

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

Die Arzt- Patientenbeziehung als Ko-Faktor der Oberflächenanästhesie in der
Zahnmedizin

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

Vorgelegt von

Johanna Isabel Moosmüller
aus Seeheim-Jugenheim

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

08. Dezember 2020

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis..... I

Abkürzungsverzeichnis IV

Abbildungsverzeichnis..... VI

Tabellenverzeichnis..... VIII

1. Einleitung..... 1

2. Literaturdiskussion 3

 2.1 Schmerz..... 3

 2.1.1 Neuroanatomie..... 4

 2.1.2 Schmerzhemmung 5

 2.1.3 Schmerzmessung mittels visueller Analogskala (VAS) 6

 2.1.4 Quantitativ sensorische Testung (QST)..... 7

 2.2 Anästhesie 9

 2.2.1 Lokalanästhesie in der Zahnmedizin 9

 2.2.2 Intraorale Oberflächenanästhesie 11

 2.2.3 Articain 15

 2.3 Angst als Kofaktor 18

 2.3.1 State Trait Anxiety Inventory (STAI) 19

 2.3.2 Zahnbehandlungsangst..... 21

 2.4 Placebo 23

 2.4.1 Erwartung und Konditionierung 26

 2.4.2 Mechanismus 29

 2.5 Arzt-Patienten-Beziehung 30

3. Material und Methode..... 34

 3.1 Konzeption der Studie..... 34

 3.1.1 Probandenkollektiv 36

 3.2 Materialien 37

 3.2.1 PinPrick-Set..... 37

 3.2.2 Anamnesefragebogen 38

 3.2.3 Modified Dental Anxiety Scale (MDAS) 38

 3.2.4 State Trait Anxiety Inventory (STAI) 38

 3.2.5 Visuelle Analogskala (VAS)..... 39

 3.2.6 Placebolösung 1 39

 3.2.7 Placebolösung 2..... 40

3.2.8 Randomisierungsprozess	40
3.2.9 Versuchsvorbereitung.....	41
3.3 Versuchsablauf	42
3.3.1 Anamnese, Aufklärung und Einverständniserklärung.....	43
3.3.2 Erfassen der Daten des Studienfragebogens.....	43
3.3.3 Erhebung der Nullreihe.....	44
3.3.4 Konditionierungsphase	44
3.3.5 Erhebung der Testreihe und der VAS bei PinPrick 256mN	46
3.3.6 Darstellung der Versuchsgruppen	46
3.4 Statistische Methoden.....	48
3.4.1 Fallzahlplanung	48
3.4.2 Statistische Auswertung der Studie	49
4. Ergebnisse	50
4.1. Charakterisierung des Probandenkollektives	50
4.2 Auswertung des Studienfragebogens	52
4.2.1 Anamnesebogen	52
4.2.2 Erfahrungen und Erwartungen der Probanden.....	53
4.2.3 Erwartungen der Probanden an die Wirkung von Oberflächenanästhetika	53
4.2.4 Visuelle Analogskala (VAS).....	55
4.2.5 Modified Dental Anxiety Scale (MDAS)	58
4.2.6 State-Trait-Angstinventar (STAI)	60
4.3 Auswertung des Studienprotokolls	62
4.3.1 Nullreihe	62
4.3.2 Testreihe	66
4.4 Testergebnisse.....	69
4.5 Effekte von Beziehung, Substanz und Information auf die Wirkung von Oberflächenanästhesie	71
4.6 Auswertung der Erfahrung der Probanden zur Wirkdauer der Oberflächenanästhesie	72
4.7 Korrelationen zwischen Versuchsgrößen.....	76
4.8 Oberflächenanästhetischer Effekt von Articain im Vergleich zu Lidocain.....	77
5. Diskussion	78
5.1 Versuchsplanung	78
5.1.1 Substanzwahl	78
5.1.2 Kommunikation und Konditionierung.....	80
5.1.3 Arzt-Patienten-Beziehung.....	80

5.2 Diskussion des Studiendesigns.....	81
5.2.1 Klinisch randomisierte Studie	81
5.2.2 Doppelblind-Design	82
5.2.3 Arzt-Patienten-Beziehung.....	83
5.3 Versuchsdurchführung	84
5.3.1 Setting	84
5.3.2 Testareal	85
5.3.3 PinPrick und QST	86
5.3.4. Untersucherin	86
5.4. Probandenkollektiv	87
5.5 Diskussion der Studienergebnisse	88
5.5.1 Beziehungseffekt.....	89
5.5.2 Substanzeffekt.....	91
5.5.3 Message-Effekt und Konditionierung.....	92
5.5.4 Kofaktoren der Oberflächenanästhesie	93
5.5.5 Die Arzt-Patienten-Beziehung	97
5.5.6 Klinische Relevanz der Studienergebnisse	99
6. Zusammenfassung	101
7. Literaturverzeichnis	103
8. Anhang	115
8.1 Probandeninformation	115
8.2 Einwilligungserklärung	118
8.3 Probandenfragebogen	120
8.4 Studienprotokoll	127
8.5 Aushang 1	132
8.6 Aushang 2	133
9. Danksagung	134

Abkürzungsverzeichnis

ACE.....	Angiotensin Converting Enzyme
ANCOVA.....	analysis of covariance
ANOVA.....	analysis of variance
ASA.....	American Society of Anesthesiologists
AWMF.....	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen -Fachgesellschaften e.V.
bzw.....	beziehungsweise
CB1.....	Cannabinoid-Rezeptor 1
CPT.....	cold pain threshold
D.....	Dental
DFNS.....	Deutsche Forschungsverbund für Neuropathischen Schmerz
DMA.....	dynamic mechanical allodynia
Dres.....	Doctores
DS.....	Dental Suprarenin
etc.....	et cetera
g.....	Gramm
GABA.....	γ -Aminobuttersäure
HPT.....	heat pain threshold
IASP.....	International Association for the Study of Pain
kg.....	Kilogramm
M1.....	Message 1
M2.....	Message 2
MDAS.....	modified dental anxiety scale
mg.....	Milligramm
ml.....	Milliliter
mm.....	Millimeter
mN.....	Millinewton
MPS.....	mechanical pain sensitivity
MPT.....	mechanical pain threshold, mechanical pain threshold
MRT.....	Magnetresonanztomographie
N.....	Grundgesamtheit
NSAID.....	non-steroidal anti-inflammatory drugs
p.....	Signifikanzwert

<i>PET</i>	<i>Positronen-Emissions-Tomographie</i>
<i>pH</i>	<i>Wasserstoffionenexponent</i>
<i>pKa</i>	<i>Säurekonstante</i>
<i>PPT</i>	<i>pressure pain threshold</i>
<i>QST</i>	<i>quantitativ sensorische Testung</i>
<i>REGWQ</i>	<i>Ryan-Einot-Gabriel-Welsch-Q-Test</i>
<i>STAI</i>	<i>State-Trait-Angstinventar</i>
<i>STAIC</i>	<i>state-trait anxiety inventory for children</i>
<i>STAI-S</i>	<i>state-trait Angstinventar- state</i>
<i>STAI-T</i>	<i>state-trait Angstinventar- trait</i>
<i>VAS</i>	<i>Visuelle Analog Skala</i>
<i>WUR</i>	<i>Wind-up ratio</i>
<i>z.B.</i>	<i>zum Beispiel</i>
<i>µg</i>	<i>Mikrogramm</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign; P1= Placebo 1 (Articain); P2= Placebo 2; Kondi= Konditionierung	35
Abbildung 2: Versuchsaufbau; Spritze mit Placebo 1 oder 2, Los, Wattkugeln, Watterollen, zahnärztliche Pinzette	41
Abbildung 3: Schema des Versuchsablaufes.....	42
Abbildung 4: Praktische Versuchsdurchführung. 3a): Trocknung Testareal, 3b): Aufbringen Testsubstanz auf Wattpellet, 3c): Ausstreichen Testsubstanz im Vestibulum, 3d): Platzierung des PinPricks, 3e): Senkrecht Absenken des PinPricks, 3f): PinPrick im Testareal	45
Abbildung 5: Altersverteilung des Probandenkollektivs.....	50
Abbildung 6: Altersverteilung der bekannten Probanden	51
Abbildung 7: Altersverteilung der unbekannt Probanden	51
Abbildung 8: Vorerkrankungen der Probanden	52
Abbildung 9: Erwartung zur kurzen Dauer der Oberflächenanästhesie	54
Abbildung 10: Erwartung zur längeren Dauer der Oberflächen- anästhesie.....	55
Abbildung 11: Subjektive Schmerzbeurteilung mittels VAS des Probandenkollektivs	56
Abbildung 12: Darstellung der Mittelwerte des subjektiven Schmerzempfindens der Gruppen im 95% Konfidenzintervall.....	57
Abbildung 13: Auswertung des Item 5 des MDAS.....	59
Abbildung 14: Darstellung der Mittelwerte des Schmerzempfindens je PinPrick der Nullreihe.....	64
Abbildung 15: Darstellung der Mittelwerte der Empfindung der PinPrick-Reize (Testreihe)	67
Abbildung 16: adjustierte Mittelwerte der Versuchsgruppen nach Kovariate N6 (Testreiz 256mN).....	70
Abbildung 17: Erfahrungen der Probanden mit der Oberflächenanästhesie, getrennt nach Beziehung- H1	75

Abbildung 18: Erfahrungen der Probanden mit der Oberflächenanästhesie, getrennt nach Beziehung- H2.....	75
Abbildung 19: Erfahrungen der Probanden mit der Oberflächenanästhesie, getrennt nach Beziehung- H3.....	76
Abbildung 20: „Hängender Tropfen“ an der Kanüle bei zahnärztlicher Lokalanästhesie	79

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Darstellung der Versuchsgruppen.....	47
Tabelle 2:	Darstellung der Optionen für Beziehung, Substanz und Information	47
Tabelle 3:	Mittelwerte des subjektiven Schmerzempfindens, aufgeteilt nach Versuchsgruppen.....	57
Tabelle 4:	Ausprägung des MDAS je Item in Prozent.....	58
Tabelle 5:	Mittelwerte von STAI-S (I) und (II) und der T-Werte (STAI-T), getrennt nach Praxis- und Klinikprobanden.....	62
Tabelle 6:	Mittelwerte des Schmerzempfindens je PinPrick der Nullreihe	63
Tabelle 7:	Ergebnisse einer einfaktoriellen ANOVA zwischen den Versuchsgruppen	64
Tabelle 8:	Ryan-Einot-Gabriel-Welsch-Test für PinPrick 256mN (Nullreihe).....	65
Tabelle 9:	Mittelwerte des Schmerzempfindens je PinPrick der Testreihe, aufgeteilt nach Versuchsgruppe (Jeder Reiz wurde auf einer 9-stufigen Skala bewertet).....	66
Tabelle 10:	T-Test bei unabhängigen Stichproben für Mittelwertgleichheit, getrennt nach Geschlecht (Bewertung der Reize auf einer 9-stufigen Skala).....	68
Tabelle 11:	Mittlere Differenz der PinPrick- Reize zwischen den Geschlechtern	68
Tabelle 12:	Adjustierte Mittelwerte der Variable D6 nach Berechnung mittels ANCOVA mit N6= Testreiz 256mN der Nullreihe als Kovariate	69
Tabelle 13:	Parameterschätzer für die Faktoren Beziehung, Substanz, Message.....	71
Tabelle 14:	Parameterschätzer für die Faktoren Beziehung, Substanz, Message und die Kontrollvariablen Alter und Geschlecht	72

Tabelle 15:	Erfahrungen der Probanden mit der Oberflächenanästhesie	74
Tabelle 16:	Adjustierte Mittelwerte der Variable D6 nach ANCOVA Berechnung mit N6= Testreiz 256mN als Kovariate der Articain bzw. Lidocain verabreichten Versuchsgruppen der aktuellen und der Vorgängerstudie	77

1. Einleitung

Im klinischen Alltag fürchten viele Patienten die zahnärztliche Betäubung, da sie Angst vor dem „Einstichschmerz“ haben. Sie erleben deshalb den zahnärztlichen Eingriff als psychischen Stress. Ein bewährtes Verfahren, die Injektion schmerzärmer zu gestalten, stellt die Verwendung von Oberflächenanästhetika dar. Jüngste Forschung zeigt, dass Faktoren wie Erwartung oder Erfahrung des Patienten, die Arzt-Patienten-Beziehung oder assoziative Lernprozesse über den Placeboeffekt Analgesie hervorrufen und dadurch die Behandlung schmerzärmer gestalten können. In der Vorgängerstudie „Der Placeboeffekt im Rahmen der Oberflächenanästhesie in der Zahnmedizin“ konnten die Effektstärken der pharmakologischen Wirkung von Lidocain, einer Anästhesie suggerierenden Information und dem Open-Hidden-Paradigma dargestellt werden. Fazit der Studie ist: Eine Anästhesie suggerierende Information kann die pharmakologische Wirkung von Lidocain um 20% steigern (Schuster 2014).

In der abgeschlossenen Vorgängerstudie zeigten Probanden, die die Untersucherin bereits im zahnärztlichen Umfeld erlebt hatten, eine viermal größere Placeboantwort auf die positive Information als Probanden, die der Untersucherin fremd waren. Die Auswirkung der Arzt-Patientenbeziehung auf die Effektivität von Oberflächenanästhesie soll in dieser Studie nun näher untersucht werden. Des Weiteren sollen die Ergebnisse der vorigen Studie auf ein praxisnäheres Setting übertragen werden. In Deutschland ist Articain das meist verwendete Lokalanästhetikum in der Zahnmedizin (Halling 2015). Aus der Literatur ist bekannt, dass Articain keine, oder nur sehr schwache oberflächenanästhesierende Eigenschaften besitzt. Im Rahmen einer zahnärztlichen Injektion gelangen häufig unvermeidlich Tropfen von Articain auf die Mundschleimhaut, die keine lokalen Beschwerden verursachen, außer einem bitteren Geschmack. Studien zeigen, dass schlechter Geschmack mit „Heilung“ oder „Besserung“ assoziiert wird. Je schlechter ein Medikament schmeckt, desto besser wirkt es (Klinger 2010). Die „verlorenen“ Articain Tropfen könnten im Behandlungsalltag durch klassische Konditionierung und assoziative Lernprozesse zur Entfaltung eines analgetischen Placeboeffektes genutzt werden.

Ziel der Studie war die Darstellung des Placeboeffektes durch assoziatives Lernen und die Konditionierung, den bitteren Geschmack von Articain mit Oberflächenanästhesie zu verknüpfen, wodurch eine zahnärztliche Injektion schmerzärmer gestaltet werden könnte.

Die Hauptfragestellungen der vorliegenden Studie waren, ob die acht Versuchsgruppen in Bezug auf die Einflussfaktoren Beziehung, Substanz und verbale Instruktion differieren (H1). Es wurde angenommen, dass die Oberflächenanästhesie die stärkste Wirkung bei den Probanden haben würde, die die Untersucherin bereits im Vorfeld als Zahnärztin kannten (H2).

Die Nebenfragestellungen waren N1: Die positive Information entscheidet sich in ihrer Wirkung bei bekannten Probanden zu unbekanntem Probanden. N2: Die Wirkung von Articain in Kombination mit der positiven Information ist bei bekannten Patienten die stärkste. N3: Die Wirkung von Articain unterscheidet sich nicht von der des Placebos.

Eine erfolgreiche Nutzung des Placeboeffektes steigert den Behandlungskomfort nebenwirkungsfrei und unterstützt das Arzt-Patientenverhältnis. Daraus könnte eine Reduktion der Angst und des psychischen Stresses resultieren. Mit Hilfe dieser Studie sollen neue Therapieempfehlungen entwickelt werden, die die durch Injektionen entstehende Belastung, insbesondere für Angstpatienten, verringern sollen.

2. Literaturdiskussion

2.1 Schmerz

Laut der „International Association for the Study of Pain (IASP)“ ist Schmerz ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potenzieller Gewebsschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird (Merskey und Spear 1967).

Schmerz ist eine bewusste subjektive Sinnesempfindung, die durch gewebeschädigende Reize (Noxen) ausgelöst wird und mit vegetativen und motorischen Reaktionen des Körpers verbunden ist. Schmerz besteht aus verschiedenen Komponenten: Einer sensorischen, die die Analyse der Noxe umfasst. Einer affektiven, mit der in der Regel eine unlustbetonte Emotion einhergeht. Einer vegetativen, welche die durch den Schmerzreiz verursachten Reaktionen des vegetativen Nervensystems umfasst. Einer motorischen, die sich in Form von Schutzreflexen oder Schonhaltungen äußert und einer kognitiven Komponente, die umfasst, wie der Schmerz zu vorherigen Schmerzerfahrungen bewertet und eingestuft wird (Schmidt et al. 2017).

Biologisch betrachtet hat akuter Schmerz den Sinn, schädigende Reize zu vermeiden. Prinzipiell kann fast jeder chemische oder physikalische Reiz zu einer Noxe werden, hierbei kommt es immer auf die Reizstärke an. Daher ist es von Vorteil, dass Schmerz verschiedene Qualitäten haben kann, wie zum Beispiel heiß oder kalt. Es ist Konsens, dass Schmerz eine eigene Sinnesmodalität ist, mit eigenen Sinnesrezeptoren, die bei schädigender Reizung aktiv werden. Es gibt spezifische Leitungsbahnen zu den zuständigen zentralen Strukturen für die Entstehung und Prozessierung von Schmerz. Die Sinnesrezeptoren zur Reizaufnahme nennt man Nozizeptoren (Pape et al. 2014). Die Nozizeption findet in der Peripherie statt. Nachdem Schmerzsignale über verschiedene Bahnen den Thalamus und Strukturen des Mittelhirns erreichen, wird der Sinneseindruck Schmerz erzeugt (Fenton et al. 2015).

2.1.1 Neuroanatomie

Nervenzellen (Neurone) bestehen aus einem Zellkörper (Soma) und einem Axon, dem Fortleitungssystem. Über Synapsen sind einzelne Zellen zu größeren Verbänden vernetzt. Der Empfang von Informationen funktioniert über Dendriten, die Informationen werden dann über den Axonhügel und schließlich das Axon weitergeleitet (Clauss und Clauss 2009).

Die Klassifizierung von Neuronen wird hinsichtlich ihrer Fortsätze vorgenommen, man unterscheidet unipolare, pseudounipolare, bipolare, multipolare und als Sonderform anaxonische Nervenzellen (Schiebler und Korf 2007).

Ausgehende Reize werden über Aktionspotenziale weitergeleitet, die Codierung einer Information wird über die Frequenz erreicht. Die Geschwindigkeit der weitergeleiteten Information hängt von der Isolierung des Axons ab. Nichtmyelinisierte Neurone sind von keiner Markscheide umgeben, die Informationsweiterleitung läuft durch kontinuierliche Erregungsneubildung ab. Diese marklosen Neurone kommen beim Menschen praktisch nur im vegetativen Nervensystem vor. Markhaltige Nervenzellen sind von Schwannzellen umgeben, deren Isolierung nur an den Ranvier'schen Schnürringen unterbrochen sind. Die Erregungsweiterleitung springt von Schnürring zu Schnürring und ist damit schneller, als die der marklosen Nervenzellen. Das Aktionspotenzial führt dann zur Freisetzung von Transmittersubstanzen in der Synapsenregion (Clauss und Clauss 2009).

Das periphere nozizeptive System wird aus Nozizeptoren gebildet, welche aus nichtmyelinisierten, nicht-korpuskulären Endigungen bestehen, die im Gewebe nur von hochschwelligen Reizen erregt werden. Hier findet die Umwandlung von Reizen in Aktionspotenziale statt. Die meisten Nozizeptoren sind polymodal, da sie sowohl durch thermische, chemische und mechanische Reize erregt werden können. Die Reizübertragung findet durch Aktivierung von Rezeptoren und Ionenkanälen der Nozizeptoren statt. Durch Mediatorfreisetzung beeinflussen sie jedoch auch das umliegende Gewebe und erfüllen somit auch eine efferente Funktion (Schmidt et al. 2017).

Die Somata der Neurone liegen meist in den Spinalganglien. Die Rezeptorzellen stellen primäre Afferenzen dar. Den Hirnstamm erreichen ihre Fortsätze über die Hinterwurzel des Rückenmarkes. Im Ganglion trigeminale liegen die somatoviszeralen

Rezeptorzellen des Kopfbereiches, deren Afferenzen erreichen den Hirnstamm über den Nervus Trigeminus. Das Nervensystem weist einen segmentalen Bau auf, somit ist den Hinterwurzeln immer ein definiertes Dermatom zugeordnet. A α - und A β -Fasern (mechanorezeptive und propriozeptive Fasern) aus der Haut und tieferliegenden Geweben ziehen über die dorsomedial gelegenen Anteile der Hinterwurzel in die weiße Rückenmarks-Substanz. In der Hinterstrangbahn zieht der Hauptast ipsilateral auf, im medialen Teil des Hinterhorns zieht ein zweiter Teil nach ventral. Dort bestehen vielzählige synaptische Verbindungen mit sekundären Neuronen. Diese segmentale Verschaltung ermöglicht die Auslösung von spinalen Reflexen. Die Afferenzen verschiedener Modalitäten laufen auf dieser Ebene bei den multimodalen Neuronen zusammen. Die Afferenzen der nozizeptiven und mechanorezeptiven Afferenzen (A δ - und C- Fasern) sind ausschließlich im ipsilateralen Hinterhorn synaptisch mit den zweiten Neuronen verbunden. Die sekundären Neuronen kreuzen auf segmentaler Ebene und erreichen den Thalamus und retikuläre und mesenzephalen Hirnstammkerne über den Vorderseitenstrang (Pape et al. 2014b).

Die Bewusstwerdung von Schmerzen wird durch das thalamokortikale System vermittelt. Die sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente, also die Zuordnung, welche Körperstelle wie stark schmerzt, wird durch das laterale System hervorgerufen. Für die affektive Schmerzdimension (Hervorrufen von Unlust und Angst) und die kognitiv-evaluative Schmerzdimension (die Schmerzbewertung) ist das mediale System tragend. Eine Aktivierungsreaktion durch Schmerz wird vor allem durch akute Schmerzen hervorgerufen (Schmidt et al. 2006).

2.1.2 Schmerzhemmung

Nach der Gate Control Theorie können nozizeptive Reize auf verschiedenen Ebenen im Schmerzverarbeitungssystem moduliert werden. Auf spinaler Ebene gibt es Neurone, die in der Substantia gelatinosa im Hinterhorn hemmend auf Impulse von nozizeptiven Fasern einwirken und inhibitorische Interneurone aktivieren können. Ein Schließen des Tores der Schmerzleitung wird erwirkt, indem vermehrt hemmende Fasern (A β -Fasern) aktiviert werden. Überwiegt jedoch die Aktivität der nozizeptiven Fasern (A δ -Fasern, C- Fasern), werden diese über einen längeren Zeitraum erregt, oder werden relativ gesehen mehr exzitatorische Fasern im Vergleich zu inhibitorischen Fasern erregt, wird das Tor geöffnet und die afferente Schmerzleitung kann erfolgen (Melzack und Wall 1965).

So ist es beispielsweise möglich, eine Schmerzempfindung zu lindern, wenn die Haut im gleichen Segment gerieben wird, in der ein Schmerzreiz ausgelöst wird. Dies wird durch segmentale hemmende Interneurone vermittelt, nachdem es durch das Reiben zu einer Aktivierung von A β -Fasern kommt. Auch die Gegenirritation, also die Schmerzauslösung an einer anderen Körperstelle, wirkt hemmend auf den zuvor schmerzauslösenden Reiz. Dies wird hauptsächlich durch Hirnstammneuronen vermittelt (Schmidt et al. 2006).

Auch auf zentraler Ebene kann die Schmerzleitung moduliert werden. Efferente Bahnen können die Reizweiterleitung auch der ersten Synapsen beeinflussen. So muss ein nozizeptiver Reiz zunächst eine gewisse Schwelle überschreiten, um wahrgenommen zu werden. Weitere Modulationen geschehen auf subkortikaler und kortikaler Ebene. Dies erlaubt es, dass auch andere Prozesse Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung haben. Emotionen (z.B. Angst), Vorerfahrungen und Konzentration auf andere Wahrnehmungen können demzufolge das Schmerzerleben verändern. Dies erklärt auch, warum Schmerz interindividuell und situationsabhängig unterschiedlich erlebt wird (Melzack und Wall 1965).

Es sind Neurotransmitter wie GABA (γ -Aminobuttersäure) und endogene Opioide (Endorphine, Enkephalin und Dynorphin), die über Interneurone hemmend auf die nozizeptive Übertragung einwirken. Die entsprechenden Rezeptoren befinden sich sowohl in den zentralen Strukturen, als auch in peripheren Organen. Diese Rezeptoren sind wiederum der Ansatzpunkt für Opioide, die im Rahmen der Schmerztherapie eingesetzt werden (Pape et al. 2014a).

2.1.3 Schmerzmessung mittels visueller Analogskala (VAS)

Schmerz ist trotz seiner Subjektivität durch den Betroffenen beurteilbar. Hierfür wird am häufigsten die VAS, eine Intensitätsskala, verwendet (Bhalla et al. 2009). Deren Verlässlichkeit, Reproduzierbarkeit (Pape et al. 2014a, Magnusson et al. 1995, Revill et al. 1976) und für den Patienten leicht verständliche Handhabung (Tiplady et al. 1998) ist mehrfach klinisch belegt.

Die Endpunkte der Intensitätsskala sind "kein Schmerz" bis "maximal vorstellbarer Schmerz" bei Bewertung der sensorisch-diskriminativen Schmerzkomponente, beziehungsweise „kein Schmerz“ bis „unerträglicher Schmerz“ bei der affektiven Schmerzkomponente (Schmidt et al. 2017).

Die VAS hat sich auch als nützliches und valides Werkzeug zur präoperativen Angstbestimmung erwiesen, außerdem gibt es eine signifikante Korrelation zum STAI (Kindler et al. 2000).

Es können allerdings interindividuell große Unterschiede bei den Antworten auftreten, die bei kleineren Probandenkollektiven zu Schwierigkeiten führen können, um beispielsweise Placeboeffekte zu belegen (List et al. 2014).

2.1.4 Quantitativ sensorische Testung (QST)

Die QST ist eine standardisierte psychophysische klinische Prüfung sensorischer Parameter, die unter Mithilfe des Patienten dem Erfassen von Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen dient. Es werden thermische und mechanische Reize getestet, das Ziel ist die Erfassung von Symptommustern und Funktionsdefiziten. Dieses Testverfahren eignet sich sowohl für die Durchführung klinischer Studien, als auch als Diagnostikverfahren für das somatosensorische System. Das Testverfahren besteht aus sieben verschiedenen Tests, die zur Erfassung von 13 Parametern dient (Mücke et al. 2014).

Der Deutsche Forschungsverbund für Neuropathischen Schmerz (DFNS) implementierte 2006 erstmalig ein deutschlandweites standardisiertes QST Protokoll. Dieses Protokoll ermöglicht die Bestimmung von somatosensorischen Phänotypen innerhalb einer Testsitzung, das Protokoll ist innerhalb von 30 Minuten durchführbar, für die Interpretation der Testergebnisse stellt der DFNS multizentrisch erhobene Normwerte zur Verfügung (Rolke et al. 2006).

Die QST wurde entwickelt, um das Vorhandensein und den Schweregrad von somatosensorischen Störungen bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen zu beurteilen (Pigg et al. 2010).

Zur Bestimmung der mechanischen Schmerzschwelle (MPT = mechanical pain threshold), der mechanischen Schmerzsensitivität (MPS = mechanical pain sensitivity), der dynamischen mechanischen Allodynie (DMA = dynamic mechanical allodynia) und der Wind-up ratio (WUR) werden Nadelreizstimulatoren (PinPricks) verwendet. Die PinPricks bestehen aus in Stahlhülsen eingebrachten stumpfen, kreisförmigen Nadelspitzen, die einen Durchmesser von 0,25 mm haben. Die Nadelspitzen stellen die Kontaktfläche zum Untersuchungsgebiet dar. In den Hülsen befinden sich Gewichte, welche eine für jeden der sieben PinPricks definierte Kraft (8,

16, 32, 64, 128, 256 und 512 mN) auf das Untersuchungsfeld applizieren. Die Nadelspitze soll ruhig und möglichst senkrecht in einer Kontaktzeit von etwa ein bis zwei Sekunden auf die Haut aufgebracht werden (Mücke et al. 2014).

Svensson beschreibt die QST als Gold-Standard, um somatosensorische Funktionen im orofazialen Bereich zu testen (Svensson et al. 2011).

Die QST ermöglicht die Funktionstestung von marklosen C-Fasern, dünn myelinisierten A δ -Fasern, sowie dick myelinisierten A β -Fasern mit deren Projektionswegen ins Gehirn. Durch die standardisierte Vorgehensweise ist bei geschulten Untersuchern eine gute Vergleichbarkeit der erhobenen Daten möglich (Mücke et al. 2014).

Mehrere Studien beweisen, dass es bei den Ergebnissen der QST keine Unterschiede zwischen der rechten und linken Körperhälfte gibt (Yekta et al. 2012, Mücke et al. 2014, Svensson et al. 2011). Pigg et al. testeten speziell das intraorale Untersuchungsgebiet, in dem bei gesunden Patienten ebenso wenig ein Seitenunterschied festgestellt werden konnte (Pigg et al. 2010). Jedoch sind immer nur bestimmte Körperregionen vergleichbar. So ist die Wahrnehmung im Gesicht beispielsweise im Bereich der Mundöffnung am sensibelsten und nimmt dann nach posterolateral ab (Svensson et al. 2011).

Die QST ist eine verlässliche Testmethode um Anästhesieeffekte an der Schleimhaut zu erfassen (Said Yekta-Michael et al. 2015). Okayasu et al. beschreiben, dass die mechanische Schmerzschwelle geeigneter ist als die taktile Detektionsschwelle, um die Effekte von Lokalanästhetika nachzuweisen (Okayasu et al. 2016).

Mehrere Studien belegen eine gute Reproduzierbarkeit der Testergebnisse sowohl für verschiedene Untersucher als auch für Testpersonen (Pigg et al. 2010, Geber et al. 2011, List et al. 2014).

Ein Nachteil der QST ist, dass das Testverfahren sehr viel Zeit in Anspruch nimmt. Die Untersuchung einer Region dauert in etwa 30 Minuten (List et al. 2014). Deshalb gibt es den Vorschlag, die 13 untersuchten Parameter zu reduzieren, ohne ihren informativen Wert zu beeinträchtigen. Damit wäre eine Integration der QST in den klinischen Alltag einfacher zu bewerkstelligen (Said Yekta-Michael et al. 2015).

Das Alter von Patienten hat einen Einfluss auf die somatosensorische Funktion. Ältere Patienten (>40 Jahre) sind weniger empfindlich in Bezug auf alle QST Parameter, bis auf die drei mit PinPricks zu testenden Messungen MPT, MPS und WUR (Rolke et al. 2006, S. 234). Bei gesunden Patienten zeigt die Kälteschmerzgrenze den größten altersabhängigen Effekt, gefolgt von der Vibrationsschwelle und dem Hitzeschmerz (Mücke et al. 2014).

Auch in Bezug auf das Geschlecht gibt es Unterschiede. So haben Frauen eine signifikant niedrigere Schmerzschwelle bei den Parametern Kälteschmerz (CPT= cold pain threshold), Hitzeschmerz (HPT= heat pain threshold), mechanische Schmerzschwelle (MPT) und Druckschmerzschwelle (PPT= pressure pain threshold). Die Detektionsschwellen sind hingegen genderunabhängig (Rolke et al. 2006).

2.2 Anästhesie

Mit Lokalanästhesie wird die Gefühllosigkeit in einem bestimmten Bereich erreicht. Die Grundlage hierfür liegt in der Hemmung des Erregungsleitungssystems von peripheren Nerven. Dass eine anästhetische Wirkung erzielt werden kann, ist der Tatsache geschuldet, dass dosisabhängig zunächst die dünnen, nichtmyelinisierten Nervenfasern (z.B. schmerzleitende C-Fasern) betroffen sind. Um die Erregungsleitung in myelinisierten Fasern (z.B. motorische Nervenfasern) zu hemmen, sind dementsprechend höhere Dosen vonnöten (Freissmuth et al. 2016).

2.2.1 Lokalanästhesie in der Zahnmedizin

Lokalanästhetika wirken durch eine reversible Blockade von spannungsabhängigen Natriumkanälen in Nervenfasern. Bis auf Benzocain sind alle Lokalanästhetika amphiphile Moleküle, die einen hydrophoben aromatischen Ring und ein protonierbares Stickstoffatom besitzen.

Die pKa-Werte der Lokalanästhetika liegen zwischen 7,8 bis 8,9. Die Ionisierung von Lokalanästhetika ist die Basis für ihre Hydrophilie, verhindert jedoch gleichzeitig ihre Penetration der Zellmembran der Nervenfasern.

Der pH-Wert des umliegenden Gewebes beeinflusst, wieviel Prozent des Lokalanästhetikums in nichtionisierter Form vorliegt.

Am Wirkort angelangt kann das Lokalanästhetikum über zwei Wege an seine Bindungsstelle in die Pore im Natriumkanal gelangen: auf direktem Wege in nichtionisiertem Zustand durch die Membran oder in ionisiertem Zustand über das

Zytosol. Die Elimination der Lokalanästhetika ist von ihrer Struktur abhängig. Plasmacholinesterasen bauen Lokalanästhetika vom Estertyp ab, Monoxygenasen und Carboxylesterasen metabolisieren Lokalanästhetika vom Amidtyp (Freissmuth et al. 2016).

Die anästhetische Potenz von Lokalanästhetika hängt von ihrer Lipophilie ab, welche die Permeabilität der neuralen Membranen beeinflusst. Diese Eigenschaft wird vom aromatischen Ring beeinflusst. Aufgrund der unterschiedlichen Potenzen rangieren die Konzentrationen der Lokalanästhetika zwischen 0,5% bis 4%. Die Anflutungszeit hängt ebenso von der Lipophilie ab, jedoch spielen auch die Faktoren Vasodilatation und Konzentration der Lösung eine Rolle. Den Hauptfaktor bildet allerdings der pKa-Wert des Lokalanästhetikums, je niedriger dieser ist, desto schneller ist die Anflutung. Die Wirkdauer von Lokalanästhetika ist unterschiedlich, hauptsächlich da die Proteinbindungskonstante von Wirkstoff zu Wirkstoff unterschiedlich ist. Je höher die Proteinbindung, desto länger die Wirkdauer.

Die Toxizität von Lokalanästhetika ist dosisabhängig. Die Tatsache, dass viele Lokalanästhesielösungen einen Vasokonstriktorzusatz in verschiedenen Konzentrationen enthalten, macht die Bestimmung der toxischen Dosis jedoch schwieriger (Becker und Reed 2012).

Es kann zu verschiedenen Komplikationen bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie kommen. Lokalanästhesieintoxikationen treten bei intravenöser Applikation auf und können zentralnervöse Symptome wie zum Beispiel Angst und Übelkeit auslösen, bei schweren Intoxikationen kann es von Krämpfen über Bewusstlosigkeit bis zum Herz-Kreislaufstillstand kommen. Auch vasokonstriktorisches Zusätze können bei intravenöser Verabreichung zu systemischen Komplikationen führen. Zeichen der Überdosierung von Epinephrin reichen von Tachykardie, Unruhe und Benommenheit bis hin zu Atemnot, Tachyarrhythmie und Herzversagen. Anaphylaktische Reaktionen sind bei Lokalanästhetika vom Amidtyp seltener und treten meist eher aufgrund von Konservierungsstoffen auf. Auch die anaphylaktischen Reaktionen können von leichteren lokalen Reaktionen, wie zum Beispiel Juckreiz und Rötung bis hin zu systemischen Komplikationen -dem anaphylaktischen Schock- reichen (Jackowski et al. 2017).

Die Komplikationsrate bei der Nutzung von Lokalanästhetika ist bei Risikopatienten signifikant erhöht. Um die Komplikationsrate so gering wie möglich zu halten, sollte

immer eine differenzierte Anwendung von Lokalanästhetika erfolgen (Daubländer et al. 1997).

Klinische Anwendungen von Lokalanästhetika in der Zahnmedizin sind zum einen die Oberflächenanästhesie, bei der vor allem Lidocain und Benzocain zum Einsatz kommen. Zum anderen werden die Infiltrationsanästhesie und die Leitungsanästhesie angewendet (Freissmuth et al. 2016).

2.2.2 Intraorale Oberflächenanästhesie

Oberflächenanästhesie ist definiert als superfizieller Verlust von Empfindung in den Konjunktiven, mukösen Membranen oder der Haut, erreicht durch die direkte Applikation einer lokalanästhetisch wirkenden Lösung, Salbe, Gel oder Spray. Der Wirkstoff diffundiert durch die Oberfläche des Gewebes und erreicht so die freien Nervenendigungen in der Dermis oder Mukosa. In einem begrenzten Umfeld kommt es dann zum vorübergehenden Empfindungsverlust (Kumar et al. 2015).

Im Gegensatz zur Mukosa ist intakte Haut aufgrund von fehlenden Transportmechanismen und des Aufbaus des Stratum corneum relativ impermeabel, was die Penetration von oberflächenanästhetischen Wirkstoffen stark vermindert (Adriani und Dalili 1971). Durch Exfoliation der Haut, Entfetten durch Alkohol oder durch Abdecken des Applikationsortes durch ein unporöses Material oder Pflaster kann das Durchdringen der Haut durch lokale Anästhetika verstärkt werden. Auch durch Zusatzstoffe, die die Permeabilität der Haut steigern, kann die Wirkung des topisch angewendeten Lokalanästhetikums verstärkt werden. Dies können zum Beispiel Lösungsmittel, Tenside oder andere Chemikalien sein (Kumar et al. 2015).

Auch Vasokonstriktoren beeinflussen die Permeabilität der Mukosa (Covino 1981). Oberflächenanästhetika enthalten deshalb in der Regel keinen Vasokonstriktorzusatz. Dennoch erscheint der Zusatz von Adrenalin kaum Einfluss auf die Wirksamkeit der Oberflächenbetäubung zu haben (Nakamura et al. 2013). Dies könnte darin begründet sein, dass Adrenalin kaum in mukosale Gewebe infiltriert (Adriani et al. 1964). Im Vergleich zwischen zweiprozentiger adrenalinhaltiger Lidocainlösung zur Injektion (aufgetragen mittels eines adhäsiven Pflasters) und 20 prozentigem Benzocain zur topischen Anwendung, zeigte Lidocain einen schnelleren Wirkeintritt. Auf diesem Hintergrund erscheint die Nutzung von Lidocain-Injektionslösung in topischer Form

eine wirtschaftlich und zeitökonomisch sinnvolle Variante der Oberflächenanästhesie zu sein (Kishimoto et al. 2017, Nakamura et al. 2013).

Die Dauer der oberflächenanästhesierenden Wirkung differiert an verschiedenen Stellen der Mundhöhle. Die Wirkdauer nimmt von der Zungenspitze zur Lippe, zum Gaumen zu, die Wirkung ist aber generell kürzer als bei der Anwendung auf der Konjunktiva des Auges. Ein Aspekt, der die unterschiedliche Empfänglichkeit für die Anästhesie beeinflusst, ist der differierende Grad der Keratinisierung der Mukosa (Meechan 2008).

Häufig verwendete Oberflächenanästhetika sind Lidocain und Benzocain (Freissmuth et al. 2016). Auch Tetracain findet Anwendung als Oberflächenanästhetikum (Jackowski et al. 2017).

Die intraorale Oberflächenanästhesie kann verwendet werden, um Beschwerden bei Injektionen zu verringern, um für intraorale operative Prozeduren zu anästhesieren, oberflächliche Schleimhautläsionen als Symptomlinderung zu betäuben, oder um Zahnschmerzen oder dolor post extractionem zu behandeln. Es gibt eine Reihe unterschiedlicher Darreichungsformen von intraoralen oberflächenbetäubenden Substanzen, wie verschiedene Lösungen, Emulsionen, Patches, etc. (Meechan 2008). Entwicklungen der Nutzung von Oberflächenanästhetika als injektionsfreie Anästhesieform gibt es im Bereich der Parodontaltherapie. HurriPak (Beutlich LP Pharmaceuticals, FL, USA) –oder alternativ die Mischung aus Lidocain- und Prilocain-Gel Oraquix (Dentsply Sirona, Bensheim, Deutschland) (Friskopp et al. 2001)- wird als nadelfreies parodontales Anästhesie-Set angeboten (Lee 2016).

Das Oberflächenanästhetikum wird auf die trockene Schleimhaut oder Haut aufgetragen. Je nach Darreichungsform wird die minimal nötige Menge des Mittels aufgesprüht oder mittels eines Baumwolltupfer oder ähnlichem verabreicht (Lee 2016). Die Einwirkdauer sollte etwa zwei bis drei Minuten betragen, bei der dicken, keratinisierten Gaumenschleimhaut kann eine längere Zeitspanne nötig sein, um eine ausreichende Anästhesie zu erreichen (Kravitz 2007). Ein Trockenhalten der Schleimhaut während der Einwirkdauer ist sinnvoll, da die Oberflächenanästhetika durch den Speichel weggespült werden können (Al-Melh und Andersson 2007). Auch die Benutzung eines adhäsiven Patches zum Auftragen des Oberflächenanästhetikums kann hier behilflich sein (Nakamura et al. 2013, Kishimoto

et al. 2017). Die geringe Wasserlöslichkeit von Benzocain führt zu besserer Ortsständigkeit der Agens und reduziert die kardiovaskuläre Absorption (Lee 2016).

Jedes Oberflächenanästhetikum hat allergisches und toxisches Potenzial, es besteht zudem immer die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Toxische Effekte können lokal oder systemisch auftreten. Lokale toxische Effekte können Nervenschäden verursachen (Meechan 2008).

