

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

**Adrenalin als Vasokonstriktor in der zahnärztlichen Lokalanästhesie-
ein systematisches Review der Literatur von Januar 1999 bis Dezember 2017**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg Universität-Mainz
vorgelegt von

Billie-Marie Schröder
aus Wiesbaden

Mainz, 2021

Tag der Promotion: 07.06.2021

Meiner geliebten Familie.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
1. Einleitung	6
2. Literatordiskussion	8
2.1 Adrenalin	8
2.2 Lokalanästhesie	9
2.2.1 Lidocain	11
2.2.2 Articain	13
2.3 Komplikationen bei der Lokalanästhesie	14
2.3.1 Lokale Komplikationen	15
2.3.2 Systemische Komplikationen.....	18
2.3.3 Intoxikation durch das Lokalanästhetikum.....	24
2.4 Review.....	26
2.5 PRISMA.....	27
2.6 CONSORT	28
2.7 Evidenzgrade	28
2.8 Bias	29
2.8.1 Publikationsbias	31
2.8.2 Search Bias	31
2.8.3 Languagebias.....	32
2.8.4 Informationsbias	32
2.8.5 Selektionsbias	33
2.8.6 Performance Bias	33
2.8.7 Detection Bias	33
2.8.8 Attrition Bias	34
2.9 Forest Plot	34
3 Material und Methoden	35
3.1 Zielsetzung.....	35
3.2 Suchstrategie	35
3.3 Einschlusskriterien	37
3.4 Ausschlusskriterien	38
3.4.1 Ausschluss nach Titel und Abstrakt.....	38

3.4.2 Ausschluss nach Volltextbewertung	38
3.5 Händische Literatursuche	39
4. Ergebnisse	42
4.1. Bewertung der Studien nach CONSORT Richtlinien	42
4.2 Deskriptive Auswertung und Zusammenfassung der Arbeiten	45
4.3 Biasrisiko:	58
4.4 Heterogenität der Studien.....	60
4.5 Studienteilnehmer	60
4.6 Sex-Ratio.....	60
4.7 Durchschnittsalter	61
4.8 Anästhesie.....	62
4.9 Injektionsmenge	64
4.10 Verabreichungsform	65
4.11 Interventionen.....	66
4.12 Vitalparameter	67
4.12.1 Forest Plot:	72
4.12.2 Herzfrequenz.....	78
4.12.3 Blutdruck	80
4.12.4 Sauerstoffsättigung	82
4.12.5 EKG	82
4.13 Nebenwirkungen	83
5. Diskussion	85
5.1 Diskussion der Methodik	85
5.2 Diskussion der Ergebnisse	86
5.3 Fazit	93
6. Zusammenfassung.....	94
7. Literaturverzeichnis	96
Anhang.....	105
Lebenslauf	110

Abkürzungsverzeichnis

A0	Articain 4% ohne Adrenalinzusatz
A100	Articain 4% mit 1:100.000 Adrenalinzusatz
A200	Articain 4% mit 1:200.000 Adrenalinzusatz
A300	Articain 4% mit 1:300.000 Adrenalinzusatz
A400	Articain 4% mit 1:400.000 Adrenalinzusatz
bpm	beats per minute
EKG	Elektrokardiogramm
HF	Herzfrequenz
IA	Infiltrationsanästhesie
IANB	Leitungsanästhesie des <i>Nervus alveolaris inferior</i>
IL	intraligamentäre Anästhesie
IO	intraossäre Anästhesie
KHK	Koronare Herzkrankheit
L0	Lidocain 2% ohne Adrenalinzusatz
L80	Lidocain 2% mit 1:80.000 Adrenalinzusatz
L100	Lidocain 2% mit 1:100.000 Adrenalinzusatz
L200	Lidocain 2% mit 1:200.000 Adrenalinzusatz
m	männlich
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
nn	nicht näher benannt
NYHA	Einteilung der Schweregrade der New York Heart Association (1-4)
OK	Oberkiefer
OP	Operation
RR	Riva Rocci (Blutdruck)
SpO2	Sauerstoffsättigung
UK	Unterkiefer
w	weiblich

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformeln - Procain, Lidocain und Articain.....	12
Abbildung 2: Wesentliche Aspekte der internen und externen Validität	30
Abbildung 3: Flussdiagramm - Datenbanksuche gesunde Studienteilnehmer	40
Abbildung 4: Flussdiagramm – Datenbanksuche vorerkrankte Studienteilnehmer....	41
Abbildung 5: Sex Ratio	61
Abbildung 6: Median und Spannweite des Alters der Studienteilnehmer.....	62
Abbildung 7: Häufigkeiten der Verwendung von entweder Articain oder Lidocain oder Articain und Lidocain	63
Abbildung 8: Arten und Häufigkeiten der verschiedenen verabreichten Anästhesieformen	66
Abbildung 9: Arten und Häufigkeiten der Interventionen	67
Abbildung 10: Forest Plot - Änderung systolischer Blutdruck unter Lidocain	72
Abbildung 11: Forest Plot - Änderung systolischer Blutdruck unter Articain.....	73
Abbildung 12: Forest Plot - Änderung diastolischer Blutdruck unter Lidocain	74
Abbildung 13: Forest Plot - Änderung diastolischer Blutdruck unter Articain.....	75
Abbildung 14: Forest Plot - Herzfrequenzänderung unter Lidocain	76
Abbildung 15: Forest Plot - Herzfrequenzänderung unter Articain	77

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Entwicklungsgeschichte der zahnärztlichen Lokalanästhesie.....	11
Tabelle 2: Wirksamkeit, Toxizität und Grenzdosen	13
Tabelle 3 Auswertung der Einzelstudien nach CONSORT	43
Tabelle 4: Übersicht eingeschlossener Studien und ihrer zentralen Daten	46
Tabelle 5: Bewertung des Biasrisikos.....	59
Tabelle 6: Art und Dosierung des verabreichten Anästhetikums	64
Tabelle 7: Übersicht über die Menge des verabreichten Lokalanästhetikums.....	65
Tabelle 8: Übersicht aller ausgewerteten Studien mit Angabe der in ihnen erhobenen Vitalparameter	68
Tabelle 9: Zusammenfassung aller erhobenen Vitalparameter mit Spannweite und Zeitpunkt der Erhebung.....	70
Tabelle 10: Zusammenfassung der in den untersuchten Studien berichteten Nebenwirkungen mit Prävalenz.....	84

1. Einleitung

„Lokalanästhesie als reversible Schmerzunterdrückung ist eine der wichtigsten Hilfsmittel der modernen Zahnmedizin“ (Halling, 2015). Eine Behandlung ohne suffiziente Schmerzausschaltung ist heutzutage kaum noch vorstellbar. So werden im Durchschnitt in Deutschland jährlich 70 Millionen Carpulen Lokalanästhetikum, allein durch zahnärztliche Interventionen, verbraucht (Halling, 2015). Man könnte behaupten, es wäre sogar das wichtigste Pharmakon innerhalb der Zahnmedizin. Komplikationen hierbei treten im Schnitt nur sehr selten auf. Nur nach etwa 4,5% (Daubländer et al., 1997) aller Behandlungen, in denen eine Lokalanästhesie verabreicht wurde, traten danach mit ihr assoziierte Zwischenfälle auf.

Allerdings resultiert aus der ständig steigenden Lebenserwartung unserer Bevölkerung und der damit verbundenen Veränderung der Altersstruktur auch eine Änderung der Patienten Klientel in der zahnärztlichen Praxis. Wir werden zukünftig vermehrt ältere und damit zwangsläufig auch vorerkrankte Patienten behandeln. Blickt man erneut in die Studie von Daubländer und Kollegen (Daubländer et al., 1997), so kamen diese zu dem Schluss, dass von den untersuchten 2731 Patienten, 45,9% über einen oder mehrere Risikofaktoren in ihrer Krankengeschichte verfügten, obwohl sie im Durchschnitt lediglich 41,4 Jahre alt waren. Von den angegebenen Vorerkrankungen war die überwiegende Mehrheit mit 22,1% kardiovaskulären Ursprungs. Würde man sich diese Werte in Bezug auf weitaus ältere Patienten ansehen, so ist davon auszugehen, dass sie proportional zum Alter steigen. Das Durchschnittsalter der Einwohner der Bundesrepublik Deutschland liegt laut des Statistischen Bundesamtes und aktueller Studie von 2019 (Deutschland, 2019) bereits bei 44,4 Jahren.

Somit ist es auch in der zahnärztlichen Praxis absolut notwendig, sich mit den bestehenden Risikofaktoren der Patienten, vor allem im Hinblick auf die Verabreichung einer Lokalanästhesie, gewissenhaft auseinanderzusetzen.

Die Nebenwirkungsrate ist allerdings nicht nur abhängig vom Lokalanästhetikum. Auch der vasokonstriktische Zusatz, der die eigentliche Wirkung verstärken soll, stellt eine potenzielle Gefahr dar. Der meistgenutzte Vasokonstriktor in der Zahnmedizin ist Adrenalin, ein hochpotentes körpereigenes Hormon. Hierbei werden die daraus resultierenden systemischen Effekte, die die sehr geringe zahnärztliche Dosis von Adrenalin tatsächlich auslösen können, unter Zahnärzten seit langem kontrovers

diskutiert (Yagiela, 1995). Die Herzfrequenz und der Blutdruck werden individuell von verschiedenen Faktoren, wie zum Beispiel Alter, Geschlecht, Bluthochdruck und vorherigen Zahnarztbefunden beeinflusst. Weiterhin kann auch das Empfinden von Schmerz massive Auswirkungen auf die Herzfrequenz haben. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer angemessenen Verwendung von Anästhetika, um den Schmerz für den Patienten möglichst gering zu halten. Da aber schon das reine Sitzen im zahnärztlichen Stuhl die Herzfrequenz des Patienten um bis zu 12 Schläge pro Minute erhöhen kann (Brand, 1999a), ist die tatsächliche Einwirkung des Adrenalins auf die Vitalparameter, rein durch die Lokalanästhesielösung nur schwer zu bestimmen.

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist somit, im Hinblick auf die oben genannten Überlegungen, eine Risikoeinschätzung der zahnärztlichen Lokalanästhesie unter Verwendung von Adrenalin als Vasokonstriktor bei gesunden und kardiovaskulär vorbelasteten Patienten. Methodisch fand hierzu eine systematische Literatursuche der vorhandenen Fachliteratur verschiedener medizinischer Datenbanken statt, um die Prävalenz und die Art der auftretenden Nebenwirkungen an Hand unterschiedlicher Studien zu beleuchten. Die Untersuchung beschränkte sich, aus Gründen der besseren Handhabung und Übersicht, auf die zwei in der Zahnmedizin am häufigsten verwendeten Lokalanästhetika, Articain und Lidocain.

Es ergaben sich folgende konkrete Fragen:

1. Wie sind Inzidenz und Art der Nebenwirkungen bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie mit Articain und Adrenalin im Vergleich zu Articain ohne Adrenalin beim gesunden erwachsenen Patienten?
2. Wie sind Inzidenz und Art der Nebenwirkungen bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie mit Articain und Adrenalin im Vergleich zu Articain ohne Adrenalin beim kardiovaskulär vorerkrankten erwachsenen Patienten?
3. Wie sind Inzidenz und Art der Nebenwirkungen bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie mit Lidocain und Adrenalin im Vergleich zu Lidocain ohne Adrenalin beim gesunden erwachsenen Patienten?
4. Wie sind Inzidenz und Art der Nebenwirkungen bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie mit Lidocain und Adrenalin im Vergleich zu Lidocain ohne Adrenalin beim kardiovaskulär vorerkrankten erwachsenen Patienten?

2. Literaturdiskussion

2.1 Adrenalin

Adrenalin, im Jahr 1903 von Heinrich Braun erstmals als vasokonstriktorisches Zusatz benützt und damals noch zum gängigen Lokalanästhetikum Kokain hinzugefügt, verursachte „eine örtliche Betäubung von bis dahin unbekannter Intensität, Ausdehnung und Dauer“ (Rose et al., 1993). Heute ist Adrenalin in Medizin und Zahnmedizin unverzichtbar geworden. Als häufig verwendeter lokalanästhetischer Zusatz vertieft es die Anästhesie und beschleunigt die Anflutung des Anästhetikums. Des Weiteren verursacht es eine Hämostase, einerseits um das Anästhetikum am Ort der Injektion zu halten und resultierend daraus seine systemische Toxizität zu verringern (Kaemmerer et al., 2012), andererseits reduziert es somit den chirurgischen Blutverlust und verbessert die Sicht auf das Operationsgebiet. Mit Ausnahme von Kokain sind alle Lokalanästhetika potenzielle Vasodilatoren. Vasokonstriktoren werden aus diesem Grund mit ihnen kombiniert, um diesen Effekt aufzuheben. Adrenalin stimuliert adrenerge Rezeptoren, die für ihre vasokonstriktorisches Eigenschaften verantwortlich sind. Es gibt zwei grundlegende Arten von Adrenozeptoren: der Alpharezeptor, der normalerweise exzitatorische Aufgaben übernimmt und der Betarezeptor, der das Herz stimuliert aber ansonsten inhibitorisch wirkt (Naftalin und Yagiela et al., 2002). Da Alpha- und Betarezeptoren unterschiedlich sensibel sind, ist letztendlich die Dosis des Adrenalins für seine Wirkung verantwortlich. Während bei geringer Dosis vor allem die Betarezeptoren angesprochen werden, die eine Vasodilatation und somit einen Blutdruckabfall verursachen, werden in höheren Dosen größtenteils Alpharezeptoren stimuliert, die hauptsächlich den peripheren Gefäßwiderstand durch Konstriktion dieser erhöhen und so den Blutdruck steigern.

Adrenalin wird auch physiologisch im menschlichen Körper im Nebennierenmark gebildet und dort mit einer basalen Rate von 2,5 bis 7,5 Nanogramm pro Kilo Körpergewicht und pro Minute freigesetzt (Sapira et al., 1971). Bei Stress kann diese Rate ohne pathologische Konsequenz auf das 20- bis 40-fache ansteigen. Die Plasmaadrenalin-Konzentration steigt nach der Verabreichung von 20 Mikrogramm Adrenalin (entspricht 2 ml einer Articainlösung mit einem Zusatz von 1:100.000

Adrenalin) innerhalb von 7 Minuten auf das dreifache der Basiskonzentration (Lipp et al., 1993). Die exogene Menge Adrenalin, bei einer Verabreichung von einer oder zwei Ampullen Lokalanästhetikum mit 1:100.000 Adrenalin (entspricht 18-36 Mikrogramm), erhöht den Plasmalevel auf ein Niveau von öffentlichem Sprechen oder moderater Bewegung (Moore et al., 2006). Mit der Maximaldosis von 18 ml einer Lösung mit einem Adrenalinzusatz von 1:100.000 erreichen wir ein Äquivalent zu anstrengender körperlicher Betätigung. Dies kann für vorerkrankte Patienten bereits ein Risiko darstellen (Troullos et al., 1987).

Da Adrenalin ein endogen produzierter Neurotransmitter ist, wurde in der Zahnmedizin lange behauptet, dass es keine absoluten Kontraindikationen zur Benutzung von Vasokonstriktoren in der Lokalanästhesie gibt. 1964 wurde bei einer gemeinsamen Konferenz der American Heart- und der American Dental Association postuliert, dass „die typische Konzentration eines Vasokonstriktors in einer Lokalanästhesie bei kardiovaskulär vorerkrankten Patienten nicht kontraindiziert sind, solange vorher eine Aspiration durchgeführt wurde, die Lösung langsam injiziert und die geringste effektive Dosis genutzt wird“ (Kothari und Abbas et al., 2015). Es wird empfohlen, dass die Gesamtmenge von Adrenalin bei kardialen Risikopatienten auf 0,04 mg Adrenalin beschränkt sein sollte, was ungefähr 2 Ampullen Lokalanästhetikum mit einer AdrenalinKonzentration von 1:100.000 entspricht (Troullos et al., 1989). Die Tagesdosis liegt bei kardial gesunden Patienten bei 0,25 mg Adrenalin. Die absoluten Kontraindikationen sind nach dem aktuellen Stand der Medizin aber selbstverständlich zu beachten. Diese sind: Phäochromozytom, Hyperthyreose, tachykarde Rhythmusstörungen und Sulfitallergie (Daubländer und Kämmerer et al., 2012). Für Patienten mit diesen Erkrankungen muss, sofern die zahnärztliche Behandlung nicht gänzlich ohne Lokalanästhesie stattfinden kann, eine adrenalinfreie Lokalanästhesielösung benutzt werden.

2.2 Lokalanästhesie

Mit etwa 57 Millionen ambulant durchgeführten Lokalanästhesien pro Jahr ist die Zahnmedizin das medizinische Fach mit dem höchsten Verbrauch von Lokalanästhesielösung in Deutschland. Davon entfallen etwa 90% auf das hier gängigste Medikament, Articain (Daubländer et al., 1997). Anders sieht es jedoch in Großbritannien und den USA aus, wo Lidocain der meistverwendete Wirkstoff ist. So

überrascht es nicht, dass auch die Studienlage im deutschsprachigen Raum eher auf Articain und im englischsprachigen Raum eher auf Lidocain geprägt ist.

Allgemeine Wirkweise aller Lokalanästhetika ist eine reversible Blockade des Natrium-Ioneneinstroms in die Nervenzelle und somit eine Verhinderung der Bildung eines Aktionspotentials, was zu einem Ausbleiben des Schmerzreizes über einen gewissen Zeitraum und somit zu Anästhesie in diesem Bereich führt (Jacob et al., 2005). Dünne Nervenfasern werden früher blockiert als dickere, daher ergibt sich folgende Reihenfolge des Empfindungsausfalls: Schmerz, Temperatur, Berührung, Druck und erst in sehr hohen Konzentrationen die Motorik (Daubländer und Kämmerer et al., 2011). Etwas, das maßgeblich über die Toxizität von lokal wirksamen Anästhetika entscheidet, ist die Menge Anästhetikum, die andere elektrisch aktiven Gewebe trifft. Das zentralnervöse System und der Herzmuskel sind besonders empfindlich dem gegenüber. In diesen Geweben löst das Lokalanästhetikum den gleichen membranstabilisierenden Effekt aus, wie in peripheren Nerven. Dies resultiert in progressiver Funktionseinschränkung (Beecroft und Davies et al., 2016). Herzrhythmusstörungen und Krampfanfälle können eine mögliche Konsequenz sein. Nur eine fachgerechte Injektion, unter vorheriger Aspiration, kann ein versehentliches intravasales Injizieren verhindern und die Nebenwirkungen dadurch gering halten. Allerdings gibt auch eine vorherige Aspiration dem Behandler keine hundertprozentige Sicherheit. Fällt diese negativ aus, so besteht trotzdem die Möglichkeit einer partiellen intravasalen Injektion oder eines Ansaugens der Gefäßinnenwand, die dann das Rücklaufen von Blut in die Spritze verhindert. Dies zeigen beispielsweise Lipp und Kollegen (Lipp et al., 1993) in ihrer Studie, trotz einer vorherigen Aspirationsprobe trat bei den Probanden eine versehentliche intravasale Injektion auf. Gesunde Patienten mögen dies relativ gut tolerieren, ein kardial vorerkrankter Patient allerdings möglicherweise nicht.

Ein im klinischen Bereich eingesetztes Lokalanästhetikum sollte daher eine geringe Toxizität aufweisen und einen schnellen Wirkungseintritt und eine ausreichenden Anästhesietiefe ermöglichen. Außerdem muss es nebenwirkungsarm, gewebeverträglich, chemisch stabil, sterilisierbar und wasserlöslich sein und nach der Resorption im Blut schnell eliminiert werden (Jacob et al., 2005).

Entwicklungsgeschichte der zahnärztlichen Lokalanästhesie	
1859	Isolation von Kokain (Alfred Niemann)
1884	erste Augenoperation unter LA mit Kokain (Carl Koller)
1884	erste Leitungsanästhesie des <i>Nervus alveolaris inferior</i>
1890	Synthese von Benzocain (Esther-LA)
1903	Beigabe von Epinephrin (verlängerte die Wirkdauer)(Heinrich Braun)
1903	Synthese von Epinephrin
1905	Synthese von Procain (p-Aminosäureester)
1943	Synthese von Lidocain (Amid-LA)
1973	Synthese von Articain

Tabelle 1: Entwicklungsgeschichte der zahnärztlichen Lokalanästhesie¹

2.2.1 Lidocain

Mit der Einführung von Kokain zur Herstellung einer lokalen Anästhesie im Jahr 1884 (Koller) und der anschließenden Entdeckung von Procain (1905) und anderen nah verwandten Esterverbindungen, erreichte die Zahnmedizin und auch die Medizin erstmals einen Zustand für den Patienten, den man als annähernd schmerzfrei bezeichnen konnte (Hawkins and Moore et al., 2002).

Kokain, ein indirekt wirkendes Sympathomimetikum und zentrales Euphorikum, dass allerdings ein hohes Suchtpotential aufweist, wurde zu Recht von dem besser wirkenden und verträglicheren Procain abgelöst. Dies wird, wie alle Esterpräparate, im Gewebe von Esterasen schnell hydrolysiert und ist somit relativ ungiftig, gleichzeitig aber auch nur kurz wirksam (Lüllmann et al., 2016).

In den späten 1940er Jahren wurde eine neue Gruppe der Lokalanästhetika vorgestellt, die Amide. Das erste Amid, Lidocain, revolutionierte weltweit die Schmerzkontrolle in der Lokalanästhesie ein weiteres Mal (B. Vree and Gielen et al., 2005). Es wurde 1943 von Löfgren und Lundqvist synthetisiert, die es dann an den schwedischen Pharmakonzern AstraZeneca verkauften (Jankovic et al., 2008). Die neuen Mittel waren schneller in der Anflutung und sicherer, was die Toxizität und das

¹ nach Schneider et al., 2015

allergene Potential anging (Kämmerer et al., 2019). Lokalanästhetika vom Amid-Typ müssen allerdings zur Metabolisierung über den Blutkreislauf in die Leber transportiert werden und dort erst werden sie dann in mehreren Schritten metabolisiert. Die Plasmahalbwertszeit der Amidpräparate beträgt deshalb zwei Stunden und mehr, während die Halbwertszeit der Esterpräparate nur wenige Minuten beträgt (Malamed et al., 2004). Lidocain wirkt nicht selektiv auf bestimmte Organsysteme. Es wirkt unter anderem auch am Herzmuskel, ist dort ein Antiarrhythmikum der Klasse 1B und wird bei bei tachykarden Herzrhythmusstörungen eingesetzt. Ferner wird Lidocain gut durch die Schleimhaut aufgenommen und kann somit auch als Oberflächenanästhetikum eingesetzt werden (Lüllmann et al., 2016).

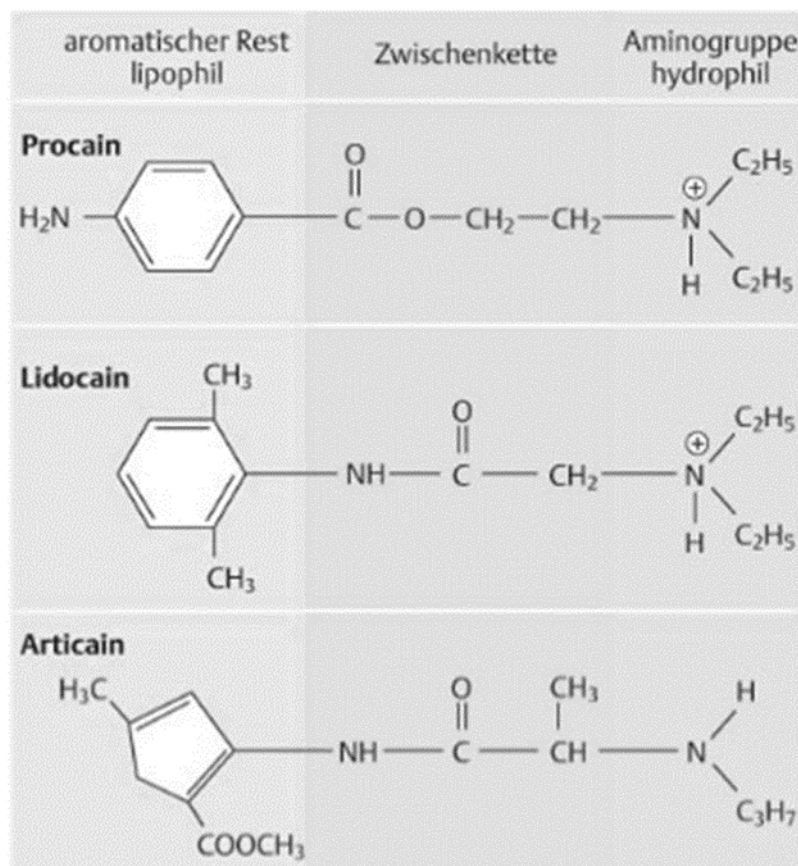


Abbildung 1: Strukturformeln - Procain, Lidocain und Articain²

² nach Van Aken et al., 2010, Procain = Estertyp, Lidocain = Amidtyp, Articain = Amidtyp mit zusätzlicher Esterbindung

Der Zusatz von Adrenalin zu Lidocain erhöht die Grenzdosis von 3 auf 7 ml pro Kilogramm Körpergewicht des Patienten (Beecroft and Davies et al., 2016). Da bei einer sachgerechten Injektion durch die Vasokonstriktion des umliegenden Gewebes wesentlich weniger des injizierten Wirkstoffes in den systemischen Kreislauf gelangt. Dies ermöglicht einen größeren Spielraum des Behandlers bei der Injektionsmenge.

Wirksamkeit, Toxizität und Grenzdosen				
Präparat	Analgetische Potenz	Toxizität	zulässige Grenzdosis (mg)	
			mit Adrenalin	ohne Adrenalin
Procain	1	1	500	1000
Lidocain	4	2	300	600
Articain	5	1,5	300	500

Tabelle 2: Wirksamkeit, Toxizität und Grenzdosen³

2.2.2 Articain

Articain wurde ursprünglich 1969 von Rusching und Kollegen unter dem Namen Carticain synthetisiert (Snoeck et al., 2012). Dank Muschawek und Rippel kam es zur Synthese des Articains in der Firma Hoechst, dass im Jahr 1976 in Deutschland unter eben diesem Namen auch zugelassen wurde (Schmidt-Westhausen und Reichard et al., 2003). Bis 1983 war es auch fast überall in Europa und Canada erhältlich, nur in den USA wurde es erst im März 2000 und nur mit einer 4%igen Konzentration und dem Adrenalinzusatz von 1:100.000 zugelassen (de Morais et al., 2013). Es lieferte eine schnellere Anflutung und war weniger toxisch für Herz und Hirn. Articain wird als Amid klassifiziert und beinhaltet strukturell einen Thiophenring, statt des sonst üblichen Benzolrings. Dies steigert sowohl seine Lipophilie als auch die Potenz und bietet eine verbesserte Möglichkeit des Eindringens ins Knochengewebe (de Morais et al., 2012). Außerdem besitzt Articain eine sehr hohe Plasmaproteinbindung, welche es bei

³ nach Wilms et al., 2000. Die empfohlenen Höchstdosen gelten für 70kg schwere Patienten, bei starken Abweichungen sind Werte pro kg/Körpergewicht zu errechnen

Schwangerschaft zum Anästhetikum der Wahl macht. Articain wird zudem zu 90-95% im Blut durch unspezifische Plasmacholinesterasen abgebaut, nur 5-10% werden also über die Leber metabolisiert (Srinivasan et al., 2009). Somit ist es auch bei Patienten mit Leberschädigung ohne Probleme einzusetzen. Die Ausscheidung erfolgt letztendlich über die Niere. Da allerdings nur ein geringer Anteil (2-5%) unverändert über die Niere ausgeschieden wird, stellt eine Niereninsuffizienz bei den in der Zahnmedizin üblichen Mengen nur ein geringes Risiko da (Niesel und Van Aken et al., 2003).

In Bezug auf die Halbwertszeit stellt Articain eine Substanz dar, die mit durchschnittlich 45 Minuten um einiges schneller abgebaut wird als Lidocain, der etwa 90-100 Minuten zirkuliert (Hersh et al., 2006). Dies liefert einen wesentlichen Vorteil für die Patientenregeneration. Die Plasmahalbwertszeit beträgt im Schnitt sogar nur 20 Minuten. Die Maximaldosis beträgt für Lidocain und Articain 500 mg, was 6,6 - 7,0 mg pro Kilogramm Körpergewicht entspricht. Im Falle von Articain sind dies 7 Ampullen und bei Lidocain, das nur in zweiprozentiger Lösung vorliegt, sogar 13,5 Ampullen (Nusstein et al., 2004).

2.3 Komplikationen bei der Lokalanästhesie

Lokalanästhetika sind die sicherste und effektivste Möglichkeit der Schmerzkontrolle. Über 30 Millionen Carpulen werden jährlich alleine in den USA von Zahnärzten verabreicht. Nur eine handvoll ernsthafter Komplikationen werden dabei beobachtet.

(Malamed et al., 1984). Harn and Durham untersuchten 9587 Patienten nach einer konventionellen Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior und stellten fest, dass lediglich in 0.54% der Fälle nach Injektion Nebenwirkungen auftraten (Harn und Durham et al., 1990). Neben einiger lokaler Komplikationen, beispielsweise Hämatome und Schädigungen der Weichteile im Bereich der Einstichstelle, können durch eine Lokalanästhesie jedoch auch systemische Komplikationen auftreten, diese beziehen sich dann auf den gesamten Organismus. Die Art und Schwere der Komplikation an sich ist hierbei abhängig von vier Faktoren : Art der Applikation, das Lokalanästhetikum selbst, der benutzte Vasokonstriktor und die beigefügten Zusätze und Antioxidantien (Jacob et al., 2005).

2.3.1 Lokale Komplikationen

Zu den lokalen Komplikationen werden gezählt (Schwenzer et al., 2009):

- Kanülenbruch
- Facialisparese
- Hämatome
- Infektionen
- Weichteilverletzungen
- Kieferklemme
- Ödembindung
- Nervschädigung

Kanülenbruch

Ein Bruch und Verlust der Kanüle ist durch die Umstellung auf Einmalkanülen sehr selten geworden. Heute ist er meist die Konsequenz aus falscher Technik oder zu langer oder dünner Kanüle (Malamed et al., 2010). Die meisten Brüche werden bei der Leitungsanästhesie des *Nervus alveolaris inferior* beobachtet, hier kommen die längsten Nadeln zum Einsatz, da der längste Weg innerhalb des Gewebes zurück gelegt werden muss (Makwana et al., 2017). Ein chirurgisches Entfernen der abgebrochenen Kanüle ist meist die einzig nötige Maßnahme.

Facialisparese

Wird bei der Leitungsanästhesie am Foramen mandibulae die Kanüle über den Hinterrand des aufsteigenden Asts zu weit nach hinten geführt, so kommt es zu einer Infiltration der Ohrspeicheldrüse. Meist werden dabei sämtliche Äste des Nervus facialis mit anästhesiert, sodass es zu einer kompletten Fazialisparese kommt (Schwenzer et al., 2009). Meist ist diese jedoch reversibel und bildet sich innerhalb des Abklingens der Lokalanästhesie zurück (Malamed et al., 2004).

