eine lange Wirkdauer aus (Infiltrationsanästhesie: 375 min; Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior: 415 min; Angaben mit Vasokonstriktorzusatz) [7] und wird bei langer Behandlungsdauer und zur postoperativen Schmerzkontrolle verwendet [17].

Articain wurde 1976 in Deutschland zugelassen und zählt ebenfalls zu den Amid-Anästhetika. Durch seine chemische Struktur nimmt es jedoch eine Sonderstellung als Zwittersubstanz ein und grenzt sich dadurch von anderen Lokalanästhetika derselben Gruppe ab, siehe Punkt 3.1. Neben der veränderten Metabolisierung besitzt Articain zusätzliche klinische Vorteile gegenüber anderen Lokalanästhetika [18].

## 2.2. Wirkmechanismus der Lokalanästhetika

Das gemeinsame Charakteristikum aller Lokalanästhetika ist, dass sie in einem umschriebenen Gebiet zur Ausschaltung der Empfindung und somit der Schmerzempfindung führen. Die Wirkung beruht auf der reversiblen Blockade spezifischer spannungsabhängiger Natriumkanälen in der Nervmembran des neuronalen

Axons. Kaliumströme werden durch das Anästhetikum kaum beeinflusst, während das Ruhepotenzial der Zelle sich nicht verändert. Indem das Lokalanästhetikum an den Rezeptor des Natriumkanals bindet, wird dessen Leitfähigkeit gehemmt. Wenn ausreichend viele Natriumkanäle blockiert werden, kann die Zelle das Schwellenpotential, das zur Ausbildung eines Aktionspotenzials notwendig wäre, nicht mehr erreichen. Folglich wird die Reizweiterleitung entlang der neuronalen Fasern blockiert, was die Anästhesie bedingt. Die maximale Wirkung eines Lokalanästhetikums ist erreicht, wenn alle Bindungsstellen des Rezeptors gesättigt sind. Derartige Natriumkanäle sind nicht auf die Erregungsleitung peripherer Nerven beschränkt, sondern kommen ubiquitär im menschlichen Organismus vor. Im Falle einer systemischen Anreicherung von Lokalanästhetika kommt es somit zu einer generalisierten neuronalen Funktionseinschränkung. Klinisch zeigt sich die systemische Toxizität der Lokalanästhetika insbesondere in der Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems (ZNS) und der depressiven Wirkung auf das kardiovaskuläre System [19].

### 2.3. Klinische Anwendung dentaler Lokalanästhetika

Heutzutage sind Lokalanästhetika ein essentieller Bestandteil der zahnärztlichen Praxis und die am häufigsten verwendeten Arzneimittel [20]. In Deutschland werden derzeit jährlich circa 70 Mio. Lokalanästhesien durch den Zahnarzt durchgeführt und spielen eine zentrale Rolle in der Behandlungsplanung [7]. Neben der Verwendung der Lokalanästhesie zur temporären Schmerzausschaltung bei zahnärztlichen Eingriffen, haben sie eine Bedeutung in der regionalen Schmerztherapie im Kopf- und Halsbereich. Hier können Lokalanästhetika als diagnostisches und therapeutisches Mittel in der Therapie von akuten und chronischen Kiefer- und Gesichtsschmerzen eingesetzt werden [7]. Mithilfe der diagnostischen Lokalanästhesie können zentrale von peripheren Schmerzursachen abgegrenzt werden [21]. Der therapeutische Einsatz von Lokalanästhetika umfasst die Bekämpfung akuter Schmerzattacken oder die Durchbrechung von Schmerzkreisen durch die temporäre Anästhesie im betroffenen Gebiet. Voraussetzung für die sichere Anwendung von Lokalanästhetika

ist das grundlegende Verständnis für die chemischen und pharmakologischen Charakteristika der Injektionslösungen, die Anatomie des Mund-, Kiefer-, und Gesichtsbereichs, sowie der jeweiligen Injektionstechniken. Die Vermittlung dieser Kenntnisse ist weltweit fester Bestandteil der zahnmedizinischen Ausbildung. Ob eine Lokalanästhesie tatsächlich erfolgreich ist, hängt maßgeblich von der manuellen Geschicklichkeit, den Kenntnissen über geeignete Injektionstechniken, der Erfahrung des Behandelnden, den individuellen Patientenegebenheiten und dem verwendeten Lokalanästhetikum ab.

Im Vorfeld jeder Injektion erfolgt die obligatorische Anamnese, die Aufklärung des Patienten und subjektive Einschätzung durch den Zahnarzt, um im Sinne der differenzierten und risikoadaptierten Lokalanästhesie mögliche Kontraindikationen und Risiken frühzeitig erkennen zu können. Sowohl der behandelnde Zahnarzt, als auch das Praxisteam müssen notfallärztlich geschult sein, um bei lebensbedrohlichen Zwischenfällen adäquat reagieren zu können. Diese adäquate Versorgung des Patienten setzt die vollständige Ausstattung der Praxis mit dem notwendigen Notfallinstrumentarium voraus.

### 2.3.1. Pharmakologisches und klinisches Profil von Lidocain und Articain

Deutschlandweit ist Articain mit über 90% das am häufigsten verwendete Lokalanästhetikum in der Zahnheilkunde [4, 20]. Im internationalen Vergleich ist Lidocain der populärste Vertreter für die zahnärztliche Lokalanästhesie.

Im Folgenden werden die pharmakologischen und klinischen Eigenschaften beider Lokalanästhetika näher erläutert.

#### Articain (4-Methyl-3-[2-(propylamino)-propanamido]thiophen-2-carbonsäuremethylester)

Articain wurde erstmals im Jahr 1976 zugelassen und ist seither der wichtigste Vertreter für die zahnmedizinische Lokalanästhesie in Deutschland [20]. Die Injektionslösung ist in verschiedenen Konzentrationen erhältlich (1%, 2%, 4%), wobei die gängige Konzentration in der zahnmedizinischen Anwendung bei vier Prozent liegt. Zusätzlich kann die Injektionslösung mit unterschiedlichen Konzentrationen des

Vasokonstriktors Adrenalin (ohne Adrenalin, 1: 400 000, 1: 200 000; 1: 100 000) erworben werden. Articain grenzt sich durch seine chemische Struktur des Thiopenrings anstelle eines Benzolrings von anderen Amid-Typen ab. Die an dem Thiopenring befindliche Methyl-Ester-Kette ermöglicht die beschleunigte Metabolisierung des Lokalanästhetikums, indem sie den Angriffspunkt für die primäre Inaktivierung durch Plasmacholinesterasen im Blut darstellt. Danach erfolgt der weitere Abbau in der Leber. Die Inaktivierung von Articain zu Articaincarbonsäure geschieht somit einerseits über den für Amide typischen Weg des hepatischen Abbaus, andererseits durch unspezifische Plasmacholinesterasen [22]. Bei alten Patienten oder Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann die enzymatische hepatische Aktivität kompromittiert sein [16, 23], was sich in einer verzögerten Metabolisierung von rein hepatisch abbaubaren Substanzen äußern kann. Insbesondere dann stellt Articain mit seinem alternativen Metabolisierungsweg durch enzymatisch unabhängige Plasmacholinesterasen ein geeignetes Lokalanästhetikum dar, sofern der Patient kein Cholinesterasemangel aufweist [24]. Klinisch zeigt sich der zweifache Inaktivierungsweg durch eine kurze Plasmahalbwertszeit von 20 min [25], die im Vergleich zu anderen Lokalanästhetika vom Amid-Typ mit rund 90 min [26] wesentlich reduziert ist. Dies bietet auch bei eventuell notwendiger Nachinjektion eine größere therapeutische Sicherheit [7].

Articain besitzt eine hohe Plasmaproteinbindung und eine folglich geringe Toxizität [27]. Mit einem fetalen Blutspiegel von 25- 35 Prozent der mütterlichen Werte, ist Articain das Lokalanästhetikum der Wahl bei Schwangeren [22, 28]. Klinisch zeigt Articain einen raschen Wirkeintritt bei einer schnellen Diffusion [29] in das Weich-, und Hartgewebe, was insbesondere für die Anwendung im zahnärztlichen Bereich vorteilhaft ist. Articain besitzt eine sehr gute anästhetische Wirksamkeit [26, 28] und ist im Vergleich zu Lidocain weniger kardiodepressiv [7]. Bezogen auf die Referenzsubstanz Procain, ist Articain fünfmal stärker wirksam, während die relative Toxizität 1,5 beträgt. Der Quotient zwischen Wirksamkeit und Toxizität weist mit einem Wert von 3,3 - verglichen mit anderen dentalen Lokalanästhetika (Lidocain: 2, Bupivacain: 2, Mepivacain: 2) - das vorteilhafteste Verhältnis auf.

### Lidocain (2-Diethylamino-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid)

Lidocain wurde als erstes Amid-Anästhetikum im Jahr 1942 entwickelt und wenig später im Jahr 1948 in Deutschland eingeführt. Im weltweiten Vergleich ist Lidocain das am häufigsten verwendete Lokalanästhetikum in der Zahnmedizin [30], wobei es besonders im angloamerikanischen Raum als Standardpräparat in der zahnärztlichen Anästhesie eine zentrale Stellung einnimmt. Die gängige Konzentration der zahnärztlichen Praxis beträgt zwei Prozent. Aufgrund der substanz eigenen starken vasodilatatorischen Wirkung, wird das Lokalanästhetikum üblicherweise mit einem Vasokonstriktorzusatz (Adrenalin) in relativ hoher Konzentration von 1: 50 000 bis 1: 100 000 verwendet, um eine adäquate Wirkdauer für die zahnärztliche Behandlung zu erzielen [22]. Lidocain für anästhetische Zwecke wird sowohl als Injektionslösung, als auch zur oberflächlichen, topischen Applikation verwendet. Für letztere werden Sprays, Lösungen oder Salben zur Verfügung gestellt. Außerdem kann Lidocain intravenös verabreicht als Klasse-Ib-Antiarhythmikum bei ventrikulären Tachykardien oder Kammerflimmern zum Einsatz kommen [31]. Nebenwirkungen äußern sich bei bereits niedrigen Dosen (50 mg) durch die negativ inotrope Wirkung am Herzen und der potentiellen Auslösung von Herzrhythmusstörungen oder Krampfanfällen [19, 22]. Aus diesen Gründen ist Lidocain nicht Mittel der ersten Wahl in der Therapie von Herzrhythmusstörungen.

Die Metabolisierung von Lidocain erfolgt wie bei anderen Lokalanästhetika vom Amid-Typ hepatisch. Zu beachten ist, dass die Lidocainmetabolite (Monoethylglycerinexylidid und Glycinxylidid) in höherer Dosis eine Sedierung des Patienten auslösen können. Lidocain besitzt eine vierfach stärkere anästhetische Wirksamkeit und längere Wirkdauer im Vergleich zu Procain. Aufgrund der wesentlich höheren Wirksamkeit Lidocains, kann die doppelt so hohe Toxizität durch eine Reduktion der Dosis ausgeglichen werden. Dadurch ergibt sich eine verringerte absolute Toxizität des Lokalanästhetikums, verglichen mit Procain [18]. Das Verhältnis der Wirksamkeit und Toxizität weist einen Wert von 2 auf. Die Proteinbindung mit 77% ist im Vergleich zu anderen gängigen Lokalanästhetika (Articain: 94%, Bupivacain: 95%, Mepivacain 78%) niedriger [22].

### 2.3.2. Indikationen und Kontraindikationen

Mittlerweile ist eine Vielzahl von Anästhetika verschiedener Darreichungsformen und Vasokonstriktorzusätzen mit unterschiedlichen Konzentrationen erhältlich [32]. Die Wahl des Anästhetikums ergibt sich aus der medizinischen Indikation unter Berücksichtigung des Patientenprofils und den Anforderungen an die Anästhesie.

Kontraindikationen der zahnärztlichen Lokalanästhesie können allgemeinmedizinischen oder persönlichen Gründen unterliegen. Die Angst vor Spritzen (Trypanophobie) ist neben der oftmals über den Eingriff hinaus andauernden Weichgewebsanästhesie ein häufiger persönlicher Grund für die Ablehnung der zahnärztlichen Injektionsanästhesie. Man unterscheidet weiterhin zwischen Kontraindikationen, die sich gegen das Lokalanästhetikum selbst oder Bestandteilen der Injektionslösung richten. Insbesondere spielt der Vasokonstriktorzusatz, überwiegend Adrenalin, eine relevante Rolle als auslösender Faktor für das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen. Die Symptomatik bei Überdosierung von Adrenalin ist auf die  $\beta$ -adrenerge Wirkung der Katecholamine zurückzuführen, welche dosisabhängig eine Steigerung der Herzfrequenz (positive Chronotropie) und Herzkontraktion (positive Inotropie) bewirken. Klinisch variiert die Symptomatik und kann von harmlosen Symptomen wie Blässe oder Nervosität bis zu bedrohlichen Komplikationen wie einer hypertensiven Krisen oder Hirnblutungen reichen [22].

Aufgrund der teilweise schwerwiegenden Folgen bei unsachgemäßer Verabreichung eines Vasokonstriktors, sind Kontraindikationen im Vorfeld dringendst auszuschließen und Sicherheitsmaßnahmen, wie eine exakte Dosis Einhaltung und die Aspiration vor der Injektion, einzuhalten. Die wichtigsten absoluten und relativen Kontraindikationen der zahnärztlichen Lokalanästhesie und der Verwendung von Adrenalin als Vasokonstriktor sind in Tabelle 1 und 2 dargestellt [7, 22].

Absolute	Relative
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ablehnung der Maßnahme durch den Patienten</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Störung der Blutgerinnung</li><li>• Schwere Leberfunktionsstörung</li><li>• Schwere Nierenfunktionsstörung</li></ul>



<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere geistige oder körperliche Behinderung, Unkooperativität des Patienten</li> <li>• Kardiale Dekompensation</li> <li>• Nachgewiesene Allergie gegen einen der Inhaltsstoffe</li> <li>• Infektion im Injektionsgebiet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere kardiovaskuläre Funktionsstörung</li> <li>• Gravidität</li> <li>• Störung der Plasmacholinesterase</li> </ul>
---	--

*Tabelle 1: Kontraindikationen der zahnärztlichen Lokalanästhesie*

Absolute	Relative
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phäochromozytom</li> <li>• Hyperthyreose</li> <li>• Tachykarde Rhythmusstörung</li> <li>• Sulfitallergie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertonie</li> <li>• Angina Pectoris</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Asthma Bronchiale</li> <li>• Herzinsuffizienz</li> <li>• Dauermedikation (Digoxin, Digitoxin, trizyklische Antidepressiva, MAO-Hemmer, Antiparkinson-Mittel, Methyl-Dopa, Guanethidin, <math>\beta</math>-Blocker)</li> <li>• Engwinkelglaukom</li> <li>• Schwangerschaft</li> </ul>

*Tabelle 2: Kontraindikationen für Adrenalin als Vasokonstriktor*

### 2.3.3. Unverträglichkeiten und allergische Reaktionen

Überschießende Immunologische Reaktionen auf das Lokalanästhetikum selbst sind sehr selten [33, 34]. In der Regel verursachen Zusatzstoffe der Injektionslösung, wie Konservierungsmittel (Methylparaben) oder Antioxidantien (Natriumsulfit) allergische oder pseudoallergische Reaktionen [34]. Mit der mehrheitlichen Verwendung von Amid-Präparaten anstelle der Ester-Präparate, konnte das Risiko der anaphylaktischen Reaktion reduziert werden. Bei der Metabolisierung von Lokalanästhetika des Amid-Typs entstehen im Gegensatz zu den Ester-Präparaten

keine *p-Aminobenzoessäure* (PABA) welche, als so genannter Parastoff, ursächlich für das hohe allergische Potential der Lokalanästhetika des Ester-Typs ist. Dennoch ist zu beachten, dass Methyparabene, die zu PABA metabolisiert werden, in der Herstellung von Amid-Lokalanästhetika als Konservierungsstoffe verwendet werden. Folglich geht von Amid-Lokalanästhetika ebenfalls ein allergisches Potential aus, sofern sie nicht frei von Konservierungsmittel sind [34]. Insbesondere dann, wenn dem Patienten allergische Diathesen bekannt sind, sollte vorbeugend ein Lokalanästhetikum vom Amid-Typ ohne Konservierungsstoffe – und wenn nötig ohne Antioxidantien - gewählt werden.

## 2.4. Iatrogene Schädigung

Insgesamt wird die zahnärztliche Lokalanästhesie als sichere Methode der Schmerzausschaltung bewertet, wobei die Inzidenz von Komplikationen bei circa 4,5% liegt [35, 36]. Bei Patienten mit bestehenden Risikofaktoren ist die Komplikationsrate allerdings signifikant erhöht und sollte durch eine adäquate präoperative Evaluierung der Risikofaktoren, einer strikten Einhaltung der Grenzdosen, der Verwendung von geringen Adrenalinkonzentrationen und somit dem Prinzip der differenzierten Lokalanästhesie gesenkt werden [20]. Dennoch kann es trotz sorgfältigem Umgang mit der zahnärztlichen Lokalanästhesie zu iatrogenen Schäden kommen.

Hierbei unterscheidet man einerseits zwischen indirekten und direkten und andererseits zwischen mechanischen und toxischen Komplikationen.

### 2.4.1. Indirekte Schäden

Die meisten zahnärztlichen Routineeingriffe, wie konservierende oder parodontale Behandlungen dauern durchschnittlich 47 Minuten und erfordern in der Regel keine postoperative Schmerzkontrolle [37]. Da den meisten zahnärztlich verwendeten Injektionslösungen ein Vasokonstriktor beigelegt ist, überschreitet die anästhetische Wirkung den erforderliche Betäubungszeitraum oftmals um ein Vielfaches. Während dieses Zeitraumes können akzidentelle Weichgewebsschäden auftreten. Ursächlich ist die fehlende Schutzfunktion des Schmerzes und somit eine fehlende adäquate

Reaktion auf mechanische, thermische oder chemische Reize. In Folge dessen kommt es zur Traumatisierung des Gewebes, primär durch Selbstmanipulation in Form von Lippen, und Wangenbeißen, sekundär durch thermische oder chemische Ursachen, beispielsweise beim Genuss von zu heißen Getränken. Insbesondere Kinder, geistig retardierte und ältere Patienten sind davon betroffen, weshalb hier die Kontrolle durch eine Aufsichtsperson bis zum Abklingen der Anästhesie zu empfehlen ist [38, 39]. Zusätzlich kann die Taubheit von Lippe, Zunge und Wangen zu einer Einschränkung des Patienten im Alltag führen. Die anästhesiebedingte Beeinträchtigung motorischer, sensorischer und sensibler Fähigkeiten kann sich in Artikulationsproblemen, unkontrollierten Speichelfluss, fehlendem Geschmackempfinden und einer veränderten physiognomischen Wahrnehmung äußern [40]. Studien konnten zeigen, dass die Inzidenz von Weichgewebstraumata, die auf eine prolongierte Weichgewebsanästhesie nach zahnärztlicher Lokalanästhesie zurückzuführen waren, bei Kindern zwischen 13- 16% lag. Dabei konnte mit sinkenden Patientenalter eine erhöhte Inzidenz von Weichgewebstraumata beobachtet werden [41]. Der Zahnarzt ist verpflichtet seine Patienten über die postoperativen Verhaltensmaßnahmen zur Vermeidung dieser Schäden aufzuklären. Idealerweise sollte die Weichgewebsanästhesie die zahnärztliche Behandlungsdauer nicht überdauern.

Der Einfluss verschiedener lokalanästhetischer Wirkstoffe und derer Konzentrationen auf die Dauer der Anästhesie wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Relevante wirkstoffspezifische Unterschiede der Anästhesiedauer beziehen sich vornehmlich auf Bupivacain und strukturell verwandten Wirkstoffen. Bupivacain besitzt durch seine chemische Struktur der vierten Kohlenstoffkette eine substanzeigene außerordentlich lange Anästhesiedauer (mittlere Anästhesiedauer 0,5% Bupivacain + Adrenalin 1: 200 000 Infiltrationsanästhesie: 375 min, Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior: 415 min), die indikationsspezifisch genutzt oder vermieden wird [22, 42]. Der klinische Vergleich über die Anästhesiedauer von Lidocain und Articain als handelsübliche Injektionslösungen (Lidocain: 2% + 1: 80 000 Adrenalin; Articain: 4% + 1: 200 000 Adrenalin) zeigte keinen signifikanten Unterschied. Wurde jedoch die selbe Adrenalinkonzentration verwendet, konnte eine längere Wirkdauer bei Articain beobachtet werden, was auf die substanzeigene, vergleichsweise stärkere

vasodilatorische Wirkung von Lidocain zurückzuführen ist [43]. Ebenso hat der Vasokonstriktorzusatz wesentlichen Einfluss auf die Dauer der Anästhesie. Studienergebnisse mehrerer Autoren sind konform, dass die Verwendung eines Vasokonstriktorzusatzes zu einer signifikanten Verlängerung der Anästhesie führt [44-47]. Im Falle einer kurzen Therapiedauer oder bei Vermeidung einer lang anhaltenden postoperativen Weichgewebsanästhesie, kann die AdrenalinKonzentration reduziert oder komplett auf den Adrenalinzusatz verzichtet werden [47-50]. Dennoch sollte die Wahl des Vasokonstriktors immer unter Berücksichtigung der patientenspezifischen Indikation getroffen werden und zwischen Nutzen und Risiken der katecholaminergen Wirkung abgewogen werden. Mit steigendem Injektionsvolumen des Lokalanästhetikums, konnte eine Verlängerung der Pulpen-, und Weichgewebsanästhesie beobachtet werden [51-54]. Bei Lidocain 2% (Adrenalin: 1: 80 000) verlängerte sich die Anästhesiedauer mittelwertig um 14,55 min pro zusätzlich injizierten Milliliter [52]. Das injizierte Volumen kann somit ebenfalls als modulierender Faktor für die erforderliche Anästhesiedauer herangezogen werden. Dabei ist die Grenzdosis je nach Präparat, Konzentration und Zusätzen unter Berücksichtigung des Patientengewichts und gegebenenfalls vorliegenden Allgemeinerkrankungen strengstens einzuhalten. Empfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft über die Maximal- und Grenzdosen zahnärztlicher Lokalanästhetika sind in Tabelle 3 dargestellt [55].

	<b>Ohne Vasokonstriktor</b>		<b>Mit Vasokonstriktor</b>	
	Maximaldosis (mg/kg)	Grenzdosis (mg/70kg KG)	Maximaldosis (mg/kg)	Grenzdosis (mg/70kg KG)
<b>Articain</b>	4	300	7	500
<b>Lidocain</b>	4	300	7	500
<b>Mepivacain</b>	4	300	7	500
<b>Prilocain</b>	6	400	8	600
<b>Bupivacain</b>	2	150	2	150

Tabelle 3: Empfohlene Maximal- und Grenzdosen zahnärztlicher Lokalanästhetika

Im klinischen Vergleich von Articain 2% und Articain 4% konnte die Mehrheit der Autoren eine signifikante Verkürzung der postoperativen Anästhesie beim niedriger konzentrierten Präparat beobachtet [8, 56, 57]. Eine von drei Studien über Articain konnte keinen Zusammenhang zwischen der Konzentration des Lokalanästhetikums und der Anästhesiedauer nachweisen [56]. Ähnliche Studien über den Vergleich von Lidocain 2% und Lidocain 4% ergaben ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang [58]. Trotz inhomogener Ergebnisse überwiegt somit die Anzahl der Studien, die eine Verkürzung der Anästhesiedauer unter Verwendung eines niedriger konzentrierten Lokalanästhetikums nachweisen konnten. Aus diesem Grund kann bei kurzen zahnärztlichen Eingriffen oder solchen Patienten, die durch eine lange postoperative Weichgewebsanästhesie gefährdet sein könnten, eine niedrig konzentrierte Injektionslösung vorteilhaft sein, sofern weiterhin die suffiziente Betäubung erzielt werden kann. Aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse bezüglich des Zusammenhangs zwischen der Wirkstoffkonzentration und der Effektivität der Anästhesie werden unter dem Punkt 5 näher erläutert.

#### 2.4.2. Direkte Schäden

Direkte Schäden durch die zahnärztliche Lokalanästhesie können mechanischer oder toxischer Natur sein. Erstere werden beim Injektionsvorgang verursacht (siehe 4.3), während zweite auf die Zusammensetzung der Injektionslösung zurückzuführen sind (siehe 4.4). Vordergründig kann es dabei zu Sensibilitätsstörungen in Form von An-, Hyp- oder Dysästhesien kommen, die in der Regel eine gute Regenerationsprognose aufweisen. Im Gegensatz dazu besteht bei der Beeinträchtigung sensorischer Qualitäten (z.B. Geschmackssinn) eine nur eingeschränkte Prognose [22]. Die Prävalenz variiert je nach Autor und liegt bei der temporären Störung bei 0,15 - 0,54%, wobei permanenten Schäden mit 0,0001 - 0,01% wesentlich seltener sind [59-61].

### 2.4.3. Mechanische Schäden

Mechanische Schäden entstehen durch die Penetration der Nadel während des Injektionsvorgangs in vaskuläres und neurales Gewebe. Insbesondere bei Injektionen in unmittelbarer Nähe von Nervstämmen und perineuralen Gefäßen, wie bei der Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior, besteht ein erhöhtes Risiko [39]. Trotz negativer Aspirationsprobe kann es zur Punktion oder Laceration arterieller und venöser Gefäße kommen, die eine Hämatombildung zur Folge haben können [62]. Das Ausmaß der Einblutung ist abhängig von der Dichte der umliegenden Strukturen und post-interventioneller Maßnahmen in Form von lokaler Kompression und Kälteapplikation. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit hämorrhagischen Diathesen, Antikoagulation oder Vitamin K defizitären Erkrankungen geboten. Die Indikation der Leitungsanästhesie kann bis zu einem therapeutischen INR bis zu 4 gestellt werden, aber sollte unter Abwägung von komplikationsärmeren Anästhesietechniken, wie der Infiltrations-, oder intraligamentären Anästhesie kritisch betrachtet werden [63]. Je nach Größe und allgemeinmedizinischer Verfassung des Patienten, kann therapeutisch die Notwendigkeit der antibiotischen Abschirmung oder Inzision des Hämatoms gegeben sein, um weitere Komplikationen wie beispielsweise einer Kieferklemme (Trismus) oder der Suprainfektion zu vermeiden [62, 64].

Als weitere mechanische Verletzung kann es nach erfolgter Injektion bei der Retraktion der Injektionsspritze zur Verletzung des Nervs kommen. Ursächlich dafür ist die hakenähnliche Deformation der Kanülenspitze nach Knochenkontakt, die je nach Autor bei 43 - 60% der Fälle (Infiltrationsanästhesie: 43%, Leitungsanästhesie Nervus alveolaris inferior: 60%) zu beobachtet war. Insgesamt lag der Anteil der nach Knochenkontakt verformten Kanülenspitzen bei 97% [65, 66]. In Folge des Gewebetraumas kann es unmittelbar oder aufgrund von Vernarbung des Nervs zu Sensibilitätsstörungen bis zur Anästhesie kommen [67]. Die Nervläsion durch alleiniges Durchstechen mit einer nicht deformierten Kanüle ist als direkte mechanische Ursache unwahrscheinlich, da der größte Durchmesser der Kanüle (25 Gauge: 0,45 mm) den Durchmesser der Nerven (Nervus lingualis: bis zu 2 mm, Nervus alveolaris inferior: bis zu 3 mm) weit unterschreitet [68]. Allerdings besteht die

Hypothese, dass die mechanische Verletzung des Nervs eine Störung der intraneurale Blutversorgung nach sich zieht. In Folge dessen kommt es zur Ausbildung eines intraneuralen Hämatoms mit konsekutiver Kompression neuronaler Fasern und Sensibilitätsstörungen [69].

Die Inzidenz der Fraktur der Injektionsnadel im Rahmen der zahnärztlichen Lokalanästhesie ist seit der standardisierten Einführung von Einmalkanülen aus rostfreiem Stahl im Jahr 1960 deutlich gesunken [70]. Dennoch kann eine frakturierte Injektionsnadel gravierende und potentiell lebensbedrohliche Folgen nach sich ziehen, falls das Fragment ins Gewebe disloziert oder versehentlich aspiriert wird. Die Nadelbrüche treten zu 70% bei Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior auf und sind meist auf die Verwendung von zu dünnen Injektionsnadeln mit einem Durchmesser von unter 30 Gauge zurückzuführen [71]. Ebenso kann eine fehlerhafte Injektionstechniken oder ruckartige Bewegung des Patienten oder des behandelnden Zahnarztes ursächlich sein. Um dieser Komplikation vorzubeugen, sollte auf ein Vorbiegen der Nadel verzichtet werden und ausreichend lange und dicke Kanülen verwendet werden. Für die Leitungsanästhesie sind Kanülen mit einem Durchmesser von 25- 27 Gauge und einer Länge von 25- 42 mm geeignet, bei der Infiltrationsanästhesie solche mit 25- 27 Gauge Durchmesser und 21- 25 mm Länge [7]. Im Falle des Nadelbruchs, sollte das Fragment radiologisch lokalisiert werden und schnellstmöglich unter Vollnarkose operativ entfernt werden. Dafür empfiehlt sich die Revision durch einen Facharzt / Fachzahnarzt. Beim Verschlucken des Fragments und der radiologisch gesicherten abdominalen Lage, kann in der Regel auf eine operative Entfernung verzichtet werden. In diesem Falle sollte dem Patienten faserreiche Kost wegen des mechanischen Schutzes und der abführenden Wirkung verabreicht werden.