Über die Schleimhaut kann eine große Menge Lokalanästhetikum resorbiert werden, so kann es zu Intoxikationen kommen (Freissmuth et al. 2016). Höhere Wirkstoffkonzentrationen in topischen Oberflächenanästhetika, erhöhte systemische Absorption über die Schleimhaut, verletzte Haut, anästhesiehaltige Okklusivverbände oder die verzögerte Eliminationsrate bei Neugeborenen stellen potentielle Risikofaktoren für systemische Komplikationen durch Lokalanästhetika dar (Dahshan und Donovan 2006). Allergisierende Wirkungen werden vor allem bei Lokalanästhetika vom Esther-Typ beschrieben (Kumar et al. 2015). Verglichen mit den Amid-Lokalanästhetika besitzt das Esther-Lokalanästhetikum Benzocain aufgrund seiner Struktur ein höheres Allergiepotenzial (Lee 2016). Zudem gibt es Berichte, dass es bei der Benutzung von oberflächlich aufgetragenem Benzocain zu seltenen, aber kritischen Vorkommnissen einer schweren erworbenen Methämoglobinämie kommen kann. Durch die so resultierende erhöhte Konzentration von Methämoglobin im Blut kann es zu schweren hypoxischen Gewebeschäden, zu einer funktionellen Anämie, Zyanose oder sogar dem Tod kommen (Dahshan und Donovan 2006). Das Vorkommen von solchen Komplikationen trat eher bei älteren, komorbiden Patienten auf, zudem gibt es einen Fallbericht eines zuvor gesunden Kindes (Dahshan und Donovan 2006).

Außerdem gibt es vereinzelte Fallberichte über idiopathische Schwellungen der Unterlippe von Kindern nach Anwendung von topischen Lokalanästhetika. In diesen Fällen wird eine durch Angst provozierte psychosomatische Reaktion auf die Oberflächenanästhesie diskutiert (Yaman und Kişnişci 1998).

Über die Wirksamkeit von Oberflächenanästhetika gibt es diverse Studien. Die Datenlage zu diesem Thema ist sehr kontrovers. Dies liegt an unterschiedlichen Studiendesigns, zudem sind die verwendeten Substanzen, Einwirkdauer und Wirkstoffkonzentrationen unterschiedlich. Außerdem differiert die Art, wie die Wirkung der Oberflächenanästhesie getestet wurde.

DeFreiras et al. testeten die Anwendung von Benzocain als Oberflächenanästhetikum gegenüber einem Placebo vor Leitungsanästhesie. Bei der Injektion von Lidocain wurde kein Unterschied zwischen Placebo- und Benzocainlösung festgestellt. Bei palatinaler Injektion waren die VAS-Scores insgesamt höher (Freiras et al. 2015).

List et al. führten eine sensorische Testung in der Umschlagfalte regio 14 durch. Es wurde ein Placebo oder Lidocain Gel 2% eine Minute aufgetragen, die sensorische Testung erfolgte nach 10, 20 und 30 Minuten. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Placebo und Lidocain festgestellt (List et al. 2014).

Parirokh testete 25 Probanden zwei Mal im Abstand von etwa zwei Wochen. Es wurde entweder eine Minute ein Placebo oder Benzocain 20% im Bereich der Oberkiefer Inzisivi aufgetragen, am Folgetermin wurde dann jeweils die andere Substanz getestet. Dann erfolgte eine Injektion von Prilocain. Direkt nach der Injektion erfolgte eine Schmerzbewertung durch den Probanden, danach wurde eine elektrische Pulpentestung nach verschiedenen Zeitabständen durchgeführt. Parirokh et al. fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen Placebo und Benzocain, außerdem konnte kein Zusammenhang zwischen Schmerzen bei Injektion und Anästhesieerfolg nachgewiesen werden (Parirokh et al. 2012).

Martin et al. führten eine Studie durch, bei der Probanden je ein Placebo und Benzocain, jeweils auf eine Seite, appliziert wurde. Ihnen wurde jedoch gesagt, dass sie entweder nur das Placebo oder nur die Wirklösung bekamen. Nach drei Minuten Einwirkzeit wurde eine Kanüle drei Millimeter in die Schleimhaut inseriert. Nach dem Einstich auf jeder Seite bewerteten die Probanden den Schmerz mittels VAS Skala. Zwar wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Oberflächenanästhetikum und Placebo festgestellt, jedoch bewerteten die Probanden mit Information "Placebo" den Schmerz generell höher (Martin et al. 1994).

Paschos et al. testeten verschiedene Oberflächenanästhetika bei Kindern. Für zwei Minuten wurde Tetracain-Spray oder -Gel oder eine Benzocainlösung auf eine zu behandelnde Seite aufgetragen, auf die andere Seite wurde ein Placebo in ungestörten Kontakt mit der Schleimhaut gebracht. Danach wurden links und rechts 0,5 ml Ultracain injiziert. Herzfrequenzveränderung, Faces pain scale und VAS wurden erhoben. Für die Faces pain scale und Herzfrequenz wurde kein Unterschied zwischen Placebo und Oberflächenanästhetikum festgestellt. Laut des VAS Bewertung gab es

jedoch einen oberflächenanästhetischen Effekt bei der Nutzung von Tetracain-Spray und -Gel (Paschos et al. 2006).

Bhalla et al. testeten Lidocainpaste 5% gegen ein Placebo am Gaumen. Sie testeten nach 2,5 oder 10 Minuten Einwirkzeit den VAS Score nach entweder einem reinen Nadelstich (oberflächenanästhetischer Effekt), oder Injektion von Anästhetikum. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Lidocain einen signifikanten oberflächenanästhetischen Effekt hat. Eine längere Einwirkdauer als zwei Minuten führt jedoch zu keiner Steigerung der Schmerzlinderung. Die oberflächliche Anwendung von Lidocain wirkt für eine Injektion erst nach 10 Minuten schmerzlindernd (Bhalla et al. 2009).

Da jede Oberflächenanästhesie mit chemischen Substanzen Nebenwirkungen haben kann, erstellten Davoudi et al. ein Review zum Thema nichtpharmakologischer Techniken der Oberflächenanästhesie. Sie bezogen Kühltechniken, Erwärmung von Injektionslösungen und das Abpuffern der Lösungen sowie moderne Hilfsmittel zur Injektion, wie zum Beispiel computerassistierte Spritzensysteme in die Suche mit ein. Nach der Datenlage erscheinen die Kühlung der Injektionsstelle und computerassistierte Injektionssysteme einen positiven Effekt bei der Schmerzreaktion bei Nadelpenetration zu haben, jedoch sind weitere Studien zu diesen Themen vonnöten (Davoudi et al. 2016).

Um den Injektionsschmerz zu verringern gibt es neben der Oberflächenanästhesie den Ansatz Natriumbicarbonat als Pufferzusatz für die Anästhesielösung zu verwenden. Während ein Großteil der Probanden mit der pufferfreien Lösung zumindest leichte bis mäßige Schmerzen angaben, gab kein Proband in der Gruppe mit der gepufferten Gruppe Schmerzen bei der Injektion an. Zudem konnte in der letztgenannten Gruppe eine schnellere Anflutung der Anästhesie festgestellt werden (Kashyap et al. 2011).

2.2.3 Articain

Articain wird unter anderem unter den Handelsnamen Ultracain® DS, Ultracain® DS forte, Ultracain® D (Sanofi-Aventis, Frankfurt am Main, Deutschland) und Ubistesin® (3M Deutschland, Neuss, Deutschland) verkauft. Es ist fünfmal so wirksam wie Procain, dafür aber nur 1,5-fach so toxisch. Articain besitzt eine gute Diffusionsfähigkeit, durch seine hohe Plasmabindung ist die Verwendung bei Schwangeren möglich. Articain ist als 1, 2 und 4 prozentige Lösung erhältlich (das entspricht 10,20,40 mg/ml). Ultracain® DS forte (Sanofi-Aventis) enthält 10 µg/ml

Adrenalin (1:100000), Ultracain DS 5 µg/ml Adrenalin (1:200000), Ultracain D enthält keinen Vasokonstriktor. Die Grenzdosis wird mit 4 mg/kg für Ultracain D angegeben, bei Articain mit Vasokonstriktor liegt sie bei 7 mg/kg Körpergewicht (Gutwald und Bähr 2010).

Articain wurde 1969 in Deutschland synthetisiert, die Markteinführung war 1976. 2000 wurde Articain 4% 1:100000 unter dem Namen Septocaine® (Septodont, Lancaster PA, USA) in den USA eingeführt (Malamed et al. 2001).

Mit einem Marktanteil von 97% ist Articain das meistverwendete Lokalanästhetikum in der Zahnheilkunde in Deutschland. Der Marktanteil von Articain variiert in anderen Ländern stark, in den USA und Großbritannien dominiert Lidocain. Der Marktanteil von vasokonstriktorfreen Lokalanästhetika liegt unter 10%, die Wirkdauer ist hier kürzer, jedoch bieten sich Vorteile bei Kontraindikationen für Adrenalin (Halling 2015).

Durch seinen Aufbau nimmt Articain eine Sonderstellung unter den Lokalanästhetika ein, da es ein Amid mit einer Esterbindung ist. Hierdurch ergibt sich die Besonderheit, dass der Abbau gleich dem von Esterverbindungen erfolgt, nämlich hauptsächlich durch Esterasen in Blut und Gewebe. Die Metaboliten sind nicht anästhetisch wirksam (Becker und Reed 2012).

Articain wird meist als 4% Lösung verwendet, die 2% und die 4% Lösung sind jedoch in Effizienz und Sicherheit bei der Extraktion von Zähnen im Unterkiefer gleichwertig (Kämmerer et al. 2017, Senes et al. 2015).

Während 1976 von Mayer und Hund eine lediglich sehr schwache oberflächenanästhesierende Wirkung von Articain beschrieben wurde (Mayer und Hund 1976), negieren andere Autoren jegliche oberflächenanästhesierende Wirkung (Daubländer 2004) (Fachinformation Ultracain D).

Die In-vitro-Toxizität von verschiedenen Lokalanästhetika wurde an undifferenzierten humanen Neuroblastomzellen getestet. Articain gehört nach Ropivacain zu den wenig toxischen Lokalanästhetika (Malet et al. 2015). Alle klinisch verwendeten Lokalanästhetika verursachen die Apoptose von neuronalen Zellen. Articain hat eine geringe apoptotische Potenz. Die Toxizität korreliert mit der Lipidlöslichkeit und somit mit der Potenz der Leitungsblockade des Lokalanästhetikums, ist aber unabhängig von der chemischen Klasse (Ester oder Amid) (Werdehausen et al. 2009).

Katyal verglich in seiner Meta-Analyse die Effizienz und Sicherheit für mandibuläre und maxilläre Anästhesietechniken von Lidocain 2% (1:100000 Adrenalin) und Articain 4% (1:100000 Adrenalin). Articain hat eine höhere Erfolgsrate für zahnärztliche Lokalanästhesie (verglichen mit Lidocain) bei einer vergleichbaren Sicherheit. Articain verursacht etwas mehr Schmerzen nach der Injektion, jedoch in klinisch irrelevantem Maß. Vermehrte postoperative Parästhesien nach Articain-Injektion konnten nicht belegt werden. Der bessere Anästhesie-Effekt (im Vergleich zu Lidocain) könnte durch die strukturell bedingte bessere Lipidlöslichkeit hervorgerufen werden, welche durch den Tiophenring vermittelt wird (Malamed et al. 2001), zudem durch die höhere Konzentration (Katyal 2010).

Die Nebenwirkungen von Lidocain und Articain sind vergleichbar. Für beide Lokalanästhetika wurden Parästhesien, Hypästhesien, Kopfschmerzen, Entzündungen, Ausschlag und Schmerzen in ähnlicher Häufigkeit belegt. Die systemische Toxizität von Articain ist gering (Malamed et al. 2001).

Al-Mahalawy et al. untersuchten die Konzentration im Gewebe von Articain versus Lidocain nach bukkaler Infiltration im Tierversuch mit Kaninchen. Die Konzentration von Articain im palatinalen Knochen und dem mukosalen Gewebe war signifikant höher, was die überlegene Diffusions- und Penetrationsfähigkeit von Articain belegt. Aufgrund dessen ist die rein bukkale Infiltration bei Extraktion von Oberkieferseitenzähnen als suffiziente Anästhesie bei Articain im Gegensatz zu Lidocain möglich (Al-Mahalawy et al. 2017).

Bei partieller Pulpotomie bei zweiten Oberkiefer-Molaren bei Kindern ermittelten Maljaei et al. eine klinische Tendenz der besseren Wirksamkeit von Articain gegenüber Lidocain, diese ist jedoch nicht signifikant (Maljaei et al. 2017).

Articain ist so effektiv wie Lidocain bei der Leitungsanästhesie oder Infiltrationsanästhesie bei irreversibel pulpitischen Zähnen. Bei persistierenden Schmerzen ist die additive Infiltration von Articain zur Leitungsanästhesie jedoch 3,55 Mal so effektiv, wie die von Lidocain (Kung et al. 2015).

Garisto et al. berichteten in ihrem Review über vermehrtes Vorkommen von Parästhesien nach Verwendung von Articain 4%. Sie schlussfolgerten, dass die Verwendung von höher konzentrierten Lokalanästhetika mit dieser Tatsache in Verbindung stehen. Sie empfahlen eine genaue Abwägung der Risiken und Nutzen

bei Gebrauch von Articain bei Unterkiefer-Leitungsanästhesien (Garisto et al. 2010). Hopman et al. kamen in ihrem Review zu einem anderen Ergebnis. Sie stellten zur Diskussion, dass in den von Garisto et al. untersuchten Studien vor allem junge Behandler Articain verwendeten. Unerfahrenere Behandler werden mit einem häufigeren Aufkommen von Parästhesien in Verbindung gebracht. Da etwa 50% der durch die Parästhesie betroffenen Patienten an zwei Nervenästen Läsionen zu beklagen hatten, ist es wahrscheinlicher, dass diese Nervenschädigungen durch chirurgische Interventionen, und nicht durch die Injektionen selbst verursacht wurden. Zudem können die erhöhte mediale Aufmerksamkeit um Articain und die Berichte über höhere Wahrscheinlichkeit von Nervenschädigungen zu einem Bias geführt haben (Hopman et al. 2017).

Es wird kritisiert, dass das in vielen europäischen Ländern am häufigsten genutzte Lokalanästhetikum Articain keine Zulassung für Kinder unter vier Jahren hat (Kühnisch et al. 2017).

2.3 Angst als Kofaktor

Angst, abstammend vom Lateinischen „angustiae“, die Enge, bezeichnet einen sehr körpernahen Gefühlszustand, wird bewusst oder unbewusst erlebt und äußert sich als unlustvolle Erregung, die mit Beengung und Verzweiflung verbunden ist und kaum rational steuerbar ist (Ermann 2012).

Sie ist die am meisten untersuchte Emotion, kann kulturübergreifend nachgewiesen werden und geht mit physiologischen und psychologischen Symptomen wie Blutdruckanstieg, erhöhter Atemfrequenz, Hyperhidrose, motorischer Unruhe, erhöhter Reaktionsbereitschaft oder Übelkeit einher.

Es werden verschiedene Formen der Angst unterschieden. Die realistische Angst (auch Furcht) stellt eine einer bedrohlichen Situation angemessene Reaktion dar, ist häufig mit vermeidendem Verhalten verknüpft (z.B. Flucht oder Kampf) und eine Traumatisierung ist bei extremen Situationen möglich. Angst kann pathologische Ausmaße annehmen, wenn sie ohne erkennbaren Grund auftritt (spontane Angst) oder zu übertrieben vermeidendem Verhalten führt (phobische Angst). Die entwicklungsphasentypische Angst ist eine im Kindesalter normale, milde Form der Angst (Psychembel Klinisches Wörterbuch 2017).

Angst ist ein unentbehrlicher Bestandteil des menschlichen Lebens, in ihrer umfassendsten Form richtet sie sich gegen alles Unbekannte. Entwicklungsgeschichtlich gesehen löst Angst in bedrohlichen Situationen schützende Reaktionen wie zum Beispiel Flucht oder Verteidigung aus. Mit Unterstützung einer fördernden Umwelt gehört Angst zu einem normalen Entwicklungsprozess, wird in die Persönlichkeit integriert und damit neutralisiert. Die Entstehung von Ängsten ist vielschichtig, es spielen kognitionspsychologische, lerntheoretische, soziokulturelle, genetische und konstitutionelle Faktoren eine Rolle. Als Schaltzentrale für die Angstentstehung gilt die Amygdala, entscheidend ist der hier stattfindende Vergleich mit bereits Erlebtem, so werden Gefahrensituationen bewertet (Ermann 2012).

Angststörungen sind eine Gruppe psychischer Störungen, bei denen die psychischen und physischen Symptome der Angst vordergründig sind. Die Inzidenz in der Bevölkerung liegt bei etwa 10%, wobei Phobien, gefolgt von generalisierten Angststörungen, die am häufigsten vorkommenden sind (Psychembel Klinisches Wörterbuch 2017).

Nach Spielberger kann Angst in State-Angst (Angst als Zustand), welche kurz andauert und auf eine bestimmte Situation bezogen ist und Trait-Angst (Angst als Eigenschaft), unterteilt werden (Spielberger et al. 1970).

2.3.1 State Trait Anxiety Inventory (STAI)

Beim STAI (Spielberger et al. 1970); Deutsche Version: (Laux et al. 2001)) handelt es sich um einen Fragebogen, mit dem Zustandsangst und Angst als Eigenschaft unabhängig voneinander erfasst werden können. Es ist möglich einen Zusammenhang zwischen beiden Ängsten herzustellen. Die ursprüngliche Version wurde 1970 von Spielberger et al. entwickelt. Die deutsche Übersetzung stammt von Laux et al. und wurde 1981 eingeführt. Die Grundlage des Verfahrens stammt aus der klassischen Testtheorie. Der Inhalt basiert auf triebtheoretischen Überlegungen und der kognitiven Angstforschung. Trotz der vielfältigen theoretischen Bezüge muss der Inhalt des Fragebogens aufgrund seines Alters hinterfragt werden (Universität Trier 2002).

Es gibt sowohl weitere Versionen, die speziell für Kinder entwickelt wurden (STAIC), als auch mehrere unabhängig voneinander entwickelte Kurzformen des STAI. Für jeden Subtest gibt es eine Gesamtpunktzahl, je höher diese ist, desto größer ist die Angst. Ab 39-40 Punkte kann man von klinisch signifikanten Symptomen der State-

Angst ausgehen. Julian deutet in ihrem Review-Artikel jedoch darauf hin, dass es Forschungsgruppen gibt, die für ältere Probanden eine höhere Gesamtpunktzahl von 54-55 Punkten als Umschlagpunkt propagieren. In manchen älteren Populationen zeigte der STAI schlechte Diskriminanzvalidität und konnte nicht zwischen Personen mit und ohne Angststörung diskriminieren (Julian 2011).

Die Stärke des STAI sieht sie darin, dass der Test zu den am meisten erforschten Messmethoden der generellen Angst zählt, zudem ist der Fragebogen mittlerweile in 48 Sprachen erhältlich. Schwächen zeigen sich in einer schlechten Validität vor allem des Trait-Angst-Bogens zur Differenzierung zwischen Angst und depressiven Zuständen (Julian 2011).

Lange wurde Angst als eindimensional betrachtet, wohingegen heute von vielen Autoren eher multidimensionale Konzepte diskutiert werden. Leal et al. beleuchteten die von Spielberg et al. formulierte Hypothese, dass, je höher die Trait-Angst ist, desto höher dann auch die State-Angst in verschiedenen bedrohlichen Situationen ist (Leal et al. 2017). Dies repräsentiert ein eindimensionales Angstkonzept. In diesem Konzept wird angenommen, dass eine generelle Trait-Angst ein Individuum dafür prädispositioniert, eine höhere State-Angst in jeglicher bedrohlichen Situation zu haben. Es wurden zwei angsterzeugende Situationen verglichen, eine zwischenmenschliche (mit einem videoüberwachten Stroop-Test) und eine physische (Weisheitszahnextraktion). Die Trait-Angst korrelierte nur mit der zwischenmenschlichen Angstsituation positiv (Leal et al. 2017).

Beim gekürzten Fragebogen sind die Gesamtpunktzahlen fehleranfälliger, was zu inakkuraten oder fehlerhaften Ergebnissen und Fehlentscheidungen über Patienten führen könnte. Dies kann zu Forschungszwecken zwar ausreichend sein, jedoch in der klinischen Praxis zu Problemen führen (Kruyen et al. 2013).

Patienten mit hoher Angst entfalten größere Placebo- und Nocebo-Effekte. Große Angst vor Schmerzen exazerbiert die akute Schmerzerfahrung (Staats et al. 2001).

Es gibt eine hohe Prävalenz von präoperativer Angst bei jungen Patienten, weiblichen Patienten, Patienten ohne Vorerfahrung oder mit negativer Vorerfahrung mit Anästhesie und bei Patienten, die Beruhigungsmittel einnehmen. Hohe Angstscores treten ebenso bei Patienten mit schlechterem Bildungsstand und schlechterer Gesundheitsversicherung auf wie auch bei Patienten, die nach weiterführenden

Informationen zur Behandlung suchten. Kindler et al. fand eine gute Korrelation zwischen der VAS-Messung und dem STAI-Ergebnis der Patienten (Kindler et al. 2000). Auch Vase et al. beschreiben eine gute Korrelation zwischen VAS und STAI (Vase et al. 2005), dahingegen fanden Świder et al keine Korrelation zwischen der Angst vor Schmerz und der Schmerzbewertung (Świder und Bąbel 2016).

Kommunikation in warmer, empathischer Weise kombiniert mit dem Steigern von positiven Erwartungen führen zu den besten Effekten auf die State-Angst und Ergebniserwartung (Verheul et al. 2010).

In ihrer Metaanalyse kamen Lin et al. 2017 zu dem Ergebnis, dass Zahnbehandlungsangst ein signifikanter Vorhersagefaktor für die State-Angst vor und während einer Zahnbehandlung ist, jedoch nicht für die Angst danach. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Zahnbehandlungsangst einen signifikanten Einfluss auf die State-Angst der Patienten hat. Die State-Angst ist auf der anderen Seite ein signifikanter Vorhersagefaktor für den zu erwartenden Schmerz während der gesamten Dauer einer Zahnbehandlung. Zusammenfassend zeigt sich die Zahnbehandlungsangst als ein allgemeiner Indikator für Angst und Schmerzen im Zusammenhang mit jeglichen Zahnbehandlungen. Lin et al. sehen die Erfassung der State-Angst als wichtigen Parameter nicht nur für das Angst-Management von Angstpatienten, sondern auch für die Schmerzkontrolle aller Patienten (Lin et al. 2017).

2.3.2 Zahnbehandlungsangst

Zahnbehandlungsangst ist eine andauernde und exzessive Angst und ist nach der American Psychiatric Association 2013 als eine spezifische Phobie klassifiziert, die unter die Blut-Injektion-Verletzungssphobie zählt. Zahnbehandlungsangst resultiert in Vermeidungsverhalten oder dem starken Gefühl von Bedrängnis. Betroffene Patienten können bei Zahnbehandlungen gestörte Verhaltensweisen zeigen, welche von motorischer Unruhe bis in extremen Fällen zu absoluter Behandlungsverweigerung selbst bei starken Zahnschmerzen reichen können. Die von Seligman et al. in ihrem Review Artikel untersuchten Studien kommen auf eine Prävalenz von ca. 15% bei Erwachsenen. Die Zahnbehandlungsangst bei Kindern rangiert in den untersuchten Studien zwischen 5 bis 20%. Das Vermeidungsverhalten oder das Gefühl der Bedrängnis im Zusammenhang mit Zahnbehandlungen interferiert signifikant mit der

täglichen Routine, dem Beruf oder dem Schulbesuch und sozialen Interaktionen (Seligman et al. 2017).

Laut dem Review von Seligman et al. wächst die Evidenz, dass klassische Konditionierung eine große Rolle bei der Ausbildung von Zahnbehandlungsangst bei vielen Patienten spielt. Patienten mit signifikanter Zahnbehandlungsangst scheinen weniger angstfreie Lerngelegenheiten vor ihrer negativen Behandlungserfahrung erhalten zu haben. Hat ein Patient bereits mehrere positive Zahnbehandlungserfahrungen hinter sich, bevor er eine schmerzhaft oder gar traumatische Behandlung unterläuft, sind die Chancen geringer, eine Zahnbehandlungsangst zu entwickeln. Dies heißt im Umkehrschluss, dass frühe regelmäßige Zahnarztbesuche dazu dienen sollten, sehr frühe dentale Verletzungen oder ernste Erkrankungen zu verhindern (Seligman et al. 2017).

Die Zahnbehandlungsangst kann jedoch auch ein Symptom einer zugrundeliegenden psychischen Erkrankung darstellen. Etwa 30 Prozent der Patienten mit einer psychosomatischen Erkrankung (vor allem Patienten mit posttraumatischen Belastungsstörungen, Angststörungen und depressiven Störungen) leiden unter pathologisch hoher Zahnbehandlungsangst, 82% dieser zeigen Vermeidungsverhalten in Bezug auf zahnärztliche Behandlungen (Lenk et al. 2013).

Die Studienergebnisse von Lin et al. zeigen, dass bei Kindern, die nicht aus Familien von Geringverdienern stammen, vor allem die direkte Konditionierung zu der Entstehung von Zahnbehandlungsangst führt. Soziales Lernen hingegen hat einen größeren Einfluss bei der Entstehung von Zahnbehandlungsangst bei Kindern aus sozial schwachen Hintergründen (Lin et al. 2014).

Studien haben gezeigt, dass der häufigste Grund einen Zahnarztbesuch aufzuschieben, die Angst vor Nadeln, Schmerz und Bissverletzungen nach Injektionen ist (Davoudi et al. 2016).

Guentsch et al. fanden heraus, dass vor allem weibliche und jüngere Patienten von Zahnbehandlungsangst betroffen sind. Mit steigendem Alter nehmen die Angstscores ab. Es gab eine positive Korrelation zwischen der Angst und dem Vorhandensein von Karies und Gingivitis. Angstpatienten haben weniger gefüllte, dafür mehr kariöse Zähne (Guentsch et al. 2017).

Es wurden vier Faktoren ermittelt, die zur Überwindung von Zahnbehandlungsangst dienen können: Erstens: das Vorbereitetsein auf die anstehende Behandlung. Zweitens: Teamarbeit im Sinne von aktiver Eingebundenheit in Behandlungsentscheidungen und –abläufe. Drittens: verstärktes Vertrauen im Sinne des Aufbaus einer vertrauensvollen Beziehung zum Behandler, dieser sollte zudem Situationen nicht verharmlosen, um Ängste abzubauen. Viertens: individuelle Behandlungsplanung (Wang et al. 2017a).

Es ist belegt, dass die Kombination einer warmen und empathischen Kommunikationsart mit dem Wecken von positiven Erwartungen zu weniger Angst und positiven Erwartungen vonseiten der Patienten führt (Verheul et al. 2010).

Als Messinstrument für die Zahnbehandlungsangst kann die "modified dental anxiety scale" (MDAS) verwendet werden. Die modifizierte Version enthält - als Erweiterung der Corah Dental Anxiety Scale (1978) - eine zusätzliche fünfte Frage zu der Angst vor Injektionen. Jeder Antwortmöglichkeit auf die Fragen ist ein Punktwert zugeordnet, maximal 25 Punkte können erreicht werden. Ab einem Punktwert von 19 wird ein Patient als phobisch in Bezug auf Zahnbehandlungen eingestuft (Humphris et al. 1995).

Ein probates Mittel, um Zahnbehandlungsangst im klinischen Alltag zu ermitteln, stellt die Eigeneinschätzung des Patienten dar, da diese eine gute Übereinstimmung mit Fragebögen zur Ermittlung dieser zeigt (Lenk et al. 2013).

2.4 Placebo

Placebo bedeutet wörtlich übersetzt "ich werde gefallen", von lateinisch „placere“. Der Begriff wurde 1955 durch Henry K. Beecher geprägt. Der Placebo-Effekt ist das Ergebnis der Verabreichung einer Substanz, die keinen therapeutischen Effekt auf das behandelte Problem hat, die aber eine identische Erscheinungsweise wie das aktive Produkt besitzt, mit dem es verglichen wird; oder eine Prozedur, die die therapeutische Praxis simuliert und deren Ergebnis sich effizienter zeigt als das einer unbehandelten Kontrollgruppe. Der Placebo-Effekt ist von universaler Natur, er kann bei verschiedensten Erkrankungen oder Zuständen auftreten, wie zum Beispiel Parkinsonerkrankungen, Immunprozessen, Depressionen oder Sexualstörungen (Porto 2011).

Bei Placeboreaktionen handelt es sich um psychobiologische Ereignisse. Sie können im Rahmen von jeglichen Therapien auftreten. Im Vergleich zu gesunden Probanden scheinen Patienten stärkere Placeboreaktionen entwickeln zu können. Eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Placeboreaktionen spielt die Erwartung. Diese lässt sich erzeugen durch drei entscheidende Mechanismen: Instruktion, klassische Konditionierung und soziale Lernprozesse. Man sollte zwischen den Begriffen „Placebo“ und „Placeboreaktion“ (oder auch „Placeboeffekt“) unterscheiden. Erstes beschreibt ein unspezifisches Phänomen, das nicht systematisch erzeugt wurde, zweites stellt einen replizierbaren, systematisch erzeugten Mechanismus dar. Somit muss laut Sölle et al. das Ziel von Placebostudien sein, den Placeboeffekt gezielt zu erzeugen, um diesen systematisch additiv zu der pharmakologischen Wirkung eines Medikamentes zu nutzen. So kann das Wissen um diese Effekte klinisch nutzbar gemacht werden (Sölle et al. 2016). Placeboeffekte werden hervorgerufen durch die Paarung von heimlich verringerter Schmerzstimulationsintensität mit Verabreichung eines Placebo (Pascalis et al. 2002).

In der Geschichte der Medizin gibt es viele Beispiele, bei denen Behandlungen eine Wirkung erzielten, bei der sich später herausstellte, dass diese nicht durch die Behandlung oder einen Wirkstoff erzielt wurde, sondern eigentlich auf dem Placeboeffekt beruhte. Placebos spielen außerdem eine wichtige Rolle bei klinischen Studien: die doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie stellt heute den Goldstandard für Medikamentenstudien der evidenzbasierten Medizin dar. Eine andere Forschungsrichtung um den Placeboeffekt stellt die Forschungsrichtung dar, die sich mit der Erforschung des Placeboeffektes an sich befasst (Bensing und Verheul 2010).

Die Empfänglichkeit für Placeboeffekte ist interpersonal unterschiedlich. In Relation zu Non-Respondern sind Placebo-Responder optimistischer und haben eine geringere State-Angst. Morton et al. vermuten zudem, dass bei wiederholten Placebo-Respondern durch die große Veranlagung zum Optimismus eine Placeboantwort in einer ersten Sitzung einen Abfall der State-Angst zu Beginn der wiederholten Sitzung hervorruft (Morton et al. 2009).

Responder zeigen zudem stärkere neurale Merkmale einer Belohnungs-Responsivität, außerdem höhere Dopaminlevel und Opioid-Bindung während schmerzhafter Stimulation (Scott et al. 2007).

Ein anderer Faktor der Placebo-Responder ist die signifikant höhere Beeinflussbarkeit dieser Probanden (Pascalis et al. 2002).

Trotzdem scheint die Empfänglichkeit für Placeboeffekte kein fester Wesenszug zu sein. Whalley et al. zeigten, dass das gleiche Placebo unter zwei verschiedenen Markennamen nicht immer gleich wirkt. Die Placebowirkung ist kontextabhängig - ändert man diesen, kann ein Placebo-Responder mit dem gleichen Placebo zu einem Non-Responder werden (Whalley et al. 2008).

Levine et al. berichteten, dass die Gabe von Naloxon Placeboeffekte aufhebt, was zu der Schlussfolgerung führt, dass die Placebowirkung bei Schmerzstimulation mit einer endogenen Opioidfreisetzung verknüpft ist. Eine Blockade der Opioidrezeptoren unterbindet somit eine Placeboantwort (Levine et al. 1978).

Vase et al. fanden heraus, dass der Placeboeffekt im Laufe der Zeit durch erhöhte Erwartung an eine Schmerzreduktion erhöht werden kann. Im Gegensatz zu Levine et al. stellten sie außerdem fest, dass die Naloxon-Gabe die Schmerzerwartung, das Verlangen nach einer Schmerzreduktion und Angst den erzeugten Placebo-Effekt nicht reduzieren. Dies könnte darauf hindeuten, dass es Formen von Placeboreaktionen gibt, die nicht durch das Opioid-System vermittelt werden. Da sie mit hyperalgischen Patienten arbeiteten, vermuteten sie, dass bei chronischen Schmerzpatienten eine geringere endogene Opioidfreisetzung Grund für die kontroversen Studienergebnisse sein könnte (Vase et al. 2005).

Die ethische Schwierigkeit in Bezug auf Placebobehandlungen bei Patienten ist, dass in der modernen Medizin Patienten selbstbestimmt über Behandlungen entscheiden sollen. Dazu gehört eine ausführliche und vollständige Aufklärung über Therapien, Nebenwirkungen und Therapiealternativen. Lässt man Patienten in dem Glauben, ein Verum würde verabreicht und es handelt sich stattdessen um ein Placebo, widerspricht dies den genannten ethischen Grundsätzen (Bensing und Verheul 2010). Placeboreaktionen sind also innerhalb dieser ethischen Richtlinien anzuwenden, indem Patienten über eventuelle Placebotherapien und das Vorgehen aufgeklärt und damit einverstanden sind (Sölle et al. 2016). Jedoch scheinen viele Patienten den Vorteil von Placebobehandlungen zu verstehen und wertzuschätzen (Ortiz et al. 2016, Blease et al. 2016).

2.4.1 Erwartung und Konditionierung

In ihrem Review erörtern Peerdeman et al., dass eine der ältesten und besterforschten Lernphänomene aus der Psychologie die Konditionierung ist. Bei der klassischen Konditionierung wird ein zunächst neutraler Stimulus mit einem biologisch relevanten Vorgang verknüpft. Bei der operanten Konditionierung wird eine Verknüpfung zwischen einem bestimmten Verhalten und einer Konsequenz hergestellt. Durch diese Lernvorgänge entstehen Erwartungen, die wichtige Determinanten für das Verhalten eines Individuums darstellen. Auf Schmerzen bezogen kann dies beispielsweise die Erwartung des Zeitpunktes eines schmerzhaften Reizes darstellen. Das soziale Lernen stellt eine weitere Lerntheorie dar. Bei dieser lernt das Individuum nicht durch eine direkte Erfahrung, sondern durch das Beobachten anderer oder durch verbale Instruktionen. Wie Peerdeman et al. in ihrem Review darstellen, gibt es nach Kirsch verschiedene Arten von Erwartungen: zum einen die Antworterwartungen, die weiter eingeteilt werden in Stimuluserwartungen und Ergebniserwartungen, und zum anderen die Selbst-Effizienz-Erwartungen. Die Antworterwartung wird für den Hauptmechanismus der Placeboreaktion gehalten. Beim Auslösen werden Placeboeffekte induziert, die Schmerzerwartung wird modifiziert und diese Erwartung moduliert dann die Intensität des empfundenen Schmerzes. Die Selbst-Effizienz-Erwartung bestimmt das Schmerzbewältigungsbemühen, sie ist außerdem ein zuverlässiger Vorhersageparameter für den Schweregrad chronischer Schmerzen. Die Induktion dieser Erwartung kann den erlebten Schmerz reduzieren. Es ist wahrscheinlich, dass die verschiedenen Erwartungsarten miteinander interagieren. Interventionen auf Erwartungen können Schmerzen effektiv mindern (Peerdeman et al. 2016).

Es gibt ein hohes Maß an Reproduzierbarkeit der individuellen Placeboreaktion. So kann im Sinne der klassischen Konditionierung das Erlebnis einer Schmerzreduktion in einer ersten Sitzung das Schmerzerleben in einer zweiten Sitzung beeinflussen (Morton et al. 2009).

Lernen spielt bei Placeboeffekten eine wesentlich größere Rolle als bei Nocebo-Effekten. Colloca et al. bewiesen, dass verbale Suggestion alleine Nocebo-Effekte auslösen kann. Durch verbale Suggestion alleine ist es nicht möglich eine Placebo-Effekt auszulösen, dieser wird nur mit einer vorherigen Konditionierung signifikant nachweisbar (Colloca et al. 2008).

Eine durch Konditionierung modulierte Schmerzwahrnehmung hat eine generalisierte Wirkung sowohl auf ähnlich wahrgenommene Reize, als auch auf konzeptionell ähnliche Reize, ebenso wie auf neuartige Reize (Koban et al. 2017).

Erwartungen spielen eine große Rolle bei Placeboreaktionen, sie sind ein Hauptfaktor für Abweichungen bei Schmerzbewertungen und für die Erzeugung von Placeboeffekten. Verschiedene verbal induzierte Erwartungen führen bei der Schmerzbewertung zu signifikant unterschiedlichen Ergebnissen bei gleichen Stimuli (Vase et al. 2005, Pascalis et al. 2002). Es scheint der Fall zu sein, dass eine Veränderung der erwarteten Schmerzintensität und das Verlangen nach Schmerzreduktion zu einer Verringerung von negativen Emotionen führt, die so das Ausmaß der Placeboreaktion steigert (Vase et al. 2005).

Placeboeffekte, die durch im Nachhinein bewertete Schmerzintensität und Unwohlsein gemessen werden, können im ausgeprägtesten Fall mehr als zweimal so groß sein wie bei Versuchsaufbauten, bei denen während der schmerzhaften Stimulation eine Schmerzbewertung durchgeführt wird (Pascalis et al. 2002).

Studien zur Beziehung zwischen Erwartungen und Schmerzerfahrung zeigen, dass an eine Behandlung oder einen schmerzhaften Reiz gestellte Erwartungen Gehirn- und Verhaltensbezogene Merkmale beeinflussen. Bezogen auf die unterschiedlichen untersuchten Erwartungen scheinen unterschiedliche neurobiologische Prozesse eine Rolle zu spielen. Individuelle Unterschiede bei Placebo-Analgesie können so durch Reaktionen im emotionalen Netzwerk am besten vorausgesagt werden, während Nocebo Hyperalgesie am ehesten mit gesteigerter Angst und angstbezogenen neurochemischen Prozessen korreliert. Reizbasierte Erwartungen an einen Stimulus beeinflussen dagegen Abläufe in striatalen und orbitofrontalen Regionen (Atlas und Wager 2012).

Außerdem gibt es einen starken Zusammenhang zwischen erlebten Placeboeffekten und den daraus folgenden Erwartungen für zukünftige Reaktionen. Diese gesteigerte Erwartung an eine Reaktion beim folgenden Reiz erklärt zunehmende Korrelationen zwischen Erwartungen und Placeboantworten bei Studien, bei denen wiederholt Placeboreaktionen getestet werden (Whalley et al. 2008).

Ein sehr anschauliches Beispiel um die Einflussstärke von Erwartungen aufzuzeigen, ist das open/hidden-Paradigma. Dieses besagt, dass die offene Gabe von

beispielsweise einem Schmerzmittel wesentlich effektiver ist, als die dem Patienten nicht bewusste Verabreichung durch eine automatische Pumpe. Patienten erleben eine deutlich schnellere und stärkere Schmerzreduktion bei offener Vergabe. Gleiches gilt für das Absetzen des Schmerzmittels: Ist sich der Patient dessen nicht bewusst, gibt er eine wesentlich länger andauernde Wirkung des Medikamentes an (Bensing und Verheul 2010). Die Aussage, man verabreiche einem Patienten ein Schmerzmittel, welches in Wirklichkeit Kochsalzlösung ist, ist so potent wie 6-8mg Morphin. Der Medikamenteneffekt übertrifft den Placeboeffekt erst bei der Gabe von 12 mg Morphin (Levine und Gordon 1984).

Der Nocebo-Effekt kann durch die Verabreichung einer inaktiven Substanz und der Suggestion, dass die Behandlung einen negativen oder schädlichen Effekt haben könnte, erzeugt werden. Nocebo bedeutet „Ich werde schaden“ (Porto 2011).

Auch wenn durch den Behandler verbal oder nonverbal geringes Vertrauen in eine Behandlung gesetzt wird, kann dies einen Nocebo-Effekt hervorrufen (Bensing und Verheul 2010).

Die Nocebo-Behandlung löst eine Aktivitätssteigerung im medialen Schmerzsystem aus, einschließlich des anterioren cingulären Kortex und bilateral in der Insula (Atlas und Wager 2012). In der aktuellen Terminologie werden Nocebo-Effekte als Ergebnis negativer Erwartungen beschrieben. Aus der neurowissenschaftlichen Perspektive ist Nocebo ein Stressor, der durch negative Erwartungen angsterzeugend wirkt. Aus dieser Perspektive betrachtet ist der Nocebo-Effekt ein gutes Modell, um das Konzept der Angst zu verstehen (Benedetti 2013). Der Nocebo-Effekt birgt das Potential, die Effektivität einer pharmakologischen Therapie, aber auch psychologische und physikalische Interventionen, signifikant zu beeinträchtigen. Es gibt kontextuale Faktoren, die vor allem bei der Behandlung von Patienten mit chronischen Schmerzen zu beachten sind, da sie Nocebo-Effekte auslösen können. Diese sind die Vermeidung von negativer Patienten-Behandler-Interaktion, die Vermeidung emotionaler Belastungen der Patienten während der Behandlung, negative Information durch Informations-Broschüren, kontextbedingte negative Konditionierung von Patienten und das fehlende Bereitstellen positiver Informationen die Therapie betreffend (Klinger et al. 2017).

2.4.2 Mechanismus

Das endogene Opioid-System unterstützt den Placebo-Effekt. Cholezystokinin ist ein Neurotransmitter, der anti-opioid wirkt und so die Placebo-Analgesie antagonisiert und die Nocebo-Hyperalgesie ermöglicht (Benedetti und Amanzio 2013).

Während der Placebo-Analgesie oder nach der exogenen Zufuhr eines Opiates gibt es eine großflächige Überlappung der entsprechenden PET-Muster der Gehirn-Aktivitäten. In beiden Fällen sind der rostrale anteriore cinguläre Kortex und der orbitofrontale Kortex involviert. Während es eine Kovariation zwischen der Aktivität im rostralen anterioren cingulären Kortex und dem Hirnstamm bei opioid-induzierter und placebo-induzierter Analgesie gibt, ist diese bei schmerzhaften Zuständen alleine nicht zu finden (Petrovic et al. 2002).

Es gibt eine Korrelation zwischen der Dopamin-Ausschüttung nach einer Placebo-Prozedur und der gemessenen Antwort im nucleus accumbens nach einer gewinnbringenden Aufgabe. Dies heißt, dass der Placebo-Effekt umso größer ist, je höher die Effizienz des Belohnungssystems ist (Scott et al. 2007).