Hämatome

Die versehentliche Verletzung eines Gefäßes bei Injektion kann ein Hämatom verursachen. Dies ist meist reversibel und durch das schnelle Sistieren der Blutung selbstlimitierend (Schwenzer et al., 2009). Wie zuvor bereits erwähnt, kann aber auch eine Aspiration dies nicht sicher verhindern (Lipp et al., 1993). Das Risiko großer Verletzungen wird durch die Benutzung von sehr feinen Nadeln, meist 25-30 Gauge,

stark verringert. Einmalkanülen, also ein Ausbleiben einer mehrfachen Benutzung und das Fehlen der Notwendigkeit des Nachschärfens, tragen ebenfalls dazu bei. Dougall und Kollegen, die Nachblutungen nach einer Infiltrationsanästhesie an Hämophilie Patienten untersuchten, stellten fest, dass lediglich bei 3% ein superfizielles Hämatom auftrat (Dougall et al., 2019). Trotz der verstärkten Blutungsneigung war dies stets unproblematisch. Dies kann bei der Leitungsanästhesie jedoch variieren, daher sollte hier vor Injektion stets eine Aspiration in 2 Ebenen erfolgen.

Infektionen

Etwa 10% der oro-fazialen Infektionen entstehen durch Hautläsionen, oro-pharyngeale oder iatrogen verursachte Probleme (Wallner et al., 2014). Im Bereich der Zahnmedizin kann dies somit auch die Injektion der Lokalanästhesie verursachen. Dabei ist nicht zwangsläufig eine vorherige Verunreinigung der Kanüle notwendig. Dies ist durch die Verwendung von Einmalkanülen sehr selten geworden. Meist ist der Kontakt der Kanüle mit verunreinigtem Gewebe Auslöser (Malamed et al., 2004). Eine Infektion durch die Anästhesielösung an sich ist ebenfalls sehr selten geworden, da diese meist vorgemischt und in Einmalampullen steril verpackt sind. Nur ein unsachgemäßer Gebrauch von Stechampullen wäre eine mögliche Quelle für Kontamination (Daubländer et al., 2010).

Weichteilverletzungen

Die meisten Weichteilverletzungen nach Lokalanästhesie beim Zahnarzt fügen sich die Patienten selbst durch Bissverletzungen an Lippen und Zunge zu. Grund hierfür ist eine suffiziente, lang anhaltende Anästhesie und die Fehleinschätzung des Patienten in Bezug auf die hierauf folgende zu frühe Nahrungsaufnahme (Schwenzer et al., 2009). Wichtig also ist die zwingende Aufklärung über eine Nahrungskarenz bis zum Abklingen der Anästhesie. Des Weiteren ist ebenfalls eine iatrogene Verletzung des Patienten durch rotierende Instrumente oder die Arbeit mit Kauterisation möglich. Hier ist seitens des Zahnarztes besondere Vorsicht und Achtsamkeit geboten, da dies auch während der Anästhesie vom Patienten unbemerkt bleibt.

Kieferklemme

Eine Kieferklemme ist die vollständige oder eingeschränkte Beeinträchtigung der Mundöffnung. Sie ist meist die Konsequenz eines Hämatoms oder einer Infektion im perimandibulären Raum. Die Mundöffnung ist merklich eingeschränkt und mit einem

meist starken Schmerz verbunden Zwei Muskeln sind hauptsächlich an der Kieferklemme beteiligt, der *Musculus pterygoideus medialis* und der *Musculus masseter* (Schwenzer et al., 2009). Das Benutzen von möglichst kurzen Nadeln und das Vermeiden multipler Injektionen in kurzer Zeit bietet eine Möglichkeit der Vermeidung (Stone et al., 1979). Eine kausale Therapie besteht nicht, eine Behandlung der Ursache und Übungen zur Verbesserung der Mundöffnung sind die einzige Therapiemöglichkeit (Ott und Vollmer et al., 2003).

Ödembildung

Ein Ödem ist eine krankhafte Ansammlung von Flüssigkeit im Gewebe, dies kann durch eine traumatische Injektion, eine Infektion, eine allergische Reaktion, eine Injektion mit geweбетoxischen Substanzen oder durch ein hereditäres Angioödem ausgelöst werden (Malamed et al., 2004). Entzündliche oder allergische Prozesse verursachen eine erhöhte Durchlässigkeit der Kapillaren, sodass Flüssigkeit aus diesen sich im umliegenden Gewebe ansammeln kann. Antihistaminika und Glukokortikoide können eine wirksame Therapie darstellen, allerdings sollte je nach Schwere des Verlaufs frühzeitig eine Behandlung im Krankenhaus erwogen werden (Pakosch und Kunkel et al., 2012).

Nervschädigung

Etwa 70 Prozent der Schädigungen an Nerven im Einstichbereich betreffen den *Nervus lingualis*, dies ist womöglich seiner Position dicht unter der Mukosa zuzuschreiben (Smith und Lung et. al., 2006). Sowohl Sensibilität, als auch Geschmack können betroffen sein. Obwohl die Konzentration des Anästhetikums, dem eine gewissen Neurotoxizität zugeschrieben wird, bei der Anästhesie des *Nervus alveolaris inferior* am höchsten ist, wird dieser nur in etwa 25 Prozent der Fälle in Mitleidenschaft gezogen (Smith und Lung et. al., 2006). Patienten mit Nervschäden nach dentaler Injektion haben meist eine gute Prognose für die Regeneration innerhalb der ersten Wochen. Spontane komplette Erholung von der ausbleibenden Sensorik erfahren die Patienten in 85% bis 94% der Fälle innerhalb von 8 Wochen. Je länger die Beschwerden jedoch persistieren, umso schlechter wird die Prognose (Ruggiero et al., 1996).

Während die meisten lokalen Komplikationen reversibel sind und meist durch relativ einfache Maßnahmen behoben werden können, so erfordern systemische Komplikationen ein sicheres Notfallmanagement innerhalb des Betriebes.

2.3.2 Systemische Komplikationen

Bei der Anästhesie im Kiefer Gesichtsbereich wird in der Literatur eine allgemeine Zwischenfallrate von 9-10% angegeben (Schwenzer et al., 2009). Folgende allgemeine Reaktionen sind zu nennen (Malamed et al. 1984):

- allergische Reaktionen
- Hyperventilationstetanie
- vasovagale Synkope
- Intoxikationen durch das LA und/oder den Vasokonstriktor

Allergische Reaktionen

In den letzten Jahren lässt sich in der Bevölkerung eine allgemeine Zunahme von allergischen Krankheiten beobachten. Innerhalb der letzten 10 Jahre hat sich die Anzahl der Erkrankten in Europa verdoppelt (Steiß und Lindemann et al., 2006). Als Allergie wird eine immunologisch vermittelte, gegen Fremdstoffe gerichtete Überempfindlichkeitsreaktion des Organismus bezeichnet. Prinzipiell kann jeder Stoff in unserer Umwelt zum Auslöser einer Allergie werden (Saloga et al., 2011). Nachdem ein Allergen inhaliert bzw. aufgenommen worden ist, hat der Körper prinzipiell 3 Reaktionsmöglichkeiten (Steiß und Lindemann et al., 2006):

- Es erfolgt keine Reaktion, und der Organismus ist immunologisch tolerant.
- Es entsteht eine Sensibilisierung ohne klinische Symptome.
- Die Sensibilisierung führt zu klinischen Symptomen. Erkrankungen wie allergisches Asthma, atopische Dermatitis, allergische Rhinokonjunktivitis, Nahrungsmittel- oder Insektengiftallergie, im Extremfall ein anaphylaktischer Schock, sind die Folge.

Eine Studie von Daubländer und Kollegen hat aufgezeigt, dass 19,9 % der Patienten in Zahnarztpraxen bereits bestehende Allergien haben (Daubländer et al., 1997). Eine

allergische Reaktion kann unabhängig von der Menge des injizierten Stoffes auftreten. Es reichen oft schon geringste Mengen für eine Reaktion.

Allergene sind vor allem die Esterpräparate, aber auch bei den anderen Lokalanästhetika wie zum Beispiel Lidocain können Symptome auftreten. Der Konservierungsstoff Methylparaben ist in Mehrfachentnahmeflaschen, nicht jedoch in Ampullen, enthalten. Auch er kann als eine mögliche Ursache systemischer Nebenwirkungen in Frage kommen (Schwenzer et al., 2009). Außerdem enthalten Lokalanästhetika, denen ein vasokonstriktorisches Zusatz beigefügt wurde, als Antioxidans Natriumdisulfid, dem auch ein gewisses allergisches Potenzial zugeschrieben wird (Schwartz et al. 1989). Durch den Zusatzstoff besteht bei Patienten mit allergischem Asthma sogar ein 10-15 prozentiges Risiko einen Asthmaanfall auszulösen (Kämmerer et al., 2019).

Allerdings kann eine anaphylaktische Reaktion auch durch Kontakt mit unterschiedlichen anderen Medikamenten oder Materialien in der Zahnarztpraxis auftreten. Hierfür kommen vor allem Antibiotika und Latex aber auch Kunststoffe und viele andere dentale Materialien in Frage. Am häufigsten ist die IgE-vermittelte Allergie, die Typ-I-Reaktion. Hier kann es innerhalb von Sekunden bis Minuten zu lebensbedrohlichen Krankheitsbildern kommen. Durch die IgE-vermittelte Ausschüttung von Histamin, Eikosanoiden und anderen Faktoren kommt es zu lokalen und systemischen Wirkungen (Daubländer und Lipp et al., 2011).

Die Anaphylaxie wird in vier Schweregrade unterteilt, welche sich nochmals nach verschiedenen Körperbereichen unterteilen lassen (Ring und Messmer et al., 1977):

Grad 1:

Haut- und subjektive Allgemeinsymptome: *Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem*

Abdomen: -

Respirationstrakt : -

Herz-Kreislauf: -

Grad 2:

Haut- und subjektive Allgemeinsymptome: *Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem*

Abdomen: *Nausea, Krämpfe, Erbrechen*

Respirationstrakt: *Rhinorrhoe, Heiserkeit, Dyspnoe*

Herz-Kreislauf: *Tachykardie (Anstieg >20/min), Hypotension (Abfall >20 mmHg systolisch), Arrhythmie*

Grad 3:

Haut- und subjektive Allgemeinsymptome: *Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem*

Abdomen: *Erbrechen, Defäkation*

Respirationstrakt: *Larynxödem, Bronchospasmus, Zyanose*

Herz-Kreislauf: *Schock*

Grad 4:

Haut- und subjektive Allgemeinsymptome: *Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem*

Abdomen: *Erbrechen, Defäkation*

Respirationstrakt: *Atemstillstand*

Herz-Kreislauf: *Kreislaufstillstand*

(Die Klassifizierung erfolgt nach den schwersten aufgetretenen Symptomen, kein Symptom ist obligatorisch.)

Maßnahmen:

Die primäre Therapie der Anaphylaxie besteht in der Unterbrechung der Allergen Zufuhr. Sofern möglich und in der Praxis vorhanden, sollte ein großvolumiger intravenöser Zugang gelegt werden, möglichst schon zu Beginn des Notfalls. Je nach Schwere der anaphylaktischen Reaktion ist an dieser Stelle auch ein Notruf zu tätigen. Eine Infusion von mindestens einem Liter kristalloider Lösung (z.B. Ringer) und die großzügige Gabe von Sauerstoff über eine Maske ist weiterhin immer zu empfehlen. Die medikamentöse Therapie richtet sich mittlerweile nach der jeweiligen Manifestation der Symptome, hierbei sollte der Grad der Bedrohlichkeit der Anaphylaxie und das bedrohlichste, führende Symptom der Anaphylaxie identifiziert werden. Eben dieses vital bedrohlichste Symptom der Anaphylaxie sollte dann auch priorisiert therapiert werden (Ring et al., 2014).

Adrenalin ist das Notfallmedikament der ersten Wahl und kann lebensrettend sein. Bei Reaktionen, die nicht nur Haut und Schleimhaut betreffen sollten bei einem Patienten ab 60 kg Körpergewicht, in 0,01 ml Schritten titriert (0,01 ml/kg KG (1 mg/1 ml)) Adrenalin in einer Verdünnung von 1:10.000 intravenös verabreicht werden (Worm et

al., 2018). Ist das Legen eines venösen Zugangs nicht möglich, so kann ebenfalls eine intramuskuläre Gabe in Erwägung gezogen werden, da diese nur unbedeutend langsamer resorbiert wird. Hierfür stehen Adrenalinautoinjektoren in unterschiedlicher Dosierung zur Verfügung (150 – 300 – 500 µg). Auch ist die Injektion einer selbst aufgezogenen Spritze und Gabe einer halben Ampulle, dies entspricht 0,5 ml Adrenalin, in den seitlichen Oberschenkel möglich, wenn kein Injektor zur Verfügung steht (Ziebart und Daubländer et al., 2010).

Weitere Maßnahmen, wie die Gabe von Glucocorticoiden oder Antihistaminika können in den frühen Stadien sinnvoll sein, sollten jedoch nicht von den dringlicheren Maßnahmen ablenken.

Hyperventilationssyndrom

Im Rahmen einer zahnärztlichen Behandlung kann es, bedingt durch psychischen Stress und als akute Angst und Panikreaktion, zu einem Hyperventilationssyndrom kommen. Eine unbewusste, über die normalen Bedürfnisse hinausgehende Erhöhung der Atemfrequenz und Atemtiefe, führen dann zu Verminderung des partiellen Kohlenstoffdioxids im Blut. Zu den pathophysiologischen Vorgängen, die zu einer beschleunigten Atemfrequenz führen, gehören das Absinken des arteriellen partiellen Kohlenstoffdioxids und Anstieg des generellen partiellen Kohlenstoffdioxids, eine Gewebshypoxie, metabolische Veränderungen (Azidose), eine direkte Reizung des Atemzentrums, erhöhter O₂-Bedarf oder eine periphere Reflexstimulation (Herrmann et al., 1999).

Die Leitsymptome sind (Herrmann et al., 1999):

- Tachypnoe
- Dyspnoe
- Kussmundstellung
- Kribbeln in den Händen und perioral

Vor allem junge Frauen sind häufig betroffen. Bei längerer Hyperventilation ohne Intervention kann es sogar zu generalisierten Krampfanfällen kommen. Differenzialdiagnostisch sollten der Asthmaanfall, ein kardiopulmonales Ereignis oder

ein epileptisches Krampfleiden ausgeschlossen werden, da sich dort die Symptome ähnlich zeigen können (Ziebart und Daubländer et al., 2010).

Maßnahmen:

Als erste und wichtigste therapeutische Maßnahme ist die Beruhigung des Patienten zu nennen, ein Abbruch der zahnärztlichen Behandlung und Unterbrechung sämtlicher Stressoren sind ebenfalls dringend anzuraten. Auch gezielte Atemkommandos können hilfreich sein. Sollte es zu keiner Verbesserung hierdurch kommen, so kann eine Rückatmung eingeleitet werden (Ziebart und Daubländer et al., 2010). Optimal dafür ist der Gebrauch von speziellen Hyperventilationsmasken mit Rückatembeutel, sollte diese nicht vorhanden sein sind aber auch andere Rückatemsysteme ausreichend. Zielsetzung ist die kontrollierte Kohlenstoffdioxid-Rückatmung und Unterbrechung des pathologischen Regelkreislaufs. Die Rückatmung sollte allerdings regelmäßig kurz unterbrochen werden um eine Hypoxie zu vermeiden. Versagt die Rückatmung, kann der Patient sediert werden. Hierfür eignet sich Benzodiazepin, Diazepam und Midazolam (Herrmann et al., 1999). Ohne intravenösen Zugang und engmaschige Atemkontrollen ist davon allerdings abzuraten.

Synkope

Eine der häufigsten Notfälle in der Zahnarztpraxis ist die Synkope, einen kurzfristigen Bewusstseinsverlust aufgrund verminderter Hirndurchblutung. Die Gründe hierfür können sehr unterschiedlich sein (Ziebart und Daubländer et al., 2010):

- kardiovaskuläre Erkrankungen
- zerebrale Störungen
- metabolische Entgleisungen z.B. im Rahmen der Hypoglykämie
- psychische Faktoren (vasovagale Synkope)
- unzureichende Kompensationsmechanismen (z.B. plötzlicher Lagewechsel: orthostatischer Kollaps)

Überschießende Gegenregulation nach Gabe von adrenalinhaltigem Lokalanästhetikum ist ebenfalls denkbar.

Die sogenannten Reflexsynkopen oder vasovagalen Synkopen entstehen aus einer überschießenden Reaktion des Reflexbogens des autonomen Nervensystems, die dazu führt, dass die Gefäße weit gestellt werden, der Blutdruck abfällt, die

Durchblutung des Gehirns eingeschränkt oder gar nicht mehr vorhanden ist, der Patient in Folge bewusstlos am Boden liegt und erlangt letztlich von selbst wieder das Bewusstsein (Scheidt et al., 2019a).

Zu einer orthostatischen Synkope kann es beispielsweise durch zu schnelles Aufstehen, vor allem aus dem Liegen, kommen. Das Blut versackt in den Beinen und steht nicht für eine ausreichende Hirnperfusion zur Verfügung. Bei einer kardialen Synkope handelt es sich um eine Ohnmacht, die vor allem durch plötzlich auftretende Herzrhythmusstörungen, zum Beispiel Bradykardie oder Tachykardie, ausgelöst wird. Unter diesen Umständen ist das Herz nicht mehr in der Lage das nötige Volumen zum Aufrechterhalten des Kreislaufs umzusetzen (Scheidt et al., 2019b).

Oftmals deutet sich die Synkope durch unterschiedliche Symptome an. Hierzu zählen Schwindelattacken, zunehmender Tunnelblick und Schwarzwerden vor den Augen, eine plötzlich hinzukommende Übelkeit, Ohrensausen, das Bedürfnis, sich hinlegen zu müssen (Scheidt et al., 2019 a). Die Gefahr der Synkope besteht im unkontrollierten Fallen des Patienten, wobei er sich erheblich verletzen kann. Weiterhin besteht bei vollständigem Bewusstseinsverlust das Risiko der Aspiration oder Erstickens durch das Zurückfallen der Zunge (Ziebart und Daubländer et al., 2010).

Maßnahmen:

Die geeignete Sofortmaßnahme ist eine adäquate Lagerung des Patienten. Hierbei sollte der Patient je nach Grund für seine Dysregulation in die richtige Lagerung gebracht werden (Boller et al., 2010):

- bei Atemnot und Brustschmerz (Herzerkrankungen): halbsitzend mit Unterstützung
- bei Bewusstlosigkeit mit vorhandener Atmung: stabile Seitenlage
- bei kurzfristiger Kreislaufschwäche: Schocklagerung (Flachlagerung mit erhöhten Beinen)

Parallel erfolgt die Bestimmung des Blutdrucks und des Blutzuckerspiegels. Zu den erweiterten Maßnahmen zählen das Legen eines peripher-venösen Zugangs und die Infusion einer Vollelektrolytlösung. Ist der Patient wieder bei Bewusstsein, so sollte

eine ausführliche Anamnese erfolgen. Verbleibt der Auslöser der Synkope unklar, so muss der Patient in ein Krankenhaus eingewiesen werden, um den Grund der Synkope zu evaluieren und eine erweiterte Diagnostik zu betreiben (EKG, Blutanalyse und eventuell weitere bildgebende Verfahren wie Röntgen oder Computertomographie (Scheidt et al., 2019b).

2.3.3 Intoxikation durch das Lokalanästhetikum

Die systemische Lokalanästhetikum-Intoxikation ist eine seltene und zu meist iatrogene Komplikation, Studien geben eine Inzidenz von 0,04-0,18% für die periphere Lokalanästhesie an (Wiesmann et al., 2019). Lokalanästhetika blockieren die schnellen, spannungsabhängigen Natriumkanäle, die Wirkung ist unspezifisch auf alle Neurone und Nervenzellen im Körper. Das bedeutet, dass das Lokalanästhetikum an allen Nervenzellen bei ausreichender Konzentration reversibel die Reizweiterleitung hemmt, indem es unabhängig spannungsgesteuerte Natriumkanäle der Nervenfasern blockiert. Bei Nerven in der Peripherie führt es zu einer Unterbrechung der Reizweiterleitung, was sich klinisch im Fall sensibler Nerven als Anästhesie und im Fall motorischer Nerven als Parese zeigt (Daubländer und Kämmerer et al., 2012). Lokalanästhetika können nach Resorption in den systemischen Kreislauf die Bluthirnschranke überwinden und so den Wirkort Gehirn sehr schnell erreichen. Mit rund 20 Prozent der gesamten Durchblutung des Körpers wird dieses Organ bevorzugt versorgt und erhält folglich auch eine höhere Lokalanästhetikumkonzentration (Coronarien 5%, Niere 25%). Die für die neurale Blockade notwendige Konzentration von Lokalanästhetika ist relativ gering. Daher ist die Intoxikation durch diese Medikamente primär durch eine zerebrale Symptomatik gekennzeichnet. Im EEG ist dies durch Krampfpotenziale erkennbar. Erst später kommt es auch zu kardialen und zu vaskulären Symptomen (Daubländer et al., 2011).

Die Intoxikation lässt sich in drei verschiedene Stadien mit folgendes Symptomen unterscheiden (Wiesmann et al., 2016):

1. Prodromalphase: unspezifischen Symptome, Konzentrationsstörungen, Schwindel, Ohrgeräuschen („Klingeln in den Ohren“), Tinnitus, Doppelbilder, verwaschene Sprache, Verwirrung, periorale Taubheit, metallische Geschmacksempfindungen

2. Erregungsphase: Unruhe, stärkerer Schwindel, Desorientierung, Brady- oder Tachykardie, EKG Veränderungen, Inotropie, tonisch-klonische Krämpfe, Bewusstseinstäubung bis Bewusstseinsverlust

3. Depressionsphase: Koma, Apnoe, Kammerflimmern, Asystolie

Eine sofortige Unterbrechung der Zufuhr des Lokalanästhetikums ist zwingend und zuerst notwendig. Die Sicherstellung einer adäquaten Oxygenierung ggf. mit Sicherung der Atemwege ist ebenfalls von entscheidender Bedeutung, da Hypoxie und Azidose die Toxizität von Lokalanästhetika potenzieren (Wiesmann et al., 2019).

Die Symptome der Erregungsphase lassen sich klinisch nicht von einem epileptischen Anfall unterscheiden, daher ist dies auch die wichtigste Differenzialdiagnose. In der Regel dauern die durch das Lokalanästhetikum indizierten Krämpfe jedoch kürzer an (Ziebart und Daubländer et al., 2010). Die kardiovaskulären Befunde (Hypertonie, Tachykardie) lassen zu diesem Zeitpunkt noch keine hemmenden Einflüsse durch das Lokalanästhetikum erkennen, denn es überwiegen die zentralen Effekte. Diese treten dann erst in der Depressionsphase auf. Wird das Atemzentrum durch die steigende Konzentration im Hirngewebe und auch im Liquor funktionell beeinträchtigt, so kann die Atmung vollständig ausgeschaltet werden, es folgt ein Atemstillstand (Wiesmann et al., 2019). Am Herzen wirken die Lokalanästhetika negativ inotrop, chronotrop, dromotrop und bathmotrop, was zusätzlich zu einem Herzkreislaufstillstand führt (Daubländer et al., 2011). Die Vasodilatation führt zu einer relativen Hypovolämie. Eine kausale Therapie existiert nicht. Die Symptome halten entsprechend der Rezeptorbindung und der Wirkdauer des jeweiligen Lokalanästhetikums an und sollten entsprechend ihres Auftretens therapiert werden (Wiesmann et al., 2019).

Die Therapie eines Krampfanfalls ist in erster Linie der Schutz des Patienten vor Begleitverletzungen durch seine Umgebung. Eine Lagerung auf dem Boden ist von Vorteil, ist der Patient jedoch bereits im Anfall ist eine erneute Umlagerung meist unmöglich. Gegenstände, die zu Verletzungen führen können, müssen dann aus der Umgebung des Patienten entfernt werden. Ein Fixieren ist dringend zu unterlassen, da dies auf beiden Seiten zu schweren Verletzungen führen kann und auch der früher postulierte Beißkeil ist obsolet (Ziebart und Daubländer et al., 2010).

Sofern bereits vor dem Krampf ein intravenöser Zugang gelegt wurde kann durch eine Diazepam Gabe von 5-10 mg der Krampf eventuell durchbrochen werden. Während des Krampfes besteht jedoch meist keine Möglichkeit einen venösen Zugang zu etablieren. Nasenzerstäuber, können eine gute Alternative sein, die auch während eines akuten Krampfanfalls anwendbar ist. Sie erzeugen aus dem Medikament einen feinen Sprühnebel, der gut über die Nasenschleimhaut aufgenommen werden kann. Ist der Krampf beendet ist die Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen das wichtigste Ziel. Der Patient sollte in der Nachschlafphase in eine stabile Seitenlage gebracht werden. In dieser Position ist eine regelmäßige Überprüfung der Vitalfunktionen, vor allem der regelhaften Atmung, bis zum Eintreffen des Rettungsdienstes oder Erwachen des Patienten unerlässlich (Elger und Berkenfeld et al., 2017).

Als unspezifisches Antidot nimmt die frühzeitige und rasche intravenöse Gabe von Lipidlösung bei schweren Ereignissen (Kreislaufstillstand, schwere Kreislaufdepression) eine wichtige Rolle ein. Empfohlen wird die sofortige Applikation eines Lipid-Bolus von 100ml einer 20%igen Lipidlösung (entspricht 1,5ml/kg Körpergewicht eines 70kg schweren Patienten) über eine Minute. Halten die Symptome weiter an, ist eine Wiederholung des Bolus nach 5 Minuten sowie die anschließende kontinuierliche Infusion von 0,25 ml Lipidlösung pro Kilogramm Körpergewicht des Patienten über 15-20 Minuten einzuleiten (Wiesmann et al., 2019).

Eine kardiopulmonale Reanimation, sofern nötig, sollte ohne Verzögerung nach aktuell gültigen Leitlinien erfolgen. Hier wird zusätzlich zur manuellen Herz-Lungen-Wiederbelebung 1mg Adrenalin intravenös alle 3-5 Minuten empfohlen. Die Reanimationsmaßnahmen sollten entsprechend der Wirkdauer des verwendeten Lokalanästhetikums fortgeführt werden (Wiesmann et al., 2019).

2.4 Review

Die systematische Literaturanalyse, auch systematisches Review genannt, ist eine Übersichtsarbeit, die Forschungsergebnisse aus mehreren Einzelstudien zusammenfasst und somit einen Überblick über die aktuelle Evidenz zu einer medizinischen Fragestellung liefert (Begg et al., 1996). Sie ist wegen ihrer strikten Methodik zum Standard für entstehende Evidenz im Gesundheitswesen geworden,

wird für die Erstellung medizinischer Guidelines genutzt und um Entscheidungen im klinischen Alltag zu erleichtern. Die Nutzung eines vorher festgelegten Protokolls ist eine essenzielle Komponente der systematischen Literaturanalyse (Moher et al., 2015). Es stellt sicher, dass das Review sorgfältig geplant wurde und dabei auch bereits potenzielle Probleme erkannt werden. Wichtig hierfür ist auch die explizite Dokumentation der Planung vor Beginn der Arbeit. Nur so bekommt der Leser die Möglichkeit einer Validierung der geplanten Methoden (Shamseer et al., 2015). Voraussetzung ist allerdings ständige Transparenz und Klarheit in Bezug zu den wesentlichen Informationen zu generieren. Sowie die Stärken und Schwächen der Untersuchung zu kennen (Liberati et al., 2009). So müssen dem Leser vor allem sowohl die exakte Fragestellung als auch Ein- und Ausschlusskriterien der Literatursuche zur Verfügung stehen, um eine Bewertung des gesamten Review durchführen zu können.

2.5 PRISMA

Um oben Genanntes gewährleisten zu können, wurde sich bei dieser Arbeit eng an das „PRISMA-P 2015 Schema“ (Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols) gehalten, welches das systematische Review wie folgt beschreibt:

„Ein systematisches Review versucht alle relevante Evidenz zu sammeln, die vordefinierte Eignungskriterien erfüllt, um eine spezifische Fragestellung zu beantworten. Es benutzt explizite, systematische Methoden um Bias in der Identifikation, Selektion, Synthese und Zusammenfassung von Studien zu minimieren. Bei guter Ausführung produziert es verlässliche Daten, aus denen man Schlussfolgerungen ziehen kann und die als Entscheidungshilfe dienen können. Die Schlüsselmerkmale eines systematischen Reviews sind a) eine klar definierte Zielsetzung mit einer vordefinierten, reproduzierbaren Methodik b) eine systematische Suche, die bestrebt alle Studien zu finden, die die vordefinierten Einschlusskriterien erfüllen c) eine Beurteilung der Validität der eingeschlossenen Studien (z.B. Bewertung des Biasrisikos und die Sicherheit der kumulativen Bewertung) d) systematische Präsentation und Zusammenführung der Charakteristiken und Ergebnisse der eingeschlossenen Studien“ (Shamseer et al., 2015).

Das PRISMA Schema gibt eine Checkliste mit insgesamt 17 Punkten (26 Unterpunkte) vor, die als Grundlage der Arbeiten dienen soll. Die Checkliste ist in drei Teilbereiche unterteilt administrative Information, Einleitung und Methoden. Die exakte Checkliste findet sich in Tabelle 1 im Anhang. Mit Einhaltung möglichst vieler der einzelnen Punkte soll eine gewisse Qualität der Arbeit, sowie deren Transparenz und Vollständigkeit gewährleistet werden.

2.6 CONSORT

Alle gefundenen und in das systematische Review aufgenommenen Studien wurden abschließend noch nach dem aktuellen CONSORT 2010 Statement der Cochrane Collaboration geprüft. Zielsetzung von CONSORT ist es, die Ergebnisse von Studienberichten auf die Richtigkeit ihrer Methodik und Auswertung hin zu überprüfen und so dem Leser von Studien Transparenz zu liefern. Inadäquate Studienbeschreibungen sollen vermieden werden (Schulz et al., 2011). CONSORT stellt so eine Leitlinie für Berichte über randomisierte Studien jeglicher Art dar, dafür gibt es dem Berichtenden eine 25-Punkte-Checkliste an die Hand, mit dem die interne Validität der einzelnen Studien überprüft werden kann. Abbildung 2 im Anhang zeigt die genauen Beurteilungspunkte. Ergänzend dazu existiert noch einen Artikel, „CONSORT 2010 explanation and elaboration“, in dem jeder einzelne Punkt erläutert und an Hand eines Beispiels verdeutlicht wird (Moher et al., 2010) .

2.7 Evidenzgrade

Studien lassen sich an Hand der Empfehlungen der AHCP (Agency for Health Care Policy and Research), einem Forschungszweig des amerikanischen Gesundheitsdienstes, verschiedenen Evidenzklassen zuordnen. Die Einschätzung soll verraten, ob ein Studiendesign generell geeignet ist oder ob die Ergebnisse eventuell verzerrt sind und einem sogenannten Bias unterliegen (Mehrholz et al., 2010). Insgesamt werden 6 verschiedene Evidenzklassen unterschieden, die im Folgenden genauer erläutert werden sollen.