#### 2.4.4. Toxische Schäden

Toxisch bedingte Komplikationen der zahnärztlichen Lokalanästhesie sind auf die Injektionslösung bei intravasaler und intraneuraler Injektion oder fehlerhafter Dosierung zurückzuführen. Die Auswirkungen können sich sowohl systemisch als

auch lokal manifestieren. Ursächlich ist das neurotoxische Potential des Lokalanästhetikums selbst und Zusatzstoffe der Injektionslösung, in der Regel der Vasokonstriktor. Es konnte beobachtet werden, dass der Nervus lingualis dabei signifikant häufiger betroffen war als der Nervus alveolaris inferior, was vermutlich auf die reduzierte Anzahl schützender Faszikuli [72] und die relativ fixierten Position des Nervus lingualis bei geöffnetem Mund während der Leitungsanästhesie am Foramen mandibulae zurückzuführen ist. Dadurch wird ein Ausweichen des Nervs verhindert [59, 73, 74]. Gleichzeitig wird eine Sensibilitätsstörung der Zunge als unangenehm empfunden, was dazu führen könnte, dass Patienten häufiger ärztliche Hilfe aufsuchen und somit die Inzidenz dieser iatrogenen Nervschädigung erhöht erscheint. Unabhängig des Wirkstoffes selbst, scheint die Toxizität des Lokalanästhetikums mit zunehmender Konzentration zu steigen, was erklärend für die scheinbar erhöhte Inzidenz von Sensibilitätsstörungen unter Verwendung von 4%igem Articain sein könnte [73, 75, 76]. Eine niedrige Wirkstoffkonzentration könnte sich somit günstig auf das Risiko für neurotoxisch bedingte Nervläsionen auswirken, weshalb dieser Aspekt mitunter ausschlaggebend für die klinische Testung von 2%igem Articain war.

#### 2.4.5. Prävention intravasaler und intraneuraler Injektionen

Um das Risiko der akzidentiellen intravasalen Injektion zu minimieren, sollte neben den allgemein erforderlichen Kenntnissen über die Technik der zahnärztlichen Anästhesie vor der Injektion eine Aspiration durchgeführt werden. Um ein falsch negatives Ergebnis zu vermeiden, ist die Aspiration bei Leitungsanästhesien in mindestens zwei Ebenen empfehlenswert. Sollte sich nach der Aspiration Blut in der Injektionsspritze befinden, liegt eine intravasale Position der Kanüle vor, sodass die Injektion abgebrochen werden muss. Der behandelnde Zahnarzt muss sowohl die Ampulle als auch die Kanüle auswechseln, um die Beurteilbarkeit der erneuten Aspirationsprobe zu garantieren. Es folgt eine geringfügige Änderung der Nadelposition und - nach negativer Aspiration - die Injektion des Lokalanästhetikums. Liegt eine intraneurale Injektion vor, kann der Patient einen blitzartig eintretenden, elektrischen Schmerz während der Injektion verspüren. Um die toxische



Nervenschädigung zu minimieren, sollte der Zahnarzt den Patienten anweisen, sich im Falle solcher Schmerzen sofort bemerkbar zu machen. Dann muss die Injektion unmittelbar unterbrochen werden. Anschließend ist eine Korrektur der Nadelposition erforderlich und die Injektion kann nach erneuter negativer Aspirationsprobe fortgesetzt werden. Dennoch ist zu beachten, dass der blitzartige Schmerz kein sicherer Indikator für das Vorliegen einer intraneuralen Injektion ist. Je nach Autor variiert die Inzidenz des Schmerzes bei injektionsbedingter Nervpunktion zwischen 7% und 65% [36, 59, 67, 77].

#### 2.4.6. Vasokonstriktorüberdosierung

Die lokale Manifestation der Vasokonstriktorintoxikation zählt zu den extrem seltenen Komplikationen der zahnärztlichen Lokalanästhesie. Sie tritt bei Überdosierung oder intravasaler Applikation einer adrenalinhaltigen Injektionslösung auf. Durch die vorwiegend alpha-adrenerge Wirkung des Adrenalins wird eine Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur ausgelöst, die zu einer transienten Ischämie des umschriebenen Gebiets führt. Bei richtiger Dosierung und Applikation ist dieser ischämische Effekt wünschenswert und wirkt der vasodilatativen Eigenschaft der Lokalanästhetika entgegen. Lokal wird eine Verengung der Arterien und Arteriolen erzeugt, was das Anästhetikum fixiert. Gleichzeitig wird durch den Vasokonstriktor der Blutfluss innerhalb der peripheren Nerven gesenkt [78]. Insgesamt resultiert dies in einer verminderten systemischen Absorption und konsekutiv in der Verlängerung der anästhetischen Wirkdauer. Bei einer Adrenalinzugabe von 1: 200 000 konnte beobachtet werden, dass die maximale Serumkonzentration bei Lidocain um 25% und bei Articain um 15% reduziert wird [79]. Ergo führt der Vasokonstriktor zu einer Verringerung der systemisch toxischen Wirkung des Lokalanästhetikums. Ebenso wird durch die lokale Ischämie der Blutverlust bei chirurgischen Eingriffen verringert und dem Operateur eine optimale Sicht ermöglicht [80, 81].

Bei Überdosierung und intravasaler Injektion von Adrenalin können schmerzhafte Vasospasmen ausgelöst werden, die im distalen Versorgungsgebiet des Gefäßes zu einer gestörten Blutversorgung und nachfolgenden Hypoxie führen können. Bei

anhaltend insuffizienter Sauerstoffversorgung kommt es zum nekrotischen Gewebeuntergang. Autoren berichten über leitungsanästhesiebedingte Weichgewebsläsionen am Gaumen und der ipsilateralen Kinnregion, entsprechend der arteriellen Versorgungsgebiete der Arteria palatina und der Arteria alveolaris inferior. Ebenfalls konnten bukkale intraorale Läsionen bei einer Infiltrationsanästhesie mit Adrenalin beobachtet werden [82-86]. Zur Prävention lokaler Komplikationen sollte der Gebrauch von hochdosierten Vasokonstriktorzusätzen (1: 50 000 - 1: 30 000) nur unter besonderer Vorsicht erfolgen und wenn möglich einem Präparat mit niedriger dosiertem Adrenalinzusatz den Vortritt gegeben werden [83]. Die systemischen Nebenwirkungen der Vasokonstriktorüberdosierung äußern sich durch vegetative und kardiovaskuläre Symptomatik.

#### 2.4.7. Neurotoxizität des Lokalanästhetikums

Es besteht wissenschaftlicher Konsens darüber, dass das Lokalanästhetikum selbst ein neurotoxisches Potential besitzt, welches als eine Hauptursache für Nervschäden im Rahmen nichtchirurgischer zahnärztlicher Eingriffe gilt. *In vitro* Studien über die Ursache der Neurotoxizität konnten ab einer gewissen Konzentration des Lokalanästhetikums (Lidocain: 5%; Procain 10,2%) eine unspezifische Auflösung von Membranen beobachten, die der Wirkung von Tensiden ähnelt. Dabei vermuten die Autoren, dass wesentlich geringere Konzentration als solche, die in der Studie verwendet wurden *in vivo* bereits zu Schäden führen [87]. Andere Autoren begründen die Neurotoxizität des Lokalanästhetikums mit einem lokal veränderten intraneuronalen Metabolismus, der zur Produktion von schädigenden aromatischen Alkoholen führt [88]. Weiterhin kann als Folge des gestörten Metabolismus ein Ödem entstehen, welches sekundär durch die Ischämie zur Kumulation zytotoxischer freier Radikale führt. Folgen des chemischen Traumas können Demyelinisierung, Axondegeneration oder die intrafaszikuläre Entzündung der umliegenden Nervfasern sein, die mit einer Sensibilitätsstörung einhergehen [73]. Die Schwere der klinischen Symptomatik kann von leichten Missempfindungen bis zu permanenten starken Schmerzen variieren.

Sowohl das Risiko als auch Ausmaß der neuronalen Schädigung sind maßgeblich von der Wirkstoffkonzentration des Lokalanästhetikums abhängig. Studien konnten eine progressive toxische Schädigung bei steigender Wirkstoffkonzentration feststellen [89, 90]. Obwohl die überwiegende Anzahl der Nervschädigungen mit Articain assoziiert sind, scheint das Präparat eine untergeordnete Rolle zu spielen, da ab einer gewissen Wirkstoffkonzentration bei anderen üblichen Lokalanästhetika ebenfalls ähnliche toxische Schäden beobachtet werden konnten [73, 75]. Die erhöhte Inzidenz von Nervschäden mit Articain könnte dementsprechend auf die vergleichsweise hohe Wirkstoffkonzentration der Injektionslösung aber auch auf den vergleichsweise häufigen Gebrauch zurückzuführen sein.

Im klinischen zahnärztlichen Gebrauch variieren die verwendeten Wirkstoffkonzentrationen der Lokalanästhetika je nach Präparat. Lidocain, als weltweit populärstes Präparat in der Zahnmedizin, wird üblicherweise als zweiprozentige Lösung angewendet. Articain ist als zwei-, oder vierprozentige Injektionslösung auf dem Markt erhältlich [57]. Dennoch ist das Zwitterlokanästhetikum im klinischen Gebrauch bislang nahezu ausschließlich als vierprozentige Lösung etabliert. Im Vergleich zu anderen Lokalanästhetika (Bupivacain 0,25 - 0,5%, Lidocain 2 - 3%, Prilocain 2 - 3%) ist die Wirkstoffkonzentration der Articainlösung auffallend hoch [7]. Dennoch konnte im klinischen Vergleich von Articain 2% und Articain 4% der höheren Wirkstoffkonzentration keine signifikante Überlegenheit zugeschrieben werden [8, 57, 91]. Die Ergebnisse der randomisierten Doppelblindstudien zeigten eine gleichwertig suffiziente anästhetischen Wirksamkeit. Ferner wurden die Anflutungszeit, Anzahl der notwendigen Injektionen und das subjektive Empfinden des Patienten bezüglich Injektionsschmerz und Schmerzhaftigkeit während der Behandlung evaluiert. In allen Fällen konnte dabei kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Lediglich in einem Aspekt differierten die verschiedenen Wirkstoffkonzentrationen, insofern, dass die zweiprozentige Articainlösung zu einer signifikant kürzeren Weichgewebsanästhesie führte. Dadurch könnte das Risiko für post-interventionellen Weichgewebsschäden nach erfolgter Lokalanästhesie und die Dauer des Taubheitsgefühl von Lippe und Zunge gesenkt werden.

Es bestehen bereits pharmakologische Möglichkeiten zur Aufhebung, beziehungsweise Verkürzung der Weichgewebsanästhesie durch Phentolaminmesilat (OraVerse®). Durch die kompetitive nicht selektive Adrenorezeptorblockade kommt es zu einer Vasodilatation, wodurch eine Verkürzung der lokalanästhetischen Wirkdauer um bis zu 50 Prozent erreicht werden kann [92]. Die Applikation von Phentolaminmesilaten wird bei Eingriffen mit erhöhten Nachblutungsrisiko und solchen, die zu postoperativen Schmerzen führen, nicht empfohlen. Zusätzlich ist die Anwendung bei Patienten mit Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff, Kindern unter sechs Jahren oder mit einem Körpergewicht unter 15 Kilogramm nicht zugelassen [22].

Schwerwiegende Nebenwirkungen sind nur sehr selten und Beschwerden treten überwiegend lokal im Bereich der Injektionsstelle auf. Dennoch erfordert die Verabreichung eines zusätzlichen Medikaments eine gesteigerte Metabolisierungsleistung des Organismus. Die erhöhte pharmakologische Belastung, mögliche Nebenwirkungen und Kontraindikationen der Phentolaminmesilate können umgangen werden, indem die Wirkstoffkonzentration des Lokalanästhetikums reduziert wird, was ebenfalls in der erwünschten Wirkung der verkürzten Weichgewebsanästhesie resultiert. Zusätzlich wird der Körper durch die halb so hohe Arzneimitteldosis des Lokalanästhetikums entlastet, wenn anstatt der vierprozentigen Articainlösung die zweiprozentige Alternative gewählt wird.

Zusammenfassend ist Articain 2% ist somit für die Lokalanästhesie bei Zahnextraktionen im Unterkiefer geeignet und besitzt darüber hinaus den klinischen Vorteil einer verkürzten postinterventionellen Weichgewebsanästhesie. Gleichzeitig kann im Sinne der konzentrationsabhängigen Neurotoxizität das Risiko der Nervschädigung bei Articain 2% gesenkt werden und der Organismus durch eine geringere Wirkstoffkonzentration [93] entlastet werden.

## 2.5. Wirksamkeit des Lokalanästhetikums

Optimaler Weise ist das zahnärztliche Lokalanästhetikum risikoarm und besitzt eine gute anästhetische Wirksamkeit.

### 2.5.1. Struktur-Wirkungs-Beziehung

Die Wirksamkeit des Lokalanästhetikums wird einerseits durch die chemische Struktur und andererseits durch die molekulare Form bestimmt. Grundlegende strukturchemische Unterschiede beziehen sich auf den aromatischen Rest, die Aminogruppe und die Zwischenkette. Relevante physiochemische Unterscheidungsmerkmale sind der pKa-Wert und das Molekulargewicht. Der pKa-Wert gibt Auskunft darüber, bei welchem pH-Wert 50 Prozent der Substanz als ungeladene Base und 50 Prozent als geladenes Kation vorliegt.

Bei zahnärztlich verwendeten Präparaten variiert der pKa- Wert zwischen 7,8 und 9. Die Wasserlöslichkeit der Lokalanästhetika ist nur bei einem pH-Wert unter dem des pKa-Wertes gegeben. Aus diesem Grund werden Lokalanästhetika in einer Injektionslösung mit einem pH-Wert von 4-6 verabreicht, welcher bei Zugabe von Adrenalin auf bis zu unter 3 gesenkt werden kann.

Physikochemisch betrachtet, sind Lokalanästhetika schwache Basen mit ampholytischem Charakter. Das Lokalanästhetikum kann als ungeladene, lipophile Base (Anion) durch die Membran diffundieren, um nach einem Ladungswechsel im Zellinneren in ihre geladene, hydrophile Säure (Kation) zu dissoziieren [94]. Anschließend bindet die aktive Form an den Natriumkanalrezeptoren. Die Penetrationsfähigkeit des jeweiligen Präparats in das Perineurium und der Axonmembran, um an die Bindungsstelle zu gelangen, wird durch die Lipophilie, molekulare Struktur, Protonierungsgrad und der aromatischen Gruppe bestimmt [22]. Der Protonierungsgrad der Substanz ändert sich je nach umgebenden pH-Wert.

Die Beziehung zwischen dem pKa- und pH-Wert werden anhand der Henderson-Hasselbach Gleichung ( $pKa = pH + \log (Base/Säure)$ ) deutlich. Demzufolge verändert sich das Verhältnis von geladenem zu ungeladenem Teil, abhängig vom umgebenden pH-Wert. Liegt wie bei einer Entzündung ein saures Gewebe vor (pH-Wert = 5-6), ist die Wirkung des Lokalanästhetikums eingeschränkt, da nun das stärker protonierte Lokalanästhetikum die Barriere nicht durchdringen kann [22] und somit der Wirkungsort nicht erreicht werden kann.

Bei Lokalanästhetika mit einem hohen pKa-Wert (zB. Procain: pKa-Wert= 9,1) ist die Anflutungszeit prolongiert, da nur wenige Moleküle bei einem physiologischen Gewebe pH-Wert von 7,4 als Basen vorliegen. Es diffundieren zwar viele Moleküle durch die Membran, allerdings kann nur ein geringer Anteil davon anschließend in aktive (kationische) Form dissoziieren. Demnach ist die anästhetische Wirkung inadäquat. Die Lipophilie wird maßgeblich durch den aromatischen Ring (Benzolring) bestimmt und steht in einem nicht-linearen Zusammenhang mit der Potenz des Lokalanästhetikums. Je lipophiler ein Lokalanästhetikum ist, desto stärker wirkt es [95]. Gleichzeitig bestimmt die Lipophilie die systemische Toxizität des Wirkstoffs, da eine gesteigerte Wirksamkeit mit einer höheren Potenz zur Blockade anderer Ionenkanäle des Organismus einhergeht. Weiterhin wird die systemische Toxizität durch die Proteinbindung an Gewebs-, und Plasmaproteine bestimmt. Da nur der ungebundene Anteil der Lokalanästhetika systemisch wirksam sein können, sinkt die systemische Toxizität mit steigender Proteinbindungskapazität [22].

#### 2.5.2. Anästhetische Wirksamkeit von Lidocain und Articain

Die lokalanästhetische Wirksamkeit wird definiert durch den Anteil der vollständigen Anästhesien bei einer einmaligen Injektion mit einer mittleren therapeutischen Dosis unter festgelegten Bedingungen. Lidocain zeigt eine Wirksamkeit von circa 80- 90%, während Articain als Infiltrationsanästhesie in 90% und bei Leitungsanästhesien in circa 80% eine vollständige Anästhesie bei einmaliger Injektion erzielt [96, 97].

Vergleichende randomisierte klinische Studien über die anästhetische Effektivität von Articain und Lidocain zeigten unterschiedliche Ergebnisse. Einige Autoren konnten eine effektivere anästhetischen Wirkung bei Articain beobachten [98-106], wohingegen andere Autoren keinen signifikanten Unterschied feststellen konnten [107-122]. Je nachdem, ob die Anästhesie supplementär (Infiltrationsanästhesie nach Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior (IANB)) oder als alleinige Anästhesie (IANB) eingesetzt wurde, variierten die Ergebnisse des gleichen Wirkstoffs innerhalb einer Studie.

Articain zeigte als supplementäre Infiltrationsanästhesie bei unzureichender vorheriger Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior in den meisten Fällen eine signifikant bessere Anästhesie [98-100, 102, 103, 117, 123]. Nur wenige Studien konnten entweder keine [118] oder eine bedingt [124] signifikante Überlegenheit von Articain feststellen.

Die verschiedenen Studienaufbauten unterschieden sich sowohl methodisch als auch materiell, beispielsweise bezüglich der Zusammensetzung der Anästhesielösung (Vasokonstriktorzusatz und Wirkstoffkonzentration). Die Durchführung betreffend differierte die Injektionstechnik (Infiltrationsanästhesie oder Leitungsanästhesie) und ob die Anästhesie supplementär (Infiltrationsanästhesie nach Leitungsanästhesie) oder als alleinige Anästhesie (Leitungsanästhesie) angewandt wurde. Ferner wurden je nach Studie entweder Milchzähne oder permanente Zähne [98-100, 103, 104, 117, 118, 123, 124] anästhesiert. Die zahnärztlichen Maßnahmen waren entweder eine endodontische Therapie [98, 102-104, 117, 118, 123, 124], die Zahnextraktion [100] oder dem Leser nicht ersichtlich [99]. Manche Autoren wiesen explizit auf einen Entzündungszustand der Pulpa hin [98, 102, 103, 117, 118, 124], wobei andere keine Aussage diesbezüglich tätigten [99, 100, 104]. Obwohl eine hohe Variation im methodischen Vorgehen der wissenschaftlichen Studien besteht, beziehen sich alle bisherigen Untersuchungen über die anästhetischen Wirksamkeit der beiden Injektionslösungen ausschließlich auf die Untersuchung von Lidocain in entweder zwei-, oder vierprozentiger Konzentration im Vergleich zu Articain 4%.

Der direkte Vergleich beider Lokalanästhetika in gleicher Konzentration besteht bislang weder klinisch noch experimentell. Aufbauend auf den jüngsten wissenschaftlichen Erkenntnissen, dass Articain 2% eine gleichwertig suffiziente anästhetische Wirkung wie Articain 4% erzielt und darüber hinaus klinische Vorteile bei einem reduzierten neurotoxischen Risiko besitzt, soll nun der direkte Vergleich zwischen Lidocain 2% und Articain 2% untersucht werden. Dabei soll die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse verbessert werden, indem Unterschiede, die potentiell auf unterschiedliche Wirkstoffkonzentrationen zurückzuführen sind, ausgeschlossen werden.

## 3. Materialien und Methoden

### 3.1. Studiendesign

Die Datenerhebung der randomisierten klinische Studie erfolgte prospektiv nach Genehmigung der lokalen Ethikkommission in dem Zeitraum von September 2015 bis Oktober 2016 an der *State University of Medicine and Pharmacy of Moldova*, Moldawien. Alle Patienten wurden ärztlich aufgeklärt und erteilten ihre schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie. Die zahnärztlich-chirurgischen Eingriffe erfolgten ausschließlich durch einen erfahrenen Zahnarzt, dem von zahnmedizinischen Fachpersonal assistiert wurde. Die Vorbereitung der Lokalanästhetika und das Anreichen der Lösungen war ebenfalls das Aufgabengebiet der zahnmedizinischen Assistenz. Die Befragung des Patienten und die schriftliche Dokumentation der Daten erfolgte durch den behandelnden Zahnarzt, mit Ausnahme der telefonischen Befragung einen Tag nach dem Eingriff, die eine zahnmedizinische Assistenz durchführte und anschließend schriftlich dokumentierte.

### 3.2. Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 90 Patienten der zahnmedizinischen Fakultät der *State University of Medicine and Pharmacy of Moldova* als Probanden in die randomisierte, prospektive Fall-Kontroll-Studie aufgenommen, welche insgesamt 121 zahnärztlich-chirurgische Eingriffe benötigten.

Als Einschlusskriterium der Probanden wurde die Indikation zu einem kleineren zahnärztlich-chirurgischen Eingriff (Extraktion und/oder Implantation) im Unterkieferseitenzahnbereich definiert. Ausschlusskriterien waren kardiovaskuläre Instabilität, instabile Angina Pectoris, Myokardinfarkt (< 6 Monate), refraktäre Dysrythmien, untherapierte oder unkontrollierte arterielle Hypertonie, unkontrollierter Diabetes Mellitus, Sulfitsensitivität oder eine Allergie auf Bestandteile der Injektionslösung, Patienten mit Asthma bronchiale, die unter



Glukokortikoidtherapie standen, mit Phäochromozytom, unter trizyklischen Antidepressiva sowie psychisch vorerkrankte Patienten.

### 3.3. Datenerhebung

#### 3.3.1. Präoperative Datenerhebung

##### Anamnesegespräch

Die Erhebung der personenbezogenen Daten erfolgte im präoperativen Anamnesegespräch durch den Zahnarzt. Die Befragung umfasste die allgemeine und spezielle Anamnese. Dabei wurden neben den persönlichen Daten, wie dem Patientennamen, Geburtsdatum, Geschlecht, Größe und Gewicht, Grunderkrankungen und bestehender Dauermedikation erfasst. In Hinblick auf Faktoren, welche die Studienergebnisse und damit den lokalanästhetischen Effekt beeinflussen könnten wurde speziell präoperative Schmerzen und die Selbstmedikation mit Analgetika erfragt. Während des Anamnesegesprächs wurden im Detail folgende Daten erhoben:

- Datum des zahnärztlich-chirurgischen Eingriffs,
- Patientendaten (Geburtsdatum, Geschlecht, Größe, Gewicht),
- Vorerkrankungen (ja/nein; falls ja, welche),
- bestehende Dauermedikation (ja/nein; falls ja, welche),
- bekannte Allergien gegen ein Lokalanästhetikum (ja/nein; falls ja, welche),
- bekannte Allergien gegen Bestandteile der Injektionslösung (ja/nein; falls ja, welche),
- bestehende Schmerzen vor der Behandlung (ja/nein),
- Selbstmedikation mit Analgetika (ja/nein; falls ja, welche).

##### Orale Diagnostik

Die orale Diagnostik der Probanden wurde sowohl klinisch als auch radiologisch von einem erfahrenen Zahnarzt durchgeführt, wonach die Indikation zu einem zahnärztlich-chirurgischen Eingriff gestellt wurde. Bei nicht bestehender Erhaltungswürdigkeit des betroffenen Zahnes wurde die Extraktionstherapie gewählt.

Die Implantation, als elektiver operativer Eingriff, wurde auf Patientenwunsch zur Vorbereitung einer prothetischen kaufunktionellen Rehabilitation durchgeführt. Die Datenerhebung der oralen Diagnostik umfasste die schriftliche Dokumentation des/der betroffene/n Zahnes/Zähne oder Region und die geplante Therapie (Extraktion oder Implantation). Im Detail wurde dokumentiert:

- zu anästhesierende/r Zahn/Zähne,
- Art des Eingriffs (Implantation/ Extraktion).

#### Auswahl des Lokalanästhetikums

Die in der Studie verwendeten Lokalanästhetika waren Articain 2% + Adrenalin 1: 200 000 und Lidocain 2% + Adrenalin 1: 100 000. Die genaue Zusammensetzung der Wirkstofflösungen und Informationen über den Hersteller sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Wahl des Lokalanästhetikums erfolgte nach einem randomisierten doppelblinden Schema. Dafür wurden beide Lokalanästhetika in identischen Injektionskanülen von einer zahnmedizinischen Assistentin vorbereitet. Die Injektionsspritzen wurden ausschließlich mit einer patientenspezifischen randomisierten Nummer versehen, die im Vorfeld durch einen Zufallsgenerator festgelegt wurde. Somit wusste weder Patient noch Zahnarzt, welches Lokalanästhetikum verwendet worden war. Falls eine zweite Injektion erforderlich war, wurde dasselbe Lokalanästhetikum wie bei der Erstinjektion verwendet. Erst nach Abschluss der Behandlung und der postoperativen Patientenbefragung, wurde der injizierte Wirkstoff durch die zahnmedizinische Assistenz in den Dokumentationsbogen eingetragen. Der behandelnde Zahnarzt hatte während der gesamten Studiendauer keinen Zugriff auf die Dokumentationsbögen und den damit verwendeten Lokalanästhetika. Die schriftliche Dokumentation umfasste den verwendeten Wirkstoff:

- verwendeter Wirkstoff (Lidocain 2%/ Articain 2%).

Substanz	Handelsname, Hersteller	Wirkstoffkonzentration	Adrenalin Zusatz

Articain	Ultracain® D-S 2ml, Sanofi, CODAN Medizinische Geräte GmbH & Co KG, Lehnsan, Deutschland	2% (40mg/ml) Articainhydrochlorid	1: 200 000 (0,006 mg/ml) Adrenalinhydrochlorid
Lidocain	Xylocitin® 2% mit Epinephrin 0,001% 2 ml, mibe GmbH Arzneimittel, Brenha, Deutschland	2% (20mg/ml) Lidocainhydrochlorid- 1-H <sub>2</sub> O	1: 100 000 (0,018 mg/ml) Epinephrinhydrogentartrat

Tabelle 4: Zusammensetzung und Herstellerangaben zu den verwendeten Lokalanästhetika

### 3.3.2. Intraoperative Datenerhebung

#### Durchführung der Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior

Alle Leitungsanästhesien des Nervus alveolaris inferior wurden wie von *Malamed* [39] beschrieben in semiaufrechter Patientenlagerung durchgeführt. Die Leitungsanästhesie wurde mit einer 35 mm langen Injektionsnadel mit einem Durchmesser von 25 Gauge durchgeführt (Kanülen UDS; Sanofi, Berlin, Deutschland). Zur Orientierung für die korrekte Lokalisation der Einstichstelle dienten anatomischen Weichgewebspunkte bei maximaler Mundöffnung. Mit dem Daumen auf die pterygoiden Kerbe des aufsteigenden Unterkieferastes abgestützt, erfolgte der Einstich lateral der Plica pyterygomandibularis, etwa einen Zentimeter oberhalb der Okklusionsebene der Unterkiefermolaren. Die Kanülenführung erfolgte dabei von der kontralateralen Molarenregion kommend, möglichst parallel zur Okklusionsebene. Die Penetrationstiefe der Nadel betrug 20- 25 mm und war durch den knöchernen Kontakt mit dem aufsteigenden Unterkieferast limitiert. Nach negativer Aspirationsprobe in zwei Ebenen wurden langsam 1,7 ml des Lokalanästhetikums verabreicht. Die Injektionsgeschwindigkeit der Lokalanästhesielösung wurde, nach Empfehlungen [39], auf 1 ml / 60 Sekunden standardisiert und per Stoppuhr überprüft. Einerseits konnte somit die Reproduzierbarkeit der Injektionsbedingungen gewährleistet werden und

andererseits sollte die nachweisliche Reduktion des Injektionsschmerz durch eine langsame Injektion des Lokalanästhetikums erzielt werden [125]. Um die vestibuläre Weichgewebsanästhesie zu gewährleisten, erfolgte im direkten Anschluss die Leitungsanästhesie des Nervus buccalis. Der Einstich erfolgt hierfür distobukkal des letzten Molarens in der Umschlagsfalte mit einer Penetrationstiefe von 2-4 mm. Nach negativer Aspirationsprobe wurden 0,3 ml der Injektionslösung injiziert, sodass das gesamte Fassungsvermögen der Injektionsampulle von 2 ml bei der Erstinjektion verbraucht wurde. Folgende Daten wurden dabei erhoben:

- Zeitpunkt der Injektion,
- injiziertes Volumen des Lokalanästhetikums (in ml).