Mittels rezeptorselektiven Radiotraceren wurde nachgewiesen, dass es bei gesunden Probanden bei schmerzbasierter Untersuchungen mit Placebo Manipulationen zu einer endogenen Opioid-Freisetzung im rostralen anterioren cingulären Kortex, dem Nucleus accumbens und dem dorsolateralen präfrontalen Kortex kommt. Physikalische und kognitive Faktoren (z.B. die Erwartung einer Schmerzreduzierung) sind in der Lage, physische und psychische Zustände zu modulieren. Die regionale Aktivierung in oben genannten Gehirn-Arealen konnte in Zusammenhang gebracht werden mit beispielsweise einer geringeren Bewertung der Schmerzintensität oder negativen emotionalen Zuständen (Zubieta et al. 2005).

Abhängig vom verbalen Kontext können jedoch opioidbasierte oder nicht-opioidbasierte Placebo-Komponenten bei der Placebo-Analgesie eine Rolle spielen. Je nachdem in welchem Kontext eine Placebo-Behandlung gestellt wird, kann Naloxon eine Placebo-Analgesie unterbinden oder auch nicht (Benedetti 2002). Im Unterschied zu Naloxon hat Rimonabant keinen Einfluss auf opioid-induzierte Placebo-Analgesie, jedoch blockiert es die Placebo-Analgesie, die durch Konditionierung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)) erreicht wird. Dies legt die Erkenntnis nahe, dass die NSAID-assoziierten

Placeboeffekte durch den CB1 Cannabinoid-Rezeptor vermittelt werden (Benedetti 2013).

Wager et al. fanden mittels Auswertung zweier Magnetresonanztomographie (MRT) Studien heraus, dass antizipatorische Aktivitäten im frontoparietalen Netzwerk und verringerte Aktivität im posterioren Insel- und Temporal-Netzwerk Placebo-Analgesie voraussagen kann. Die besten Voraussagen werden durch Regionen getroffen, die mit emotionaler Bewertung zu tun haben, eher als eine frühe Unterdrückung von nozizeptiven Prozessen. Während einer Schmerzwahrnehmung sagen Verringerungen der Aktivität in der limbischen und paralimbischen Region am besten Placebo-Analgesien voraus (Wager et al. 2011).

Die funktionelle MRT Antwort auf eine schmerzhaftes Hitzestimulation im ipsilateralen dorsalen Horn kann unter Placebo-Analgesie reduziert werden (Eippert et al. 2009).

Es ist zu vermuten, dass der Placebo-Effekt durch genetische Faktoren modifiziert sein könnte. Dieser Vermutung ist der Begriff "Placebome" entwachsen. Eine Gruppe von Genom-assoziierten Mediatoren können die Placeboreaktionen von Individuen beeinflussen. Das Placebome Modul ist angereichert mit Neurotransmitter-Signalwegen und gehirnspezifischen Proteinen. Wang et al. mutmaßen, dass manche Gene involviert sind bei der Mediation von Placeboreaktionen. Genetische Variationen können den Placebo-Effekt verstärken oder unterdrücken. Solche Erkenntnisse könnten für kommende klinische Studien von Bedeutung sein. Durch eine nach diesen Kriterien gezielte Selektion von Probanden könnte beispielsweise bei der Erforschung von Arzneimittelwirkungen ein unerwünschter Placebo-Effekt unterbunden werden. Es liegt die Vermutung vor, dass es Krankheiten gibt, die auf genetischer Ebene nahe den Modulen liegen, die mit dem Placebo-Effekt in Verbindung gebracht werden. Erkrankte könnten in diesem Falle von der Aktivierung von Placebo-Prozessen profitieren (Wang et al. 2017b).

2.5 Arzt-Patienten-Beziehung

Die Arzt-Patienten-Beziehung ist eine spezielle Form der sozialen Interaktion. Es ist wahrscheinlich, dass evolutionsbiologisch gesehen ein schmerzvoller Gesichtsausdruck dazu dient, die Aufmerksamkeit eines potentiell Helfenden zu erregen. Der schmerzvolle Ausdruck löst wiederum Empathie und mitfühlendes Verhalten beim Helfenden aus. Die soziale Verbundenheit zwischen dem leidenden

Patienten, der seinem Unwohlsein Ausdruck verleiht, und dem empathischen Behandler ist das Herzstück dieser Beziehung (Benedetti 2013).

Das Vertrauen des Patienten stellt ein weiteres Schlüsselement der Arzt-Patienten-Beziehung dar. Die Amygdala ist verantwortlich für Misstrauen. Je höher deren Aktivität, desto weniger vertrauensvoll wird das Gegenüber eingeschätzt. Oxytocin erhöht Vertrauen durch Rezeptoranbindung an der Amygdala, was zur Unterdrückung ihrer Funktion führt (Benedetti 2013).

In Studien im Bereich der Psychotherapie werden Vertrauenswürdigkeit, Interessiertheit, Aufmerksamkeit, Entspanntheit, Zuversicht, emotionale Wärme und Behandlungserfahrung als signifikante Faktoren benannt, die die Arzt-Patientenbeziehung positiv beeinflussen (Ackerman und Hilsenroth 2003).

Patienten werden bei Interventionen durch die Kommunikation mit ihrem Arzt beeinflusst. Es ist wahrscheinlich, dass es einen Zusammenhang zwischen Erwartungen und negativen bzw. positiven Gemütszuständen gibt. Eine Änderung des Gemütszustandes durch die Kommunikation zwischen Arzt und Patient kann dazu führen, dass Situationen positiver oder negativer interpretiert werden. Der affektive Zustand des Patienten wird dadurch beeinflusst, in welcher Weise seine Behandlung geleitet wird. Krank zu sein, die Angst davor krank zu sein oder der Arztbesuch sind ein Stressfaktor für viele Patienten. Dieser Stress kann durch beispielsweise Empathie, Unterstützung oder Verständnis gemindert werden, oder aber durch unfreundliche, kalte Behandlung oder das Gefühl missverstanden zu sein, vermehrt werden. Diese Affektmodulierung kann zu verschiedensten Placebo-Effekten führen (Bensing und Verheul 2010).

Verbale und nonverbale sozioemotionale Faktoren wie Empathie, Zuversicht und das Vertrauen in die Effektivität einer Behandlung, die durch den Behandler vermittelt werden, können den Placebo-Effekt beeinflussen (Blease et al. 2016). Zudem scheint es, dass eine gewisse Unterstützung durch das soziale Umfeld oder das Studiumfeld die Wahrscheinlichkeit einer Heilung fördert (Conboy et al. 2010).

Auch feine Unterschiede in der Wortwahl des Behandlers können Mechanismen in positiver oder negativer Weise auslösen. So kann es beispielsweise zu unterschiedlichen Ergebnissen führen, ob ein Behandler sagt, dass ein Mittel helfen wird oder helfen könnte. Alles im Umfeld eines Patienten kann potentiell einen

positiven oder negativen Einfluss auf den Patienten und dessen Behandlung haben (Benedetti 2002).

Faktoren, die mit dem Informationslieferungsprozess zusammenhängen, können die Suggestibilität und die Erwartung an das Behandlungsergebnis eines Patienten beeinflussen. So können positive Effekte zustande kommen, jedoch können diese Faktoren auch zukünftige Behandlungsentscheidungen des Patienten beeinflussen und sich negativ auf die Lebensqualität eines Patienten auswirken. Eine adäquate Beziehung zwischen Arzt und Patient kann dazu beitragen, weniger kontrollierbare Faktoren einer Behandlung, wie etwa schlechte Vorerfahrungen, auszugleichen. Die tägliche klinische Praxis kann durch das Verständnis der zugrundeliegenden Elemente des Nocebo-Effektes optimiert werden (Klinger et al. 2017).

Jegliche Behandlung eines Patienten erfolgt niemals in einem Vakuum, sondern immer in einer komplexen Situation, die sich von Patient zu Patient und Situation zu Situation verändert. Die komplexen psychologischen Stimuli, die ein Patient durch den Kontext der Behandlung erfährt, beeinflussen das Behandlungsergebnis (Benedetti 2013).

Die Kommunikation zwischen Arzt und Patient beeinflusst heilende Prozesse in der Regel über indirekte Wege wie Zufriedenheit mit der Behandlung, Vertrauen zum Behandler, Einverständnis zwischen Patient und Behandler, Effizienz der Selbstpflege und so weiter. Diese Faktoren können dann wiederum die Gesundheit beeinflussen oder andere Nebeneffekte wie Patientenbindung, soziale Unterstützung, oder das Selbst-Management verbessern. Typisch sind sehr unstete Ergebnisse bei randomisierten oder klinischen Studien in Bezug auf den Zusammenhang zwischen Kommunikation und der Beeinflussung von Gesundheitszuständen. Dies liegt zum einen daran, dass es schwierig ist, direkte Prozesse und fundamentale Verknüpfungen aufzudecken, die Kommunikation und Gesundheit verbinden. Da Studienergebnisse in der Regel durch Korrelationen errechnet werden, bleibt der Schluss auf kausale Zusammenhänge meist Ergebnis von Interpretationen. Zudem ist unklar, welche Elemente von Kommunikation mit spezifischen Ergebnissen assoziiert sind. Obgleich mehrere Untersucher Schlüsselfunktionen der patientenorientierten Kommunikation, wie Informationsaustausch, Umgang mit Unsicherheiten, Ermöglichen von Selbst-Management, Reaktion auf Emotionen und Fördern von Vertrauensverhältnissen ausmachen konnten, bleibt die Funktionsweise, wie bestimmte

Kommunikationsstrukturen zu verbesserter Gesundheit führen, ungetestet (Street et al. 2009).

Durch neurobiologische Kenntnisse ist es jedoch möglich, die verschiedenen Aspekte der Arzt-Patienten-Beziehung mittels klinischer Studien zu erforschen. Hierfür sollte intensiv reflektiert werden, welche Probanden-Gruppen und Krankheiten passend und ethisch vertretbar sind, um einzelne Einflussfaktoren zu untersuchen (Neumann et al. 2010).

Die Beziehung zwischen medizinischem Fachpersonal und Patienten in randomisierten klinischen Studien ist vergleichbar mit der Eltern-Kind-Beziehung. Ein gleichwertiges Verhältnis zwischen Patienten und Behandlern ist schwer möglich (Keller et al. 2016).

Ein empathischer Umgang des Arztes mit seinem Patienten kann zu einer Symptomlinderung beim Patienten führen. Aber auch wenn die Konsultation beim Arzt bereits in empathischer Weise stattfindet, führt das Nehmen von noch mehr Zeit zu größerer Symptomlinderung bei Patienten mit Reflux-Symptomen, als ein Besuch in Standardlänge (Dossett et al. 2015).

Das Gefühl einer Gruppenzugehörigkeit zwischen Behandler und Proband beeinflusst die höchste Schmerzintensität, die ein Proband ertragen kann. Das Finden von Gemeinsamkeiten kann ein effektiver Weg sein, um Schmerzen und Unwohlsein zu reduzieren (Losin et al. 2017).

Die Fähigkeit des Behandlers die Perspektive des Patienten einzunehmen korreliert mit erhöhter Aktivität im rostralen anterioren cingulären Kortex des Behandlers. Dieses Hirnareal steht in Zusammenhang mit dem Verarbeiten von Belohnung und subjektiven Werten. Da die Erwartungen des Behandlers an die Behandlungsergebnisse modulierend wirken auf die tatsächlichen Ergebnisse, könnten diese, zusammen mit Verständnis für den Patienten und einem intensiven Beobachten des Ausdrucks des Patienten, mit ursächlich sein für erfolgreiche klinische Behandlungen (Jensen et al. 2014).

Auch wenn Behandlungsabläufe und Interaktionen bei Studien mit mehreren Behandlern formal äquilibrirt werden, kann die Variation der Studienergebnisse der unterschiedlichen Behandler sehr deutlich zutage treten (Kelley et al. 2009).

3. Material und Methode

3.1 Konzeption der Studie

Bei der klinischen Studie handelt es sich um eine randomisierte placebokontrollierte doppelt verblindete Studie, die als Nachfolgestudie zur Dissertation von Dr. Bettina Schuster 2014 (hier genannt „Vorgängerstudie“), konzipiert wurde.

Ziel der vorliegenden Studie war die nähere Untersuchung des Einflusses der Arzt-Patienten-Beziehung auf die Oberflächenanästhesie in der Zahnmedizin. Im Fokus stand die sensible Wahrnehmung von PinPrick-Instrumenten auf der Mundschleimhaut im Vestibulum in regio 33-43.

Zur Differenzierung der Arzt-Patienten-Beziehung wurde die Studie multizentrisch an zwei Standorten durchgeführt. In der zahnärztlichen Gemeinschaftspraxis in Eltville am Rhein, in welcher die Untersucherin zur Zeit der praktischen Versuchsdurchführung als Zahnärztin arbeitete, wurden Probanden untersucht, zu denen die Untersucherin bereits eine Arzt-Patienten-Beziehung aufgebaut hatte. Diese Probanden wurden als Gruppe A definiert und im Nachfolgenden „Praxisprobanden“ genannt. In der Poliklinik für Zahnärztliche Chirurgie der Universitätsmedizin Mainz wurden Probanden untersucht, die der Untersucherin zuvor noch nie begegnet waren und zu denen demzufolge noch kein etabliertes Arzt-Patienten-Verhältnis bestand. Diese Probanden wurden als Gruppe B definiert und im Nachfolgenden „Klinikprobanden“ genannt. Alle Probanden wurden nach gleichem Schema durch dieselbe Person untersucht.

Zur weiteren Differenzierung wurde jedem Probanden eine Placebolösung (Placebo 1 oder Placebo 2) und eine positive oder negative Information bezüglich des zu erwartenden Effektes der Lösung zugelost. Die zugrunde liegende Randomisierungsliste wurde durch das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) erstellt. Die Untersucherin und Probanden waren verblindet in Bezug auf die applizierte Substanz.

Es erfolgte eine Datenerhebung mittels Setzens von PinPrick-Reizen vor und nach Applikation der jeweiligen Placebolösung. Jeder Proband bewertete die Stärke der gesetzten Reize mit Hilfe eines skalierten Fragebogens. Die Erhebung des

Datensatzes vor der Placeboapplikation diene dem Erstellen einer Nullreihe, die zweite Erhebung dem Erfassen einer Testreihe.

Zudem mussten die Probanden Angaben zu ihrem Alter und ihrer Allgemeinen Anamnese machen. Vorhandene Erfahrungen mit Lokal- und Oberflächenanästhetika und Erwartungen in Bezug auf Oberflächenanästhesie wurden abgefragt.

Für eine Einschätzung der Zahnbehandlungsangst wurde der standardisierte Bogen Modified Dental Anxiety Scale (MDAS) erhoben. Die Zustandsangst und die Angst als Charaktereigenschaft wurden mithilfe des STAI-T und STAI-S erhoben, wobei der STAI-S Wert einmal vor der Nullreihe und einmal nach der Testreihe erhoben wurden. Jeder Proband sollte eine Abschätzung seiner generellen Schmerzempfindlichkeit mithilfe einer VAS-Skala abgeben.

Das Studiendesign wird in Abbildung 1 graphisch dargestellt.

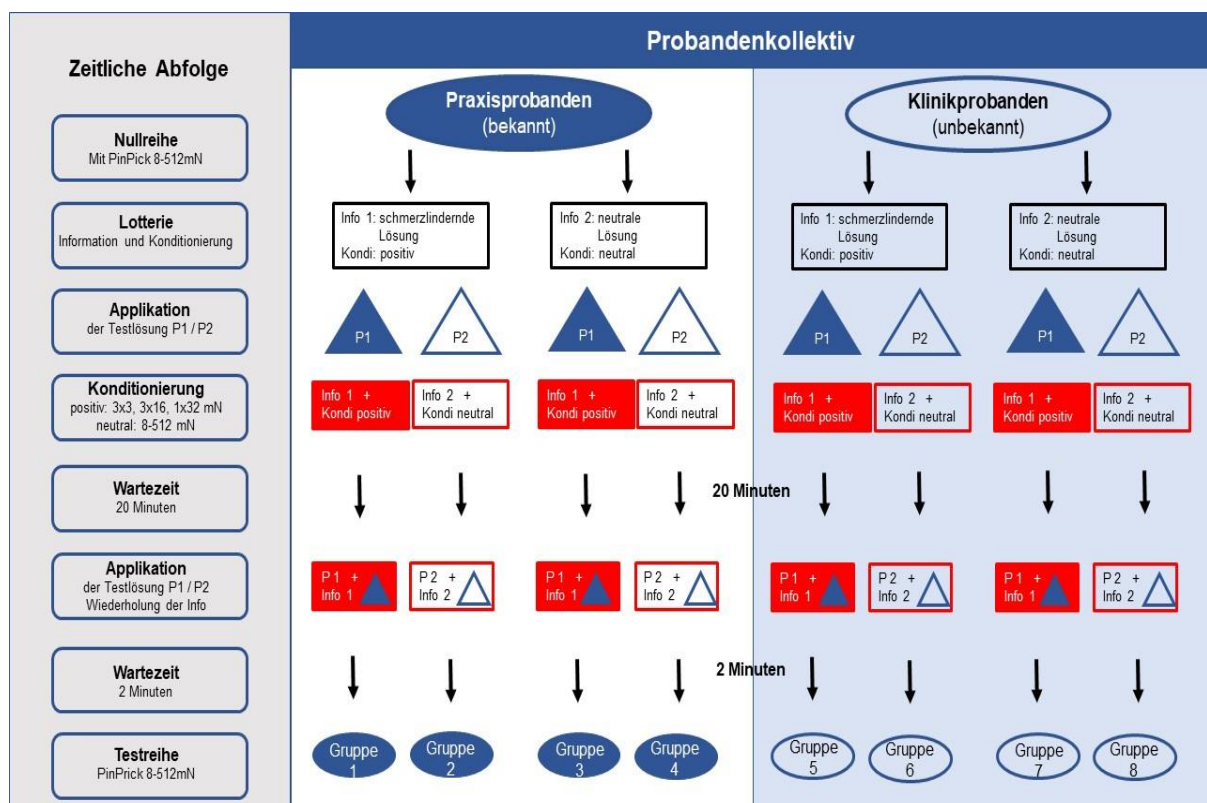


Abbildung 1: Studiendesign; P1= Placebo 1 (Articain); P2= Placebo 2; Kondi= Konditionierung

3.1.1 Probandenkollektiv

Das Probandenkollektiv umfasste sowohl männliche als auch weibliche volljährige Probanden. Im Folgenden wird die Bezeichnung Proband/Probanden synonym für beide Geschlechter verwendet. Die Rekrutierung der Praxisprobanden und Klinikprobanden erfolgte über zwei separate Aushänge. Die Aushänge für die Versuchsgruppe der Klinikprobanden wurden im Bereich des Geländes der Universitätsmedizin Mainz und der Johannes-Gutenberg-Universität angebracht. Der Aushang für die Praxisprobanden wurde im Bereich des Wartezimmers der Zahnarztpraxis ausgehängt. Hauptsächlich jedoch wurden in Frage kommende potentielle Praxisprobanden aktiv durch die Untersucherin auf die Studienteilnahme angesprochen. Geschlecht und ethnische Abstammung spielten bei der Akquise keine Rolle, insofern folgende Kriterien gegeben waren:

Einschlusskriterien für Probanden:

- freiwillige, gesunde Probanden
- Mindestalter 18 Jahre
- Es wurde ein Sprachverständnis vorausgesetzt, welches ein Mitwirken an der Studie erlaubte.
- ASA Klasse I-II
- schriftliche Einwilligungserklärung

Ausschlusskriterien für Probanden:

- bekannte Nervenläsionen im Kopfbereich
- Diabetes mellitus
- Nikotinabusus
- Subjektive und objektive Gefühlsstörungen der Mundschleimhaut
- Mundbrennen
- Erkrankungen der Speicheldrüsen

- Magensäure-Reflux
- Herz-Kreislaufkrankungen ab ASA III
- Einnahme von Trizyklischen Antidepressiva, Antikonvulsiva, ACE-Hemmern oder Analgetika innerhalb der letzten 24 Stunden
- Schwangerschaft / stillende Probandinnen

Es lagen positive Voten der Ethikkommissionen in Rheinland-Pfalz (Bearbeitungsnummer: 837.409.16 (10728)) und Hessen (Bearbeitungsnummer: Ethik 3/2017) vor.

3.2 Materialien

3.2.1 PinPrick-Set

Die QST dient der klinischen Erhebung sensorischer Parameter und kann neben diagnostischen Verfahren für klinische Studien verwendet werden. PinPricks sind Instrumente aus dem QST-Verfahren, welche definierte Kräfte über eine plane Instrumentenspitze auf das Untersuchungsfeld übertragen. Das PinPrick Set besteht aus sieben Stimulatoren, die Kräfte zwischen 8-512mN ausüben, hierbei verdoppelt sich jeweils die Kraft des Stimulators von Instrument zu Instrument. Die Abfolge der Instrumente wurde durch die Zugehörigkeit des Probanden zu seiner Versuchsgruppe und des jeweiligen Versuchsabschnittes definiert. Die Instrumentenspitze wurde auf das Testareal im Vestibulum möglichst senkrecht auf die Schleimhaut aufgesetzt und die Hülse in einer gleichmäßigen Bewegung nach unten bewegt, wodurch die Kraftübertragung stattfand. Durch die plane Instrumentenspitze wurde die Schleimhaut der Probanden nicht verletzt. Nach Beendigung des Versuches wurden die PinPricks mittels Wischdesinfektion und anschließender Lufttrocknung desinfiziert.

Besondere Bedeutung hatte PinPrick 256mN. Da die Penetrationskraft einer Injektionsnadel zwischen 120 und 250mN liegt (Lehtinen und Oksala 1979), wurde dieser PinPrick zur Simulation einer zahnärztlichen Injektion im Testgebiet verwendet und zur Berechnung der Wirkstärke der Oberflächenanästhesie herangezogen.

3.2.2 Anamnesefragebogen

Der Anamnesefragebogen war in mehrere Teilfragebögen unterteilt und beinhaltete zunächst die Allgemeine Anamnese der Probanden. Danach wurden Fragen zu Vorerfahrung und Erwartungen in Bezug auf zahnärztliche Lokal- und Oberflächenanästhesie gestellt.

3.2.3 Modified Dental Anxiety Scale (MDAS)

Die "Modified Dental Anxiety Scale" stellt eine Likert-Skala dar und ermöglicht über fünf sogenannte Items die Zahnbehandlungsangst sowie die Angst vor einer zahnärztlichen Injektion zu ermitteln. Jedes Item ist mit fünf Antwortmöglichkeiten mit Punktwerten von eins bis fünf versehen, welche von „entspannt“ (Punktwert 1) bis „so ängstlich, dass ich Schweißausbrüche bekomme und mich regelrecht krank fühle“ (Punktwert 5) reichen. Die Punktwerte werden addiert. Ein Punktwert von 19 und höher identifiziert einen phobischen Patienten.

3.2.4 State Trait Anxiety Inventory (STAI)

Dieser Test basiert auf der Unterscheidung von Angst als Eigenschaft (Trait Anxiety; STAI-T) und der Angst als Zustand (State Anxiety; STAI-S). Die beiden Angst-Werte können in Bezug zueinander gesetzt werden. Die Fragebögen bestehen aus je 20 Items, die mit Hilfe einer 4-stufigen Likertskala beantwortet werden sollen.

Antwortskala STAI-T: 1) „überhaupt nicht“ 2) „ein wenig“ 3) „ziemlich“ 4) „sehr“

Antwortskala STAI-S: 1) „fast nie“ 2) „manchmal“ 3) „oft“ 4) „fast immer“

Die STAI-T-Reihe besteht aus zehn positiv und zehn negativ formulierten Aussagen zur momentanen Gemütslage, die STAI-S-Reihe enthält dreizehn positive und sieben negative Aussagen über die allgemeine Gemütslage des Probanden. Bei den Antwortmöglichkeiten fehlt eine neutrale Mitte.

Bevor die Werte der jeweiligen Skala addiert werden können, erfolgt eine Inversion der Werte über eine Formel ($5 - \text{angekreuzter Wert} = \text{Inversionswert}$). Bei beiden Skalen kann je ein Score zwischen 20-80 Punktwerten erreicht werden (Laux et al. 2001). Die Auswertung der STAI-S und STAI-T Bögen erfolgte nach diesem Schema.

Der State-Wert trifft nach Spielberger et al. eine Aussage über die Intensität eines emotionalen Zustandes. Der Minimalwert von 20 sagt hierbei aus, dass das Merkmal nicht vorhanden ist, ein Wert von 80 bedeutet die maximale Intensität dieses Zustandes (Spielberger et al. 1970).

Der Trait-Wert beschreibt die Tendenz eines Individuums eine Situation als bedrohlich zu beurteilen, was konsekutiv zu einem Ansteigen der Zustandsangst führt (Laux et al. 2001).

Der STAI-S wurde sowohl vor der Nullreihe als auch nach der Konditionierungsphase von den Probanden ausgefüllt. So sollte eine Aussage getroffen werden können, ob sich die Situationsangst im Verlauf des Studienablaufes änderte.

3.2.5 Visuelle Analogskala (VAS)

Die visuelle Analogskala ist ein Hilfsmittel um subjektiv empfundene Zustände zu bewerten. In diesem Falle wurde sie zum einen dazu verwendet, die subjektive Schmerzempfindlichkeit der Probanden zu ermitteln. Außerdem bewerteten die Probanden mit diesem Hilfsmittel die Schmerzstärke des PinPricks 256mN nach Durchführung der Testreihe.

Eine Markierung sollte auf der 100 mm messenden waagerechten Linie gezogen werden. Das linke Ende des Striches (0 mm) bedeutete hierbei „geringe Schmerzempfindlichkeit“, das rechte Ende (100 mm) „starke Schmerzempfindlichkeit“.

3.2.6 Placebolösung 1

Als Placebolösung 1 wurde Ultracain® D (Articain 40 mg/ml) (Sanofi-Aventis) verwendet. Dieses ist ein eingeführtes Standardarzneimittel und Lokalanästhetikum in der Zahnheilkunde in Deutschland und eignet sich für kurze zahnärztliche Behandlungen. Der Inhalt einer Ampulle wurde zur olfaktorischen Angleichung an die Placebolösung 2 zusammen mit Contramarum-Aroma in eine Spritze aufgezogen. Hiervon wurden sieben Tropfen auf ein Wattepellet geträufelt und auf der getrockneten Mundschleimhaut ausgestrichen. Ultracain® D (Sanofi-Aventis) ohne Adrenalin enthält 40mg/ml Articainhydrochlorid, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid und Salzsäure 36 % (zur pH-

Einstellung). Die Lösung wurde von der Studienassistentin vor dem Versuch in eine mit dem Namen des Probanden beschriftete Spritze aufgezogen und bis zur Verwendung im Kühlschrank aufbewahrt.

3.2.7 Placebolösung 2

Bei der Placebolösung 2 handelte es sich um eine von der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz hergestellte Lösung mit folgenden Inhaltsstoffen, berechnet für 20ml Placebolösung: Contramarum-Aroma (10ml), Na-methyl-4-hydrobenzoat (1g), Glycerol 85%, Aqua ad injectabile. Placebolösung 2 wurde in identischer Weise wie Placebolösung 1 in beschriftete Spritzen aufgezogen und bis zur Verwendung im Kühlschrank aufbewahrt. Die Placebolösung 2 war in Farbe und Geruch identisch zu Placebolösung 1.

3.2.8 Randomisierungsprozess

Der Randomisierungsprozess wurde durch die Studienassistentin durchgeführt. Sie erstellte zunächst eine Randomisierungsliste, welche die Abfolge der zu verwendenden Substanz festlegte. Dann wurden zwei Lostöpfe vorbereitet, einer mit der Beschriftung „Placebo 1“, der andere mit „Placebo 2“. In jeden dieser Töpfe wurden 48 Lose gegeben, die je zur Hälfte mit der Information „schmerzlindernde Lösung“ und zur anderen Hälfte mit „neutrale, nicht schmerzlindernde Lösung“ versehen wurden. Nach der Vorgabe der Randomisierungsliste wurde für jeden Probanden der Lostopf festgelegt, aus dem die Vergabeinformation gezogen wurde. Anhand der Randomisierungsliste bereitete die Studienassistentin nun die jeweilige Lösung für jeden Probanden vor. Für die Probanden, denen die Placebolösung 1 zugelost wurde, wurden 1,5 ml mit Contramarum-Aroma versetztes Ultracain® D (Sanofi-Aventis) in eine 2 ml Spritze aufgezogen und eine Kanüle aufgesteckt. Für Probanden, für die die Randomisierungsliste die Placebolösung 2 vorgab, wurde eine äquivalente Menge der Placebolösung 2 in eine identische Spritze aufgezogen. Jede Spritze wurde mit dem Code des zugehörigen Probanden versehen und mit dem dazugehörigen Los mit der Vergabeinformation in eine Tüte eingeschweißt. Die Untersucherin und die Probanden waren verblindet in Bezug auf die tatsächlich verabreichte Substanz.

3.2.9 Versuchsvorbereitung

Wie oben beschrieben wurden für jeden Probanden eine Lösung und ein Los mit Vergabeinformation vorbereitet. Zudem gehörten zu der Versuchsanordnung eine zahnärztliche Pinzette, ein kleiner Speichelzieher, und jeweils vier Wattekügelchen und Watteröllchen in einem Prothesenschälchen.



Abbildung 2: Versuchsaufbau; Spritze mit Placebo 1 oder 2, Los, Wattekügelchen, Watterollen, zahnärztliche Pinzette

3.3 Versuchsablauf

Jeder Proband durchlief einmal denselben Studienablauf, der etwa 60 Minuten dauerte. Im Folgenden wird „Proband“ synonym für männliche und weibliche Teilnehmer verwendet und der Ablauf exemplarisch für einen Probanden beschrieben.

Versuchsablaufschema

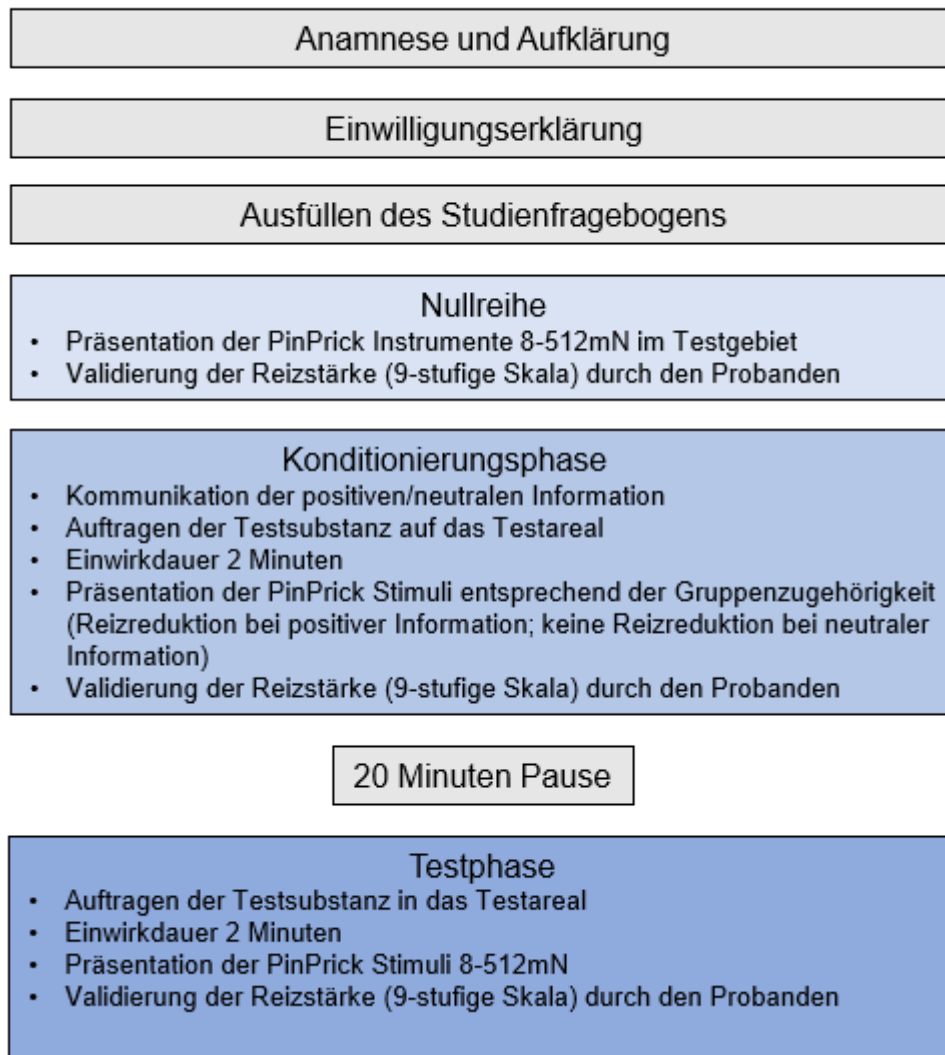


Abbildung 3: Schema des Versuchsablaufes

3.3.1 Anamnese, Aufklärung und Einverständniserklärung

Zu Beginn der Studie wurde durch eine persönliche Anamnese die Studientauglichkeit des Probanden festgestellt. Danach folgte eine schriftliche Studienaufklärung mit dem vorbereiteten Schreiben. Im Anschluss unterschrieb jeder Proband seine Einwilligung zur Studienteilnahme. Die schriftliche Aufklärung und ein von der Untersucherin unterschriebenes Zweitexemplar der Einverständniserklärung wurden dem Probanden ausgehändigt. Es war dem Probanden zu jeder Zeit möglich Fragen zu stellen und ohne Angabe von Gründen von der Studienteilnahme zurückzutreten.

Anschließend wurde dem Probanden nochmal erklärt, dass es in der Studie darum gehe, die Wirksamkeit eines Oberflächenanästhetikums gegen die eines Placebos zu testen. Zudem solle erforscht werden, ob es einen Einfluss auf die Wirkung der Oberflächenanästhesie habe, wenn dem Probanden die Untersucherin bereits als zahnärztliche Behandlerin bekannt sei. Es wurde erläutert, dass die Lösung auf die Schleimhaut in regio 33-43 aufgetupft werde und im Anschluss ein Druckreiz mit federnd gelagerten, nicht invasiven PinPricks gesetzt werde, den der Proband im Anschluss an jeden Reiz in einem zugehörigen Bewertungsbogen bewerten müsse. Der gesamte Versuchsablauf wurde für den Probanden verständlich dargelegt.

3.3.2 Erfassen der Daten des Studienfragebogens

Der Proband erhielt den Probandenfragebogen, der in mehrere Teilfragebögen aufgeteilt war, die der Proband selbstständig und gewissenhaft auszufüllen hatte. Bei den Teilfragebögen handelte es sich um eine Allgemeine Anamnese, vorhandene Erfahrungen mit Lokalanästhetika, Erwartungen in Bezug auf Oberflächenanästhetika, eine Einschätzung der generellen Schmerzempfindlichkeit der Probanden (VAS-Skala), den MDAS Fragebogen, einen STAI-S Fragebogen und den STAI-T Fragebogen. Der STAI-S Fragebogen wurde zum Versuchsende ein zweites Mal erhoben, um eventuelle Änderungen der Situationsangst messen zu können.

3.3.3 Erhebung der Nullreihe

Im Studienprotokoll wurde vermerkt, ob es sich bei dem Probanden um einen Praxisprobanden oder einen Klinikprobanden handelte. Danach erfolgte die Erstellung der Nullreihe. Hierfür wurde dem Probanden ein kleiner Speichelzieher in den Mundwinkel eingehängt, was sowohl der Trocknung des Testareals diente als auch der Simulation einer zahnärztlichen Behandlung. Links und rechts angrenzend an das Testareal wurde im Vestibulum je eine Watterolle eingelegt, die sowohl der Trockenlegung als auch der Übersichtlichkeit des Testareals diente. Nun kamen die dem Patienten zuvor demonstrierten PinPricks zum Einsatz. Beginnend mit dem PinPrick 8mN wurden alle 7 Instrumente nacheinander senkrecht auf das Testareal aufgesetzt und die Hülse dann abgesenkt. Nach jedem Reiz bewertete der Proband die Reizintensität auf einer 9-stufigen Skala von „nicht spürbar“ bis „überaus schmerzhaft“.

3.3.4 Konditionierungsphase

Dem Probanden wurde das Los mit der Vergabeinformation vorgelegt, die dort zu lesende Information wurde durch die Untersucherin verbal verstärkt. Der kleine Speichelzieher und die Watterollen wurden positioniert. Sieben Tropfen der Testsubstanz wurden aus der Spritze auf ein Wattepellet geträufelt. Diese wurde für zwei Minuten auf dem trockenen Testareal ausgestrichen, die Schleimhaut wurde zwischendurch wiederholt durch vorsichtiges Pusten mit dem Luftbläser getrocknet. Auch während des Aufbringens der Lösung wurde die Losinformation wiederholt durch die Untersucherin verstärkt durch Bemerkungen wie „Super, Sie sind in der Gruppe, die die schmerzlindernde Lösung erhält, Sie werden einen oberflächenbetäubenden Effekt bemerken.“ bei der Gruppe mit der positiven Information oder „Schade, Sie sind in der Gruppe mit der neutralen Lösung. Bei Ihnen wird sich vermutlich alles so anfühlen wie zuvor.“ bei der Gruppe mit der neutralen Information.

Wurde für den Probanden ein Los mit der Information 1 (positiv) gezogen, so veränderte die Untersucherin nun die Abfolge der PinPricks. Es wurden hintereinander und für den Probanden nicht einsehbar drei Mal PinPrick 8mN, drei Mal PinPrick 16mN und einmal PinPrick 32mN in der zuvor beschriebenen Weise auf das Testareal gesetzt. Der Patient wurde in der Vorstellung gelassen, dass es sich um die gleichen sieben Testreize wie zuvor gehandelt habe und wurde somit

konditioniert, dass die Testsubstanz tatsächlich oberflächenanästhesierend wirkte. Gehörte der Proband in die Gruppe mit der Information 2 (neutral), wurden die sieben Reize unverändert zur Nullreihe (8-512mN) aufgesetzt, die Intensität der Reize blieb also wie angekündigt gleich.

Im Anschluss sollte der Proband erneut einen STAI-S Fragebogen ausfüllen, um den aktuellen Grad der Zustandsangst zu messen. Danach folgte eine 20-minütige Pause.

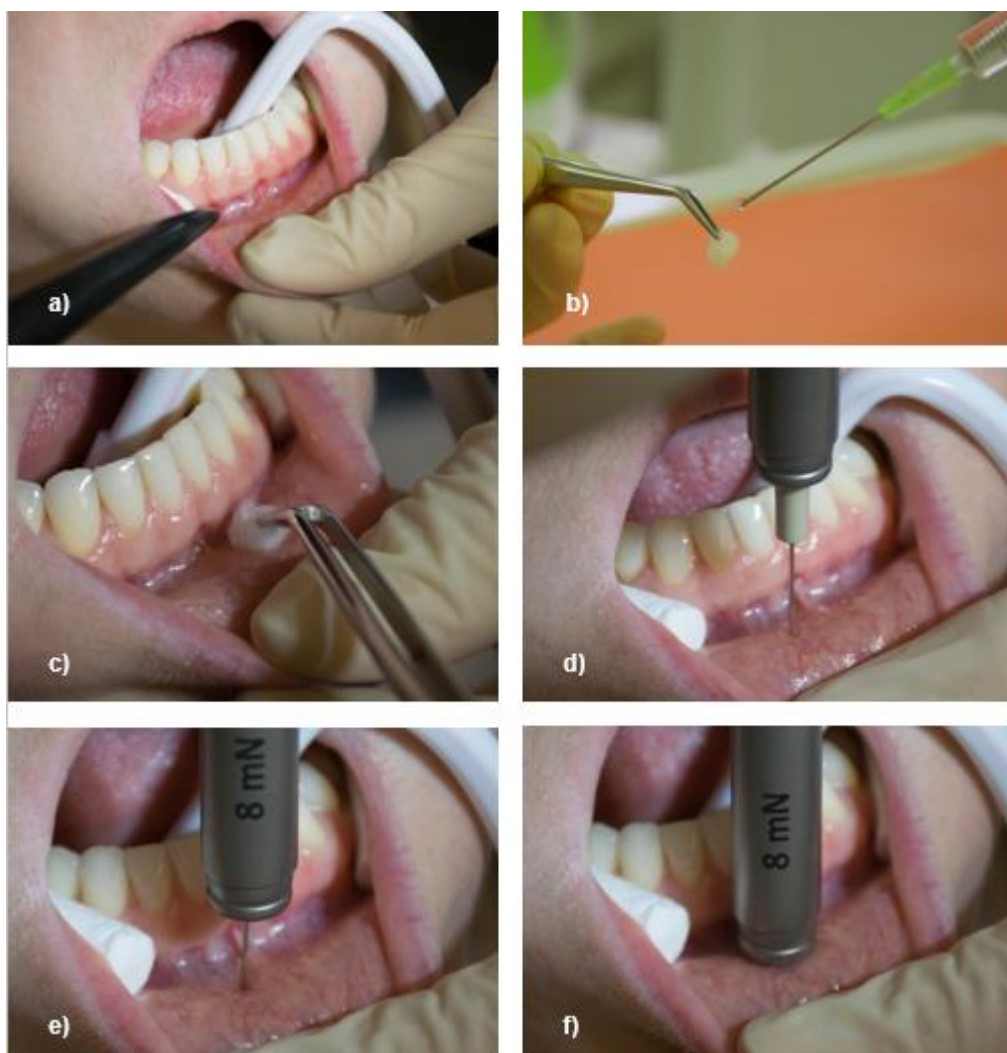


Abbildung 4: Praktische Versuchsdurchführung. 3a): Trocknung Testareal, 3b): Aufbringen Testsubstanz auf Wattepellet, 3c): Ausstreichen Testsubstanz im Vestibulum, 3d): Platzierung des PinPricks, 3e): Senkrechtes Absenken des PinPricks, 3f): PinPrick im Testareal

3.3.5 Erhebung der Testreihe und der VAS bei PinPrick 256mN

Nach der 20-minütigen Pause erfolgte die Erhebung der Testreihe. Die Testsubstanz wurde in gleicher Weise wie bei der Konditionierungsphase auf das Testareal aufgetragen. Die Untersucherin wiederholte abermals die Information, die dem Probanden zugestimmt wurde. Danach folgte das Setzen der sieben PinPrick Reize (8mN-512mN). Nach jedem Reiz notierte der Proband wieder die Wahrnehmung der Reizintensität auf der neunstufigen Skala. Im Anschluss beantwortete der Proband drei Fragen zu Wirkdauer und Empfindung im Testareal. Ein besonderer Fokus galt PinPrick 6 (256mN). Der Proband bewertete auf einer VAS-Skala, welche Schmerzintensität er diesem Reiz zuordnete. Die Abgabe des Probandenfragebogens und des Studienprotokolls beendete den Versuch.