Evidenzklassen nach den Empfehlungen des AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) (McCormick and Fleming et al., 1992):

Klasse Ia: Evidenz durch wenigstens eine Meta-Analyse auf der Basis methodisch hochwertiger, randomisierter, kontrollierter Studien.

Klasse Ib: Evidenz aufgrund von mindestens einer ausreichend großen, methodisch hochwertigen randomisierten, kontrollierten Studie.

Klasse IIa: Evidenz aufgrund von mindestens einer gut angelegten (hochwertigen), jedoch nicht randomisierten und kontrollierten Studie.

Klasse IIb: Evidenz aufgrund von mindestens einer gut angelegten quasi-experimentellen Studie.

Klasse III: Evidenz aufgrund gut angelegter (methodisch hochwertiger), nicht-experimenteller deskriptiver Studien wie etwa Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fall-Kontroll-Studien.

Klasse IV: Evidenz aufgrund von Berichten der Experten-Ausschüsse oder Expertenmeinungen bzw. klinischer Erfahrung (Meinungen und Überzeugungen)

Um den oben genannten Evidenzklassen noch eine klinische Relevanz zu geben, lassen sie sich noch in verschiedenen Gewichtungen einteilen (Scherbaum und Kerner et al., 2006):

- Evidenz A: Evidenzklassen Ia, Ib oder aus klinischer Sicht erstrangig
- Evidenz B: Evidenzklassen IIa, IIb, III oder aus klinischer Sicht zweitrangig
- Evidenz C: Evidenzklasse IV oder aus klinischer Sicht drittrangig

Klinische Studien werden so nach ihrer wissenschaftlichen Validität und Wertigkeit und zusätzlich noch nach ihrer klinischen Relevanz gewichtet. Metaanalysen, die mehrere Studien untereinander vergleichen oder sie sogar zusammenführen, werden hier am besten bewertet, während Meinungen und Überzeugungen letzten Endes kaum eine Relevanz aufweisen. Dies wurde bei der Auswahl der eingeschlossenen Studien berücksichtigt und eine Auswahl auch an Hand der Evidenzklassen getroffen.

2.8 Bias

Ein wesentlicher Aspekt einer jeden Studie stellt die Validität, d.h. die Gültigkeit der Studienergebnisse, dar. Bei der Validität wird dabei zwischen interner und externer Studienvalidität unterschieden (Schmucker et al., 2016):

1. Die interne Validität lässt eine Aussage darüber zu, inwieweit man dem gemessenen Effekt vertrauen kann. Sie hängt von der Durchführung, Auswertung und Berichterstattung der Studie ab und wird über die Risk of Bias (RoB) Bewertung bestimmt. Bias in klinischen Studien kann sowohl zu einer Über- als auch Unterschätzung der Wirksamkeit und/oder Risiken einer Maßnahme oder Exposition führen.

2. Die externe Validität hingegen bezeichnet die Generalisierbarkeit oder Übertragbarkeit der Untersuchungsergebnisse und hängt damit von der Fragestellung, den Ein- und Ausschlusskriterien und dem Setting der Studie ab. Sie gibt an, ob Studienresultate auf andere Personen, Situationen und/oder Zeitpunkte übertragen werden können.

Interne Validität : Ausmaß, in dem der beobachtete Effekt in einer Studie nicht durch systematische Fehler verzerrt wurde				
selection bias Verzerrung durch Unterschiede in den Patienten-charakteristika zwischen den Studiengruppen	performance bias Verzerrung durch Unterschiede in der Behandlung; abgesehen von der untersuchten Intervention	detection bias Verzerrte Erfassung von Endpunkten	attrition bias Verzerrung durch Unterschiede in der Anzahl und den Gründen für fehlende Daten zwischen den Studiengruppen	attrition bias Verzerrung durch selektives Berichten von positiven Ergebnissen
Externe Validität : Ausmaß, in dem eine Verallgemeinerung der Studienergebnisse möglich ist				
Patienten Alter, Geschlecht, Schweregrad, (bio-psycho-soziale) Risikofaktoren, Ko-Morbidität	Behandlungsplan Dosierung, Häufigkeit und Art der Verabreichung, Art des Präparats, Begleitbehandlungen	Setting Versorgungsstufe (primär, sekundär, tertiär) Erfahrungen und Spezialisierung des Leistungsbringers		

Abbildung 2: Wesentliche Aspekte der internen und externen Validität⁴

„Ein Systematisches Review ist die Anwendung von wissenschaftlichen Methoden zur Limitierung von Verzerrung (Bias) durch das systematische Zusammenstellen, einer kritischen Bewertung und schließlich Synthetisierung aller relevanten Studien zu einer bestimmten Fragestellung“ (Held et al., 2013).

Eine Wichtige Aufgabe ist es auch, sich bei einer systematischen Übersichtsarbeit mit eben diesem Bias intensiv auseinander zu setzen und sich über seinen Einfluss und die Konsequenzen daraus, vor allem bei der finalen Auswertung, Gedanken zu

⁴ nach Jüni et al., 2014

machen. Dabei können auf verschiedenen Ebenen Verzerrungen auftreten, welche im Folgenden näher erläutert werden sollen.

2.8.1 Publikationsbias

Publikationsbias, auch File Drawer Problem („Schubladenproblem“) genannt beschreibt, dass Studien mit einem positiven, signifikanten Resultat häufiger publiziert werden als Studien, welche eben kein solches liefern (Rosenthal et al., 1979). Sie verschwinden sozusagen direkt wieder in der „Schublade“ der Forschenden. Dies ist aus verschiedenen Gründen nachvollziehbar, verfälscht allerdings maßgeblich die Datenlage in systematischen Reviews und Metaanalysen (Held et al., 2013). Besonders gefährlich ist die Publikationsverzerrung im Hinblick auf mögliche Therapieempfehlungen. Orientieren sie sich an positiven Ergebnissen aus Studien, beispielsweise Leitlinien auf der Basis von Metaanalysen, welche aber dem Publikationsbias zum Opfer gefallen sind, so kann dies für den Patienten im

schlechtesten Falle eine falsche Therapieoption bedeuten (Dwan et al., 2013). Wirtschaftliches Interesse im medizinischen Bereich, vorzugsweise in der Pharmaindustrie, kann ebenfalls zu einem Publikationsbias führen. Die Studienlage wird so verfälscht, dass nur positive Daten veröffentlicht werden, die ein bestimmtes Ergebnis suggerieren. Möglicherweise die übertrieben positiven Wirkungen eines Medikamentes, da alle negativen Studien den Weg in eine Publikation nicht gefunden haben (Schumacher and Schulgen et al., 2008).

Um diesem Problem entgegenzuwirken, verlangen mittlerweile einige Fachzeitschriften eine Registrierung der Studien vor Studienstart, als Voraussetzung für eine Veröffentlichung (Kirkham et al., 2018).

2.8.2 Search Bias

Bei der Suche an sich unterliegt der Durchführende dem sogenannten Search-Bias (Index-Bias), dieser kann nochmal unterteilt werden in Retrieval-Bias und dem Language-Bias. Der Retrieval-Bias beschreibt eine mangelhafte Auffindbarkeit in den Datenbanken, Studien die relevant wären, werden nicht gefunden (Blümle et al., 2009). Dies kann sowohl vom jeweiligen Suchprogramm, der Suchstrategie, dem Suchterm als auch vom Suchenden selbst abhängen. Weiterhin spielen die Auffindbarkeit in Datenbanken und die Reihenfolge der gefundenen Artikel eine wichtige Rolle.

Benutzer von Suchmaschinen haben höheres Vertrauen in die bestbewerteten oder meistzitierten Artikel. Dies kann sogar so weit gehen, dass sich dadurch die öffentliche Meinung einer Sache gegenüber verändert (Kulshrestha et al., 2019). Maßzahlen für die Genauigkeit einer Recherche sind „sensitivity“ und „specifity“. Sensitivität bezeichnet den Quotienten aus der Anzahl an gefundenen relevanten Zitaten durch die Anzahl aller gefundenen Zitate („echte Positive“). „Specifity“ bezeichnet den Quotienten aus den nicht gefundenen, nicht relevanten Zitaten geteilt durch alle nicht relevanten Zitate in der Datenbank („echte Negative“). Die Maßzahl für die Vollständigkeit einer Recherche ist der Recall (Anzahl der gefundenen relevanten Zitate durch die Anzahl in der Datenbank vorhandener relevanter Zitate). Diese Balance zwischen Vollständigkeit und Genauigkeit zu erreichen, ist im Allgemeinen das Ziel einer gut angelegten Suchstrategie. Dabei müssen „recall“ und „sensitivity“ in einem angemessenen Verhältnis stehen (Altman und Bland et al., 1994).

2.8.3 Languagebias

Studien mit signifikanten Ergebnissen werden meist in englischen Journalen veröffentlicht, wohingegen Studien mit nicht signifikanten Ergebnissen oft nur in der eigenen Landessprache publiziert werden (Schumacher and Schulgen et al., 2000). Somit gehen Studien auf Grund mangelnder Fremdsprachenkenntnisse des Reviewers verloren und können nicht analysiert werden.

In der vorliegenden Arbeit konnten ebenfalls nur Studien berücksichtigt werden, die entweder in englischer oder in deutscher Sprache publiziert wurden.

2.8.4 Informationsbias

Ein Bias, der bei der Informationsgewinnung entsteht, heißt Informationsbias. Wenn fehlerhafte Daten der Einfluss- oder Zielvariablen erhoben werden, kann dies zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Die Ursachen können vielfältig sein: Systematische Erfassungsfehler, Übertragungsfehler, uneinheitliche Methoden zur Informationsgewinnung, durch Erwartungshaltung verursachte Fehleinschätzungen, lückenhafte Beobachtung der Studienteilnehmer, schlecht ausgefüllte Fragebögen zählen zu diesem Fehlertypus ebenso wie bewusst oder unbewusst falsche oder unvollständige Angaben der Studienteilnehmer (Weiß and Rzani et al., 2010). Nur eine vorherige, zuverlässige Studienplanung, standardisierte Messmethoden und

Instrumente und geschultes Personal können diese Fehlerquelle minimieren. Die Qualität einer quantitativen Messmethode gliedert sich in drei Teilbereiche, die Reliabilität, die Objektivität und die Validität. Reliabilität hofft auf das Auftreten gleicher Messergebnisse, sofern die Messung immer unter identischen Bedingungen stattfindet. Keinen Einfluss der messenden Person auf die Ergebnisse beschreibt die Objektivität und die Validität, die einheitliche Messung durch ein richtiges Messinstrument (Hilgers et al., 2000).

2.8.5 Selektionsbias

Bei einer Stichprobe wird in der Regel angenommen, dass sie repräsentativ für die gewählte Population ist. Dies ist eine durchaus kritische Annahme. Einerseits können

Patienten möglicherweise Abweichungen innerhalb derselben Erkrankungen haben, andererseits können stärker erkrankte Patienten tendenziell bevorzugt (oder gegenteilig nicht bevorzugt) an einer Studie teilnehmen. Beides kann die Studienergebnisse verzerren. Ist dies der Fall spricht man von Selektionsbias. Damit wird deutlich, dass das Modell einer einfachen Zufallsstichprobe in der Praxis häufig nicht direkt umgesetzt werden kann und gewisse Annahmen bezüglich der Repräsentativität der Stichprobe erfüllt werden müssen (Held et al., 2013).

2.8.6 Performance Bias

Dieser kann entstehen, wenn im Rahmen einer Studie gewisse Patientinnen/Patienten besser medizinisch versorgt, engmaschiger überwacht oder zusätzlich unterstützt werden. In erster Linie durch mangelnde Verblindung, indem die betreuenden Personen einer Gruppe von Patienten (bewusst oder unbewusst) eine bessere medizinische Versorgung zukommen lassen, häufig in Form einer Begleittherapie. Nur eine Verblindung kann Unterschiede in begleitenden Maßnahmen zwischen den zu vergleichenden Gruppen vermeiden (Jüni et al., 2001).

2.8.7 Detection Bias

Gewisse Patientinnen/Patienten werden im Rahmen einer Studie hinsichtlich eines Ergebnisses genauer untersucht und beobachtet, etwa wenn das Studienpersonal nicht verblindet ist (Schmucker et al., 2016).

2.8.8 Attrition Bias

Auf Deutsch etwa Fehler durch Schrumpfung. Hier ist der Ausfall von Probanden bei Studien mit mehreren Messzeitpunkten ausschlaggebend. Im Falle eines nicht zufälligen Ausscheidens von Personen muss mit einer Verzerrung von Effektschätzern gerechnet werden, da die Teilstichprobe der Ausscheidenden nicht repräsentativ für die Gesamtstichprobe der ursprünglich in die Studie Eingeschlossenen ist. Scheiden beispielsweise Teilnehmer frühzeitig auf Grund mangelnder Teilnahmemotivation oder Hinweisen auf mangelnde Wirksamkeit einer Intervention aus einer Studie aus, so sind systematische Verzerrungen der Effektschätzung zu erwarten (Porta et al., 2014).

2.9 Forest Plot

Die Ergebnisse einer Meta-Analyse können anschaulich im sogenannten Forest Plot kombiniert werden. Somit können sämtliche bereits berichteten Kenngrößen numerisch und graphisch kompakt zusammengefasst werden. Der Forest Plot berichtet über Heterogenität von Studien und visualisiert diese anschaulich (Fagerland et al., 2015). In der Regel ist das zahlenmäßige Ergebnis jeder Einzelstudie als Kästchen auf einer horizontalen Achse repräsentiert, während die Streubreite der Messwerte (Varianz, Konfidenzintervall) mit einer horizontalen Linie durch das Kästchen angedeutet wird. Es handelt sich also um einen modifizierten Box-Plot (Lewis and Clarke et al., 2001)

3 Material und Methoden

3.1 Zielsetzung

Khan und Kollegen (Khan et al., 2003) beschreiben insgesamt 5 Schritte zur Erstellung eines systematischen Reviews, im Folgenden wurde versucht sich an diesen zu orientieren:

1. Formulierung einer konkreten Fragestellung
2. Systematische Literaturrecherche nach definierten Kriterien
3. Qualitätsbewertung der einzelnen Studien
4. Zusammenfassung und Auswertung der Studienergebnisse
5. Interpretation

Zur besseren Übersicht erneut die konkrete Fragestellung:

1. Wie sind Inzidenz und Art der Nebenwirkungen bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie mit Articain und Adrenalin im Vergleich zu Articain ohne Adrenalin beim gesunden erwachsenen Patienten?
2. Wie sind Inzidenz und Art der Nebenwirkungen bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie mit Articain und Adrenalin im Vergleich zu Articain ohne Adrenalin beim kardiovaskulär vorerkrankten erwachsenen Patienten?
3. Wie sind Inzidenz und Art der Nebenwirkungen bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie mit Lidocain und Adrenalin im Vergleich zu Lidocain ohne Adrenalin beim gesunden erwachsenen Patienten?
4. Wie sind Inzidenz und Art der Nebenwirkungen bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie mit Lidocain und Adrenalin im Vergleich zu Lidocain ohne Adrenalin beim kardiovaskulär vorerkrankten erwachsenen Patienten?

3.2 Suchstrategie

Bei der systematischen Literatursuche wurde darauf geachtet, dass die primäre Suche möglichst das gesamte Spektrum der vorhandenen Literatur der spezifischen Fragestellung berücksichtigt. Zwei relativ unspezifische Suchterme mit hoher Sensivität waren die Konsequenz daraus.

Die Suche beschränkte sich auf die drei gängigsten und bedeutendsten medizinischen Suchmaschinen, die Cochrane Library, die insgesamt 6 Datenbanken umfasst und

zum Universitätsklinikum Freiburg gehört; PubMed, die US National Library of Medicine und Web of Science der Firma Clarivate Analytics.

Die benutzten Suchterme wurden in englischer Sprache formuliert, da die verwendeten Suchmaschinen bei ihrer Schlagwortsuche sowohl englische als auch deutsche Artikel mit englischen Begriffen verschlagworten.

Um einen systematischen Zugang zur Recherchestrategie zu erreichen, wurde sich zunächst ein Überblick über die grundlegende Literatur verschafft und daraus einige wichtige Schlüsselbegriffe und deren Synonyme extrahiert. Anhand dieser folgte die Suche nach verschiedenen MeSH-Terms (Medical Subject Headings), Hauptschlagworte, die den Inhalt eines Artikels möglichst genau beschreiben. Diese MeSH-Terme wurden zur besseren Spezifikation noch mit sogenannten Bool'schen Operatoren AND, OR oder NOT verknüpft und mit Klammern versehen. Durch die Klammern im Suchterm konnte gewährleistet werden, dass die Suche stets die Hauptbegriffe „epinephrine“, „dental“, „anaesthesia“ und „adult“ enthielt. Die Auswahl des Anästhetikums innerhalb der Artikel aber eine Wahl zwischen Articain und/oder Lidocain zu lies. Dem Term für vorerkrankte Patienten wurde noch der Begriff „cardiac“ hinzugefügt, der sich bei der vorherigen Schlagwortsuche als am geeignetsten erwies, um ein möglichst breites Spektrum an kardiovaskulären Erkrankungen einzuschließen. Des Weiteren wurde noch eine Trunkierung am Term „cardiac*“ eingefügt, um zu realisieren, dass der Begriff „kardial“ in der Suche möglichst offengehalten werden konnte, um die Trefferquote noch zu erhöhen. Nach Testung verschiedener Kombinationsmöglichkeiten wurden folgende Terme für die finale Suche verwendet:

1. Suche: Gesunde Patienten/Probanden

(epinephrine AND dental AND anaesthesia AND adult) AND lidocaine OR articaine

2. Suche: Kardiovaskulär vorerkrankte Patienten/Probanden

(epinephrine AND dental AND anaesthesia AND adult AND cardiac* OR cardiovascular) AND lidocaine OR articaine

In Abhängigkeit der gewählten Suchmaschine wurden noch folgende Terme angehängt, beziehungsweise hinzugefügt:

1. PubMed Suche, beide Gruppen:

Sort by: Best Match Filters: Randomized Controlled Trial; Clinical Study; Publication date from 1999/01/01 to 2017/12/31; Humans

3.3 Einschlusskriterien

Zu Beginn der systematischen Arbeit wurde mit Hilfe des PICO-Schemas eine konkrete Fragestellung erarbeitet, anhand derer die Suche durchgeführt wurde.

Es ergaben sich folgende Suchstrategien:

1. Suche: gesunde Patienten/Probanden

- 1.1. **P**atient population: erwachsene Patienten/Probanden mit zahnärztlicher Behandlung
- 1.2. **I**ntervention: Gabe von Lidocain/Articain in Kombination mit Suprarenin
- 1.3. **C**omparison: Gabe von Lidocain/Articain ohne Suprarenin
- 1.4. **O**utcome: Veränderung kardiovaskulärer Parameter während der Behandlung

2. Suche: kardiovaskulär vorerkrankte Patienten/Probanden

- 2.1. **P**atient population: erwachsene Patienten/Probanden mit kardiovaskulären Vorerkrankungen und zahnärztlicher Behandlung
- 2.2. **I**ntervention: Gabe von Lidocain/Articain in Kombination mit Suprarenin
- 2.3. **C**omparison: erwachsene Patienten ohne Vorerkrankung
- 2.4. **O**utcome: kardiovaskuläre Nebenwirkungen während der Behandlung

Bei der näheren Durchsicht der gefundenen Studien wurden des Weiteren nur Studien eingeschlossen, die über ein klar definiertes Studiendesign verfügten und mindestens zwei klinische Parameter (EKG, Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung, Wirkdauer oder Anflutungszeit) untersuchten. Entgegen der Empfehlung Cochrane Institutes wurden in der Übersichtsarbeit nicht nur randomisiert kontrollierte Studien einbezogen, da vor allem in Bezug auf vorerkrankte Patienten nur wenige dieser existierten, so wurde versucht die Suche möglichst breit anzulegen. Studien wurden

bis zum Evidenzgrad 2 miteingeschlossen, sofern sie die anderen Einschlusskriterien erfüllten.

3.4 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen von der Suche wurden von Anfang an Tierversuchs-Studien und in vitro Studien, da diese keine relevante Information über die zu untersuchenden Parameter geben konnten. Genauso wie Studien an Kindern, die ebenfalls, auf Grund der physiologisch andersartigen Herz-Kreislauf Parameter nicht eingeschlossen wurden. Des Weiteren wurden nur Studien berücksichtigt, die in deutscher oder englischer Sprache und im Zeitraum zwischen 01/1999 und 12/2017 publiziert wurden. War im Verlauf der systematischen Arbeit kein Volltext der Studien zu finden, wurden auch diese aus der Suche ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Studien, die ihre Patienten vor der Gabe des Lokalanästhetikums medikamentös sedierten (Zeytinoglu et al., 2013), da dies die anschließend aufgezeichneten Vitalparameter erheblich verfälscht.

3.4.1 Ausschluss nach Titel und Abstrakt

Bei der finalen Suche erfolgte zunächst eine Vorsichtung anhand der Überschriften durch die Autorin. Hierbei wurden zunächst alle Artikel beibehalten, deren Eignung nicht eindeutig auszuschließen war. Die gefundenen Treffer wurden mit allen nötigen Informationen in eine Tabelle überführt, um eine weitere Sichtung zu vereinfachen.

3.4.2 Ausschluss nach Volltextbewertung

Bei der Volltextbewertung wird jeder Treffer der vorherigen Suche anhand der Überschrift auf seine tatsächliche Eignung überprüft. Zunächst wird der Abstrakt eines jeden Artikels hinsichtlich der vorher definierten Ein- und Ausschlusskriterien untersucht und bei Zweifeln an der Eignung der Volltext des Artikels eingesehen.

Volltexte, die weder frei verfügbar, nicht durch den Universitätszugang der Bereichsbibliothek der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz einsehbar, noch über Fernleihe beschaffbar oder kaufbar waren, wurden aussortiert. Fehlte der Volltext gänzlich, so war dies auch ein Ausschlusskriterium. Weiterhin wurden in diesem Schritt alle Duplikate entfernt, da die Überschriften, teilweise auch bei inhaltlich gleichen Artikeln, innerhalb der Suchmaschinen differieren konnten.

3.5 Händische Literatursuche

Zum Schluss wurden noch sämtliche gefundenen Studien anhand ihrer Literaturverzeichnisse auf weitere potenzielle Quellen durchsucht, um möglichst die gesamte relevante Literatur zu erfassen.

Alle nach diesem Schritt gefundenen Ergebnisse wurden weiterhin an die zweite Gutachterin, weitergereicht und gemeinsam mit ihr eine abschließende Auswahl der letztendlich eingeschlossenen Studien getroffen.

Insgesamt ergab sich aus den beiden durchgeführten Suchen folgendes:

1. gesunde Teilnehmer

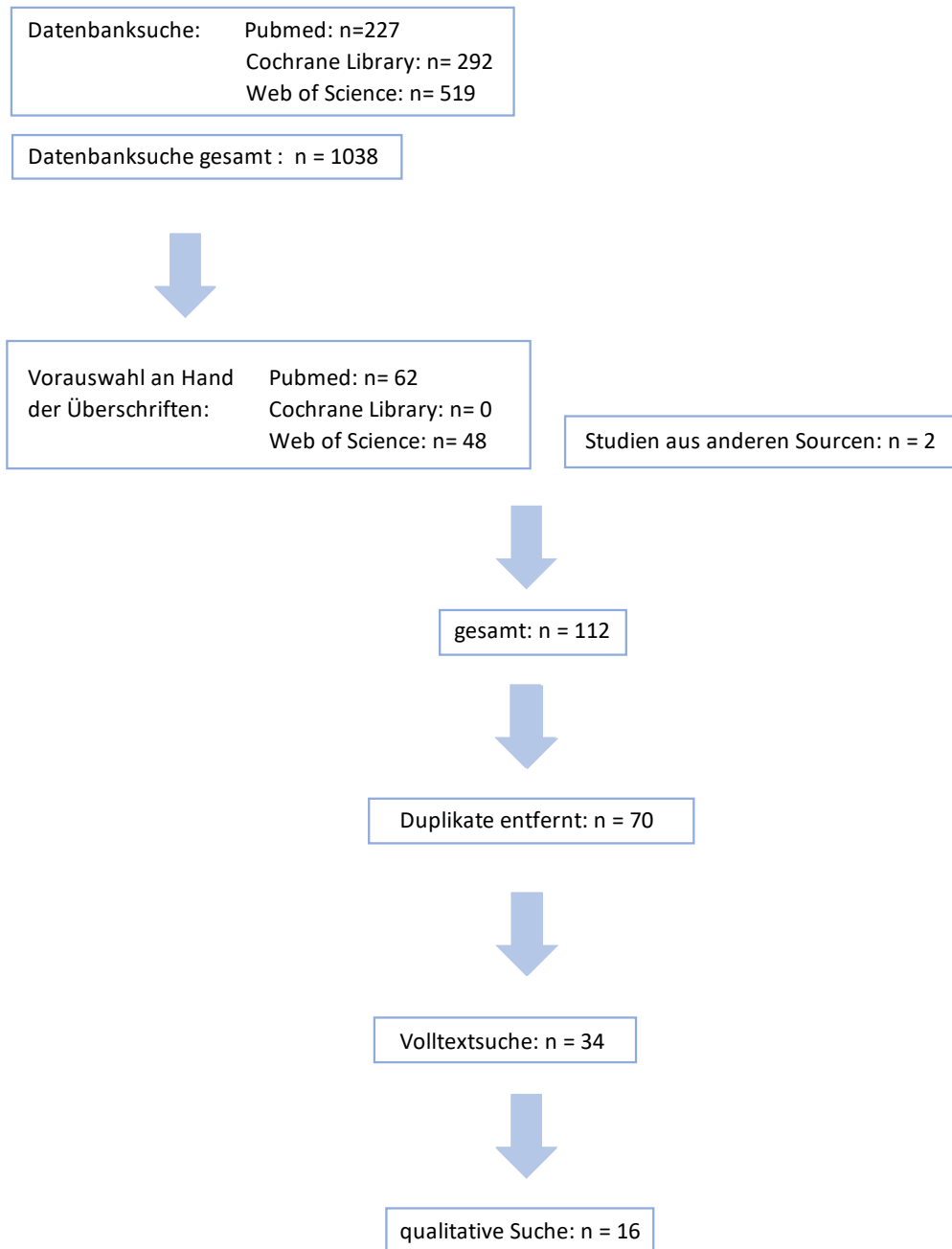


Abbildung 3: Flussdiagramm - Datenbanksuche gesunde Studienteilnehmer

2. kardiovaskulär vorerkrankte Patienten

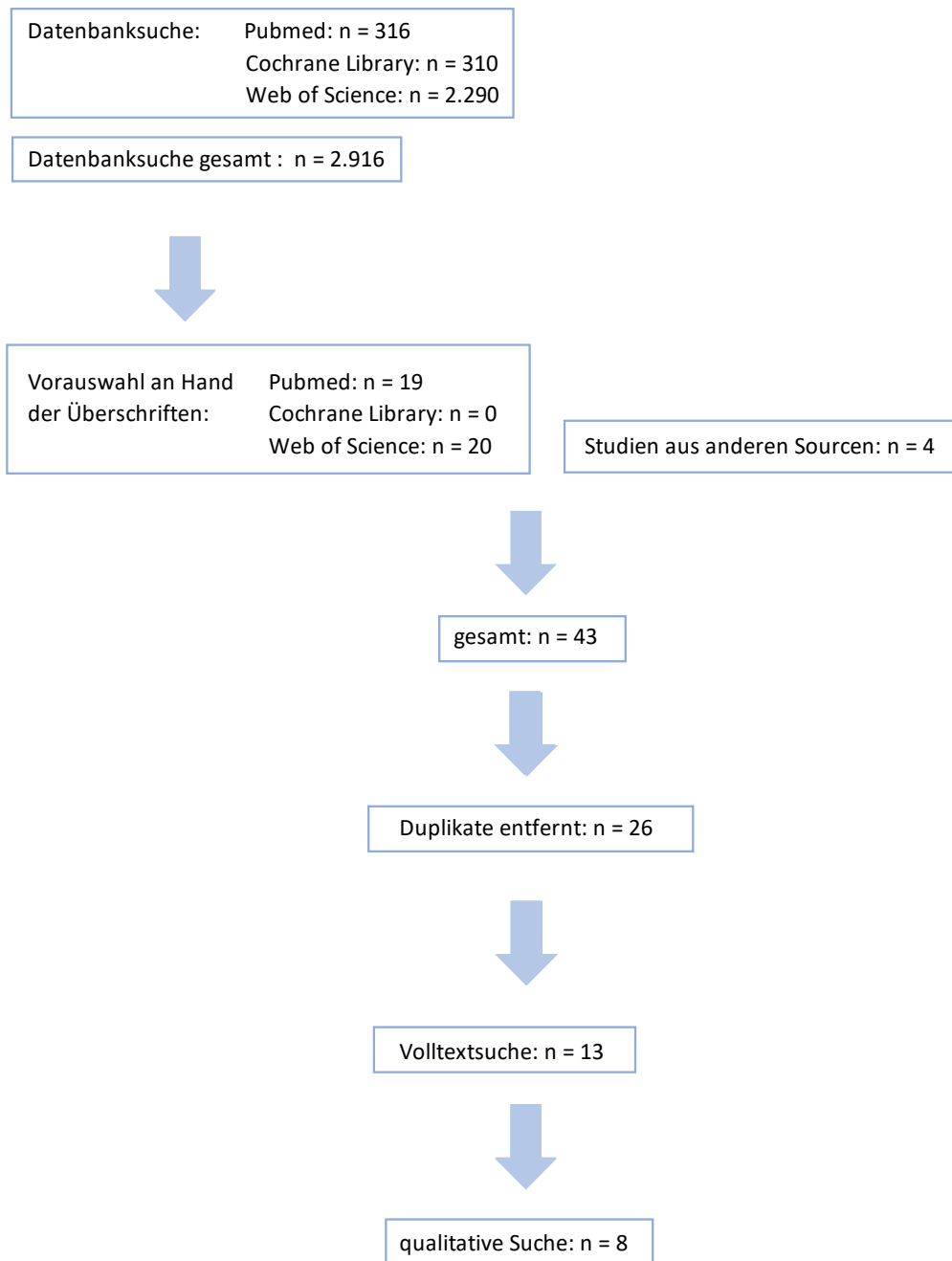


Abbildung 4: Flussdiagramm – Datenbanksuche vorerkrankte Studienteilnehmer

4. Ergebnisse

4.1. Bewertung der Studien nach CONSORT Richtlinien

Zunächst wurden die gefundenen Studien nach dem CONSORT Statement geprüft.

Nach Beurteilung aller eingeschlossenen Studien an Hand der oben genannten 25-Punkte-Checkliste und statistischer Auswertung der Ergebnisse, kommen wir auf einen Gesamtprozentsatz von 65,25 % interner Validität. Nach CONSORT 2010 ist die Studie von Karm und Kollegen (Karm et al., 2017), mit 91% positiver Wertungen, die transparenteste. Das Schlusslicht mit nur 36% bildeten Nakamura und Kollegen (Nakamura et al., 2001), die daraufhin aus der Übersichtsarbeit ausgeschlossen wurden.