### Elektrische Pulpentestung

Nach erfolgter Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior, wurde der Wirkeintritt und die Wirksamkeit der Anästhesie vor der Zahnextraktion mithilfe eines elektrischen Pulpen-Testers (Kerr Vitality Scanner, Kerr Dental, Orange, CA, USA) bestimmt. Die Durchführung erfolgte nach Angaben des Herstellers [126] unter Zuhilfenahme von Zahn-Gel (Elmex, GABA GmbH, Lörrach, Switzerland) als stromleitendes Medium. Dafür wurde der zu testende Zahn zunächst mit Watterollen isoliert und luftgetrocknet. Das Zahngel wurde aufgetragen und die Prüfsonde des elektrischen Pulpa-Testers auf der bukkalen Seite, mittig zwischen Gingivarand und Okklusionsebene positioniert, sodass kein Kontakt zur Schleimhaut bestand. Die Anästhesie galt als unvollständig, sobald der Patient auf den elektrischen Reiz reagierte, was sich durch Kribbeln, Pulsieren oder ähnlichem äußern konnte. Der erste elektrische Pulpen-Test erfolgte eine Minute nach der Injektion und wurde folgend in einminütigen Intervallen fortgeführt, bis der Patient die vollständige Anästhesie deklarierte. Die vollständige Anästhesie durch die elektrische Pulpentestung wurde angenommen, sobald der Patient bei dem herstellerbedingten Höchstwert von 80 keine Reaktion mehr zeigte. Im Falle einer Implantatinsertion wurde jede Minute nach Injektion die lokale Betäubung an der Gingiva mit einer Parodontalonde getestet. Sobald der Patient keine Schmerzempfindung mehr angab, wurde von einer „suffizienten“ Anästhesie ausgegangen. Andernfalls wurde in beiden Fällen bis zehn Minuten nach der Injektion

gewartet. Dabei wurde angenommen, dass der maximale lokalanästhetische Effekt der Erstinjektion nach dieser Zeit erreicht worden ist und kein weiterer Anstieg der anästhetischen Wirksamkeit mehr zu erwarten war. Falls nach zehn Minuten keine vollständige Anästhesie erzielt werden konnte, wurde die Anästhesie als nicht vollständig gewertet und der niedrigste Wert, bei dem der Patient den elektrischen Reiz des Pulpa Messgeräts spürte, notiert. Je nach subjektivem Empfinden des Patienten wurde die Anästhesie demnach als „fehlend“, „insuffizient“ oder „suffizient“ bewertet. Anschließend wurde der zahnärztlich-chirurgische Eingriff begonnen. Sobald der Patient Schmerzen empfand, wurde der Eingriff unmittelbar unterbrochen und die Zweitinjektion vorbereitet. Der Ablauf der Zweitinjektion wird unter dem Punkt 3.4.3 näher erläutert. Zusammenfassend wurden folgende Daten durch den elektrischen Pulpa Test erfasst:

- Zeitpunkt des Einsetzens der Anästhesie,
- niedrigster Wert der elektrischen Pulpa Testung, bei dem der Patient auf den Reiz reagierte,
- Effekt der Anästhesie laut elektrischer Pulpa Testung (vollständig, suffizient, insuffizient, fehlend).

### Zweitinjektion

Im Falle von bestehender Schmerzhaftigkeit während der zahnärztlich-chirurgischen Therapie, wurde eine zweite Injektion desselben Wirkstoffs verabreicht. Dabei lag das injizierte Volumen der Zweitinjektion im Ermessen des Zahnarztes. Anschließend wurde so lange gewartet, bis der Patient angab, keine Schmerzen mehr zu empfinden. Die Behandlung wurde anschließend fortgesetzt und schriftlich erfasst, ob die Therapie abgeschlossen werden konnte. Die Datenerhebung bezüglich der Zweitinjektion umfasste folgende Punkte:

- Notwendigkeit einer Zweitinjektion,
- Zeitpunkt der Zweitinjektion,
- injiziertes Volumen des Lokalanästhetikums (in ml) bei der Zweitinjektion,
- ob die Behandlung beendet werden konnte (ja/nein; falls nein, warum nicht),
- Zeitpunkt des Behandlungsendes.

### 3.3.3. Postoperative Datenerfassung

#### Anästhetische Wirksamkeit

Postoperativ wurde der Patient über das subjektive Empfinden während der Behandlung bezüglich des Injektionsschmerzes, Schmerzhaftigkeit der Therapie und des Unwohlseins befragt. Die Einschätzung des Patienten über den Injektionsschmerz, Schmerzhaftigkeit der Therapie und das Unwohlsein erfolgte mithilfe der Numerischen Rating-Skala, wobei „0“ kein Schmerz und „10“ als maximaler Wert stärkste vorstellbare Schmerzen symbolisierte. Die Bewertung des Anästhesieeffekts nach der ersten, und falls erfolgt, zusätzlich nach der zweiten Injektion wurde durch einen geschlossenen Fragebogen kategorisiert. Die Antwortmöglichkeiten waren hierbei auf „vollständig“, „suffizient“, „insuffizient“ und „fehlend“ begrenzt. Zusammenfassend wurden folgende Daten durch die Befragung über die subjektive Wahrnehmung des Patienten erhoben:

- Effekt der Anästhesie (vollständig, suffizient, insuffizient, fehlend),
- Effekt der Anästhesie nach der Zweitinjektion (vollständig, suffizient, insuffizient, fehlend),
- Injektionsschmerz (NRS 0-10, 0= kein Schmerz, 10= stärkste vorstellbare Schmerzen),
- Unwohlsein während der Behandlung (NRS 0-10, 0= kein Schmerz, 10= stärkste vorstellbare Schmerzen),
- Schmerzhaftigkeit während der Behandlung (NRS 0-10; 0= kein Schmerz, 10= stärkste vorstellbare Schmerzen).

#### Beschwerden und Komplikationen

Alle Patienten wurden von dem Zahnarzt angewiesen, den Zeitpunkt bis zum kompletten Abklingen der Anästhesie nach Abschluss der Behandlung zu beobachten und diesen schriftlich zu notieren. Ein Tag nach dem zahnärztlich-chirurgischen Eingriff wurden die Patienten, sofern möglich, telefonisch kontaktiert und bezüglich der Dauer der Weichgewebsanästhesie, Beschwerden und Komplikationen befragt. Falls Beschwerden und/oder Komplikationen aufgetreten waren, wurden diese durch den

Patienten qualitativ spezifiziert. Die Datenerhebung der telefonischen Befragung umfasste folgende Aspekte:

- konnte der Patient kontaktiert werden (ja/nein),
- zu welchem Zeitpunkt war die Weichgewebsanästhesie komplett abgeklungen (Uhrzeit),
- Beschwerden (ja/nein; falls ja, welche),
- Komplikationen (ja/nein; falls ja, welche).

### 3.4. Transformierte Daten

Zur statistischen Auswertbarkeit wurden ausgewählte Daten, die unter den Punkten 3.3 bis 3.5 erfassten wurden, in neue Datensätze transformiert. Das Patientenalter wurde aus der Differenz zwischen dem Geburtsdatum und des Datums des zahnärztlichen Eingriffs berechnet. Der *body-mass-index (BMI)* wurde berechnet, indem das Körpergewicht in Kilogramm durch die Körpergröße in Meter zum Quadrat geteilt wurde. Basierend auf der *WHO* Klassifizierung des BMI erfolgte anhand des errechneten Werts die Gruppenstratifizierung bezüglich des Ernährungszustandes in „Untergewicht“, „Normalgewicht“, „Übergewicht“ oder „Adipositas“ [127]. Die zeitliche Differenz zwischen dem Einsetzen der Anästhesie und des Injektionszeitpunktes entsprach der Anflutungszeit des Lokalanästhetikums. Die Dauer des zahnärztlichen Eingriffs wurde aus der Zeitdifferenz zwischen dem Behandlungsbeginn und Behandlungsende berechnet. Ferner wurde die Anästhesiedauer bestimmt, indem die zeitliche Differenz zwischen dem Behandlungsende und dem vollständigen Abklingen der Anästhesie berechnet wurde.

### 3.5. Statistische Analyse

Die Patientendaten wurden händisch auf Fragebögen dokumentiert und anschließend in das Statistikprogramm *SPSS® Statistics 23.5 (IBM)* für Windows übertragen. Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit selbigem Programm. Die im Vorfeld kalkulierte Mindestanzahl von insgesamt 56 Fällen (27 Fälle je Wirkstoffgruppe) zum Erreichen einer Studien-Power von 90% wurde mit einer doppelten Anzahl der Fälle

weit überschritten, sodass eine Trennschärfe über 90% zu erwarten ist. Das Signifikanzniveau der Unterschiedsanalyse wurde auf 5% ( $p < 0,05$ ) festgelegt.

Die Untersuchung der Hauptfragestellung nach dem Vergleich der anästhetischen Wirksamkeit von Lidocain 2% (Wirkstoff I) und Articain 2% (Wirkstoff II) erfolgte durch den *Chi-Quadrat Test*. Dafür wurden die subjektiven Angaben der Patienten in zwei Ergebnisgruppen stratifiziert, wobei Gruppe I (*vollständig/suffizient*) eine erfolgreiche Anästhesie darstellt und Gruppe II (*insuffizient/fehlend*) als nicht erfolgreiche Anästhesie gewertet wurde. Anschließend wurde evaluiert, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Lokalanästhetika bezüglich der Gruppeninzidenz festzustellen war.

Die gleiche Stratifizierung, wie bei der Untersuchung der Hauptfragestellung, wurde zur Testung des Anästhesieeffekts nach elektrischen Pulpa Testung vorgenommen und anschließend durch den *Chi-Quadrat Test* evaluiert, ob signifikante Differenzen abhängig vom Wirkstoff bestanden.

Das Vorliegen von signifikanten Unterschieden zwischen den Wirkstoffen, bezüglich der Notwendigkeit einer Zweitinjektion, des Effekts der Zweitinjektion (*vollständig vs. suffizient*) und des Auftretens von postoperativen Beschwerden und Komplikationen wurden ebenfalls durch den *Chi-Quadrat-Test* evaluiert. Anhand der einfachen Varianzanalyse (*one way ANOVA*) wurde die Mittelwertverteilung der Parallelgruppen Lidocain und Articain bezüglich des Injektionsschmerzes, Unwohlseins, Schmerzhaftigkeit, Dauer der post-interventionellen Weichgewebsanästhesie, Zeit zwischen Injektion und Behandlungsbeginn, Werte der elektrischen Pulpa Tests und der Anflutungszeit des Lokalanästhetikums untersucht, um anschließend als *einfaktorielle ANOVA* das Vorliegen signifikanter Unterschiede zu evaluieren. Die deskriptive statistische Analyse umfasst die Häufigkeitsverteilung patientenbezogener (Geschlecht, Alter, BMI, Allgemeinerkrankungen, Allgemeinmedikation, Allergien), präoperativer (Schmerzen, Schmerzmedikation) und diagnostischer Daten (Zahn, Therapie). Weiterhin wurde die Inzidenz von Beschwerden und Komplikationen analysiert. Korrelationen der verschiedenen Merkmale wurden durch Kreuztabellen veranschaulicht und dienen der rein deskriptiven Darstellung.



## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientenkollektiv

#### 4.1.1. Allgemeine Anamnese

##### Geschlecht und Alter

Es wurden 90 Probanden in die Studie eingeschlossen, wobei die Gesamtanzahl der durchgeführten Eingriffe 121 betrug. 43,3% (n= 39) der Probanden waren männlich und 56,7% (n= 51) weiblich, was einem ausgeglichenem Geschlechterverhältnis von 1:1,3 (Männer/Frauen) entspricht. Innerhalb der Lokalanästhetikgruppen bestanden geringfügige Unterschiede in der Geschlechterverteilung. 41,5% männliche und 58,5% weibliche Patienten erhielten Lidocain, während Articain bei 48,5% männlichen und 51,5% weiblichen Patienten eingesetzt wurde. Die Altersspanne der Probanden lag zwischen 20 und 74 Jahren mit einem durchschnittlichen Alter von 43,76 Jahren (Standardabweichung: 13,28, Median: 43,0) (Tabelle 5). Die Altersstruktur der Probanden innerhalb der Lokalanästhetikgruppen war sehr ähnlich. Dabei lag das durchschnittliche Alter jener Patienten mit Lidocain bei 44,19 Jahren (Standardabweichung: 12,93, Median: 43,00) mit einem minimalen Alter von 21 Jahren und maximalen Alter von 74 Jahren. Patienten, die Articain erhielten, waren mittelwertig 44,34 Jahre alt (Standardabweichung: 12,62, Median: 44,50), wobei das geringste Alter 20 Jahre und höchste Alter 74 Jahre betrug (Tabelle 5).

Lidocain 2%	N	41
	Mittelwert	<b>44,39</b>
	Median	<b>43,00</b>
	Standardabweichung	13,867
	Minimum	<b>21</b>
	Maximum	<b>74</b>
Articain 2%	N	49
	Mittelwert	<b>43,22</b>
	Median	<b>43,00</b>

Standardabweichung	12,883
Minimum	20
Maximum	74

Tabelle 5: Altersstruktur innerhalb der Lokalanästhetikgruppen

### Body-Mass-Index (BMI)

Der BMI (body-mass-index) der Probanden variierte zwischen 20,2 - 37,6 (Mittelwert: 25,5, Standardabweichung: 3,18), wobei weniger als ein Drittel (30,8%) der männlichen Patienten normalgewichtig waren (Tabelle 6). Im Gegensatz dazu war der überwiegende Anteil der weiblichen Probanden mit 70,6% (n= 36) normalgewichtig (Tabelle 6).

		BMI Kategorie			Gesamt	
		18,5 - 24,99: Normalgewicht	25- 29,99: Übergewicht	>=30: Adipositas		
Geschlecht	Männer	Anzahl	12	23	4	39
		% innerhalb von Geschlecht	<b>30,8%</b>	59,0%	10,3%	100,0%
	Frauen	Anzahl	36	13	2	51
		% innerhalb von Geschlecht	<b>70,6%</b>	25,5%	3,9%	100,0%
Gesamt		Anzahl	48	36	6	90
		% innerhalb von Geschlecht	53,3%	40,0%	6,7%	100,0%

Tabelle 6: Kategorisierung des BMI in den Ernährungszustand nach Geschlecht

### Allgemeinerkrankungen und Dauermedikation

Zwölf Patienten (13,3%) litten an folgenden Allgemeinerkrankungen, Diabetes (n= 4), arterielle Hypertonie (n= 3), Epilepsie (n= 2), Hepatitis (n= 2) und Magengeschwür (n= 1). Davon gaben zehn Patienten (90,2%), die ausschließlich Extraktionspatienten waren, an, unter Dauermedikation zu stehen. Konsekutiv wies kein Patient, dem ein Implantat gesetzt wurde, eine Allgemeinerkrankung auf oder stand unter medikamentöser Dauertherapie. Die Medikamente waren Antiepileptika (n= 3), Aspirin (n= 1), Antidiabetika (n= 1), Beta-Blocker (n= 1), Kalziumkanal-Blocker (n= 1), ACE-Hemmer (n= 1), Hepatoprotektoren (n= 1) und Protonenpumpenhemmer (n= 1).

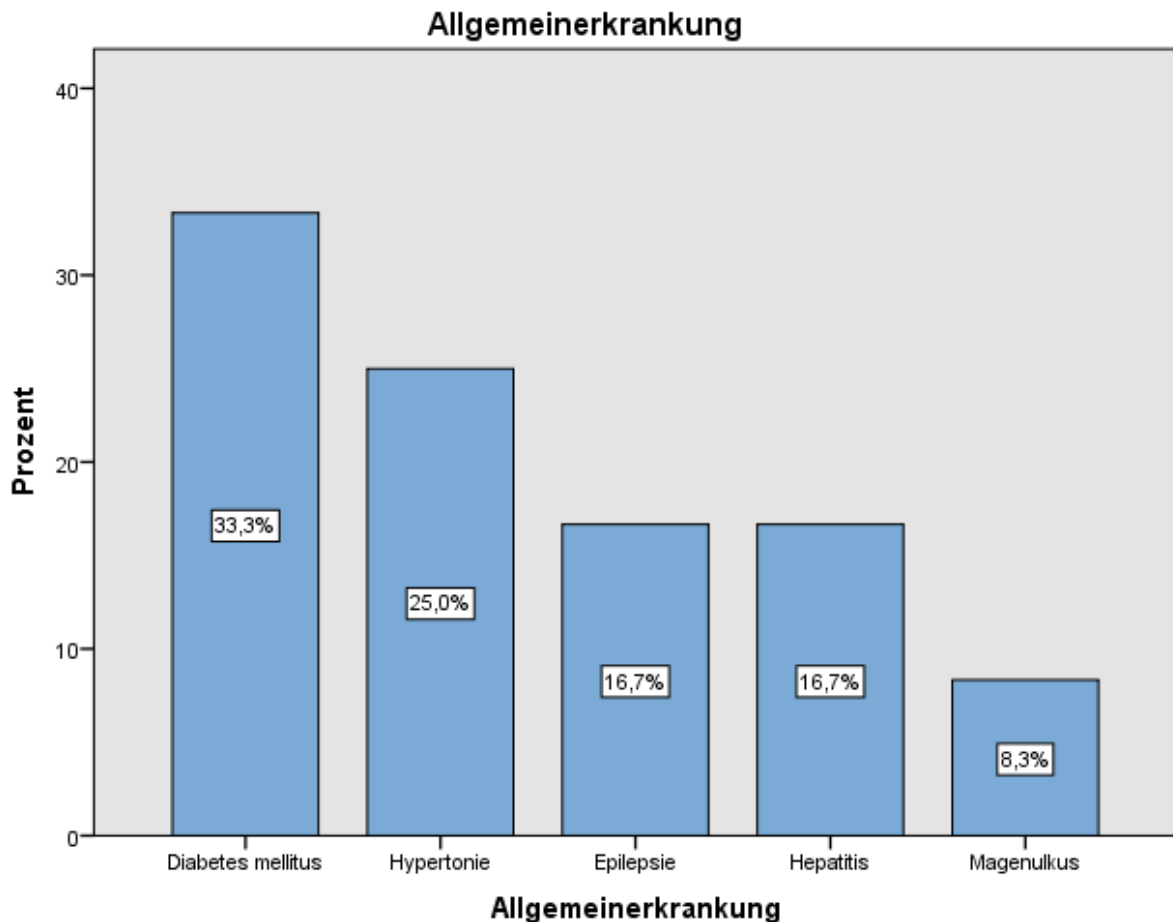


Abbildung 1: Balkendiagramm Art der Allgemeinerkrankung

### Allergien und Unverträglichkeiten

Sechs der neunzig Patienten (6,7%) gaben an, allergisch auf ein Lokalanästhetikum zu reagieren. In fünf Fällen wurde Procain (n= 5) angegeben, ein Patient (n= 1) hatte eine Allergie gegen Lidocain und hätte per se aus der Studie ausgeschlossen werden müssen. Patienten mit Allergien oder Überempfindlichkeiten auf Zusätze der Injektionslösung (z.B. Stabilisatoren) wurden im Vorfeld der Studie ausgeschlossen.

#### 4.1.2. Spezielle Anamnese

##### Präoperative Schmerzen und Schmerzmedikation

Die spezielle Anamnese betreffend gaben 22 Patienten (24,4%) präoperative Schmerzen an, wovon 12 Patienten (54,5%) Analgetika einnahmen. Zusätzlich nahmen vier Patienten (5,8%) Schmerzmittel ein, obwohl keine präoperativen

Schmerzen bestanden. Insgesamt standen somit 17,8% der Patienten (n=16) unter Schmerzmitteleinfluss. Am häufigsten wurde Ibuprofen (n=13) eingenommen, jeweils ein Patient nahm Aspirin (n=1), Diclofenac (n=1) und Dexketoprofen (n=1) ein. Unter Berücksichtigung der Art des zahnärztlichen Eingriffs, haben ein Drittel (n=5) der Implantationspatienten und 14,7% (n=11) der Extraktionspatienten präoperativ Analgetika eingenommen.

#### Präoperative Antibiotikagabe

Insgesamt erhielten fünfzehn Patienten (16,3%) präoperativ eine Antibiotikaphylaxe mit *Augmentan®* = Amoxipenicilin + Clavulansäure. Bei der Implantation betraf dies 73,3% (n= 11) der Patienten, während der prozentuale Anteil der Extraktionspatienten 5,3% (n= 4) betrug. Folgend konnte ein signifikanter Unterschied der Inzidenz der Antibiotikaphylaxe je nach Therapie nachgewiesen werden. Der *exakte Test nach Fischer* ergab eine Signifikanz von  $p < 0,001$ .

#### 4.1.3. Betroffene Zähne

In die vorliegende Studie wurden ausschließlich Unterkieferseitenzähnen miteinbezogen bzw. Implantationen im Unterkieferseitenzahnbereich vorgenommen. Betroffene Zähne waren #36 (n=28), #37 (n=17), #46 (n=16), #35 (n=14), #47 (n=12), #48 (n=9) und #44 (n=1). Sowohl bei der Extraktion (32%) als auch der Implantation (57,1%) war am häufigsten der erste Molar, beziehungsweise die Region des ersten Molaren betroffen (Tabelle 7). Der zweithäufigste extrahierte Zahn war der zweite Molar, bei der Implantation war die zweithäufigste Lokalisation in regio 36 der Prämolarenbereich (Tabelle 7).

Therapie		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Extraktion	Prämolar	20	20,0	20,0	20,0
	<b>Erster Molar</b>	<b>32</b>	<b>32,0</b>	32,0	52,0
	<b>Zweiter Molar</b>	<b>26</b>	<b>26,0</b>	26,0	78,0
	Dritter Molar	22	22,0	22,0	100,0
	Gesamt	100	100,0	100,0	

Implantat	<b>Prämolar</b>	<b>6</b>	<b>28,6</b>	28,6	28,6
	<b>Erster Molar</b>	<b>12</b>	<b>57,1</b>	57,1	85,7
	Zweiter Molar	3	14,3	14,3	100,0
	Gesamt	21	100,0	100,0	

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung betroffener Zähne nach Zahntyp bzw. Zahnregion und Therapie

## 4.2. Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior

### 4.2.1. Auswahl des Lokalanästhetikums

Die Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior wurde bei 41 Patienten (45,6%) mit 2%igem Lidocain durchgeführt, wobei die restlichen 49 Probanden (54,4%) 2%iges Articain erhielten. Bezogen auf die Anzahl der Eingriffe betrug die absolute Häufigkeit von Lidocain 43,8% (n=53) und von Articain in 56,2% (n=68). Das Verhältnis beider Lokalanästhetika war in sowohl bei der relativen, als auch bei der absoluten Häufigkeitsbetrachtung mit 1: 1,95 bzw. 1: 1,28 (Articain/Lidocain) ausgeglichen.

### 4.2.2. Objektive Therapieparameter

#### Zeit zwischen der Injektion und Wirkung

Mittelwertig betrug die Zeit zwischen der Injektion und dem Behandlungsbeginn 11,07 Minuten (Standardabweichung: 2,27, Median: 11,0 min), mit einer kürzesten Dauer von 3 Minuten und längsten Dauer von 21 Minuten. In 84,3% (n=102) der Fälle betrug der zeitliche Abstand zwischen 10 bis 15 Minuten. Bei sieben Probanden (5,8%) wurde unter 5 Minuten gewartet, bei weiteren sieben Probanden (5,8%) wurde 5 -10 Minuten gewartet und bei fünf Probanden (4,1%) vergingen über 15 Minuten zwischen der Injektion und Behandlungsbeginn. Der Chi-Quadrat Test zeigte keinen signifikanten Unterschied des Anästhesieerfolgs und der Dauer zwischen Injektion und Behandlungsbeginn ( $p=0,588$ ).

#### Anflutungszeit des Lokalanästhetikums

Die Anflutungszeit der Anästhesie variierte bei Lidocain zwischen minimal 3 Minuten und maximal 15 Minuten mit einem Mittelwert von 7,09 Minuten (Standardabweichung: 2,75, Median: 7,0). Articain hingegen bewirkte bereits nach durchschnittlich 3,5

Minuten (Standardabweichung: 1,35, Median: 3,0) die Pulpenanästhesie, wobei die Varianz von minimal 2 bis maximal 7 Minuten reichte. Durch die *einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA)* kann ein signifikanter Unterschied in der Anflutungszeit des Lokalanästhetikums zwischen Lidocain und Articain nachgewiesen werden, was anhand des Boxplot- Diagramms visualisiert wird (Abbildung 2). Der vorliegende Signifikanzwert betrug  $p < 0,001$ .

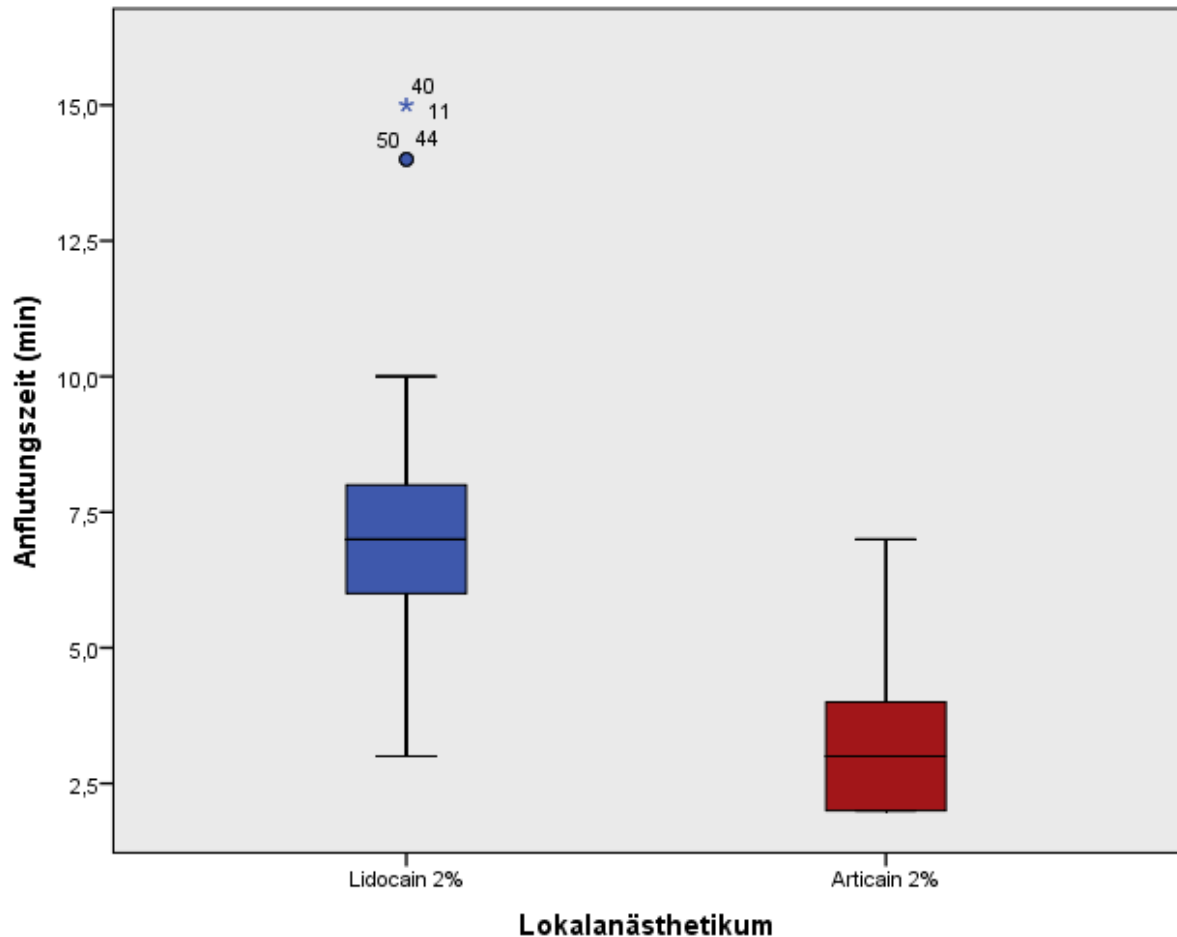


Abbildung 2: Boxplot-Diagramm: Anflutungszeit der Lokalanästhetika

### Therapiedauer

Die Therapiedauer betrug durchschnittlich 60,15 Minuten (Standardabweichung: 25,36, Median: 55,0) mit einer kürzesten Dauer von 18 Minuten, längstens 150 Minuten.

## Therapieabschluss

Die zahnärztlich-chirurgische Therapie konnte in 100% der Fälle (n=121) beendet werden.

### 4.2.3. Nachinjektion

#### Inzidenz

Aufgrund einer insuffizienten anästhetischen Wirksamkeit der Leitungsanästhesie war in 33 Fälle (27,3%) eine Zweitinjektion erforderlich. Dabei machte Lidocain mit 60,6% (n= 20) den überwiegenden Anteil der erforderlichen Nachinjektionen aus, Articain mit 39,4% (n= 13) den restlichen Anteil. Verglichen mit Articain 2%, erforderte die Leitungsanästhesie mit Lidocain 2% eine signifikant höhere Anzahl an Zweitinjektionen (p=0,025).