3.3.6 Darstellung der Versuchsgruppen

Es gab drei Hauptfaktoren, welche jeweils zwei mögliche Ausprägungen annehmen konnten.

Die Probanden waren entweder Praxisprobanden (wurden zuvor von der Untersucherin zahnärztlich untersucht / bekannt) oder Klinikprobanden (wurden niemals zuvor von der Untersucherin zahnärztlich untersucht / unbekannt).

Die Ausprägungen der Substanz waren Substanz 1 (Placebo1; Articain) oder Substanz 2 (Placebo 2).

Die Information war entweder positiv („schmerzlindernde Lösung“) oder neutral („neutrale, nicht schmerzlindernde Lösung“) mit entsprechender Konditionierung.

Tabelle 1: Darstellung der Versuchsgruppen

Gruppe 1	bekannt/ Placebo 1/ Information 1	Gruppe 5	unbekannt/ Placebo 1/ Information 1
Gruppe 2	bekannt/ Placebo 2/ Information 1	Gruppe 6	unbekannt/ Placebo 2/ Information 1
Gruppe 3	bekannt/ Placebo 1/ Information 2	Gruppe 7	unbekannt/ Placebo 1/ Information 2
Gruppe 4	bekannt/ Placebo 2/ Information 2	Gruppe 8	unbekannt/ Placebo 2/ Information 2

Tabelle 2: Darstellung der Optionen für Beziehung, Substanz und Information**Beziehungsoption**

Praxis- probanden (50%)	Probanden waren der Untersucherin bekannt	Klinik- probanden (50%)	Probanden waren der Untersucherin unbekannt
-------------------------------	--	-------------------------------	--

Substanzoption

Placebo 1 (Articain) (50%)	Placebo 2 (50%)
----------------------------------	--------------------

Informationsoption

Information 1 (50%)	„schmerzlin- dernde Lösung“	Heimliche Reizreduktion in Konditionie- rungsphase (7 PinPrick Reize von 8-32mN)	Information 2 (50%)	„neutrale, nicht schmerzlin- dernde Lösung“	7 Pin Prick Reize in Intensität wie zuvor (8- 512mN)
------------------------	--------------------------------	---	------------------------	--	--

3.4 Statistische Methoden

Die primäre Zielgröße der Auswertung war der Unterschied im Schmerzempfinden zwischen der Testreihe und der Nullreihe bei PinPrick 256mN (Variable D6), wobei acht Gruppen miteinander verglichen wurden.

Die Unterteilung der vier Hauptgruppen in je zwei Placebogruppen (F3) diente der Validierung der Studie, wobei die statistische Analyse nach F3 adjustiert wurde. Daraus ergaben sich 8 Versuchsgruppen. Primär wurden die vier - durch die Kombination der Faktoren Arzt-Patienten-Beziehung (F1) und Konditionierung und Information (F2) definierten Hauptgruppen - mit einem F-Test verglichen, wobei nach dem Faktor F3 adjustiert wurde. (Dies entspricht einem varianzanalytischen Vergleich der Modelle „F1+F2+F3+ F1*F2“ mit dem Model „F3“). Unter der Annahme, dass die Mittelwerte in den Gruppen 1/2, 3/4, 5/6, 7/8 genau -1, -0,3, -0,5 und 0 betragen und die Standardabweichung den Wert 1 hat, wurde bei einer Fallzahl von 8 mal 12 Probanden und einem Fehler 1. Art von 5% eine Power von 80% erreicht. Im Anschluss wurden durch Prüfung geeignete Kontraste die Effekte der Faktoren F1 und F2 und deren Interaktion geprüft.

Als sekundäre Zielgrößen wurden die VAS, der Studienfragebogen und die Bewertung der einzelnen PinPricks ausgewertet.

3.4.1 Fallzahlplanung

Die Fallzahlplanung basierte auf den Ergebnissen der vorigen Studie. Die Differenz von Test- und Nullreihe (Variable D6) für die Gruppen 1 und 2 mit dem Wert -1 und D6 für die Gruppen 7 und 8 mit dem Wert 0 wurden von der vorigen Studie übernommen. Für die weiteren Gruppen wurden Mittelwerte dazwischen erwartet. Die Varianz von 1,0 wurde ebenfalls aus der vorigen Studie übernommen. Es sollte eine Power von 80% angenommen werden. Mit einem F-Test zum Vergleich der vier durch die Faktoren F1 und F2 definierten Hauptgruppen ergab sich (bei einem Signifikanzniveau von 5% und einer Power von 80%) die Fallzahl von 12 Probanden je Gruppe. Insgesamt wurden 96 Probanden in die Studie eingeschlossen.

3.4.2 Statistische Auswertung der Studie

Der Hauptbetrachtungspunkt war die Differenz in der Wahrnehmung zwischen Testreihe und Nullreihe des PinPrick Reizes 256mN. Hierfür wurden die acht verschiedenen Versuchsgruppen miteinander verglichen. Die statistische Auswertung erfolgte mittels einer ANCOVA (analysis of covariance). Es wurde die Zielgröße D6 (Differenz zwischen Test- und Nullreihe) bei PinPrick 256mN ermittelt. Die Haupteffekte waren Beziehung, Substanz und Message, die Nullreihe stellte die Kovariate dar.

Mittels einer univariaten multifaktoriellen Varianzanalyse wurden die Haupteffekte der Faktoren Beziehung, Substanz und Message ermittelt und anschließend unter Einbezug der Kontrollvariablen Alter und Geschlecht überprüft.

Gruppenunterschiede bei PinPrick 256mN und 512mN wurden zusätzlich durch den Ryan-Einot-Gabriel-Welsch-Q-Test (REGWQ-Test) ermittelt.

Im Rahmen der gesamten statistischen Auswertung wurde als Signifikanzkriterium das 5% Kriterium herangezogen.

Die VAS, der Studienfragebogen und die Bewertung der einzelnen PinPrick-Reize wurden als sekundäre Zielgrößen deskriptiv ausgewertet.

Die Parameter MDAS, STAI-S, STAI-T, VAS und Geschlecht wurden auf Korrelationen untersucht, dies erfolgte mittels der Korrelationsanalyse nach Pearson. Auch der t-Test für Mittelwertgleichheit kam zur Berechnung weiterer Zusammenhänge zum Einsatz.

4. Ergebnisse

4.1. Charakterisierung des Probandenkollektives

Das Probandenkollektiv bestand aus 96 Teilnehmern, wovon 48 (50%) weiblich und 48 (50%) männlich waren. Der Altersdurchschnitt betrug 34,62 Jahre mit einer Standardabweichung von 13,70 Jahren. Der jüngste Proband war 18 Jahre alt, der älteste 70.

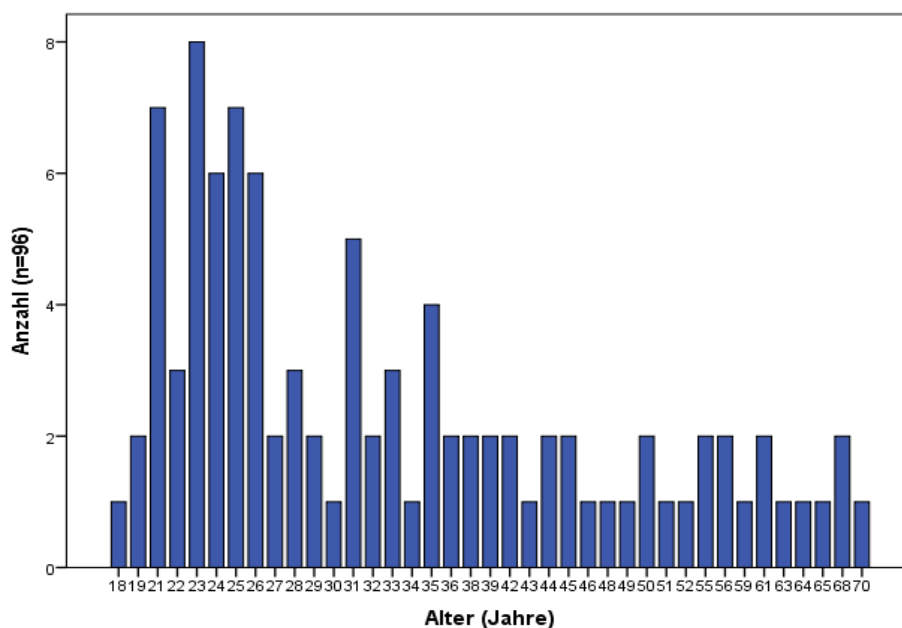


Abbildung 5: Altersverteilung des Probandenkollektivs

Teilte man das Probandenkollektiv in Praxisprobanden und Klinikprobanden, so lag der Mittelwert des Alters bei den bekannten Probanden bei 38,31 +/- 13,75 Jahren, bei den unbekannteren bei 30,94 +/- 12,73 Jahren. Mittels einer ANOVA konnte festgestellt werden, dass die bekannten Probanden signifikant ($p=0,01$) älter waren.

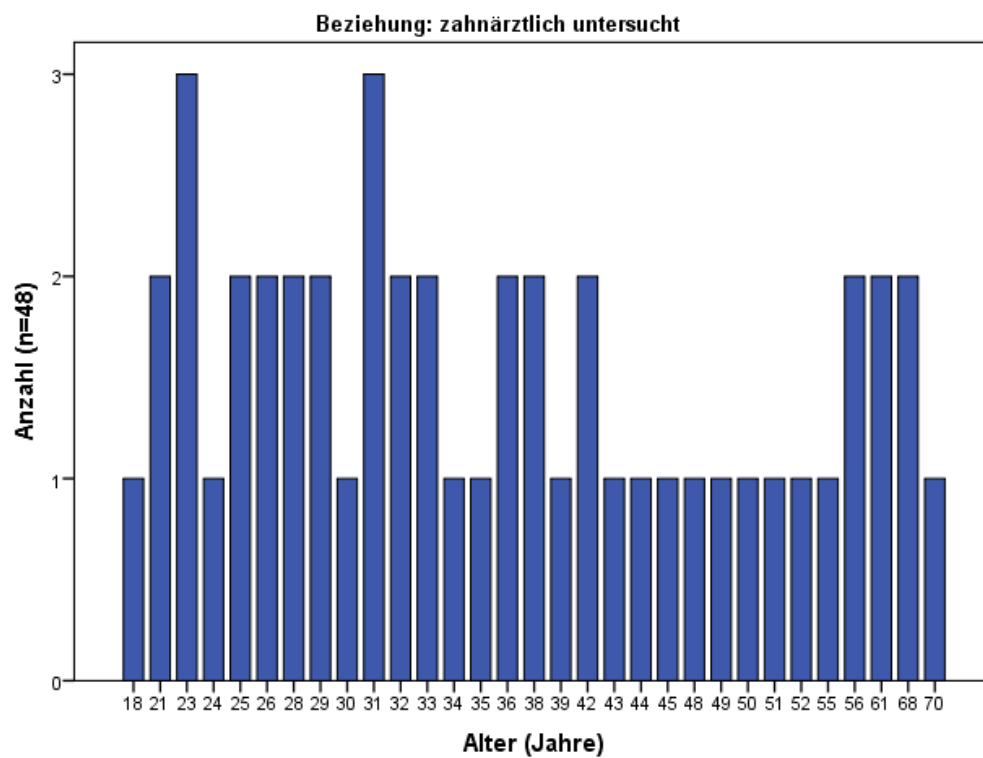


Abbildung 6: Altersverteilung der bekannten Probanden

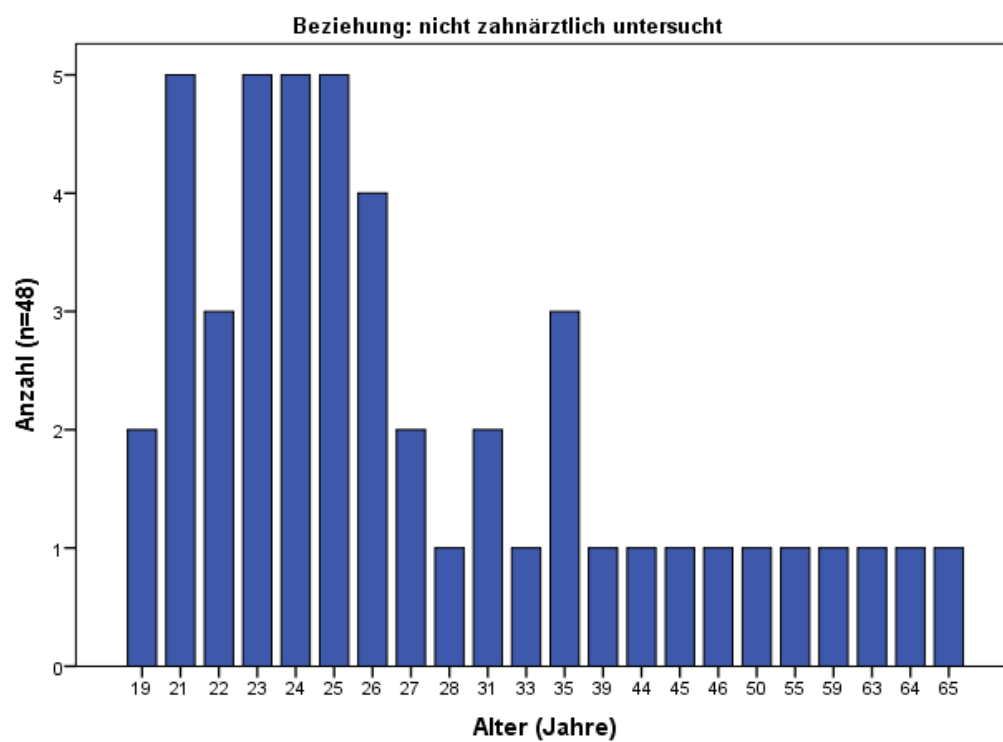


Abbildung 7: Altersverteilung der unbekannt Probanden

Die Teilnehmer unterschieden sich hinsichtlich der Bekanntheit mit der Untersucherin in „Praxisprobanden“ (=von der Untersucherin zuvor zahnärztlich untersucht“) und „Klinikprobanden“ (=von der Untersucherin niemals zuvor zahnärztlich untersucht“). 48 Probanden (50%) waren der Untersucherin aus der Zahnarztpraxis, in der sie arbeitete, bekannt; 48 Probanden (50%) waren der Behandlerin gänzlich unbekannt. Der Studienort zur Untersuchung der Praxisprobanden war die Zahnarztpraxis in Eltville, der Studienort für die Klinikprobanden die Poliklinik für Zahnärztliche Chirurgie der Universitätsmedizin Mainz.

4.2 Auswertung des Studienfragebogens

4.2.1 Anamnesebogen

Bei 79 Personen war eine unauffällige Anamnese zu bezeichnen, 1 Proband gab eine psychische Erkrankung an, 6 Probanden gaben an unter Sodbrennen oder saurem Aufstoßen zu leiden, 4 Probanden litten unter sonstigen Allgemeinerkrankungen, 6 Probanden nahmen regelmäßig Blutdruckmedikamente ein. 4 Probanden litten unter 2 verschiedenen Erkrankungen.

Alle Probanden konnten in die Studie eingeschlossen werden.

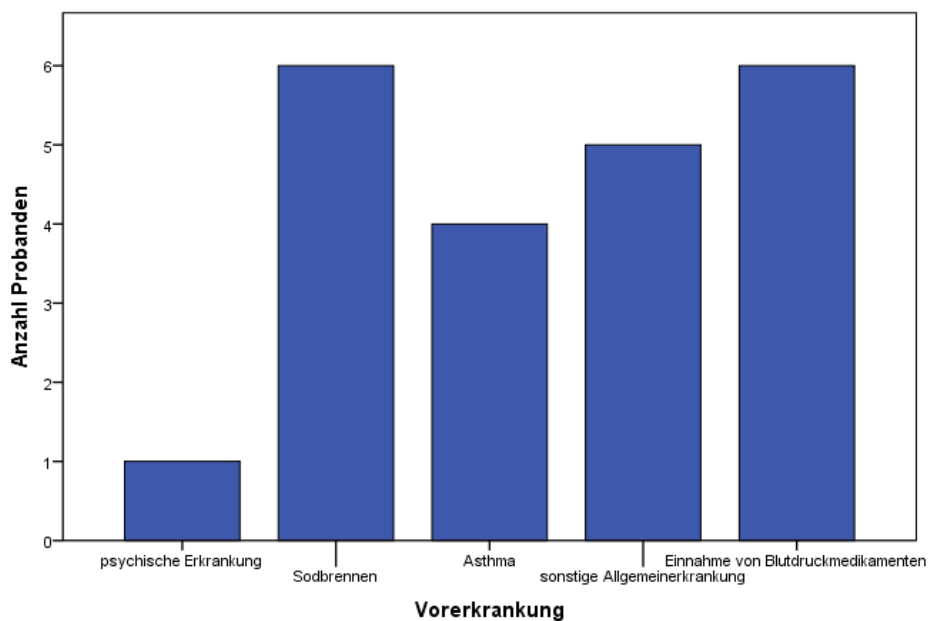


Abbildung 8: Vorerkrankungen der Probanden

4.2.2 Erfahrungen und Erwartungen der Probanden

Durch die Frage B1 wurde die Vorerfahrung der Probanden mit zahnärztlicher Lokalanästhesie erfragt. 5 Personen (5,2%) gaben keine Vorerfahrungen mit Lokalanästhesie an, 91 Personen (94,8%) gaben an, bereits Erfahrungen mit Lokalanästhesie gemacht zu haben. Aufgeteilt nach Beziehung ergaben sich folgende Vorerfahrungen: 4 Klinikprobanden (8,3%) hatten keine Vorerfahrung, 44 (91,7%) von ihnen hatten bereits Erfahrungen mit Lokalanästhesie. Bei den Praxisprobanden hatte 1 Proband (2,1%) noch keine Vorerfahrung, 47 Probanden (97,9%) hatten diese.

Die Frage B2 klärte, ob jemals Angst vor einer zahnärztlichen Lokalanästhesie bestanden hatte. 71 Probanden (74%) gaben keine Angst an, 24 Personen (25%) gaben Angst vor der Lokalanästhesie an. Nach dem Faktor Beziehung aufgeteilt, ergab sich, dass bei den Klinikprobanden 38 Personen (79,2%) keine Angst angaben, während 10 Personen (20,8%) Angst einräumten. Bei den Praxisprobanden gaben 33 Personen (68,8%) keine Angst an, 14 Personen (29,2%) gaben Angst an.

Die Frage B3 erfragte, ob Vorerfahrungen mit zahnärztlicher Oberflächenanästhesie bestanden. 52 Personen (54,2%) berichteten keine Vorerfahrungen mit zahnärztlicher Lokalanästhesie zu haben, 43 Probanden (44,8%) berichteten über vorhandene Erfahrung. Nach der Beziehung aufgeteilt ergab sich das Ergebnis, dass 38 Klinikprobanden (79,2%) keine Vorerfahrung angaben, 10 Probanden (20,8%) hatten diese. Bei den Praxisprobanden gaben 14 (29,2%) keine Vorerfahrung an, während 33 (68,8%) bereits Erfahrungen mit Oberflächenanästhesie gemacht hatten.

Mit Frage B4 wurde eruiert, ob jemals Bedenken vor zahnärztlicher Oberflächenanästhesie bestand. 92 Personen (95,8%) hatten niemals Bedenken vor der zahnärztlichen Oberflächenanästhesie, 3 Personen (3,1%) gaben Bedenken an. Aufgeteilt nach dem Faktor Beziehung hatten von den Klinikprobanden 47 (97,9%) keine Angst vor der Oberflächenanästhesie, 1 Person (2,1%) hatte Angst davor. Bei den Praxisprobanden gaben 45 Personen (93,8%) keine Angst an, 2 Personen (4,2%) hatten Angst vor der Oberflächenanästhesie.

4.2.3 Erwartungen der Probanden an die Wirkung von Oberflächenanästhetika

Mit den Fragen C1-C3 wurde ermittelt, welche Erwartungen die Probanden an die Dauer einer Oberflächenanästhesie stellten.

50 Probanden (52,1%) erwarteten bei C1 „ziemlich“, dass sie für kurze Zeit keine Empfindung haben werden, 24 Personen (25%) erwarteten dies „ein wenig“, 20 Probanden (20,8%) erwarteten dies „extrem“, 2 Personen (2,1%) erwarteten es „gar nicht“.

Der Erwartung C2, dass sie für längere Zeit keine Empfindung haben werden, stimmten 47 Personen (49%) „gar nicht“ zu, 40 Probanden (41,7%) erwarteten dies „ein wenig“, 9 Personen (9,4%) hatten diese Erwartung „ziemlich“.

Auf die Frage C3, inwieweit die Probanden erwarteten, dass sie durch die Oberflächenanästhesie alles spüren, dabei jedoch keine Schmerzen empfinden würden, antworteten 7 Personen (7,3%), dass sie dies „extrem“ erwarteten, 28 Probanden (29,2%) stimmten dem „ziemlich“ zu, 32 Personen (33,3%) „ein wenig“ und 29 Personen (30,2%) „gar nicht“.

Ich erwarte von einer oberflächenbetäubenden Substanz, dass ich für kurze Zeit keine Empfindung haben werde

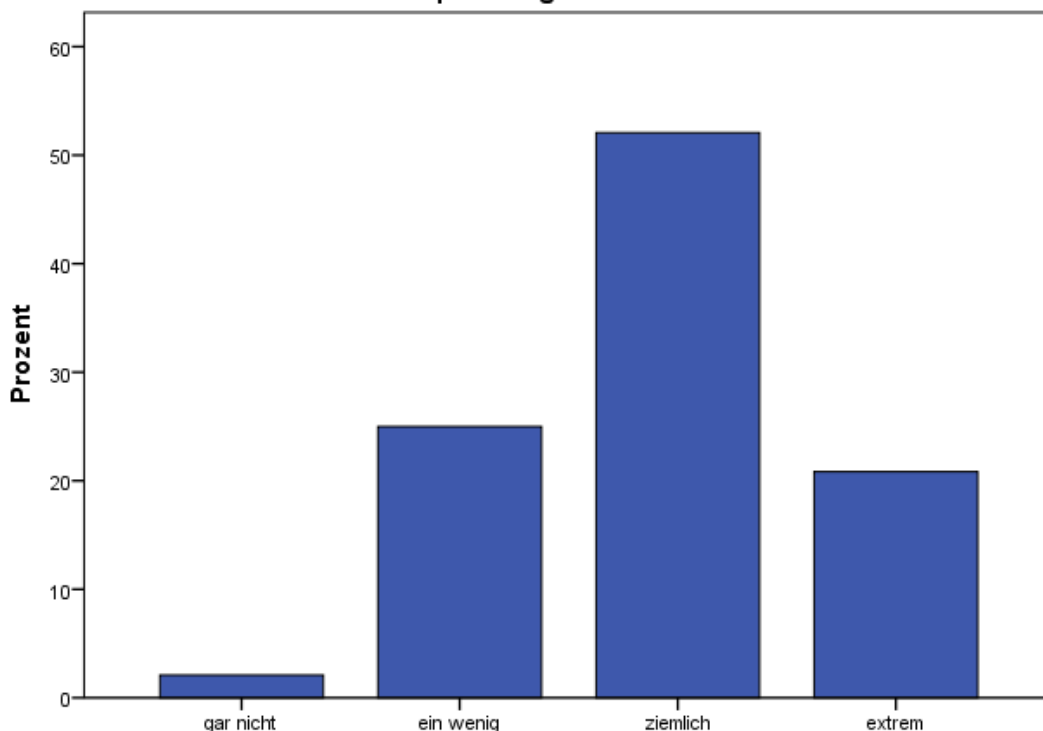


Abbildung 9: Erwartung zur kurzen Dauer der Oberflächenanästhesie

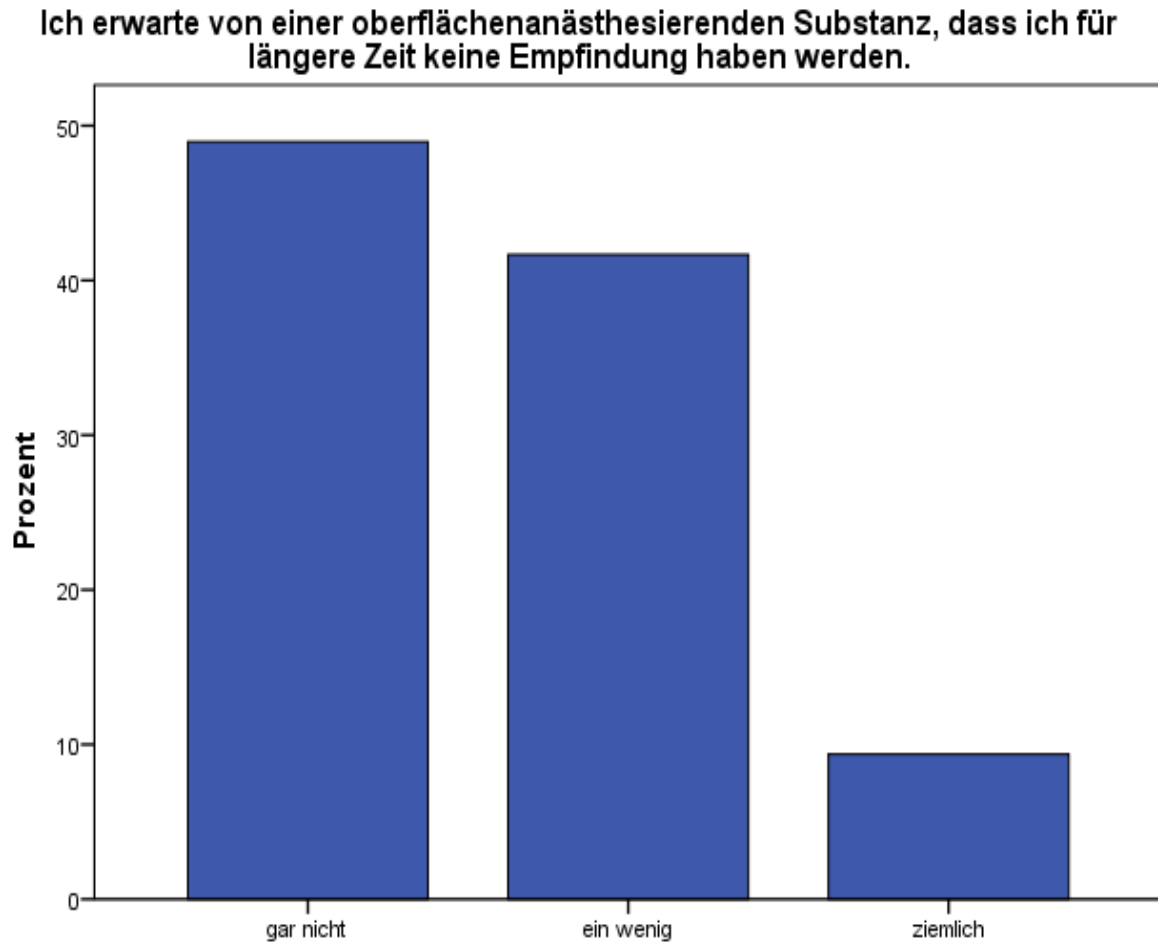


Abbildung 10: Erwartung zur längeren Dauer der Oberflächenanästhesie

Zusammengenommen tendierten die Probanden zu der Erwartung, dass die Oberflächenanästhesie für kurze Zeit zu einer Empfindungslosigkeit führen würde.

4.2.4 Visuelle Analogskala (VAS)

Mittels einer VAS-Skala sollten die Probanden ihre generelle Schmerzempfindlichkeit einschätzen und auf einer 100 mm langen Linie markieren. Für das gesamte Probandenkollektiv konnte der Mittelwert $44 \pm 22,32$ ermittelt werden. Die geschlechterspezifischen Mittelwerte verteilten sich auf ♀ $43,5 \pm 22,33$ und ♂ $44,5 \pm 22,54$.

Nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test und dem Shapiro-Wilk-Test ist die VAS-Variable innerhalb des Probandenkollektives nicht normalverteilt.

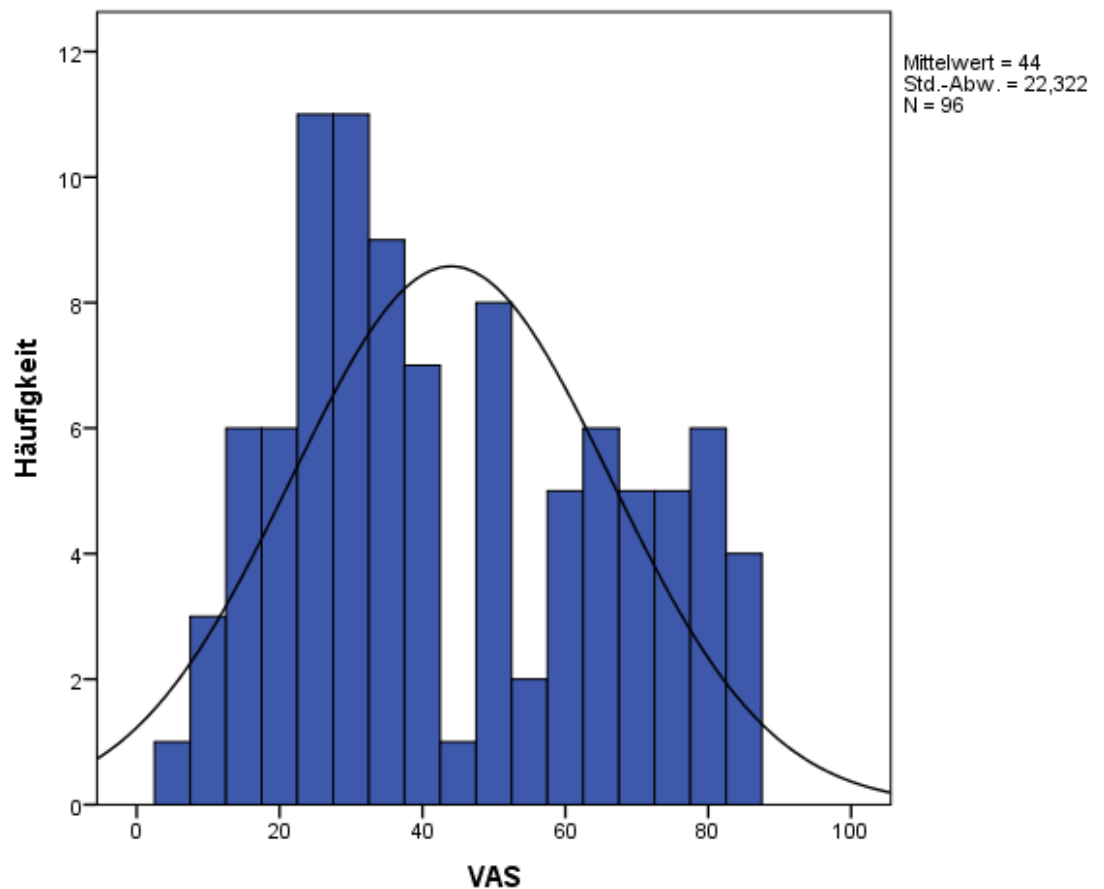


Abbildung 11: Subjektive Schmerzbeurteilung mittels VAS des Probandenkollektivs

Auch die acht Versuchsgruppen waren in Bezug auf das subjektive Schmerzempfinden ungleich.

Gruppe 2 (bekannt/Placebo2/M1) lag mit $52,75 \pm 19,61$ deutlich über dem Mittelwert, Gruppe 6 (unbekannt/Placebo2/M1) lag mit einem Mittelwert von $38,42 \pm 24,51$ deutlich darunter. Die Mittelwerte der Gruppen sind im Einzelnen in der folgenden Tabelle 3 und Abbildung 12 dargestellt.

Tabelle 3: Mittelwerte des subjektiven Schmerzempfindens, aufgeteilt nach Versuchsgruppen

Gruppe	Mittelwert		
	VAS	N	Standardabweichung
bekannt/Placebo1/ M1	39,25	12	18,86
bekannt /Placebo2 / M1	52,75	12	19,61
bekannt/Placebo1/ M2	43,42	12	27,28
bekannt/ Placebo2/ M2	47,08	12	21,51
unbekannt/ Placebo1/ M1	43,83	12	23,85
unbekannt/ Placebo2/ M1	38,42	12	24,51
unbekannt/ Placebo1 / M2	41,00	12	22,29
unbekannt/ Placebo2/ M2	46,25	12	22,84

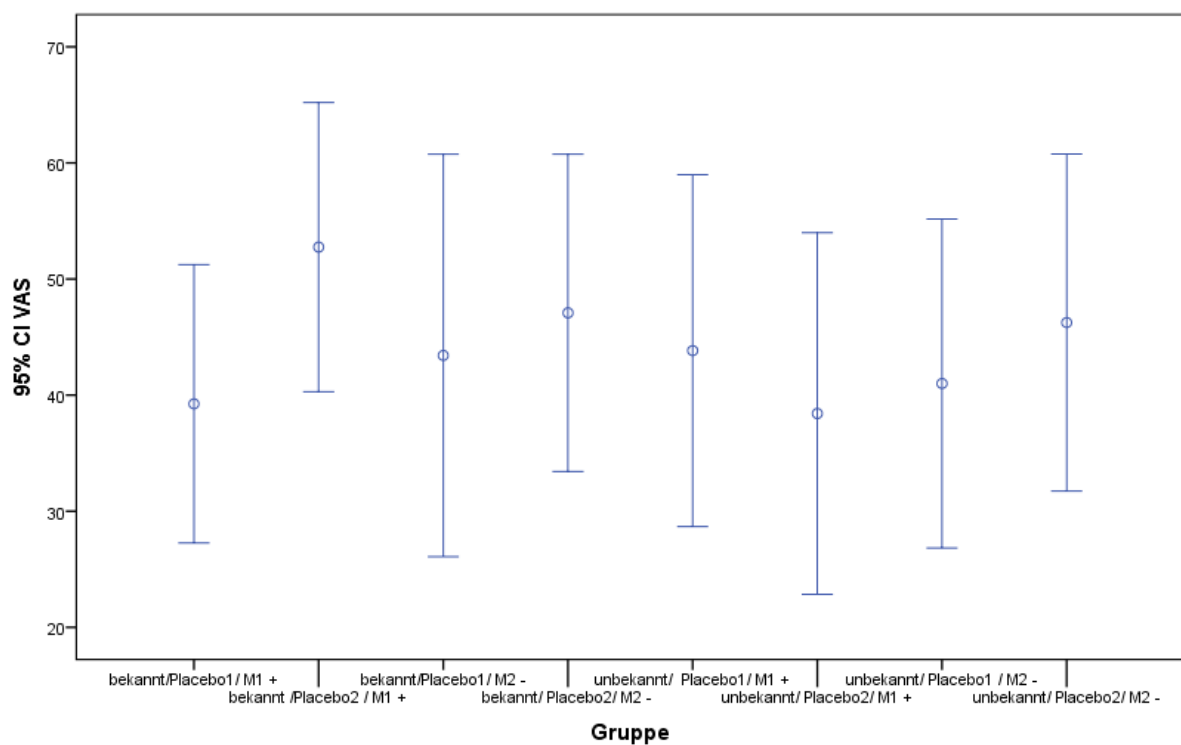


Abbildung 12: Darstellung der Mittelwerte des subjektiven Schmerzempfindens der Gruppen im 95% Konfidenzintervall

4.2.5 Modified Dental Anxiety Scale (MDAS)

Es konnte ein Mittelwert der Angaben aller Probanden von 9,32 +/- 3,22 ermittelt werden. Dieser Wert liegt deutlich unter dem Cut-off-Wert von 19. Mit dem Minimalwert von 5 und dem Maximalwert von 18 lagen alle Probanden unter dem Cut-off-Wert, das heißt keiner der teilnehmenden Probanden wurde als phobisch in Bezug auf die Zahnarztangst eingestuft.

Es gab keine signifikante Korrelation ($p = 0,09$) zwischen den Versuchsgruppen und dem MDAS, also die Versuchsgruppen unterschieden sich nicht in Bezug auf die Zahnarztangst.

Die Häufigkeiten der einzelnen Ausprägungen pro Item sind in der folgenden Tabelle 4 in Prozent angegeben.

Tabelle 4: Ausprägung des MDAS je Item in Prozent

Item	Häufigkeiten der Ausprägung in Prozent				
	entspannt	ein wenig unbehaglich	angespannt	ängstlich	so ängstlich, dass ich Schweißausbrüche bekomme und mich regelrecht krank fühle
1	65,50	24,00	9,40	1,00	0
2	61,50	29,20	8,30	1,00	0
3	25,00	37,50	27,10	10,40	0
4	43,80	32,30	20,80	3,10	0
5	16,70	45,80	27,10	10,40	0

Die Beantwortung der Frage 5 des MDAS „Stellen Sie sich vor, Sie sollen eine Betäubungsspritze in Ihr Zahnfleisch über einem hinteren Backenzahn bekommen. Wie fühlen Sie sich?“ stellte für die Studie eine besondere Wichtigkeit dar, da in der Zahnheilkunde die Oberflächenanästhesie häufig in Kombination mit einer Injektion durchgeführt wird. 16,7% des Probandenkollektives äußerte, dass Sie bei dem genannten Procedere „entspannt“ wären, 45,8% gaben an sich „ein wenig unbehaglich“ zu fühlen, 27,1% beschrieben sich als angespannt, 10,4% bezeichneten sich als „ängstlich“. Keiner der Probanden bezeichnete sich als „so ängstlich, dass ich Schweißausbrüche bekomme und mich regelrecht krank fühle“.

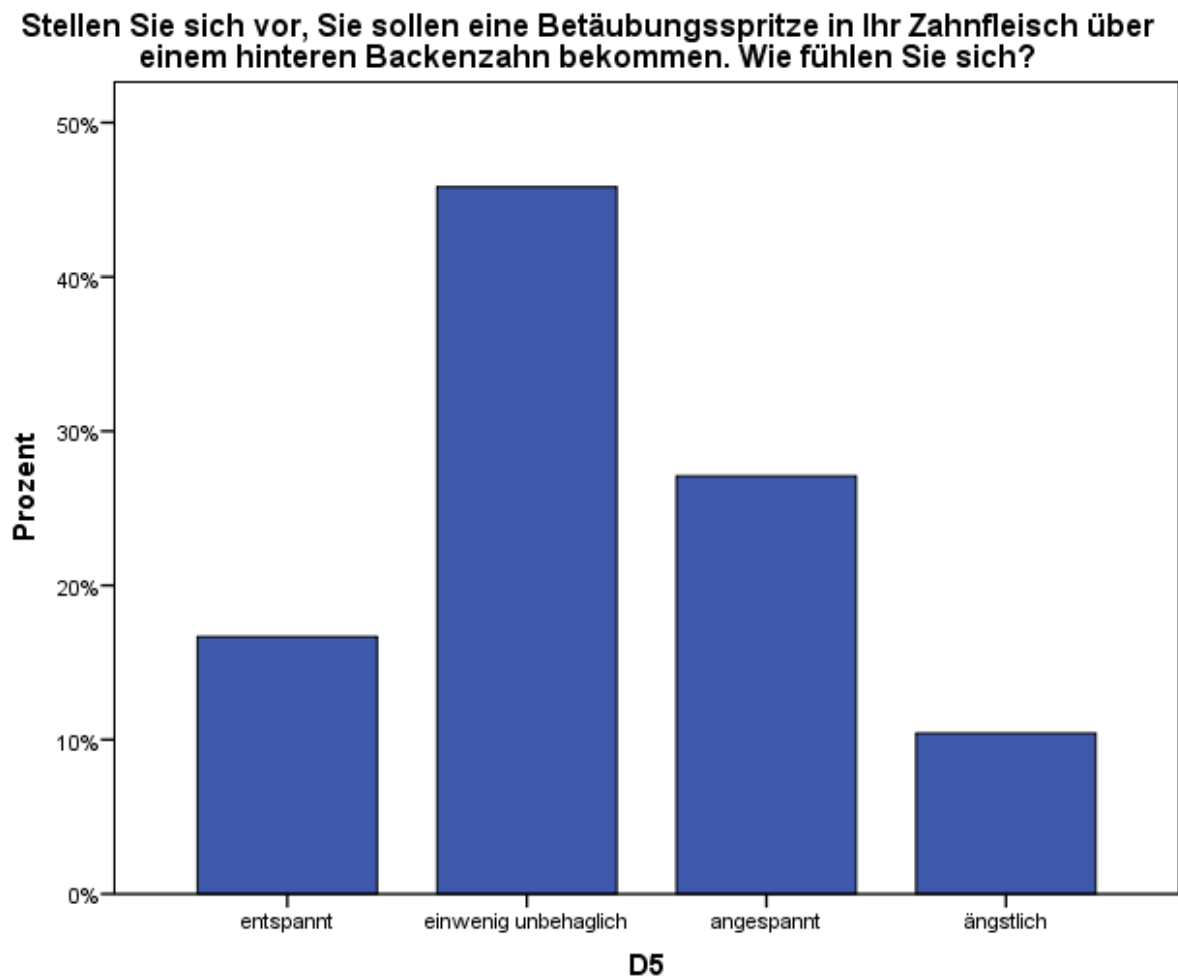


Abbildung 13: Auswertung des Item 5 des MDAS

Teilte man das Probandenkollektiv zwischen den Praxisprobanden und Klinikprobanden auf, so ergab sich für Praxisprobanden ein mittlerer Wert für den MDAS von $9 \pm 2,96$ und für Klinikprobanden ein Mittelwert von $9,65 \pm 3,46$. Nach dem T-Test für die Mittelwertgleichheit unabhängiger Gruppen ist der Unterschied der Mittelwerte nicht signifikant.

Die Praxisprobanden hatten also im Mittel die gleiche Zahnarztangst wie die Klinikprobanden.