Eine genaue Übersicht der einzelnen Wertungen findet sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Auswertung der Einzelstudien nach CONSORT

Studiename:	CONSORT Stichpunkt:																	
	1a	1b	2a	2b	3a	3b	4a	4b	5	6a	6b	7a	7b	8a	8b	9	10	11a
Tofoli 2003	0	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Santos 2007	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1
Abdulwahab 2009	0	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1
Moore 2007	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	1
Pereira 2013	0	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1
Evans 2008	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1
Nakamura 2001	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
Kaur 2017	0	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Silvestre 2010	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Patil 2012	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1
Niwa 2001	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Neves 2007	0	1	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Torres-Lagares 2011	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
Kämmerer 2012	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1
Karm 2017	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Moore 2006	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1
Kämmerer 2013	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1
Hersh 2006	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Abu-Mostafa 2015	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1
Nusstein 2004	0	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1
de Morais 2012	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1
Laragnoit 2009	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Elad 2008	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0
de Morais 2013	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1

Studienname:	CONSORT Stichpunkt:																	
	11b	12a	12b	13a	13b	14a	15	16	17a	17b	18	19	20	21	22	23	24	25
Tofoli 2003	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1
Santos 2007	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0
Abdulwahab 2009	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0
Moore 2007	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1
Pereira 2013	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0
Evans 2008	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0
Nakamura 2001	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0
Kaur 2017	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1
Silvestre 2010	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0
Patil 2012	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0
Niwa 2001	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0
Neves 2007	1	1	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0
Torres-Lagares 2011	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0
Kämmerer 2012	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0
Karm 2017	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Moore 2006	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1
Kämmerer 2013	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1
Hersh 2006	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1
Abu-Mostafa 2015	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Nusstein 2004	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1
de Morais 2012	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0
Laragnoit 2009	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0
Elad 2008	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1
de Morais 2013	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0

4.2 Deskriptive Auswertung und Zusammenfassung der Arbeiten

Nach der vorangegangenen Prüfung der Studien nach CONSORT Richtlinien folgte eine Zusammenfassung aller zentraler Daten, der in das Review aufgenommenen Arbeiten. Bei den 24 eingeschlossenen Arbeiten stellte sich die Arbeit von Moore und Kollegen (Moore et al., 2006) als eine gemeinsame Publikation zweier Studien heraus. Die 62 Patienten erhielten sowohl eine Leitungsanästhesie (IANB) als auch mehrere Infiltrationsanästhesien (IA) mit unterschiedlichen Mengen Articain, die der jeweiligen Verabreichungsform angepasst waren. Diese wurden dann im Anschluss im Hinblick auf die Änderung ihrer Vitalparameter, sowohl innerhalb ihrer eigenen Anästhesieform als auch verglichen zur jeweils anderen, hin untersucht. Wird im folgenden Text zu den 24 eingeschlossenen Arbeiten Bezug genommen, so wurde Moore (2006) immer als eine Arbeit betrachtet. Allerdings wurde, um dies sinnvoll graphisch abbilden zu können, die Arbeit zweimal in die Ergebnisse aufgenommen, einmal als Moore 2006/1 und Moore 2006/2.

Bei der Angabe der Messung verschiedener Vitalparameter erfasst die folgende Tabelle lediglich, ob der Vitalparameter generell erhoben wurde. Eine Tabelle einzelner Messwerte findet sich im weiteren Verlauf der Arbeit.

Tabelle 4 : Übersicht über alle eingeschlossenen Studien und deren zentrale Daten

Erstautor und Erscheinungsjahr	Evidenzklasse	Studiendesign	Journal	Journal Impact Factor	Studienland	Setting der Studie
Patil 2012	1b	randomisierte doppelblinde klinische Studie	Journal of Oral and Maxillofacial Surgery (Vol. 70)	1.779	Indien	Single-center
Torres-Lagares 2011	1b	randomisierte klinische Studie (crossover)	Medicina oral patologia oral y cirugia bucal (Vol. 17, No.4)	1.671	Spanien	Single-center
Elad 2008	1b	randomisierte doppelblinde klinische Studie	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology and Endodontics (Vol. 105)	1.581	Israel	Single-center
Silvestre 2010	2a	klinische Studie	Medicina oral patologia oral y cirugia bucal (Vol. 16, No. 3)	1.671	Spanien	Single-center
Niwa 2001	2a	klinische Studie	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology (Vol. 92, No. 6)	1.457	Japan	Single-center
Kaur 2017	1b	randomisierte klinische Studie	National Journal of Maxillofacial Surgery (Vol. 7, No. 2)	nn	Indien	Single-center
Neves 2007	1b	randomisierte klinische Studie	Aquivos Brasileiros de Cardiologia (Vol. 88, No. 5)	1.318	Brasilien	Single-center
Laragnoit 2009	1b	randomisierte klinische Studie	Clinics (Vol. 64, No.3)	1.245	Brasilien	Single-center

Erstautor und Erscheinungsjahr	Evidenzklasse	Studiendesign	Journal	Journal Impact Factor	Studienland	Setting der Studie
Kämmerer 2012	1b	randomisierte doppelblinde klinische Studie	Journal of Oral and Maxillofacial Surgery (Vol. 113, No. 4)	1.718	Moldawien/ Deutschland	Single-center
Tofoli 2003	1b	randomisierte doppelblinde klinische Studie	Anesthesia Progress (Vol. 50)	0.80	Brasilien	Single-center
Karm 2017	1b	randomisierte doppelblinde klinische Studie (crossover, Phase 4 Studie)	Medicine (Vol. 96, No. 21)	2.028	Korea	Multi-center
Santos 2007	1b	randomisierte doppelblinde klinische Studie (crossover)	Journal of Oral and Maxillofacial Surgery (Vol. 65)	1.779	Brasilien	Single-center
Moore 2006	1b	randomisierte doppelblinde klinische Studie	Journal of American Dental Association (Vol.137)	2.486	USA	Multi-center
Kämmerer 2013	1b	randomisierte doppelblinde klinische Studie (crossover)	Clinical Oral Investigations (Vol. 18)	2.386	Deutschland	Single-center
Hersh 2006	1b	randomisierte doppelblinde klinische Studie (crossover)	Journal of American Dental Association (Vol. 137, No.11)	2.486	USA	Single-center

Erstautor und Erscheinungsjahr	Evidenzklasse	Studiendesign	Journal	Journal Impact Factor	Studienland	Setting der Studie
Abdulwahab 2009	1b	randomisierte doppelblinde klinische Studie	Journal of American Dental Association (Vol. 140, No. 8)	2.486	USA	Single-center
Moore 2007	1b	randomisierte doppelblinde klinische Studie (crossover)	Journal of Periodontology (Vol. 78, No. 2)	3.392	USA	Multi-center
Nusstein 2004	1b	randomisierte doppelblinde klinische Studie (crossover)	Anesthesia Progress (Vol. 51, No. 126)	0.80	USA	Single-center
Pereira 2013	1b	randomisierte doppelblinde klinische Studie	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology (Vol. 116, No. 2)	1.718	Brasilien	Single-center
de Morais 2013	1b	randomisierte doppelblinde klinische Studie	Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology (Vol. 116, No. 1)	1.718	Brasilien	Single-center
Evans 2008	1b	randomisierte doppelblinde klinische Studie (crossover)	Journal of Endodontics (Vol. 34, No. 4)	2.886	USA	Single-center
Nakamura 2001	2a	klinische Studie	Hypertension Research (Vol. 24, No. 3)	3.439	Japan	Single-center
de Morais 2012	1b	randomisierte doppelblinde klinische Studie (crossover)	The Journal of Craniofacial Surgery (Vol. 23, No 4)	0.772	Brasilien	Single-center

Erstautor und Erscheinungsjahr	Teilnehmer	Vorerkrankung	Berichtete Anzahl Teilnehmer	Sexratio m/w	mittleres Alter und Spannweite des Alters	Konzentration Vasokonstriktor	verwendetes Anästhetikum	Menge Anästhetikum [ml]
Patil 2012	Patienten	Hypertonus	50 (25)	30/20 (16/9)	47,5 (34-60)	L200	Lidocain 2%	2
Torres-Lagares 2011	Patienten	Hypertonus/ KHK	10	nn	63,0 (nn)	A100 / A200	Articain 4%	3,6
Elad 2008	Patienten	KHK (NYHA 1/2)	50	39/11	61,1 (nn)	A200 / L100	Lidocain 2% und Articain 4%	1,8
Silvestre 2010	Patienten	Hypertonus (ASA 1/2)	97	33/64	60,5 (34-87)	A200	Articain 4%	1,7 - 5,1
Niwa 2001	Patienten	KHK (NYHA 1-3)	27	16/11	53,0 (28-75)	L80	Lidocain 2%	1,8
Kaur 2017	Patienten	Diabetes Typ 2	50	35/15	55,0 (20-80)	L200 / L0	Lidocain 2%	max. 2
Neves 2007	Patienten	Diabetes/ Hypertonus	62	51/11	58,7 (39-80)	L100 / L0	Lidocain 2%	1,8 - 3,6
Laragnoit 2009	Patienten	Herzklappen- erkrankung	59	nn	41,3 (18-56)	L100 / L0	Lidocain 2%	1,8

Erstautor und Erscheinungsjahr	Teilnehmer	Vorerkrankung	Berichtete Anzahl Teilnehmer	Sexratio m/w	mittleres Alter und Spannweite des Alters	Konzentration Vasokonstriktor	verwendetes Anästhetikum	Menge Änästhetikum [ml]
Kämmerer 2012	Patienten	keine	88	43/45	36,7 (18-80)	A100 / A0	Articain 4%	1,9
Tofoli 2003	Probanden	keine	20	7/13	23,0 (20-35)	A100 / A200	Articain 4%	1,8
Karm 2017	Patienten	keine	65	34/31	24,1 (19-29)	L80 / L200	Lidocain 2%	Ø 3,6
Santos 2007	Patienten	keine	50	18/32	21,8 (18-40)	A100 / A200	Articain 4%	2,7
Moore 2006/1	Probanden	keine	62	36/27	30,4 (19-60)	A100 / A200 / A0	Articain 4%	1,7
Moore 2006/2	Probanden	keine	62	28/35	30,4 (20-55)	A100 / A200 / A0	Articain 4%	1
Kämmerer 2013	Probanden	keine	10	10/0	30,0 (18-35)	A0 / A100 / A200 / A300 / A400	Articain 4%	1,7
Hersh 2006	Probanden	keine	14	7/7	28,5 (24-38)	A100 / A200	Articain 4%	11,9

Erstautor und Erscheinungsjahr	Teilnehmer	Vorerkrankung	Berichtete Anzahl Teilnehmer	Sexratio m/w	mittleres Alter und Spannweite des Alters	Konzentration Vasokonstriktor	verwendetes Anästhetikum	Menge Anästhetikum [ml]
Abdulwahab 2009	Probanden	keine	18	6/12	24,9 (18-53)	L100 / A100 / A200	Lidocain 2% und Articain 4%	0,9
Abu-Mostafa 2015	Patienten	keine	120	51/69	36,3 (nn)	L80 / A100 / A200	Lidocain 2% und Articain 4%	3,6
Moore 2007	Patienten	keine	42	26 /16	46,3 (22-65)	A100 / A200	Articain 4%	Ø 4,1 (max. 6,8)
Nusstein 2004	Probanden	keine	51	25/26	26,0 (20-53)	A100 / L100	Lidocain 2% und Articain 4%	1,4
Pereira 2013	Patienten	keine	60	36/24	37,2 (18-55)	A100 / A200	Articain 4%	1,35
de Morais 2013	Patienten	keine	42	33/11	21,8 (18-31)	A100 / A200	Articain 4%	2,7
Evans 2008	Probanden	keine	80	46/34	24,5 (20-36)	L100 / A100	Lidocain 2% und Articain 4%	1,7
Nakamura 2001	Patienten	keine	11	5/6	22,5 (19-25)	L80	Lidocain 2%	2,4 ± 0,3
de Morais 2012	Patienten	keine	47	33/11	23,4 (18-31)	A100 / L100	Lidocain 2% und Articain 4%	2,7

Erstautor und Erscheinungsjahr	Interventionsart	Anzahl Behandlungstermine	behandelte Zähne	Änästhesieform	Aufteilung der Teilnehmer
Patil 2012	Extraktion	1	Sapientes OK	IANB	25xL200 / 25xClonidin
Torres-Lagares 2011	Root Planing	4	alle, quadrantenweise	nn	zusätzlich Mepivacain
Elad 2008	Exkavation	1	nn	nn	25xA200 / 24xL100
Silvestre 2010	Extraktion	1	verschiedene	IA oder IANB	76xA200 / 21xMepivacain
Niwa 2001	Restaurativ	1	nn	IA	keine
Kaur 2017	Extraktion	2	nn	IANB	25x gesund / 25x krank
Neves 2007	Restaurativ	1	UK	IANB	40xL100 - 32xL0
Laragnoit 2009	Extraktion / Restaurativ	1	UK	IANB	28xL100 / 31xL0

IANB = Leitungsanästhesie, IA= Infiltrationsanästhesie, IO = intraossäre Anästhesie, IL = intraligamentäre Anästhesie

Erstautor und Erscheinungsjahr	Interventionsart	Anzahl Behandlungstermine	behandelte Zähne	Änästhesieform	Aufteilung der Teilnehmer
Kämmerer 2012	Extraktion	1	UK	IANB	41xA100 / 47xA0
Tofoli 2003	keine	2	44	IANB	keine
Karm 2017	Extraktion	2	Sapientes UK	IANB	keine
Santos 2007	Extraktion	2	Sapientes UK	IANB + IA	keine
Moore 2006/1	keine	3	33/43 oder 34/44	IANB	21xA100/21xA200/ 21xA0
Moore 2006/2	keine	3	33/43 oder 34/44	IA	keine
Kämmerer 2013	keine	5	41	IA	keine
Hersh 2006	keine	2	gesamter Kiefer OK und UK	IANB + IA	keine

Erstautor und Erscheinungsjahr	Interventionsart	Anzahl Behandlungstermine	behandelte Zähne	Änästhesieform	Aufteilung der Teilnehmer
Abdulwahab 2009	keine	6	1./2. Molar UK	IA	zusätzlich Mepivacain/Bupivacain
Abu-Mostafa 2015	Extraktion	1	nn	IANB (48x) oder IA (72x)	40xL80 / 40xA100 / 40xA200
Moore 2007	Lappenoperation	2	bilaterale Lappen OP	IANB + IA	keine
Nusstein 2004	keine	2	1.oder 2. Molaren oder 2. Prämolaren UK	IL	keine
Pereira 2013	Endodontie	1	Molaren UK	IO + IA	31xA100 / 29xA0
de Morais 2013	Extraktion	2	Sapientes UK	IA + IANB	keine
Evans 2008	keine	2	2. Schneidezahn oder 1. Molar OK	IA	keine
Nakamura 2001	Extraktion	1	nn	nn	keine
de Morais 2012	Extraktion	2	Sapientes UK	IANB	keine

Erstautor und Erscheinungsjahr	Pulpen- tester	Blutdruck- messung	Herz- frequenz- messung	Messung Sauerstoff- sättigung	EKG Aufzeich- nung	Messung Anflutungs- zeit	Messung Anästhesie- dauer	Neben- wirkungen	Messung Blutungs- menge
Patil 2012		x	x		x	x	x		x
Torres-Lagares 2011		x	x	x					
Elad 2008		x	x	x	x			x	
Silvestre 2010		x	x	x					
Niwa 2001		x	x		x				
Kaur 2017		x	x	x					
Neves 2007		x	x		x			x	
Laragnoit 2009		x	x	x	x			x	

Erstautor und Erscheinungsjahr	Pulpen- tester	Blutdruck- messung	Herzfrequenz- messung	Messung Sauerstoff- sättigung	EKG Aufzeich- nung	Messung Anflutungs- zeit	Messung Anästhesie- dauer	Neben- wirkungen	Messung Blutungs- menge
Kämmerer 2012						x	x		
Tofoli 2003	x					x	x		
Karm 2017		x	x			x	x	x	x
Santos 2007		x	x	x		x	x		x
Moore 2006/1	x	x	x			x	x	x	
Moore 2006/2	x	x	x			x	x	x	
Kämmerer 2013	x	x	x	x		x	x		
Hersh 2006		x	x					x	

Erstautor und Erscheinungsjahr	Pulpen- tester	Blutdruck- messung	Herzfrequenz- messung	Messung Sauerstoff- sättigung	EKG Aufzeich- nung	Messung Anflutungs- zeit	Messung Anästhesie- dauer	Neben- wirkungen	Messung Blutungs- menge
Abdulwahab 2009	x	x	x			x		x	
Abu-Mostafa 2015		x	x	x					
Moore 2007		x	x					x	x
Nusstein 2004	x		x					x	
Pereira 2013	x	x	x	x	x	x		x	
de Morais 2013		x	x	x					
Evans 2008	x					x	x	x	
Nakamura 2001		x	x						
de Morais 2012		x	x	x					

4.3 Biasrisiko:

Als nächstes wurden die ausgewählten Studien, an Hand des Manual „Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien“ (Schmucker et al., 2016), geprüft. Tabelle 5 bietet einen genauen Überblick.

Nur zwei der gesamt 24 untersuchten Studien waren hinsichtlich aller Kriterien positiv für eine geringe Risikobewertung (Kämmerer et al., 2012 und de Morais et al., 2012). Ursächlich hierfür waren oftmals sowohl unzureichende Angaben hinsichtlich der Verblindung, als auch fehlende oder undurchsichtige Studienprotokolle. Auch eine offensichtliche Finanzierung der Studien durch die Pharmaindustrie musste als Risiko für eine Verzerrung unter dem Punkt „andere Ursachen für Bias“ berücksichtigt werden, da eine Beeinflussung, ob bewusst oder unbewusst somit nicht auszuschließen ist.

Nakamura und Kollegen (Nakamura et al., 2001) führten in ihrer Studie an den Probanden lediglich eine Testung mit einem Präparat (L80) durch, es gab keine Kontrollgruppe und auch keine Verblindung irgendwelcher Art. Dementsprechend konnten die ersten vier Punkte der Auswertung nicht hinreichend beantwortet werden und erhielten keinerlei Wertung. Da die Studie allerdings andere wichtige Aspekte enthielt erfolgte an dieser Stelle kein Ausschluss.

Erstautor und Erscheinungsjahr	Generierung der Randomisierungssequenz (selection bias)	Verdeckte Gruppenzuteilung (selection bias)	Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern (performance bias)	Verblindung der Endpunkterhebung/-bewertung (detection bias)	Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung/-bewertung (attrition bias)	Selektives Berichten Endpunkten (reporting bias)	Andere Ursachen für Bias
Patil 2012	?	?	1	1	1	?	?
Torres-Lagares 2011	1	?	0	1	1	?	?
Elad 2008	1	1	1	1	1	?	?
Silvestre 2010	0	0	0	0	0	?	?
Niwa 2001	?	?	0	0	1	?	?
Kaur 2017	0	0	0	0	1	?	?
Neves 2007	?	?	0	0	1	?	?
Laragnoit 2009	1	1	1	1	1	?	?
Kämmerer 2012	1	1	1	1	1	1	1
Tofoli 2003	1	?	?	?	1	?	?
Karm 2017	1	1	1	1	1	1	?
Santos 2007	?	?	1	1	1	?	?
Moore 2006	?	1	1	?	1	?	?
Kämmerer 2013	0	1	1	1	1	?	?
Hersh 2006	?	?	?	1	1	?	?
Abdulwahab 2009	1	1	1	1	1	1	?
Abu-Mostafa 2015	1	?	?	?	1	?	?
Moore 2007	?	?	?	?	1	?	?
Nusstein 2004	1	1	1	1	1	?	?
Pereira 2013	?	?	?	1	1	?	?
de Morais 2013	1	1	?	1	1	?	?
Evans 2008	1	1	1	1	1	?	?
Nakamura 2001	-	-	-	-	1	?	?
de Morais 2012	1	1	1	1	1	1	1

Tabelle 4: Bewertung des Biasrisikos⁵

⁵ Bewertung des Biasrisikos der einzelnen Studien nach Schmucker und Kollegen „Manual „Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien“ (Schmucker et al., 2016), 1 = geringes Risiko für Bias, 0 = hohes Risiko für Bias, ? = unzureichende Informationen für eine Beurteilung

4.4 Heterogenität der Studien

Die a priori Planung der vorliegenden Arbeit beinhaltete zunächst die Überlegung eine Metadatenanalyse mit den gefundenen Studien durchzuführen. Bei genauerer Durchsicht wurde jedoch schnell klar, dass die Inhomogenität der Daten dies nicht zulässt. So unterscheiden sich nicht nur die verwendeten Dosierungen des Vasokonstriktors Adrenalin, sondern auch die injizierte Gesamtdosis von Vasokonstriktor und Anästhetikum, sowie die Injektionsart bei den Studien immens. Eine heterogene Effektgröße ist somit aus den gefundenen Studien nicht zu berechnen und wäre hier methodisch falsch. Die Konsequenz ist ein rein narratives Review, welches die vorliegende Literatur strukturiert vorstellt, vergleicht und kritisch wertet.

4.5 Studienteilnehmer

In den 24 untersuchten Studien, von denen 8 kardiovaskulär vorerkrankte Patienten untersuchten, betrachteten wir insgesamt 1185 Studienteilnehmer. Etwa ein Drittel, 405 (34,2%) von ihnen waren vorerkrankt, 780 (65,8%) gesund. Ein Großteil der Studien untersuchte kleinere Gruppen von Teilnehmer, nur insgesamt zwei, Moore und Kollegen (Moore et al., 2006) mit gesamt 124 (62 pro Einzelstudie) und Abu-Mostafa und Kollegen (Abu-Mostafa et al., 2015) mit 120 erreichten eine Teilnehmeranzahl von über 100 . Durchschnittlich betrachteten die Arbeiten im Mittel $49,4 \pm 31,6$ Personen.

Im Hinblick auf die Studienteilnehmer konnte man zwei große Gruppen unterscheiden, Patienten und Probanden. Die Gruppe der Patienten erhielt die Lokalanästhesie im Rahmen einer oder mehrerer zahnärztlicher Behandlungen, wohingegen die Gruppe der Probanden ihre Lokalanästhesie rein zu Forschungszwecken erhielt. Insgesamt befassten sich lediglich 7 (29,2%) von 24 Studien rein mit Probanden, wohingegen somit bei 17 (70,8%) eine Intervention bei Patienten durchgeführt wurde. Alle vorerkrankten Patienten erhielten die Medikamente im Rahmen einer zahnärztlichen Behandlung.

4.6 Sex-Ratio

Mit Ausnahme von Torres-Lagares und Kollegen (Torres-Lagares et al., 2011) (n= 10 Männer) und Laragnoit und Kollegen (Laragnoit et al., 2009) (n=59 Männer), die keine Angaben über das Geschlecht ihrer Teilnehmer machten, fand sich in allen Studien eine Aufschlüsselung der Geschlechterverteilungen. Bei somit gesamt 1185 betrachteten Personen lag der Anteil der weiblichen Teilnehmer mit 491 bei 44,2 %

und der der männlichen mit 620 bei 55,8 %. Eine besonders auffällige Verschiebung der Sex-Ratio zugunsten des Frauenanteils zeigte sich bei den Arbeitsgruppen um Silvestre (Silvestre et al., 2011), Tofoli (Tofoli et al., 2003) und Abdulwahab (Abdulwahab et al., 2009), die annähernd oder tatsächlich eine Frauen/Männer Ratio von 2:1 aufzeigen. Bei dem überwiegenden Anteil der Studien allerdings überwiegt der Männeranteil, die Studie von Kämmerer und Kollegen (Kaemmerer et al., 2014) untersuchte sogar rein männliche Probanden.

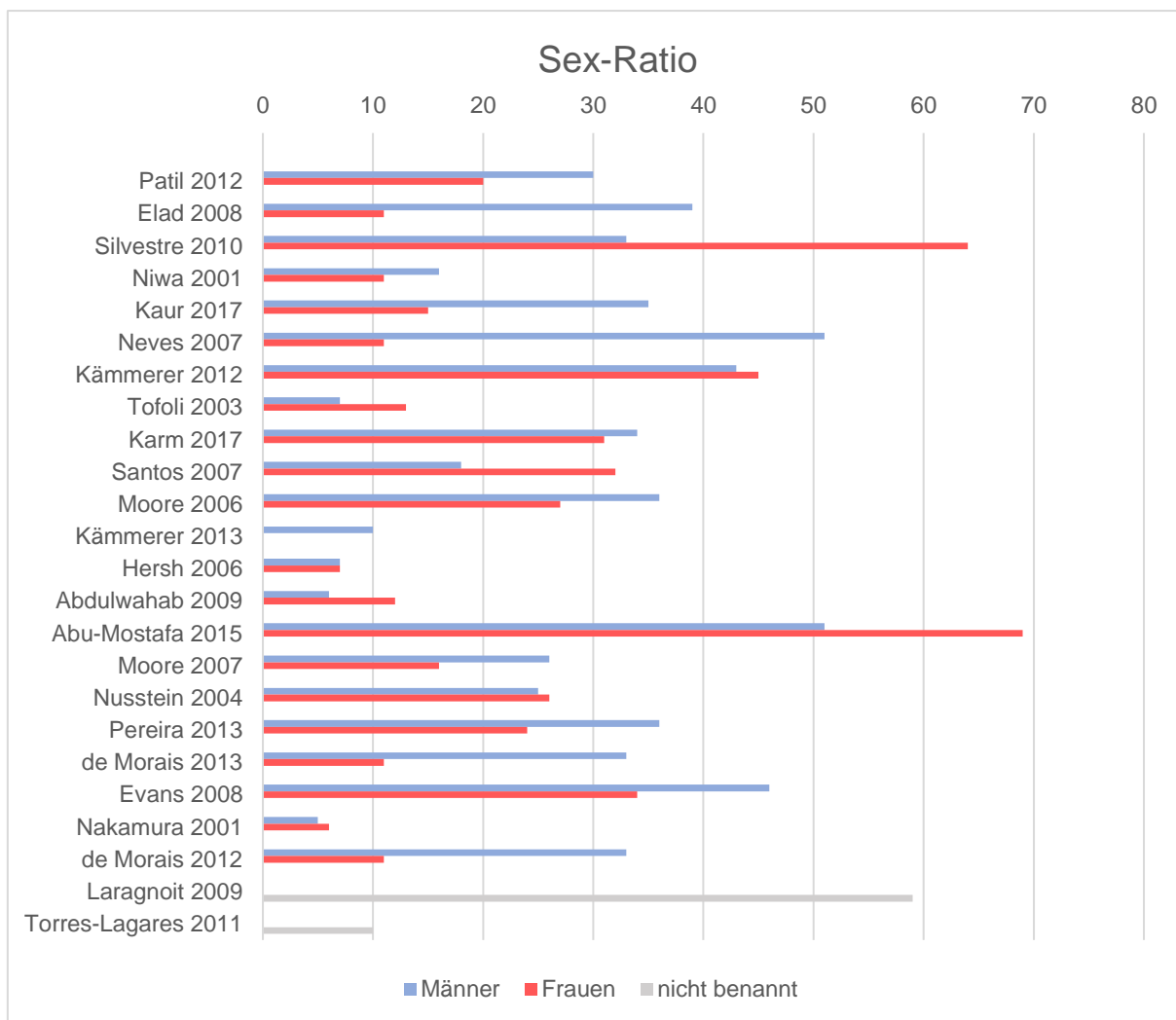


Abbildung 5: Sex Ratio der Studienteilnehmer der eingeschlossenen 24 Studien

4.7 Durchschnittsalter

Betrachtet man den Altersdurchschnitt der Studienteilnehmer, so fällt auf, dass die kardiovaskulär vorerkrankten Patienten mit $55,0 \pm 7,0$ Jahren im Mittel weitaus älter sind als die nicht vorerkrankten Teilnehmer mit durchschnittlich $28,6 \pm 6,9$ Jahren. Im Gesamten ergab sich so ein Durchschnittsalter von $37,4 \pm 14,3$ Jahren mit einer Range

von 18-87 Jahren. Die älteste Patientengruppe, mit im Schnitt $61,1 \pm 10,8$ Jahren fanden sich bei Elad und Kollegen (Elad et al., 2008) gefolgt von Silvestre und Kollegen (Silvestre et al., 2011) mit $60,5 \pm 9,6$ Jahren. Die Patienten beider Gruppen waren kardiovaskulär vorerkrankt. Die weitaus jüngsten Patienten betrachteten Santos und Kollegen (Santos et al., 2007) mit durchschnittlich lediglich $21,8 \pm 0,6$ Jahren und ohne Vorerkrankung. Abbildung () gibt eine genaue Übersicht mit Median und Spannweite.

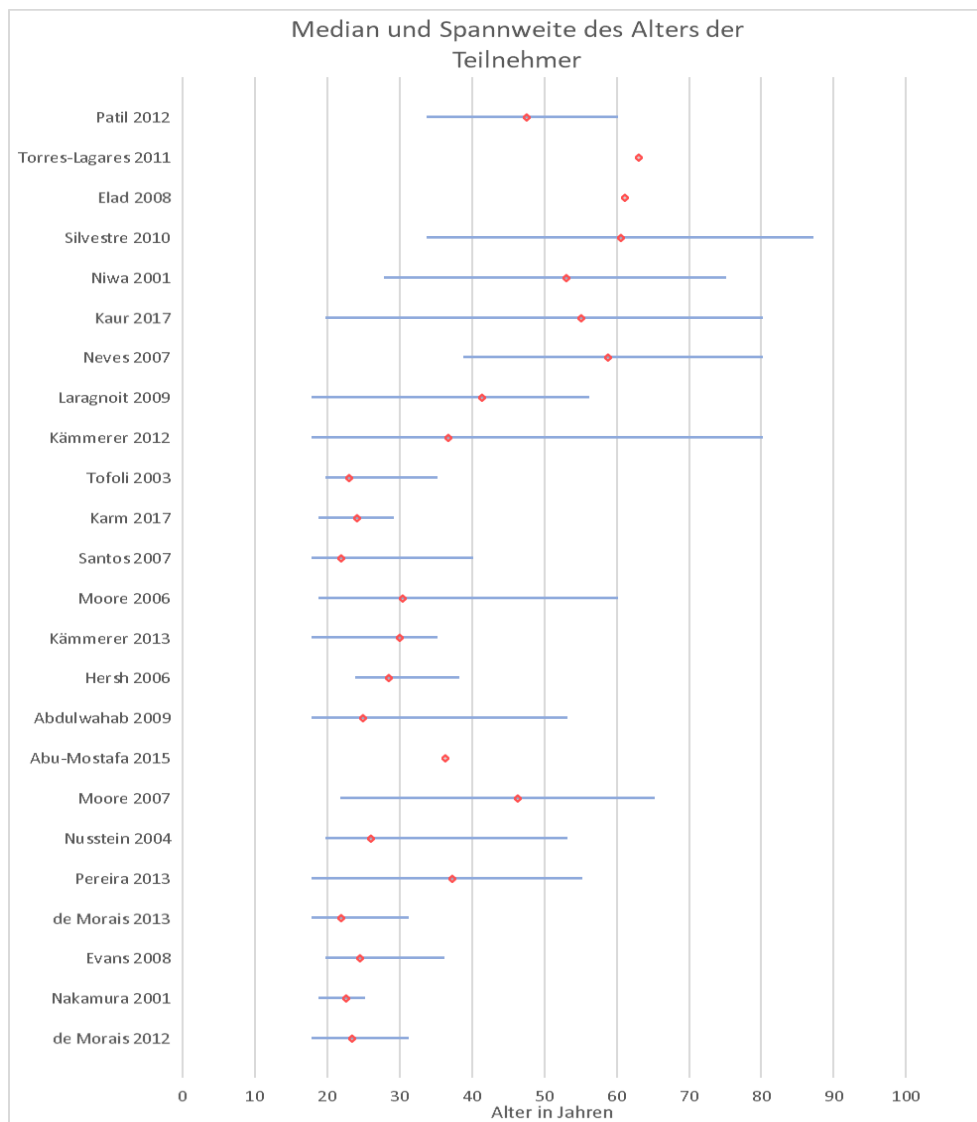


Abbildung 6: Median und Spannweite des Alters der Studienteilnehmer in Jahren, Anzahl untersuchter Studien n=24

4.8 Anästhesie

Die untersuchten Studien beschränkten sich in der Auswahl des Anästhetikums, wie anfänglich erwähnt, auf Articain 4% und / oder Lidocain 2%. Bei der Suche jedoch nicht näher definiert wurde die generelle Kombination mit dem Vasokonstriktor

Adrenalin und dessen verwendete Menge. Somit ergab sich auch hier eine absolute Inhomogenität der verschiedenen Studien. Die genauen Zusammensetzungen lassen sich Abbildung 6 entnehmen.