#### Injektionsvolumen

Das Volumen der primären Injektion betrug durchschnittlich 1,86 ml (Median: 2,0), wobei minimal 1,5 ml (n=9) und maximal 2 ml (n=24) nachträglich verabreicht wurden. Damit beläuft sich das injizierte Gesamtvolumen bei Lidocain auf mittelwertig 2,76 ml (Median: 2,0, Standardabweichung: 1,03), bei Articain auf mittelwertig 2,33 ml (Median: 2,0, Standardabweichung: 0,70). Bei der Leitungsanästhesie mit Lidocain waren mindestens 2,0 ml und höchstens 6,0 ml für eine suffiziente Betäubung erforderlich. Das minimal erforderliche Volumen bei Articain entspricht mit 2,0 ml dem von Lidocain, wobei das maximal erforderliche Volumen 4,0 ml betrug und somit deutlich unter dem von Lidocain lag. Die statistische Analyse anhand des Chi-Quadrat Tests beweist einen signifikanten Unterschied zwischen den erforderlichen Gesamtvolumina je nach Wirkstoff (p=0,025).

#### Anästhetischer Effekt der Nachinjektion

In 100% der Fälle (n=33) wurde nach der zweiten Injektion eine erfolgreiche Anästhesie (*vollständig/suffizient*) erzielt. Von insgesamt 20 Injektionen mit Lidocain wurde neunmal (45%) eine vollständige und elfmal (55%) eine suffiziente Lokalanästhesie erreicht. Articain bewirkte in vier Fällen (30,85%) die vollständige und

in neun Fällen (69,2%) eine suffiziente lokale Betäubung. Dabei ergab der *exakte Test nach Fischer* eine zweiseitige Signifikanz mit dem Wert von  $p=0,485$ , womit kein signifikanter Unterschied bezüglich des anästhetischen Effekts der Nachinjektion zwischen Lidocain und Articain vorliegt.

#### 4.2.4. Präoperative Evaluation der anästhetischen Wirksamkeit

##### Anästhesieerfolg

Bei keinem der beiden Wirkstoffe ergab die elektrische Pulpentestung beziehungsweise die Testung mit der Dentalsonde eine „fehlende“ anästhetische Wirksamkeit.

Lidocain erzielte in 25 Fällen (47%) eine „vollständige“, in 22 Fällen (41,5%) eine „suffiziente“ und in sechs Fällen (11,3%) eine „insuffiziente“ anästhetische Wirksamkeit. Articain bewirkte in 73,5% (n=50) der Fälle eine „vollständige“, sechzehnmal (23,5%) eine „suffiziente“ und bei zwei Eingriffen (2,9%) eine „insuffiziente“ Lokalanästhesie. Stratifizierte man die Ergebnisse in „erfolgreich“ (*vollständig/suffizient*) oder „gescheitert“ (*insuffizient/fehlend*), wurde mit Lidocain in 47 Fällen (88,7%) eine erfolgreiche Lokalanästhesie erzielt, wobei in 6 Fällen (11,3%) die Anästhesie versagte. Articain zeigte bei 97,1% (n=66) eine erfolgreiche lokalanästhetische Wirksamkeit, wobei 2,9% (n=8) der Fälle eine gescheiterte Anästhesie ausmachten. Die graphische Darstellung des Vergleichs des Anästhesieerfolg zwischen den Wirkstoffgruppen zeigt Abbildung 3. Anhand des zweiseitigen *Chi-Quadrat Tests* wird deutlich, dass dennoch kein signifikanter Unterschied zwischen Lidocain und Articain bezüglich der anästhetischen Wirksamkeit erkennbar ist. Die maximal zulässige Irrtumswahrscheinlichkeit ( $p < 0,05$ ) wird mit einem Wert von  $p=0,08$  überschritten. Ebenfalls ist kein signifikanter Unterschied nach der Stratifizierung der anästhetischen Wirksamkeit in „erfolgreich“ oder „gescheitert“ erkennbar ( $p=0,136$ ).



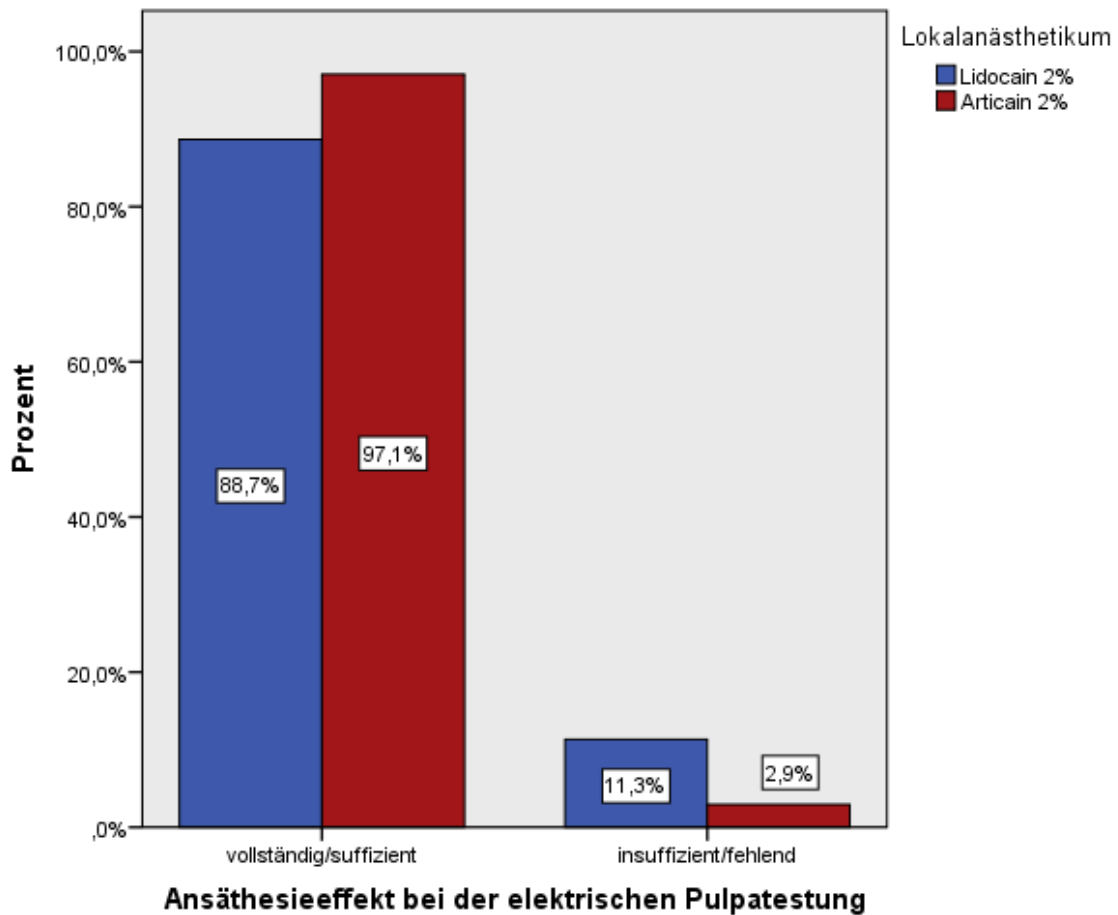


Abbildung 3: Balkendiagramm: Anästhesieerfolgs beim elektrischen Pulpa-Test

### 4.3. Frühe postoperative Befragung

#### 4.3.1. Anästhesieerfolg

##### Anästhesieerfolg der Erstinjektion

Die subjektive Bewertung der anästhetischen Wirksamkeit nach der Erstinjektion ergab bei Lidocain in 19 Fällen (35,8%) eine „vollständige“ Anästhesie, in 20 Fällen (37,7%) eine „suffiziente“, in acht Fällen (15,1%) eine „insuffiziente“ Anästhesie und in sechs Fällen (11,3%) wurde die lokalanästhetische Wirksamkeit als „fehlend“ eingestuft. Insgesamt erzielte die Erstinjektion mit Lidocain in 73,6% (n=39) eine erfolgreiche Anästhesie, während in 26,4% der Fälle (n=14) die Anästhesie scheiterte. Der anästhetische Effekt von Articain als Erstinjektion wurde in 45 Fällen (66,2%) als „vollständig“ bewertet, bei zehn Eingriffen (14,7%) war die Anästhesie „suffizient“, in

elf Fällen (16,2%) wurde eine „insuffiziente“ anästhetische Wirksamkeit angegeben und bei zwei Eingriffen (2,9%) konnte kein anästhetischer Effekt beobachtet werden, weshalb die Wirksamkeit als „fehlend“ bewertet wurde. Somit erzielte die Erstinjektion mit dem Wirkstoff Articain insgesamt bei 80,9% (n=55) der Zähne eine erfolgreiche Anästhesie, während in 19,1% (n=13) der Fälle die Erstinjektion versagte. Die Auswertung des Anästhesieeffekts anhand des *Chi-Quadrat Tests* zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen Lidocain und Articain mit einer Signifikanz von  $p=0,02$ . Im Falle der Gruppenstratifizierung des Anästhesieerfolgs in „erfolgreich“ und „gescheitert“ ist jedoch kein signifikanter Unterschied mehr mithilfe des *exakten Fischer Tests* feststellbar. Die maximal zulässige Irrtumswahrscheinlichkeit von fünf Prozent wird mit einer Signifikanz von  $p=0,383$  überschritten. Dennoch kann aufgrund des signifikanten Unterschieds des Anästhesieeffekts der Wirkstoffgruppen von einem Trend in Richtung eines Unterschieds zwischen den Wirkstoffen ausgegangen werden.

#### Anästhesieerfolg und präoperative Schmerzen

Falls präoperative Schmerzen vorlagen, betrug die Erfolgsrate beider Lokalanästhetika 59,3% (n=16), wohingegen bei Patienten ohne präoperative Schmerzen in 83,0% (n=78) der Fälle eine erfolgreiche Anästhesie erzielt wurde. Im Wirkstoffvergleich zeigt Lidocain ohne das Vorliegen von präoperativen Schmerzen bei 78,9% der Injektionen (n=30) eine erfolgreiche Anästhesie, andernfalls betrug die Erfolgsrate der Anästhesie 60% (n=9). Wurde Articain als Präparat verwendet, lag die Erfolgsrate der Lokalanästhesie ohne vorliegende Schmerzen bei 85,7% (n=48), falls präoperative Schmerzen bestanden, wurde in 58,3% (n=7) der Fälle eine erfolgreiche Anästhesie erzielt. Unabhängig vom Wirkstoff wird die lokalanästhetische Wirksamkeit somit durch das Vorliegen präoperativer Schmerzen beeinflusst. Der *Exakten Test nach Fischer* zeigte mit einem Wert von  $p=0,016$  einen signifikanten Unterschied der anästhetischen Wirkung, je nachdem, ob präoperative Schmerzen bestanden oder nicht. Vergleicht man nun die Wirkstoffe Lidocain und Articain bei bestehenden präoperativen Schmerzen, konnte kein signifikanter Unterschied des Anästhesieerfolgs durch den *Exakten Tests nach Fischer* festgestellt werden

( $p=0,053$ ) und lediglich ein Trend in Richtung eines signifikanten Unterschieds im Wirkstoffvergleich beobachtet werden.

Betrachtet man den Anästhesieerfolg, definiert durch die Gruppenstratifizierung der anästhetischen Wirksamkeit in entweder „erfolgreich“ (= vollständig/suffizient) oder „gescheitert“ (= insuffizient/fehlend), konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen Lidocain und Articain festgestellt werden. Hierbei zeigte der *Exakten Test nach Fischer* einen p-Wert von  $p<1$ . Ergo kann keinem Lokalanästhetikum eine höhere Erfolgsquote bei vorliegenden Schmerzen zugesprochen werden.

#### 4.3.2. Injektionsschmerz

Der anhand der *Numerischen Rating Skala* (NRS: 0-10) gemessene Injektionsschmerz betrug bei Lidocain mittelwertig 5,74 (Standardabweichung: 2,59, Median: 6,0), wobei minimal ein Wert von 2 und maximal ein Wert von 10 angegeben wurde. 25% Prozent der evaluierten Schmerzwerte lagen unterhalb des Wertes 4, wobei das 75%-Perzentil den Wert 8 aufwies. Der Injektionsschmerz mit Articain lag mittelwertig bei 2,19 (Standardabweichung: 1,61, Median: 2,0) und variierte zwischen einem geringsten Wert von 0 bis zum höchsten Wert von 9. Das 25%-Perzentil betrug den Wert 1, wobei in 75% der Fälle ein Schmerzwert unter 3 angegeben. Die *einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA)* zeigte einen signifikant geringeren Injektionsschmerzes unter Verwendung von 2%igem Articain im Vergleich zu 2%igem Lidocain ( $p<0,001$ ).

#### 4.3.3. Unwohlsein

Die Bewertung des subjektiven Unwohlseins während der Therapie wurde ebenfalls anhand der *Numerischen Rating Skala* (NRS: 0-10) ermittelt. Bei Lidocain wurde mittelwertig ein Wert von 3,15 angegeben (Standardabweichung: 2,01, Median: 2,0). Der minimale Wert betrug 0, maximal wurde ein Wert von 10 angegeben. Das 25%-Perzentil wies den Wert 1 auf, wobei 75% der Probanden das Unwohlsein mit einem Wert unter 4,5 bewerteten. Bei der Verwendung von Articain zur Lokalanästhesie ergab der Mittelwert des Unwohlseins während des Eingriffs den Wert 1,26

(Standardabweichung: 1,43, Median: 1,0). Der niedrigste Wert betrug 0, höchstens wurde ein Wert von 6 angegeben. Lediglich 25% der Patienten gaben einen höheren Wert als 2 an. Dabei konnte der signifikante Unterschied zwischen Lidocain und Articain mithilfe der *einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA)* mit einer Signifikanz von  $p < 0,001$  nachgewiesen werden.

#### 4.3.4. Intraoperative Schmerzhaftigkeit

Die Schmerzhaftigkeit während des Eingriffs, gemessen an der *Numerischen Rating Skala (NRS: 0-10)*, zeigte bei Lidocain mittelwertig den Wert 0,92 (Standardabweichung: 1,38, Median: 0). Minimal betrug der Wert 0, maximal den Wert 5. Die Häufigkeitsverteilung der Schmerzwerte war folgendermaßen, #0 (n=28), #1 (n=14), #2 (n=6), #4 (= 2), #5 (n= 3). Somit beurteilten 90,6% der Probanden (n=48) die Schmerzhaftigkeit während der Therapie bei Lidocain mit einem Wert zwischen 0-2, wobei 9,4% (n=5) einen Wert von 4-5 angaben. Wurde Articain verwendet, konnte mittelwertig ein Wert von 0,37 berechnet werden (Standardabweichung: 0,66, Median: 0). Die Schmerzhaftigkeit mit Articain wurde zwischen einem Minimalwert von 0 bis zu einem Maximalwert von 2 bewertet. In 50 Fällen (73,5%) wurde der Wert 0 angegeben, 11mal (16,2%) der Wert 1 und siebenmal (10,3%) der Wert 2. Die *einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA)* ergab eine Signifikanz von  $p = 0,04$ . Somit konnte gezeigt werden, dass die Wahrnehmung der Schmerzhaftigkeit signifikant davon abhängt, ob Lidocain oder Articain zur Lokalanästhesie verwendet wurde, wobei die subjektive Schmerzhaftigkeit unter Verwendung von 2%igem Articain signifikant geringer als unter Verwendung von 2%igem Lidocain lag.

### 4.4. Späte postoperative Befragung

#### 4.4.1. Telefonische Befragung

Alle Patienten (n=90) konnten am nächsten Tag des zahnärztlich- chirurgischen Eingriffs telefonisch kontaktiert werden.

#### 4.4.2. Postoperative Beschwerden

Bei der telefonischen Befragung, gaben fünf Patienten (4,1%) postoperative Beschwerden an. In drei Fällen wurde Lidocain injiziert, zwei Patienten erhielten Articain. 5,7% der Patienten (n=3). Patienten, die Lidocain erhielten, klagten über postoperative Beschwerden, welche sich durch Schmerzen an der Injektionsstelle (n= 2) und postoperativer Schwellung (n=1) äußerten. Wurde Articain zur Lokalanästhesie verwendet, gaben 2,9 % der Probanden (n=2) postoperative Beschwerden in Form von Wundschmerz an. Der *exakte Test nach Fischer* ergab einen p-Wert von  $p=0,653$ , womit kein signifikanter Unterschied bezüglich der Inzidenz postoperativer Beschwerden, zwischen den Wirkstoffen festgestellt werden konnte.

#### 4.4.3. Postoperative Komplikationen

Insgesamt traten bei 18 Probanden (14,9%) postoperative Komplikationen auf. Die relative Häufigkeit betrug bei beiden Wirkstoffen 13,2%, entsprechend sieben Probanden mit Lidocain und neun Probanden mit Articain. Bei der Verwendung von Lidocain traten Hämatome (n=4) und Blutungen (n=5) auf. Bei der Leitungsanästhesie mit Articain waren die postoperativen Komplikationen Hämatome (n=6), Sensibilitätsstörungen (n=2) und in einem Fall Blutungen (n=1). Es konnte kein signifikanter Unterschied anhand des exakten Tests nach Fischer bezüglich der Inzidenz postoperativer Komplikationen in Abhängigkeit des Wirkstoffs beobachtet werden ( $p=0,613$ ).

#### Allgemeinerkrankungen und Komplikationen

Es konnte weder eine Tendenz noch ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Inzidenz von postoperativen Komplikationen und Patienten mit Allgemeinerkrankungen beobachtet werden. Der *exakte Test nach Fischer* ergab einen p-Wert von  $p=1$ .

#### BMI und Komplikationen

Betrachtet man die Inzidenz der postoperativen Komplikationen in Abhängigkeit des Body-Mass-Index (BMI), ist eine tendenzielle Anhäufung der Komplikationen bei

steigendem BMI zu beobachten. 63,6% der Patienten, die an postoperativen Komplikationen litten, waren übergewichtig ( $BMI > 24,99$ ) oder adipös ( $BMI \geq 30$ ). Dennoch zeigte der *Chi-Quadrat Test* keinen signifikanten Unterschied zwischen den BMI Kategorien und der Inzidenz von Komplikationen ( $p = 0,38$ ).

#### 4.4.4. Weichgewebsanästhesie

Die Dauer der Weichgewebsanästhesie bei Lidocain betrug mittelwertig 141,32 Minuten (Standardabweichung: 34,35, Median: 140,0), mit einer minimalen Dauer von 80 Minuten und einer maximalen Dauer von 220 Minuten. Das 25%-Perzentil lag bei 120 Minuten, wobei in 25% der Fälle die Weichgewebsanästhesie eine Dauer von 160 Minuten überschritt (75%-Perzentil: 160 min). Articain zeigte eine mittelwertige Dauer der Weichgewebsanästhesie von 183,54 Minuten (Standardabweichung: 45,86 min, Median: 170 min). Im kürzesten Fall hielt die Anästhesie 110 Minuten an, längsten Falls dauerte es 300 Minuten bis zum vollständigen Abklingen der Weichgewebsanästhesie. Dabei betrug in nur 25% der Fälle die Dauer weniger als 150 Minuten, wobei 75% der Probanden eine Anästhesiedauer unter 210 Minuten angaben. Die *einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA)* zeigte mit einem Wert von  $p < 0,001$  einen signifikanten Unterschied zwischen Lidocain und Articain; somit ist unter Verwendung von 2%igem Articain mit einer signifikanten Verlängerung der Weichgewebsanästhesie zu rechnen. Die graphische Darstellung der Dauer der Weichgewebsanästhesie von Lidocain und Articain ist in Abbildung 4 zu sehen.

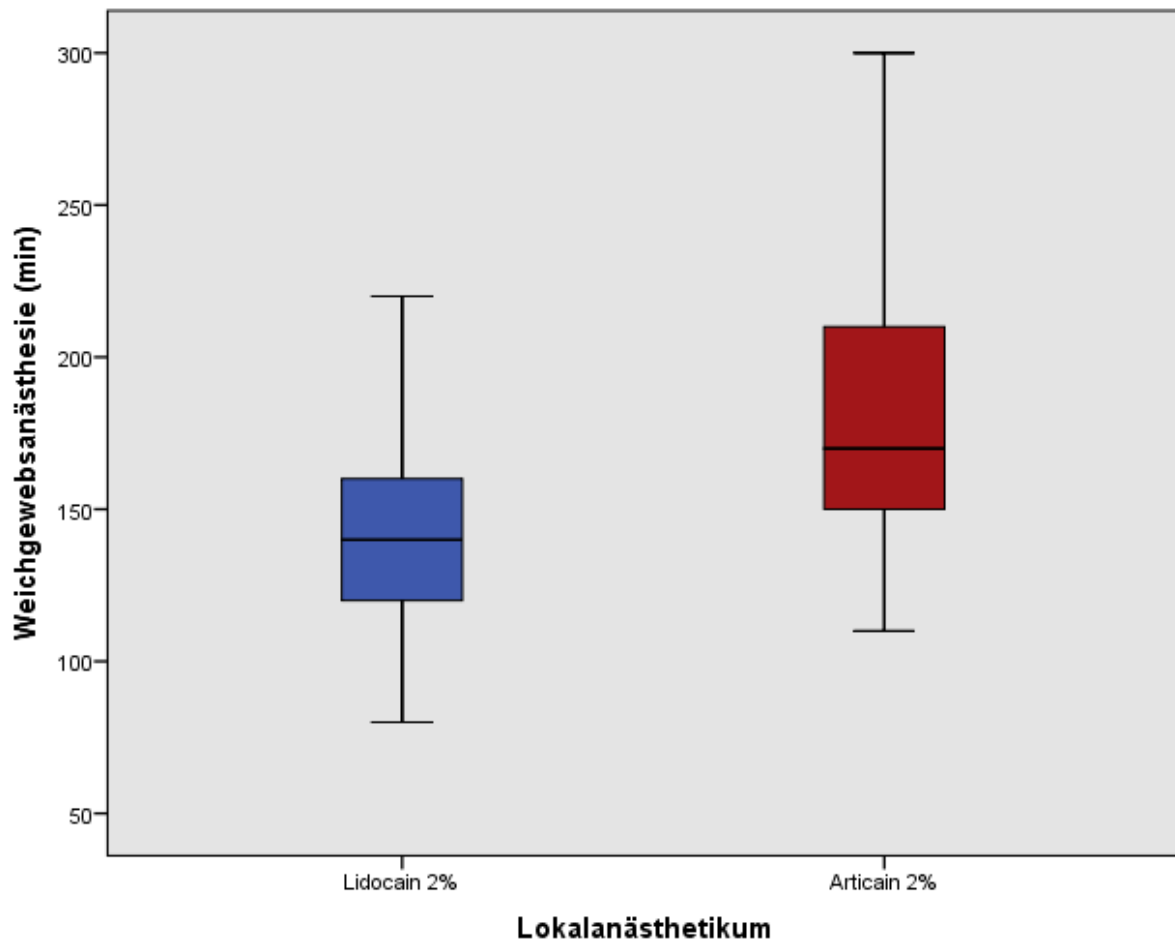


Abbildung 4: Boxplot-Diagramm: Weichgewebsanästhesiedauer

## 5. Diskussion

Mit der Studie „Vergleich der anästhetischen Wirkung von Lidocain 2% und Articain 2% zur Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior bei kleineren zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen - randomisierte prospektive klinische Studie“ wurde die anästhetische Wirksamkeit von Lidocain und Articain in zweiprozentiger Konzentration klinisch gegenübergestellt. Dafür wurden die Lokalanästhetika randomisiert bei 121 Fällen zur Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior bei kleineren zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen eingesetzt. Insgesamt wurden dabei Daten von 90 Probanden beider Geschlechter im Alter von 20 bis 74 Jahren erhoben. Primäres Ziel der Studie war die Untersuchung der anästhetischen Wirksamkeit. Sekundär wurde das subjektive Empfinden der Patienten während der Behandlung,

klinisch relevante pharmakodynamische Charakteristika und postoperative Folgen untersucht. Ferner wurde das anamnestische Patientenprofil zu deskriptiv-statistischen Zwecken erfasst. Das Verfahren der Datenerhebung war hauptsächlich die vollstandardisierte Patientenbefragung mithilfe von Fragebögen. Zusätzlich diente die elektrische Pulpenmessung als methodisches Instrument. Die statistische Ergebnisanalyse konnte signifikante Unterschiede und Trends zwischen den Wirkstoffen aufzeigen. Die anästhetische Wirkung betreffend, haben sich die Wirkstoffe im Anästhesieeffekt der Erstinjektion sowie der Notwendigkeit einer Zweitinjektion unterschieden. Weiterhin waren deutliche Differenzen in der subjektiven Empfindung während der Behandlung feststellbar. Objektive Unterschiede der Lokalanästhesie betrafen insbesondere die Dauer der Weichgewebsanästhesie. Vergleicht man unsere neu gewonnen Ergebnisse mit dem aktuellen wissenschaftlichen Stand ergeben sich folgende hauptsächlich Unterschiede zu den Ergebnissen anderer Autoren. Wir stellten mit 2%igem Articain gegenüber 2%igem Lidocain signifikant geringere Schmerzwerte, ergo eine höhere anästhetische Wirksamkeit, fest. Verglichen mit anderen Studien war in der vorliegenden Arbeit nicht nur eine signifikant geringere Anzahl von Nachinjektionen mit Articain erforderlich, sondern auch das gesamte Injektionsvolumen gegenüber Lidocain signifikant geringer. Weiterhin verursachte Articain 2% verglichen mit Lidocain 2% einen signifikant niedrigeren Injektionsschmerz.

Im Folgenden werden die neu gewonnen Ergebnisse interpretiert und detailliert mit dem aktuellen wissenschaftlichen Stand in Kontext gesetzt.

## 5.1. Diskussion der Methoden

### 5.1.1. Methodisches Vorgehen

Die vorliegende Arbeit wurde basierend auf dem Ergebnis der anästhetischen Gleichwertigkeit von 2 und 4%igem Articain [8] als Folgestudie prospektiv konzipiert. Um dabei die Vergleichbarkeit mit der Referenzstudie zu gewährleisten, wurde ein ähnliches methodisches Vorgehen für die vorliegende Untersuchung gewählt.