4.2.6 State-Trait-Angstinventar (STAI)

4.2.6.1 STAI-S

Der STAI-S-Fragebogen wurde zweimal von den Probanden ausgefüllt, zunächst vor dem Versuchsbeginn (STAI-S(I)) und dann während des Versuches (STAI-S (II)). Es ergaben sich folgende Mittelwerte für das Probandenkollektiv:

STAI-S (I) ♂ 31,77 +/- 5,14; ♀ 31,81 +/- 6,76

STAI-S (II) ♂ 29,79 +/- 4,50; ♀ 30,10 +/- 5,77

Für STAI-S (I) ergab sich ein geschlechterunspezifischer Mittelwert von 31,79 +/- 5,98 und für STAI-S (II) ein Wert von 29,95 +/- 5,15.

Die mittlere, geschlechterunspezifische Differenz ergab einen Wert von 1,84 +/- 4,00. Die Angst der Probanden nahm also während des Versuches um durchschnittlich 1,84 Punkte ab.

Verglich man die Gruppen anhand der Variable „Beziehung“ ergaben sich folgende Ergebnisse:

STAI-S (I) bekannt 31,35 +/- 5,47; unbekannt 32,23 +/- 6,48

STAI-S (II) bekannt 28,92 +/- 4,73; unbekannt 30,98 +/- 5,38

Die Klinikprobanden hatten also zunächst eine höhere Zustandsangst als die Praxisprobanden. Die Differenz der Mittelwerte für STAI-S (II) zwischen den Praxisprobanden und den Klinikprobanden betrug 2,06. Mittels eines T-Testes konnte ermittelt werden, dass mit zweiseitigem $p = 0,049$ diese Mittelwertdifferenz schwach signifikant war.

Die mittlere Differenz der bekannten Probanden ergab einen Wert von 2,44 +/- 3,81, die Differenz der unbekannt Probanden einen Wert von 1,25 +/- 4,14. Die Zustandsangst der bekannten Probanden verringerte sich also in größerem Maße als die der unbekannt Probanden. Mittels eines T-Testes wurde ermittelt, dass es sich bei der Änderung jedoch um eine nicht signifikante Tendenz handelte.

Die Testergebnisse einer ANOVA deuteten darauf hin, dass zwischen den Versuchsgruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Zustandsangst (STAI-S (I) sowie STAI-S(II)) existieren.

4.2.6.2 STAI-T

Folgende geschlechterspezifischen Mittelwerte ergaben sich beim STAI-T-Wert:

STAI-T ♂ 34,54 +/- 9,95

♀ 34,98 +/- 8,07

Der geschlechterunspezifische Mittelwert des STAI-T-Wertes lag bei 34,76 +/- 9,02.

Anhand einer ANOVA wurde ermittelt, dass es keine signifikante Korrelation (0,15) zwischen den Versuchsgruppen und dem STAI-T gab, also unterschieden sich die Versuchsgruppen nicht hinsichtlich ihrer Eigenschaftsangst.

Es wurde der t-Wert für jeden Probanden nachgeschlagen. Dieser Wert berücksichtigt das Alter und das Geschlecht der Probanden und liefert so einen nach diesen Einflussfaktoren korrigierten Wert für die Eigenschaftsangst.

Hier lag der Mittelwert für das Probandenkollektiv bei 49,51 +/- 9,90.

Geteilt nach Praxisprobanden und Klinikprobanden ergaben sich folgende Mittelwerte:

STAI-T unbekannt: 51,71 +/- 9,65

 bekannt: 47,31 +/- 9,76

Anhand eines T-Testes mit dem 2-seitigen Signifikanzniveau 0,03 konnte ermittelt werden, dass die Eigenschaftsangst bei den beiden Gruppen signifikant voneinander abwich. Demzufolge hatten die Klinikprobanden im Durchschnitt also eine signifikant größere Eigenschaftsangst.

Tabelle 5: Mittelwerte von STAI-S (I) und (II) und der T-Werte (STAI-T), getrennt nach Praxis- und Klinikprobanden

Fragebogen	Gesamtkollektiv		bekannte Probanden		unbekannte Probanden		Differenz zwischen bekannt/unbekannt	
	Mittelwerte	SD	Mittelwerte	SD	Mittelwerte	SD	Differenz Mittelwerte	Sig. (2-seitig)
STAI-S (I)	31,79	5,98	31,35	5,47	32,23	6,48	0,88	0,48
STAI-S (II)	29,95	5,15	28,92	4,73	30,98	5,38	2,06	0,049
STAI-T t-Wert	49,51	9,90	47,31	9,76	51,71	9,65	4,4	0,03

4.3 Auswertung des Studienprotokolls

4.3.1 Nullreihe

Die Nullreihe beschrieb die Empfindungen der Probanden bei den sieben PinPrick Reizen. Jeder Reiz wurde auf einer Skala mit neun Stufen bewertet, die von „nicht spürbar“ bis „überaus schmerzhaft“ reichte. Die Nullreihe wurde unabhängig von den Variablen Substanz und Information erhoben.

Mittels einer ANOVA (Gruppenvergleich der Testreize auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen) wurde die Homogenität der Empfindungen zwischen den einzelnen Gruppen getestet. Außer für Testreiz 512mN gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede, allerdings zeigt der Post-hoc Test REGWQ (Ryan-Einot-Gabriel-Welsch-Q-Test), dass selbst für diesen Testreiz keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden (siehe Tabelle 8).

Tabelle 6 beschreibt die durchschnittliche Reizbewertung der einzelnen PinPricks durch die Probanden, eingeteilt nach der jeweiligen Versuchsgruppe.

Tabelle 6: Mittelwerte des Schmerzempfindens je PinPrick der Nullreihe

Nullreihe Gruppe	Testreiz							gemitteltes Empfinden	
	8mN	16mN	32mN	64mN	128mN	256mN	512mN		
bekannt/Placebo1/M1	Mittelwert	1,67	1,92	2,58	3,00	3,67	4,42	4,75	3,14
	SD	0,78	0,67	0,90	0,95	1,07	1,16	1,36	0,81
bekannt/Placebo2/M1	Mittelwert	1,33	1,83	2,25	2,58	3,08	3,67	4,25	2,71
	SD	0,49	1,12	1,22	1,24	1,17	1,50	1,22	1,00
bekannt/Placebo1/M2	Mittelwert	1,25	1,67	2,00	2,58	3,17	3,92	4,25	2,69
	SD	0,45	0,49	0,60	0,67	1,11	0,67	1,42	0,52
bekannt/Placebo2/M2	Mittelwert	1,83	2,17	2,75	3,33	4,25	4,75	5,83	3,56
	SD	0,58	0,94	0,87	1,15	1,22	1,22	1,34	0,83
unbekannt/Placebo1/M1	Mittelwert	1,67	2,00	3,08	3,33	4,17	4,83	4,92	3,43
	SD	0,49	0,95	0,90	0,89	1,03	0,94	1,24	0,74
unbekannt/Placebo2/M1	Mittelwert	1,50	1,92	2,58	2,83	3,50	3,92	4,25	2,93
	SD	0,52	0,79	0,90	1,03	1,38	1,44	1,55	0,85
unbekannt/Placebo1/M2	Mittelwert	1,92	2,08	2,58	3,25	3,67	4,25	4,75	3,21
	SD	0,79	1,08	1,00	0,87	0,98	0,62	0,87	0,78
unbekannt/Placebo2/M2	Mittelwert	1,50	2,33	2,92	3,58	4,00	4,67	5,67	3,52
	SD	0,52	0,98	1,16	1,24	1,28	1,67	1,07	0,92

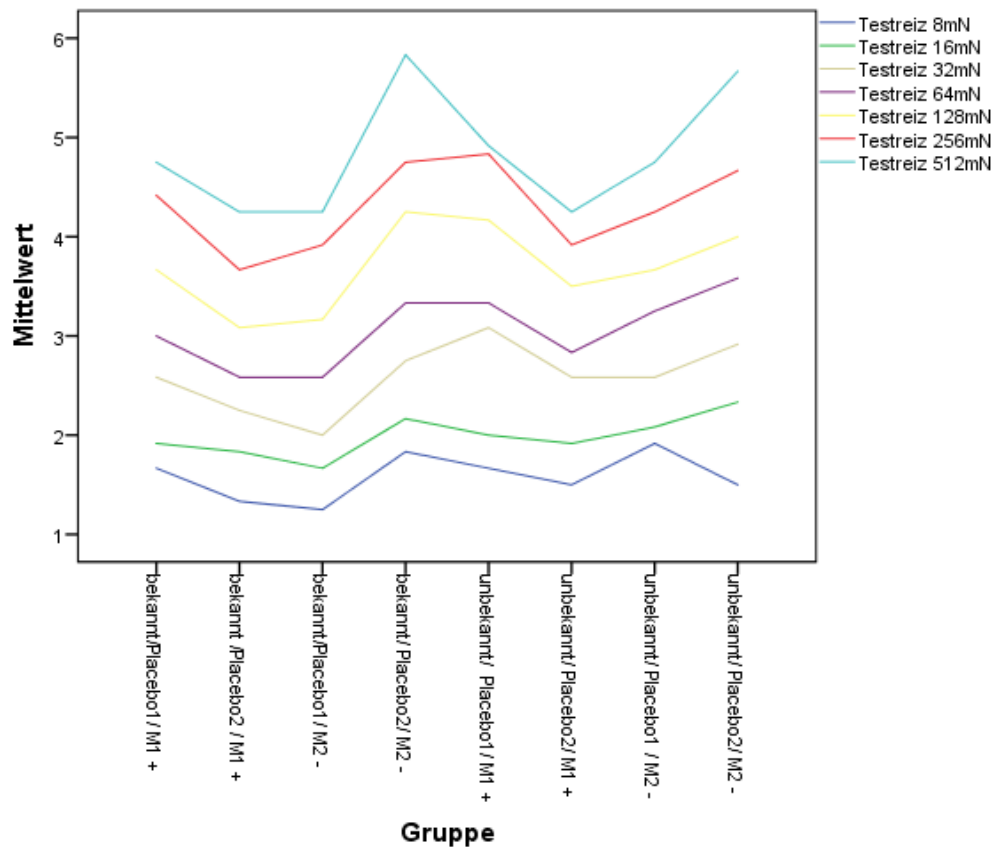


Abbildung 14: Darstellung der Mittelwerte des Schmerzempfindens je PinPrick der Nullreihe

Tabelle 7: Ergebnisse einer einfaktoriellen ANOVA zwischen den Versuchsgruppen

Testreiz	F	p-Wert
8mN	1,83	0,09
16mN	0,63	0,73
32mN	1,56	0,16
64mN	1,59	0,15
128mN	1,67	0,13
256mN	1,57	0,16
512mN	2,90	0,01

Tabelle 8: Ryan-Einot-Gabriel-Welsch-Test für PinPrick 256mN (Nullreihe)

Gruppe	N	Untergruppe für Alpha = 0.05.
bekannt /Placebo2 / M1	12	4,25
bekannt/Placebo1/ M2	12	4,25
unbekannt/Placebo2/ M1	12	4,25
bekannt/Placebo1/ M1	12	4,75
unbekannt/ Placebo1 / M2	12	4,75
unbekannt/ Placebo1/ M1	12	4,92
unbekannt/ Placebo2/ M2	12	5,67
bekannt/ Placebo2/ M2	12	5,83
p-Wert		0,06

4.3.2 Testreihe

Hier ging es um die Empfindung der PinPrick-Reize in Kombination mit den beeinflussenden Faktoren Substanz und Information. Die Versuchsgruppen wurden hinsichtlich ihres Schmerzempfindens bei der Testreihe (D6) unter der Berücksichtigung des Schmerzempfindens in der Nullreihe (N6) miteinander verglichen. Die Betrachtung bezieht sich auf den PinPrick-Wert 256mN. Durch eine einfaktorielles ANCOVA mit der abhängigen Variable D6 und der Covariable N6 wurden signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen und in Bezug zur Nullreihe festgestellt.

Die Mittelwerte der einzelnen PinPrick-Reize finden sich in Tabelle 9.

Tabelle 9: Mittelwerte des Schmerzempfindens je PinPrick der Testreihe, aufgeteilt nach Versuchsgruppe (Jeder Reiz wurde auf einer 9-stufigen Skala bewertet)

Testreihe Gruppe		Testreiz						
		8mN	16mN	32mN	64mN	128mN	256mN	512mN
bekannt/Placebo1/M1	Mittelwert	1,17	1,50	2,08	2,17	2,67	3,75	3,83
	SD	0,39	0,67	0,67	1,12	0,78	1,42	1,34
bekannt/Placebo2/M1	Mittelwert	1,25	1,33	2,00	2,50	3,08	3,50	4,00
	SD	0,45	0,49	0,85	1,24	1,31	1,51	1,35
bekannt/Placebo1/M2	Mittelwert	1,17	1,42	1,83	2,42	2,50	3,25	3,67
	SD	0,39	0,67	0,58	0,90	1,17	1,14	1,37
bekannt/Placebo2/M2	Mittelwert	1,67	1,83	2,08	2,58	3,08	4,58	5,00
	SD	0,49	0,58	0,79	0,67	0,79	1,31	0,95
unbekannt/Placebo1/M1	Mittelwert	1,33	1,50	2,00	2,25	3,00	3,17	3,67
	SD	0,49	0,52	0,60	0,97	0,95	1,34	1,50
unbekannt/Placebo2/M1	Mittelwert	1,50	1,75	2,17	2,92	3,50	3,75	4,25
	SD	0,52	0,45	0,72	1,17	1,57	1,29	1,82
unbekannt/Placebo1/M2	Mittelwert	1,25	1,58	2,00	2,25	2,92	3,17	3,83
	SD	0,45	0,67	0,95	1,06	1,08	1,34	1,19
unbekannt/Placebo2/M2	Mittelwert	1,33	1,75	2,25	2,92	3,58	4,00	4,92
	SD	0,49	0,75	0,62	0,90	1,24	1,48	1,38

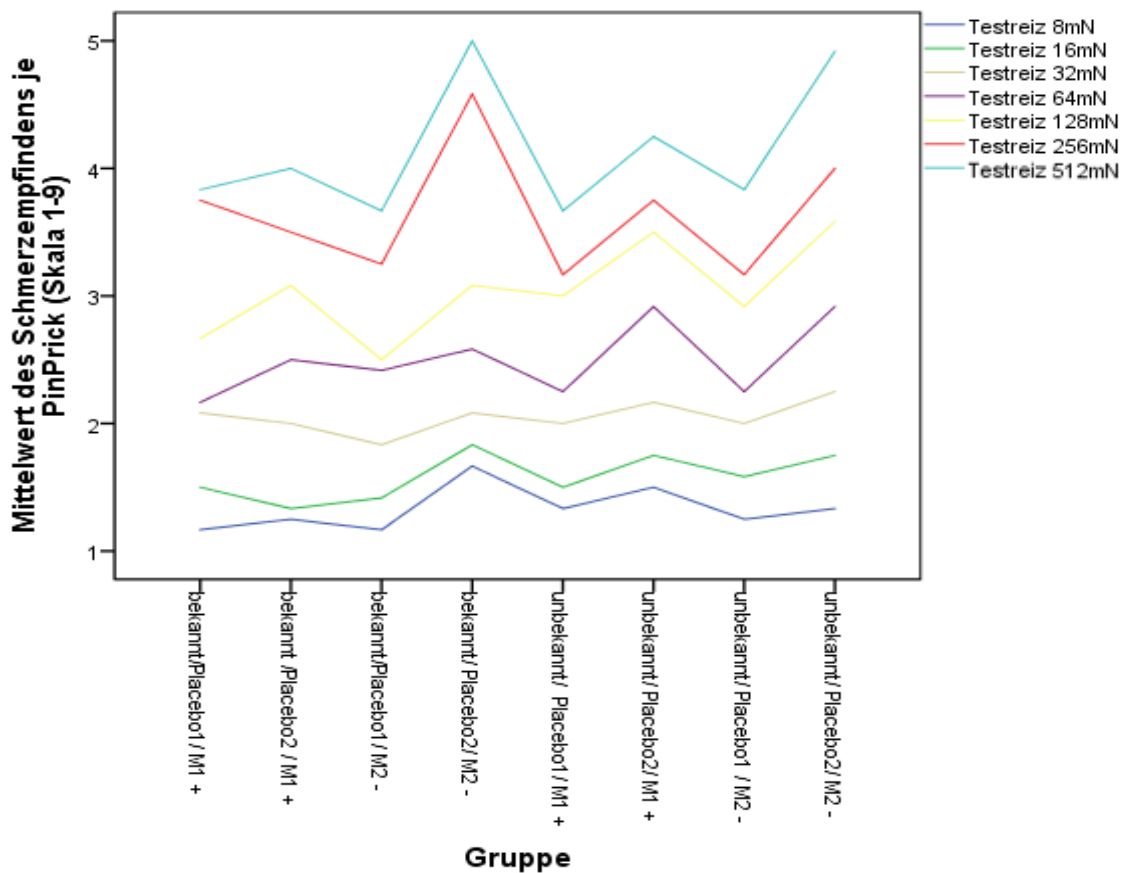


Abbildung 65: Darstellung der Mittelwerte der Empfindung der PinPrick-Reize (Testreihe)

Durch Mittelwertvergleiche und ANOVA wurde getestet, ob sich das Schmerzempfinden geschlechterspezifisch unterscheidet.

Es zeigte sich, dass die weiblichen Probanden die Testreize im Mittel etwas höher bewerteten als die männlichen. Die weiblichen Probanden waren somit im Durchschnitt etwas schmerzempfindlicher als die männlichen. Signifikante Unterschiede gab es bei den PinPrick-Reizen 256mN und 512mN.

256mN: ♀: 3,98 +/- 1,31 ♂: 3,31 +/- 1,39 (Signifikanz F-Test: 0,02)

512mN: ♀: 3,71 +/- 1,34 ♂: 4,58 +/- 1,38 (Signifikanz F-Test: 0,002)

Der Betrag der mittleren Differenz zwischen den Geschlechtern schwankte PinPrick-abhängig zwischen 0,00 und 0,21.

Tabelle 10: T-Test bei unabhängigen Stichproben für Mittelwertgleichheit, getrennt nach Geschlecht (Bewertung der Reize auf einer 9-stufigen Skala)

	Geschlecht	Mittelwert	Standardabweichung
Testreiz 8mN	Männer	1,29	0,46
	Frauen	1,38	0,49
Testreiz 16mN	Männer	1,50	0,58
	Frauen	1,67	0,63
Testreiz 32mN	Männer	2,02	0,64
	Frauen	2,08	0,79
Testreiz 64mN	Männer	2,38	0,98
	Frauen	2,63	1,04
Testreiz 128mN	Männer	2,88	1,04
	Frauen	3,21	1,24
Testreiz 256mN	Männer	3,31	1,39
	Frauen	3,98	1,31
Testreiz 512mN	Männer	3,71	1,34
	Frauen	4,58	1,38

Tabelle 11: Mittlere Differenz der PinPrick- Reize zwischen den Geschlechtern

PinPrick Reize	Mittlere Differenz zwischen den Geschlechtern	95% Konfidenzintervall der Differenz	
		Untergrenze	Obergrenze
8mN	0,00	-0,24	0,24
16mN	-0,06	-0,36	0,23
32mN	0,21	-0,14	0,56
64mN	0,17	-0,22	0,55
128mN	0,00	-0,42	0,42
256mN	-0,15	-0,57	0,28
512mN	-0,17	-0,64	0,30

4.4 Testergebnisse

Die Testergebnisse basierten auf dem PinPrick 256mN, es wurde die Differenz zwischen den Werten der Testreihe und der Nullreihe errechnet. Die Variable D6 stellt diese Differenz dar. Bei der Untersuchung ordnete jeder Proband die Schmerzhaftigkeit der Testreize auf einer 9-stufigen Skala ein. Die Differenz konnte somit einen Maximalwert von 8 Punkten annehmen, Werte zwischen -8 und +8 waren möglich. Die Variable D6 beschrieb die Stärke der Oberflächenanästhesie, ein kleiner Wert bedeutete eine größere Differenz zwischen der Test- und der Nullreihe und somit eine stärkere Oberflächenanästhesie. Bei den Mittelwerten handelte es sich um adjustierte Mittelwerte (oder: Randmittel), die mittels einer ANCOVA unter der Einbeziehung von der Kovariate N6 errechnet wurden.

Die Gruppen, die Placebo 1 (Articain) erhalten hatten, erreichten insgesamt größere Mittelwertdifferenzen. Die größte Mittelwertdifferenz erreichte die Gruppe 5 (unbekannt/Placebo1/M1), die kleinste die Gruppe 4 (bekannt/Placebo2/M2). In Tabelle 12 sind alle Mittelwertdifferenzen mit Standardabweichung und 95% Konfidenzintervall aufgeführt.

Tabelle 12: Adjustierte Mittelwerte der Variable D6 nach Berechnung mittels ANCOVA mit N6= Testreiz 256mN der Nullreihe als Kovariate

Gruppe	Mittelwert	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
bekannt/Placebo1/ M1	-0,65	0,27	-1,19	-0,10
bekannt /Placebo2 / M1	-0,29	0,28	-0,84	0,27
bekannt/Placebo1/ M2	-0,74	0,28	-1,29	-0,19
bekannt/ Placebo2/ M2	-0,08	0,28	-0,63	0,47
unbekannt/ Placebo1/ M1	-1,57	0,28	-2,12	-1,02
unbekannt/ Placebo2/ M1	-0,24	0,28	-0,79	0,31
unbekannt/ Placebo1 / M2	-1,09	0,27	-1,64	-0,55
unbekannt/ Placebo2/ M2	-0,60	0,27	-1,14	-0,05

Die Effekte der Einflussfaktoren Beziehung, Substanz und Information wurden weiter analysiert. Abbildung 16 zeigt die adjustierten Mittelwerte der Versuchsgruppen nach der Kovariate N6 grafisch dar und veranschaulicht so den oberflächenanästhetischen Effekt.

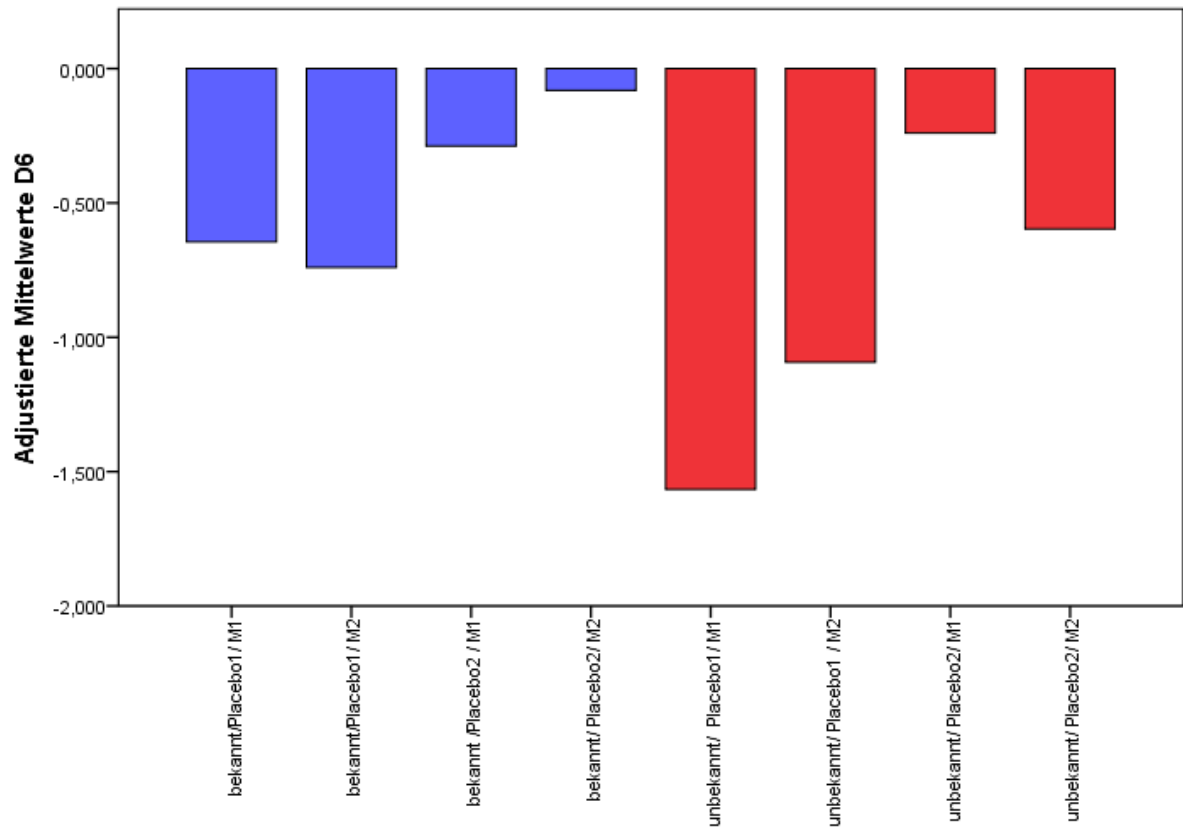


Abbildung 16: adjustierte Mittelwerte der Versuchsgruppen nach Kovariate N6 (Testreiz 256mN)

4.5 Effekte von Beziehung, Substanz und Information auf die Wirkung von Oberflächenanästhesie

Da Unterschiede bei den PinPrick-Differenzen ($D_6=T_6-N_6$) in Kapitel 4.4 ermittelt wurden, erfolgte die Berechnung der Haupteffekte Beziehung, Substanz und Information mittels einer mehrfaktoriellen univariaten Varianzanalyse.

Der Haupteffekt des Faktors Beziehung betrug -0,48 (95%-Konfidenzintervall -0,87 – -0,08) und ist mit $p= 0,02$ signifikant. Der Effekt Substanz betrug 0,73 (95%-Konfidenzintervall 0,33 – 1,12) und ist mit $p< 0,001$ ebenso signifikant. Nicht signifikant war der Effekt des Faktors Information, im Folgenden „Message-Effekt“ genannt, mit 0,02 (95%-Konfidenzintervall -0,37 – 0,42) und $p= 0,92$.

Laut dem Regressionskoeffizienten (RK), der die Stärke der Einzeleffekte beschreibt, entfiel auf den Faktor Substanz der größte Effekt. Der Faktor Beziehung war der zweitstärkste Effekt, der Message-Effekt war nicht signifikant.

Tabelle 13: Parameterschätzer für die Faktoren Beziehung, Substanz, Message

Parameter	RK	T	P	95%	
				Untergrenze	Obergrenze
Beziehung (unbekannt versus bekannt)	-0,48	-2,41	0,02	-0,87	-0,08
Substanz (Placebo 2 versus Placebo 1)	0,73	3,67	0	0,33	1,12
Message (M2 versus M1)	0,02	0,11	0,92	-0,37	0,42

Um für Alter und Geschlecht der Probanden zu kontrollieren, wurde die mehrfaktorielle univariate Varianzanalyse wiederholt unter Kontrolle des Einflusses der Variablen Alter und Geschlecht.

Tabelle 14: Parameterschätzer für die Faktoren Beziehung, Substanz, Message und die Kontrollvariablen Alter und Geschlecht

Parameter	RK	T	P	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Beziehung (unbekannt)	-0,40	-1,93	0,06	-0,81	0,01
Substanz (Placebo 2)	0,72	3,65	0,00	0,33	1,12
Message (M2)	-0,06	-0,31	0,76	-0,48	0,35
Alter	0,01	1,43	0,16	<0,001	0,03
Geschlecht	0,25	1,16	0,25	-0,17	0,67

Nach Kontrolle der Effekte für Alter und Geschlecht blieben die Ergebnisse stabil: Der Regressionskoeffizient betrug für den weiterhin stärksten Effekt Substanz 0,72 (Konfidenzintervall 0,33 – 1,12) mit $p < 0,001$. Der zweitstärkste Effekt war weiterhin der Faktor Beziehung mit 0,72 (95% Konfidenzintervall 0,33-1,12) und $p=0,06$. Der Faktor Message war weiterhin nicht signifikant mit -0,06 (95% Konfidenzintervall -0,48-0,35) und $p= 0,76$.

Die Kontrollvariable Alter war mit 0,01 (95% Konfidenzintervall -0,00 – 0,03) und $p= 0,16$ nicht signifikant. Ebenso nicht signifikant war die Kontrollvariable Geschlecht mit 0,25 (95% Konfidenzintervall -0,17 – 0,67) und $p=0,25$.

Articain hatte somit einen signifikanten oberflächenanästhetischen Effekt. Der Placebo-Effekt war bei den Klinikprobanden signifikant stärker. Die Konditionierung der Probanden hatte keinen signifikanten Effekt.

4.6 Auswertung der Erfahrung der Probanden zur Wirkdauer der Oberflächenanästhesie

Mit den Fragen H1 und H3 wurden nach der Testreihe die Erfahrungen der Probanden mit der Oberflächenanästhesie abgefragt.

Der Aussage H1 „Ich hatte in dem behandelten Areal für kurze Zeit überhaupt keine Empfindung“ stimmten alle Gruppen überwiegend „gar nicht“ bis „ein wenig“ zu. Gruppe 1 (bekannt/Placebo1/M1), Gruppe 2 (bekannt/Placebo2/M1) und Gruppe 6 (unbekannt/Placebo2/M1) stimmten jedoch im Vergleich zu den anderen Gruppen häufiger „ziemlich“ oder „extrem“ zu. Diese 3 Gruppen waren positiv konditioniert

worden. Auch die Aussage H2 „Ich hatte in dem behandelten Areal für längere Zeit überhaupt keine Empfindung“ lehnten die Gruppen durch Ankreuzen von „gar nicht“ und „ein wenig“ durchweg eher ab. Gruppe 1, 2 und 3, die alle bekannt waren, entweder Placebo1/M1 oder M2, oder Placebo2/M1 erhalten hatten und Gruppe 6 (unbekannt/Placebo2/M1) bewerteten diese Aussage häufiger als „ziemlich“ oder „extrem“.

Die Aussage H3 „Ich konnte in dem behandelten Areal alles spüren, hatte jedoch kein Schmerzempfinden“ wurde unter allen Gruppen sehr unterschiedlich gewertet.

Insgesamt kann man sagen, dass die Oberflächenanästhesie insgesamt als schwach wahrgenommen wurde. Teilte man das Probandenkollektiv nach bekannten und unbekannt Gruppen, konnte man feststellen, dass bekannte Probanden die Aussagen H1 und H2 häufiger mit „ein wenig“, „ziemlich“ und „extrem“ bewerteten. Im Mittel beantworteten die bekannten und unbekannt Gruppen die Aussage H3 sehr ähnlich.

Tabelle 15: Erfahrungen der Probanden mit der Oberflächenanästhesie

Aussage H1-H3	Gruppe											
	bekannt/ Placebo1/ M1	bekannt /Placebo2/ M1	bekannt/ Placebo1/ M2	bekannt/ Placebo2/ M2	unbekannt/ Placebo1/ M1	unbekannt/ Placebo2/ M1	unbekannt/ Placebo1 / M2	unbekannt/ Placebo2/ M2	unbekannt/ Placebo1 / M2	unbekannt/ Placebo2/ M2	unbekannt/ Placebo1 / M2	unbekannt/ Placebo2/ M2
H1 Ich hatte in dem behandelten Areal für kurze Zeit überhaupt keine Empfindung	gar nicht	25,00	16,67	66,70	75,00	50,00	33,30	66,70	91,67	33,30	66,70	91,67
	ein wenig	41,67	50,00	8,30	8,30	41,67	25,00	25,00	8,33	25,00	25,00	8,33
	ziemlich	16,67	8,33	25,00	16,70	8,33	33,30	8,30	-	33,30	8,30	-
	extrem	16,67	25,00	-	-	-	8,30	-	-	8,30	-	-
H2 Ich hatte in dem behandelten Areal für längere Zeit überhaupt keine Empfindung	gar nicht	50,00	58,30	75,00	83,30	83,33	83,30	100,00	91,70	83,30	100,00	91,70
	ein wenig	25,00	8,30	8,30	16,70	16,67	-	-	8,30	-	-	8,30
	ziemlich	25,00	16,70	16,70	-	-	8,30	-	-	8,30	-	-
	extrem	-	16,70	-	-	-	8,30	-	-	8,30	-	-
H3 Ich konnte in dem behandelten Areal alles spüren, hatte jedoch kein	gar nicht	8,33	33,33	33,33	25,00	16,70	25,00	8,33	50,00	25,00	8,33	50,00
	ein wenig	41,67	16,67	16,67	33,30	25,00	16,67	33,33	25,00	16,67	33,33	25,00
	ziemlich	33,33	41,67	25,00	33,30	58,30	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00	25,00
	extrem	16,67	8,33	25,00	8,30	-	33,33	33,33	-	33,33	33,33	-

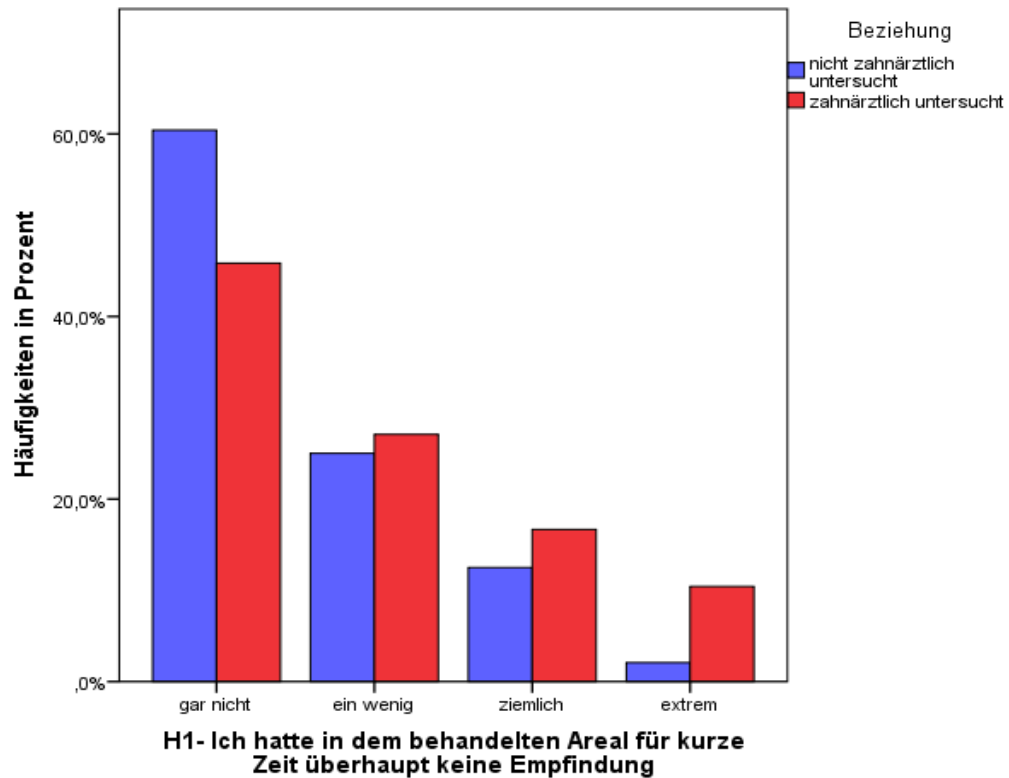


Abbildung 17: Erfahrungen der Probanden mit der Oberflächenanästhesie, getrennt nach Beziehung- H1

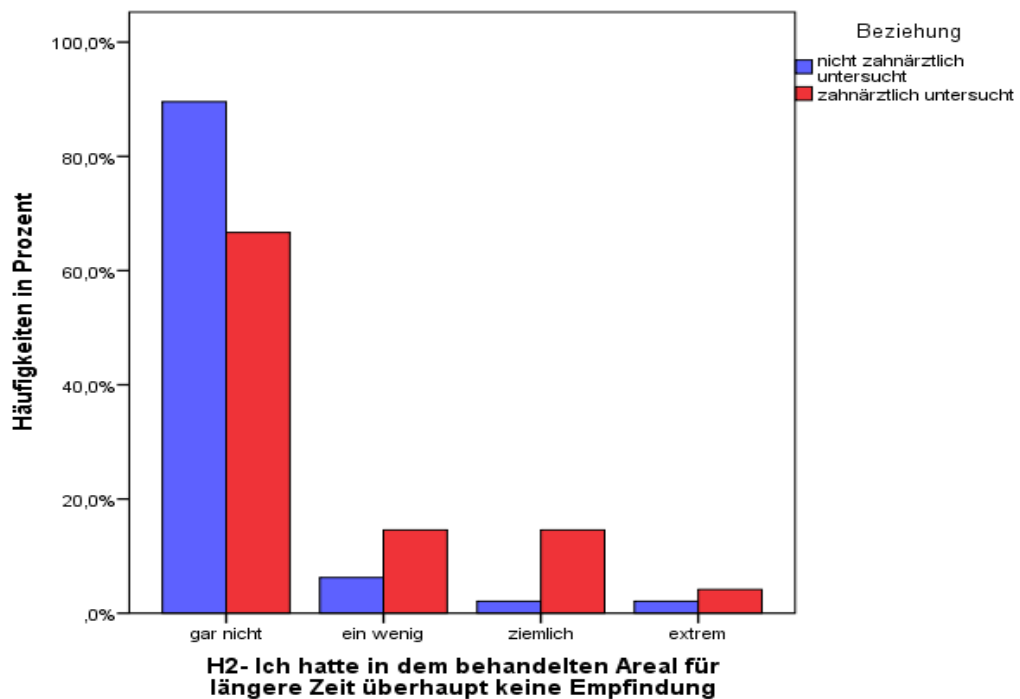


Abbildung 18: Erfahrungen der Probanden mit der Oberflächenanästhesie, getrennt nach Beziehung- H2

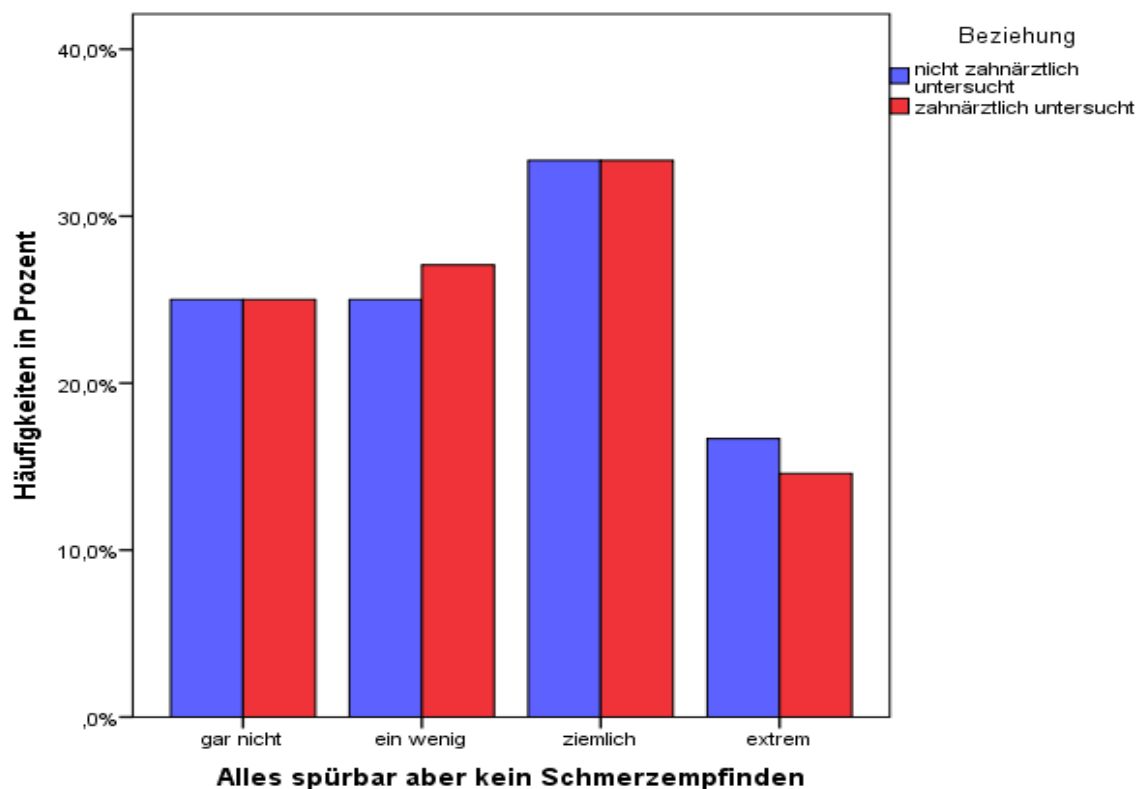


Abbildung 19: Erfahrungen der Probanden mit der Oberflächenanästhesie, getrennt nach Beziehung- H3

4.7 Korrelationen zwischen Versuchsgrößen

Es gab keine Korrelation zwischen der Eigenschaftsangst (STAI-T) und dem VAS bei PinPrick 256mN (0,188; $p=0,067$). Auch gab es weder zwischen dem STAI-S (I) (0,008; $p=0,935$) noch zwischen dem STAI-S(II) (0,133; $p=0,195$) und dem VAS bei PinPrick 256mN eine Korrelation.

Der MDAS korrelierte mit dem VAS bei PinPrick 256mN (0,253; $p=0,013$) auf einem 2-seitigen Niveau von 0,05.

Auch der VAS-Wert bei 256mN korrelierte 2-seitig auf dem Niveau 0,01 mit dem Testreiz 256mN (0,376; $p<0,01$).

4.8 Oberflächenanästhetischer Effekt von Articain im Vergleich zu Lidocain

Aufgrund des ähnlichen Versuchsaufbaus der Vorgängerstudie, in der die bekanntermaßen oberflächenanästhetisch wirkende Substanz Lidocain verwendet wurde, war es mit Hilfe der Regressionskoeffizienten möglich, die im Rahmen dieser Studie ermittelte oberflächenanästhetische Wirkung von Articain zu Lidocain ins Verhältnis zu setzen. Zu beachten ist, dass der Studienaufbau der beiden Studien sich in den Faktoren „open/hidden-Design“ und „Beziehung“ unterschieden, so dass der Vergleich dementsprechend nur in Annäherung möglich ist.

Die Mittelwertdifferenzen zwischen der Testreihe und der Nullreihe beider Studien, bezogen auf den Testreiz 256mN und adjustiert nach der Variable D6 sind in Tabelle 16 aufgeführt.