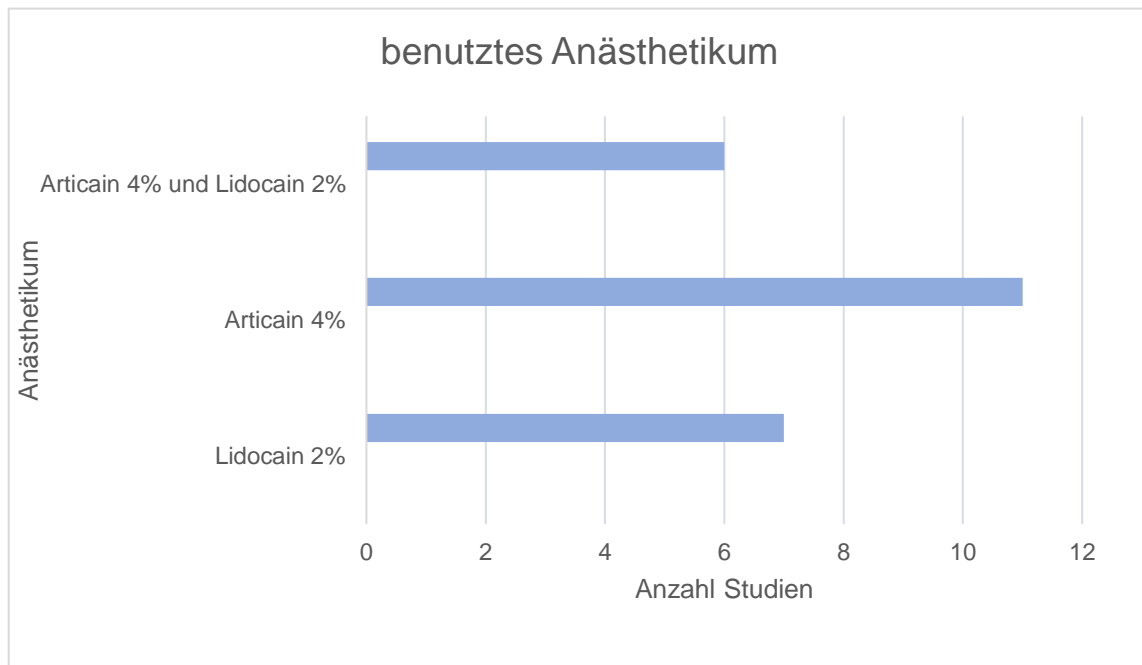


Abbildung 7: Häufigkeiten der Verwendung von entweder Articain oder Lidocain oder Articain und Lidocain in den untersuchten 24 Studien

Erstautor und Erscheinungsjahr	Konzentration Vasokonstriktor
Patil 2012	L200
Torres-Lagares 2011	A100 / A200
Elad 2008	A200 / L100
Silvestre 2010	A200
Niwa 2001	L80
Kaur 2017	L200 / L0
Neves 2007	L100 / L0
Laragnoit 2009	L100 / L0
Kämmerer 2012	A100 / A0
Tofoli 2003	A100 / A200
Karm 2017	L80 / L200
Santos 2007	A100 / A200
Moore 2006	A100 / A200 / A0
Kämmerer 2013	A0 / A100 / A200 / A300 / A400
Hersh 2006	A100 / A200
Abdulwahab 2009	L100 / A100 / A200
Abu-Mostafa 2015	L80 / A100 / A200
Moore 2007	A100 / A200
Nusstein 2004	A100 / L100
Pereira 2013	A100 / A200
de Morais 2013	A100 / A200
Evans 2008	L100 / A100
Nakamura 2001	L80
de Morais 2012	A100 / L100

Tabelle 5: Übersicht über die Art und Dosierung des verabreichten Anästhetikums in den 24 eingeschlossenen Studien⁶

In Tabelle 6 zu sehen ist, dass sowohl bei Lidocain die Spannbreite von keinem Adrenalinzusatz bis hin zu einem vergleichsweise hohen Zusatz, mit 1:80.000, reicht. Das gleiche gilt auch für Articain, bei dem allerdings eine Höchstmenge von 1:100.000 Adrenalin nicht überschritten wird. Nur wenige Studien vergleichen tatsächlich die Wirkung von Präparaten ohne Adrenalinzusatz mit solchen mit Adrenalinzusatz.

4.9 Injektionsmenge

Am deutlichsten sind die Unterschiede jedoch bei der injizierten Menge des Anästhetikums zu sehen. Hierbei schwanken die Studien von 0,9 ml bis hin zu 11,9 ml eingesetztem Volumen. Insgesamt wurde in den Studien mit vorerkrankten Patienten

⁶ L=Lidocain / A=Articain / 0-400 = Adrenalkonzentration, entspricht: 0 = ohne, 100 bis 400 = 1 : 100.000 bzw. 1:400.000

restriktiver mit der Menge umgegangen, hier sind es im Mittel $2,3 \pm 0,7$ ml, die gesunden Patienten/Probanden erhielten im Mittel $2,9 \pm 2,5$ ml. Einige der Angaben erwiesen sich als durchaus problematisch in ihrer Handhabung. So ließen sich Anästhesiemengen, die von - bis angegeben werden, wie sie Silvestre und Kollegen (Silvestre et al., 2011) und Neves und Kollegen (Neves et al., 2007) machen, nur schwer nachvollziehen und auswerten. Auch Angaben, wie Durchschnitts- oder Maximalwerte geben nur eine grobe Auskunft und lassen sich schwer miteinander vergleichen.

Erstautor und Erscheinungsjahr	Menge Änästhetikum [ml]
Patil 2012	2
Torres-Lagares 2011	3,6
Elad 2008	1,8
Silvestre 2010	1,7 - 5,1
Niwa 2001	1,8
Kaur 2017	max. 2
Neves 2007	1,8 - 3,6
Laragnoit 2009	1,8
Kämmerer 2012	1,9
Tofoli 2003	1,8
Karm 2017	Ø3,6
Santos 2007	2,7
Moore 2006	1,7
Kämmerer 2013	1,7
Hersh 2006	11,9
Abdulwahab 2009	0,9
Abu-Mostafa 2015	3,6
Moore 2007	Ø 4,1 (max 6,8)
Nusstein 2004	1,4
Pereira 2013	1,35
de Morais 2013	2,7
Evans 2008	1,7
Nakamura 2001	$2,4 \pm 0,3$
de Morais 2012	2,7

Tabelle 6: Übersicht über die Menge des verabreichten Lokalanästhetikums in ml Anzahl der aufgenommenen Studien n=24

4.10 Verabreichungsform

Bei der Form der Verabreichung der Anästhesie lassen sich insgesamt fünf verschiedene Gruppen bilden, die weitaus größte Anzahl an Studien, insgesamt 10 der 26, haben sich für eine Leitungsanästhesie entschieden. Diese sowohl im

Unterkiefer als Block des *Nervus alveolaris inferior*, als auch im Oberkiefer. In 5 der 9 Studien an vorerkrankten wurde sich für diese Variante der Anästhesie entschieden, also rund 60%. 23% führten eine Infiltrationsanästhesie durch und weitere 19% kombinierten die Leitungsanästhesie mit der Infiltrationsanästhesie. Jeweils nur in einer Studie entschied man sich für eine Kombination der Infiltrationsanästhesie, gefolgt von einer intraossären Anästhesie und nur in einer wurde lediglich eine intraligamentäre Anästhesie durchgeführt. In drei Studien wurde die Form der angewandten Anästhesie nicht näher benannt.

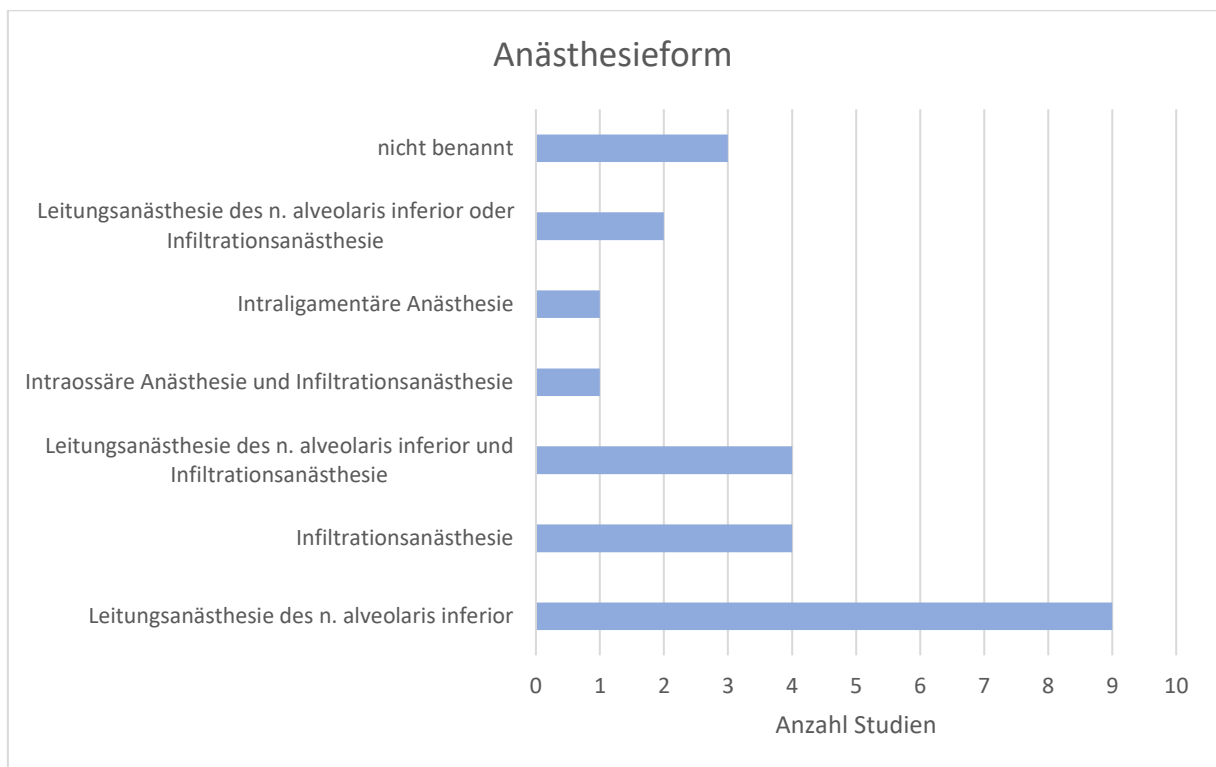


Abbildung 8: Arten und Häufigkeiten der verschiedenen verabreichten Anästhesieformen, Anzahl der aufgenommenen Studien n=24

4.11 Interventionen

Auch die im Rahmen der Studien durchgeführten Interventionen am Patienten, unterschieden sich größtenteils. Extraktionen wurden bei insgesamt 10 Studien durchgeführt und bildeten so, mit 41,6 % den mengenmäßig größten Anteil der Behandlungen. Restaurative Eingriffe, Parodontologische Behandlungen, Endodontologie und Exkavationen bildeten die restlichen 58,4 %.

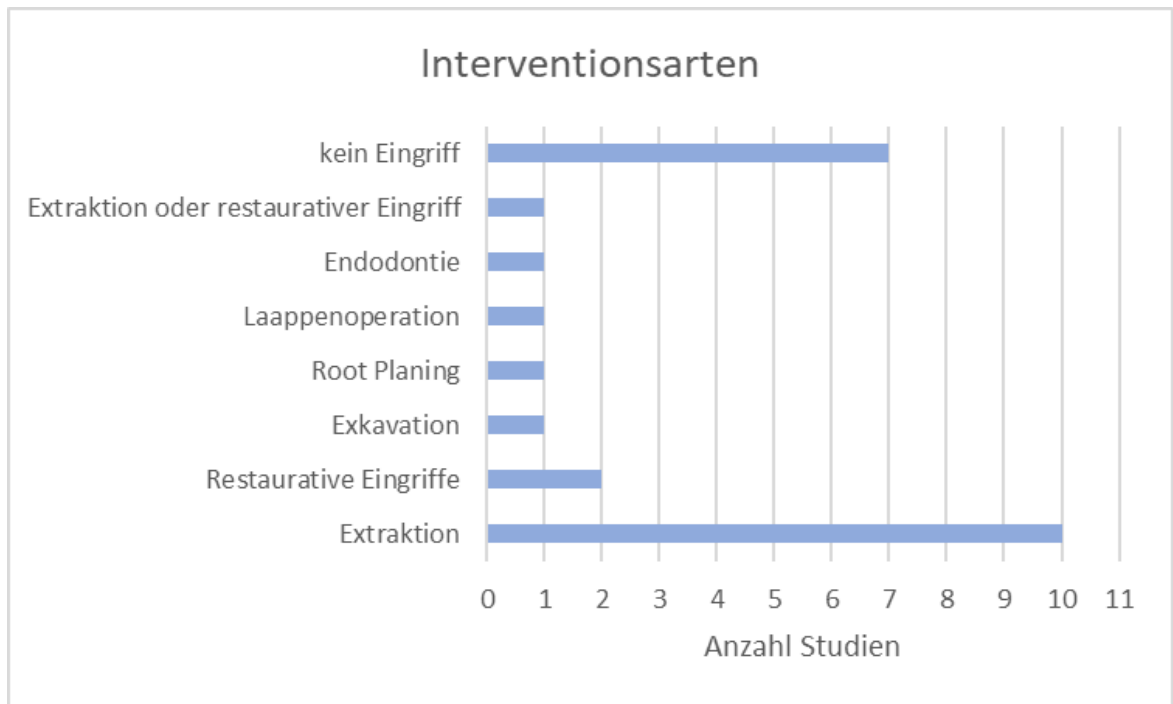


Abbildung 9: Arten und Häufigkeiten der Interventionen, Anzahl der aufgenommenen Studien n=24

4.12 Vitalparameter

Bei den untersuchten Studien richtete sich das Hauptaugenmerk auf die Betrachtung der Änderung der Vitalparameter unter Lokalanästhesie, ohne oder in Kombination mit dem Vasokonstriktor Adrenalin.

Zunächst betrachteten wir lediglich die Art und die Häufigkeit der untersuchten Vitalparameter und auch hier zeigt sich erneut die Inhomogenität der Studien.

Für die Auswahl der Studien für uns nicht entscheidend, da kein objektiv messbarer klinischer Parameter, aber dennoch in insgesamt 11 Studien erhoben, ist der subjektiv durch den Teilnehmer empfundene Schmerz.

Erstautor und Erscheinungsjahr	Blutdruckmessung	Herzfrequenzmessung	Messung SpO2	EKG Aufzeichnung	Messung Anflutungszeit	Messung Anästhesiedauer	Nebenwirkungen berichtet
Patil 2012	x	x		x	x	x	
Torres-Lagares 2011	x	x	x				
Elad 2008	x	x	x	x			x
Silvestre 2010	x	x	x				
Niwa 2001	x	x		x			
Kaur 2017	x	x	x				
Neves 2007	x	x		x			x
Laragnoit 2009	x	x	x	x			x
Kämmerer 2012					x	x	
Tofoli 2003					x	x	
Karm 2017	x	x			x	x	x
Santos 2007	x	x	x		x	x	
Moore 2006	x	x			x	x	x
Kämmerer 2013	x	x	x		x	x	
Hersh 2006	x	x					x
Abdulwahab 2009	x	x			x		x
Abu-Mostafa 2015	x	x	x				
Moore 2007	x	x					x
Nusstein 2004		x					x
Pereira 2013	x	x	x	x	x		x
de Morais 2013	x	x	x				
Evans 2008					x	x	x
Nakamura 2001	x	x					
de Morais 2012	x	x	x				

Tabelle 7: Übersicht aller ausgewerteten Studien mit Angabe der in ihnen erhobenen Vitalparameter

Der am häufigsten erhobene Vitalparameter war die Herzfrequenz, sie wurde in insgesamt 21 Studien und somit bei 87,5% gemessen. Alle 8 Studien, die vorerkrankte Patienten betrachteten, überwachten deren Herzfrequenz. In 20 Studien wurde der Blutdruck der Teilnehmer betrachtet, darunter wiederum in allen der Studien mit kardiovaskulär erkrankten Patienten. Die Sauerstoffsättigung wurde in 11 Studien gemessen und ein Elektrokardiogramm in insgesamt 6 geschrieben. Die Anflutungszeit des Anästhetikums haben 10 Studien gemessen, wohingegen die Anästhesiedauer nur 8 erhoben. Ob und wie viel Einfluss die Wahl der Konzentration des Vasokonstriktors auf die Blutung innerhalb des OP-Bereiches hatte, betrachtete man in 4 der 24 Studien.

Durch die große Varianz in den einzelnen Messungen der Vitalparameter wurde für die Auswertung zunächst ein Basiswert einbezogen, der möglichst direkt vor der Gabe des Lokalanästhetikums, am besten nach einer Eingewöhnungsphase für den Patienten im Behandlungsumfeld, erhoben wurde. War dies nicht gegeben, so wurde ein angegebener, geeigneter Wert ausgewählt, der möglichst nah an diesem Zeitpunkt lag.

Gleiches galt auch für den Referenzwert nach der Gabe des Lokalanästhetikums, dieser sollte mit einem geeigneten Abstand zur Injektion gemessen worden sein, um eine Anflutung im gesamten Herz-Kreislauf-System der Probanden zu gewährleisten. Allerdings sollte er wegen der kurzen Halbwertszeit von Adrenalin (3-5 Minuten) auch nicht zu weit vom Zeitpunkt der Verabreichung entfernt liegen. Auch hier wurde bei nicht erfüllten der nächstmögliche geeignete Wert herangezogen. Tabelle 9 gibt im Folgenden einen exakten Überblick über die erhobenen Vitalwerte und deren exakte Messzeitpunkte.

Studiename	Erkrankung	Anästhetikum	Systole Baseline [mmHg]	Systole nach Anästhesie [mmHg]	Diastole Baseline [mmHg]	Diastole nach Anästhesie [mmHg]
Patil 2012	Hypertonus	L200	150,3 ± 4,1	160,0 ± 3,3 (5 min.)	92,1 ± 1,9	90,8 ± 2,4 (5min.)
Elad 2008	KHK (NYHA 1/2)	A200	130,2 ± nn	130,5 ± nn (0min.)	75,1 ± nn	72,2 ± nn (0min.)
		L100	127,8 ± nn	126,8 ± nn (0min.)	75,2 ± nn	74,9 ± nn (0min.)
Kaur 2017	Gruppe1 : Gesund	L200	121,0 ± 17,0	121,6 ± 16,7 (0min.)	76,5 ± 12,7	76,2 ± 11,0 (0min.)
		L0	119,2 ± 16,8	122,3 ± 17,0 (0min.)	73,4 ± 9,6	75,5 ± 10,0 (0min.)
	Gruppe 2: Diabetes	L200	137,2 ± 17,5	138,8 ± 18,0 (0min.)	82,1 ± 7,0	81,1 ± 6,6 (0min.)
		L0	138,9 ± 17,8	138,2 ± 16,0 (0min.)	84,6 ± 7,0	82,9 ± 8,6 (0min.)
Torres-Lagares 2012	KHK/Hypertonus	A100	141,9 ± 14,01	143,4 ± 3,4 (5min.)	82,7 ± 13,1	82,0 ± 5,7 (5min.)
		A200	138,4 ± 28,8	138,4 ± 12,8 (5min.)	83,4 ± 19,1	75,5 ± 7,6 (5min.)
Neves 2007	KHK	L100	124,2 ± 17,1	138,0 ± 21,4 (Behandlung)	75,7 ± 10,3	81,3 ± 10,8 (Behandlung)
		L0	129,8 ± 21,5	144,3 ± 24,7 (Behandlung)	79,3 ± 13,8	83,8 ± 14,22 (Behandlung)
Laragnoit 2009	Herzklappenerkrankung	L100	119,8 ± 24,0	122,4 ± 5,0 (intraoperativ)	68,8 ± 13,4	73,2 ± 19,4 (intraoperativ)
		L0	124,6 ± 19,3	127,2 ± 4,0 (intraoperativ)	71,7 ± 14,5	75,7 ± 16,7 (intraoperativ)
Karm 2017	keine	L80	119,4 ± 13,2	133,5 ± 14,6 (max.)	72,1 ± 10,4	61,3 ± 10,9 (max.)
		L200	120,5 ± 13,2	129,8 ± 12,5 (max.)	72,4 ± 10,0	64,0 ± 8,6 (max.)
Moore 2006/1	keine	A200	123,6 ± 11,1	123,4 ± 13,9 (5-10min.)	75,0 ± 8,2	72,1 ± 8,7 (5-10min.)
		A100	124,3 ± 11,1	124,3 ± 12,5 (5-10min.)	73,4 ± 8,4	70,2 ± 7,8 (5-10min.)
		A0	123,7 ± 10,8	123,1 ± 11,5 (5-10min.)	75,0 ± 8,2	73,5 ± 8,4 (5-10min.)
Moore 2006/2	keine	A200	122,5 ± 11,5	117,9 ± 10,4 (5-10min.)	71,9 ± 8,6	67,6 ± 8,4 (5-10min.)
		A100	122,5 ± 11,9	119,0 ± 13,3 (5-10min.)	72,1 ± 9,1	67,4 ± 8,5 (5-10min.)
		A0	121,7 ± 11,8	118,8 ± 11,5 (5-10min.)	72,9 ± 7,6	70,3 ± 7,8 (5-10min.)
Hersh 2006	keine	A100	128,9 ± 7,1	130,6 ± 2,4 (10min.)	77,3 ± 6,3	71,0 ± nn (10min.)
		A200	128,9 ± 7,1	124,8 ± 2,3 (10min.)	77,3 ± 6,3	69,8 ± nn (10min.)
Abu-Mostafa 2015	keine	L80	113,8 ± 16,1	119,7 ± 16,7 (3min.)	70,2 ± 9,5	67,2 ± 9,7 (3min.)
		A100	120,8 ± 11,8	124,7 ± 14,8 (3min.)	73,0 ± 8,5	70,8 ± 8,8 (3min.)
		A200	121,5 ± 12,2	121,1 ± 12,9 (3min.)	73,4 ± 8,2	71,3 ± 7,3 (3min.)
Moore 2007	keine	A100	127,1 ± 10,9	127,5 ± 11,6 (10 min.)	78,4 ± 6,4	75,0 ± 6,9 (10min.)
		A200	126,5 ± 9,6	125,1 ± 13,6 (10min.)	77,3 ± 6,9	75,2 ± 9,7 (10min.)
Nusstein 2004	keine	A100	nn	nn	nn	nn
		L100	nn	nn	nn	nn

Studiename	Erkrankung	Anästhetikum	HF Baseline [bpm]	HF nach Anästhesie [bpm]	SpO2 Baseline [%]	SpO2 nach Anästhesie [%]
Patil 2012	Hypertonus	L200	93,6 ± 3,2	102,1 ± 3,4 (5min.)	nn	nn
Elad 2008	KHK (NYHA 1/2)	A200	67,3 ± nn	67,1 ± nn (0min.)	92,7 ± nn	92,6 ± nn (0min.)
		L100	67,8 ± nn	68,5 ± nn (0min.)	92,0 ± nn	92,7 ± nn (0min.)
Kaur 2017	Gruppe1 : Gesund	L200	80,9 ± 13,7	80,2 ± 13,0 (0min.)	96,0 ± 5,1	95,8 ± 5,0 (0min.)
		L0	80,2 ± 13,0	84,2 ± 14,0 (0min.)	95,8 ± 4,8	95,6 ± 6,7 (0min.)
	Gruppe 2: Diabetes	L200	83,6 ± 12,7	84,2 ± 13,0 (0min.)	96,0 ± 4,0	95,4 ± 5,8 (0min.)
		L0	82,6 ± 13,7	81,8 ± 12,0 (0min.)	96,4 ± 2,9	96,0 ± 3,7 (0min.)
Torres-Lagares 2012	KHK/Hypertonus	A100	71,5 ± 9,1	73,0 ± 3,4 (5min.)	94,4 ± 1,6	93,5 ± 1,0 (5min.)
		A200	79,8 ± 15,9	77,2 ± 4,2 (5min.)	95,4 ± 2,0	94,8 ± 1,1 (5min.)
Neves 2007	KHK	L100	63,0 ± 8,2	63,0 ± 8,4 (Behandlung)	nn	nn
		L0	66,0 ± 11,8	66,0 ± 10,8 (Behandlung)	nn	nn
Laragnoit 2009	Herzklappenerkrankung	L100	nn	nn	nn	nn
		L0	nn	nn	nn	nn
Karm 2017	keine	L80	82,3 ± 11,7	97,1 ± 15,6 (max.)	nn	nn
		L200	83,9 ± 13,2	94,4 ± 13,0 (max.)	nn	nn
Moore 2006/1	keine	A200	74,9 ± 12,1	77,5 ± 11,6 (5-10min.)	nn	nn
		A100	73,8 ± 10,5	77,3 ± 11,3 (5-10min.)	nn	nn
		A0	75,2 ± 11,2	73,3 ± 12,0 (5-10min.)	nn	nn
Moore 2006/2	keine	A200	74,4 ± 10,5	73,0 ± 11,5 (5-10min.)	nn	nn
		A100	73,9 ± 11,6	73,8 ± 11,8 (5-10min.)	nn	nn
		A0	73,4 ± 11,8	69,8 ± 11,9 (5-10min.)	nn	nn
Hersh 2006	keine	A100	70,0 ± 4,4	78,2 ± 3,6 (10min.)	nn	nn
		A200	70,0 ± 4,4	69,6 ± 3,4 (10min.)	nn	nn
Abu-Mostafa 2015	keine	L80	77,2 ± 12,5	83,1 ± 13,1 (3min.)	97,7 ± 0,8	97,7 ± 0,7 (3min.)
		A100	75,3 ± 13,0	80,1 ± 13,7 (3min.)	97,8 ± 0,8	97,6 ± 0,9 (3min.)
		A200	78,9 ± 12,2	82,9 ± 12,4 (3min.)	97,9 ± 0,8	97,8 ± 0,8 (3min.)
Moore 2007	keine	A100	76,1 ± 10,4	76,6 ± 9,8 (10min.)	nn	nn
		A200	73,7 ± 10,0	75,4 ± 12,0 (10min.)	nn	nn
Nusstein 2004	keine	A100	73,7 ± 1,5	71,9 ± 0,4 (2-28min.)	nn	nn
		L100	73,1 ± 1,3	72,2 ± 0,4 (2-28min.)	nn	nn

Tabelle 8: Zusammenfassung aller erhobenen Vitalparameter mit Spannweite und Zeitpunkt der Erhebung

4.12.1 Forest Plot:

Um einen besseren Überblick über die tatsächliche Änderung der einzelnen Vitalparameter zu erreichen wurden sie graphisch in einem Forest Plot zusammengefasst. Hierbei betrachten wir sowohl die Änderung des systolischen und diastolischen Blutdrucks, sowie die Herzfrequenzänderung jeweils für Articain und Lidocain gesondert und für die verschiedene Konzentrationen von Adrenalin.

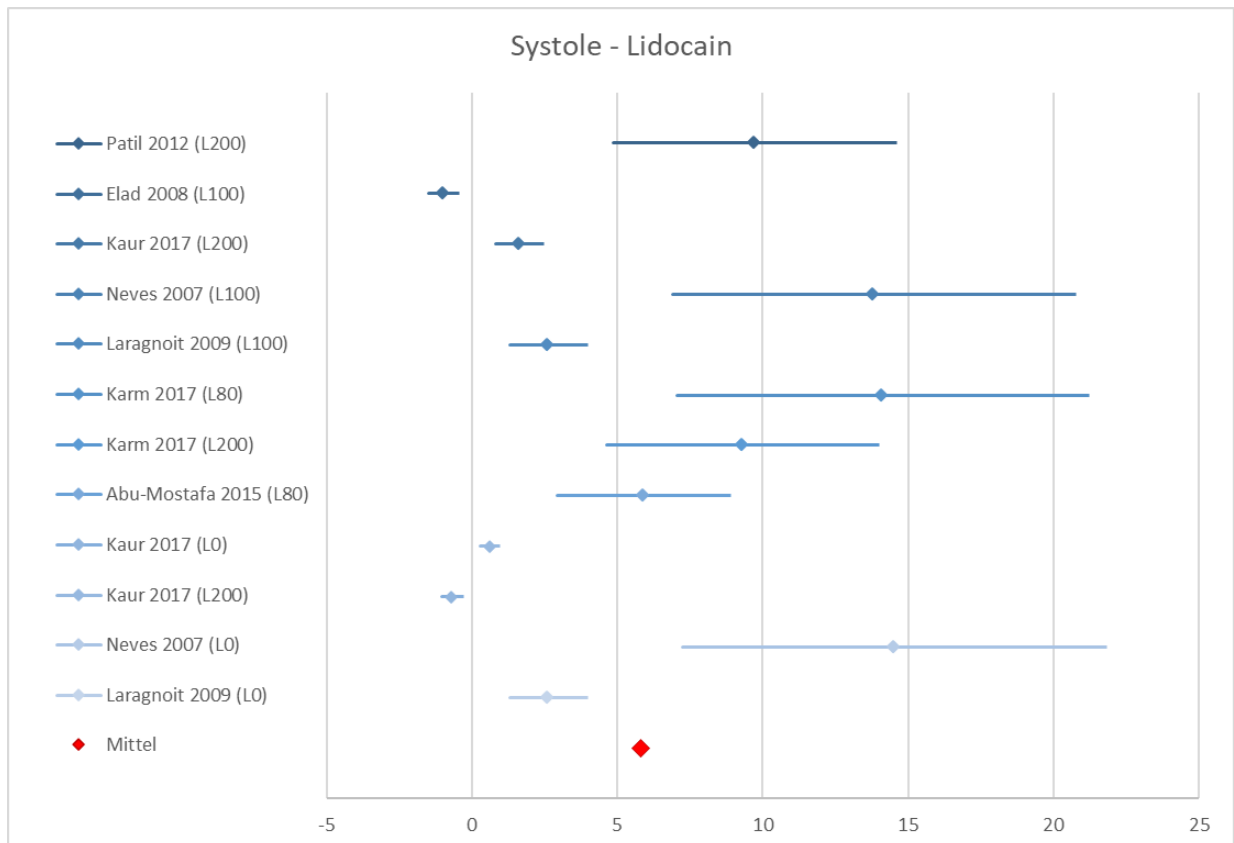


Abbildung 10: Forest Plot Änderung systolischer Blutdruck unter Lidocain⁷

Die Auswertung des Endpunktes systolischer Blutdruck unter dem Einfluss von Lidocain zeigte in der graphischen Darstellung der Werte im Forest Plot die höchsten Schwankungen innerhalb der Messungen. Mit einem Mittel von $5,8 \pm 3,1$ scheint der systolische Blutdruck der Parameter zu sein, der am meisten ansteigt. Hier auch in der Studie von Neves und Kollegen (Neves et al., 2007), die Lidocain ohne Adrenalin benutzten und eine vergleichsweise hohe Spannweite der Schwankung erzielten.