Konsekutiv wurde dasselbe Lokalanästhetikum Articain 2% + 1: 200 000 Adrenalin wie zuvor verwendet und mit Lidocain 2% + 1: 100 000 Adrenalin verglichen. Lidocain wurde, wie bereits unter 3.1. erläutert, aufgrund der weltweit hohen klinischen Relevanz als Vergleichswirkstoff gewählt. Dabei wurden bewusst unterschiedlich hohe Vaskokonstriktorkonzentrationen verwendet. Ursächlich dafür ist die substanzeigene vasodilatative Potenz der Lokalanästhetika, wodurch somit die Zweckmäßigkeit eines einheitlichen Adrenalinzusatzes in Frage zu stellen wäre. Lidocain besitzt eine außerordentlich hohe vasodilatative Potenz [128, 129], weshalb es in der Regel mit dem höheren Adrenalinzusatz von 1: 80 000 verwendet wird. Dennoch bestehen gegenteilige Meinung über eine ähnliche vasodilatative Wirkung von Articain und Lidocain [130]. Trotzdem wurden jene Adrenalinkonzentrationen gewählt, die laut der mehrheitlichen wissenschaftlichen Meinung klinisch eine ähnliche Vasokonstriktion bewirkten. Bei Articain betrug dieser 1: 200 000 Adrenalin, bei Lidocain 1: 100 000, welche im Übrigen den handelsüblichen Adrenalinzusätzen entsprechen. Um eine direkte Vergleichbarkeit der Wirkstoffe zu erreichen, wurde jeweils dasselbe Volumen injiziert. Die Datenerhebung erfolgte mittels Patientenbefragung durch Fragebögen. Als eine einfache und schnelle Methode, die vergleichbare Ergebnisse liefert, hat sich dieses Vorgehen bewährt. Zudem wird somit ein einheitlicher Ablauf des Studienprotokolls gewährleistet. Der Fragebogen bestand aus offenen und geschlossenen Fragen. Falls möglich, wurden geschlossene Fragen entsprechend eines vollstandardisierten Fragebogens gewählt, um eindeutige und vergleichbare Ergebnisse zu erzielen. Die Vollstandardisierung erlaubt, dass Quantifizierungen und Relationen angegeben werden können. Gleichzeitig können Zusammenhänge zwischen den einzelnen Variablen ermittelt und Unterschiede zwischen Gruppen statistisch geprüft werden. Für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung war dies obligatorisch. Inhaltlich wurden neben den allgemein anamnestischen Aspekten insbesondere Fragen miteinbezogen, welche Einfluss auf die lokalanästhetische Wirkung haben könnten, um diese später in der Ergebnisanalyse zu berücksichtigen. Dazu zählt das Bestehen von präoperativen Schmerzen als Hinweis auf eine vorliegende Entzündung, die wiederum zur Beeinträchtigung der lokalanästhetischen Wirksamkeit führen kann (siehe Punkt 2.5.2.). Zudem wurde die präoperative

Analgetikaeinnahme erfasst, welche durch eine mögliche verminderte Schmerzempfindung ebenfalls zur Beeinflussung der Studienergebnisse führen könnte. Zur Untersuchung der Hauptfragestellung wurden Antwortmöglichkeiten vorgegeben, um einen direkten statistischen Vergleich zwischen den Wirkstoffgruppen zu ermöglichen. Nachteil der festgelegten Antwortmöglichkeit ist die Erkenntnisgenerierung innerhalb eines begrenzten Rahmens. So konnten beispielsweise Unterschiede des anästhetischen Effekts, die zwischen den vorgegebenen Antwortmöglichkeiten lagen, nicht erfasst werden. Solange jedoch keine klinische Konsequenz daraus gezogen werden konnte, war dieser Aspekt irrelevant. Aus diesem Grund wurden vier Antwortmöglichkeiten zur Beantwortung der anästhetischen Wirksamkeit als ausreichend erachtet. Ferner könnten eine größere Auswahl an Antwortmöglichkeit die Entscheidungsfindung des Patienten erschweren. Sowohl vor, als auch nach dem zahnärztlich-chirurgischen Eingriff ist eine gewisse Nervosität des Patienten zu erwarten, sodass insbesondere dann auf eine möglichst einfache Gestaltung der Fragestellung zu achten ist. Die Numerische Rating Skala (NRS) wurde auf Empfehlung der *Initiative on methods, measurements and pain assesment in clinical trials (IMMPACT)* [131] als Instrument zur Beurteilung der Schmerzintensität und des Unwohlseins gewählt, da sie praktisch in der Anwendung ist, leicht verständlich und dabei eine ausreichend variable Skalierung aufweist. Gleichzeitig sind die Ergebnisse vergleichbar. Die präoperative Sensibilitätsprüfung erfolgte mithilfe des elektrischen Pulpentests oder – falls kein Zahn vorhanden war – via Parodontalsonde. Vorteil insbesondere des Pulpentests ist die exakte Steuerbarkeit des applizierten Reizes, wodurch quantitative Aussagen der neuronalen Erregungsschwelle und damit über die lokalanästhetische Wirksamkeit getroffen werden können. Aus diesem Grund stellt dieser Test für wissenschaftliche Zwecke das bestgeeignetste Instrument zur Sensibilitätsprüfung dar. Dennoch kann es ähnlich wie bei anderen Sensibilitätsprüfungen zu Fehlmessungen kommen. Gründe dafür können anwendungsbedingte Fehler, metallische Restaurationen oder sonstige Umstände sein, die zu einer veränderten neuronalen Wahrnehmung führen können. In zukünftigen Studien sollte explizit auf genannte Faktoren hingewiesen werden, sodass falls notwendig, eine Relativierung der Ergebnisse vorgenommen werden kann. Die

telefonische Befragung des Patienten zur Datenerfassung postoperativer Beschwerden eignet sich als Methode, da Beschwerden das subjektive Empfinden widerspiegeln, welche ohne ärztliche Kontrolle oder Inspektion erhoben werden können. Dieses Vorgehen setzt eine gute telefonische Erreichbarkeit des Patienten voraus, welche in der Regel während der ärztlichen Behandlung gegeben ist. In der vorliegenden Studie betrug die telefonische Erreichbarkeit 100 Prozent. Kritisch zu stellen ist die Datengenerierung über das Auftreten von Komplikationen via telefonische Befragung. Die Patienten besitzen als Laien nicht die notwendige medizinische Kenntnis, um eine evidente Aussage über den postoperativen Situs tätigen zu können. Meist werden zwar Schmerzen, Blutungen und auffällige Hautverfärbungen vom Patienten erkannt, wohingegen symptomatisch stumme postoperative Komplikationen unentdeckt bleiben und somit statistisch nicht erfasst werden können. Darüber hinaus könnte die Differenzierung zwischen Beschwerden und Komplikationen für einige Patienten problematisch sein. Die ärztliche Inspektion zur Evaluierung postoperativer Komplikationen ist somit die sicherste Methode. Allerdings sollte berücksichtigt werden, dass nicht alle Patienten die Bereitschaft oder Möglichkeit besitzen bereits am nächsten Tag einen zusätzlichen Kontrolltermin wahrzunehmen. Hinsichtlich der quantitativen Datengenerierung stellt die telefonische Befragung die zuverlässigere Methode da, welche jedoch der direkten ärztlichen Inspektion qualitativ unterlegen ist. Um die Dauer der Weichgewebsanästhesie festzustellen, wurden die Patienten instruiert, den Zeitpunkt bis zum vollständigen Abklingen der Anästhesie zu dokumentieren. Am nächsten Tag erfolgte die telefonische Befragung. Da es sich hierbei um eine nicht kontrollierbare Methode der Datenerfassung durch den Patienten handelt, können Fehler entstehen. Da das Abklingen der lokalanästhetischen Wirkung ein schleicher und unauffälliger Prozess ist, besteht die Möglichkeit, dass der Patient das vollständige Abklingen der Anästhesie verfrüht oder verzögert registriert und dementsprechend fehldokumentiert. Allerdings kann ausgeschlossen werden, dass Patienten vergessen haben, auf die Dauer der lokalanästhetischen Wirksamkeit zu achten, da 100% der Probanden einen Zeitpunkt des vollständigen Abklingens der Weichgewebsanästhesie angegeben hatten. Ferner könnten Fehler in der korrekten Dokumentation der Uhrzeit entstehen,

wodurch folglich die Weichgewebsanästhesiedauer fehlerhaft berechnet wird. Dennoch wäre trotz der möglichen Fehlerquellen ein alternatives Vorgehen, wie die ärztliche Kontrolle in regelmäßigen Zeitabständen, mit einem unverhältnismäßigen zeitlichen Aufwand für den Patienten und Arzt verbunden. Somit kann das methodische Vorgehen der Datengenerierung per telefonischer Befragung zur Erhebung der Weichgewebsanästhesiedauer als geeignet bewertet werden. Es wird deutlich, dass der Fokus des methodischen Vorgehens der vorliegenden Arbeit auf einer unkomplizierten praktischen Durchführbarkeit für Zahnarzt und Patient lag. Insbesondere bei klinischen Studien ist dies relevant, um statistisch auswertbare Ergebnisse zu erzielen. Es konnten alle prospektiv konzipierten Fragestellungen deutlich beantwortet werden.

#### 5.1.2. Berücksichtigung potentieller Einflussfaktoren auf die Schmerzempfindung

Der Schmerz ist eine subjektive Empfindung, welche erheblichen intra-, als auch interindividuellen Schwankungen unterliegt. Die Gründe für die unterschiedlich starke Ausprägung des Schmerzempfindens sind multifaktoriell, wobei die Psyche als relevanter Einflussfaktor gilt. Hierbei differenziert man einerseits zwischen wissenschaftlich begründbaren und somit objektivier- und quantifizierbaren Faktoren, andererseits zwischen schwer fassbaren subjektiv-qualitativen Faktoren. Zu den objektivierbaren Faktoren zählen beispielsweise physiologischen Aspekte, wie zirkadian gesteuerte endogene Prozesse, welche beispielsweise über die Ausschüttung von Endorphinen und Enkephalinen zu einer Schmerzdämpfung bewirken. Pathologische, in der Regel entzündliche Prozesse hingegen können über die Ausschüttung von körpereigenen Botenstoffen (zum Beispiel Prostaglandin E<sub>2</sub>, Bradykinin, Tumor-Nekrose-Faktor) im Zuge der Immunreaktion zu einer erhöhten Schmerzsensibilität führen. Dem gegenüberzustellen sind die subjektiven Faktoren. Psychologische Aspekte, wie das Allgemeinempfinden des Patienten zum Zeitpunkt des Schmerzreizes, negative Erfahrungen oder Assoziationen und der Grundcharakter eines Menschen spielen eine zentrale Rolle in der akuten und allgemeinen Schmerzempfindung. Insbesondere die subjektiven Faktoren lassen sich für

statistische Zwecke kaum erfassen. Die Berücksichtigung all dieser Faktoren würde den Umfang der vorliegenden Studie deutlich überschreiten, weshalb wir ausschließlich die Numerische-Rating-Skala (NRS) als quantitativen Parameter zur Evaluierung der Schmerzintensität gewählt haben. Zur qualitativen Beurteilung der lokalanästhetischen Wirksamkeit dienten vorgegebene Antwortmöglichkeiten (siehe Seite 36). Andere potentielle Einflussfaktoren auf das Schmerzempfinden wurden aus den bereits oben genannten Gründen vernachlässigt. Retrospektiv konnten dennoch die Faktoren Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index (BMI) als Einflussfaktoren auf die Studienergebnisse ausgeschlossen werden. Mitunter werden auch diese Charakteristika in der Wissenschaft als modulierende Faktoren der Schmerzempfindung diskutiert [132, 133]. Die Patientenkollektive beider Wirkstoffgruppen wiesen bezüglich Alter, Geschlecht und BMI ein sehr ähnliches Profil auf, womit die Vergleichbarkeit der anästhetischen Wirksamkeit beider Lokalanästhetika unabhängig von den genannten Faktoren gegeben ist. Zusammenfassend konnte die anästhetische Wirksamkeit von 2%igem Lidocain im Vergleich zu 2%igem Articain anhand der NRS objektiv dargestellt werden. Dennoch sollte die subjektive Schmerzwahrnehmung als zentraler Parameter zur Beurteilung der lokalanästhetischen Wirksamkeit herangezogen werden.

## 5.2. Ergebnisdiskussion

### 5.2.1. Anästhetische Wirkung

#### Intraoperative Schmerzhaftigkeit

Die subjektive Schmerzhaftigkeit während des zahnärztlich-chirurgischen Eingriffs, gemessen anhand der elfstufigen (Minimalwert=0, Maximalwert=10) Numerischen Rating Skala (NRS) zeigte einen signifikanten Unterschied ( $p=0,04$ ) zwischen 2%igem Lidocain und 2%igem Articain (Mittelwert: Articain: 0,37, Lidocain: 0,97). Die Schmerzwerte wurden demnach bei Articain 2% geringer eingeschätzt, was eine klinisch bessere anästhetische Wirksamkeit im Vergleich zu 2%igem Lidocain bedeutet. Unsere Ergebnisse werden mit jenen Studien verglichen, welche dasselbe Schmerzerfassungsinstrument (NRS) wie wir verwendet haben [8, 45, 108, 111, 134].

Alle anderen Studien wurden aufgrund einer mangelhaften Vergleichbarkeit der Schmerzintensität von der Diskussion der objektiv erfassten Schmerzhaftigkeit ausgeschlossen [98-100, 102, 103, 107, 114, 117-122, 124, 134-136]. Bei einer weiteren Arbeit waren uns die genauen Daten unzugänglich, weshalb diese Studie ebenfalls nicht miteinbezogen werden konnte [112]. Die erhobenen Schmerzwerte anderer Autoren ähnelten unseren Werten und lagen mit 4%igem Articain zwischen 0,37 und 2,0 [8, 45, 108, 111, 134, 137-140]. Wurde Lidocain 2% injiziert, stellten wir anhand der Numerischen-Rating-Skala einen Mittelwert von 0,97 fest. Die Ergebnisse anderer Autoren variierten zwischen 0,70 bis 2,45 [108, 111, 134, 137-140]. Bei beiden Lokalanästhetika ähnelten unsere Werten demnach denen der anderen Studien. Bei dem Großteil der Studien lag der mittlere Schmerzwert von Articain unter dem von Lidocain, was mit unserer Beobachtung übereinstimmt (Articain: Mittelwert= 0,37, Lidocain: Mittelwert = 0,97). Lediglich zwei Arbeitsgruppen stellten Gegenteiliges fest und erzielten mit Lidocain geringere Schmerzwerte als mit Articain [108, 111]. Bei Betrachtung jener Studien, die Lidocain und Articain zur Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior verwendet haben, variierten die Werte mit Articain zwischen 0,37 und 2,0 [8, 45, 111, 137, 138], mit Lidocain zwischen 1,16 und 2,45 [108, 111, 137, 138]. Auch hier ähnelten die gemessenen Werte den unseren. Dennoch waren in allen Fällen die Unterschiede zwischen Lidocain und Articain insignifikant, was den hauptsächlichen Gegensatz zu unserem Ergebnis darstellt. Dies, obwohl Articain in den anderen Studien überwiegend in 4%iger Konzentration verwendet wurde, was verglichen mit unserer Wirkstoffkonzentration (2%) und der Wirkstoffkonzentration des Vergleichsanästhetikums Lidocain (2%) doppelt so hoch ist. Somit wäre aufgrund der zusätzlich unterschiedlichen Wirkstoffkonzentration ein tendenziell größerer Unterschied bei den Vergleichsstudien zu erwarten. Lediglich eine, nämlich unsere Bezugsstudie, setzte 2%iges Articain ein und erzielte damit einen mittelwertigen Schmerzwert von 0,64, welcher unserem mit 0,37 ähnelt [8]. Derartige Unterschiede zwischen den Studienergebnissen können aufgrund der Komplexität und hohen Sensitivität des Parameters „Schmerz“ auftreten. Wie bereits erläutert, existieren zahlreiche Einflussfaktoren auf das Schmerzempfinden. Ferner bestehen trotz des relativ ähnlichen Studienaufbaus methodische Unterschiede zwischen unserer Studie

und den Vergleichsstudien. Vorrangig beziehen sich diese auf die Zusammensetzung des Lokalanästhetikums, nämlich der Wirkstoff-, und Vasokonstriktorkonzentration und das injizierte Volumen. Diese Faktoren können mitunter die lokalanästhetische Wirkung beeinflussen und somit unterschiedliche Ergebnisse bedingen. Trotz inhomogener Studienergebnisse besteht bei alleiniger Erfassung der Schmerzintensität via NRS als Parameter der anästhetischen Wirksamkeit ein mehrheitlicher Trend in Richtung einer besseren Lokalanästhesie mit Articain im Vergleich zu Lidocain. Dennoch konnten ausschließlich wir einen signifikanten Unterschied zugunsten des 2%igen Articains feststellen, weshalb derzeit noch keine ausreichende Evidenz für die eindeutige Überlegenheit des Zwitterlokanästhetikums besteht. Weiterhin sollten zusätzliche Parameter für die Beurteilung der lokalanästhetischen Wirksamkeit von Lidocain und Articain miteinbezogen werden. Insbesondere die subjektive Patientenbewertung, ob die Anästhesie erfolgreich oder gescheitert ist, sollte die zentrale Rolle zur Bewertung der Wirkstoffe im Vergleich einnehmen.

Zusammenfassend lässt sich sowohl mit Lidocain, als auch Articain in jeweils 2- oder 4%iger Wirkstoffkonzentration als Lokalanästhetikum zur Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior eine niedrige Schmerzintensität, ergo gute Anästhesie, bei kleineren zahnärztlichen Eingriffen erzielen. Unsere Ergebnisse stellen eine vielversprechende Ausgangsbasis für zukünftige Studien über die anästhetische Wirksamkeit von 2%igem Lidocain im Vergleich zu 2%igem Articain dar, wobei durch die numerische Darstellung bereits der klinischen Trend zugunsten von Articain gezeigt werden konnte. Unser Ergebnis einer signifikant besseren anästhetischen Wirksamkeit von Articain 2% im Vergleich zu Lidocain 2% sollte durch andere Studien unter Berücksichtigung des Anästhesieerfolgs bestätigt werden.

#### Subjektive Patientenbewertung des Anästhesieerfolgs

Die subjektive Patientenbewertung der Lokalanästhesie, kategorisiert in „vollständig“, „suffizient“, „insuffizient“ und „fehlend“ zeigte einen signifikanten Unterschied ( $p=0,02$ ) je nachdem, ob 2%iges Lidocain oder 2%iges Articain injiziert wurde. Bei Betrachtung des Anästhesieerfolgs, dichotomisiert in „erfolgreich“ oder „gescheitert“, konnten wir

jedoch keinen signifikanten Unterschied mehr feststellen. Tendenziell kann somit davon ausgegangen werden, dass zwar ein Unterschied zu Gunsten einer besseren anästhetischen Wirksamkeit mit 2%igem Articain im Vergleich zu 2%igem Lidocain besteht, dieser jedoch nicht ausschlaggebend für den Erfolg der zahnmedizinischen Lokalanästhesie ist.

Bisherige klinische Studien über den Vergleich der anästhetischen Wirksamkeit von Lidocain und Articain bestehen bislang mit Ausnahme einer Studie [141] in anderen Konzentrationskonstellationen als wir sie verwendet haben, nämlich entweder 2-, oder 4%iges Lidocain im Vergleich zu 4%igem Articain. Da wir eine jeweils 2%ige Wirkstoffkonzentration bei Lidocain und Articain verwendet haben, können unserer Ergebnisse nur überwiegend indirekt mit dem aktuellen wissenschaftlichen Stand verglichen werden. Die Ergebnisse bisheriger klinischer Studien variieren. Einige Autoren zeigten eine signifikant effektivere anästhetische Wirkung mit Articain [98-106, 135, 142-144], wohingegen andere Autoren, darunter die jene Studie, keinen signifikanten Unterschied zwischen Lidocain und Articain feststellen konnten, worunter sich jene Studie befindet, welche wie wir eine jeweils 2%igen Wirkstoffkonzentration verwendet hat [107-122, 138, 140, 141]. Somit kann keinem Lokalanästhetikum eine eindeutige Überlegenheit bezüglich der anästhetischen Wirkung zugesprochen werden. Auffällig bei der Literaturrecherche war, dass insbesondere der Studienaufbau ausschlaggebend für die Inhomogenität der Studienergebnisse zu sein schien. Sowohl die Injektionstechnik, als auch der Entzündungszustand der Zahnpulpa hatten einen wesentlichen Einfluss auf das Studienergebnis. Wurde ein entzündeter Zahn betäubt, war die Wirkung beider Lokalanästhetika durch pathophysiologische Gewebsveränderungen gleichartig eingeschränkt [101, 109, 145]. Hingegen beeinflusste bei gesunden Zahnpulpen insbesondere die Art der Injektionstechnik die Wirksamkeit der Lokalanästhesie – ferner die Überlegenheit eines Wirkstoffs. Aus diesem Grund sollte die Injektionstechnik in der Ergebnisdiskussion der vorliegenden Arbeit berücksichtigt werden. Den deutlichsten Unterschied zwischen den Wirkstoffen lag bei der Infiltrationsanästhesie zugunsten von Articain vor [98-100, 102, 103, 106, 117, 123, 135, 143, 146-148], wobei ein Autor eine bis zu 2,44-fach höheren anästhetischen Wirkung mit 4%igem Articain im Vergleich zu 2%igem Lidocain



beobachtete [101]. Wenige Autoren konnten Articain keine [118] oder nur als supplementärer Injektion (nach Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior mit Lidocain) [104, 117, 124] eine bessere anästhetische Wirkung gegenüber Lidocain zuschreiben. Die bessere Wirksamkeit von Articain im Vergleich zu Lidocain zur Infiltrationsanästhesie kann sowohl durch qualitative, als auch quantitative Faktoren begründet sein. Im Vergleich zur Leitungsanästhesie, bei der in unmittelbarer Nähe eines Nervstamms injiziert wird, erfordert die Infiltrationsanästhesie die Diffusion der Lösung über eine gewisse Distanz, um an ihre Zielstruktur, den terminalen Nervendigungen, zu gelangen. Articain besitzt gute Diffusionseigenschaften und weist eine höhere anästhetische Potenz im Vergleich zu Lidocain auf. Darüber hinaus bewirkt die relativ hohe Wirkstoffkonzentration von 4%igem Articain einen dreimal so hohen lokalen Wirkstoffspiegel an den terminalen Nervendigungen. Da bei der räumlichen Diffusion des Lokalanästhetikums die Konzentration in der dritten Potenz sinkt, beträgt bei einer Verdoppelung des Radius die Konzentration von 4%igem Articain 0,5%; bei 2%igem Lidocain ist die Konzentration mit 0,25% lediglich halb so hoch. Sowohl die strukturchemischen Eigenschaften, als auch die unterschiedlich hohen Wirkstoffkonzentration von Lidocain und Articain könnten erklärend für die Überlegenheit von Articain zur Infiltrationsanästhesie sein. Bei der Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior konnten wir in Übereinstimmung mit dem Großteil anderer Autoren [8, 111-113, 115, 119, 137, 138, 141, 149] keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Wirkstoffen feststellen. Zwei Autoren, darunter eine Metaanalyse, hingegen beobachteten einen schwachen, aber dennoch signifikanten Unterschied einer besseren anästhetischen Wirksamkeit zugunsten von 4%igem Articain gegenüber 2%igem Lidocain (1,57-fach höhere anästhetische Wirkung als Lidocain 2%) [101, 142]. Unterschiedlich zu unseren klinischen Beobachtungen wurde allerdings mehrheitlich kein Trend bezüglich einer besseren Lokalanästhesie mit Articain beobachtet, bzw. ein solcher wurde nicht in den Ergebnissen erwähnt. Eine Studie zeigte gegenteilig unserer Beobachtungen, einen Trend in Richtung einer bessere Anästhesie mit Lidocain [115], wobei Lidocain hier in 4%iger Konzentration (im Vergleich zu Articain 4%) injiziert wurde. Lediglich eine Studie stimmte vollständig mit unseren Forschungsergebnissen überein, insofern kein signifikanter Unterschied

bezüglich einer besseren anästhetischen Wirksamkeit zwischen Lidocain und Articain festgestellt werden konnte und gleichzeitig ein klinischer Trend in Richtung einer besseren Leitungsanästhesie mit Articain erkennbar war [134]. Die bisherigen Studien über die vergleichende anästhetische Wirksamkeit von Lidocain und Articain wurden unabhängig von der Art des zahnärztlich-chirurgischen Eingriffs miteinander verglichen. Dennoch erforderten alle Eingriffe mindestens die vollständige Pulpenanästhesie und höchstens die zusätzliche Anästhesie des umliegenden Knochens. Folglich kann von einer ähnlich hohen erforderlichen Anästhesietiefe ausgegangen werden. Potentielle Unterschiede, welche auf die Art des zahnärztlich-chirurgischen Eingriffs zurückzuführen wären, sind somit von untergeordneter Bedeutung. Die Mehrheit der bisherigen Forschungen über den Vergleich der anästhetischen Wirksamkeit von Lidocain und Articain zeigen Konformität mit unseren Forschungsergebnissen. Anzumerken ist, dass in unserer Studie der Entzündungszustand der Pulpa statistisch nicht berücksichtigt wurde, da wir eine möglichst große Probandenzahl erhalten wollten. Trotz bisheriger unterschiedlicher Meinung, ob und falls ja, welches Lokalanästhetikums bei einer vorliegenden Entzündung eine bessere Wirksamkeit zeigt, könnte dies ein potentieller Einflussfaktor auf unsere Ergebnisse sein. Einige Autoren, darunter eine Metaanalyse, konnten bei der Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior zur Anästhesie pulpitischer Zähne keinen signifikant überlegenen Wirkstoff ausmachen [101, 117]. Bei Lidocain und Articain war die anästhetische Wirksamkeit gleichermaßen reduziert und resultierte in der Regel in einer insuffizienten Schmerzausschaltung. Andere Autoren, darunter eine weitere Metanalyse, hingegen schrieben Articain im Vergleich zu Lidocain bei pulpitischen Zähnen eine initial bessere [150] (Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior) oder bedingt bessere Wirkung [117, 123] (supplementäre Infiltrationsanästhesie nach erfolgter Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris Inferior) zu. Studien, welche mit Lidocain eine bessere Wirkung bei pulpitischen Zähnen erzielten sind uns nicht bekannt. Um dennoch diesen potentiellen Einflussfaktor auszuschließen, sollten Patienten mit einer vorliegenden Entzündung zukünftig im Vorfeld der Studie ausgeschlossen werden - vorausgesetzt es kann weiterhin eine ausreichend große Probandenanzahl erhalten werden.

*Summa summarum* stimmen unsere Forschungsergebnisse mit dem Großteil bisheriger klinischen Studien überein, wobei erneut explizit darauf hinzuweisen ist, dass in unserer Arbeit bezogen auf die Vergleichsstudien eine nur halb so hohe Wirkstoffkonzentration von Articain verwendet wurde. Wir konnten feststellen, dass 2%iges Articain eine mindestens gleichwertige anästhetische Wirksamkeit wie 2%iges Lidocain besitzt, wobei Hinweisen auf eine bessere Leitungsanästhesie mit Articain bestehen. Diese neu gewonnenen Erkenntnisse der gleichwertigen anästhetischen Wirksamkeit von 2%igem Articain und 2%igem Lidocain erlauben zukünftig die Auswahl des Lokalanästhetikums unter besonderer Berücksichtigung weiterer physiochemischer Eigenschaften als der anästhetischen Wirksamkeit. Gleichzeitig kann das neurotoxische Risiko, welches potentiell auf die hohe Wirkstoffkonzentration der ursprünglich 4%igen Articainlösung zurückzuführen ist, durch die Halbierung der Wirkstoffkonzentration relativiert werden. Somit können Faktoren, wie der Metabolisierungsweg, die Plasmaproteinbindung oder Plasmahalbwertszeit stärker in der individuellen Auswahl des Lokalanästhetikums zum Tragen kommen, wobei Articain bezüglich der genannten Aspekte Lidocain überlegen ist. Folglich stellt Articain 2% ein geeignetes Lokalanästhetikum zur Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior bei kleineren zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen dar.

### Nachinjektion

Bei unserer Studie musste aufgrund einer insuffizienten anästhetischen Wirksamkeit der Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior in 33 Fällen (27,3%) nachinjiziert werden. Lidocain machte mit einer relativen Häufigkeit von 60,6% (n=20) den überwiegenden Anteil der Anästhesieversager aus, die restlichen 39,4% (n=13) waren auf Articain zurückzuführen. Die absolute Häufigkeit der Anästhesieversager mit Lidocain betrug 16,5%, die mit Articain 10,7%. Der Unterschied zwischen den Wirkstoffen war signifikant ( $p=0,025$ ). Die Ergebnisse anderer Studien, welche 2%iges Lidocain mit entweder 2- oder 4%igem Articain verglichen, zeigten ähnlich hohe Raten des Anästhesieversagens. Wurde Articain injiziert, war zwischen 3,3% und 21,5% der Fälle [8, 45, 47, 111-113, 137, 141, 142] eine zweite Leitungsanästhesie erforderlich, bei der Injektion mit Lidocain zwischen 10,5% und 37,5% [111-113, 137, 141, 142].