Tabelle 16: Adjustierte Mittelwerte der Variable D6 nach ANCOVA Berechnung mit N6= Testreiz 256mN als Kovariate der Articain bzw. Lidocain verabreichten Versuchsgruppen der aktuellen und der Vorgängerstudie

	Gruppe	Mittelwert	Standardfehler	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Articain (aktuelle Studie)	bekannt/Articain/ M1	-0,645	0,273	-1,188	-0,101
	bekannt/Articain/ M2	-0,740	0,275	-1,287	-0,193
	unbekannt/Articain/ M1	-1,566	0,277	-2,116	-1,015
	unbekannt/Articain / M2	-1,093	0,273	-1,636	-0,550
Lidocain (Vorgänger- studie)	Lidocain/M1/open	-2,257	0,357	-2,968	-1,547
	Lidocain/M1/hidden	-2,020	0,356	-2,729	-1,311
	Lidocain/M2/open	-1,878	0,362	-2,598	-1,158
	Lidocain/M2/hidden	-1,995	0,360	-2,712	-1,279

Um die Wirkstärken von Articain und Lidocain zueinander in Verhältnis zu setzen, wurden die Regressionskoeffizienten der beiden Studien miteinander verglichen. Diese Regressionskoeffizienten geben den Substanzeffekt placebokontrolliert wieder. Der Regressionskoeffizient in der Vorgängerstudie betrug 1,59 +/- 0,25; der Regressionskoeffizient der aktuellen Studie 0,73 +/- 0,20.

Die oberflächenanästhetische Wirkung von Lidocain ist also etwas mehr als doppelt so groß, wie die oberflächenanästhetische Wirkung von Articain.

5. Diskussion

5.1 Versuchsplanung

Diese Studie wurde im gleichen Design, Aufbau und mit dem gleichen Ablauf geplant wie die Vorgängerstudie von Dr. Bettina Schuster (Schuster 2014). Die Vorgängerstudie untersuchte die Hauptfaktoren Substanz, Message und Vergabemodus. Im Zuge der Auswertung dieser ersten Studie fiel auf, dass der Placeboeffekt bei Probanden, denen die Untersucherin durch das Zahnmedizinstudium bekannt war, stärker ausgeprägt war. Aus dieser Erkenntnis erwuchs die Idee, die Arzt-Patienten-Beziehung weiter zu untersuchen und diese als Hauptfaktor in den Fokus zu stellen. Es sollte untersucht werden, ob der Placebo-Effekt bei Probanden, denen die Untersucherin als zahnärztliche Behandlerin bereits im Vorfeld bekannt war, sich von dem Placebo-Effekt ihrer völlig unbekannter Probanden unterschied. Die Hauptfaktoren in der vorliegenden Studie waren Substanz (mit Articain als Placebo und einem zweiten Placebo) (Klinger et al. 2007), Information (positiv oder neutral) (Peerdeman et al. 2016, Craen et al. 2001) und Beziehung (bekannt oder unbekannt) (Schuster 2014). Es wurde vermutet, dass die Praxisprobanden mit positiver Information und Articain als Placebo den größten Placebo-Effekt entwickeln würden. Berücksichtigt werden sollte, dass weitere Einflussfaktoren wie Angst (Staats et al. 2001), Zahnbehandlungsangst, Vorerfahrungen (Seligman et al. 2017) und subjektives Schmerzempfinden (Kindler et al. 2000) die Hauptfaktoren beeinflussen könnten. Deshalb wurden diese Faktoren mittels verschiedener Auswertungen miterfasst, um deren Einfluss auf die Ergebnisse ermitteln zu können.

5.1.1 Substanzwahl

Um den Einfluss der Hauptfaktoren auf den Placebo-Effekt besser untersuchen zu können, wurde entschieden keine oberflächenanästhetisch wirksame Lösung zu verwenden (Klinger et al. 2007). Die Wahl fiel auf das Lokalanästhetikum Articain, da es nach aktueller Studienlage keine oberflächenanästhetische Wirkung (Daubländer 2004, Fachinformation Ultracain® D) oder nur eine sehr schwache Wirkung besitzt (Mayer und Hund 1976), jedoch das in Deutschland am häufigsten verwendete Lokalanästhetikum in der Zahnmedizin ist (Halling 2015). In der Regel befindet sich bei der zahnärztlichen Injektion an der Spitze der Kanüle ein hängender Tropfen

Lokalanästhetikum (siehe Abbildung 20), der vor Injektion die Schleimhaut des Patienten benetzt. Dieser Fakt brachte die Idee, dass es sinnvoll sein könnte mit diesem Tropfen dem Patienten zu suggerieren, dass ein oberflächenbetäubender Effekt zu erwarten sei, der die unangenehme Spritze erträglicher machen würde. Die Wirksamkeit von Oberflächenanästhetika zur Schmerzreduktion vor Injektion wird von manchen Autoren bestätigt, von anderen wiederum negiert (Freiras et al. 2015, Martin et al. 1994, List et al. 2014, Parirokh et al. 2012, Bhalla et al. 2009, Paschos et al. 2006, Schuster 2014). Jedoch kann durch das Wecken von Erwartungen und Konditionierung auch durch Placebo ein analgetischer Effekt erreicht werden (Pascalis et al. 2002, Vase et al. 2005). Da der hängende Tropfen in der Regel vor jeder Injektion vorhanden ist, wäre es eine wirtschaftlich günstige Möglichkeit diesen zur Schmerzreduktion einzusetzen. Dies würde auch das Einsparen von anderen pharmakologisch wirksamen Substanzen bedeuten, deren Dosis immer bei der Berechnung der Gesamtdosis berücksichtigt werden muss (Freissmuth et al. 2016) und deren Verträglichkeit und allergisches Potential immer mit bedacht werden müssen (Said Yekta-Michael et al. 2015, Davoudi et al. 2016). Die Placebolösung 2 wurde von der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz hergestellt. Um den Geschmack der Placebolösung 2 entsprechend dem Lokalanästhetikum Articain bitter zu machen, wurde diese mit Contramarum-Aroma versetzt. Um die Articain-Lösung für die Untersucherin nicht aufgrund des fehlenden Geruches nach Contramarum-Aroma erkenntlich zu machen, wurde die Articainlösung durch die Studienassistentz ebenso mit dem Aroma versetzt. Die Placebolösung 2 enthielt jedoch keinerlei pharmakologisch wirksamen oder oberflächenanästhetischen Inhaltsstoffe.

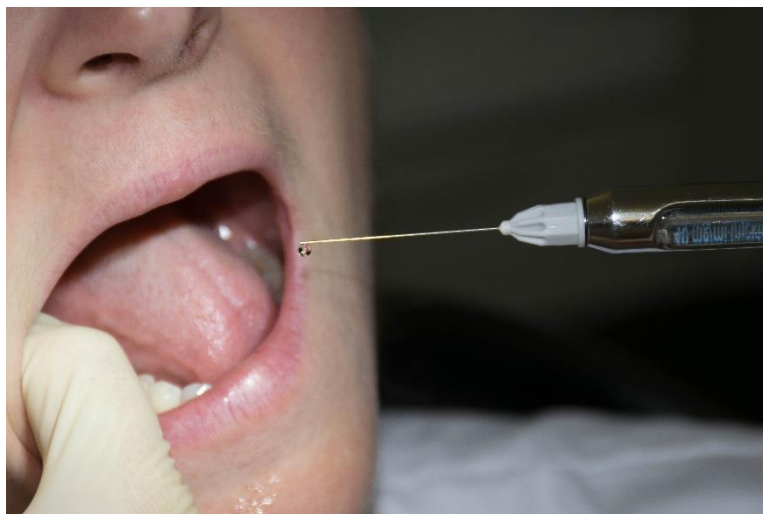


Abbildung 20: „Hängender Tropfen“ an der Kanüle bei zahnärztlicher Lokalanästhesie

5.1.2 Kommunikation und Konditionierung

Die Konditionierung war eine Kombination aus klassischer Konditionierung und verbaler Information, wie sie auch in der Studie von Klinger et al. praktiziert wurde (Klinger et al. 2007). Lag für einen Proband die Information 1 „schmerzlindernde Lösung“ vor, so wurde diese durch die Untersucherin bekräftigt durch eine Aussage wie „Sie haben Glück, sie wurden in die Gruppe mit der schmerzlindernden Lösung gelost. Sie werden einen oberflächenanästhetischen Effekt spüren“, was die verbale Konditionierung darstellte. Die verbale Konditionierung bei den Probanden mit Information 2 „neutrale, nicht schmerzlindernde Lösung“ erfolgte durch eine entsprechende, neutral gehaltene Aussage. Die verbale Konditionierung wurde im Versuchsablauf mehrere Male wiederholt. Die klassische Konditionierung erfolgte in Kombination mit der positiven Information durch die Reduktion der PinPrick-Reize. Der stärkste Reiz, den die Probanden mit positiver Information erhielten, betrug 32mN, jedoch wurden wieder sieben Reize gesetzt. Bei der Versuchsgruppe mit neutraler Information wurden die PinPrick-Reize in gleicher Weise wie zuvor in der Nullreihe gesetzt.

Durch die Betonung der gelosten Gruppe sollte die Erwartung der Probanden beeinflusst werden. Verbal induzierte Erwartungen führen bei Probanden zu unterschiedlichen Schmerzbewertungen bei gleichen Stimuli (Pascalis et al. 2002, Vase et al. 2005).

5.1.3 Arzt-Patienten-Beziehung

Es sollte der Fakt näher untersucht werden, dass bei der Vorgängerstudie Probanden, die der damaligen Untersucherin durch das Zahnmedizinstudium bekannt waren, stärker ausgeprägte Placebo-Effekte entwickelten, als Probanden, die ihr nicht bekannt waren. Hierzu bot sich die Möglichkeit, die Hälfte der Probanden über Aushänge zu suchen, sodass sie der Untersucherin zuvor nie begegnet waren (Kollektiv der Klinikprobanden). Die andere Hälfte der Probanden sollte in der Praxis akquiriert werden, in der die Untersucherin zu dieser Zeit arbeitete. Diese Probanden sollten die Untersucherin also bereits als sie behandelnde Zahnärztin kennengelernt haben (Kollektiv der Praxisprobanden). Es sollte mindestens eine zahnärztliche Kontrolluntersuchung bei ihr stattgefunden haben. Die Qualität oder die Dauer der Arzt-Patienten-Beziehung der Untersucherin zu dieser Hälfte des Probandenkollektives war nicht ausschlaggebend als Einschlusskriterium.

Arzt-Patienten-Beziehungen wurden bereits in anderen Studien untersucht. Oft wurden unterschiedliche Beziehungen durch unterschiedliche Kommunikation (warm, empathisch versus distanziert) und durch das Nehmen von viel oder wenig Zeit für den Probanden simuliert (Kaptchuk et al. 2008, Kelley et al. 2009, Dossett et al. 2015). Bei der Literaturrecherche vor Studienbeginn wurde keine Studie gefunden, bei der sich die Probandengruppen darin unterschieden, ob sie die Untersucherin bereits als sie behandelnde Zahnärztin kannten oder nicht.

5.2 Diskussion des Studiendesigns

5.2.1 Klinisch randomisierte Studie

Die Studie war in den Grundzügen aufgebaut wie die Vorgängerstudie, als klinisch randomisierte Studie. Die Unterschiede zum Design der Studie von Klinger et al. und der von Dr. Bettina Schuster sollen im Folgenden dargestellt werden.

Beim Studiendesign von Klinger et al. wurden zwei Placebos gegeneinander getestet (Klinger et al. 2007). In der vorliegenden Studie wurde Articain als Placebo verwendet, welches laut der aktuellen Datenlage in der verwendeten Weise keinen pharmakologischen Effekt haben sollte. Die zweite Substanz war ein weiteres Placebo, die Substanzen sollten für die Untersucherin nicht zu unterscheiden sein. Wie bei der Vorgängerstudie wurden gesunde Probanden einbezogen, also solche, die keine Vorerkrankungen hatten, die in direkter Weise Einfluss auf die Oberflächenanästhesie haben würden. Es ist davon auszugehen, dass die Praxisprobanden aufgrund des höheren Durchschnittsalters mehr Vorerfahrung mit zahnärztlichen Behandlungen hatten, im Vergleich zu den Klinikprobanden. Ebenso wie in der Vorgängerstudie wurde die verbale Konditionierung mit einer klassischen Konditionierung kombiniert, eine positive Information wurde immer mit der Reduktion der Stärke der PinPrick-Reize verknüpft. In der Studie von Klinger et al. erfolgte bei der Hälfte der positiv konditionierten Probanden keine Reduktion der Reizstärke, was Aufschluss über Dauer und Aufrechterhaltung des Placeboeffektes gab. Als Testinstrumente wurden wie bei der Vorgängerstudie PinPricks verwendet, die in der Umschlagfalte im Bereich der Unterkieferfrontzähne aufgesetzt wurden. Die Ermittlung einer individuellen Schmerzschwelle wie bei der Studie von Klinger et al. wurde nicht vorgenommen. Dies wäre mit dem Test-Set der PinPricks nicht möglich gewesen, da jeder PinPrick einen definierten Reiz setzt, eine kontinuierliche

Reizänderung ist nicht möglich. Ein Nachteil dieses Vorgehens könnte sein, dass bei Probanden, die alle Reize als relativ ähnlich stark wahrnehmbar empfanden, diese Konditionierung nicht ausreichend gewesen sein könnte, um eine wirkliche Änderung der Reize zu empfinden. Es überwog jedoch der Vorteil der Möglichkeit einer standardisierten Testung und einer direkten Vergleichbarkeit mit der Vorgängerstudie. Die neunstufige Skala zur Beschreibung der Intensität der Reize war die gleiche wie bei Klinger et al., die feine Graduierung der Skala ermöglichte den Probanden eine präzise Beschreibung der empfundenen Reizstärke (Klinger et al. 2007).

Die Fallzahlplanung wurde auf Basis der Ergebnisse der Vorgängerstudie statistisch vorgenommen.

Der Studienablauf hatte sich bereits bei der Vorgängerstudie bewährt und wurde deshalb- und zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse- beibehalten.

5.2.2 Doppelblind-Design

Die Untersucherin war blind in Bezug darauf, ob Articain oder Placebo 2 für die Probanden ausgelost wurden. Da jedoch die Grundannahme war, dass Articain keinen nachweislichen oberflächenanästhetischen Effekt hat und dieses als Placebo eingesetzt wurde, ist zu diskutieren, ob es hier zu einem Bias gekommen sein könnte. Zwar waren Untersucherin und Proband blind in Bezug auf die verwendete Substanz, jedoch könnte der Untersucherin Zweifel an der oberflächenanästhetischen Wirksamkeit von Articain anzumerken gewesen sein. Da die Untersucherin zunächst von einer neutralen Wirkung von Articain ausgehen musste, kann ein Unglauben an die Effektivität der oberflächenanästhetischen Wirkung zu einem solchen Bias geführt haben. Praxisprobanden hätten eine Unsicherheit der Untersucherin vermutlich besser detektieren können als die Klinikprobanden, die die Untersucherin nie zuvor in einer Behandlungssituation erlebt hatten.

Placeboeffekte wirken am stärksten, wenn sowohl der Behandler als auch der Patient an die Wirkung einer Behandlung glauben (Roberts et al. 1993). Klinger et al. verwendeten zwei Placebos, weshalb es sich hier im Grunde um eine einfachblinde Studie handelte (Klinger et al. 2007).

5.2.3 Arzt-Patienten-Beziehung

Da die Untersucherin zu Studienbeginn erst seit wenigen Monaten in der Praxis arbeitete, waren einige der Praxisprobanden der Untersucherin erst einmal begegnet. Da die Probandenakquise in den meisten Fällen durch persönliche Ansprache der Untersucherin erfolgte, ist davon auszugehen, dass Patienten, zu denen sie keinen guten Zugang fand, nicht - oder eventuell nicht überzeugend genug- gefragt wurden, ob sie an der Studie teilnehmen würden. Bias, die durch gezielte Probandenselektion durch Studienzentren oder Untersucher auftraten, wurden bereits in Studien von Lawton et al. und Keller et al. beschrieben (Lawton et al. 2012, Keller et al. 2016). Solch eine unbewusste, sympathiebezogene Vorselektion der Probanden war bei den sich per E-Mail meldenden, unbekanntem Klinikprobanden nicht der Fall. Zudem könnte es die Situation beeinflusst haben, dass meist die Untersucherin die möglichen Praxisprobanden ansprach. Diese nahmen dann eventuell eher Teil, weil sie ihrer Zahnärztin einen Gefallen tun wollten. Die unbekanntem Probanden entschieden aus intrinsischen Gründen, dass sie an der Studie teilnehmen wollten.

Die bestehende Arzt-Patienten-Beziehung zu den Praxisprobanden könnte auch anderweitige Auswirkungen auf die Kommunikation mit dieser Probandengruppe haben. So ist hier zu nennen, dass es der Untersucherin unangenehmer war, wenn sie den Probanden unangenehme Reize zufügte, schließlich würde man sich bei der nächsten regulären Untersuchung oder Behandlung wiedersehen. Es wäre der Beziehung nicht zuträglich, wenn man einem Patienten Schmerzen zufügte, auch wenn dieser freiwillig an der Studie teilnahm. Der Konflikt, der sich für den Behandler ergibt, der Patienten in klinische Studien einbindet, wurde von Chen et al. und Easter et al. beschrieben (Chen et al. 2003, Easter et al. 2006). Laut Easter et al. unterscheiden sich die Arzt-Patienten-Beziehung und die Untersucher-Probanden-Beziehung voneinander. Dieser Konflikt ist bei der Studienbewertung zu beachten. Jedoch gibt es keine Möglichkeit diesen zu umgehen, da die Arzt-Patienten-Beziehung in dieser Studie als „von der Untersucherin bereits zahnärztlich untersucht“ definiert ist.

Der Studienaufbau untersucht die Qualität der Arzt-Patienten-Beziehung nicht näher. Die Kommunikation mit allen Probanden war protokollkonform, freundlich und empathisch.

5.3 Versuchsdurchführung

5.3.1 Setting

Die Untersuchung fand immer in einem zahnärztlichen Behandlungszimmer statt. Der Proband nahm zur Untersuchung auf einem zahnärztlichen Behandlungsstuhl Platz, so sollte der möglichst realistische Eindruck einer zahnärztlichen Behandlung erweckt werden. Auch das Einhängen eines kleinen Speichelziehers sollte diesem Eindruck zuträglich sein. Durch die Aufklärung zur Teilnahme an einer klinischen Studie und die fehlende zahnärztliche Behandlung war den Probanden jedoch klar, dass es sich um keine tatsächliche zahnärztliche Behandlungssituation handelte.

Die Praxisprobanden sollten in der gewohnten Umgebung der Hauszahnarztpraxis untersucht werden. Hierbei sollte das bereits vertraute Umfeld der Praxis mit der bekannten Behandlerin eine bekannte Situation in der Zahnarztpraxis simulieren. Die Klinikprobanden wurden in der Poliklinik für zahnärztliche Chirurgie der Universitätsmedizin Mainz untersucht. Dies stellte eine vermutlich unbekannte Umgebung für die Probanden dar.

Laut Benedetti et al. ist der Kontext einer Studie ein wichtiger Faktor. Hier spielen die Umgebung, die Raumgestaltung und die Erwartungen des Probanden eine wichtige Rolle. Diese kontextualen Faktoren sind größtenteils unbewusst und können kaum beeinflusst werden (Benedetti 2002).

So war die Anwesenheit in der gewohnten Praxis für die Praxisprobanden wahrscheinlich ein Umstand, der dazu führte, dass sie sich in der unbekanntem Situation der Studienteilnahme wohler fühlten. So zeigten die Praxisprobanden zu Studienbeginn eine niedrigere Zustandsangst (STAI-S (I) bekannt: 31,35 +/- 5,47; unbekannt: 32,23 +/- 6,48).

Andererseits kann es jedoch sein, dass das Setting in der Universitätsklinik den Placeboeffekt verstärkte. Der Eindruck, bei einer klinischen Studie teilzunehmen und die Umgebung einer großen Klinik könnten zu einer anderen Wahrnehmung der Klinikprobanden geführt haben. Dieses könnte wiederum den Placeboeffekt verstärkt haben. So wählten auch Klinger et al. als Studienort einen Untersuchungsraum in der Hautklinik, um die wahrgenommene Kreditibilität und die potentielle Effektivität des Placeboeffektes zu steigern (Klinger et al. 2007). Wang et al. fanden heraus, dass die

Klinikumgebung eine Hauptrolle beim Weißkitteleffekt bei hypertonen Patienten spielt (Wang et al. 2017c). Ein ähnlicher Effekt, der die Placeboreaktion der Klinikprobanden steigerte, könnte auch hier vermutet werden.

Einige der Praxisprobanden sprachen die Untersucherin während der Studienteilnahme darauf an, wann sie denn mit ihrem Studium fertig sei. Die Tatsache, dass die Untersucherin bereits seit mehreren Jahren als Zahnärztin arbeitete, schien manchen in dieser Situation nicht präsent zu sein. Dass für die Praxisprobanden der Eindruck fehlte, in einen größeren klinischen Kontext eingebunden zu sein, könnte dazu geführt haben, dass die Untersucherin anders bewertet wurde, als von den Klinikprobanden. Aussagen wie „Wann sind Sie mit Ihrem Studium fertig?“ oder „Werden Sie nach dem Studium weiter hier in der Praxis sein?“ könnten ein Hinweis darauf sein, dass die Praxisprobanden die Situation anders einschätzten als die Klinikprobanden, die aufgrund des Kontextes eher davon ausgehen mussten, Teil einer großen, wissenschaftlichen Studie zu sein. In ihrem Reviewartikel diskutieren Ackerman und Hilsenroth, dass kompetent wirkende und erfahrenere Behandler frühzeitig eine vertrauensvolle Beziehung aufbauen können (Ackerman und Hilsenroth 2003). Für die Praxisprobanden könnte eher der Eindruck vorherrschend gewesen sein, von einer jungen, unerfahrenen Untersucherin betreut worden zu sein.

5.3.2 Testareal

Aufgrund der Simulation einer zahnärztlichen Behandlungssituation wurde ein Testareal im Mundraum gewählt. Der Unterkieferfrontzahnbereich (regio 33 bis 43) bot sich aufgrund der guten Übersicht und Erreichbarkeit an. Hier konnten die PinPricks gut senkrecht platziert werden, was für die korrekte Anwendung dieses Verfahrens unbedingt notwendig ist. Die Lösungen wurden auf die getrocknete Schleimhaut mittels eines Wattekügelchens aufgetragen, wie es für Oberflächenanästhetika empfohlen wird (Lee 2016). Ein Trockenhalten dieser Region war mithilfe des Speichelziehers und Watterollen gut möglich, wodurch das Wegschwemmen der Lösungen durch Speichel verhindert werden konnte.

Ein Großteil der Studien mit positivem oberflächenanästhetischem Effekt hatte eine Einwirkzeit des Mittels von mindestens zwei Minuten (Meechan 2008), diese Einwirkzeit wurde auch bei dieser Studie eingehalten.

Bei der QST bestehen keine Unterschiede zwischen der linken und rechten Körperhälfte, solange man im gleichen Körperareal bleibt (Svensson et al. 2011, Yekta et al. 2012, Mücke et al. 2014). Das Testareal erwies sich als gut geeignet für die Studiendurchführung.

5.3.3 PinPrick und QST

Der Vorteil der PinPricks ist die einfache Handhabung. Es werden definierte Reize gesetzt, die bei korrekter Handhabung gut reproduzierbar sind. Die Penetrationskraft einer Injektion liegt bei 120-250mN (Lehtinen und Oksala 1979). In dem Fall dieser Studie sollte der Reiz Nummer 6 mit 256mN eine Injektion simulieren, ohne dass es zu einer Verletzung der Schleimhaut kam. So konnte die Nebenwirkungsrate der Studie minimal gehalten werden und der Diskomfort für den Patienten rein auf die Untersuchungszeit beschränkt werden. Jedoch ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf eine tatsächliche Injektion hierdurch nur annäherungsweise möglich.

Dass die QST eine verlässliche Methode ist um die Effektivität von Weichgewebsanästhesie zu testen (Said Yekta-Michael et al. 2015), kann durch diese Studie erneut belegt werden. Auch die intraorale Testung mittels QST wurde als probates Mittel für klinische Forschung und Diagnostik befunden (Pigg et al. 2010), auch dies wird durch die Studie bestätigt. Die Durchführung der Testung mittels PinPricks war nach Plan gut durchführbar.

5.3.4. Untersucherin

Sämtliche Probanden wurden durch dieselbe Untersucherin betreut - von der Zusage der Studienteilnahme, über die Aufklärung und die Durchführung der Tests. Der Hälfte der Probanden war die Untersucherin vor Studienbeginn gänzlich unbekannt, die andere Hälfte der Probanden kannte sie bereits aus der zahnärztlichen Praxis. Personenbezogene Bias sind aufgrund der einen Untersucherin nicht auszuschließen, denn dieser Faktor war in der Studienplanung nicht randomisierbar. In der Routine der zahnärztlichen Praxis ist es üblich, dass ein Patient von nur einem Behandler betreut wird. Auf der anderen Seite wird jeder Patient, der zu einem neuen Zahnarzt kommt oder außerhalb der Routine behandelt wird (wie zum Beispiel im Rahmen des zahnärztlichen Notdienstes), von einer ihm zunächst unbekannt Person behandelt.

Daher ist der Kontakt mit der Untersucherin sowohl für unbekannte als auch für bekannte Probanden als ziemlich realitätsnah einzuschätzen.

5.4. Probandenkollektiv

Das Probandenkollektiv umfasste 96 Personen, deren Alter zwischen 18 und 70 Jahren lag. Auffallend war, dass das Durchschnittsalter der Praxisprobanden deutlich höher lag. Diese Dysbalance ergab sich durch die Tatsache, dass die Patienten in der Praxis der Untersucherin durchschnittlich älter waren als die Klinikprobanden, die häufig noch studierten. Dieser Umstand war bei der Akquise nicht beeinflussbar. Das Alter der Probanden war statistisch nicht normalverteilt. Laut weiteren statistischen Berechnungen hatte das Alter keinen direkten Einfluss auf die Studienergebnisse. Jedoch ist ein Bias nicht auszuschließen, da die im Durchschnitt älteren Praxisprobanden im Laufe Ihres Lebens vermutlich bereits mehr zahnärztliche Erfahrungen gemacht hatten als die durchschnittlich jüngeren Klinikprobanden. Vorerfahrungen mit ärztlichen Behandlungen beeinflussen auch immer aktuelle Behandlungen. Dies kann in negativer oder positiver Weise auf aktuelle Situationen einwirken (Bensing und Verheul 2010). Auch könnte es sein, dass jüngere Probanden suggestibler sind als ältere. Das Maß an Suggestibilität ist ein Faktor für die Stärke des Placeboeffektes (Pascalis et al. 2002). In ihrer Metaanalyse beschrieben Weimer et al. jedoch, dass in nur 15 von 74 Studien das geringere Alter der Probanden zu einem größeren Placeboeffekt führte, während fünf Studien zu einem gegenteiligen Ergebnis kamen (Weimer et al. 2015).

Die Studie inkludierte 48 weibliche und 48 männliche Probanden. In der Literatur wird häufig beschrieben, dass Frauen im experimentellen Setting eine niedrigere Schmerzschwelle und ein größeres subjektives Schmerzempfinden besitzen (Freiras et al. 2015, List et al. 2014) . Diese Erkenntnisse bestätigten sich auch in der vorliegenden Studie. Signifikante Unterschiede zeigten sich bei PinPrick 256mN und 512mN (256mN: ♀: 3,98 +/- 1,31 ♂: 3,31 +/- 1,39 (Signifikanz F-Test: 0,02); 512mN: ♀: 3,71 +/- 1,34 ♂: 4,58 +/- 1,38 (Signifikanz F-Test: 0,002)). Da die Probanden randomisiert wurden und ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Probanden bestand, ist nicht von einem Bias bezüglich des Geschlechts der Probanden auszugehen. Um dies zu belegen, wurden die Effektstärken der Hauptfaktoren nicht nur auf den Einfluss des Alters, sondern auch auf den Einfluss des

Geschlechtes untersucht. Die Effektstärken blieben hierbei konstant (vergleiche Kapitel 4.5 Tabelle 14).

Da alle Probanden freiwillig an der Studie teilnahmen, ergab sich naturgemäß der Bias, dass nur Personen teilnahmen, deren Zahnarztangst kein Hindernis zur Teilnahme darstellte (Mittelwert MDAS des Kollektives: 9,32 +/- 3,22) und deren Interesse an der Studienteilnahme den zeitlichen Aufwand und eventuelle schmerzhaft stimuli übertraf. Alle Probanden erhielten 20 Euro als Aufwandsentschädigung. Es ist unwahrscheinlich, dass viele der Probanden aus rein monetären Gründen an der Studie teilnahmen, da die Aufwandsentschädigung angemessen, aber nicht zu hoch gewählt war.

5.5 Diskussion der Studienergebnisse

Zunächst soll der Unterschied der Gruppen in Bezug auf die Variable D6 erörtert werden. Die Variable D6 beschreibt die Differenz zwischen der Test- und der Nullreihe, Werte zwischen -8 und +8 waren möglich. Je kleiner der Wert der Differenz, desto größer war die Effektstärke der Oberflächenanästhesie.

Die Gruppen, die Articain (Placebo 1) erhielten, erreichten kleinere Differenzwerte (-0,65; -0,74; -1,57; -1,09), als die Gruppen, die Placebo 2 erhielten (-0,29; -0,08; -0,24; -0,60). Dementsprechend war der oberflächenanästhetische Effekt bei den Gruppen, die Articain erhielten, größer. Die Hauptfragestellung 1 (H1: Die acht Versuchsgruppen unterscheiden sich) konnte bestätigt werden.

Diese Ergebnisse zeigen, dass Articain entgegen der Ausgangsannahme einen deutlich messbaren oberflächenanästhetischen Effekt hat. Dieser Effekt war der stärkste unter den getesteten Einflussfaktoren, die die Oberflächenanästhesie beeinflussten. Die Nebenhypothese 3 (Die Wirkung von Articain unterscheidet sich nicht von der des Placebos) muss dementsprechend abgelehnt werden.

Die positive oder neutrale Information während der Konditionierung hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Studienergebnis. N1 (Die positive Information entscheidet sich in ihrer Wirkung bei bekannten Probanden zu unbekannt Probanden) kann somit nicht bestätigt werden.

Die Klinikprobanden, die Articain und eine positive Message (M1) erhielten, entwickelten die stärksten oberflächenanästhetischen Effekte (-1,57; -1,09). Somit

haben sich die Haupthypothese 2 (Die Oberflächenanästhesie hat die stärkste Wirkung bei den Probanden, die die Untersucherin bereits im Vorfeld als Zahnärztin kannten) und die Nebenhypothese 2 (Die Wirkung von Articain in Kombination mit der positiven Information ist bei bekannten Patienten die stärkste) nicht bewahrheitet.

Auch Colloca und Benedetti zeigten, dass die Effektivität von Analgetika durch Anwendung von Placebomechanismen um bis ein Drittel vermehrt werden können (Colloca und Benedetti 2005). In den folgenden Abschnitten werden die einzelnen Effektstärken der Substanz, der Beziehung und der Message erörtert.

5.5.1 Beziehungseffekt

Vor Studienbeginn wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Oberflächenanästhesie bei den bekannten Praxisprobanden mit Articain und positiver Message/Konditionierung den größten Effekt haben würde (H2). Bei der Vorgängerstudie entwickelten die Probanden, die der Untersucherin aus dem Zahnmedizinstudium bekannt waren, die größten oberflächenanästhetischen Effekte. Hier lag die Vermutung nahe, dass der Fakt eines bestehenden Vertrauensverhältnisses zwischen Probanden und der Untersucherin, einen additiven Effekt auf den Medikamenteneffekt hatte. Die Hypothese, dass Probanden, bei denen bereits eine Arzt-Patienten-Beziehung zu der Untersucherin bestand, bessere Effekte entwickeln würden, konnte in dieser Studie nicht verifiziert werden. Der Haupteffekt „Beziehung“ hatte einen Regressionskoeffizienten von -0,48 (95%-Konfidenzintervall - 0,87 – -0,08) und war mit $p=0,02$ signifikant. Der oberflächenanästhetische Effekt bei den Klinikprobanden war stärker ausgeprägt (siehe Abbildung 16).

Die Arzt-Patienten-Beziehung ist eine sehr komplexe Beziehung, die vor allem durch Vertrauen des Patienten zum Behandler gekennzeichnet ist (Benedetti 2013). Verbale und nonverbale sozioemotionale Faktoren wie Empathie, Zuversicht und das Vertrauen in die Effektivität einer Behandlung, die durch den Behandler vermittelt werden, können den Placebo-Effekt beeinflussen, dazu gehören Empathie, Zuversichtlichkeit und der Glauben an die Effektivität der Behandlung (Blease et al. 2016). Es ist nicht auszuschließen, dass ein Bias von der Untersucherseite auftrat. Articain hat nach der recherchierten Datenlage keinen- oder nur einen minimalen oberflächenanästhetischen Effekt. Durch das Wissen um diesen Fakt konnte die Untersucherin eventuell nicht überzeugend genug vermitteln, dass ein

Oberflächenanästhetikum aufgetragen wurde. Gerade Praxisprobanden könnten eine diesbezügliche Unsicherheit der Untersucherin bemerkt haben.

Bei der Studie von Klinger et al. wurde die Hypothese aufgestellt, dass Probanden mit atopischer Dermatitis im Vergleich zu einer gesunden Probandengruppe einen stärkeren Placeboeffekt entwickeln würden, da sie höhere Erwartungen an die verwendete Salbe haben würden. Alle Probanden bekamen bei dieser Studie ein Placebo und wurden zum Teil durch Reduktion von Reizstärken konditioniert. Die gesunden Probanden, die eine positive Information („Salbe reduziert Schmerzen“) erhielten, konnten den Placeboeffekt mit und ohne Konditionierung aufrechterhalten, was bei den Atopikern nicht der Fall war. Hieraus wurde gemutmaßt, dass die Probanden mit atopischer Dermatitis enttäuscht von dem erzielten Effekt waren, da sie einen höheren Anspruch an die Wirksamkeit der Salbe gestellt hatten. Dementsprechend war die Enttäuschung später umso größer, dass die Creme nicht den versprochenen Effekt hatte (Klinger et al. 2007). Ähnliches könnte auch bei der vorliegenden Studie vermutet werden. Die bekannten Probanden hatten mutmaßlich höhere Ansprüche an die Behandlerin, der sie eigentlich vertrauten. Versprach sie ihnen nun einen schmerzlindernden Effekt durch die Behandlung und dieser fiel schwächer aus, als sie dies erwartet hatten, so waren sie stärker enttäuscht, da ihr Vertrauen in die Behandlerin enttäuscht wurde. Sölle et al. empfehlen, den Patienten so realistisch wie möglich über Medikationen und deren Wirkungsverlauf zu informieren (Sölle et al. 2016).

In der Studie von Conboy et al. wurde der Einfluss der Arzt-Patienten-Beziehung untersucht, indem man die Interaktion zwischen Behandler und Proband weniger und mehr unterstützend und empathisch ausrichtete. Entgegen der Annahme, dass die Probanden, die die beste Unterstützung erhielten, die größte Symptomlinderung ihrer Grunderkrankung durch eine Placebobehandlung aufweisen würden, war dies nicht der Fall. Auch in dieser Studie konnte kein direkter Zusammenhang zwischen einer positiven Arzt-Patienten-Beziehung und einem größeren Placeboeffekt nachgewiesen werden (Conboy et al. 2010).

Zudem ist es möglich, dass die Zahnmedizinstudenten in der Vorgängerstudie eine größere theoretische Wissensgrundlage zum Thema Oberflächenanästhesie hatten. Dementsprechend konnten sie den Studienablauf besser verstehen und durch höhere Erwartungen einen besseren Placeboeffekt erzielen, als Probanden, die ohne

Vorkenntnisse teilnahmen. Die Erwartung ist ein wichtiger Einflussfaktor für den Placeboeffekt (Atlas und Wager 2012, Vase et al. 2005, Whalley et al. 2008). Der größere Effekt der Oberflächenanästhesie bei dieser Probandengruppe hatte dazu beigetragen die Hypothese zu näher zu untersuchen, ob als Patienten bekannte Probanden (Praxisprobanden) größere oberflächenanästhetische Effekte entwickeln würden.

5.5.2 Substanzeffekt

Laut der wenigen Literatur, die sich mit dem Effekt der topischen Anwendung von Articain beschäftigt, hat dieses keinen (Daubländer 2004, Fachinformation Ultracain® D) oder nur einen schwachen oberflächenanästhetischen Effekt (Mayer und Hund 1976). Articain sollte als neutrales Placebo in dieser Studie verwendet werden, da es das am häufigsten verwendete Lokalanästhetikum in Deutschland ist (Halling 2015) und in Form eines hängenden Tropfens bei nahezu jeder Lokalanästhesie in Kontakt mit der Schleimhaut kommt.

Überraschenderweise zeigte sich, dass der Faktor Substanz mit einem Regressionskoeffizienten von 0,73 (95%-Konfidenzintervall 0,33 – 1,12) und mit $p < 0,001$ der stärkste Einflussfaktor der Oberflächenanästhesie war. Somit wurde mit dieser Studie erstmalig belegt, dass Articain einen messbaren und signifikanten oberflächenanästhetischen Effekt hat. Da die Konzeption der Studie gleich der Vorgängerstudie war, war es möglich die oberflächenanästhetischen Effekte von Articain und Lidocain zueinander in Relation zu setzen. Im Vergleich zu Lidocain hat Articain eine etwas weniger als halb so große oberflächenanästhetische Wirkung (Regressionskoeffizient Vorgängerstudie (Lidocain): 1,59 +/- 0,25; Regressionskoeffizient aktuelle Studie (Articain): 0,73 +/- 0,20).

Generell ist die Studienlage, ob es einen tatsächlichen Substanzeffekt bei der Oberflächenanästhesie gibt, zwiegespalten. Bei dieser Studie wurde die Schleimhaut nicht penetriert, es kam zu keinem Kontakt mit dem Periost. Die Studie von Bhalla et al. steht im Konsens mit den hier vorliegenden Ergebnissen, dass es einen signifikanten oberflächenanästhetischen Substanzeffekt gibt. In der Studie von Bhalla et al. wurde der oberflächenanästhetische Effekt mittels Nadelstich oder Injektion getestet. Eine Einwirkzeit der Lidocainpaste von mehr als zwei Minuten brachte keine weitere Schmerzlinderung im Vergleich zur Einwirkzeit von zwei Minuten (Bhalla et al.

2009). Diese Einwirkzeit wurde auch in dieser Studie gewählt, ein signifikanter Substanzeffekt der Oberflächenanästhesie war nach dieser Einwirkzeit feststellbar. Die Ergebnisse einer positiven oberflächenanästhetischen Wirkung der Vorgängerstudie konnten mit dieser Studie erneut belegt werden.

DeFreiras et al. fanden keinen Unterschied zwischen Placebo und Lidocain. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie wurde hier jedoch Lokalanästhetikum injiziert (Freiras et al. 2015). Auch Martin et al. konnten keinen signifikanten oberflächenanästhetischen Effekt von Benzocain nachweisen, hier wurde die Schleimhaut zur Testung jedoch mit einer Kanüle drei Millimeter penetriert (Martin et al. 1994). Bei Parirokh et al. ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Placebo und Benzocain, jedoch wurde die Lösung hier nur eine anstatt zwei Minuten aufgetragen, der oberflächenanästhetische Effekt wurde mittels Injektion getestet (Parirokh et al. 2012).

Martin et al. zeigten zudem, dass der Glaube, ein aktives Agens zu erhalten, insgesamt zu signifikant geringeren Schmerzberichten führt, was belegt, dass die Oberflächenanästhesie immer auch durch psychische Faktoren beeinflusst wird (Martin et al. 1994). Dieser Effekt kam in dieser Studie stärker bei den Klinikprobanden zu tragen.

5.5.3 Message-Effekt und Konditionierung

Den Probanden wurde die Zuteilung in die „neutrale, nicht schmerzlindernde Lösung“ (M2) oder in die „schmerzlindernde Lösung“ (M1) mitgeteilt. Hinsichtlich der tatsächlich aufgetragenen Lösung waren Untersucherin und Proband jedoch blind. Nach der verbalen Konditionierung, welche im Prozess mehrmals wiederholt wurde, folgte eine klassische Konditionierung nach dem Auftragen der Lösung. Bei positiver Information erfolgte diese immer mittels Reduktion der PinPrick Reize auf maximal 32mN, bei neutraler Information blieben die Reizstärken im Vergleich zur Nullreihe gleich. Im Gegensatz zur Vorgängerstudie, bei der der Message-Effekt der zweitstärkste Einflussfaktor war, hatte dieser in der vorliegenden Studie mit einem Regressionskoeffizienten von -0,06 (95% Konfidenzintervall -0,48- 0,35) und $p=0,76$ keinen signifikanten Einfluss (siehe Kapitel 4.5). Diese Ergebnisse decken sich nicht mit der Studie von Klinger et al., bei der es bei Kombination von positiver verbaler und klassischer Konditionierung zu einem signifikant nachweisbaren Placebo-Effekt kam,

der in der Folge auch aufrecht erhalten werden konnte (Klinger et al. 2007). Im Gegensatz zu Klinger et al. wurden bei der vorliegenden Studie die Schmerzreize nicht individuell ausgelotet, sondern bei allen Probanden wurden die standardisierten PinPrick-Reize gesetzt. Die Wahrnehmung der einzelnen Reize differierte deutlich zwischen den Probanden, manche spürten nur wenig Unterschied bei den sieben sich jeweils verdoppelnden Reizen. Gegebenenfalls hätte das Ausloten einer Schmerzgrenze und individuell variierende Reizstärken zu einem anderen Ergebnis geführt. Dies hätte jedoch nicht mit den PinPrick-Instrumenten durchgeführt werden können und hätte einen größeren Aufwand bedeutet. Außerdem wären die Studienergebnisse in diesem Fall nicht mit der Vorgängerstudie vergleichbar gewesen, bei der diese Form der Konditionierung außerdem erfolgreich funktionierte.