⁷ Forest Plot der Änderung des systolischen Blutdrucks aller Studien mit Lidocain als Anästhetikum, die diesen Endpunkt erhoben haben und Mittel dieser

Laragnoit und Kollegen (Laragnoit et al., 2009) hingegen sahen mit und ohne Adrenalin in der Lösung vergleichbare Werte.

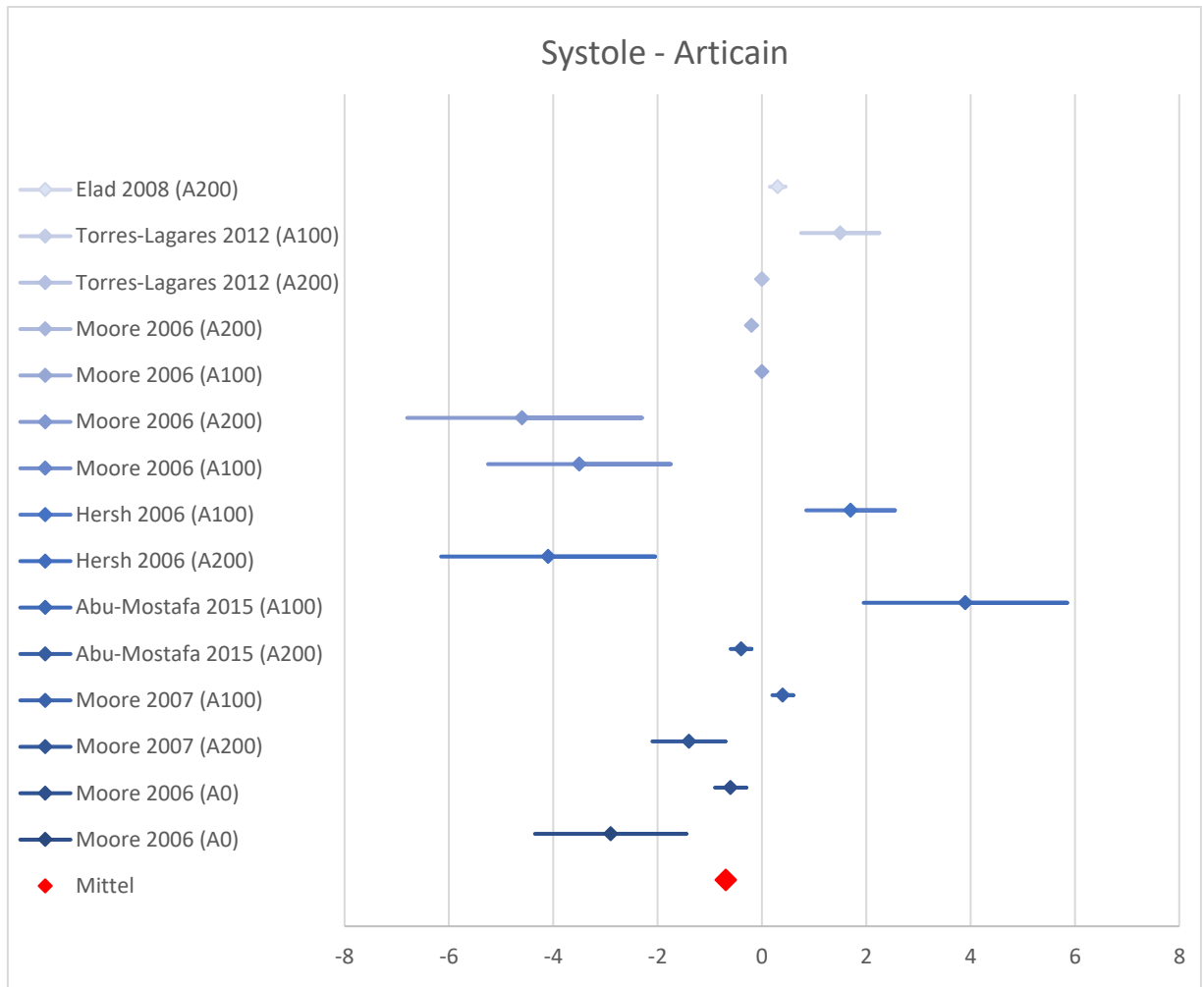


Abbildung 11: Forest Plot Änderung systolischer Blutdruck unter Articaïn⁸

Betrachtet man hingegen die Änderung des systolischen Blutdrucks unter der Gabe von Articaïn, so fällt auf, dass alle Werte nah am Nullpunkt kumulieren und der Durchschnitt mit $-0,67 \pm 0,9$ nur knapp darunter zu finden ist. Auch die zwei Lösungen ohne Adrenalin zeigen keine größeren Schwankungen.

⁸ Forest Plot der Änderung des systolischen Blutdrucks aller Studien mit Articaïn, die diesen Endpunkt erhoben haben und Mittel dieser

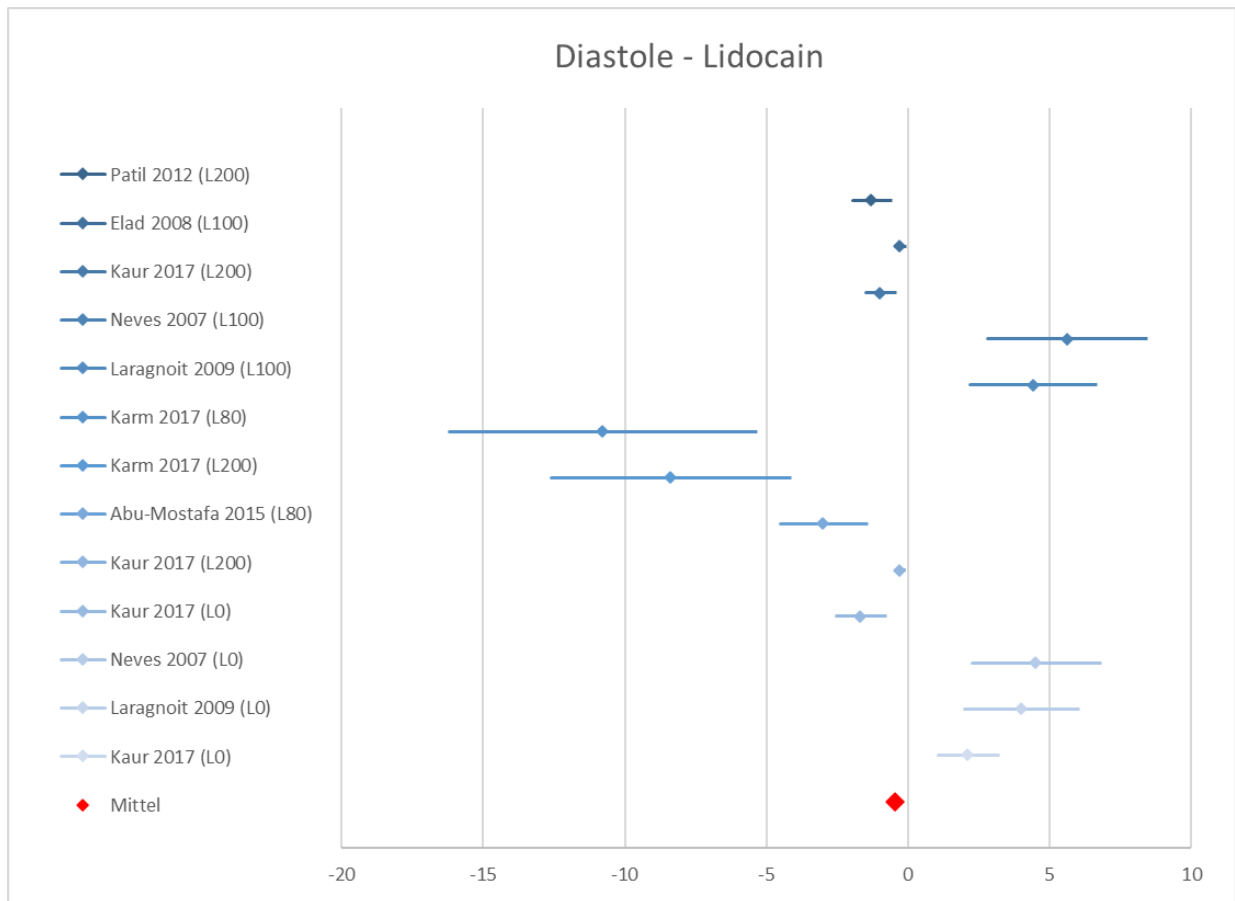


Abbildung 12: Forest Plot Änderung diastolischer Blutdruck unter Lidocain⁹

Ein leichter Abfall des diastolischen Blutdrucks lässt sich hier in in der Darstellung im Forest Plot bei sowohl Lidocain als auch Articain gut beobachten. Besonders weit sinkt der Druck bei der Studie von Karm und Kollegen (Karm et al., 2017), die eine vergleichsweise hohe Konzentration, (1:80.000), von Adrenalin in der Lokalanästhesielösung verwendeten. Bei Abu-Mostafa (Abu-Mostafa et al., 2015), die die gleiche Lösung verwendeten fällt dies jedoch nicht so stark ins Gewicht. Drei der vier Studien ohne Adrenalinzusatz tendieren hingegen sogar leicht ins Positive (Neves et al., 2007; Laragnoit et al., 2009; Kaur et al., 2017). Im Mittel jedoch mit lediglich $-0,48 \pm 1,8$ Änderung sind wir auch hier sehr nah am Nullpunkt.

⁹ Forest Plot der Änderung des diastolischen Blutdrucks aller Studien mit Lidocain, die diesen Endpunkt erhoben haben und Mittel dieser

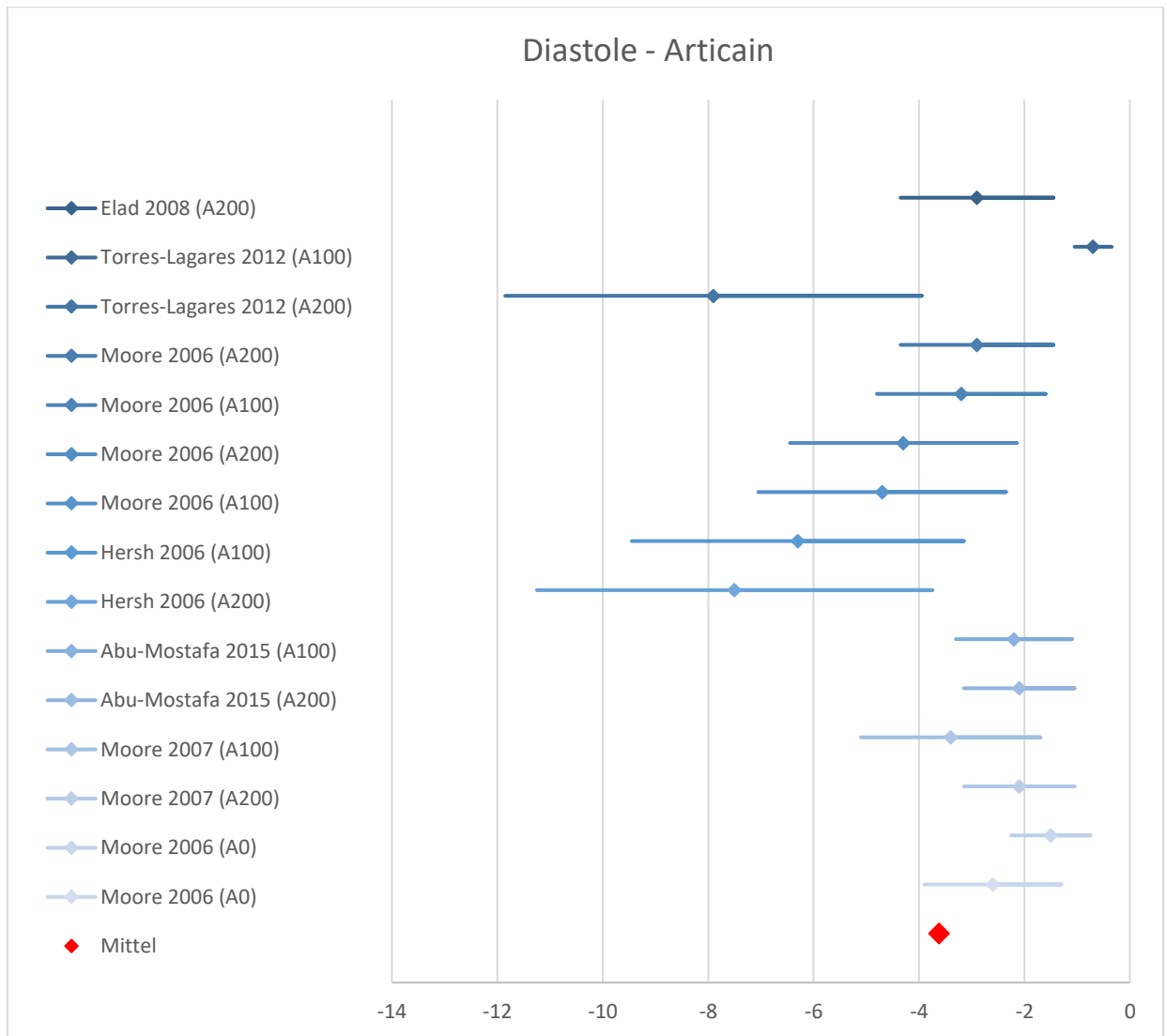


Abbildung 13: Forest Plot Änderung diastolischer Blutdruck unter Artocain¹⁰

Bei der Diastole unter Artocain lässt sich Ähnliches beobachten, die Werte tendieren im Durchschnitt alle, ohne Ausnahme, leicht ins Negative ($-3,62 \pm 1,8$). Hier bilden zwei der Lösungen mit einem relativ geringen Adrenalinzusatz von nur 1:200.000 die größten Schwankungen ab (Torres-Lagares et al., 2012 und Hersh et al., 2006). Die beiden Lösungen ohne Adrenalin befinden sich mit am nächsten am Nullpunkt.

¹⁰ Forest Plot der Änderung des diastolischen Blutdrucks aller Studien mit Artocain, die diesen Endpunkt erhoben haben und Mittel dieser

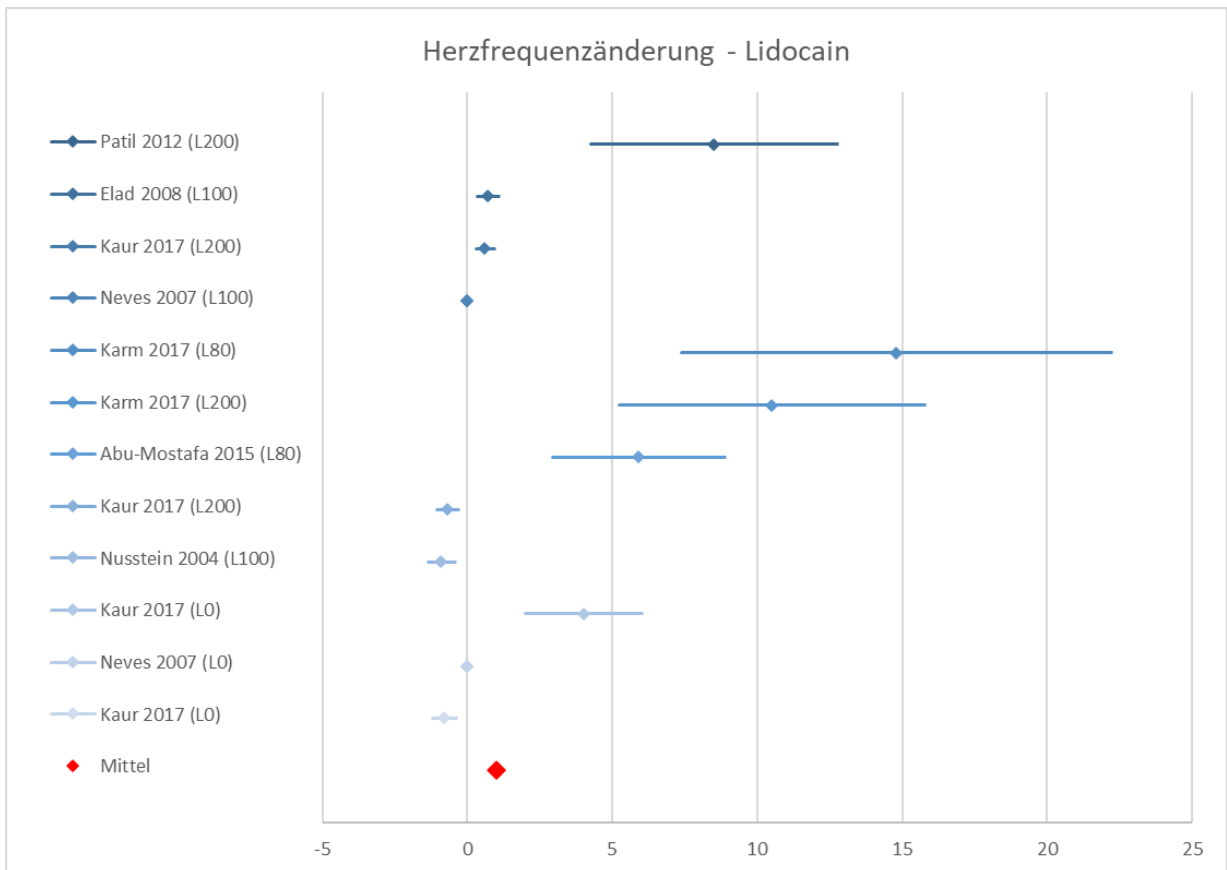


Abbildung 14: Forest Plot Herzfrequenzänderung unter Lidocain¹¹

Die Herzfrequenz zeigt unter Lokalanästhesielösungen mit Lidocain in der graphischen Darstellung in den meisten untersuchten Studien eher einen leichten Anstieg. Auch ihr Mittel ist mit $3,55 \pm 2,0$ positiv. Hier besonders zu betrachten ist die Studie von Karm und Kollegen (Karm et al., 2017), die mit 1:80.000 eine relativ große Menge Adrenalin zur Anästhesielösung mit Lidocain zugesetzt haben. Hier ist die durchschnittliche relative Herzfrequenzänderung sehr hoch und auch die Spannweite extrem weit gefächert. Die Studien ohne Adrenalinzusatz (Kaur et al., 2017 und Neves et al., 2007) schwanken nah um den Nullpunkt.

¹¹ Forest Plot der Herzfrequenzänderung aller Studien mit Lidocain, die diesen Endpunkt erhoben haben und Mittel dieser

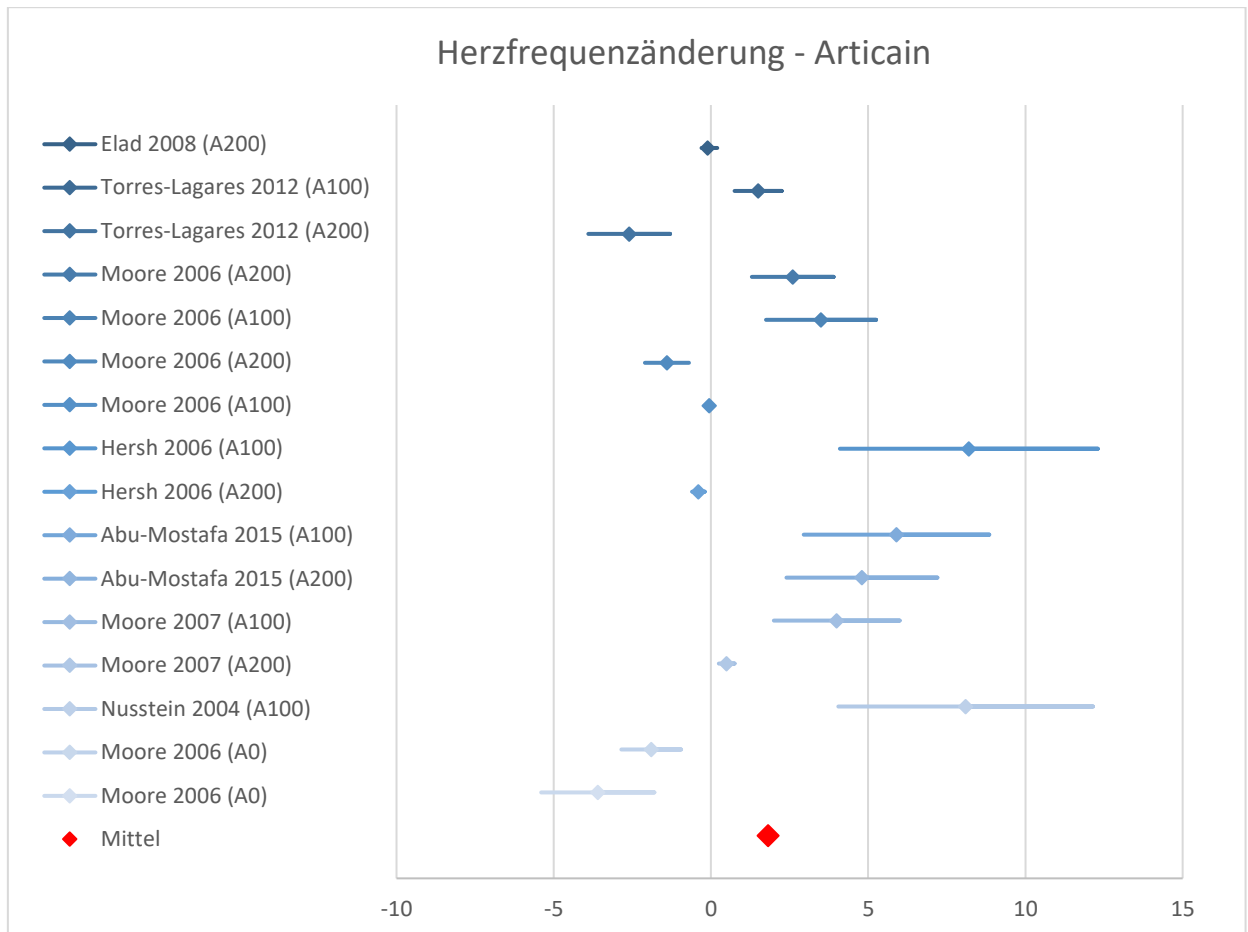


Abbildung 15: Forest Plot Herzfrequenzänderung unter Articain¹²

Auch in den Studien mit Articain in der Lösung findet sich unser Mittel im positiven Bereich mit $1,8 \pm 1,5$. Es fällt jedoch auf, dass die Schwankungen nicht so groß sind, wie bei der Anästhesie mit Lidocain. Die zwei Studien, die Studienteilnehmer ohne Adrenalin anästhesierten (Moore et al., 2006 1 / 2) zeigten sogar einen Abfall der Herzfrequenz ins Negative. Allerdings zeigten dies auch einige Studien mit Adrenalinzusatz (Hersh et al., 2006; Moore et al., 2006; Torres-Lagares et al., 2012; Elad et al., 2008).

¹² Forest Plot der Herzfrequenzänderung aller Studien mit Articain, die diesen Endpunkt erhoben haben und Mittel dieser

4.12.2 Herzfrequenz

Im folgenden Abschnitt werden gezielt die erhobenen Vitalparameter und nur deren statistisch signifikanten Ergebnisse innerhalb der einzelnen Studien dargestellt.

Wie oben bereits erwähnt stellt sich als größte Gruppe der gemessenen Vitalparameter die Herzfrequenz dar. Bei genauerer Betrachtung der einzelnen erhobenen Werte ist jedoch auch hier kein heterogenes Studiendesign zu beobachten. Dies fällt hier vor allem beim Zeitpunkt der Herzfrequenzmessungen auf. Während fast alle Studien einen Basis Herzfrequenzwert angeben, deren Messzeitpunkt jedoch auch zwischen einer Stunde vor Injektion, wie bei Neves und Kollegen und direkt vor der Injektion des Lokalanästhetikums ((Karm et al., 2017), (Elad et al., 2008), (Moore et al., 2006), (Kaemmerer et al., 2014), (Kaur et al., 2016), (Niwa et al., 2001), (Patil et al., 2012), (Silvestre et al., 2011)) variieren, sind die weiteren Messzeitpunkte gänzlich unterschiedlich. Angefangen bei Karm und Kollegen, Nusstein und Kollegen (Nusstein et al., 2004) , Elad und Kollegen (Elad et al., 2008) und Laragnoit und Kollegen (Laragnoit et al., 2009), die eine kontinuierliche Messung über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg durchführten, bis hin zu Kaur und Kollegen (Kaur et al., 2016), Moore und Kollegen (Moore et al., 2007) und Abdulwahab und Kollegen (Abdulwahab et al., 2009), die sich auf eine Basismessung, einen Wert nach Injektion und einen abschließenden Wert am Ende der Behandlung beschränkten.

Patil und Kollegen, die in ihrer Studie 25 Patienten mit Hypertonus eine Leitungsanästhesie mit Lidocain in Kombination mit 1:200.000 Adrenalin setzten, zeigen einen signifikanten Anstieg ($p < 0.05$) der Herzfrequenz, 5 Minuten nach Gabe von L200 in Bezug zum Basiswert vor der Anästhesie (Patil et al., 2012).

Torres-Lagares und Kollegen (Torres-Lagares et al., 2012), injizierten 10 Teilnehmern, ebenfalls mit Hypertonus, sowohl Articain mit 1:200.000, mit 1:100.000 als auch Mepivacain mit 1:100.000 und ohne Adrenalin. Sie zeigen ebenfalls einen signifikanten Unterschied ($p < 0.039$) zwischen den Gruppen, die Adrenalin in der Lösung hatten ($n=30$) zu denen ohne Adrenalin ($n=10$), hier bei allen Zeitpunkten der Messung.

Bei der Studie von (de Moraes et al., 2013) erhöht sich die Herzfrequenz der gesunden Probanden 5 Minuten nach der Gabe von sowohl Articain mit 1:100.000 als auch

1:200.000 Adrenalin signifikant ($p < 0,05$), unabhängig von der benutzten Lokalanästhesielösung.

Moore und Kollegen (Moore et al., 2006) führten an insgesamt 126 gesunden Probanden zwei separate Studien durch. In der ersten wurde an der Hälfte der Probanden eine Leitungsanästhesie des Nervus alveolaris inferior, bei der 2. Studie der anderen Hälfte eine Infiltrationsanästhesie gesetzt. Alle Probanden erhielten Articain sowohl mit 1:200.000, 1:100.000 als auch Articain ohne Adrenalin, die Ergebnisse wurden schließlich nach Adrenalkonzentration unterteilt. Sowohl die A100 als auch die A200 Gruppe zeigten 5 Minuten nach Injektion einen signifikanten Anstieg der Herzfrequenz (A100: $\bar{x} + 3,5$ bpm, $p = 0,0051$, A200: $\bar{x} + 2,6$ bpm, $p = 0,0064$). Verglichen mit der Referenzgruppe ohne Adrenalin zeigten außerdem beide einen signifikanten Anstieg der Herzfrequenz von der Basismessung vor, bis zur Messung nach der Injektion (A100: $p = 0,0005$, A200: $p = 0,0016$).

Auch bei Karm und Kollegen wird ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz nach Injektion des Lokalanästhetikums beobachtet, der mit $14,8 \pm 11,1$ bpm in der L80 Gruppe deutlich höher ist als in der L200 Gruppe mit $10,5 \pm 12,5$ bpm ($p = 0,010$) (Karm et al., 2017).

Silvestre und Kollegen, die Mepivacain ohne Adrenalin ($n = 21$) mit A200 ($n = 76$) bei Bluthochdruckpatienten verglichen, stellten beim Vergleich der beiden Kontrollgruppen keine statistisch relevanten Unterschiede fest. Allerdings bei A200 vor und drei Minuten nach Anästhesie, hier erhöhte sich die Herzfrequenz signifikant ($p = 0,056$) (Silvestre et al., 2011).

Bei Pereira und Kollegen stieg die Herzfrequenz der A200 Lösung 20 min nach intraossärer Injektion signifikant höher als die der A100 Lösung ($p < 0,05$), diese gleichen sich jedoch im Verlauf wieder an (Pereira et al., 2013).

Hersh und Kollegen, die den gesunden Probanden in ihrer Studie mehrere Infiltrationsanästhesien und Leitungsanästhesien mit gesamt 11,9 ml A100 und A200 injizierten, stellten 10 min nach der Gabe von A100 eine signifikante durchschnittliche Erhöhung der Herzfrequenz fest ($p = 0,047$, A100: $78,2 \pm 3,6$, A200: $69,6 \pm 3,4$) (Hersh et al., 2006).

Die Herzfrequenz bei Santos und Kollegen variierte innerhalb der Behandlung der Patienten, allerdings unabhängig von der benutzten Adrenalin-Konzentration (A100/A200). Hier machte die Art der chirurgischen Intervention einen statistischen Unterschied, die Inzision und Lappenbildung, sowie das Entfernen von Knochen bei einer Osteotomie erhöhten die HF bei beiden benutzten Injektionslösungen signifikant ($p < 0.05$) (Santos et al., 2007).

Als Einzige aller untersuchten Studien, zeigte sich bei Moore und Kollegen ein signifikanter Abfall der Herzfrequenz beim Vergleich der Werte vor der Intervention und danach (A100: \bar{O} 6,8bpm Abfall, A200: \bar{O} 3,7bpm Abfall, $p = 0.0433$), sowie die Werte vor der Injektion und nach der eigentlichen Intervention (A100: $p > 0.0001$, A200: $p = 0.0013$) (Moore et al., 2007).