Abgesehen von zwei Fällen [115, 141], war studienintern der Anteil der benötigten Nachinjektionen mit Lidocain stets höher, als der mit Articain. Die erste Ausnahmestudie verglich Lidocain und Articain in entweder jeweils 4%iger Wirkstoffkonzentration und beobachtete dabei eine mehr als vierfach so hohe Inzidenz des Anästhesieversagens mit Articain (40,9%) im Vergleich zu Lidocain (9,0%), womit die Ergebnisse stark von denen anderer Autoren abweichen [115]. Die zweite Studie verwendete wie wir Lidocain und Articain in einer jeweils 2%igen Wirkstoffkonzentration und beobachtete dabei eine identische Rate des Anästhesieversagens [141]. Insgesamt konnte mit Ausnahme von einem Fall [144] kein signifikanter Unterschied bezüglich der Inzidenz einer Nachinjektion zwischen beiden Wirkstoffen festgestellt werden [111-113, 115, 141, 151], was entgegen unserer Ergebnisse steht. Bei einem weiteren Autor wurde kein Signifikanztest bezüglich der gegebenen Fragestellung durchgeführt [137]. Dennoch haben alle Autoren, bis auf die genannten Ausnahmen [115, 141], in Übereinstimmung unserer Beobachtungen eine tendenziell niedrigere Notwendigkeit einer Nachinjektion mit Articain im Vergleich zu Lidocain registriert. Dies deutet auf eine klinisch bessere Wirkung der Leitungsanästhesie mit Articain hin. Die Unterschiede in den gemessenen Werten je nach Studie waren zu erwarten. Das Streuungsmaß der gemessenen Werte liegt mit Lidocain bei 27% und mit Articain bei 18,2% (Lidocain: 10,5% bis 37,5%, Articain: 3,3% bis 21,5%), womit Articain nicht nur prozentual seltener zur Nachinjektion führte, sondern auch konstantere Ergebnisse zeigt. Die Entscheidung, ob eine zweite Injektion erfolgen soll, ist rein subjektiv und in der Regel durch einen intraoperativen Schmerz begründet. Wie bereits erläutert, besteht eine hohe Variabilität in der Ausprägung des individuellen Schmerzgefühls, womit das Bedürfnis einer Nachinjektion konsekutiv davon abhängt. Die dadurch entstehenden Schwankungen zeigen sich in den unterschiedlichen Studienergebnissen. Weiterhin kann es, obwohl die Schmerzäußerung relativ zuverlässig ist, dazu kommen, dass Patienten Empfindungen missdeuten oder aus Angst vor Schmerzen vorschnell eine Nachinjektion fordern. Beispielsweise kann das Druck-, bzw. Zuggefühl während einer Zahnextraktion als Schmerz fehlkommuniziert werden. Insbesondere bei Kindern, ängstlichen oder kognitiv eingeschränkten Patienten sollte dieser Faktor nicht

unterschätzt werden, wobei in den vorliegenden Studien keine Kinder behandelt wurden. Um unnötigen Nachinjektionen vorzubeugen, sollten alle Patienten im Vorfeld des Eingriffs über mögliche Sensationen aufgeklärt werden. Andere Aspekte wie das Anästhesieversagen aufgrund einer fehlerhaften technischen Durchführung oder einer zu kurzen Wartezeit zwischen Injektion und Behandlungsbeginn, können relativ sicher ausgeschlossen werden. Bis auf einen Fall [137] wurde explizit erwähnt, dass entweder die Taubheit bzw. Kribbeln der Unterlippe durch den Patienten bestätigt, oder per elektrischer Pulpatestung die Anästhesie des betroffenen Zahnes vor dem Behandlungsbeginn sichergestellt wurde [8, 45, 47, 111-113, 137]. Bei Betrachtung des injizierten Volumens (einschließlich des Volumens im Falle einer Nachinjektion), welches für eine suffiziente Leitungsanästhesie erforderlich war, beobachteten wir eine geringere erforderliche Wirkstoffmenge mit Articain (Mittelwert: 2,33 Milliliter) im Vergleich zu Lidocain (Mittelwert: 2,76 Milliliter). Dieser Unterschied war signifikant ( $p=0,025$ ). Andere Autoren stellen ähnliches fest, insofern mit Articain studienintern in allen Fällen geringere Gesamtvolumina für eine suffiziente Lokalanästhesie erforderlich waren, als mit Lidocain. Das mittelwertig injizierte Volumen bei Lidocain betrug zwischen 1,86 bis 4,20 Milliliter, bei Articain 1,73 bis 3,82 Milliliter [111, 112, 137, 138], wobei der Unterschied, entgegen unserer Ergebnisse stets insignifikant war. Dennoch besteht klinischer Konsens darüber, dass nicht nur die Inzidenz einer Zweitinjektion mit Articain geringer ist, sondern auch das benötigte Injektionsvolumen im Falle einer Zweitinjektion reduziert ist. Schlussfolgernd bietet Articain 2% eine zuverlässigere Leitungsanästhesie Vergleich zu Lidocain mit einer geringeren Arzneimittelbelastung für den Organismus. Gleichzeitig kann durch eine niedrigere Wirkstoffkonzentration im Sinne der patientenschonenden Lokalanästhesie das Risiko von einerseits neurotoxischen Schäden und andererseits mechanischen Schäden durch die Vermeidung von wiederholten Injektionen mit einer 2%igen Articainlösung reduziert werden. Darüber hinaus ist die postoperative Weichgewebsanästhesie mit Articain 2% im Vergleich zu Articain 4% deutlich verkürzt, was mit einem gesteigerten Patientenkomfort einhergeht. Unter Berücksichtigung des mehrheitlich wissenschaftlichen Konsenses, miteingeschlossen unserer Ergebnisse, sollte Articain 2% hinsichtlich der Inzidenz von Nachinjektionen und des injizierten Gesamtvolumens

zur Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior gegenüber Lidocain 2% präferiert werden.

### Injektionsschmerz

Der von uns evaluierte mittelwertige Injektionsschmerz, gemessen anhand der Numerischen Rating Skala (0-10), betrug mit Lidocain 5,74. Wurde Articain verwendet, lag der Wert bei 2,19 und war somit signifikant geringer als mit Lidocain ( $p < 0,001$ ). Um eine möglichst hohe Anzahl an Vergleichsstudien zu erhalten, wurden sämtliche Arbeiten unabhängig der Injektionstechnik, des Injektionsortes und des Probandenprofils miteinbezogen. Hierbei ähneln die Werte anderer Studien bei der intraoralen Lokalanästhesie unseren. Der Injektionsschmerz mit Lidocain lag zwischen 3,00 und 4,09 [115, 152, 153] und mit Articain zwischen 1,65 und 2,56 [8, 45, 115]. Im direkten Vergleich der Wirkstoffe beobachteten alle Autoren einen ähnlich hohen Injektionsschmerz unabhängig des Wirkstoffes, sodass ergo kein signifikanter Unterschied zwischen Lidocain und Articain vorlag [115, 148, 154-157]. Eine weitere Studie untersuchte den Injektionsschmerz bei der kutanen Lokalanästhesie mit Lidocain und Articain im Vergleich. Dabei ergab sich ein signifikant geringerer Injektionsschmerz bei der Lokalanästhesie mit Articain (Lidocain: Mittelwert 4,36, Articain: Mittelwert 3,18) [143]. Unser Ergebnis des signifikanten Unterschieds zwischen den Wirkstoffen steht im Gegensatz zu den Ergebnissen aller anderen Autoren, welche den Injektionsschmerz der intraoralen Lokalanästhesie untersucht haben. Da der Injektionsschmerz ein subjektives Empfinden darstellt, unterliegt es ebenfalls der bereits erläuterten Problematik der hohen individuellen Variabilität (siehe Seite 58). Auch hier sind zahlreiche potentielle Einflussfaktoren auf den Injektionsschmerz bei der Lokalanästhesie in Betrachtung zu ziehen. Der Einfluss des Nadeldurchmessers auf den Injektionsschmerz wird kontrovers diskutiert. Während der Großteil, unter anderen eine umfassende Metaanalyse, einen geringeren Injektionsschmerz bei der Verwendung von Injektionskanülen mit kleinem Durchmesser ergab [158-161], besteht Evidenz darüber, dass der Durchmesser der Injektionsnadel irrelevant ist [162]. Generell sollte die Wahl der Injektionskanüle unter Berücksichtigung weiterer Faktoren, wie der erhöhten Bruchgefahr oder einem

größerem Injektionsdruck bei kleinerem Nadeldurchmesser, abgewogen werden. Die Empfehlung bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie liegt bei einem Nadeldurchmesser von 25-27 Gauge [7]. Neben dem Punktionsschmerz durch die Nadel, beeinflusst die Zusammensetzung der Lokalanästhesielösung den Injektionsschmerz. Ein niedriger pH-Wert der Injektionslösung intensiviert den Schmerz und ist im Vergleich zu Lokalanästhetika mit einem neutralem pH-Wert mit einem stärkeren Brennen verbunden [160, 163]. Aus diesem Grund wird empfohlen, gepufferte Lokalanästhetika zu verwenden, was unter anderem durch den Zusatz von Natriumbikarbonat erreicht werden kann. Da das Puffern allerdings zum *off-label-use* zählt, kann die Verwendung von Natriumbikarbonat zur Injektionsschmerzreduktion nur eingeschränkt empfohlen werden. Bei der Verwendung von gebrauchstüblichen Injektionslösungen ist der Einfluss des pH-Wertes bei Lidocain und Articain - ohne Adrenalin - allerdings weitestgehend vernachlässigbar, da er ähnlich ist. Der pKa-Wert, sprich der pH-Wert, bei dem Säure und Base im Verhältnis von 50 zu 50 Prozent vorliegen, von Articain beträgt 7,8, der von Lidocain 7,9 [111, 137, 142, 164]. Weiterhin wirkt sich die Erwärmung der Injektionslösung lindernd auf den Injektionsschmerz aus. Einerseits wird eine zusätzliche Reizung der Nozizeptoren durch Kälte verhindert, andererseits begünstigt eine höhere Temperatur die Diffusion des Lokalanästhetikums durch die Zellmembran, womit ein schnellerer Wirkeinsatz erzielt werden kann [165]. Kein Lokalanästhetikum wurde bei unserer Studie vor der Injektion erwärmt. Aufgrund der ähnlichen Lagerung der Ampullen, kann dennoch von einer vergleichbaren Temperatur von Lidocain und Articain ausgegangen werden. Inwiefern die Temperatur der Lokalanästhetika bei den Vergleichsstudien kontrolliert wurde, ist uns nicht ersichtlich. Ferner hat die Injektionsgeschwindigkeit wesentlichen Einfluss auf die Schmerzhaftigkeit während der Verabreichung des Lokalanästhetikums. Um den Gewebedruck durch die Injektionslösung zu minimieren, und somit die Verteilung des Anästhetikums im Gewebe zu ermöglichen, empfiehlt sich eine langsame Injektionsgeschwindigkeit von 1 ml / 60 Sekunden [39]. Wir haben die Leitungsanästhesie in der empfohlenen Geschwindigkeit injiziert, womit eine potentielle Beeinflussung des Injektionsschmerzes durch die Injektionsgeschwindigkeit ausgeschlossen werden kann. Die Vergleichsstudien

enthielten teilweise genaue [155], ungenaue [154] oder keine Angaben [115, 156] über die Injektionsgeschwindigkeit, womit sie als potentieller Einflussfaktor auf die Studienergebnisse nicht ausgeschlossen werden kann. Weiterhin sollte die psychologisch-visuelle Wirkung beim Anblick der Injektionsnadel als Einflussfaktor auf den Injektionsschmerz bedacht werden. Studien zeigten, dass Angst zu einer wesentlich höheren Schmerzwahrnehmung führen kann [166-169]. Keine Studie, miteingeschlossen unserer, gibt Auskunft über die Ängstlichkeit des Patienten, wobei dieser Faktor statistisch schwierig zu berücksichtigen wäre. Eine bessere praktische Lösung wäre die Aufforderung des Patienten während der Injektion die Augen zu schließen, um somit eine mögliche Verängstigung beim Anblick der Injektionskanüle zu verhindern. Als weitere potentielle Einflussfaktoren des Injektionsschmerzes sind die unterschiedlichen Injektionstechniken und Injektionsorte zu nennen. So wird beispielsweise die Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior als deutlich schmerzhafter beschrieben, als die bukkale Infiltrationsanästhesie [170, 171]. Außerdem ist das orale Gewebe unterschiedlich schmerzempfindlich, wobei palatinale Injektionen als mitunter am schmerzhaftesten gelten. Um den Injektionsschmerz von Lidocain und Articain unbeeinflusst von der unterschiedlichen Sensibilität der Gewebe darzustellen, sollte in zukünftigen Studien sowohl die Technik, als auch der Injektionsort der gleiche bzw. vergleichbar sein. Weiterhin hebt sich unserer Studie durch die reduzierte Wirkstoffkonzentration von Articain als 2%ige Lösung von den anderen Arbeiten ab, welche Lidocain entweder als 2-, oder 4%ige Lösung mit 4%iger Articainlösung verglichen haben. Unser verwendetes halb so hoch konzentriertes Articain 2% könnte den Injektionsschmerz positiv beeinflussen. Darüber hinaus kann das Patientenalter ebenfalls Einfluss auf die Studienergebnisse haben. Um die Vergleichbarkeit zu verbessern, sollten die genannten vermeidbaren Einflussfaktoren weitestgehend reduziert werden und unser Ergebnis des geringeren Injektionsschmerzes mit Articain 2% im Vergleich zu Lidocain 2% mit Studien verglichen werden, welche die Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior bei erwachsenen Patienten ohne Zahnarzt-, oder Spitzenangst angewandt haben. Um eine möglichst große Anzahl der Vergleichsstudien zu erhalten, wurden sämtliche Studien über den Injektionsschmerz von Lidocain und Articain mit einbezogen.



## 5.2.2. Pharmakokinetische Parameter

### Anflutungszeit

Die Anflutungszeit beider Lokalanästhetika unterschied sich in unserer Studie signifikant ( $p < 0,001$ ). Wurde Lidocain injiziert, war nach mittelwertig 7,09 Minuten die Pulpenanästhesie erreicht, bei Articain hingegen bereits nach 3,5 Minuten.

Die Ergebnisse anderer Autoren schwanken zwischen den Studien stark, wobei die Injektionstechnik starken Einfluss auf die Latenzzeit der Lokalanästhesie hatte. Aus diesem Grund werden folgend die Anflutungszeiten von Articain und Lidocain abhängig von Injektionstechnik, unterteilt in die Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior und die Infiltrationsanästhesie, dargestellt. Die Leitungsanästhesie mit Articain schlug nach 0,83 bis 7,70 Minuten [111, 115, 137-139, 141, 172-174] an, mit Lidocain nach 1,11 bis 10,05 Minuten [111, 115, 137, 138, 141, 172-174]. Abgesehen von einer Ausnahme [174] wurde studienintern in allen Fällen eine schneller eintretende Lokalanästhesie mit Articain im Vergleich zu Lidocain erzielt. In Übereinstimmung unserer Ergebnisse stellte dabei der Großteil der Autoren eine signifikant geringere Anflutungszeit mit Articain fest [105, 112, 115, 139, 142, 175]. Die Minderheit der Autoren beobachtete bei der Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior eine ähnliche Latenzzeit zwischen Lidocain und Articain [111, 137, 141, 173, 174]. Eine weitere Studie stellten einen bedingt signifikanten Unterschied fest, abhängig von der Vasokonstriktorkonzentration [172]. Wurde Articain 4% + Adrenalin 1: 100 000 mit Lidocain 2% + Adrenalin 1: 100 000 verglichen, bestand eine signifikant kürzere Anflutungszeit zugunsten des Articains. Bei der Verringerung des Adrenalinzusatzes von Articain 4% auf 1: 200 000, bestand jedoch kein signifikanter Unterschied mehr im Vergleich zu 2%igem Lidocain + 1: 100 000 Adrenalin. Wurde die Infiltrationsanästhesie angewandt, lag die Anflutungszeit mit Articain zwischen 1,4 bis 3,11 Minuten [43, 174-176]. Bei der Injektion mit Lidocain betrug die Zeit bis zum Wirkungseintritt durchschnittlich 1,0 bis 3,35 Minuten und war im studieninternen Vergleich in allen Fällen länger als bei der Anästhesie mit Articain [43, 174-176]. Die Mehrheit der Autoren konnten keinen signifikanten Unterschied feststellen [43, 174, 176]. Ein Autor beobachtete eine signifikant kürzere Anflutungszeit mit Articain [175].

Eine weitere Studie zeigte unterschiedliche Latenzzeiten je nach Injektionsort [135]. Bei der alleinigen bukkalen Infiltrationsanästhesie betrug die Latenzzeit bei Lidocain 2% und Articain 4% jeweils 2 Minuten und war somit identisch. Wurde zusätzliche lingual infiltriert, wies Articain 4% eine signifikant kürzere Anflutungszeit auf als Lidocain 2%, entsprechend 2 Minuten versus 4 Minuten. Trotz des klinischen Konsenses der geringeren Anflutungszeit der Lokalanästhesie mit Articain im Vergleich zu Lidocain, bestehen teilweise erhebliche Schwankungen in den gemessenen Werten, welche insbesondere bei der Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior zu beobachten sind. Mehrere Faktoren können die Zeit bis zum Wirkungseintritt des Lokalanästhetikums beeinflussen. Eine technisch inkorrekte Durchführung der Leitungsanästhesie kann die Anflutungszeit beeinflussen. Wird das Lokalanästhetikum nicht in die unmittelbare Nähe des Foramen mandibularis injiziert, muss der Wirkstoff zunächst zur Zielstruktur diffundieren. Eine ähnliche Problematik kann bei anatomischen Variationen auftreten, welche ebenfalls eine längere Diffusionsstrecke erfordern. Klinisch kann dies nicht nur eine höhere Latenzzeit, sondern auch eine insuffiziente anästhetische Wirksamkeit nach sich ziehen. Ferner beeinflussen strukturelle Eigenschaften die Anflutungszeit des Lokalanästhetikums. Je kleiner der pKA-Wert, desto geringer ist die Latenzzeit des Wirkstoffes [177]. Im Falle von Lidocain 2% beträgt der pKA-Wert 7,9, wohingegen Articain 4% einen pKa-Wert von 7,8 aufweist, womit die Theorie unsere klinischen Beobachtungen des schnelleren Wirkungseintrittes mit Articain stützt [111]. Nicht zuletzt können lokal pathologische Gewebeerhältnisse, wie sie bei einer Entzündung vorliegen, die Diffusion des Lokalanästhetikums durch die Zellmembran erschweren und somit eine verlängerte Latenzzeit bedingen [22, 178]. Der Gewebezustand wurde weder studienintern, noch studienextern im Vergleich zu anderen Arbeiten berücksichtigt, sodass eine Beeinflussung der Anflutungszeit durch mögliche Entzündungszustände nicht auszuschließen ist. Zusammenfassend wird unser Ergebnis der kürzeren Anflutungszeit mit Articain 2% im Vergleich zu Lidocain 2% mehrheitlich durch den aktuellen wissenschaftlichen Stand bestätigt. Dabei konnte der Großteil der Vergleichsstudien, in Übereinstimmung unserer Ergebnisse, einen signifikanten Unterschied zwischen den Wirkstoffen zugunsten eines schnelleren

Wirkungseintritts mit Articain beobachten. Dies, obwohl wir mit Articain 2% im Vergleich zu den anderen Autoren (Articain 4%) eine nur halb so hohe Wirkstoffkonzentration verwendet haben. Durch den schnelleren Wirkungseintritt von Articain 2% gegenüber Lidocain 2%, kann früher mit dem zahnärztlichen Eingriff begonnen werden. Sowohl für den Patienten, als auch den Zahnarzt bedeutet dies eine insgesamt kürzere Behandlungsdauer. Insbesondere bei Kindern und ängstlichen Patienten kann die geringere Latenzzeit relevant sein. In der Regel besitzen Kinder eine geringe Aufmerksamkeitsspanne, welche mit zunehmender Behandlungsdauer sinkt, weshalb ein zügiger Behandlungsbeginn und eine kurze Behandlungsdauer vorteilhaft für Zahnarzt und Patient sind. Je nach Charakter, kann bei ängstlichen Patienten der schnelle Behandlungsbeginn ebenfalls positiv sein, da der Aufbau von zusätzlicher Anspannung während einer längeren Wartezeit bis zum Wirkungseintritt nach der Injektion des Lokalanästhetikums vermieden werden kann. Ferner bestehen durch die Zeitersparnis in der Behandlungsdauer ökonomische Vorteile, da insgesamt mehr Patienten in der gleichen Zeit behandelt werden können. Der umfassend erprobte Wirkstoffvergleich bezüglich der Anflutungszeit des Lokalanästhetikums von 2%igem Lidocain und 4%igem Articain ergab die eindeutige Überlegenheit zugunsten letzterem. Unsere neu gewonnen Studienerkenntnisse konnten zeigen, dass trotz der Halbierung der Wirkstoffkonzentration von Articain auf 2%, dennoch eine kürzere Latenzzeit im Vergleich zu Lidocain 2% besteht. Die dadurch sich ergebenden klinischen Vorteile von Articain 2% sind einerseits auf die geringere Latenzzeit und andererseits auf die Dosisreduktion zurückzuführen, wobei letztere zusätzlich mit einer geringeren Arzneimittelbelastung des Organismus einhergeht.

### Weichgewebsanästhesie

Die postoperative Weichgewebsanästhesie mit Lidocain betrug 141,32 Minuten, wohingegen mit Articain erst nach 183,54 Minuten das Abklingen der Betäubung zu beobachten war. Dabei unterschied sich die Dauer der Weichgewebsanästhesie zwischen den Wirkstoffen signifikant ( $p < 0,001$ ). Die Werte anderer Autoren liegen mit beiden Lokalanästhetika über unseren Werten. Bei der Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior betrug die postoperative Weichgewebsanästhesie mit

Lidocain zwischen 168,2 und 258,82 Minuten [111, 112, 115, 138, 142, 173], mit Articain zwischen 172 und 287,55 Minuten [8, 45, 111, 112, 115, 138, 142, 173, 179]. Eine weitere Studie untersuchte die Weichgewebsanästhesie nach der maxillären Infiltrationsanästhesie und beobachtete mit Lidocain eine Dauer von 227,5 Minuten, welche der von Articain mit 238,5 Minuten sehr ähnelt [176]. Der Großteil der Autoren beobachtete ein signifikant länger anhaltendes Taubheitsgefühl der Unterlippe mit Articain im Vergleich zu Lidocain [111, 112, 137, 138, 142]. Andere Autoren teilten diese klinische Beobachtung, konnten dabei jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Wirkstoffen feststellen [115, 173, 176]. Zwei dieser Studien unterschieden sich auffällig im methodischen Aufbau vom Rest der Vergleichsstudien. Ein Autor verwendete als einziger Lidocain in 4%iger Wirkstoffkonzentration (versus Articain 4%), was die auffallend lange Anästhesiedauer (258,82 Minuten) von Lidocain im Vergleich zu den anderen Studien erklären könnte [115]. In der zweiten methodisch auffälligen Studie wurde eine andere Technik der Lokalanästhesie angewandt, nämlich die Infiltrationsanästhesie anstatt der Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior [176]. Insgesamt unterliegt die Anästhesiedauer multiplen Faktoren, die teilweise kontrollierbar und teilweise nicht kontrollierbar sind. Erstere beziehen sich auf den relevantesten Modulator, dem Vasokonstriktor und die Wirkstoffmenge, welche einerseits von der Wirkstoffkonzentration und andererseits vom Injektionsvolumen abhängt. Weiterhin beeinflussen die Proteinbindung, die Lipophilie und die spezifische vasodilatative Potenz die lokalanästhetische Wirkungsdauer. Zu den unkontrollierbaren Faktoren zählen unter anderen örtliche Durchblutungsverhältnisse und der individuelle Metabolismus [52]. Methodische Unterschiede in unserem Vorgehen verglichen mit dem Vorgehen anderer Autoren, beziehen sich vorrangig auf die Wirkstoffkonzentration von Articain und die Höhe des Vasokonstriktorzusatzes. Wie bereits erwähnt, nimmt der Vasokonstriktorzusatz, als strukturell nicht vorbestimmter Regulator, eine zentrale Rolle in der anästhetischen Wirkungsdauer ein. Durch die Verengung der Gefäße am Injektionsort wird das Lokalanästhetikum fixiert, sodass die Absorption des Wirkstoffes vermindert wird und sich somit die Wirkungsdauer verlängert [22, 29]. Wir haben Articain 2% + Adrenalin 1: 100 000 verwendet. Der Adrenalinzusatz der anderen Studien variierte bei Articain

zwischen 1: 100 000 bis 1: 200 000, bei Lidocain lag der Konzentration überwiegend bei 1: 100 000 mit Ausnahme einer Arbeit, welche Lidocain 2% + 1: 80 000 Adrenalin injizierte. Um den Einflussfaktor des Vasokonstriktorzusatzes und der Anästhesietechnik auszuschließen, werden folgend jene Studien näher dargestellt, welche die gleiche Adrenalinkonzentration wie wir bei der Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior verwendet haben. Die Dauer der Weichgewebsanästhesie mit Lidocain 2% + Adrenalin 1: 100 000 betrug bei jenen Studien mittelwertig 197,2 Minuten [111, 138, 173] und unterscheidet sich damit trotz derselben Zusammensetzung der Injektionslösung deutlich von unserem Wert (Mittelwert: 141,32 Minuten). Articain 4% + 1: 200 000 Adrenalin bewirkte in den Vergleichsstudien eine durchschnittliche Weichgewebsanästhesiedauer von 250,1 Minuten [8, 112, 115, 142, 179]. Der direkte Vergleich mit unserem Ergebnis (Mittelwert: 183,54 Minuten) ist aufgrund der unterschiedlichen Wirkstoffkonzentration, als beeinflussender Faktor auf die Dauer der Weichgewebsanästhesie kritisch zu beurteilen, da wir eine nur halb so hohe Wirkstoffkonzentration, wie der Rest der Autoren verwendet haben, entsprechend 2%igem Articain versus 4%igem Articain. Wie zu erwarten, ist mit der höheren Wirkstoffkonzentration die längere Weichgewebsanästhesie zu beobachten, da die Wirkungsdauer direkt proportional zur applizierten Lokalanästhesiemenge steigt [180]. Der Vergleich des injizierten Volumens anderer Studien mit dem von uns verwendeten Volumen in Hinblick auf die Anästhesiedauer besitzt eine schwache Aussagekraft. Die Berücksichtigung des Volumens wäre nur dann sinnvoll, wenn sie bei einer gleichen Wirkstoffkonzentration Aufschluss über die tatsächliche Menge des injizierten Lokalanästhetikums geben würde. Diese Menge würde wiederum im Sinne der Mengen-Wirkungsdauer-Relation Einfluss auf die postoperativen Weichgewebsanästhesie haben. Da wir eine andere Wirkstoffkonzentration verwendet haben ist der Volumenvergleich zwischen unserer und den anderen Studien unsinnig. Innerhalb unserer Studie sollte das Injektionsvolumen hingegen berücksichtigt werden, da wir bei einer gleichen Wirkstoffkonzentration von Lidocain und Articain ein signifikant unterschiedliches Volumen für eine suffiziente Lokalanästhesie benötigt haben (Articain: Mittelwert: 2,33 Milliliter, Lidocain: Mittelwert: 2,76 Milliliter) (siehe Seite 65). Somit kann eine Beeinflussung der postoperativen

Weichgewebsanästhesie durch das Injektionsvolumen in unserer Studie nicht ausgeschlossen werden. Wir haben größere Mengen Lidocain injiziert, womit unter Berücksichtigung unseres der längeren Anästhesiedauer mit Articain, bei einem gleichem Injektionsvolumen ein noch größerer Unterschied zwischen den Lokalanästhetika zu erwarten wäre. Sofern die anästhetische Wirksamkeit, anders als bei unserer Studie, irrelevant sein sollte, sollten in zukünftigen Untersuchungen identische Volumina verwendet werden, um eine Beeinflussung der Anästhesiedauer durch die Wirkstoffmenge auszuschließen. Ein weiterer Einflussfaktor auf die Wirkungsdauer von Lokalanästhetika ergibt sich aus den chemischen Charakteristika je nach Wirkstoff, explizit die Plasmaproteinbindung und die Lipophilie. Die Plasmaproteinbindung gilt als wichtiger Parameter der strukturchemischen Beeinflussung auf die Wirkungsdauer eines Lokalanästhetikums. Der freizirkulierende proteingebundene Anteil des Lokalanästhetikums korreliert gleichzeitig mit der Affinität des Wirkstoffes für die Bindung an Proteinen innerhalb des Natriumkanals [177]. Je höher die Proteinbindung, desto länger die Blockade des Natriumkanal und somit die Dauer der Lokalanästhesie [181]. Articain besitzt mit 94% eine ausgesprochen hohe Plasmaproteinbindung, welche deutlich über der von Lidocain mit 77% liegt [22] und mitunter die längere postoperative Weichgewebsanästhesie mit Articain begründet [182]. Ein weiterer, allerdings untergeordneter Faktor auf die Dauer der Lokalanästhesie ist die Lipophile des Wirkstoffes. *In vitro* Versuche zeigten, dass je lipophiler ein Lokalanästhetikum ist, es besser an die neuronale Fettscheide bindet, was wiederum die lokalanästhetische Potenz und Wirkungsdauer verstärkt. Gleichzeitig steigt mit zunehmender Lipophile die Diffusionsaffinität von ungebundenen Lokalanästhetikamolekülen in unbeabsichtigte Strukturen, wie dem zentralen Nervensystem oder Myokard. Infolgedessen korreliert eine hohe Lipophile eines Wirkstoffes außerdem mit einer hohen Toxizität. Dennoch stimmen diese experimentellen Daten häufig nicht mit den klinischen Beobachten überein, weshalb die Lipophile als zweitrangig zu betrachten ist [7]. Die Gegenüberstellung von *in vitro* Daten zu *in vivo* Studien im Falle von Lidocain im Vergleich zu Articain bestätigen dies. Trotz der höheren Lipophile von Lidocain, zeigt Articain eine klinisch längere Wirkungsdauer, was mit unserer Beobachtung übereinstimmt. Vollständigkeitshalber

sollte die Lipophile, als potentieller Einflussfaktor auf die Anästhesiedauer dennoch erwähnt werden. Nicht zuletzt besitzen Lokalanästhetika eine wirkstoffspezifische vasodilatative Potenz. Je höher die Durchblutung eines Gewebes, desto schneller der Abtransport des Lokalanästhetikums, ergo desto kürzer die Wirkungsdauer. Lidocain zeigt eine besonders stark gefäßerweiternde Wirkung, welche mit steigender Wirkstoffkonzentration zunimmt [129]. Aus diesem Grund wird Lidocain in der Regel mit einem höheren Vasokonstriktorzusatz eingesetzt, um die scheinbar höhere Vasodilatation zu kompensieren. Da allerdings auch gegenteilige Studienergebnisse bestehen, welche eine ähnliche Vasodilatation von Lidocain und Articain [130] zeigen, sollte die Beeinflussung der Anästhesiedauer durch die gefäßerweiternde Wirkung lediglich als potentieller Einflussfaktor angesehen werden. In unserer Studie haben wir bei beiden Lokalanästhetika einen gleich hohen Adrenalinzusatz (1: 100 000) verwendet, wodurch Unterschiede aufgrund potentiell unterschiedlicher Vasodilatation je nach Wirkstoff nicht ausschließen sind. Soweit es die klinische Durchführbarkeit der Studie erlaubt, konnten wir dennoch durch die gleich hohe Wirkstoff- und Vasokonstriktorkonzentration die relevantesten Einflussfaktoren auf die Wirkungsdauer der Lokalanästhesie ausschließen. Unsere Studie bietet im Vergleich zu den Arbeiten anderer Autoren aufgrund der höheren Objektivität die repräsentativsten Ergebnisse bezüglich der vergleichenden postoperativen Weichgewebsanästhesie von Lidocain und Articain. Zusammenfassend ist eine eindeutig längere postoperativen Weichgewebsanästhesie mit Articain in sowohl 2%iger als auch 4%iger Wirkstoffkonzentration im Vergleich zu Lidocain 2% erkennbar. Zwischen den Articainlösungen war die Anästhesiedauer mit der niedrigeren Dosis kürzer und wies dabei dennoch eine suffiziente Länge für die zahnärztliche Behandlung auf. Durch eine Dosisreduktion des Articains auf 2% kann nicht nur eine Verringerung der Arzneimittelbelastung für den Körper erreicht werden [93], sondern gleichzeitig auch der Patientenkomfort durch eine vergleichsweise kürzere postoperativen Weichgewebsanästhesie gegenüber der bisher verwendeten 4%igem Articainlösung, verbessert werden. Gegenüber Lidocain 2% muss bei der Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior allerdings mit einem länger anhaltenden Taubheitsgefühl gerechnet werden. Je nach Behandlungsdauer kann

dieser Effekt vorteilhaft oder störend sein kann. Um der postoperativen Weichgewebsanästhesie entgegenzuwirken, kann alternativ eine andere Anästhesietechnik gewählt werden oder Phentolaminmesilat (OraVerse®) als antagonistischer Wirkstoff verabreicht werden.