5.5.4 Kofaktoren der Oberflächenanästhesie

Es wurden die Erwartungen und Erfahrungen der Probanden mit zahnärztlicher Anästhesie und Oberflächenanästhesie, die Angst als Eigenschaft (STAI-T) und die Zustandsangst (STAI-S), die Zahnbehandlungsangst (MDAS) und das subjektive Schmerzempfinden ermittelt (Leal et al. 2017, Staats et al. 2001, Kindler et al. 2000, Świder und Bąbel 2016, Lin et al. 2017, Storjord et al. 2014, Etherton et al. 2014). Das Studiendesign war so gewählt, dass diese beeinflussenden Faktoren unauffällig sein sollten, um die getesteten Hauptfaktoren (Beziehung, Substanz, Message) nicht zu beeinflussen.

5.5.4.1 Schmerzempfinden

Das subjektive Schmerzempfinden der Probanden wurde mittels einer VAS Skala erhoben. Diese war 100 Millimeter lang und reichte von „geringe“ bis „starke“ Schmerzempfindlichkeit. Ein Mittelwert von 44mm +/- 22,32 wurde für das Probandenkollektiv ermittelt. Das Probandenkollektiv war laut statistischen Berechnungen in Bezug auf das subjektive Schmerzempfinden nicht normalverteilt. Gruppe 2 (bekannt/Placebo2/M1) lag mit 52,75 +/- 19,61 über dem Mittelwert, Gruppe 6 (unbekannt/Placebo2/M1) lag mit einem Mittelwert von 38,42 +/- 24,51 darunter. Dies muss durch individuelle Unterschiede in der Einschätzung der Probanden erklärt werden. Durch den Randomisierungsprozess ergab es sich, dass zufälligerweise gehäuft Probanden, die sich als schmerzempfindlich einschätzten, in einer Gruppe zusammenkamen. Da alle Testergebnisse durch die relative Veränderung zwischen

der Test- und der Nullreihe ermittelt wurden, hat das ungleich verteilte subjektive Schmerzempfinden der Probanden jedoch keinen weiteren Einfluss auf die Studienergebnisse.

Weibliche Probanden schätzten sich durchschnittlich als etwas weniger schmerzempfindlich ein (♀ 43,5 +/- 22,33), Männer als etwas mehr (♂ 44,5 +/- 22,54). Bei den Testreizen der Testreihe wurde aber ermittelt, dass weibliche Probanden alle Testreize tatsächlich schmerzhafter bewerteten, als die männlichen Probanden. Dies deckt sich mit anderen Studienergebnissen (Etherton et al. 2014, List et al. 2014). Bei PinPrick 256mN und 512mN waren diese Differenzen zwischen den Geschlechtern signifikant.

Bei den Ergebnissen der Schmerzempfindung während der Nullreihe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen, das bedeutet, dass der Vergleich der Gruppen gut durchführbar war.

Untersuchte man die Bewertung auf der neunstufigen Skala bei Testreiz 256mN der Testreihe mit dem VAS-Wert, mit dem die Schmerzstärke des PinPrick 256mN der Testreihe subjektiv bewertet wurde, so ergab sich eine positive Korrelation von 0,376 mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,01. Dies unterstreicht die Validität der in der Testreihe erhobenen Daten, da die Probanden den Reiz in beiden Skalen ähnlich bewerteten.

Das Probandenkollektiv kann hinsichtlich des Schmerzempfindens insgesamt als annähernd normal eingeschätzt werden und entspricht somit den Studienanforderungen.

5.5.4.2 Angstepfinden

Das Probandenkollektiv lag mit einem Durchschnitt des MDAS von 9,32 +/- 3,22 deutlich unter dem Cut-off-Wert von 19 für phobische Patienten. Bei jedem Item des MDAS-Fragebogens kreuzten mindestens zwei Drittel der Probanden an, dass sie sich entspannt oder ein wenig unbehaglich fühlten. Die Aussage, man fühle sich „...so ängstlich, dass ich Schweißausbrüche bekomme und mich regelrecht krank fühle“ wurde nie angekreuzt. In Bezug auf die Zahnarztangst erfüllten somit alle Probanden die Studienanforderungen, es gab keine Korrelation des MDAS mit den Versuchsgruppen, also unterschieden sich diese in Bezug auf die Zahnarztangst nicht.

Der STAI-T-Wert (die Eigenschaftsangst) unterschied sich signifikant zwischen den Praxisprobanden und den Klinikprobanden (unbekannt: 51,71 +/- 9,65, bekannt: 47,31 +/- 9,76; 2-seitiges Signifikanzniveau 0,029). Laut Staats et al. entwickeln Probanden mit höherer Zustandsangst größere Placeboeffekte (Staats et al. 2001). Dieses Erkenntnis findet sich auch in der vorliegenden Studie wieder, in der die unbekannt Probanden mit signifikant höherer Eigenschaftsangst größere Placeboeffekte entwickelten.

Der STAI-S-Wert (die Zustandsangst) wurde vor Versuchsbeginn (STAI-S(I)) und vor der Testreihe (STAI-S(II)) erhoben. Die Praxisprobanden starteten mit einem etwas niedrigerem STAI-S(I)-Wert (31,35 +/- 5,47) im Vergleich zu den Klinikprobanden (32,23 +/- 6,48) in den Versuch. Die Differenz der STAI-S(II)-Werte zwischen den Praxis- und den Klinikprobanden betrug 2,06. Es konnte ermittelt werden, dass diese Mittelwertdifferenz mit zweiseitigem $p = 0,049$ schwach signifikant ist. Also war die Zustandsangst der bekannten Probanden am Ende des Versuches geringer. Dies kann als Zeichen für das Vertrauen zu der bekannten Untersucherin gewertet werden, die vertraute Bezugsperson und das bekannte Umfeld wirkten angstlösend.

Die Reduktion der Zustandsangst (STAI-S(II)-STAI-S(I)) war bei den Praxisprobanden (mittlere Differenz 2,44 +/- 3,81) etwas höher, als bei den Klinikprobanden (mittlere Differenz 1,25 +/- 4,14). Hierbei handelt es sich um eine Tendenz, die andeutet, dass die Praxisprobanden ihre zuvor herrschende Angst stärker reduzieren konnten als die Klinikprobanden, welche im Vorfeld noch kein Vertrauensverhältnis zu der Untersucherin schaffen konnten.

In der Studie von Kindler et al. erreichten junge Patienten und Patienten, die noch wenig Erfahrung mit Anästhesie hatten, höhere Angstscores (Kindler et al. 2000). Diese Ergebnisse decken sich mit den hier vorliegenden, da die unbekannt Klinikprobanden signifikant jünger waren und bei den Vorerfahrungen mit Lokal- und Oberflächenanästhesie weniger Vorerfahrungen angaben (vorhandene Vorerfahrung mit zahnärztlicher Anästhesie: bekannt: 97,9%, unbekannt: 91,7%; vorhandene Vorerfahrung mit Oberflächenanästhesie: bekannt: 68,8%, unbekannt: 20,8%).

Die Zustandsangst gilt als ein signifikanter Vorhersagefaktor für den zu erwartenden Schmerz während der gesamten Dauer einer Zahnbehandlung (Lin et al. 2017) (Kindler et al. 2000). In dieser Studie jedoch gab es keine Korrelation zwischen der

Eigenschaftsangst (STAI-T) und dem VAS-Wert bei PinPrick 256mN. Auch die Zustandsangst (STAI-S(I) und STAI-S(II)) korrelierte nicht mit diesem VAS-Wert. Einen statistischen Zusammenhang zwischen der Zustands- und Eigenschaftsangst und dem Schmerzempfinden gab es in dieser Studie also nicht.

Lin et al. fanden heraus, dass Zahnbehandlungsangst ein signifikanter Vorhersagefaktor für die State-Angst vor und während einer Zahnbehandlung ist (Lin et al. 2017). Auch in dieser Studie gab es eine positive Korrelation zwischen dem VAS bei PinPrick 256mN und dem MDAS ((0,253; $p=0,013$) auf einem 2-seitigen Niveau von 0,05).

Frauen sind meist etwas ängstlicher als Männer (Kindler et al. 2000). Teilte man die STAI-Scores dieser Studie geschlechterspezifisch auf, waren die weiblichen Probanden jedoch in etwa so ängstlich, wie die männlichen (STAI-S(I): ♂ 31,77 +/- 5,14; ♀ 31,81 +/- 6,76; STAI-S(II): ♂ 29,79 +/- 4,50; ♀ 30,10 +/- 5,77; STAI-T: ♂ 34,54 +/- 9,95, ♀ 34,98 +/- 8,07).

5.5.4.3 Zahnbehandlungsangst im Probandenkollektiv

Laut der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) wird die Zahnbehandlungsangst als spezifische Phobie eingeordnet. Erscheint das Ausmaß der Angst übertrieben im Verhältnis zur tatsächlichen Gefährdung, wird diese als phobisch eingestuft (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)). Als Messinstrument für die Zahnbehandlungsangst wurde die "modified dental anxiety scale" (MDAS) verwendet. Maximal 25 Punkte konnten erreicht werden. Ab einem Punktwert von 19 wird ein Patient als phobisch in Bezug auf Zahnbehandlungen eingestuft (Humphris et al. 1995). Die Probanden erreichten im Mittel einen Wert von 9,32 +/- 3,22, welcher deutlich unter dem Cut-off-Wert von 19 liegt.

Laut Seligman et al. liegt eine Prävalenz von Zahnbehandlungsangst bei 15% der Erwachsenen Bevölkerung (Seligman et al. 2017). Da alle Probanden freiwillig an der Studie teilnahmen, ist es wahrscheinlich, dass vorwiegend nicht oder wenig ängstliche Probanden einer Studienteilnahme zustimmten.

Nach Guentsch et al. nehmen die Angstscores mit steigendem Alter ab. Die Gruppe der Praxisprobanden war zwar signifikant älter, die durchschnittlichen Angstwerte der

Klinik- und Praxisprobanden unterschieden sich jedoch nur wenig und nicht signifikant (bekannt: 9 +/- 2,96; unbekannt: 9,65 +/- 3,46).

Es gab keine signifikante Korrelation ($p = 0,093$) zwischen den Versuchsgruppen und dem MDAS, das heißt, dass die niedrige Zahnbehandlungsangst in allen Versuchsgruppen homogen verteilt war.

5.5.4.5 Zusammenfassung der Nebeneffekte

Das Probandenkollektiv war nicht homogen in Bezug auf die Vorerfahrung mit Oberflächenanästhetika. Die Praxisprobanden hatten mehr Erfahrung mit dieser Anästhesieform, da diese in der zahnärztlichen Praxis, aus welcher die Probanden die Untersucherin kannten, standardmäßig vor Lokalanästhesie eingesetzt wird. Die Eigenschaftsangst (STAI-T) war bei den Klinikprobanden signifikant größer, während die Zustandsangst (STAI-S) in allen Versuchsgruppen ziemlich gleichmäßig verteilt war. Auch das Schmerzempfinden der Probanden war ziemlich normal in den Gruppen verteilt.

Bei den Faktoren Alter und Vorerkrankungen gab es Unterschiede in den Gruppen der Klinikprobanden gegenüber den Gruppen der Praxisprobanden. Die durchschnittlich älteren Praxisprobanden gaben anamnestisch mehr Vorerkrankungen an, als die Klinikprobanden. Die Faktoren Geschlecht und die Erwartungen waren gleichmäßig verteilt. Aufgrund der Unterschiede in den Gruppen kann ein Bias bei der Errechnung der Effektstärken der Hauptfaktoren Substanz, Beziehung und Information nicht gänzlich ausgeschlossen werden, ist jedoch wenig wahrscheinlich. Die Faktoren Alter und Geschlecht wurden auf einen Einfluss auf die Haupteffekte überprüft, hierbei zeigte sich, dass hier keine Interferenz vorlag.

5.5.5 Die Arzt-Patienten-Beziehung

Der Behandler kann durch verbale und nonverbale sozioemotionale Faktoren den Placebo-Effekt beeinflussen (Blease et al. 2016). Bereits feine Unterschiede in der Wortwahl des Behandlers können Mechanismen positiv oder negativ beeinflussen (Benedetti 2002). Zudem findet keine Behandlung in einem Vakuum statt, sondern in komplexen Situationen, die sich mit jedem Patienten verändern (Benedetti 2013). Wie bereits erwähnt kann es durch die komplexe Beziehung zwischen der Untersucherin und den Praxisprobanden, die in der Regel aus Gefälligkeit bei der Studie teilnahmen,

zu einem Bias gekommen sein, indem die Untersucherin unbewusst anders mit dieser Probandengruppe kommunizierte. Die Untersucherin hatte bei diesen Probanden eher den Wunsch, dass die Behandlung angenehm sein würde, da man sich außerhalb der Studie bei der nächsten Behandlung wieder begegnen würde.

Ein wichtiger Faktor bei der Arzt-Patientenbeziehung ist die Kommunikation zwischen dem Patienten und dem Behandler (Bensing und Verheul 2010, Benedetti 2013, Benedetti 2002). Die Studie untersuchte nicht nur die Beziehung zur Untersucherin, sondern auch den Message-Effekt, der aus einer verbalen Information und einem Konditionierungsanteil bestand. Im Gegensatz zur Vorgängerstudie, bei der die Message einen signifikanten Einfluss hatte, hatte diese hier keine signifikante Auswirkung. Laut Street et al. sind unstete Ergebnisse in Studien, die Kommunikationsfaktoren untersuchen, häufig. Es ist schwierig, explizite Prozesse und Verknüpfungen zu untersuchen, weshalb Studienerkenntnisse häufig durch Interpretation von Korrelationen gewonnen werden. Zum anderen ist noch nicht geklärt, welche Elemente von Kommunikation mit spezifischen Ergebnissen assoziiert sind (Street et al. 2009). Diese Schwierigkeiten sind auch in der vorliegenden Studie zu finden.

Der Faktor des Untersuchers konnte bei dem vorliegenden Studiendesign nicht randomisiert werden. Mit der Vorgängerstudie liegt jedoch eine Referenz mit gleichem Studienaufbau vor. Auffallend ist, dass im Vergleich zu der jetzigen Studie, Probanden, die die Untersucherin der Vorgängerstudie durch das Zahnmedizin-Studium kannten, höhere Placebo-Effekte entwickelten. Diese Ergebnisse waren durch die aktuelle Studie, in der aufgrund dieser Erkenntnis Patienten der Untersucherin 50 Prozent des Probandenkollektives darstellten, nicht reproduzierbar. Laut Kelley et al. können Studienergebnisse durch unterschiedliche Untersucher deutlich variieren. (Kelley et al. 2009). Diese Erkenntnis spiegelt sich auch in der vorliegenden Studie wider.

Bei den Klinikprobanden mit Articain und der positiven Konditionierung (Gruppe 5) zeigte sich der größte oberflächenanästhetische Effekt mit einer Mittelwertdifferenz von -1,57 (95% Konfidenzintervall -2,12 - -1,02). Der zweitgrößte Effekt zeigte sich bei den Klinikprobanden mit Articain und neutraler Information (Gruppe 7) mit der Mittelwertdifferenz von -1,09 (95% Konfidenzintervall (-1,64 - -0,55)). Interessanterweise verspürten die Probanden aus der Gruppe unbekannt, Placebo 2 und neutrale Information (Gruppe 8) einen stärkeren oberflächenanästhetischen

Effekt, als die unbekannt Probanden mit Placebo 2 und positiver Information (Gruppe 6). Dieser Effekt ist am ehesten durch Inhomogenität in den Wahrnehmungen der unterschiedlichen Versuchspersonen in den Gruppen zu erklären.

Die Mittelwertdifferenzen der Gruppe 1 (bekannt, Articain, positive Information) und der Gruppe 3 (bekannt, Articain, neutrale Information) liegen dicht beieinander (Gruppe 1: -0,65, 95% Konfidenzintervall -1,19 - -0,10; Gruppe 3: -0,74, 95% Konfidenzintervall -1,29 - -0,19). Der oberflächenanästhetische Effekt scheint hier hauptsächlich durch den Substanzeffekt zustande zu kommen, ein additiver Placeboeffekt scheint hier wenig zum Tragen zu kommen.

5.5.6 Klinische Relevanz der Studienergebnisse

Die Studie sollte nachfolgend zur Vorgängerstudie (Schuster 2014) die Einzeleffektstärken der Oberflächenanästhesie untersuchen, ein besonderes Merkmal lag auf der unterschiedlichen Beziehung der Probanden zu der Untersucherin. Entgegen der Vermutung, dass die Oberflächenanästhesie bei bekannten Probanden (Praxisprobanden) besser wirken würde, war dies bei den unbekannt Probanden (Klinikprobanden) der Fall. Bei der Studie wurde eine zwar praxisnahe, jedoch artifizielle Behandlungssituation geschaffen. Die Übertragung in echte Behandlungssituationen ist also nur begrenzt möglich. Es ist zu vermuten, dass das Arzt-Patienten-Verhältnis eher bei längerfristigen Behandlungen und langjähriger Vertrauensbasis zum Tragen kommt.

Eine andere wichtige Erkenntnis ist, dass Articain einen oberflächenanästhetischen Effekt besitzt. Dieser Fakt wurde bisher kaum untersucht und wird mit dieser Studie erstmals belegt. In der täglichen zahnärztlichen Praxis in Deutschland ist Articain das am häufigsten verwendete Lokalanästhetikum. Oftmals wird die Schleimhaut des Patienten vor der Injektion unbeabsichtigt mit aus der Kanüle austretendem Articain benetzt. Dieser Umstand kann nun auch unter oberflächenanästhetischen Gesichtspunkten betrachtet werden. Bei ausreichender Einwirkzeit der Lösung auf trockenem Injektionsgebiet kann sie den Einstich der Kanüle weniger schmerzhaft machen. Der Einsatz von Articain könnte ersparen, dass andere Oberflächenanästhetika zum Einsatz kommen, deren Dosis immer der Gesamtdosis des verwendeten Lokalanästhetikums zugerechnet werden müssen und die häufig allergisches Potential tragen. Es erscheint sinnvoll, weitere Studien anzuschließen, die

die oberflächenanästhetische Wirkung von Articain weiter untersuchen, um diese optimal in klinische Behandlungen einzubeziehen.

Die Studie wurde mittels PinPricks durchgeführt, welche die Integrität der Mundschleimhaut nicht verletzen. Die Studienergebnisse sind deshalb nur bedingt auf Lokalanästhesie-Injektionen in der Mundhöhle übertragbar, da diese invasive Maßnahmen sind, bei denen es unter anderem auch zu Reizungen von Nachbarstrukturen (zum Beispiel des Periost) kommen kann.

6. Zusammenfassung

Die Oberflächenanästhesie ist ein häufig eingesetztes Verfahren in der Zahnmedizin. Ziel der Studie war die Untersuchung des Einflusses der Arzt-Patientenbeziehung auf den Placeboeffekt im Rahmen der Oberflächenanästhesie. Als Hypothese wurde angenommen, dass eine bestehende Arzt-Patienten-Beziehung eine Verstärkung des Placeboeffektes bewirkt.

Es handelt sich, analog zur Vorgängerstudie, um eine prospektive, achtarmige, doppelblinde und randomisierte klinische Studie. Es wurden 96 Probanden eingeschlossen. Zwecks Untersuchung der Arzt-Patientenbeziehung, wurden zwei Gruppen miteinander verglichen: der Untersucherin unbekannte Probanden (48 Klinikprobanden) und der Untersucherin bekannte Probanden (48 Praxisprobanden). Mittels Placebo- versus Placebo-Testung wurde die Änderungen der Wahrnehmung von PinPrick Reizen auf der Schleimhaut untersucht. Placebo 1 enthielt Articain, welches nach aktueller Studienlage keinen oberflächenanästhetischen Effekt hat. Placebo 2 bestand aus einem wirkstofffreien Äquivalent. Weitere untersuchte Zielgrößen waren die Effekte einer verbalen Information (positiv versus neutral) verknüpft mit klassischer Konditionierung: Bei positiver Information wurden die Reizstärken für die Probanden unwissentlich reduziert, bei neutraler Information blieben die Reizstärken unverändert. Die wahrgenommenen Reizstärken wurden während jeweils einer Nullreihe und einer Testreihe registriert. Zusätzlich erfolgte mittels standardisierter Fragebögen (MDAS (modified dental anxiety scale), STAI (State-Trait-Anxiety-Inventory) und VAS (Visuelle Analogskala)) die Erfassung der Zustands- und Eigenschaftsangst sowie der Zahnbehandlungsangst der Probanden. Die statistische Analyse der Haupteffekte erfolgte mittels Regressionsberechnungen, sowie ANCOVA.

Die Substanz Articain (Placebo 1) erwies sich als größter Einflussfaktor hinsichtlich des Effektes auf die Oberflächenanästhesie (Regressionskoeffizient 0,73, $p=0,00$), gefolgt von dem Faktor „Beziehung“ (Regressionskoeffizient -0,48, $p=0,02$). Der Placeboeffekt war jedoch abweichend von der Hypothese in der Gruppe der unbekannteten Probanden deutlich stärker ausgeprägt, als in der Gruppe der bekannten Probanden. Die verbale Information und Konditionierung hatte keinen nachweisbaren Einfluss auf die Wirkung der Oberflächenanästhesie (Regressionskoeffizient 0,02, $p=$

0,92). Die Angst- und Schmerzwerte der Probanden lagen stets innerhalb der in der Literatur beschriebenen Normwerte.

Die Studie kann die Hypothese, dass eine bestehende Arzt-Patientenbeziehung den oberflächenanästhetischen Effekt durch Nutzung von Placebomechanismen verstärkt, nicht bestätigen. Es kam im Gegenteil zu einer verbesserten Placebowirkung in der Gruppe ohne zuvor bestehende Beziehung.

Wider Erwarten konnte ein oberflächenanästhetischer Effekt bei topischer Anwendung von Articain auf der Mundschleimhaut nachgewiesen werden. Auch dieser wurde durch eine bereits bestehende Arzt-Patientenbeziehung nicht verstärkt.

Weiterführende Studien sind notwendig, um den Einfluss der Arzt-Patienten-Beziehung als Co-Faktor der Oberflächenanästhesie in der Zahnmedizin weiter zu differenzieren.

7. Literaturverzeichnis

1. Ackerman, Steven J.; Hilsenroth, Mark J. (2003): A review of therapist characteristics and techniques positively impacting the therapeutic alliance. In: *Clinical psychology review* 23 (1), S. 1–33. DOI: 10.1016/S0272-7358(02)00146-0.
2. Adriani, J.; Dalili, H. (1971): Penetration of local anesthetics through epithelial barriers. In: *Anesthesia & Analgesia* 50 (5), S. 834–841.
3. Adriani, John; Zepernick, Richard; Arens, James; Authement, Enoch (1964): The comparative potency and effectiveness of topical anesthetics in man. In: *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 5 (1), S. 49–62. DOI: 10.1002/cpt19645149.
4. Al-Mahalawy, Haytham; Abuohashish, Hatem; Chathoth, Shahanas; Al-Masoud, Naif; Al-Jandan, Badr (2017): Articaine Versus Lidocaine Concentration in the Palatal Tissues After Supraperiosteal Buccal Infiltration Anesthesia. In: *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. DOI: 10.1016/j.joms.2017.10.001.
5. Al-Melh, Manal Abu; Andersson, Lars (2007): Comparison of topical anesthetics (EMLA/Oraqix vs. benzocaine) on pain experienced during palatal needle injection. In: *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 103 (5), e16-20. DOI: 10.1016/j.tripleo.2006.11.033.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ständige Kommission Leitlinien (2019): S3-Leitlinie Zahnbehandlungsangst beim Erwachsenen. Hg. v. AWMF-Regelwerk "Leitlinien". Online verfügbar unter <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/083-020.html>, zuletzt geprüft am 11.10.2020.
7. Atlas, Lauren Y.; Wager, Tor D. (2012): How expectations shape pain. In: *Neuroscience letters* 520 (2), S. 140–148. DOI: 10.1016/j.neulet.2012.03.039.
8. Becker, Daniel E.; Reed, Kenneth L. (2012): Local anesthetics: review of pharmacological considerations. In: *Anesthesia progress* 59 (2), 90-101; quiz 102-3. DOI: 10.2344/0003-3006-59.2.90.
9. Benedetti, Fabrizio (2002): How the doctor's words affect the patient's brain. In: *Evaluation & the health professions* 25 (4), S. 369–386. DOI: 10.1177/0163278702238051.
10. Benedetti, Fabrizio (2013): Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. In: *Physiological reviews* 93 (3), S. 1207–1246. DOI: 10.1152/physrev.00043.2012.
11. Benedetti, Fabrizio; Amanzio, Martina (2013): Mechanisms of the placebo response. In: *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 26 (5), S. 520–523. DOI: 10.1016/j.pupt.2013.01.006.

12. Bensing, Jozien M.; Verheul, William (2010): The silent healer: the role of communication in placebo effects. In: *Patient education and counseling* 80 (3), S. 293–299. DOI: 10.1016/j.pec.2010.05.033.
13. Bhalla, Jasdev; Meechan, John G.; Lawrence, Herenia P.; Grad, Helen A.; Haas, Daniel A. (2009): Effect of time on clinical efficacy of topical anesthesia. In: *Anesthesia progress* 56 (2), S. 36–41. DOI: 10.2344/0003-3006-56.2.36.
14. Blease, Charlotte; Colloca, Luana; Kaptchuk, Ted J. (2016): Are open-Label Placebos Ethical? Informed Consent and Ethical Equivocations. In: *Bioethics* 30 (6), S. 407–414. DOI: 10.1111/bioe.12245.
15. Chen, Donna T.; Miller, Franklin G.; Rosenstein, Donald L. (2003): Clinical Research and the Physician–Patient Relationship // Clinical research and the physician-patient relationship. In: *Annals of internal medicine* 138 (8), S. 669–672.
16. Clauss, Wolfgang; Clauss, Cornelia (Hg.) (2009): Humanbiologie kompakt. Heidelberg: Spektrum Akad. Verl. (Bachelor).
17. Colloca, L.; Sigaudò, M.; Benedetti, F. (2008): The role of learning in nocebo and placebo effects. In: *Pain* 136 (1-2), S. 211–218. DOI: 10.1016/j.pain.2008.02.006.
18. Colloca, Luana; Benedetti, Fabrizio (2005): Placebos and painkillers: is mind as real as matter? In: *Nature reviews. Neuroscience* 6 (7), S. 545–552. DOI: 10.1038/nrn1705.
19. Conboy, Lisa Ann; Macklin, Eric; Kelley, John; Kokkotou, Efi; Lembo, Anthony; Kaptchuk, Ted (2010): Which patients improve: Characteristics increasing sensitivity to a supportive patient-practitioner relationship. In: *Social science & medicine (1982)* 70 (3), S. 479–484. DOI: 10.1016/j.socscimed.2009.10.024.
20. Covino, Benjamin G. (1981): Physiology and Pharmacology of Local Anesthetic Agents. In: *Anesthesia progress* (28 (4)), S. 98–104.
21. Craen, Anton J.M. de; Lampe-Schoenmaeckers, Angela J. E. M.; Kraal, Jaap W.; Tijssen, Jan G. P.; Kleijnen, Jos (2001): Impact of experimentally-induced expectancy on the analgesic efficacy of tramadol in chronic pain patients: a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. In: *Journal of Pain and Symptom Management* (3), S. 210–217.
22. Dahshan, Ahmed; Donovan, G. Kevin (2006): Severe methemoglobinemia complicating topical benzocaine use during endoscopy in a toddler. A case report and review of the literature. In: *Pediatrics* 117 (4), e806-9. DOI: 10.1542/peds.2005-1952.
23. Daubländer, M.; Müller, R.; Lipp, M. D. (1997): The incidence of complications associated with local anesthesia in dentistry. In: *Anesthesia progress* 44 (4), S. 132–141.
24. Daubländer, Monika (2004): Die differenzierte Lokalanästhesie. In: *Endodontie Journal* (4), S. 6–12.

25. Davoudi, Amin; Rismanchian, Mansour; Akhavan, Ali; Nosouhian, Saeid; Bajoghli, Farshad; Haghghat, Abbas et al. (2016): A brief review on the efficacy of different possible and nonpharmacological techniques in eliminating discomfort of local anesthesia injection during dental procedures. In: *Anesthesia, essays and researches* 10 (1), S. 13–16. DOI: 10.4103/0259-1162.167846.
26. Dossett, Michelle L.; Mu, Lin; Davis, Roger B.; Bell, Iris R.; Lembo, Anthony J.; Kaptchuk, Ted J.; Yeh, Gloria Y. (2015): Patient-Provider Interactions Affect Symptoms in Gastroesophageal Reflux Disease. A Pilot Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. In: *PloS one* 10 (9), e0136855. DOI: 10.1371/journal.pone.0136855.
27. Easter, Michele M.; Henderson, Gail E.; Davis, Arlene M.; Churchill, Larry R.; King, Nancy M. P. (2006): The many meanings of care in clinical research. In: *Sociology of health & illness* 28 (6), S. 695–712. DOI: 10.1111/j.1467-9566.2006.00537.x.
28. Eippert, Falk; Finsterbusch, Jürgen; Bingel, Ulrike; Büchel, Christian (2009): Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. In: *Science (New York, N.Y.)* 326 (5951), S. 404. DOI: 10.1126/science.1180142.
29. Ermann, Michael (2012): Angst und Angststörungen. Psychoanalytische Konzepte. 1. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer (Lindauer Beiträge zur Psychotherapie und Psychosomatik).
30. Etherton, Joseph; Lawson, Marci; Graham, Reiko (2014): Individual and gender differences in subjective and objective indices of pain. Gender, fear of pain, pain catastrophizing and cardiovascular reactivity. In: *Applied psychophysiology and biofeedback* 39 (2), S. 89–97. DOI: 10.1007/s10484-014-9245-x.
31. Fenton, Bradford W.; Shih, Elim; Zolton, Jessica (2015): The neurobiology of pain perception in normal and persistent pain. In: *Pain management* 5 (4), S. 297–317. DOI: 10.2217/pmt.15.27.
32. Freiras, Guilherme Camponogara de; Pozzobon, Roselaine Terezinha; Blaya, Diego Segatto; Moreira, Carlos Heitor (2015): Efficacy of Benzocaine 20% Topical Anesthetic Compared to Placebo Prior to Administration of Local Anesthesia in the Oral Cavity: A Randomized Controlled Trial. In: *Anesthesia progress* 62 (2), S. 46–50. DOI: 10.2344/0003-3006-62.2.46.
33. Freissmuth, Michael; Offermanns, Stefan; Böhm, Stefan (2016): Pharmakologie und Toxikologie. Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg, s.l.: Springer Berlin Heidelberg (Springer-Lehrbuch). Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-46689-6>.
34. Friskopp, Johan; Nilsson, Marie; Isacsson, Goran (2001): The anesthetic onset and duration of a new lidocaine/prilocaine gel intra-pocket anesthetic (OraqixR) for periodontal scaling/root planing. In: *J Clin Periodontol* 28 (5), S. 453–458. DOI: 10.1034/j.1600-051x.2001.028005453.x.

35. Garisto, Gabriella A.; Gaffen, Andrew S.; Lawrence, Herenia P.; Tenenbaum, Howard C.; Haas, Daniel A. (2010): Occurrence of paresthesia after dental local anesthetic administration in the United States. In: *The Journal of the American Dental Association* 141 (7), S. 836–844. DOI: 10.14219/jada.archive.2010.0281.
36. Geber, Christian; Klein, Thomas; Azad, Shahnaz; Birklein, Frank; Gierthmühlen, Janne; Hüge, Volker et al. (2011): Test-retest and interobserver reliability of quantitative sensory testing according to the protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): a multi-centre study. In: *Pain* 152 (3), S. 548–556. DOI: 10.1016/j.pain.2010.11.013.
37. Guentsch, Arndt; Stier, Christiane; Raschke, Gregor F.; Peisker, André; Fahmy, Mina D.; Kuepper, Harald; Schueler, Ina (2017): Oral health and dental anxiety in a German practice-based sample. In: *Clinical oral investigations* 21 (5), S. 1675–1680. DOI: 10.1007/s00784-016-1951-8.
38. Gutwald, Ralf; Bähr, Wolfgang (Hg.) (2010): Einführung in die zahnärztliche Chirurgie und Implantologie. Für Studium und Beruf ; mit 71 Tabellen. 2., überarb. und erw. Aufl. Köln: Dt. Zahnärzte-Verl.
39. Halling, Frank (2015): Verbrauch dentaler Lokalanästhetika in Deutschland und im internationalen Vergleich. In: *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* (70), S. 426–432.
40. Hopman, A. J. G.; Baart, J. A.; Brand, H. S. (2017): Articaine and neurotoxicity - a review. In: *British dental journal* 223 (7), S. 501–506. DOI: 10.1038/sj.bdj.2017.782.
41. Humphris, G. M.; Morrison, T.; Lindsay, S. (1995): The Modified Dental Anxiety Scale: validation and United Kingdom norms. In: *Community Dental Health* 12 (03), S. 143–150.
42. Jackowski, Jochen; Peters, Hajo; Hölzle, Frank (Hg.) (2017): Zahnärztliche Chirurgie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
43. Jensen, K. B.; Petrovic, P.; Kerr, C. E.; Kirsch, I.; Raicek, J.; Cheetham, A. et al. (2014): Sharing pain and relief. Neural correlates of physicians during treatment of patients. In: *Molecular psychiatry* 19 (3), S. 392–398. DOI: 10.1038/mp.2012.195.
44. Julian, Laura J. (2011): Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). In: *Arthritis care & research* 63 Suppl 11, S467-472. DOI: 10.1002/acr.20561.
45. Kämmerer, P. W.; Schneider, D.; Palarie, V.; Schiegnitz, E.; Daubländer, M. (2017): Comparison of anesthetic efficacy of 2 and 4 % articaine in inferior alveolar nerve block for tooth extraction-a double-blinded randomized clinical trial. In: *Clinical oral investigations* 21 (1), S. 397–403. DOI: 10.1007/s00784-016-1804-5.
46. Kaptchuk, Ted J.; Kelley, John M.; Conboy, Lisa A.; Davis, Roger B.; Kerr, Catherine E.; Jacobson, Eric E. et al. (2008): Components of placebo effect.

- Randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 336 (7651), S. 999–1003. DOI: 10.1136/bmj.39524.439618.25.
47. Kashyap, Vinay Mohan; Desai, Rajendra; Reddy, Praveen B.; Menon, Suresh (2011): Effect of alkalinisation of lignocaine for intraoral nerve block on pain during injection, and speed of onset of anaesthesia. In: *The British journal of oral & maxillofacial surgery* 49 (8), e72-5. DOI: 10.1016/j.bjoms.2011.04.068.
 48. Katyal, Vandana (2010): The efficacy and safety of articaine versus lignocaine in dental treatments. A meta-analysis. In: *Journal of dentistry* 38 (4), S. 307–317. DOI: 10.1016/j.jdent.2009.12.003.
 49. Keller, Pascal-Henri; Grondin, Olivier; Tison, François; Gonon, Francois (2016): How Health Professionals Conceptualize and Represent Placebo Treatment in Clinical Trials and How Their Patients Understand It: Impact on Validity of Informed Consent. In: *PloS one* 11 (5), 1-17. DOI: 10.1371/journal.pone.0155940.
 50. Kelley, John M.; Lembo, Anthony J.; Ablon, J. Stuart; Villanueva, Joel J.; Conboy, Lisa A.; Levy, Ray et al. (2009): Patient and Practitioner Influences on the placebo Effect in Irritable Bowel Syndrome. In: *Psychosomatic medicine* 71 (7), S. 789–797. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181acee12.
 51. Kindler, Christoph H.; Harms, Christoph; Amsler, Felix; Ihde-Scholl, Thomas; Scheidegger, Daniel (2000): The Visual Analog Scale Allows Effective Measurement of Preoperative Anxiety and Detection of Patients' Anesthetic Concerns. In: *Anesthesia & Analgesia* 90 (3), S. 706–712. DOI: 10.1097/00000539-200003000-00036.
 52. Kishimoto, Toshiyuki; Matsuura, Nobuyuki; Kasahara, Masataka; Ichinohe, Tatsuya (2017): Effect of Topical Anesthesia Using an Adhesive Patch and Anesthetic Solution. In: *Anesthesia progress* 64 (2), S. 73–79. DOI: 10.2344/anpr-64-02-05.
 53. Klinger, Regine (2010): Das Potenzial des analgetischen Placeboeffektes. S3-Leitlinien-Empfehlung zur Behandlung akuter und perioperativer Schmerzen. In: *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 45 (1), S. 22–29. DOI: 10.1055/s-0029-1243374.
 54. Klinger, Regine; Blasini, Maxie; Schmitz, Julia; Colloca, Luana (2017): Nocebo effects in clinical studies. Hints for pain therapy. In: *Pain reports* 2 (2). DOI: 10.1097/PR9.0000000000000586.
 55. Klinger, Regine; Soost, Stephanie; Flor, Herta; Worm, Margitta (2007): Classical conditioning and expectancy in placebo hypoalgesia: a randomized controlled study in patients with atopic dermatitis and persons with healthy skin. In: *Pain* 128 (1-2), S. 31–39. DOI: 10.1016/j.pain.2006.08.025.
 56. Koban, Leonie; Kusko, Daniel; Wager, Tor D. (2017): Generalization of learned pain modulation depends on explicit learning. In: *Acta psychologica*. DOI: 10.1016/j.actpsy.2017.09.009.

57. Kravitz, Neal D. (2007): The use of compound topical anesthetics. In: *The Journal of the American Dental Association* 138 (10), S. 1333–1339. DOI: 10.14219/jada.archive.2007.0048.
58. Kruyen, Peter M.; Emons, Wilco H. M.; Sijtsma, Klaas (2013): Shortening the S-STAI: consequences for research and clinical practice. In: *Journal of psychosomatic research* 75 (2), S. 167–172. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2013.03.013.
59. Kühnisch, J.; Daubländer, M.; Klingberg, G.; Dougall, A.; Spyridonos Loizides, M.; Stratigaki, E. et al. (2017): Best clinical practice guidance for local analgesia in paediatric dentistry. An EAPD policy document. In: *European archives of paediatric dentistry : official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry* 18 (5), S. 313–321. DOI: 10.1007/s40368-017-0311-y.
60. Kumar, Mritunjay; Chawla, Rajiv; Goyal, Manish (2015): Topical anesthesia. In: *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology* 31 (4), S. 450–456. DOI: 10.4103/0970-9185.169049.
61. Kung, Jason; McDonagh, Marian; Sedgley, Christine M. (2015): Does Articaine Provide an Advantage over Lidocaine in Patients with Symptomatic Irreversible Pulpitis? A Systematic Review and Meta-analysis. In: *Journal of endodontics* 41 (11), S. 1784–1794. DOI: 10.1016/j.joen.2015.07.001.
62. Laux, Gerd; Dietmaier, Otto; König, Wolfgang; Laux-Dietmaier-König (2001): Pharmakopsychiatrie. Mit 90 Tabellen. 4., aktualisierte Aufl. München: Urban & Fischer.
63. Lawton, Julia; Jenkins, Nicholas; Darbyshire, Julie; Farmer, Andrew; Holman, Rury; Hallowell, Nina (2012): Understanding the outcomes of multi-centre clinical trials. A qualitative study of health professional experiences and views. In: *Social science & medicine (1982)* 74 (4), S. 574–581. DOI: 10.1016/j.socscimed.2011.11.012.
64. Leal, Pollyana Caldeira; Goes, Tiago Costa; da Silva, Luiz Carlos Ferreira; Teixeira-Silva, Flavia (2017): Trait vs. state anxiety in different threatening situations. In: *Trends in psychiatry and psychotherapy* 39 (3), S. 147–157. DOI: 10.1590/2237-6089-2016-0044.
65. Lee, Hyo-Seol (2016): Recent advances in topical anesthesia. In: *Journal of dental anesthesia and pain medicine* 16 (4), S. 237–244. DOI: 10.17245/jdapm.2016.16.4.237.
66. Lehtinen, R.; Oksala, E. (1979): Penetration of disposable needles. In: *International journal of oral surgery* 8 (2), S. 145–148.
67. Lenk, Maria; Berth, Hendrik; Joraschky, Peter; Petrowski, Katja; Weidner, Kerstin; Hannig, Christian (2013): Fear of dental treatment--an underrecognized symptom in people with impaired mental health. In: *Deutsches Arzteblatt international* 110 (31-32), S. 517–522. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0517.
68. Levine, J. D.; Gordon, N. C. (1984): Influence of the method of drug administration on analgesic response. In: *Nature* 312 (5996), S. 755–756.

69. Levine, Jon D.; Gordon, Newton C.; Fields, Howard L. (1978): The mechanisms of placebo analgesia. In: *The Lancet*, S. 654–657.
70. Lin, C-S; Wu, S-Y; Yi, C-A (2017): Association between Anxiety and Pain in Dental Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *Journal of dental research* 96 (2), S. 153–162. DOI: 10.1177/0022034516678168.
71. Lin, Yi-Ling; Yen, Yea-Yin; Chen, Hon-Sen; Liu, Yen-Chun; Chang, Chin-Shun; Chen, Chun-Ming et al. (2014): Child dental fear in low-income and non-low-income families. A school-based survey study. In: *Journal of Dental Sciences* 9 (2), S. 165–171. DOI: 10.1016/j.jds.2013.02.022.
72. List, Thomas; Mojir, Katerina; Svensson, Peter; Pigg, Maria (2014): A New protocol to Evaluate the Effect of Topical Anesthesia. In: *Anesthesia progress* 61 (4), S. 135–144. DOI: 10.2344/0003-3006-61.4.135.
73. Losin, Elizabeth A. Reynolds; Anderson, Steven R.; Wager, Tor D. (2017): Feelings of Clinician-Patient Similarity and Trust Influence Pain. Evidence From Simulated Clinical Interactions. In: *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 18 (7), S. 787–799. DOI: 10.1016/j.jpain.2017.02.428.
74. Magnusson, T.; List, T.; Helkimo, M. (1995): Self-assessment of pain and discomfort in patients with temporomandibular disorders: a comparison of five different scales with respect to their precision and sensitivity as well as their capacity to register memory of pain and discomfort. In: *Journal of oral rehabilitation* (22), S. 549–556.
75. Malamed, Stanley F.; Gagnon, Suzanne; Leblanc, Dominique (2001): Articaine hydrochloride. A study of the safety of a new amide local anesthetic. In: *The Journal of the American Dental Association* 132 (2), S. 177–185. DOI: 10.14219/jada.archive.2001.0152.
76. Malet, Arnaud; Faure, Marie-Odile; Deletage, Nathalie; Pereira, Bruno; Haas, Jerome; Lambert, Gregory (2015): The comparative cytotoxic effects of different local anesthetics on a human neuroblastoma cell line. In: *Anesthesia and analgesia* 120 (3), S. 589–596. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000562.
77. Maljaei, Ensiyeh; Pourkazemi, Maryam; Ghanizadeh, Milad; Ranjbar, Rana (2017): The Efficacy of Buccal Infiltration of 4% Articaine and PSA Injection of 2% Lidocaine on Anesthesia of Maxillary Second Molars. In: *Iranian endodontic journal* 12 (3), S. 276–281. DOI: 10.22037/iej.v12i3.16464.
78. Martin, Michael D.; Ramsay, Douglas S.; Whitney, Coralyn; Fiset, Louis; Weinstein, Philip (1994): Topical Anesthesia: Differentiating the Pharmacological and Psychological Contributions to Efficacy. In: *Anesthesia progress* (41), S. 40–47.
79. Mayer, R.; Hund, A. (1976): Sprays als Oberflächenanästhetika in der Zahnheilkunde. In: *Deutsche zahnärztliche Zeitschrift* 31 (2), S. 135–138.
80. Meechan, John G. (2008): Intraoral topical anesthesia. In: *Periodontology* 2000 46, S. 56–79. DOI: 10.1111/j.1600-0757.2008.00231.x.