4.12.3 Blutdruck

Alle Arbeiten, die sich für die Erhebung des Endpunktes Herzfrequenz entschieden, erhoben ebenfalls die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte der Probanden bzw. Patienten.

Auch in Bezug auf den sowohl den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck fanden Torres-Lagares und Kollegen einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe mit und ohne Adrenalin ($p < 0.046$) (Torres-Lagares et al., 2012).

Hersh und Kollegen stellten fest, dass die Systole signifikant ($p = 0.046$) höher bei der Gruppe mit A100 ($130,6 \pm 2,4$ mmHg) war als bei der mit A200 ($124,8 \pm 2,3$ mmHg). Der diastolische Blutdruckwert allerdings sinkt in beiden Gruppen innerhalb der ersten 30 Minuten nach Injektion (Hersh et al., 2006)

Bei Moore und Kollegen sinkt die Diastole bei der A100-Lösung in Bezug auf die Werte vor und nach der Injektion ($p = 0.0003$). Die Diastole steigt, unabhängig von der benutzten Lösung, bezogen auf den Wert vor der Injektion bis nach der OP (A200: $p = 0.030$, A100: $p = 0.0162$) und die Systole ebenfalls (A200: $p = 0.220$, A100: $p = 0.01189$) (Moore et al., 2007).

Kaur und Kollegen konnten einen Anstieg des systolischen Blutdruckwertes direkt vor und nach der Injektion und mit einem Abstand von 20 Minuten nach der Injektion von L200 nachweisen ($p = 0.002$). Dieser ist jedoch bei L0 sowohl in der Systole als auch in

der Diastole, direkt und 20 Minuten nach der Anästhesie ebenfalls nachweisbar ($p=0.002$). Ein signifikanter Unterschied ist weiterhin bei den beiden Patientengruppen feststellbar. Bei den Patienten mit Diabetes Mellitus Typ2 gab es einen Anstieg der diastolischen Werte im Vergleich zwischen L0 und L200 ($p=0.020$) (Kaur et al., 2016).

In der direkten Gegenüberstellung der Blutdruckwerte zeigte sich bei Karm und Kollegen in der Lösung mit L80 eine Zunahme des systolischen Blutdruckwertes von $14,1 \pm 10,2$ mmHg, die Diastole hingegen sank um durchschnittlich $-10,8 \pm 12,9$ mmHg. Bei L200 stieg der systolische Wert um $9,3 \pm 7,3$ mmHg, der diastolische sank um $-8,4 \pm 6,6$ (p bei allen <0.001) vom Ausgangswert bis zum Messzeitpunkt nach Anästhesie (Karm et al., 2017).

Neves und Kollegen registrierten einen signifikanten Blutdruckanstieg in beiden Gruppen ($p=0,001$), aber keine Signifikanz im Vergleich der Gruppen miteinander (Neves et al., 2007).

Bei Silvestre und Kollegen zeigt sich die einzige Signifikanz in einem Anstieg des systolischen Blutdruckwertes vor und nach Extraktion bei den Patienten ohne Adrenalin in der Anästhesielösung ($p=0.049$) (Silvestre et al., 2011).

Pereira und Kollegen dokumentierten einen statistisch relevanten Abfall ($p<0.001$) des Blutdruckes, bei der Anästhesielösung mit A100 im Vergleich zu A200, nach 30 Minuten bei der systolischen Messung und nach 15, 20, 25 und 30 Minuten ebenfalls bei der diastolischen Messung (Pereira et al., 2013).

Bei Abu-Mostafa und Kollegen zeigt sich bei der Anästhesie mit L80 ein Anstieg der Systole nach 3 Minuten ($p=0.012$), dieser Wert bleibt bis zur Messung 3 Minuten nach Extraktion stetig erhöht. Bei A100 geht er ebenfalls nach 3 Minuten hoch ($p=0.024$), sinkt am Ende aber wieder auf den Normalwert vor der Intervention ab. In allen Gruppen sinkt der diastolische Wert 3 Minuten nach Injektion ab, aber nur bei L80 signifikant ($p=0.010$). Der Blutdruckanstieg ist zwischen den Messungen vor und nach der Extraktion bei L80 signifikant höher als bei A200 (Abu-Mostafa et al., 2015).

4.12.4 Sauerstoffsättigung

Von den insgesamt 11 Studien, die als klinisch relevanten Parameter die Sauerstoffsättigung berücksichtigten, gab es in nur 3 relevante Veränderungen.

Abu-Mostafa und Kollegen registrierten einen Einbruch der Sauerstoffsättigung 3 Minuten nach der Anästhesie in allen untersuchten Gruppen, dieser ist jedoch nur in der Kontrollgruppe A100 signifikant ($p=0.014$). Nach der Extraktion sinkt sie bei A100 und A200 geringfügig, bei L80 jedoch steigt sie auf das Anfangsniveau (Abu-Mostafa et al., 2015) .

Bei Santos und Kollegen steigt die SpO₂ nach der Gabe der ersten Ampulle des Lokalanästhetikums, unabhängig von der jeweiligen Lösung, bis zum Ende der Operation, bei allen Patienten, die keine Osteotomie benötigten ($p<0.05$). Bei den Patienten mit Osteotomie zeigte sich hingegen keinerlei Veränderung (Santos et al., 2007).

De Morais und Kollegen fanden einen Anstieg der Sauerstoffsättigung direkt nach der Anästhesie, die bis zum Ende der chirurgischen Intervention anhielt, sowohl bei A100 als auch bei L100 (de Morais et al., 2012).

4.12.5 EKG

Von 9 Studien, die sich mit kardiovaskulär vorerkrankten Patienten befassten, führten insgesamt 6 ein EKG Monitoring durch, von den 17 mit gesunden Patienten lediglich 2.

Elad und Kollegen (Elad et al., 2008) und Laragnoit und Kollegen (Laragnoit et al., 2009) konnten in ihren jeweiligen Studien EKG Veränderungen nachweisen, diese zeigten allerdings keine statistische Relevanz zwischen den untersuchten Untergruppen. Bei Laragnoit und Kollegen, die bei L100 insgesamt 5 arrhythmische Ereignisse, bei L0 gesamt 3 aufzeichnen konnten, hatten diese im Vergleich beider Gruppen keine Signifikanz (Laragnoit et al., 2009).

Trotz einer koronaren Herzkrankheit mit mindestens 70 prozentiger Volumenstenose bei allen untersuchten Patienten konnte in der Studie von Neves und Kollegen ebenfalls keine statistische Relevanz der aufgetretenen Abweichungen innerhalb des EKG gefunden werden. Die aufgetretenen Veränderungen traten alle erst frühestens

zwei Stunden postoperativ auf. ST-Strecken Senkungen traten insgesamt bei 6 Patienten bei L0 und bei 4 bei L100 auf, Extrasystolen bei 10 Patienten bei L0 und bei 7 bei L100 und eine Arrhythmie trat bei 4 Patienten mit L0 und 3 mit L100 auf (Neves et al., 2007).

In den Studien von Patil und Kollegen (Patil et al., 2012), die Patienten mit Hypertonus untersuchten und Niwa und Kollegen (Niwa et al., 2001), deren Patienten an koronarer Herzkrankheit litten, waren hingegen keinerlei EKG Veränderungen nachweisbar.

Pereira und Kollegen registrierten als einzige mit kardiovaskulär gesunden Patienten, EKG Veränderungen. Insgesamt 3 Patienten mit A100 und 2 mit A200 hatten ventrikuläre, und einer aus jeder Gruppe supraventrikuläre Extrasystolen, diese Unterschiede waren jedoch nicht statistisch relevant (Pereira et al., 2013).

4.13 Nebenwirkungen

11 der 24 eingeschlossenen Studien, dies entspricht 45,8 %, gaben Nebenwirkungen in Bezug auf die durchgeführte Intervention an. Tabelle 10 zeigt eine genaue Übersicht der aufgetretenen Komplikationen. Betrachtet man sie im Einzelnen, so fällt auf, dass bei den kardiovaskulär vorerkrankten Patienten vor allem EKG Veränderungen im Vordergrund standen, während bei den gesunden, in erste Linie Schmerzen im Kopfbereich das Hauptproblem darstellten. Herausstechend sind zwei Patienten bei Karm und Kollegen (Karm et al., 2017), die nach der Injektion gastrointestinale Beschwerden angeben, dies ist sonst bei keiner der Studien der Fall. Im Vergleich der Studien mit Adrenalin zu denen ohne lässt sich kein deutlicher Unterschied feststellen.

Studie	Vorerkrankung	Lokalanästhetikum	Nebenwirkungen
Laragnoit 2009	Herzklappenerkrankung	L0 L100	3x Arrhythmie 5x Arrhythmie
Elad 2008	KHK	A200 L100	2x Ischämiezeichen EKG 1x Ischämiezeichen EKG
Neves 2007	KHK	L0 L100	6x ST-Segement Depression 10x Extrasystolen 4x Arrhythmie 4x ST-Segement Depression 7x Extrasystolen 3x Arrhythmie
Abdulwahab 2009	keine	L100/A100/A200	6x Schmerz Injektionsseite 2x Schwellung Injektionsseite 1x Kopfschmerz
Hersh 2006	keine	A100 A200	1x Kopfschmerz 1x Benommenheit 2x Palpitationen 2x Trismus 2x Benommenheit 3x Kopfschmerz
Karm 2017	keine	L80 L200	2x Alveolarosteitis 1x Diarrhoe 1x Kopfschmerz 2x Alveolarosteitis 1x Inflammation 1x Bauchschmerz 1x temporomandibuläre Dysfunktion 1x Myalgie
Nussstein 2004	keine	A100/L100	18x Schwellung 14x Druck beim Kauen 4x Ulcera
Moore 2006	keine	A0/A100/A200	18x Kopfschmerz/Schmerz Injektionsseite 1x Taubheit/Kribbeln
Pereira 2013	keine	A100 A200	1x Abszess 3x ektopes Rhythmusereignis 1x supraventrikuläre ektope Episode 2x ektopes Rhythmusereignis 1x supraventrikuläre ektope Episode
Evans 2008	keine	L100 A100	2x Schwellung Injektionsseite 1x Hämatom Injektionsseite 1x Schwellung Injektionsseite
Moore 2007	keine	A100 A200	3x postoperativer Schmerz 1x Taubheit/Kribbeln 1x Kopfschmerz 5x Schwellung Injektionsseite 1x Ohrenscherz 6x postoperativer Schmerz 3x Schwellung 1x Übelkeit

Tabelle 9: Zusammenfassung der in den untersuchten Studien berichteten Nebenwirkungen mit Prävalenz

5. Diskussion

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Durch die Literatursuche in insgesamt 3 Datenbanken mit nachfolgender Einschussbewertung der nachgeschalteten Prüfung der Referenzen und Journale wurden insgesamt 24 Studien in das Review eingeschlossen. Die 24 Studien umfassten insgesamt 1185 Teilnehmer, von ihnen 930 Patienten, bei denen tatsächlich eine zahnmedizinische Intervention durchgeführt wurde und 255 Probanden, bei denen zum größten Teil eine elektrische Pulpentestung stattfand. Im Bereich der kardiovaskulär vorerkrankten Patienten wurden insgesamt 405 Personen untersucht. Weiterhin gesamt 780 gesunde Teilnehmer, die zum Teil Patienten und zum Teil lediglich Probanden waren. Die Publikationen zeigen deutliche Unterschiede bezüglich des Alters und Geschlechtes der Teilnehmer, der durchgeführten Interventionen, den verwendeten Endpunkten, sowie der ausgewählten Anästhesieform und der verabreichten Anästhesiemenge. Insgesamt lässt sich dies zu einer deutlichen Heterogenität der klinischen Parameter zusammenfassen. Das Alter der gesunden Teilnehmer zeigt einen Altersdurchschnitt von 28,6 Jahren, wohingegen die kardiovaskulär vorerkrankten Patienten mit einem Altersdurchschnitt von 55,0 Jahren deutlich darüber lagen. Durch die hohe Anzahl an gesunden, jungen Teilnehmern steigt somit der Gesamtersdurchschnitt im Mittel auf 37,4 Jahre. Auch im Bereich der erhobenen klinischen Endpunkte zeigt sich wie oben bereits erwähnt eine Heterogenität. Während noch 87,5% (21) der Publikationen den klinischen Parameter der Herzfrequenz untersuchten, so sind es beim Blutdruck nur noch 83,3% (20), bei der Sauerstoffsättigung 45,8% (11) und bei der EKG Ableitung lediglich noch 25,0% (6). Eine Untersuchung der Prävalenz im Rahmen einer Metadatenanalyse war durch die Inhomogenität der Endpunkte und klinischen Parameter der untersuchten Publikationen nicht möglich und wurde verworfen.

5.1 Diskussion der Methodik

Da sich während der Vorbereitungsphase dieser Arbeit und der Suche nach einer konkreten Fragestellung relativ schnell zeigte, dass ein Suchterm nicht ausreichen würde, eine Risikoeinschätzung gesunder und kardiovaskulär vorerkrankter Patienten vorzunehmen, entschloss man sich zu einer Trennung. Durch eine breit angelegte

Literatursuche in insgesamt drei großen, medizinischen Onlinedatenbanken mit zwei zuvor ausgearbeiteten und getesteten Suchtermen ergaben sich insgesamt 3954 Treffer, 1038 davon für nicht vorerkrankte Patienten und 2916 für kardiovaskulär vorerkrankte Patienten. Die Vorsichtung an Hand der Überschriften, die Volltextsuche, sowie die abschließende händische Suche erfolgten durch die Autorin. Die erstaunlich geringe Trefferzahl bei der händischen Suche lässt sich durch die strikte Einhaltung der vorher festgelegten Suchstrategie erklären. Um den Umfang der Arbeit auf ein übersichtliches Maß zu limitieren, fand für alle Studien, die vor dem 01.01.1999 publiziert wurden ein kategorischer Ausschluss statt. Da die meiste Grundlagenarbeit auf dem Thema der Lokalanästhesie jedoch vor diesem Zeitpunkt stattfand, konnten somit viele der Referenzen der aktuellen Studien nicht berücksichtigt werden.

Die nach der Durchsicht übriggebliebenen 24 Arbeiten entsprechen lediglich 0,6% der ursprünglich gefundenen Quellen. Dies lässt sich durch die relativ offen gestalteten Suchterme erklären, die zwar ermöglichten, eine breit gefächerte Übersicht über die vorhandene Literatur zu erhalten, jedoch auch eine intensive Eignungsprüfung der gefundenen Studien nötig machten. Es wurde versucht dem Suchterm mit den Begriffen „adult“ und „human“ eine eindeutige Vorgabe zum Alter und der untersuchten Spezies zu geben, dennoch fanden sich in den Ergebnissen weiterhin Studien mit Kindern und Tierstudien, die aussortiert werden mussten. Auch die fehlende Beschreibung wichtiger Variablen, beispielsweise die Menge des benutzten Anästhetikums, führten zum Ausschluss, da dies essenziell für die abschließende Bewertung der Studien ist.

Die abschließende tabellarische Auflistung der Merkmale der einzelnen Studien stellte sich als schwierig dar, da diese sich, besonders im Hinblick auf die durchgeführten Interventionen doch sehr stark unterschieden. Dies zeigte sich auch in der Zusammenfassung der Studien, die im Hinblick auf die untersuchten Vitalparameter und deren Erhebungszeitraum ebenfalls sehr stark variierten.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Zielsetzung dieser Arbeit war es, die Inzidenz und Nebenwirkungsrate bei sowohl Articain als auch Lidocain, den beiden weltweit gängigsten Lokalanästhetika, in Kombination mit Adrenalin bei kardiovaskulär gesunden und kranken Patienten zu untersuchen. Der direkte Vergleich der Studien untereinander gestaltete sich, wie oben

bereits erwähnt schwierig, da die unterschiedlichen Konzentrationen des Vasokonstriktors, die Vergleiche verschiedener Lokalanästhetika miteinander und auch das häufige Fehlen einer Kontrollgruppe ohne Vasokonstriktor die Ergebnisse verfälschte. Um den therapeutischen Erfolg einer Arzneimittellösung aber tatsächlich bewerten zu können sollten alle durchgeführten Interventionen möglichst standardisiert sein. Hilfreich hierzu ist unter anderem ein doppelblindes Studiendesign, um eventuelle Beeinflussung auf Seiten des Patienten und des Behandlers zu eliminieren. Da der Großteil der untersuchten Studien doppelt verblindet war, ließ sich der Einfluss einer bestimmten Erwartungshaltung, auf beiden Seiten, vernachlässigen. Sieben der insgesamt 26 Studien waren nicht doppelt verblindet. Silvestre und Kollegen (Silvestre et al., 2011), Niwa und Kollegen (Niwa et al., 2001) und Nakamura und Kollegen (Nakamura et al., 2001) verwendeten nur eine Lokalanästhesielösung, hier ist die Verblindung zu vernachlässigen. Die Versuche von Neves und Kollegen (Neves et al., 2007), und Torres-Largares und Kollegen (Torres-Largares et al., 2012) sind einzelblind. Hier waren lediglich die Patienten verblindet. Bei Silvestre und Kollegen (Silvestre et al., 2011) wurde eine mögliche Verblindung nicht näher beschrieben.

Bei einem gezielten Blick auf die Nebenwirkungen fällt auf, dass diese zwar mehr oder weniger häufig vorhanden, aber zum Großteil nicht gravierend waren. Hauptsächlich handelte es sich um Schmerzen oder Schwellung, höchstwahrscheinlich aufgrund der Injektion. Auch eine vorübergehende Einschränkung im Bereich der Kaufunktion kann durch eine Lokalanästhesie verursacht werden, ist jedoch in der Regel rückläufig und weist keinen großen Krankheitswert auf. Ob sich die Ursache, der bei Karm und Kollegen (Karm et al., 2017) beschriebenen gastrointestinalen Beschwerden tatsächlich in der Lokalanästhesielösung finden lässt, oder vielmehr durch den Stress der zahnmedizinischen Behandlung an sich bedingt war, bleibt zu bezweifeln. Einen sicherlich größeren Einfluss auf die Patientengesundheit haben allerdings die EKG Veränderungen, die in einigen der Studien beobachtet wurden. Ein vermehrtes Auftreten von Extrasystolen, wurde in mehreren vorliegenden Studien am häufigsten beschrieben (Neves et al., 2007 und Pereira et al., 2013). ST-Streckenveränderungen (Neves et al., 2007) und Herzrhythmusstörungen (Pereira et al., 2013; Neves et al., 2007 und Laragnoit et al., 2009) wurden ebenfalls von mehreren beobachtet. Elad und Kollegen sehen in den EKG Veränderungen keinen Bezug zur

Lokalanästhesieinjektion (Elad et al., 2008). Sie traten zwei Mal bereits vor der Injektion von A0 auf und einmal erst nach der durchschnittlichen Halbwertszeit von Suprenin im Plasma. Somit wurden sie eher vom Stress durch die zahnärztliche Behandlung als durch den Vasokonstriktor verursacht. Allerdings führten alle diese Veränderungen zu keiner Zeit zu einer vitalen Bedrohung, weder für die gesunden noch für die vorerkrankten Patienten. Dies ist sicherlich nicht zuletzt auf das vorherige Sicherstellen einer ausreichenden gesundheitlichen Eignung der Probanden zurückzuführen. Es wäre ethisch wohl nicht vertretbar einen kritisch Erkrankten, diesem Experiment auszusetzen, den Extrasystolen wirklich gefährden könnten. Auf Grund dieser ethischen Bedenken leidet allerdings die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den klinischen Alltag, in dem nicht jeder Patient suffizient allgemeinmedizinisch voruntersucht ist.

Eine ausreichende Anästhesie ist essenziell, um einen Patienten vor Stress zu bewahren. Ein reines Sitzen auf dem Behandlungsstuhl kann bereits eine Herzfrequenzsteigerung von 12bpm und eine Änderung des Blutdrucks von bis zu 5-6 mmHg bewirken (Brand et al., 1999b). Einige der betrachteten Studien haben versucht diesen Störfaktor durch eine Eingewöhnungsphase, bei der der Patient einige Zeit vor Intervention, ohne jegliche Manipulation zur Ruhe kommen sollte, zu verringern. Den Stress der anschließenden Injektion und Behandlung kann allerdings auch diese Eingewöhnungsphase nicht nehmen. Nakamura et al. konnten in ihrem Versuchsaufbau einen Anstieg der Serumkonzentration von Adrenalin, direkt nach Injektion nachweisen. Der fehlende gleichzeitige Anstieg von Noradrenalin lassen auf eine exogene Ursache schließen. Auch der Blutglucosespiegel stieg parallel zum Adrenalin an, was sie vermuten lässt, dass das durch die lokale Injektion zugeführte Adrenalin allerdings schon die systemische Zirkulation einfließt (Nakamura et al., 2001).

Es gibt keine feste Kategorie für den kardiovaskulär vorgeschädigten Patienten. Hypertonus, KHK, Herzklappenfehler und Diabetes mellitus Typ 2 sind nur einige potenzielle Beispiele. Kaur und Kollegen fokussierten sich in ihrer Studie auf den Blutglucosespiegel von Typ 2 Diabetikern und stellten einen signifikanten Anstieg während der Behandlung mit L200 im Gegensatz zu L0 da (Kaur et al., 2016). Allerdings ist dieser geringe Anstieg nicht klinisch relevant. Auch andere Studien

lassen den Schluss zu, dass Anästhesielösungen ohne Adrenalin keinen Einfluss auf die Blutglucosespiegel haben (Meehan et al., 1991).

Moore und Kollegen (Moore et al., 2007) haben gezeigt, dass die Werte am Ende der Behandlung wieder auf dem Niveau des Screening Termins waren, was sie auf mehrere Faktoren zurückführten. Zum einen den körpereigenen homöostatischen Reflex, als auch die adrenergen vasodilatatorischen Antworten mit fallenden Adrenalinleveln im Plasma und wahrscheinlich das Abfallen des Stresslevels nach der Behandlung. Eine wirkliche Überdosierung mit Adrenalin ist laut Malamed und Kollegen von so kurzer Dauer, dass sie bei gesunden Patienten kaum klinisches Management braucht. Dies kann mit der kurzen Halbwertszeit von 1-3 Minuten zusammenhängen. Innerhalb von 10 Minuten ist Adrenalin durch die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) aus dem Blut, der Leber und anderen Organsystemen vollständig entfernt (Malamed et al., 2001).

Vergleicht man die Studien hinsichtlich ihrer relativen injizierten Adrenalinmenge miteinander, so fällt auf, dass auch diese erheblich variiert und somit nur schwer vergleichbar ist. Betrachtet man zum Beispiel Hersh und Kollegen (Hersh et al., 2006), die 11,9 ml mit insgesamt 0,199 mg Suprarenin verabreicht haben im Vergleich zu Kämmerer und Kollegen (Kämmerer et al., 2013), die lediglich 2,7 ml mit 0,0135 mg Suprarenin verabreichten, so lässt sich leicht vermuten, warum bei Kämmerer und Kollegen keinerlei kardiovaskuläre Nebenwirkungen auftraten. Zurückzuführen ist dies unter anderem auf eine größere Beta-1-Adrenorezeptor Stimulation. Auch diese wesentlichen Unterschiede können die abweichenden Ergebnisse erklären.

Vergleicht man die Studien hinsichtlich der Herzfrequenz miteinander, so zeigten 11 eine signifikante Herzfrequenzerhöhung, unabhängig von der benutzten Konzentration des Vasokonstriktors. Die meisten zeigen direkt nach der Injektion des Lokalanästhetikums einen Anstieg (Patil et al., 2012; Torres Lagardes et al., 2012; de Morais et al., 2013; Moore et al., 2006; Karm et al., 2017; Silvestre et al., 2010; Pereira et al., 2013; Hersh et al., 2006). Vergleicht man die Herzfrequenz bezogen rein auf die Konzentration des Vasokonstriktors, so zeigt sich bei Moore und Kollegen (Moore et al., 2006), dass sowohl A100 als auch A200 eine signifikante Erhöhung bewirkten, A0 hingegen nicht. Hersh und Kollegen (Hersh et al., 2006) zeigten im Unterschied A100 zu A200 auch einen größeren Anstieg bei der höheren Adrenalinkonzentration. Torres-

Lagares und Kollegen (Torres-Lagares et al., 2012) vergleichen in ihrer Studie A100 / A200 mit Mepivacain ohne Vasokonstriktor. Und auch hier zeigen die Lösungen mit Adrenalinzusatz einen größeren Anstieg als die ohne. Silvestre und Kollegen, die Mepivacain ohne Adrenalin nur mit A200 vergleichen, stellen auch fest, dass die Lösung mit Adrenalin die Herzfrequenz signifikant mehr erhöht (Silvestre et al., 2011). In diesen Fällen muss man allerdings die Vergleichbarkeit zweier gänzlich unterschiedlicher Lokalanästhetika in Frage stellen.

Karm und Kollegen zeigen bei Lidocain ähnliche Ergebnisse wie die Gruppen mit Articain (Karm et al., 2017). Bei L80 erhöht sich die HF signifikant mehr als bei L200. Lediglich bei Pereira und Kollegen ist es genau umgekehrt, hier steigt sie bei A200 signifikant höher als bei A100 (Pereira et al., 2013).

Die Einflüsse des Vasokonstriktors sind zwar statistisch signifikant, aber gering. Zum einen war die Größe der Untersuchten Gruppen bei den Meisten Studien sehr klein, dadurch ändert sich natürlich ihr Signifikanzlevel erheblich. Zum anderen war die effektive Änderung der Herzfrequenz im Schnitt nur wenige Schläge pro Minute, was bei den meisten Patienten keinerlei klinische Relevanz hat. Diese Erkenntnis deckt sich mit anderen Studien, die einen größeren Einfluss in der Art des zahnärztlichen Eingriffes (z.B. Extraktionen) auf das Adrenalinlevel sehen und weniger die Konzentration des Vasokonstriktors (Knoll-Kohler et al., 1991).

Betrachtet man hingegen den Blutdruck, so zeigen schon weniger der untersuchten Studien einen Einfluss durch das Lokalanästhetikum als bei der Herzfrequenz. Nur noch bei neun lassen sich Einflüsse feststellen. Elf der Studien (55%), die den Blutdruck als Parameter erfassten fanden keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Vergleichsgruppen. Bei Karm und Kollegen (Karm et al., 2017) erhöhte sich sowohl der systolische als auch der diastolische Wert bei der Lösung mit L80 mehr als bei L200. Torres-Lagares und Kollegen (Torres-Lagares et al., 2012) (Hypertonus, A100/A200) berichten dies ebenfalls. Bei Abu Mostafa und Kollegen (Abu-Mostafa et al., 2015), die L80 mit A100 vergleichen steigt die Systole nur signifikant in der Lösung mit dem höheren Adrenalinzusatz. Ähnlich ist dies bei Hersh und Kollegen (Hersh et al., 2006) bei A100 und A200. Anders ist es jedoch bei Moore und Kollegen (Moore et al., 2007) (gesund, A100/A200), wo unabhängig vom Adrenalinzusatz beide Werte, im

Vergleich zu denen vor der Behandlung, am Ende der Intervention signifikant erhöht sind.

Kaur und Kollegen (Kaur et al., 2016) (L200/L0, Diabetes mellitus Typ 2) und Neves und Kollegen (Neves et al., 2007) (L100/L0, KHK) hingegen stellten einen generalisierten Anstieg des Blutdrucks sowohl mit als auch ohne Adrenalin fest, dies lässt eher auf einen Anstieg durch die Intervention selbst, hier Extraktionen und restaurative Eingriffe, schließen als durch den Vasokonstriktor. Auch Silvestre et al. dokumentieren einen Anstieg des systolischen Blutdruckwertes nach der Extraktion nur bei den Patienten ohne Vasokonstriktor.

Der diastolische Blutdruck fällt bei einigen Studien allerdings signifikant ab (Moore et al., 2006 (A100); Pereira et al., 2013 (A100/200); Hersh et al., 2006 (A100/200); Karm et al., 2017 (L80/A100/A200) und Abu Mostafa et al., 2015 (L80/A100/A200)). Eine mögliche Erklärung hierfür ist eine Reaktion auf die Stimulation von Beta-2-Adrenorezeptoren, die einen vasodilatativen Effekt, vor allem auf die Arteriolen der Skelettmuskulatur haben (Hersh et al., 2006). Dies äußert sich vor allem im diastolischen Blutdruck, ist jedoch als physiologisch zu betrachten und hat keine pathologische Relevanz.

Neves und Kollegen (Neves et al., 2007) untersuchten Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit mit einer $\geq 70\%$ Lumenstenose in bis zu 3 Gefäßen. Die Patienten hatten alle klassische Risikofaktoren für KHK, z.B. typische metabolische Erkrankungen, wie Diabetes mellitus (38,7% der Patienten in der Studie, im Vergleich 7,5% der Gesamtbevölkerung) und typische systemische Erkrankungen, wie Hypertonus (38,7% der Patienten innerhalb der Studie, 20% der Gesamtbevölkerung). Die Patienten hatten noch dazu zum Großteil Standardmedikation, wie Beta-Blocker, Acetylsalicylsäure, Lipidsenker und Nitrate. In diesem Versuchsaufbau waren sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruckwert erhöht. Dies war aber unabhängig vom vasokonstriktorischem Zusatz (L0 oder L100) oder der Menge des verabreichten Anästhetikums (1,8 oder 3,6 ml). Sie kamen so zu dem Schluss, dass der Vasokonstriktor nur eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint und vielmehr die Behandlung an sich.

Der Vergleich aller erhobener Werte zeigt, dass diese absolut inhomogenen Ergebnisse liefern. Zum Teil zeigen sie eine Veränderung der Vitalparameter in Bezug auf den Vasokonstriktor, ein unerheblich größerer Teil allerdings zeigt diese jedoch auch nicht. Alles in Allem sind sie sich jedoch Alle einig, dass die Änderungen zwar statistisch signifikant sind, jedoch keine pathologische Relevanz für die Patienten hatten, weder für die gesunden noch für die vorerkrankten. Knoll-Köhler und Kollegen (Knoll-Kohler et al., 1991) bestätigen diese Schlussfolgerung in ihrer Studie ebenfalls. Sie stellten in Bezug auf vorerkrankte Patienten fest, dass die Antwort von Pressorezeptoren in normotensiven und hypertensiven Patienten nicht voneinander differieren. Und, dass es ohnehin schwierig sei, den Blutdruck vorherzusagen, da er zirkadianen Veränderungen unterliegt. Unsere Ergebnisse lassen auch vermuten, dass die Wahl des vasokonstriktorisches Zusatzes keinerlei Einfluss auf die Sauerstoffsättigung im Blut hat. Santos und Kollegen (Santos et al., 2007) und De Morais und Kollegen (de Morais et al., 2013) zeigen beide sogar einen geringfügigen Anstieg der SpO₂ direkt nach der Injektion.