### 5.2.3. Beschwerden und Komplikationen

#### Beschwerden

Lediglich 4,1% der Patienten gaben während der postoperativen Befragung an, am darauffolgenden Tag des zahnärztlichen Eingriffs Beschwerden gehabt zu haben. Diese äußerten sich hauptsächlich durch Schmerzen, bei einem Fall wurde eine Schwellung angegeben. Wir konnten weder einen signifikanten Unterschied, noch eine klinische Tendenz bezüglich der Inzidenz von Beschwerden zwischen Lidocain 2% und Articain 2% feststellen ( $p=0,653$ ). In vergangenen Studien beobachteten wir in weniger als 1% der Fälle Beschwerden, welche sich ebenfalls durch Schmerzen, Schwindel oder Hautrötungen äußerten [47]. Sowohl die Zahnextraktion, als auch die zahnärztliche Implantation sind invasive Eingriffe, welche trotz schonender Vorgehensweise zu einem gewissen Grad mit einer Manipulation des oralen Weich,- und Hartgewebes einhergehen. Die geschilderten Beschwerden sind mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit eher auf die Gewebsverletzung und der darauffolgenden Immunreaktion zurückzuführen, als auf das Lokalanästhetikum selbst. Um die postoperativen Beschwerden zu minimieren, sollte der Patient über die korrekten Verhaltensmaßnahmen aufgeklärt werden. Relevant ist hierbei insbesondere das Vorbeugen einer Wundinfektion, die Beschwerden in Form von starken Schmerzen verursachen kann. Der Patient sollte eine gute Mundhygiene aufweisen, nicht Rauchen, jedwede Art der Wundmanipulation unterlassen und weiche Speisen wählen. Weiterhin kann das Kühlen des Operationsgebietes Schwellungen und Schmerzen reduzieren. Medikamentös können Analgetika prä-, und/oder postoperativ Abhilfe schaffen, indem die Bildung von Schmerzmediatoren reduziert wird. Liegt eine Wundinfektion vor, ist diese als Komplikation zu bewerten und erfordert die umgehende ärztliche Intervention, weshalb eine ausführliche Aufklärung des Patienten obligat ist. Unsere Studie konnte zeigen, dass sowohl Lidocain 2%, als auch Articain



2% zur Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior mit einer gleichermaßen geringeren Inzidenz von postoperativen Beschwerden assoziiert sind. Dennoch sollte berücksichtigt werden, dass wir die telefonische Befragung bereits einen Tag nach dem Eingriff durchgeführt haben, womit eventuelle später auftretende postoperative Beschwerden statistisch nicht erfasst wurden. In zukünftigen Studien sollten die Patienten mehrmals zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Wundheilungsphase bezüglich Beschwerden befragt werden.

### Komplikationen

Die postoperative Komplikationsrate betrug 14,9% (n=18). Beide Wirkstoffe zeigten eine ähnlich hohe Inzidenz von Komplikationen, entsprechend sieben Fälle mit Lidocain 2% und neun Fälle mit Articain 2%. Der Unterschied war somit insignifikant (p= 0,613). Bei beiden Lokalanästhetika wurden vergleichbar oft Hämatome (Lidocain: n= 4, Articain: n= 6) beobachtet, wohingegen postoperative Blutungen fünfmal häufiger mit Lidocain (Lidocain: n=5, Articain: n=1) auftraten und Sensibilitätsstörungen ausschließlich mit Articain (n=2) assoziiert waren. Andere Autoren beobachteten eine Komplikationsrate zwischen 0 - 22 % [8, 20, 43, 47, 114, 183]. Wobei hier anzumerken ist, dass größtenteils lediglich die Inzidenz von Nebenwirkungen erfasst wurde und nicht zwischen Beschwerden und Komplikationen differenziert worden ist. Die Vergleichbarkeit mit unserer Komplikationsrate ist aus diesem Grund kritisch zu beurteilen. Die Schwere der Symptomatik in den anderen Studien variierte stark und reichte von einer milden Ausprägung, wie Schwellungen oder Schmerzen, über eine mittlere Ausprägung, wie Hämatome, Trismus oder Sensibilitätsstörungen bis hin zu lebensbedrohlichen Komplikationen wie Bronchospasmen oder Krampfanfällen [20, 47, 138, 184]. In Übereinstimmung mit unserem Ergebnis, konnte kein Autor einen signifikanten Unterschied zwischen Lidocain und Articain bezüglich der Inzidenz von postoperativen Komplikationen feststellen [43, 114, 121, 138, 183, 185]. Unsere Ergebnisse basieren auf der Bewertung des Patienten und unterlagen keiner ärztlichen Kontrolle, wodurch eine Fehleinschätzung des postoperativen Situs nicht ausgeschlossen werden kann. Hämatome und Sensibilitätsstörungen lassen sich aufgrund der prägnanten Symptomatik relativ eindeutig ohne Fachkenntnisse

feststellen, wohingegen postoperative Blutungen schwieriger einzuschätzen sind. Bis zu einem gewissen Grad sind Blutungen als normale Folge der Gewebsverletzung durch den invasiven Eingriff zu bewerten. Erst ab einer auffälligen Intensität oder Persistenz der Blutung sollte die Situation als Komplikation eingestuft werden. Die Abgrenzung zwischen der normalen Blutung und einer komplikationsreichen Nachblutung kann für den Laien schwierig sein. Bei einer übertriebenen Einschätzung der Blutung, kann es zu falsch positiven Ergebnissen kommen, was sich statistisch durch eine hohe Komplikationsrate äußert. Um eine korrekte Beurteilung zu erhalten, sollten die postoperative Nachkontrolle zur Erfassung von Komplikationen durch einen Arzt erfolgen. Die damit einhergehenden Vor- und Nachteile wurden bereits unter der Methodendiskussion erläutert. Ob Komplikationen auftreten und wie gravierend diese sind, hängt von den Zusatzstoffen, insbesondere dem Vasokonstriktor, der allgemeinanamnestischen Vorbelastungen des Patienten, einer korrekten Dosierung und Durchführung der Lokalanästhesie ab [20]. In seltenen Fällen kann das Lokalanästhetikum durch seine wirkstoffspezifischen Nebenwirkungen ursächlich für Komplikationen sein oder diese begünstigen. Wir haben bei beiden Injektionslösungen einen gleich hohen Adrenalinzusatz von 1: 100 000 verwendet, weshalb dieser als Einflussfaktor auf postoperative Komplikationen im Wirkstoffvergleich vernachlässigt werden kann. Ferner zeigte die statistische Analyse in unserem Fall keinen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Inzidenz von Komplikationen bei allgemeinanamnestisch vorbelasteten Patienten ( $p=1$ ). Dennoch besteht Evidenz, dass insbesondere bei kardiovaskulär beeinträchtigten Personen in Bezug auf die zahnärztliche Lokalanästhesie ein erhöhtes Risiko der Komplikationen besteht. Eine genaue präoperative Planung im Sinne der differenzierten Lokalanästhesie unter strenger Einhaltung der Maximaldosis nach Körpergewicht ist obligat. Je nach Erkrankung des Patienten empfiehlt sich die Reduktion oder der Verzicht des Vasokonstriktorzusatzes, da dieser ein relevanter Einflussfaktor auf die Komplikationsrate darstellt [20]. Die Risikofaktoren je nach Allgemeinerkrankung sollten in der prä,- und postoperativen Planung individuell berücksichtigt werden, um eine frühzeitige Intervention im Falle der Komplikation zu ermöglichen. In unserer Studie war eine deutlich höhere Inzidenz von postoperativen Nachblutungen mit

Lidocain zu beobachten. Grund dafür kann die höhere vasodilatative Potenz von Lidocain im Vergleich zu Articain sein. In zwei Fällen traten postoperative Sensibilitätsstörungen auf, welche ausschließlich mit Articain assoziiert waren. Einige frühere Forschungen berichten über eine höhere Inzidenz von Nervschäden mit Articain im Vergleich zu Lidocain, wobei hier die Lokalanästhetika in unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen verglichen worden sind (Articain 4% versus Lidocain 2%) [60, 67]. Andere Studien hingegen konnten die höhere Inzidenz der Nervläsion mit Articain im Vergleich zu Lidocain nicht bestätigen [75, 150, 183]. Grund für eine mögliche vermehrte Inzidenz der Nervläsion mit Articain ist laut einiger Autoren die höhere Wirkstoffkonzentration [73, 75, 186]. Unabhängig des Lokalanästhetikums erhöht sich das Risiko der Nervläsion mit steigender Wirkstoffkonzentration [76, 186]. Hierbei wird das Risiko für Nervschädigungen bei höher konzentrierten Lokalanästhetika (3- oder 4%ige Wirkstoffkonzentration) gegenüber 2%igen Präparaten auf ein 5- 7fache geschätzt [6, 36, 60, 67, 186]. Wenigen Einzelfallstudien zufolge kann das Risiko der Nervläsion nach der Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior mit einem 4%igem Lokalanästhetikum, verglichen mit einem 1%igem Präparat, bis zu 20fach erhöht sein [186]. Angesichts dieses gravierenden und mehrfach erwiesenen Zusammenhangs von Wirkstoffkonzentration und neurotoxischer Schädigung sollten niedrig dosierte Injektionslösungen hoch dosierten Injektionslösungen den Vorzug gegeben werden. Dies stellt im Übrigen den zentralen Aspekt für die Präferenz von 2%igem Articain gegenüber 4%igem Articain dar. Da wir eine jeweils 2%ige Lösung von Lidocain und Articain verwendet haben, kann der Einfluss der Wirkstoffkonzentration auf die Komplikationsrate, explizit der neurotoxischen Nervschädigung, in der vorliegenden Arbeit ausgeschlossen werden. Obwohl in beiden Fällen der Sensibilitätsstörung Articain zur Leitungsanästhesie verwendet worden ist, ist die Inzidenz sehr gering, was für eine sichere Anwendung von Articain 2% spricht. Ob dennoch ein erhöhtes Risiko der Nervläsion mit Articain 2% im Vergleich zu Lidocain 2% besteht, bedarf weiterer Forschung. Darüber hinaus sollte beachtet werden, dass postoperative Missempfindungen vielfältig begründet sein können und andere Ursachen insbesondere bei invasiven Eingriffen im Unterkieferseitenbereich in Betracht gezogen werden sollten. Die ausführliche

Erläuterung über postinterventionelle Schädigung in Bezug auf die zahnärztliche Lokalanästhesie sind unter dem Aspekt der iatrogenen Schädigung beschrieben. Wir konnten zeigen, dass Lidocain 2% und Articain 2% zur Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior ein vergleichbar hohes Risiko für postoperative Komplikationen aufweisen und Articain 2% bezüglich der Inzidenz von postoperativen Blutungen Lidocain 2% überlegen scheint. Dennoch sollte beachtet werden, dass das postoperative Monitoring lediglich den Zeitraum eines Tages umfasste, wodurch eventuelle später auftretende Komplikationen oder eine Verschlechterung bestehender Symptome nicht erfasst werden konnten.

## 6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Ziel der vorliegenden prospektiven klinischen Studie war primär der Vergleich der anästhetischen Wirksamkeit von Lidocain 2% und Articain 2% zur Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior bei kleineren zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen. Sekundär wurde das subjektive Empfinden der Patienten während der Behandlung, klinisch relevante pharmakodynamische Charakteristika und postoperative Folgen untersucht. Die randomisierte Studie wurde in dem Zeitraum von September 2015 bis Oktober 2016 an der *State University of Medicine and Pharmacy of Moldova* in Moldawien durchgeführt. Insgesamt erfolgten dabei 121 zahnärztliche Eingriffe an 90 Patienten unter Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior mit entweder Lidocain 2% oder Articain 2%. Die Daten wurden sowohl prä-, intra-, als auch postoperativ durch objektive Testung und subjektiver Patientenbefragung erhoben und anschließend mit dem aktuellen wissenschaftlichen Stand in Kontext gesetzt. Hierbei ist zu erwähnen, dass in Vergleichsstudien Lidocain und Articain in anderen Wirkstoffkonzentrationen gegenübergestellt wurden, als wir sie verwendet haben. Während wir eine jeweils 2%ige Injektionslösung verwendet haben, haben andere Autoren überwiegend Lidocain 2% mit Articain 4% verglichen. Die Ergebnisdiskussion soll dementsprechend unter Berücksichtigung dieses Unterschiedes betrachtet werden. Die Bewertung der anästhetischen Wirksamkeit erfolgte durch den Patienten, einerseits anhand der visuellen Analogskala (VAS), andererseits anhand der

Dichtomisierung des Anästhesieerfolgs in „erfolgreich“ oder „gescheitert“. Die angegebenen Schmerzwerte (VAS) zwischen Lidocain 2% und Articain 2% differierten in unserer Arbeit signifikant, zugunsten einer geringeren intraoperativen Schmerzhaftigkeit mit 2%igem Articain. Betrachtet man allerdings nur den Anästhesieerfolg, zeigen beide Wirkstoffe eine ähnliche hohe Erfolgsquote, wobei ein Trend in Richtung eines höheren Anästhesieerfolgs mit Articain 2% besteht. Unsere Ergebnisse stehen im mehrheitlichen Konsens mit dem aktuellen wissenschaftlichen Stand. In Übereinstimmung mit unserem primären Forschungsergebnis, konnten andere Studien ebenfalls keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Anästhesieerfolgs zwischen Lidocain und Articain beobachten. Dennoch konnten ausschließlich wir einen signifikant geringeren quantitativen Unterschied in den gemessenen Schmerzwerte anhand der VAS zugunsten von 2%igem Articain feststellen. Folgend besteht eine klinisch bessere anästhetische Wirksamkeit mit Articain 2%, weshalb das Zwitterlokanästhetikum eine bessere Alternative gegenüber Lidocain 2% darstellt. Bei der Injektion von Lidocain 2% zur Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior war signifikant häufiger eine Nachinjektion erforderlich, als mit Articain 2%. Gleichzeitig war das erforderliche Injektionsvolumen für eine suffiziente Anästhesie mit Lidocain 2% signifikant höher als mit Articain 2%. Die klinischen Beobachtungen anderer Autoren stimmen mit unseren überein, wobei sowohl bei der Inzidenz der Nachinjektionen, als auch des erforderlichen Gesamtvolumens keine statistische Signifikanz erreicht wurde. Aufgrund des klinischen Trends, kann dennoch von einer zuverlässigeren Lokalanästhesie mit dem Articain in 2% oder in 4%iger Konzentration im Vergleich zu Lidocain 2% ausgegangen werden. Unter Betrachtung der geringeren Arzneimittelbelastung durch ein reduziertes Injektionsvolumen mit Articain 2% und der Vermeidung von Mehrfachinjektionen, sollte Articain 2% Lidocain 2% vorgezogen werden. Der Injektionsschmerz, evaluiert anhand der VAS, war mit Lidocain 2% deutlich höher, als mit Articain 2%. Entgegen unserer Beobachtung konnten andere Autoren keinen signifikanten Unterschied in der Schmerzhaftigkeit während der Injektion feststellen. Trotz unseres eindeutigen Ergebnisses der schmerzärmeren Injektion mit Articain 2%, bedarf es in Anbetracht der Unstimmigkeit mit anderen

Studien weitere Forschung, bevor eine Empfehlung ausgesprochen werden kann. Bei Betrachtung der Anflutungszeit, konnten wir eine signifikant schneller eintretende lokalanästhetische Wirkung mit Articain 2% im Vergleich zu Lidocain 2% feststellen. Die Mehrheit der Autoren bestätigte den Unterschied, wohingegen andere Autoren lediglich eine klinisch kürzere Latenzzeit mit Articain beobachteten und ein weiterer Autor Gegenteiliges beschrieb. Bei alleiniger Betrachtung der Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris besteht dennoch eine starke Evidenz darüber, dass mit Articain als 4%ige- und 2%ige Lösung ein schnellerer Wirkungseintritt im Vergleich zu Lidocain 2% besteht. Die Anflutungszeit der lokalanästhetischen Wirkung betreffend ist Articain 2% somit Lidocain 2% überlegen. Die postoperative Weichgewebsanästhesie mit Articain 2% dauerte signifikant länger an als mit Lidocain 2%, was in Übereinstimmung mit den mehrheitlichen Ergebnissen anderer Autoren steht. Die Minderheit anderer Autoren beobachteten zwar ein postoperativ klinisch länger anhaltendes Taubheitsgefühl, ohne jedoch eine Signifikanz zwischen den Wirkstoffen feststellen zu können. Darüber hinaus liegen unsere gemessenen Werte mit Articain 2% deutlich unter den Werten anderer Studien, welche Articain in 4%iger Konzentration untersucht haben. Dementsprechend weist Articain 2% gegenüber Lidocain 2% eine signifikant längere Weichgewebsanästhesie auf, welche jedoch im Vergleich zum bisher verwendeten Articain 4% wesentlich reduziert ist. Die Inzidenz von postoperativen Beschwerden und Komplikationen betreffend, konnten wir keine Abhängigkeit vom Wirkstoff feststellen. Sowohl die Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior mit Lidocain 2%, als auch mit Articain 2% geht mit einer geringen postoperative Beschwerde-, und Komplikationsrate einher, womit sie als sichere Lokalanästhetika zu bewerten sind.

Schlussfolgernd besitzt Articain 2% gegenüber Lidocain 2% eine mindestens gleichwertige, gute anästhetische Wirksamkeit bei der Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior bei kleineren zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen. Ferner zeigt sich Articain 2% in zahlreichen klinischen Aspekten Lidocain 2% überlegen, insofern weniger Nachinjektionen erforderlich sind, welche mit einer geringeren Arzneimittelbelastung einhergehen, der Injektionsschmerz reduziert ist und die Anflutungszeit des Lokalanästhetikums verkürzt ist. Aufgrund der Halbierung der

bisherigen 4%igen Articainlösung, konnte außerdem das konzentrationsabhängige höhere Risiko für neurotoxische Schädigungen durch die 2%ige Articainlösung ausgeschlossen werden. Neben den strukturchemischen Besonderheiten des Wirkstoffes Articain, überzeugt die 2%ige Wirkstoffkonzentration durch ihr klinisches Profil als herausragendes Lokalanästhetikum in der zahnärztlichen Praxis. Die vorliegende Arbeit bietet als Präzedenzstudie eine vielversprechende Basis für zukünftige Forschungen über Articain 2% zur Lokalanästhesie.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Berggren, U., Meynert, G., *Dental fear and avoidance: causes, symptoms, and consequences*. J Am Dent Assoc, 1984. **109**(2): p. 247-51.
2. Arora, R., *Influence of pain-free dentistry and convenience of dental office on the choice of a dental practitioner: an experimental investigation*. Health Mark Q, 1999. **16**(3): p. 43-54.
3. Tawakol, A., et al., *Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: a longitudinal and cohort study*. Lancet, 2017. **389**(10071): p. 834-845.
4. Hallig, F., *Verbrauch dentaler Lokalanästhetika in Deutschland und im internationalen Vergleich* Dtsch Zahnärztl Z, 2015. **70**: p. 426-432.
5. Corbett, I.P., et al., *A survey of local anaesthetic use among general dental practitioners in the UK attending postgraduate courses on pain control*. Br Dent J, 2005. **199**(12): p. 784-7; discussion 778.
6. Pogrel, M.A., *Permanent nerve damage from inferior alveolar nerve blocks--an update to include articaine*. J Calif Dent Assoc, 2007. **35**(4): p. 271-3.
7. Van Aken, H., Wulf, H., *Lokalanästhesie, Regionalanästhesie, Regionale Schmerztherapie*. Vol. 3. 2010, Stuttgart: Thieme Verlag
8. Kämmerer, P.W., et al., *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, 2017. **21**(1): p. 397-403.
9. Jacobi-Haumer, A., *Anästhesie und Schmerzen; Lokalanästhesie: Ein Überblick über die Entwicklung, Wirkstoffe und Techniken* Zeitschrift für moderne Endodontie, 2009: p. 12-15.
10. Meier, G., Büttner, J., *Atlas der peripheren Regionalanästhesie: Anatomie - Sonografie - Anästhesie - Schmerztherapie*. 2013, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 376.
11. Schulte am Esch, J., et al., *Anästhesie*. 2011, Stuttgart: Thieme Verlag KG.
12. Wagenmann, A., *Bericht über die fünfzigste Zusammenkunft der deutschen ophthalmologischen Gesellschaft in Heidelberg 1934*. 1934, München: Verlag von J.F. Bergmann. 417.
13. Grossmann, L., *Local Anesthesia use Revisited* J Am Dent Assoc, 1982. **105**(4).
14. Braun, H., *Die Medizin der Gegenwart in Selbstdarstellung*. Vol. 128. 1925, Leipzig: Felix-Meiner- Verlag.
15. Röse, W., *Heinrich Braun (1862- 1934) - ein Pionier der Anästhesiologie in Deutschland* Geschichte der Anästhesie. Vol. 28 (7). 1993, Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag
16. Striebel, H., *Die Anästhesie: Band I: Grundlagen- Formen der Allgemeinanästhesie- Lokal- und Regionalanästhesie- Besonderheiten- Narkoseprobleme*. Die Anästhesie. Vol. I. 2014, Stuttgart: Schattauer GmbH.
17. Uzun, B., et al., *The efficacy of preoperative local bupivacain application on postoperative pain in patients who had undergone tonsillectomy*. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg, 2009. **19**(3): p. 134-7.



18. Wilms, H., *Lokalanästhetika in der Zahnheilkunde*. Oral Chirurgie Journal, 2003. **4**: p. 22- 24.
19. Zink, W., Graf, B.M. , *Toxikologie der Lokalanästhetika: Pathomechanismen-Klinik- Therapie*. Der Anaesthesist 2003. **52**(12): p. 1102-1123.
20. Daubländer, M., *The Incidence of complications associated with local anesthesia in dentistry*. 1997.
21. Lipp, M., W. Raab, and G. Wahl, *Kiefer- und Gesichtsschmerz: Diagnose und Therapie in der zahnärztlichen Praxis. Referate der 7. Jahrestagung des interdisziplinären Arbeitskreises Zahnärztliche Anästhesie 2002*, Hannover: Schlütersche. 80.
22. Daubländer, M., Kämmerer, P.W., *Lokalanästhesie in der Zahnmedizin*. 2014, Berlin: Sanofi Adventis. 137.
23. Oertel, R., et al., *The effect of age on pharmacokinetics of the local anesthetic drug articaine*. Reg Anesth Pain Med, 1999. **24**(6): p. 524-8.
24. Zsigmond, E.E.T., *Survey of local anesthetic toxicity in the families of patients with atypical plasma cholinesterase*. Journal of Oral Surgery 1975(33): p. 833-837.
25. Berlin, J., et al., *Efficacy of articaine and lidocaine in a primary intraligamentary injection administered with a computer-controlled local anesthetic delivery system*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2005. **99**(3): p. 361-6.
26. Rahn, R., *Zahnärztliche Lokalanästhesie*. 2000, Frankfurt: forum-med-dent Aventis.
27. Leuschner, J., Leblanc, D., *Studies on the toxicological profile of the local anaesthetic articaine*. Arzneimittelforschung, 1999. **49**(2): p. 126-32.
28. Nizharadze, N., et al., *Articaine - the best choice of local anesthetic in contemporary dentistry*. Georgian Med News, 2011(190): p. 15-23.
29. Lima-Junior, J.L., et al., *Evaluation of the buccal vestibule-palatal diffusion of 4% articaine hydrochloride in impacted maxillary third molar extractions*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2009. **14**(3): p. E129-32.
30. Singh, P., *An emphasis on the wide usage and important role of local anesthesia in dentistry: A strategic review*. Dent Res J (Isfahan), 2012. **9**(2): p. 127-32.
31. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), E.S.o.C., (ESC), *ESC Pocket Guidelines: Ventrikuläre Arrhythmien und Prävention des plötzlichen Herztodes*. 2015, Düsseldorf: Börm Bruckmeier Verlag GmbH. 52.
32. St George, G., et al., *Injectable local anaesthetic agents for dental anaesthesia*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. **7**: p. CD006487.
33. Chin, T.M., Fellner, M. J., *Allergic hypersensitivity to lidocaine hydrochloride*. Int J Dermatol, 1980. **19**(3): p. 147-8.
34. Eggleston, S.T. and L.W. Lush, *Understanding allergic reactions to local anesthetics*. Ann Pharmacother, 1996. **30**(7-8): p. 851-7.
35. Malamed, S.F., *Local anesthetics: dentistry's most important drugs, clinical update 2006*. J Calif Dent Assoc, 2006.
36. Garisto, G.A., et al., *Occurrence of paresthesia after dental local anesthetic administration in the United States*. J Am Dent Assoc, 2010. **141**(7): p. 836-44.

37. Malamed, S.F., *Local anesthesia*. J Calif Dent Assoc, 1998. **26**(9): p. 657, 660.
38. Chi, D., et al., *Lip biting in a pediatric dental patient after dental local anesthesia: a case report*. J Pediatr Nurs, 2008. **23**(6): p. 490-3.
39. Malamed, S.F., *Handbook of local anesthesia*. 5th ed. Vol. 5th ed. 2004, St. Louis, Missouri 63146: Elsevier Mosby.
40. Grover, H.S., et al., *Phentolamine mesylate: It's role as a reversal agent for unwarranted prolonged local analgesia*. J Indian Soc Pedod Prev Dent, 2015. **33**(4): p. 265-8.
41. College, C., et al., *Bilateral versus unilateral mandibular block anesthesia in a pediatric population*. Pediatr Dent, 2000. **22**(6): p. 453-7.
42. Moore, P.A., *Bupivacaine: a long-lasting local anesthetic for dentistry*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1984. **58**(4): p. 369-74.
43. Vahatalo, K., H. Antila, and R. Lehtinen, *Articaine and lidocaine for maxillary infiltration anesthesia*. Anesth Prog, 1993. **40**(4): p. 114-6.
44. Paterakis, K., Schmitter, M., Said Yekta-Michael, S., *Efficacy of epinephrine-free articaine compared to articaine with epinephrine (1:100 000) for maxillary infiltration, a randomised clinical trial*. J Oral Rehabil, 2018. **45**(6): p. 467-475.
45. Kämmerer, P.W., et al., *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, 2012. **113**(4): p. 495-9.
46. Knoll-Kohler, E. and G. Fortsch, *Pulpal anesthesia dependent on epinephrine dose in 2% lidocaine. A randomized controlled double-blind crossover study*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1992. **73**(5): p. 537-40.
47. Daubländer, M., et al., *Clinical use of an epinephrine-reduced (1/400,000) articaine solution in short-time dental routine treatments--a multicenter study*. Clin Oral Investig, 2012. **16**(4): p. 1289-95.
48. Kämmerer, P.W., et al., *Epinephrine-reduced articaine solution (1:400,000) in paediatric dentistry: a multicentre non-interventional clinical trial*. Eur Arch Paediatr Dent, 2013. **14**(2): p. 89-95.
49. Said Yekta-Michael, S., J.M. Stein, and E. Marioth-Wirtz, *Evaluation of the anesthetic effect of epinephrine-free articaine and mepivacaine through quantitative sensory testing*. Head Face Med, 2015. **11**: p. 2.
50. Zurfluh, M.A., M. Daubländer, and H.J. van Waes, *Comparison of two epinephrine concentrations in an articaine solution for local anesthesia in children*. Swiss Dent J, 2015. **125**(6): p. 698-709.
51. Sawang, K., et al., *Double versus single cartridge of 4% articaine infiltration into the retro-molar area for lower third molar surgery*. J Dent Anesth Pain Med, 2017. **17**(2): p. 121-127.
52. Al-Shayyab, M.H. and Z.H. Baqain, *Factors predictive of the onset and duration of action of local anesthesia in mandibular third-molar surgery: a prospective study*. Eur J Oral Sci, 2018. **126**(2): p. 110-117.
53. Sreekumar, K. and D. Bhargava, *Comparison of onset and duration of action of soft tissue and pulpal anesthesia with three volumes of 4% articaine with 1:100,000 epinephrine in maxillary infiltration anesthesia*. Oral Maxillofac Surg, 2011. **15**(4): p. 195-9.