81. Melzack, R.; Wall, P. D. (1965): Pain mechanisms. A new theory. In: *Science (New York, N.Y.)* 150 (3699), S. 971–979.
82. Merskey, H.; Spear, F. G. (1967): The concept of pain. In: *Journal of psychosomatic research* 11 (1), S. 59–67.
83. Morton, Debbie L.; Watson, Alison; El-Dereby, Wael; Jones, Anthony K. P. (2009): Reproducibility of placebo analgesia. Effect of dispositional optimism. In: *Pain* 146 (1-2), S. 194–198. DOI: 10.1016/j.pain.2009.07.026.
84. Mücke, M.; Cuhls, H; Radbruch, L.; Baron, R.; Maier, C. et al. (2014): Quantitative sensorische Testung. In: *Schmerz (Berlin, Germany)* (28), S. 635–648. DOI: 10.1007/978-3-642-54670-9_9-1.
85. Nakamura, Shun; Matsuura, Nobuyuki; Ichinohe, Tatsuya (2013): A new method of topical anesthesia by using anesthetic solution in a patch. In: *Journal of endodontics* 39 (11), S. 1369–1373. DOI: 10.1016/j.joen.2013.07.019.
86. Neumann, Melanie; Edelhäuser, Friedrich; Kreps, Gary L.; Scheffer, Christian; Lutz, Gabriele; Tauschel, Diethard; Visser, Adriaan (2010): Can patient-provider interaction increase the effectiveness of medical treatment or even substitute it?—An exploration on why and how to study the specific effect of the provider. In: *Patient education and counseling* 80 (3), S. 307–314. DOI: 10.1016/j.pec.2010.07.020.
87. Okayasu, Ichiro; Komiyama, Osamu; Ayuse, Takao; Laat, Antoon de (2016): Effect of topical lidocaine in the oral and facial regions on tactile sensory and pain thresholds. In: *Archives of oral biology* 72, S. 51–55. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2016.08.007.
88. Ortiz, Robin; Chandros Hull, Sara; Colloca, Luana (2016): Patient attitudes about the clinical use of placebo: qualitative perspectives from a telephone survey. In: *BMJ open* 6 (4), e011012. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-011012.
89. Pape, Hans-Christian; Klinke, Rainer; Brenner, Bernhard; Silbernagl, Stefan (Hg.) (2014a): Physiologie. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG.
90. Pape, Hans-Christian; Klinke, Rainer; Brenner, Bernhard; Silbernagl, Stefan (Hg.) (2014b): Physiologie. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG.
91. Pape, Hans-Christian; Klinke, Rainer; Brenner, Bernhard; Silbernagl, Stefan (Hg.) (2014c): Physiologie. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG.
92. Parirokh, Masoud; Sadeghi, Amir Sadra; Nakhaee, Nouzar; Pardakhty, Abbas; Abbott, Paul V.; Yosefi, Mohammad Hosein (2012): Effect of Topical Anesthesia on Pain during Infiltration Injection and Success of Anesthesia for Maxillary Central Incisors. In: *Journal of endodontics* 38 (12), S. 1553–1556. DOI: 10.1016/j.joen.2012.08.011.

93. Pascalis, Vilfredo de; Chiaradia, Carmela; Carotenuto, Eleonora (2002): The contribution of suggestibility and expectation to placebo analgesia phenomenon in an experimental setting. In: *Pain* 96 (3), S. 393–402. DOI: 10.1016/S0304-3959(01)00485-7.
94. Paschos, Ekaterini; Huth, K. C.; Benz, C.; Reeka-Bardschmidt, A.; Hickel, R. (2006): Efficacy of intraoral topical anesthetics in children. In: *Journal of dentistry* 34 (6), S. 398–404. DOI: 10.1016/j.jdent.2005.09.002.
95. Peerdeman, Kaya J.; van Laarhoven, Antoinette I. M.; Peters, Madelon L.; Evers, Andrea W. M. (2016): An Integrative Review of the Influence of Expectancies on Pain. In: *Frontiers in psychology* 7, S. 1270. DOI: 10.3389/fpsyg.2016.01270.
96. Petrovic, Predrag; Kalso, Eija; Petersson, Karl M.; Ingvar, Martin (2002): Placebo an Opioid Analgesia- Imaging s Shared Neuronal Network. In: *Science* (295), S. 1737–1740.
97. Pigg, Maria; Baad-Hansen, Lene; Svensson, Peter; Drangsholt, Mark; List, Thomas (2010): Reliability of intraoral quantitative sensory testing (QST). In: *Pain* 148 (2), S. 220–226. DOI: 10.1016/j.pain.2009.10.024.
98. Porto, R. (2011): The Placebo effect: Its importance in treatment. In: *Sexologies* 20 (1), S. 15–19. DOI: 10.1016/j.sexol.2011.01.006.
99. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch (2017). 267., neu bearbeitete Auflage. Berlin, Boston: De Gruyter. Online verfügbar unter http://www.degruyter.com/search?f_0=isbnissn&q_0=9783110494976&searchTitles=true.
100. Revill, S. I.; Robinson, J. O.; Rosen, M.; Hogg, M. I. (1976): The reliability of a linear analogue for evaluating pain. In: *Anaesthesia* 31 (9), S. 1191–1198. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1976.tb11971.x.
101. Roberts, Alan H.; Kewman, Donald G.; Mercier, Lisa; Hovell, Mel (1993): The power of nonspecific effects in healing: implications for psychological and biological treatments. In: *Clinical psychology review* (13), S. 375–391.
102. Rolke, R.; Baron, R.; Maier, C.; Tölle, T. R.; Treede, R-D; Beyer, A. et al. (2006): Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS). Standardized protocol and reference values. In: *Pain* 123 (3), S. 231–243. DOI: 10.1016/j.pain.2006.01.041.
103. Said Yekta-Michael, Sareh; Stein, Jamal M.; Marioth-Wirtz, Ernst (2015): Evaluation of the anesthetic effect of epinephrine-free articaine and mepivacaine through quantitative sensory testing. In: *Head & face medicine* 11, S. 1–13. DOI: 10.1186/s13005-015-0061-1.
104. Schiebler, Theodor Heinrich; Korf, Horst-Werner (Hg.) (2007): Anatomie. Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie. 10., vollst. überarb. Aufl. Darmstadt: Steinkopff (Springer E-book Collection).

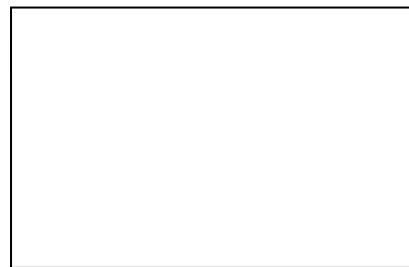
105. Schmidt, Robert F.; Birbaumer, Niels-Peter; Schaible, Hans-Georg (Hg.) (2006): Neuro- und Sinnesphysiologie. Mit 12 Tabellen ; [neue Approbationsordnung]. 5., neu bearb. Aufl. Berlin: Springer (Springer-Lehrbuch).
106. Schmidt, Robert F.; Lang, Florian; Heckmann, Manfred (Hg.) (2017): Schmidt, Thews // Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie : mit Online-Repetitorium. Springer-Verlag GmbH. Sonderausgabe der 31. Auflage. Berlin: Springer.
107. Schuster, Bettina (2014): Der Placeboeffekt im Rahmen der Oberflächenanästhesie in der Zahnmedizin. Dissertation. Universitätsmedizin Mainz, Mainz.
108. Scott, David J.; Stohler, Christian S.; Egnatuk, Christine M.; Wang, Heng; Koeppe, Robert A.; Zubieta, Jon-Kar (2007): Individual differences in reward responding explain placebo-induced expectations and effects. In: *Neuron* 55 (2), S. 325–336. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.06.028.
109. Seligman, Laura D.; Hovey, Joseph D.; Chacon, Karina; Ollendick, Thomas H. (2017): Dental anxiety: An understudied problem in youth. In: *Clinical psychology review* 55, S. 25–40. DOI: 10.1016/j.cpr.2017.04.004.
110. Senes, A. M.; Calvo, A. M.; Colombini-Ishikirama, B. L.; Gonçalves, P. Z.; Dionísio, T. J.; Sant'ana, E. et al. (2015): Efficacy and Safety of 2% and 4% Articaine for Lower Third Molar Surgery. In: *Journal of dental research* 94 (9 Suppl), 166S–173S. DOI: 10.1177/0022034515596313.
111. Sölle, A.; Worm, M.; Flor, H.; Klinger, R. (2016): Placeboreaktion – Mechanismen und klinische Anwendungen. In: *Schmerz (Berlin, Germany)* 30 (5), S. 386–394. DOI: 10.1007/s00482-016-0138-1.
112. Spielberger, C. D.; Gorsuch, R. L.; Lushene, R. E. (1970): Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. (“self-evaluation questionnaire”). In: *Palo Alto: California Consulting Psychologists Press*.
113. Staats, P. S.; Staats, A.; Hekmat, H. (2001): The additive impact of anxiety and a placebo on pain. In: *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2 (4), S. 267–279. DOI: 10.1046/j.1526-4637.2001.01046.x.
114. Storjord, Helene Persen; Teodorsen, Mari Mjønes; Bergdahl, Jan; Wynn, Rolf; Johnsen, Jan-Are Kolset (2014): Dental anxiety. A comparison of students of dentistry, biology, and psychology. In: *Journal of multidisciplinary healthcare* 7, S. 413–418. DOI: 10.2147/JMDH.S69178.
115. Street, Richard L.; Makoul, Gregory; Arora, Neeraj K.; Epstein, Ronald M. (2009): How does communication heal? Pathways linking clinician-patient communication to health outcomes. In: *Patient education and counseling* 74 (3), S. 295–301. DOI: 10.1016/j.pec.2008.11.015.
116. Svensson, P.; Baad-Hansen, L.; Pigg, M.; List, T.; Eliav, E.; Ettlin, D. et al. (2011): Guidelines and recommendations for assessment of somatosensory function in oro-facial pain conditions--a taskforce report. In: *Journal of oral rehabilitation* 38 (5), S. 366–394. DOI: 10.1111/j.1365-2842.2010.02196.x.

117. Świder, Karolina; Bąbel, Przemysław (2016): The Effect of the Type and Colour of Placebo Stimuli on Placebo Effects Induced by Observational Learning. In: *PloS one* 11 (6), 1-12. DOI: 10.1371/journal.pone.0158363.
118. Tiplady, B.; Jackson, SHD, Maskrey, VEM; Swift, C. G. (1998): Validity and sensitivity of visual analogue scales in young and older healthy subjects. In: *Age and Ageing* (27), S. 63–66.
119. Universität Trier (2002): Das deutschsprachige State-Trait Angst Inventar.
120. Vase, Lene; Robinson, Michael E.; Verne, G. Nicholas; Price, Donald D. (2005): Increased placebo analgesia over time in irritable bowel syndrome (IBS) patients is associated with desire and expectation but not endogenous opioid mechanisms. In: *Pain* 115 (3), S. 338–347. DOI: 10.1016/j.pain.2005.03.014.
121. Verheul, William; Sanders, Ariëtte; Bensing, Joziën (2010): The effects of physicians' affect-oriented communication style and raising expectations on analogue patients' anxiety, affect and expectancies. In: *Patient education and counseling* 80 (3), S. 300–306. DOI: 10.1016/j.pec.2010.06.017.
122. Wager, Tor D.; Atlas, Lauren Y.; Leotti, Lauren A.; Rilling, James K. (2011): Predicting individual differences in placebo analgesia: contributions of brain activity during anticipation and pain experience. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 31 (2), S. 439–452. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3420-10.2011.
123. Wang, Min-Ching; Vinall-Collier, Karen; Csikar, Julia; Douglas, Gail (2017a): A qualitative study of patients' views of techniques to reduce dental anxiety. In: *Journal of dentistry* 66, S. 45–51. DOI: 10.1016/j.jdent.2017.08.012.
124. Wang, Rui-Sheng; Hall, Kathryn T.; Giulianini, Franco; Passow, Dani; Kaptchuk, Ted J.; Loscalzo, Joseph (2017b): Network analysis of the genomic basis of the placebo effect. In: *JCI insight* 2 (11). DOI: 10.1172/jci.insight.93911.
125. Wang, Xi-Xing; Shuai, Wei; Peng, Qiang; Li, Ju-Xiang; Li, Ping; Cheng, Xiao-Shu; Su, Hai (2017c): White coat effect in hypertensive patients. The role of hospital environment or physician presence. In: *Journal of the American Society of Hypertension : JASH* 11 (8), S. 498–502. DOI: 10.1016/j.jash.2017.06.006.
126. Weimer, Katja; Colloca, Luana; Enck, Paul (2015): Age and sex as moderators of the placebo response – an evaluation of systematic reviews and meta-analyses across medicine. In: *Gerontology* 61 (2), S. 97–108. DOI: 10.1159/000365248.
127. Werdehausen, R.; Fazeli, S.; Braun, S.; Hermanns, H.; Essmann, F.; Hollmann, M. W. et al. (2009): Apoptosis induction by different local anaesthetics in a neuroblastoma cell line. In: *British journal of anaesthesia* 103 (5), S. 711–718. DOI: 10.1093/bja/aep236.

128. Whalley, Ben; Hyland, Michael E.; Kirsch, Irving (2008): Consistency of the placebo effect. In: *Journal of psychosomatic research* 64 (5), S. 537–541. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2007.11.007.
129. Yaman, Zekai; Kişnişci, Reha S. (1998): Idiopathic swelling of the lower lip associated with topical anaesthesia. Report of the three case. In: *Australian Dental Journal* 43 (5), S. 324–327. DOI: 10.1111/j.1834-7819.1998.tb00182.x.
130. Yekta, Sareh Said; Lückhoff, Andreas; Ristić, Dejan; Lampert, Friedrich; Ellrich, Jens (2012): Impaired somatosensation in tongue mucosa of smokers. In: *Clinical oral investigations* 16 (1), S. 39–44. DOI: 10.1007/s00784-010-0480-0.
131. Zubieta, Jon-Kar; Bueller, Joshua A.; Jackson, Lisa R.; Scott, David J.; Xu, Yanjun; Koeppe, Robert A. et al. (2005): Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 25 (34), S. 7754–7762. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0439-05.2005.

8. Anhang

8.1 Probandeninformation



*Klinische Studie zur Arzt-Patienten-Beziehung als Co-Faktor der
Oberflächenanästhesie in der Zahnmedizin*

Probandeninformation

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der von uns vorgesehenen klinischen Studie teilzunehmen.

Klinische Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über die Sicherheit, Eignung und Leistungsfähigkeit von medizinischen Therapien zu gewinnen oder zu erweitern.

Die klinische Prüfung, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde von einer Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland Pfalz positiv bewertet.

Wir möchten in dieser Forschungsarbeit das Thema der Oberflächenanästhesie auf der Mundschleimhaut untersuchen. Oberflächenanästhesie bedeutet, dass die oberflächlichen Schleimhautschichten durch das Auftragen von Salben oder Lösungen, die ein Lokalanästhetikum (lokales Betäubungsmittel) enthalten, betäubt werden, so dass kein Schmerz wahrgenommen wird, wenn leicht schmerzhaft Maßnahmen wie zahnärztliche Betäubungsspritzen oder Nahtentfernungen durchgeführt werden. Die Betäubung wird von vielen Faktoren wie Information, Situation, Umgebung und der Persönlichkeit des Zahnarztes bzw. Patienten, bzw. deren Beziehung zueinander, beeinflusst. Diese Faktoren sollen in der Studie näher beleuchtet und ihre Auswirkung auf die Oberflächenanästhesie untersucht werden.

Probandeninformation

Korrektur 1-Klinische Studie zur Arzt-Patienten-Beziehung als Co-Faktor der Oberflächenanästhesie in der Zahnmedizin

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Zum Studienablauf

Bitte füllen Sie zunächst den beiliegenden Fragebogen aus. Der Studienbogen enthält Fragen zu Ihrem allgemeinen Gesundheitszustand und zu Ihren Erwartungen an ein oberflächenbetäubendes Medikament, sowie Fragen zu möglichen Ängsten vor lokalen Betäubungsverfahren.

Füllen Sie den Bogen bitte stets korrekt und in Ruhe aus, um Verzerrungen der wissenschaftlichen Ergebnisse zu vermeiden.

Alle Studienteilnehmer werden randomisiert und so zufällig in verschiedene Untersuchungsgruppen eingeteilt. Bei einem Teil der Studienteilnehmer wird das Anästhetikum „Articain“ eingesetzt, bei dem anderen Teil eine Placebo-Lösung.

Anschließend folgt der praktische Teil der Studie. Die Ergebnisse dieser Studie sollen helfen die Oberflächenanästhesie zu verbessern, so dass der Einstich einer Kanüle nicht schmerzhaft bzw. nicht wahrnehmbar wird.

In dieser Studie soll getestet werden, welchen Einfluss die Arzt-Patienten-Beziehung in Kombination mit Placebo-Lösungen auf die Wirksamkeit der Oberflächenbetäubung hat.

Das ein Cent große Testareal wird auf der Mundschleimhaut des Unterkiefers im Bereich zwischen den beiden Eckzähnen liegen.

Zunächst stellen wir Ihnen das Messverfahren vor. Die Testinstrumente heißen PinPrick und sind stumpfe, federnd gelagerte Nadeln. Sie erzeugen auf der Schleimhaut einen Gegendruck und sind in den Halter einfahrbar. Wir simulieren somit einen Nadelstich ohne Sie zu stechen oder zu verletzen.

Alle Tests zielen darauf ab, dass Sie den Testreiz hinsichtlich seiner Intensität beurteilen. Auf einer neunstufigen Skala, die einen Bereich von „nicht wahrnehmbar“ bis „überaus schmerzhaft“ umfasst, sollen Sie die Testreize einordnen. Zur Erhebung von Bezugswerten und zum Kennenlernen der Messmethode wird zunächst eine Nullreihe erhoben, d.h. Sie lernen alle Testreize kennen und ordnen Sie auf der Skala ein.

Anschließend folgt der Hauptteil der Studie. Um eine möglichst authentische Zahnarztsituation darzustellen und um die Mundschleimhaut zu trocken, wird Ihnen ein kleiner Speichelsauger in den Mundwinkel gelegt.

Nun wird Ihnen die Lösung mit einem Wattestäbchen in das Testareal aufgetupft. Um reproduzierbar arbeiten zu können, wird das Testfeld anschließend mit einem Stift markiert. Nach einer Einwirkzeit von 2-3 Minuten beginnen wir mit den Testreizen.

Probandeninformation

Korrektur I-Klinische Studie zur Arzt-Patienten-Beziehung als Co-Faktor der Oberflächenanästhesie in der Zahnmedizin

Nach einer etwa zwanzigminütigen Pause wird Ihnen erneut die Lösung auf das Testfeld aufgetupft. Nach einer Einwirkzeit von 2-3 Minuten wird die oberflächenbetäubende Wirkung getestet. In der Testreihe werden Ihnen wie in der Nullreihe alle Reize dargeboten, die Sie auf einer neunstufigen Skala beurteilen dürfen.

Zu Risiken und Nebenwirkungen

Wir arbeiten mit zugelassenen Mitteln zur zahnärztlichen Betäubung, die Ihnen mit einem Wattestäbchen auf die Mundschleimhaut aufgetragen werden.

Sollte Ihnen eine Unverträglichkeit für Lokalanästhetika bekannt sein, dürfen Sie an dieser Studie nicht teilnehmen.

Sind Ihnen keine Unverträglichkeit bekannt, sind Nebenwirkungen sehr selten. Es könnte zu einer Unverträglichkeit und einem Anschwellen der Schleimhaut, Rötung im Mund und Gesichtsbereich, in sehr seltenen Fällen auch Atemnot kommen.

Allgemeine Informationen

Der Studienaufbau umfasst eine Studiengruppe und eine Kontrollgruppe. Sie werden einer dieser beiden Gruppen durch Ziehen eines Loses zugeteilt, d.h. Sie werden per Zufall einer der beiden Gruppen zugeteilt, so dass statistische Fehler minimiert werden.

Ihre Daten werden von unserem Studienzentrum pseudonymisiert, d.h. Ihre Daten werden mit einem Code aus Buchstaben und Zahlen codiert. Die Weitergabe an Dritte einschließlich Publikation erfolgt ausschließlich in anonymer Form, das heißt kann keiner bestimmten Person zugeordnet werden.

Sie dürfen die Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen beenden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen.

Der gesamte Studienablauf wird ca. 60 Minuten dauern.

Für Ihre Teilnahme erhalten Sie am Ende der Studie eine Aufwandsentschädigung von 20 Euro.

Bei Fragen zur Studie wenden Sie sich bitte an Johanna Moosmüller (E-Mail: jmoosmue@uni-mainz.de; Büro von Frau Prof. [] (Poliklinik für Zahnärztliche Chirurgie): [] (tagsüber erreichbar, die Rückfrage und Ihre Kontaktdaten werden dann von Frau [] an Frau Moosmüller weitergeleitet).

Mit freundlichen Grüßen

[]

Univ.-Prof. []
Leiterin der Studie

Probandeninformation

Korrektur I-Klinische Studie zur Arzt-Patienten-Beziehung als Co-Faktor der Oberflächenanästhesie in der Zahnmedizin

8.2 Einwilligungserklärung



*Klinische Studie zur Arzt-Patienten-Beziehung als Co-Faktor der
Oberflächenanästhesie in der Zahnmedizin*

Einwilligungserklärung

Ich erkläre mich bereit an der oben genannten Studie freiwillig teilzunehmen. Ich bin in einem persönlichen Gespräch ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie aufgeklärt worden.

Ich hatte die Gelegenheit zu einem Beratungsgespräch. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet und ich kann jederzeit neue Fragen stellen. Ich habe darüber hinaus den Text zur Studienaufklärung gelesen und verstanden. Ich hatte ausreichend Zeit mich zu entscheiden. Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen, meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie mündlich als auch schriftlich zurückziehen kann, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen.

Ich habe verstanden und bin damit einverstanden, dass meine studienbezogenen Gesundheitsdaten pseudonymisiert (d.h. kodiert ohne Angabe von Namen, Anschrift, Initialen oder Ähnliches) erhoben, auf Datenträgern gespeichert und vom Auftraggeber der Studie ausgewertet werden; die Weitergabe an Dritte einschließlich Publikation erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form, d.h. kann nicht meiner Person zugeordnet werden

Einwilligungserklärung

*Klinische Studie zur Arzt-Patienten-Beziehung als Co-Faktor der Oberflächenanästhesie in der
Zahnmedizin*

Ein Exemplar der Studieninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten, gelesen und verstanden.

Mit meiner Unterschrift erkläre ich mich bereit als Proband an der *klinischen Studie zur Arzt-Patienten-Beziehung als Co-Faktor der Oberflächenanästhesie in der Zahnmedizin* teilzunehmen und bestätige alle auf Seite 1 aufgeführten Aussagen. Ich bin über den Studieninhalt und mögliche Risiken informiert, sowie mit dem Datenschutz meiner Gesundheitsangaben einverstanden.

Ein Exemplar der unterschriebenen Einwilligungserklärung verbleibt im Prüfzentrum.

Ort, Datum

Name des Probanden

Unterschrift des Probanden

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Teilnehmers eingeholt.

Ort, Datum

Name des Arztes

Unterschrift des Arztes

Einwilligungserklärung
Klinische Studie zur Arzt-Patienten-Beziehung als Co-Faktor der Oberflächenanästhesie in der Zahnmedizin

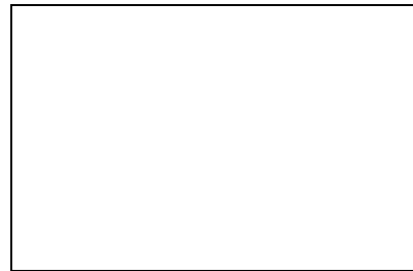
8.3 Probandenfragebogen



UNIVERSITÄTSmedizin.

MAINZ

Poliklinik für Zahnärztliche Chirurgie



*Klinische Studie zur Arzt-Patienten-Beziehung als Co-Faktor der
Oberflächenanästhesie in der Zahnmedizin*

Probandenfragebogen

Bitte füllen Sie diesen Fragebogen vor dem praktischen Teil der Studie aus.

Code:

Allgemeine Angaben zur Person

(wird vom Studienzentrum vergeben)

Dritter Buchstabe des Nachnamens

Zweiter Buchstabe des Vornamens

Geburtsmonat

Geburtsjahr

männlich

weiblich

Probandenfragebogen

*Korrektur 1 - Klinische Studie zur Arzt-Patienten-Beziehung als Co-Faktor der Oberflächenanästhesie in der
Zahnmedizin*

Bitte füllen Sie folgenden Angaben zu Ihrem Gesundheitszustand aus.

		Ja	Nein
A1	Sind Sie Raucher/in?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A2	Sind Sie Schwanger oder stillen Sie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A3	Haben Sie bekannte Allergien gegen Oberflächenanästhetika?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leiden Sie an folgenden Krankheiten?			
A4	Diabetes mellitus?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A5	Gefühlsstörungen im Mund u. Gesichtsbereich?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A6	Mundbrennen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A7	Erkrankungen der Speicheldrüsen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A8	Psychische Erkrankungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A9	Sodbrennen/ saures Aufstoßen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A10	Leiden Sie an Asthma?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A11	Leiden Sie an Herz-Kreislaufproblemen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A12	Können Sie ohne Probleme zwei Stockwerke Treppen steigen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A13	Leiden Sie an sonstigen Allgemeinerkrankungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nehmen Sie folgende Medikamente ein?			
A14	Antidepressiva?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A15	Blutdruckmedikamente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A16	Krampflösende Medikamente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A17	Schmerzmittel? (in den letzten 24 Stunden)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Probandenfragebogen

Korrektur 1- Klinische Studie zur Arzt-Patienten-Beziehung als Co-Faktor der Oberflächenanästhesie in der Zahnmedizin

Bitte füllen Sie folgende Fragen zu Ihren Erfahrungen mit Lokalanästhetika aus.

		Ja	Nein
B1	Haben Sie jemals eine zahnärztliche Lokalanästhesie erhalten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B2	Hatten Sie jemals Angst vor einer zahnärztlichen Lokalanästhesie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B3	Haben Sie jemals eine zahnärztliche Oberflächenanästhesie erhalten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B4	Hatten Sie jemals Bedenken vor einer zahnärztlichen Oberflächenanästhesie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Die nachfolgende Liste enthält Aussagen, denen man mehr oder weniger zustimmen kann. Bitte kreuzen Sie zu jeder Aussage an, inwiefern die jeweilige Aussage auf Sie zutrifft.

		gar nicht	ein wenig	Ziemlich	extrem
C1	Ich erwarte von einer oberflächenbetäubenden Substanz, dass ich in dem behandelten Areal für kurze Zeit überhaupt keine Empfindung haben werde.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C2	Ich erwarte von einer oberflächenbetäubenden Substanz, dass ich in dem behandelten Areal für längere Zeit überhaupt keine Empfindung haben werde.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C3	Ich erwarte von einer oberflächenbetäubenden Substanz, dass ich alles spüren, jedoch keinen Schmerz empfinden kann.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wie würden Sie generell Ihre Schmerzempfindlichkeit auf einer Skala von 0-10 einordnen, wobei 0 geringe und 10 starke Schmerzempfindlichkeit darstellt?

geringe starke
Schmerzempfindlichkeit

Probandenfragebogen

Korrektur 1 - Klinische Studie zur Arzt-Patienten-Beziehung als Co-Faktor der Oberflächenanästhesie in der Zahnmedizin

Bitte füllen Sie folgende Fragen aus. Versetzen Sie sich bitte möglichst gut in die jeweils beschriebene Situation hinein zu versetzen um Ihre Gefühle gut beschreiben zu können

	MDAS	entspannt	ein wenig unbehaglich	angespannt	ängstlich	so ängstlich, dass ich Schweißausbrüche bekomme und mich regelrecht krank fühle
D1	Stellen Sie sich vor, Sie müssen morgen zum Zahnarzt. Wie fühlen Sie sich?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D2	Stellen Sie sich vor, Sie sitzen beim Zahnarzt im Wartezimmer. Wie fühlen Sie sich?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D3	Stellen Sie sich vor, Sie sitzen beim Zahnarzt im Behandlungsstuhl. Der Zahnarzt bereitet gerade den Bohrer vor, um an Ihren Zähnen zu arbeiten. Wie fühlen Sie sich?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D4	Stellen Sie sich vor, sie sitzen im Behandlungsstuhl, um Zahnstein entfernen zu lassen. Während Sie warten, legt der Zahnarzt seine Instrumente bereit, mit denen er den Zahnstein im Zahnfleischbereich abkratzen wird. Wie fühlen Sie sich?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D5	Stellen Sie sich vor, sie sollen eine Betäubungsspritze in Ihr Zahnfleisch über einem hinteren Backenzahn bekommen. Wie fühlen Sie sich?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Probandenfragebogen

Korrektur 1- Klinische Studie zur Arzt-Patienten-Beziehung als Co-Faktor der Oberflächenanästhesie in der Zahnmedizin

Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und kreuzen Sie von den vier Antworten, diejenige an, die angibt, wie Sie sich jetzt, d.h. in diesem Moment fühlen.

	STAI- S	ÜBERHAUPT NICHT	EIN WENIG	ZIEMLICH	SEHR
E1	Ich bin ruhig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E2	Ich fühle mich geborgen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E3	Ich fühle mich angespannt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E4	Ich bin bekümmert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E5	Ich bin gelöst.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E6	Ich bin aufgeregt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E7	Ich bin besorgt, dass etwas schief gehen könnte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E8	Ich fühle mich ausgeruht.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E9	Ich bin beunruhigt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E10	Ich fühle mich wohl.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E11	Ich fühle mich selbstsicher.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E12	Ich bin nervös.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E13	Ich bin zappelig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E14	Ich bin verkrampft.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E15	Ich bin entspannt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E16	Ich bin zufrieden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E17	Ich bin besorgt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E18	Ich bin überreizt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E19	Ich bin froh.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Probandenfragebogen

Korrektur 1 - Klinische Studie zur Arzt-Patienten-Beziehung als Co-Faktor der Oberflächenanästhesie in der Zahnmedizin

E20	Ich bin vergnügt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-----	-------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte kreuzen Sie von den vier Antworten, diejenige an, die angibt, wie Sie sich im Allgemeinen fühlen

	STAI- T	FAST NIE	MANCHMAL	OFT	FAST IMMER
F1	Ich bin vergnügt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F2	Ich werde schnell müde.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F3	Mir ist zum Weinen zumute.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F4	Ich glaube mir geht es schlechter als anderen Leuten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F5	Ich verpasse günstige Gelegenheiten, weil ich mich nicht schnell genug entscheide.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F6	Ich fühle mich ausgeruht.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F7	Ich bin ruhig und gelassen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F8	Ich glaube, dass mir meine Schwierigkeiten über den Kopf wachsen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F9	Ich mache mir Gedanken über unwichtige Dinge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F10	Ich bin glücklich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F11	Ich neige dazu, alles schwer zu nehmen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F12	Mir fehlt es an Selbstvertrauen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F13	Ich fühle mich geborgen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F14	Ich mache mir Sorgen über mögliches Missgeschick.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F15	Ich fühle mich niedergeschlagen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F16	Ich bin zufrieden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F17	Unwichtige Gedanken gehen mir durch den Kopf und bedrücken mich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Probandenfragebogen

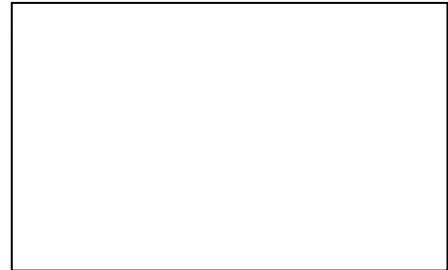
Korrektur 1- Klinische Studie zur Arzt-Patienten-Beziehung als Co-Faktor der Oberflächenanästhesie in der Zahnmedizin

F18	Enttäuschungen nehme ich so schwer, dass ich sie nicht vergessen kann.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F19	Ich bin ausgeglichen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F20	Ich werde nervös und unruhig, wenn ich an meine derzeitigen Angelegenheiten denke.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Probandenfragebogen

Korrektur 1 - Klinische Studie zur Arzt-Patienten-Beziehung als Co-Faktor der Oberflächenanästhesie in der Zahnmedizin

8.4 Studienprotokoll



*Klinische Studie zur Arzt-Patienten-Beziehung als Co-Faktor der
Oberflächenanästhesie in der Zahnmedizin*

Studienprotokoll

Code:

Allgemeine Angaben zur Person

(wird vom Studienzentrum vergeben)

Dritter Buchstabe des Nachnamens

Zweiter Buchstabe des Vornamens

Geburtsmonat

Geburtsjahr

männlich

weiblich

Studienprotokoll

Korrektur 1-Klinische Studie zur Arzt-Patienten-Beziehung als Co-Faktor in der Zahnmedizin

Studienort

Praxis		<input type="checkbox"/>
Poliklinik für Zahnärztliche Chirurgie, Universitätsmedizin Mainz		<input type="checkbox"/>

Arzt-Probanden-Beziehung

Der/ die Proband/in wurde niemals zuvor von Frau Moosmüller zahnärztlich untersucht	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
---	-----------------------------	-------------------------------

Nullreihe

Reiz	Nicht spürbar	wahnehmbar	Klar wahrnehmbar	Deutlich wahrnehmbar/ nicht schmerzhaft	Klar wahrnehmbar/ spürbar schmerzhaft	Klar schmerzhaft	Stark schmerzhaft	Sehr schmerzhaft	überaus schmerzhaft
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Vermerke:

Studienprotokoll
Korrektur 1-Klinische Studie zur Arzt-Patienten-Beziehung als Co-Faktor in der Zahnmedizin

Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten, diejenige aus, die angibt, wie Sie sich jetzt, d.h. in diesem Moment fühlen und kreuzen Sie diese an.

	STAI- S	ÜBERHAUPT NICHT	EIN WENIG	ZIEMLICH	SEHR
G1	Ich bin ruhig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G2	Ich fühle mich geborgen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G3	Ich fühle mich angespannt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G4	Ich bin bekümmert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G5	Ich bin gelöst.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G6	Ich bin aufgeregt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G7	Ich bin besorgt, dass etwas schief gehen könnte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G8	Ich fühle mich ausgeruht.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G9	Ich bin beunruhigt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G10	Ich fühle mich wohl.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G11	Ich fühle mich selbstsicher.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G12	Ich bin nervös.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G13	Ich bin zappelig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G14	Ich bin verkrampft.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G15	Ich bin entspannt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G16	Ich bin zufrieden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G17	Ich bin besorgt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G18	Ich bin überreizt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G19	Ich bin froh.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Studienprotokoll

Korrektur 1-Klinische Studie zur Arzt-Patienten-Beziehung als Co-Faktor in der Zahnmedizin

G20	Ich bin vergnügt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-----	-------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Testreihe

Reiz	Nicht spürbar	wahnehmbar	Klar wahrnehmbar	Deutlich wahrnehmbar/ nicht schmerzhaft	Klar wahrnehmbar/ spürbar schmerzhaft	Klar schmerzhaft	Stark schmerzhaft	Sehr schmerzhaft	überaus schmerzhaft
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Die Aussage trifft gar <i>nicht/ein wenig/ziemlich/extrem</i> zu.	gar nicht	ein wenig	ziemlich	extrem
H1	Ich hatte in dem behandelten Areal für kurze Zeit überhaupt keine Empfindung.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
H2	Ich hatte in dem behandelten Areal für längere Zeit überhaupt keine Empfindung.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
H3	Ich konnte in dem behandelten Areal alles spüren, hatte jedoch kein Schmerzempfinden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wie würden Sie Ihren Schmerz bei dem vorletzten Reiz auf einer Skala von 0-10 einordnen, wobei 0 geringe und 10 starke Schmerzempfindlichkeit darstellt?

keine

starke

Studienprotokoll

Korrektur 1-Klinische Studie zur Arzt-Patienten-Beziehung als Co-Faktor in der Zahnmedizin

Schmerzen

Deckblatt Studieneinteilung

Dieses Blatt wird zur besseren Übersicht von der Studienassistentin nach dem Versuch in die Probandenakte als Deckblatt eingelegt.

Der Proband ist :

- dem Behandler bekannt
- dem Behandler unbekannt

Der Proband erhält eine Testsubstanz

- S1**= Placebolösung 1 (Articain) oder
- S2**= Placebolösung 2

Der Proband zieht ein Los, worauf die Testinformation zu lesen ist. Die Information wird von dem Versuchsleiter verstärkt.

- Information 1 und Konditionierung**
Konditionierung ja: PinPrick Stimuli werden unwissentlich für den Probanden reduziert (7 Reize von 8- 32mN)
Schmerzerfahrung reduziert
- Information 2 ohne Konditionierung**
Keine Konditionierung: PinPrick Stimuli werden in der Intensität wie zuvor vergeben (128- 512mN)
Schmerzerfahrung gleich:

Das Probandenkollektiv wird somit in acht mögliche Gruppen eingeteilt:

- | | | | |
|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> 1 | bekannt/ Info 1 und Kondi/ Placebo1 | <input type="checkbox"/> 5 | unbekannt/ Info 1 und Kondi/ Placebo 1 |
| <input type="checkbox"/> 2 | bekannt/ Info 1 und Kondi/ Placebo 2 | <input type="checkbox"/> 6 | unbekannt/ Info 1 und Kondi/ Placebo2 |
| <input type="checkbox"/> 3 | bekannt/ Info 2 ohne Kondi/ Placebo 1 | <input type="checkbox"/> 7 | unbekannt/ Info 2 ohne Kondi/ Placebo 1 |
| <input type="checkbox"/> 4 | bekannt/ Info 2 ohne Kondi/ Placebo 2 | <input type="checkbox"/> 8 | Unbekannt/ Info 2 ohne Kondi/ Placebo 2 |

Studienprotokoll

Korrektur 1-Klinische Studie zur Arzt-Patienten-Beziehung als Co-Faktor in der Zahnmedizin

8.5 Aushang 1



Probanden gesucht

Klinische Studie zur Arzt-Patienten-Beziehung
als Co-Faktor der Oberflächenanästhesie in der Zahnmedizin



Wo: Poliklinik für Zahnärztliche Chirurgie
Klinik für Zahn- Mund- und Kieferheilkunde

Wann: ab dem 01.01.2017 ca. **60 Min.** pro Person

Aufwandsentschädigung
wird gezahlt!

Was wir untersuchen:

In dieser Studie soll der Effekt der Oberflächenanästhesie im Mund unter dem Einfluss von verschiedenen Faktoren wie Information, Umgebung, Situation und Persönlichkeit der Testperson untersucht werden. Oberflächenanästhesie bedeutet die Betäubung der oberflächlichen Schleimhaut durch Auftragen von Lokalanästhetika, so dass leicht schmerzhaft Behandlungen wie Nahtentfernung ohne Schmerzempfinden durchgeführt werden können. In dieser Studie werden jedoch lediglich Wahrnehmungstests durchgeführt, die die Mundschleimhaut **nicht** verletzen.

Wer kann **nicht** teilnehmen:

Raucher, Schwangere, stillende Mütter, Personen die an Diabetes mellitus, Gefühlsstörungen der Mundschleimhaut, Zungenbrennen, Mundbrennen oder Sjögren Syndrom leiden und Personen, die Antidepressiva oder ACE Hemmer einnehmen.

Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

8.6 Aushang 2

JG|U UNIVERSITÄTSmedizin.
 Poliklinik für Zahnärztliche Chirurgie MAINZ

Probanden gesucht

Klinische Studie zur Arzt-Patienten-Beziehung
 als Co-Faktor der Oberflächenanästhesie in der Zahnmedizin



Wo: Praxis
 Eltville

Wann: ab dem 01.01.2017 ca. **60 Min.** pro Person

Aufwandsentschädigung
who gezahlt!

Was wir untersuchen:

In dieser Studie soll der Effekt der Oberflächenanästhesie im Mund unter dem Einfluss von verschiedenen Faktoren wie Information, Umgebung, Situation und Persönlichkeit der Testperson untersucht werden. Oberflächenanästhesie bedeutet die Betäubung der oberflächlichen Schleimhaut durch Auftragen von Lokalanästhetika, so dass leicht schmerzhaft Behandlungen wie Nahtentfernung ohne Schmerzempfinden durchgeführt werden können. In dieser Studie werden jedoch lediglich Wahrnehmungstests durchgeführt, die die Mundschleimhaut **nicht** verletzen.

Wer kann nicht teilnehmen:

Raucher, Schwangere, stillende Mütter, Personen die an Diabetes mellitus, Gefühlsstörungen der Mundschleimhaut, Zungenbrennen, Mundbrennen oder Sjögren Syndrom leiden und Personen, die Antidepressiva oder ACE Hemmer einnehmen.

Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de	Kontakt: E-Mail: J. Moosmüller zahn-freundlich@web.de
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

9. Danksagung

- ❖ Vielen Dank an alle bei der Entstehung der Dissertation mitwirkenden Personen