54. Pfeil, L., et al., *Anesthetic efficacy of 1.8 milliliters and 3.6 milliliters of 2% lidocaine with 1:100,000 epinephrine for posterior superior alveolar nerve blocks.* J Endod, 2010. **36**(4): p. 598-601.
55. Arzneimittelkommission Deutsche Ärzteschaft, *Lokalanästhetika: Bei Anwendung in der Praxis beachten!* Dtsch Ärztebl, 1985. **3**: p. 100.
56. Senes, A.M., et al., *Efficacy and Safety of 2% and 4% Articaine for Lower Third Molar Surgery.* J Dent Res, 2015. **94**(9 Suppl): p. 166S-73S.
57. Hintze, A. and L. Paessler, *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, 2006. **10**(2): p. 145-50.
58. Ping, B., et al., *The efficacy of an elevated concentration of lidocaine HCl in impacted lower third molar surgery.* J Dent Anesth Pain Med, 2015. **15**(2): p. 69-76.
59. Pogrel, M.A. and S. Thamby, *Permanent nerve involvement resulting from inferior alveolar nerve blocks.* J Am Dent Assoc, 2000. **131**(7): p. 901-7.
60. Haas, D.A. and D. Lennon, *A 21 year retrospective study of reports of paresthesia following local anesthetic administration.* J Can Dent Assoc, 1995. **61**(4): p. 319-20, 323-6, 329-30.
61. Harn, S.D. and T.M. Durham, *Incidence of lingual nerve trauma and postinjection complications in conventional mandibular block anesthesia.* J Am Dent Assoc, 1990. **121**(4): p. 519-23.
62. Biocic, J., et al., *A Large Cheek Hematoma as a Complication of Local Anesthesia: Case Report.* Acta Stomatol Croat, 2018. **52**(2): p. 156-159.
63. Bajkin, B.V. and L.M. Todorovic, *Safety of local anaesthesia in dental patients taking oral anticoagulants: is it still controversial?* Br J Oral Maxillofac Surg, 2012. **50**(1): p. 65-8.
64. Stone, J. and L.B. Kaban, *Trismus after injection of local anesthetic.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1979. **48**(1): p. 29-32.
65. Stacy, G.C. and G. Hajjar, *Barbed needle and inexplicable paresthesias and trismus after dental regional anesthesia.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1994. **77**(6): p. 585-8.
66. Dau, M., et al., *Influence of needle bevel design on injection pain and needle deformation in dental local infiltration anaesthesia - randomized clinical trial.* Int J Oral Maxillofac Surg, 2017. **46**(11): p. 1484-1489.
67. Hillerup, S. and R. Jensen, *Nerve injury caused by mandibular block analgesia.* Int J Oral Maxillofac Surg, 2006. **35**(5): p. 437-43.
68. Sambrook, P.J. and A.N. Goss, *Severe adverse reactions to dental local anaesthetics: prolonged mandibular and lingual nerve anaesthesia.* Aust Dent J, 2011. **56**(2): p. 154-9.
69. Rayan, G.M., et al., *Histologic and electrophysiologic changes following subepineurial hematoma induction in rat sciatic nerve.* Clin Orthop Relat Res, 1988(229): p. 257-64.
70. Malamed, S.F., K. Reed, and S. Poorsattar, *Needle breakage: incidence and prevention.* Dent Clin North Am, 2010. **54**(4): p. 745-56.

71. Augello, M., et al., *Needle breakage during local anesthesia in the oral cavity-- a retrospective of the last 50 years with guidelines for treatment and prevention*. Clin Oral Investig, 2011. **15**(1): p. 3-8.
72. Hopman, A.J.G., J.A. Baart, and H.S. Brand, *Articaine and neurotoxicity - a review*. Br Dent J, 2017. **223**(7): p. 501-506.
73. Smith, M.H. and K.E. Lung, *Nerve injuries after dental injection: a review of the literature*. J Can Dent Assoc, 2006. **72**(6): p. 559-64.
74. Hillerup, S., *Iatrogenic injury to oral branches of the trigeminal nerve: records of 449 cases*. Clin Oral Investig, 2007. **11**(2): p. 133-42.
75. Pogrel, M.A., *Permanent nerve damage from inferior alveolar nerve blocks: a current update*. J Calif Dent Assoc, 2012. **40**(10): p. 795-7.
76. Dower, J.S., Jr., *A review of paresthesia in association with administration of local anesthesia*. Dent Today, 2003. **22**(2): p. 64-9.
77. Krafft, T.C. and R. Hickel, *Clinical investigation into the incidence of direct damage to the lingual nerve caused by local anaesthesia*. J Craniomaxillofac Surg, 1994. **22**(5): p. 294-6.
78. Myers, R.R. and H.M. Heckman, *Effects of local anesthesia on nerve blood flow: studies using lidocaine with and without epinephrine*. Anesthesiology, 1989. **71**(5): p. 757-62.
79. CR, B., *Monheim's local anesthesia and pain control in dental practice*. Vol. 6th ed. 1978, Saint Louis: The C.V. Mosby Co.
80. Al-Bahlani, S., A. Sherriff, and P.J. Crawford, *Tooth extraction, bleeding and pain control*. J R Coll Surg Edinb, 2001. **46**(5): p. 261-4.
81. Sveen, K., *Effect of the addition of a vasoconstrictor to local anesthetic solution on operative and postoperative bleeding, analgesia and wound healing*. Int J Oral Surg, 1979. **8**(4): p. 301-6.
82. Pattni, N., *Superficial skin necrosis and neurological complications following administration of local anaesthetic: a case report*. Aust Dent J, 2013. **58**(4): p. 522-5.
83. Gargi, V., et al., *Palatal Perforation: A Rare Complication of Postanesthetic Necrosis*. Contemp Clin Dent, 2017. **8**(3): p. 501-505.
84. Carroll, M.J., *Tissue necrosis following a buccal infiltration*. Br Dent J, 1980. **149**(7): p. 209-10.
85. Giunta, J., et al., *Postanesthetic necrotic defect*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1975. **40**(5): p. 590-3.
86. Ghanem, H. and A.M. Suliman, *Palatal ulceration: a complication of regional anesthesia of the oral cavity - a case report*. Anesth Prog, 1983. **30**(4): p. 118-9.
87. Kitagawa, N., M. Oda, and T. Totoki, *Possible mechanism of irreversible nerve injury caused by local anesthetics: detergent properties of local anesthetics and membrane disruption*. Anesthesiology, 2004. **100**(4): p. 962-7.
88. Nickel, A.A., Jr., *A retrospective study of paresthesia of the dental alveolar nerves*. Anesth Prog, 1990. **37**(1): p. 42-5.
89. Hillerup, S., et al., *Concentration-dependent neurotoxicity of articaine: an electrophysiological and stereological study of the rat sciatic nerve*. Anesth Analg, 2011. **112**(6): p. 1330-8.

90. Kroin, J.S., et al., *Effect of repetitive lidocaine infusion on peripheral nerve*. Exp Neurol, 1986. **94**(1): p. 166-73.
91. Ruprecht, S. and E. Knoll-Kohler, *Vergleichende Untersuchung äquimolarer Lösungen von Lidocain und Articain zur Anästhesie. Eine randomisierte Doppelblind-Cross-over-Studie*. Schweiz Monatsschr Zahnmed, 1991. **101**(10): p. 1286-90.
92. Hersh, E.V., et al., *Reversal of soft-tissue local anesthesia with phentolamine mesylate in adolescents and adults*. J Am Dent Assoc, 2008. **139**(8): p. 1080-93.
93. Jakobs, W., et al., *Serum levels of articaine 2% and 4% in children*. Anesth Prog, 1995. **42**(3-4): p. 113-5.
94. Freitag, B. *Pharmakologie und Toxikologie der Lokalanästhetika 2011* [cited 2019 31.01.19]; Available from: <http://dbknb.de/dbk/ai/weiterbildung/workshop-regionalanaesthesie/regionalanaesthesie-workshop-2011/Freitag-Pharmakologie-und-Toxikologie-der-Lokalanaesthetika-Script.pdf>.
95. Hahn, M., Wittgrebe, J., *Regionalanästhesie: Anatomie und Techniken*. 1999, Wiesbaden: Ullstein Medical 296.
96. Oertel, R., R. Rahn, and W. Kirch, *Clinical pharmacokinetics of articaine*. Clin Pharmacokinet, 1997. **33**(6): p. 417-25.
97. Rahn, R., Hauzeneder, W., Flanze, L., *Wirksamkeit einer zweiprozentigen adrenalinfreien Articain-Lösung (Ultracain®) zur zahnärztlichen Lokalanästhesie*. Dtsch Stomatol, 1991. **41**: p. 379.
98. Rogers, B.S., et al., *Efficacy of articaine versus lidocaine as a supplemental buccal infiltration in mandibular molars with irreversible pulpitis: a prospective, randomized, double-blind study*. J Endod, 2014. **40**(6): p. 753-8.
99. Haase, A., et al., *Comparing anesthetic efficacy of articaine versus lidocaine as a supplemental buccal infiltration of the mandibular first molar after an inferior alveolar nerve block*. J Am Dent Assoc, 2008. **139**(9): p. 1228-35.
100. da Silva-Junior, G.P., de Almeida Souza, L. M., Groppo, 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**(2): p. 80-84.
101. Brandt, R.G., et al., *The pulpal anesthetic efficacy of articaine versus lidocaine in dentistry: a meta-analysis*. J Am Dent Assoc, 2011. **142**(5): p. 493-504.
102. Aggarwal, V., A. Jain, and D. Kabi, *Anesthetic efficacy of supplemental buccal and lingual infiltrations of articaine and lidocaine after an inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis*. J Endod, 2009. **35**(7): p. 925-9.
103. Aggarwal, V., *Inferior alveolar nerve block with articaine supplemented with articaine buccal infiltration gives better success rate than lidocaine, during endodontic management of patients with symptomatic irreversible pulpitis*. J Evid Based Dent Pract, 2013. **13**(2): p. 60-1.
104. Kanaa, M.D., et al., *Articaine buccal infiltration enhances the effectiveness of lidocaine inferior alveolar nerve block*. Int Endod J, 2009. **42**(3): p. 238-46.
105. Li, J., et al., *Comparison of clinical efficacy and safety between articaine and lidocaine in the anaesthesia management of tooth pulp disease*. Pak J Pharm Sci, 2018. **31**(5(Special)): p. 2303-2306.

106. Erkul, E., M. Babayigit, and O. Kuduban, *Comparison of local anesthesia with articaine and lidocaine in septoplasty procedure*. Am J Rhinol Allergy, 2010. **24**(5): p. e123-6.
107. Zain, M., et al., *Comparison of Anaesthetic Efficacy of 4% Articaine Primary Buccal Infiltration Versus 2% Lidocaine Inferior Alveolar Nerve Block in Symptomatic Mandibular First Molar Teeth*. J Coll Physicians Surg Pak, 2016. **26**(1): p. 4-8.
108. Venkat Narayanan, J., et al., *Infiltrative local anesthesia with articaine is equally as effective as inferior alveolar nerve block with lidocaine for the removal of erupted molars*. Oral Maxillofac Surg, 2017. **21**(3): p. 295-299.
109. Tortamano, I.P., et al., *A comparison of the anesthetic efficacy of articaine and lidocaine in patients with irreversible pulpitis*. J Endod, 2009. **35**(2): p. 165-8.
110. Sood, R., M.K. Hans, and S. Shetty, *Comparison of anesthetic efficacy of 4% articaine with 1:100,000 epinephrine and 2% lidocaine with 1:80,000 epinephrine for inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis*. J Clin Exp Dent, 2014. **6**(5): p. e520-3.
111. Sierra Rebolledo, A., et al., *Comparative study of the anesthetic efficacy of 4% articaine versus 2% lidocaine in inferior alveolar nerve block during surgical extraction of impacted lower third molars*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2007. **12**(2): p. E139-44.
112. Mittal, J., et al., *Comparative Study of the Efficacy of 4% Articaine vs 2% Lidocaine in Surgical Removal of Bilaterally Impacted Mandibular Third Molars*. J Contemp Dent Pract, 2018. **19**(6): p. 743-748.
113. Mikesell, P., et al., *A comparison of articaine and lidocaine for inferior alveolar nerve blocks*. J Endod, 2005. **31**(4): p. 265-70.
114. Ghadimi, S., et al., *Efficacy of articaine infiltration versus lidocaine inferior alveolar nerve block for pulpotomy in mandibular primary second molars: A randomized clinical trial*. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects, 2018. **12**(2): p. 97-101.
115. Boonsiriseth, K., et al., *4% lidocaine versus 4% articaine for inferior alveolar nerve block in impacted lower third molar surgery*. J Dent Anesth Pain Med, 2017. **17**(1): p. 29-35.
116. Bartlett, G. and J. Mansoor, *Articaine buccal infiltration vs lidocaine inferior dental block - a review of the literature*. Br Dent J, 2016. **220**(3): p. 117-20.
117. Ashraf, H., et al., *Efficacy of articaine versus lidocaine in block and infiltration anesthesia administered in teeth with irreversible pulpitis: a prospective, randomized, double-blind study*. J Endod, 2013. **39**(1): p. 6-10.
118. Aggarwal, V., et al., *Efficacy of Articaine Versus Lidocaine Administered as Supplementary Intraalveolar Injection after a Failed Inferior Alveolar Nerve Block: A Randomized Double-blind Study*. J Endod, 2019. **45**(1): p. 1-5.
119. Aggarwal, V., M. Singla, and S. Miglani, *Comparative Evaluation of Anesthetic Efficacy of 2% Lidocaine, 4% Articaine, and 0.5% Bupivacaine on Inferior Alveolar Nerve Block in Patients with Symptomatic Irreversible Pulpitis: A Prospective, Randomized, Double-blind Clinical Trial*. J Oral Facial Pain Headache, 2017. **31**(2): p. 124-128.

120. Bataineh, A.B., Nusair, Y. M., Al-Rahahleh, R. Q., *Comparative study of articaine and lidocaine without palatal injection for maxillary teeth extraction.* Clin Oral Investig, 2018.
121. Ram, D. and E. Amir, *Comparison of articaine 4% and lidocaine 2% in paediatric dental patients.* Int J Paediatr Dent, 2006. **16**(4): p. 252-6.
122. Hosseini, H.R., et al., *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, 2016. **11**(2): p. 79-84.
123. Kung, J., M. McDonagh, and C.M. Sedgley, *Does Articaine Provide an Advantage over Lidocaine in Patients with Symptomatic Irreversible Pulpitis? A Systematic Review and Meta-analysis.* J Endod, 2015. **41**(11): p. 1784-94.
124. Shapiro, M.R., et al., *Efficacy of Articaine versus Lidocaine in Supplemental Infiltration for Mandibular First versus Second Molars with Irreversible Pulpitis: A Prospective, Randomized, Double-blind Clinical Trial.* J Endod, 2018. **44**(4): p. 523-528.
125. Aggarwal, V., et al., *A prospective, randomized single-blind evaluation of effect of injection speed on anesthetic efficacy of inferior alveolar nerve block in patients with symptomatic irreversible pulpitis.* J Endod, 2012. **38**(12): p. 1578-80.
126. Sybron Endo, *Vitality Scanner Model 2006- Instruction Guidelines.* European Union Representative Kerr Italia S.r.l.: Scafati, Italy. p. 3-5.
127. World Health Organization. *Body mass index - BMI.* 2019 [cited 2019 04.02.2019]; Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
128. Schwenger, N. and U. Eckelt, *Zahnärztliche Chirurgie Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde.* Vol. 4. 2009, Stuttgart: Thieme. 320.
129. Guinard, J.P., R.L. Carpenter, and R.C. Morell, *Effect of local anesthetic concentration on capillary blood flow in human skin.* Reg Anesth, 1992. **17**(6): p. 317-21.
130. Sack, U. and P.P. Kleemann, *Intraoral conduction anesthesia with epinephrine-containing local anesthetics and arterial epinephrine plasma concentration.* Anesth Pain Control Dent, 1992. **1**(2): p. 77-80.
131. Dworkin, R.H., et al., *Interpreting the clinical importance of group differences in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations.* Pain, 2009. **146**(3): p. 238-44.
132. Tashani, O.A., et al., *Body mass index and distribution of body fat can influence sensory detection and pain sensitivity.* Eur J Pain, 2017. **21**(7): p. 1186-1196.
133. Liddell, A. and D. Locker, *Gender and age differences in attitudes to dental pain and dental control.* Community Dent Oral Epidemiol, 1997. **25**(4): p. 314-8.
134. Sood, R., M. Hans, and S. Shetty, *Comparison of anesthetic efficacy of 4% articaine with 1:100,000 epinephrine and 2% lidocaine with 1:80,000 epinephrine for inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis.* J Clin Exp Dent, 2014. **6**(5): p. e520-3.
135. Jaber, A., et al., *The efficacy of infiltration anaesthesia for adult mandibular incisors: a randomised double-blind cross-over trial comparing articaine and*

- lidocaine buccal and buccal plus lingual infiltrations.* Br Dent J, 2010. **209**(9): p. E16.
136. Batista da Silva, C., et al., *Anesthetic efficacy of articaine and lidocaine for incisive/mental nerve block.* J Endod, 2010. **36**(3): p. 438-41.
  137. Kambalimath, D.H., et al., *Efficacy of 4 % Articaine and 2 % Lidocaine: A clinical study.* J Maxillofac Oral Surg, 2013. **12**(1): p. 3-10.
  138. Shruthi, R., et al., *Articaine for surgical removal of impacted third molar; a comparison with lignocaine.* J Int Oral Health, 2013. **5**(1): p. 48-53.
  139. Saraf, S.P., et al., *A comparative evaluation of anesthetic efficacy of articaine 4% and lidocaine 2% with anterior middle superior alveolar nerve block and infraorbital nerve block: An in vivo study.* J Conserv Dent, 2016. **19**(6): p. 527-531.
  140. Malamed, S.F., S. Gagnon, and D. Leblanc, *A comparison between articaine HCl and lidocaine HCl in pediatric dental patients.* Pediatr Dent, 2000. **22**(4): p. 307-11.
  141. Ramadurai, N., et al., *Effectiveness of 2% Articaine as an anesthetic agent in children: randomized controlled trial.* Clin Oral Investig, 2019. **23**(9): p. 3543-3550.
  142. Jain, N.K. and R.R. John, *Anesthetic efficacy of 4% articaine versus 2% lignocaine during the surgical removal of the third molar: A comparative prospective study.* Anesth Essays Res, 2016. **10**(2): p. 356-61.
  143. Steele, E.A., et al., *Comparison of injection pain of articaine and lidocaine in eyelid surgery.* Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2009. **25**(1): p. 13-5.
  144. Arali, V. and M. P, *Anaesthetic efficacy of 4% articaine mandibular buccal infiltration compared to 2% lignocaine inferior alveolar nerve block in children with irreversible pulpitis.* J Clin Diagn Res, 2015. **9**(4): p. ZC65-7.
  145. Poorni, S., et al., *Anesthetic efficacy of four percent articaine for pulpal anesthesia by using inferior alveolar nerve block and buccal infiltration techniques in patients with irreversible pulpitis: a prospective randomized double-blind clinical trial.* J Endod, 2011. **37**(12): p. 1603-7.
  146. Abdulwahab, M., et al., *The efficacy of six local anesthetic formulations used for posterior mandibular buccal infiltration anesthesia.* J Am Dent Assoc, 2009. **140**(8): p. 1018-24.
  147. Nydegger, B., et al., *Anesthetic comparisons of 4% concentrations of articaine, lidocaine, and prilocaine as primary buccal infiltrations of the mandibular first molar: a prospective randomized, double-blind study.* J Endod, 2014. **40**(12): p. 1912-6.
  148. Kanaa, M.D., et al., *Articaine and lidocaine mandibular buccal infiltration anesthesia: a prospective randomized double-blind cross-over study.* J Endod, 2006. **32**(4): p. 296-8.
  149. Claffey, E., et al., *Anesthetic efficacy of articaine for inferior alveolar nerve blocks in patients with irreversible pulpitis.* J Endod, 2004. **30**(8): p. 568-71.
  150. Su, N., et al., *Efficacy and safety of articaine versus lidocaine for irreversible pulpitis treatment: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.* Aust Endod J, 2016. **42**(1): p. 4-15.



151. Mittal, M., et al., *Comparison of Anesthetic Efficacy of Articaine and Lidocaine During Primary Maxillary Molar Extractions in Children*. *Pediatr Dent*, 2015. **37**(7): p. 520-4.
152. Cho, S.Y., et al., *Effect of Topical Anesthesia on Pain from Needle Insertion and Injection and Its Relationship with Anxiety in Patients Awaiting Apical Surgery: A Randomized Double-blind Clinical Trial*. *J Endod*, 2017. **43**(3): p. 364-369.
153. Chang, H., et al., *Relief of Injection Pain During Delivery of Local Anesthesia by Computer-Controlled Anesthetic Delivery System for Periodontal Surgery: Randomized Clinical Controlled Trial*. *J Periodontol*, 2016. **87**(7): p. 783-9.
154. Nusstein, J., et al., *Comparison of injection pain, heart rate increase, and postinjection pain of articaine and lidocaine in a primary intraligamentary injection administered with a computer-controlled local anesthetic delivery system*. *Anesth Prog*, 2004. **51**(4): p. 126-33.
155. Bonar, T., et al., *Anesthetic Efficacy of Articaine and Lidocaine in a Primary Intraseptal Injection: A Prospective, Randomized Double-Blind Study*. *Anesth Prog*, 2017. **64**(4): p. 203-211.
156. Majid, O.W. and A.M. Ahmed, *The Anesthetic Efficacy of Articaine and Lidocaine in Equivalent Doses as Buccal and Non-Palatal Infiltration for Maxillary Molar Extraction: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial*. *J Oral Maxillofac Surg*, 2018. **76**(4): p. 737-743.
157. Srisurang, S., L. Narit, and P. Prisana, *Clinical efficacy of lidocaine, mepivacaine, and articaine for local infiltration*. *J Investig Clin Dent*, 2011. **2**(1): p. 23-8.
158. Arendt-Nielsen, L., H. Egekvist, and P. Bjerring, *Pain following controlled cutaneous insertion of needles with different diameters*. *Somatosens Mot Res*, 2006. **23**(1-2): p. 37-43.
159. Zilinsky, I., et al., *Ten commandments for minimal pain during administration of local anesthetics*. *J Drugs Dermatol*, 2005. **4**(2): p. 212-6.
160. Palmon, S.C., A.T. Lloyd, and J.R. Kirsch, *The effect of needle gauge and lidocaine pH on pain during intradermal injection*. *Anesth Analg*, 1998. **86**(2): p. 379-81.
161. Zelickson, B.R., et al., *Finer Needles Reduce Pain Associated With Injection of Local Anesthetic Using a Minimal Insertion Injection Technique*. *Dermatol Surg*, 2018. **44**(2): p. 204-208.
162. Flanagan, T., et al., *Size doesn't matter: needle gauge and injection pain*. *Gen Dent*, 2007. **55**(3): p. 216-7.
163. Sumer, M., et al., *A comparison of injection pain with articaine with adrenaline, prilocaine with phenylpressin and lidocaine with adrenaline*. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2008. **13**(7): p. E427-30.
164. Gazal, G., et al., *Comparison of onset anesthesia time and injection discomfort of 4% articaine and 2% mepivacaine during teeth extractions*. *Saudi J Anaesth*, 2017. **11**(2): p. 152-157.
165. Hogan, M.E., et al., *Systematic review and meta-analysis of the effect of warming local anesthetics on injection pain*. *Ann Emerg Med*, 2011. **58**(1): p. 86-98 e1.

166. Kuscu, O.O. and S. Akyuz, *Is it the injection device or the anxiety experienced that causes pain during dental local anaesthesia?* Int J Paediatr Dent, 2008. **18**(2): p. 139-45.
167. Okawa, K., T. Ichinohe, and Y. Kaneko, *Anxiety may enhance pain during dental treatment.* Bull Tokyo Dent Coll, 2005. **46**(3): p. 51-8.
168. Lamarca, G.A., M.V. Vettore, and A.M. Monteiro da Silva, *The Influence of Stress and Anxiety on the Expectation, Perception and Memory of Dental Pain in Schoolchildren.* Dent J (Basel), 2018. **6**(4).
169. Ahmadi, M., A. Kiakojsori, and S. Moudi, *Association of Anxiety with Pain Perception following Periodontal Flap Surgery.* J Int Soc Prev Community Dent, 2018. **8**(1): p. 28-33.
170. Jones, C.M., J. Heidmann, and A.C. Gerrish, *Children's ratings of dental injection and treatment pain, and the influence of the time taken to administer the injection.* Int J Paediatr Dent, 1995. **5**(2): p. 81-5.
171. Malamed, S.F., *Handbook of local anesthesia.* 2013, St. Louis: Mosby.
172. Tortamano, I.P., et al., *Onset and duration period of pulpal anesthesia of articaine and lidocaine in inferior alveolar nerve block.* Braz Dent J, 2013. **24**(4): p. 371-4.
173. Martinez-Rodriguez, N., et al., *Evaluation of the anaesthetic properties and tolerance of 1:100,000 articaine versus 1:100,000 lidocaine. A comparative study in surgery of the lower third molar.* Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2012. **17**(2): p. e345-51.
174. Arrow, P., *A comparison of articaine 4% and lignocaine 2% in block and infiltration analgesia in children.* Aust Dent J, 2012. **57**(3): p. 325-33.
175. Costa, C.G., et al., *Onset and duration periods of articaine and lidocaine on maxillary infiltration.* Quintessence Int, 2005. **36**(3): p. 197-201.
176. Oliveira, P.C., et al., *Articaine and lignocaine efficiency in infiltration anaesthesia: a pilot study.* Br Dent J, 2004. **197**(1): p. 45-6; discussion 33.
177. Becker, D.E. and K.L. Reed, *Local anesthetics: review of pharmacological considerations.* Anesth Prog, 2012. **59**(2): p. 90-101; quiz 102-3.
178. Weber, M., *Reduzierung der unerwünschten Nebeneffekte bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie unter besonderer Berücksichtigung der Erfordernisse für endodontische Maßnahmen* 2005, Friedrich-Schiller-Universität Jena: Jena.
179. Tofoli, G.R., et al., *Comparison of effectiveness of 4% articaine associated with 1: 100,000 or 1: 200,000 epinephrine in inferior alveolar nerve block.* Anesth Prog, 2003. **50**(4): p. 164-8.
180. Schulte am Esch, J., *Duale Reihe - Anästhesie.* p:213. 2007, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
181. Dullenkopf, A. and A. Borgeat, *Lokalanästhetika. Unterschiede und Gemeinsamkeiten der „-caine“.* Anaesthesist, 2003. **52**:329-340.
182. Yapp, K.E., M.S. Hopcraft, and P. Parashos, *Articaine: a review of the literature.* Br Dent J, 2011. **210**(7): p. 323-9.
183. Malamed, S.F., S. Gagnon, and D. Leblanc, *Articaine hydrochloride: a study of the safety of a new amide local anesthetic.* J Am Dent Assoc, 2001. **132**(2): p. 177-85.

184. Smyth, J. and J. Marley, *An unusual delayed complication of inferior alveolar nerve block*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2010. **48**(1): p. 51-2.
185. Katyal, V., *The efficacy and safety of articaine versus lignocaine in dental treatments: a meta-analysis*. J Dent, 2010. **38**(4): p. 307-17.
186. Kingon, A., P. Sambrook, and A. Goss, *Higher concentration local anaesthetics causing prolonged anaesthesia. Do they? A literature review and case reports*. Aust Dent J, 2011. **56**(4): p. 348-51.

## 8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich folgenden Personen, die mich auf meinem bisherigen persönlichen und beruflichen Lebensweg unterstützt haben, meinen besonderen Dank aussprechen.

An erster Stelle möchte ich meinen Eltern für Ihre immerwährende Unterstützung und Ermutigung von tiefsten Herzen danken. Ihr habt mir meinen großen Traum vom Zahnmedizinstudium ermöglicht und in allen Lebenslagen bedingungslos an mich geglaubt. Ohne euer Vertrauen und eure Liebe wäre Ich heute nicht dort, wo ich jetzt stehe. Dafür bin Ich Euch auf ewig dankbar. Weiterhin danke Ich meinem Bruder dafür, dass Du mir immer zur Seite standst. Egal welche Distanz uns getrennt hast – Ich konnte stets auf Dich zählen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater für die Bereiterklärung der Betreuung als Doktorandin. Danke, dass Du mir trotz Höhen und Tiefen Rückhalt geboten hast und Ich mich einem so vielseitigen Thema der Lokalanästhesie unter deiner Supervision widmen durfte. Die Hilfe und herausragende Betreuung wusste Ich zu jedem Zeitpunkt zu schätzen.

Weiterhin möchte Ich mich bei meinem Partner danken, der mich immerzu motiviert hat und mir gleichzeitig die notwendige Gelassenheit aufgezeigt hat, um diese Doktorarbeit mit Freude zu bewältigen.

Zuletzt danke ich meinem moldawischen Kollegen für die Datenerhebung und Bereitstellung dieser.