Die Entscheidung für einen Vasokonstriktor in der Anästhesielösung kann allerdings noch weitere Vorteile bringen. A100 garantiert laut Moore und Kollegen, bessere Sicht auf das Operationsgebiet und weniger Blutverlust, kann also für Patienten, die die höhere Dosis tolerieren einen sinnvollen therapeutischen Benefit bringen (Moore et al., 2007). Dem widersprechen Santos und Kollegen (Santos et al., 2007) (A200/A100) und Karm und Kollegen (Karm et al., 2017) (L80/L200) hingegen, sie sehen keinen Einfluss der Konzentration des Vasokonstriktors auf die Blutung. Im Bezug auf die Anästhesiedauer bietet A0 allerdings nur eine kürzere Zeitspanne für eine Intervention als A200/400 (Kaemmerer et al., 2014). Tofoli und Kollegen (Tofoli et al., 2003) untersuchten A100 im Vergleich zu A200 und sahen hier allerdings keinen zeitlichen Benefit. Tortamano und Kollegen (Tortamano et al., 2013) erreichten mit A100 eine längere Anästhesie als mit A200. Bei einer großangelegten deutschen Studie mit insgesamt 908 Patienten, stellte sich A400 als für die meisten kurzen Eingriffe geeignet heraus (Daublander et al., 2012). Bei Lidocain unterlag L200 im Vergleich mit L100 in Bezug auf die Erfolgsrate (Knoll-Kohler and Fortsch et al., 1992). Hier bleibt als Schlussfolgerung, dass die Konzentration des Vasokonstriktors an den durchzuführenden Eingriff angepasst sein sollte. Während man einen kurzen Eingriff

eventuell schon mit A400 durchführen kann, so erfordert ein längerer womöglich eine höhere Adrenalin-Konzentration.

5.3 Fazit

Systemische Komplikationen während einer zahnärztlichen Behandlung kommen insgesamt selten vor, nur in 4.5% (Daubländer et al., 1997), dennoch ist die potenzielle Gefahr, die vor allem vom Vasokonstriktor Adrenalin ausgeht, nicht gänzlich zu vernachlässigen. Ob vereinzelte Herzrhythmusstörungen für einen Patienten gefährlich sind hängt in erster Linie von dessen Alter und dem persönlichen Gesundheitszustand ab. So sind einzelne Extrasystolen, wie sie Pereira et al. innerhalb ihrer Studie aufzeichneten, für einen gesunden Patienten unproblematisch, für einen kardial vorerkrankten können sie allerdings bereits zum gesundheitlichen Problem werden (Pereira et al., 2013). Die in den Studien untersuchten Patienten waren alle innerhalb ihrer Krankheit gut eingestellt und ihre Herz-Kreislauf-Parameter regelmäßig untersucht, vermessen und stabil. Dass hier keine schwerwiegenden Komplikationen auftraten ist nicht weiter verwunderlich. Realistischer und interessanter, aber natürlich nur schwer ethisch vertretbar, wäre es instabile Patienten zu untersuchen. Die Realität zeigt, dass längst nicht alle Patienten hausärztlich oder klinisch gut versorgt sind. Die Gründe dafür sind sicherlich variabel, sei es aus Desinteresse der Patienten am eigenen gesundheitlichen Zustand, Zeitmangel innerhalb des klinischen Alltags oder einfach unsachgemäßer medikamentöser Behandlung. Aber auch diese Patienten sind im zahnärztlichen Behandlungsalltag zu finden und fordern gesonderte Beachtung. Natürlich ist es im Praxisalltag nicht umsetzbar, jedem Patienten, vor allem Patienten gewissen Alters, Blutdruck und Puls zu messen, sowie ein EKG abzuleiten. Als sicherste Methode bleibt letztendlich nur eine gewissenhafte und vollständige Anamnese durchzuführen, um eventuelle Risikofaktoren frühestmöglich zu erkennen. Auch können potenzielle Interaktionen mit der Dauermedikation der Patienten nur kalkuliert werden, wenn ständig eine aktualisierte Liste dieser vorliegt. Weiterhin ist in jedem Fall die Grenzmenge der benutzten Anästhesielösung strikt zu beachten, ganz besonders bei Patienten, deren Gewicht unter 50 kg liegt, um eine versehentliche Überdosierung zu vermeiden.

Um sicher eine Aussage über die Nebenwirkungsrate und die Änderungen der Vitalparameter, bei gesunden sowie vorerkrankten Patienten treffen zu können, wäre

es wünschenswert, zukünftige Studien homogener zu gestalten. Nur ein standardisiertes Verfahren und möglichst immer gleiche Parameter, sowie der ständige Vergleich mit einer Kontrollgruppe ohne Adrenalinzusatz würden tatsächliche Aussagen über die Gefahren zulassen. Auch eine größere Anzahl an Teilnehmern würde die Signifikanz der Ergebnisse erhöhen und eine bessere Übertragbarkeit ermöglichen. Des Weiteren ist ein Vergleich verschiedener zahnmedizinischer Eingriffe schwierig, selbst wenn es Extraktionen im „split mouth design“ sind, da es fast immer Unterschiede innerhalb der Behandlungen gibt. Auch hier wäre ein standardisierter Versuchsablauf mit Probanden statt Patienten geeigneter.

Alles in Allem zeigt dieses Review, dass bei einer zahnärztlichen Lokalanästhesie, mit einem für den Eingriff geeigneten Adrenalinzusatz, sowohl bei gesunden als auch bei erkrankten Patienten in der Regel nicht mit kardiovaskulären Nebenwirkungen zu rechnen ist. Zumindest, sofern immer eine aktuelle Anamnese, eine sachgerechte Injektion und eine strikte Beachtung der Grenzmenge stattfindet. Unabhängig davon wären weitere Untersuchungen für eine bessere Übertragbarkeit angebracht.

6. Zusammenfassung

Adrenalin, 1903 erstmals von Heinrich Braun als Zusatz für die Lokalanästhesie entdeckt, ist in der Zahnmedizin seither der Vasokonstriktor der ersten Wahl. Neben den meist positiven Effekten, wie die verzögerte Resorption des Anästhetikums vom Ort der Injektion, kann das potente körpereigene Hormon auch eine Reihe an Nebenwirkungen verursachen. Zielsetzung dieser Arbeit ist deshalb eine Risikoeinschätzung der zahnärztlichen Lokalanästhesie, unter Verwendung von Adrenalin als Vasokonstriktor bei gesunden und kardiovaskulär vorbelasteten Patienten. Untersucht wurden hierzu die Kombinationen mit den gängigsten Lokalanästhetika, Lidocain und Articain.

Methodisch fand hierzu eine systematische Literatursuche der vorhandenen Fachliteratur verschiedener medizinischer Datenbanken statt, um die Prävalenz und die Art der auftretenden Nebenwirkungen zu ermitteln. Für die Arbeit eingeschlossene Datenbanken waren PubMed, GoogleScholar und die Cochrane Library. Strikte vorher festgelegte Einschlusskriterien ermöglichten eine gezielte Suche.

Ins Review eingeschlossen wurden 24 Studien mit insgesamt 1185 Teilnehmern. Acht von ihnen betrachteten unterschiedlich kardiovaskulär vorerkrankte, die anderen 16 Studien gesunde Teilnehmer. In 45,8% der Studien traten Nebenwirkungen auf. Vergleicht man die Vitalparameter, so ist der systolische Blutdruck in der Kombination von Lidocain und Adrenalin der im Durchschnitt am stärksten durch die Anästhesie beeinflusste Messparameter ($+5,8 \pm 3,1$ mmHg). Im Hinblick auf einzelne Studienergebnisse steigt die Herzfrequenz unter Injektion der Kombination von Lidocain und Adrenalin in der Konzentration von 1:80.000 am meisten ($14,8 \pm 7,4$ bpm). Zusammenfassend eine Übersicht der durchschnittlichen Änderungen der Vitalparameter innerhalb der Forestplots:

Systolischer Blutdruck unter Injektion von Lidocain : $+5,8 \pm 3,1$ mmHg

Systolischer Blutdruck unter Injektion von Articain: $-0,67 \pm 0,9$ mmHg

Diastolischer Blutdruck unter Injektion Lidocain: $-0,48 \pm 1,8$ mmHg

Diastolischer Blutdruck unter Injektion von Articain: $-3,62 \pm 1,8$ mmHg

Herzfrequenz unter Injektion von Lidocain: $+3,55 \pm 2$ bpm

Herzfrequenz unter Injektion von Articain: $+1,8 \pm 1,5$ bpm.

Die untersuchten Studien lieferten keinen Hinweis auf eine tatsächliche Gefährdung des Patienten durch den Zusatz von Adrenalin zu Lokalanästhesielösung. Allerdings nur bei sachgerechter Anwendung, vorheriger Aspiration und unter strikter Beachtung der Grenzmengen. Die Inhomogenität der Studien und die ethischen Grenzen in Bezug auf vorerkrankte Patienten lassen allerdings den Vergleich der Studien untereinander und konkretere Aussagen nicht zu.

7. Literaturverzeichnis

- ABDULWAHAB, M., BOYNES, S., MOORE, P., SEIFIKAR, S., AL-JAZZAF, A., ALSHURAIHAH, A., ZOVKO, J. & CLOSE, J. 2009. The efficacy of six local anesthetic formulations used for posterior mandibular buccal infiltration anesthesia. *J Am Dent Assoc*, 140, 1018-24.
- ABU-MOSTAFA, N., AL-SHOWAIKHAT, F., AL-SHUBBAR, F., AL-ZAWAD, K. & AL-ZAWAD, F. 2015. Hemodynamic changes following injection of local anesthetics with different concentrations of epinephrine during simple tooth extraction: A prospective randomized clinical trial. *J Clin Exp Dent*, 7, e471-6.
- ALTMAN, D. G. & BLAND, J. M. 1994. Statistics Notes: Diagnostic tests 1: sensitivity and specificity. *BMJ*, 308, 1552.
- BAULIG, C., S. KNIPPSCHILD, S., KRUMMENAUER, F. 2015. Meta-Analyse und Forest Plot – mehrere Studien wissen mehr als eine. Deutscher Ärzte-Verlag. *Z Zahnärztl Impl* 31-2.
- BEECROFT, C. & DAVIES, G. 2016. Systemic toxic effects of local anaesthetics. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 17, 179-181.
- BEGG, C., CHO, M., EASTWOOD, S., HORTON, R., MOHER, D., OLKIN, I., PITKIN, R., RENNIE, D., SCHULZ, K. F., SIMEL, D. & STROUP, D. F. 1996. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *Jama*, 276, 637-9.
- BLÜMLE, A., MEERPOHL, J., WOLFF, R. & ANTES, G. 2009. Evidenzbasierte Medizin und systematische Übersichtsarbeiten. *Der MKG-Chirurg*, 2, 86-92.
- BRAND, H. S. 1999a. Cardiovascular responses in patients and dentists during dental treatment. *International Dental Journal*, 49, 60-66.
- DAUBLÄNDER, M. 1997. The incidence of complications associated with local in dentistry. *Anesth Prog.*; 44(4): 132–141.
- DAUBLÄNDER, M. 2011. Aktuelle Aspekte der zahnärztlichen Lokalanästhesie. *ZWR - Das Deutsche Zahnärzteblatt* ; 120(11): 560-572
- DAUBLÄNDER, M. & KÄMMERER, P. W. 2011. Lokalanästhesie in der Zahnmedizin. *Forum-Med-De*, Sanofi-Aventis Berlin.
- DAUBLÄNDER, M., KÄMMERER, P. W., WILLERSHAUSEN, B., LECKEL, M., LAUER, H. C., BUFF, S. & ROSL, B. 2012. Clinical use of an epinephrine-reduced (1/400,000) articaine solution in short-time dental routine treatments--a multicenter study. *Clin Oral Investig*, 16, 1289-95.
- DAUBLÄNDER, M., KÄMMERER, P.W. 2012. Lokalanästhesie im Alter. *ZM* ; 102:38-45.

- DAUBLÄNDER, M., KÄMMERER, P.W. 2012 . Intoxikation durch das Lokalanästhetikum; Springer Heft 18/2012.
- DAUBLÄNDER, M., MÜLLER, R. & LIPP, M. D. 1997. The incidence of complications associated with local anesthesia in dentistry. *Anesthesia progress*, 44, 132-141.
- DE MORAIS, A., H. H., SANTOS, T. D. S., DA COSTA ARAUJO, F. A., DE FREITAS XAVIER, R. L., VAJGEL, A. & DE HOLANDA VASCONCELLOS, R. J. 2012. Hemodynamic Changes Comparing 2% Lidocaine and 4% Articaine With Epinephrine 1:100,000 in Lower Third Molar Surgery. *Journal of Craniofacial Surgery*, 23, 1204-1211.
- DE MORAIS, H. H., HOLANDA VASCONCELLOS, R. J., DE SANTANA SANTOS, T., ROCHA, N. S., DA COSTA ARAUJO, F. A. & DE CARVALHO, R. W. 2013. Clinical study of hemodynamic changes comparing 4% articaine hydrochloride with 1:100,000 and 1:200,000 epinephrine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 116, e14-22.
- DEUTSCHLAND, Statistisches Bundesamt. 2019. Durchschnittsalter auf Grund des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit [Internet] Stand: 8.8.2019. Zitiert am 6.5.2020. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/durchschnittsalter-zensus.html>.
- DOUGALL, A., APPERLEY, O. SMIKTH, G. 2019. Safety of buccal infiltration local anaesthesia for dental procedures. *Haemophilia*, Volume 25, Issue 2, pages 270-275.
- DWAN, K., GAMBLE, C., WILLIAMSON, P. R. & KIRKHAM, J. J. 2013. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias - an updated review. *PLoS One*, 8, e66844.
- ELGER, C. E., BERKENFELD, R. 2017. S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie
- ELAD, S., ADMON, D., KEDMI, M., NAVEH, E., BENZKI, E., AYALON, S., TUCHBAND, A., LUTAN, H. & KAUFMAN, E. 2008. The cardiovascular effect of local anesthesia with articaine plus 1:200,000 adrenalin versus lidocaine plus 1:100,000 adrenalin in medically compromised cardiac patients: a prospective, randomized, double blinded study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 105, 725-30.
- FAGERLAND, M. W. 2015. Chapter 12 - Evidence-Based Medicine and Systematic Reviews, *Research in Medical and Biological Sciences* (2. Edition). 431-461.
- HALLING, F. 2015. Verbrauch dentaler Lokalanästhetika in Deutschland und im internationalen Vergleich. *Dtsch Zahnärztl*, 426-432.

- HARN, S.D., DURHAM, T.M. 1990. Incidence of lingual nerve trauma and postinjection complications in conventional mandibular block anesthesia. J Am Dent Assoc ;121:519-23.
- HAWKINS, J. M. & MOORE, P. A. 2002. Local anesthesia: advances in agents and techniques. Dent Clin North Am, 46, 719-32, ix.
- HELD, L., RUFIBACH, K. & SEIFERT, B. 2013. Medizinische Statistik: Konzepte, Methoden, Anwendungen, Pearson Studium, 418-425.
- HERMANN, J., RADVILA, A. 1999. Serie: Funktionelle Störungen – Funktionelle Atemstörungen – Das Hyperventilationssyndrom. Dtsch Arztebl ; 96(11)
- HERSH, E. V., GIANNAKOPOULOS, H., LEVIN, L. M., SECRETO, S., MOORE, P. A., PETERSON, C., HUTCHESON, M., BOUHAJIB, M., MOSENKIS, A. & TOWNSEND, R. R. 2006. The pharmacokinetics and cardiovascular effects of high-dose articaine with 1 : 100,000 and 1 : 200,000 epinephrine. Journal of the American Dental Association, 137, 1562-1571.
- HILGERS, R., BAUER, P. & SCHREIBER, V. 2000. Einführung in die medizinische Statistik, Aachen, Springer Verlag, 2.Auflage, 214-227.
- JANKOVIC, D. 2008 . Regionalblockaden & Infiltrationstherapie: Lehrbuch und Atlas, ABW, Wiss.-Verlag, 25.
- JACOB, J. M. 2005. Sieg über den Schmerz: Eine Revolution feiert 100. Geburtstag. Dental Magazin, 6, 48-57.
- JÜNI, P., ALTMAN D.G., EGGER, M. 2001. Assessing the quality of randomised controlled trials. In: Egger M, Davey Smith G, Altman DG, , editors. Systematic Reviews in Health Care. Meta-analysis in context. 2nd ed. London: BMJ Publishing Group; 2001. p. 87-108
- KÄMMERER, P. W., PALARIE, V., DAUBLÄNDER, M., BICER, C., SHABAZFAR, N., BRUELLMANN, D. & AL-NAWAS, B. 2012. Comparison of 4% articaine with epinephrine (1:100,000) and without epinephrine in inferior alveolar block for tooth extraction: double-blind randomized clinical trial of anesthetic efficacy. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology, 113, 495-499.
- KÄMMERER, P. W., SEELING, J., ALSHIHRI, A. & DAUBLÄNDER, M. 2014. Comparative clinical evaluation of different epinephrine concentrations in 4 % articaine for dental local infiltration anesthesia. Clinical Oral Investigations, 18, 415-421.
- KÄMMERER, P. W. 2019. Adrenalinzusatz bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie [Online]. Quintessenz Team Journal, Ausgabe 7-8/17. Available: <https://www.quintessenz-news.de/adrenalinzusatz-bei-der-zahnaerztlichen-lokalanaesthesia/>.

- KARM, M. H., PARK, F. D., KANG, M., KIM, H. J., KANG, J. W., KIM, S., KIM, Y. D., KIM, C. H., SEO, K. S., KWON, K. H., KIM, C. H., LEE, J. W., HONG, S. W., LIM, M. H., NAM, S. K. & CHO, J. M. 2017. Comparison of the efficacy and safety of 2% lidocaine HCl with different epinephrine concentration for local anesthesia in participants undergoing surgical extraction of impacted mandibular third molars: A multicenter, randomized, double-blind, crossover, phase IV trial. *Medicine (Baltimore)*, 96, e6753.
- KAUR, P., BAHL, R., KAURA, S. & BANSAL, S. 2016. Comparing hemodynamic and glycemic response to local anesthesia with epinephrine and without epinephrine in patients undergoing tooth extractions. *Natl J Maxillofac Surg*, 7, 166-172.
- KIRKHAM, J. J., ALTMAN, D. G., CHAN, A.-W., GAMBLE, C., DWAN, K. M. & WILLIAMSON, P. R. 2018. Outcome reporting bias in trials: a methodological approach for assessment and adjustment in systematic reviews. *BMJ*, 362, k3802.
- KNOLL-KOHLER, E. & FORTSCH, G. 1992. Pulpal anesthesia dependent on epinephrine dose in 2% lidocaine. A randomized controlled double-blind crossover study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 73, 537-40.
- KNOLL-KOHLER, E., KNOLLER, M., BRANDT, K. & BECKER, J. 1991. Cardiohemodynamic and serum catecholamine response to surgical removal of impacted mandibular third molars under local anesthesia: a randomized double-blind parallel group and crossover study. *J Oral Maxillofac Surg*, 49, 957-62.
- KOTHARI, D., ABBAS, H. 2015. How safe is therapeutic dose of lignocaine with epinephrine: An overview. *National journal of maxillofacial surgery*, 6, 132-132.
- KULSHRESTHA, J., ESLAMI, M. & MESSIAS, J. 2019. Search bias quantification: investigating political bias in social media and web search. *Information Retrieval Journal*, 22.
- LARAGNOIT, A. B., NEVES, R. S., NEVES, I. L. & VIEIRA, J. E. 2009. Locoregional anesthesia for dental treatment in cardiac patients: a comparative study of 2% plain lidocaine and 2% lidocaine with epinephrine (1:100,000). *Clinics (Sao Paulo)*, 64, 177-82.
- LEWIS, S. , CLARKE, M. 2001. "Forest plots: trying to see the wood and the trees." *Bmj* 322 (7300) : 1479-1480.
- LIBERATI, A., ALTMAN, D. G., TETZLAFF, J., MULROW, C., GOTZSCHE, P. C., IOANNIDIS, J. P., CLARKE, M., DEVEREAUX, P. J., KLEIJNEN, J. & MOHER, D. 2009. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *Bmj*, 339, b2700.
- LIPP, M., DICK, W., DAUBLÄNDER, M., FUDER, H. & STANTON-HICKS, M. 1993. Exogenous and endogenous plasma levels of epinephrine during dental treatment under local anesthesia. *Reg Anesth*, 18, 6-12.

- LÜLLMANN, H., MOHR, K., HEIN, L. & WEHLING, M. 2016. Pharmakologie und Toxikologie : Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen: ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker, Stuttgart ; New York, Georg Thieme Verlag.
- MAKWANA, M., WALSH, S. 2017. Patient safety: Needle breakage, *British Dental Journal* volume 222, page140
- MALAMED, S. F. 2004. Handbook of local anesthesia, Elsevier Health Sciences.
- MALAMED, S. F., GAGNON, S. & LEBLANC, D. 2001. Articaine hydrochloride: a study of the safety of a new amide local anesthetic. *J Am Dent Assoc*, 132, 177-85.
- MALAMED, S. F., REED, K., POORSATTAR, S. 2010. Needle Breakage: Incidence and Prevention, *Dental Clinics of North America*, Volume 54, Issue 4.
- MALAMED, S. F. 1984. The Possible Secondary Effects in Cases of Local Anesthesia. *Rev Belge Med Dent.*; 55(1):19-28.
- MCCORMICK, K. A. & FLEMING, B. 1992. Clinical practice guidelines. The Agency for Health Care Policy and Research fosters the development of evidence-based guidelines. *Health Prog*, 73, 30-4.
- MEECHAN, J. G., THOMSON, C. W., BLAIR, G. S. & RAWLINS, M. D. 1991. The biochemical and hemodynamic-effects of Adrenaline in Lignocaine local-anesthetic solutions in patients having 3rd molar surgery under general-anesthesia. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 29, 263-268.
- MEHRHOLZ, J. 2010. Wissenschaft erklärt: Evidenzstufen – Studien nach ihrer Qualität einordnen. *Ergopraxis*, 3, 14-14.
- MOHER, D., HOPEWELL, S., SCHULZ, K. F., MONTORI, V., GØTZSCHE, P. C., DEVEREAUX, P. J., ELBOURNE, D., EGGER, M. & ALTMAN, D. G. 2010. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 340, c869.
- MOHER, D., SHAMSEER, L., CLARKE, M., GHERSI, D., LIBERATI, A., PETTICREW, M., SHEKELLE, P., STEWART, L. A. & GROUP, P.-P. 2015. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*, 4, 1.
- MOORE, P. A., BOYNES, S. G., HERSH, E. V., DEROSI, S. S., SOLLECITO, T. P., GOODSON, J. M., LEONEL, J. S., FLOROS, C., PETERSON, C. & HUTCHESON, M. 2006. The anesthetic efficacy of 4 percent articaine 1:200,000 epinephrine: two controlled clinical trials. *J Am Dent Assoc*, 137, 1572-81.
- MOORE, P. A., DOLL, B., DELIE, R. A., HERSH, E. V., KOROSTOFF, J., JOHNSON, S., GOODSON, J. M., HALEM, S., PALYS, M., LEONEL, J. S., KOZLOWSKI,

- V. A., PETERSON, C. & HUTCHESON, M. 2007. Hemostatic and anesthetic efficacy of 4% articaine HCl with 1:200,000 epinephrine and 4% articaine HCl with 1:100,000 epinephrine when administered intraorally for periodontal surgery. *J Periodontol*, 78, 247-53.
- NAFTALIN, L. W. & YAGIELA, J. A. 2002. Vasoconstrictors: indications and precautions. *Dent Clin North Am*, 46, 733-46, ix.
- NAKAMURA, Y., MATSUMURA, K., MIURA, K., KUROKAWA, H., ABE, I. & TAKATA, Y. 2001. Cardiovascular and sympathetic responses to dental surgery with local anesthesia. *Hypertension Research*, 24, 209-214.
- NIESEL, H. C. & VAN AKEN, H. 2003. *Regionalanästhesie, Lokalanästhesie, regionale Schmerztherapie*, Thieme.
- NIWA, H., SUGIMURA, M., SATOH, Y. & TANIMOTO, A. 2001. Cardiovascular response to epinephrine-containing local anesthesia in patients with cardiovascular disease. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics*, 92, 610-616.
- NUSSTEIN, J., BERLIN, J., READER, A., BECK, M. & WEAVER, J. M. 2004. Comparison of injection pain, heart rate increase, and postinjection pain of articaine and lidocaine in a primary intraligamentary injection administered with a computer-controlled local anesthetic delivery system. *Anesth Prog*, 51, 126-33.
- OTT, R., VOLLMER, H. P. 2003. *Klinik- und Praxisführer Zahnmedizin Georg Thieme Verlag*. 1. Leitsymptome und Differentialdiagnose. 321-323
- PAKOSCH, D., KUNKEL, M. 2012. *Differenzialdiagnose einer Gesichtsschwellung - Das Quincke-Ödem in der Zahnmedizin. zm-oline. Springer. Heft 16/2012*
- PATIL, P. M. & PATIL, S. P. 2012. Is clonidine an adequate alternative to epinephrine as a vasoconstrictor in patients with hypertension? *J Oral Maxillofac Surg*, 70, 257-62.
- PEREIRA, L. A., GROPPA, F. C., BERGAMASCHI CDE, C., MEECHAN, J. G., RAMACCIATO, J. C., MOTTA, R. H. & RANALI, J. 2013. Articaine (4%) with epinephrine (1:100,000 or 1:200,000) in intraosseous injections in symptomatic irreversible pulpitis of mandibular molars: anesthetic efficacy and cardiovascular effects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 116, e85-91.
- PORTA, M. 2014. *A dictionary of epidemiology. Oxford University Press*. 6.Auflage, 14.
- RING, J., MESSMER, K. 1977. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*; 1: 466–9
- RING, J., BEYER, K., BIEDERMANN, T., BIRCHER, A., DUDA, D., 2014. Guideline for acute therapy und management of anaphylaxis. S2 guideline of DGAKI. *Allergo J Int* ; 23: 96–112.

- ROSE, W. 1993. [Heinrich Braun (1862-1934)--a pioneer in anesthesiology in Germany]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 28, 459-66.
- ROSENTHAL, R. 1979. The file drawer problem and tolerance for null results. *Psychological Bulletin*, 86, 638-641.
- SALOGA, J., KLIMEK, L., BUHL, R., MANN, W., KNOP, J., GRABBE, S. 2012. *Allergologie-Handbuch: Grundlagen und klinische Praxis*. Stuttgart: Schattauer.
- SANTOS, C. E., MODENA, K. C. S., GIGLIO, F. R., SAKAI, V. T., CALVO, A. M., COLOMBINI, B. L., SIPERT, C. R., DIONISIO, T. F., FARIA, F. A. C., TRINDADE, A. S., JR. & LAURIS, J. R. P. 2007. Epinephrine concentration (1 : 100,000 or 1 : 200,000) does not affect the clinical efficacy of 4% Articaine for lower third molar removal: A double-blind, randomized, crossover study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65, 2445-2452.
- SAPIRA, J. D., BRON, K., KLANIECKI, T. & RIZK, M. 1971. Human Epinephrine Secretion. Direct Measurement of the Secretion of Epinephrine from the Human Adrenal Medulla¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 33, 436-447.
- SCHEIDT, 2019 a. Neues zur Diagnostik und Therapie von Synkopen. <https://dgk.org/pressemitteilungen/2019-jahrestagung/2019-jt-statements/2019-jt-statements-tag3/neues-zur-diagnostik-und-therapie-von-synkopen/>
- SCHEIDT, W., BOSCH, R., KLINGENHEBEN, T., SCHUCHERT, A., STELLBRINK, C., STOCKBURGER, M. 2019 b. Manual zur Diagnostik und Therapie von Synkopen, *Kardiologie* 13:198–215.
- SCHMUCKER, C., RÜCKER, G., MUCH-BOROWSKI, C., KOPP, I., MEERPOHL, J. 2016. Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung.
- SCHNEIDER, D., MATHES, F.G., KÄMMERER, P. W. 2015. Aktuelle Aspekte der dentalen Lokalanästhesie, *ZWR - das deutsche Zahnärzteblatt*, 124(11): 522-528.
- SCHULZ, K. F., ALTMAN, D. G. & MOHER, D. 2011. CONSORT 2010: Aktualisierte Leitlinie für Berichte randomisierter Studien im Parallelgruppen-Design. *Dtsch med Wochenschr*, 136, e20-e23.
- SCHUMACHER, M. & SCHULGEN, G. 2008. *Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung* Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 145.
- SCHMIDT-WESTHAUSEN, A. M., REICHARD P. A., Lokalanästhesie. In: Horch H-H, editor. *Zahnärztliche Chirurgie*. 4th ed. München ;, Jena: Urban und Fischer; 2003. pp.46- 66. (Praxis der Zahnheilkunde)

- SCHWENZER, N., EHRENFELD, H. 2009. Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde. Zahnärztliche Chirurgie. Grundlagen, 4., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag,
- SHAMSEER, L., MOHER, D., CLARKE, M., GHERSI, D., LIBERATI, A., PETTICREW, M., SHEKELLE, P. & STEWART, L. A. 2015. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *Bmj*, 350, g7647.
- SILVESTRE, F. J., SALVADOR-MARTINEZ, I., BAUTISTA, D. & SILVESTRE-RANGIL, J. 2011. Clinical study of hemodynamic changes during extraction in controlled hypertensive patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 16, e354-8.
- SNOECK, M. 2012. Articaine: a review of its use for local and regional anesthesia. *Local and regional anesthesia*, 5, 23-33.
- SRINIVASAN, N., KAVITHA, M., LOGANATHAN, C. S. & PADMINI, G. 2009. Comparison of anesthetic efficacy of 4% articaine and 2% lidocaine for maxillary buccal infiltration in patients with irreversible pulpitis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 107, 133-136.
- STEISS, J.O., LINDEMANN, H. 2006. Pathophysiologische und diagnostische Prinzipien bei Allergien - Praxis der pädiatrischen Allergologie und Pneumologie. München: 1–13
- STONE, J., KABAN, L.B. 1979. Trismus after injection of local anesthetic. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* ;48(1):29-32.
- TOFOLI, G. R., RAMACCIATO, J. C., DE OLIVEIRA, P. C., VOLPATO, M. C., GROPPA, F. C. & RANALI, J. 2003. Comparison of effectiveness of 4% articaine associated with 1: 100,000 or 1: 200,000 epinephrine in inferior alveolar nerve block. *Anesth Prog*, 50, 164-8.
- TORRES-LAGARES, D., SERRERA-FIGALLO, M. A., MACHUCA-PORTILLO, G., CORCUERA-FLORES, J. R., MACHUCA-PORTILLO, C., CASTILLO-OYAGUE, R. & GUTIERREZ-PEREZ, J. L. 2012. Cardiovascular effect of dental anesthesia with articaine (40 mg with epinefrine 0,5 mg % and 40 mg with epinefrine 1 mg%) versus mepivacaine (30 mg and 20 mg with epinefrine 1 mg%) in medically compromised cardiac patients: a cross-over, randomized, single blinded study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 17, e655-60.
- TROULLOS, E. S., GOLDSTEIN, D. S., HARGREAVES, K. M. & DIONNE, R. A. 1987. Plasma epinephrine levels and cardiovascular response to high administered doses of epinephrine contained in local anesthesia. *Anesth Prog*, 34, 10-3.
- TROULLOS, E. S., HARGREAVES, K. M., GOLDSTEIN, D. S., STULL, R. & DIONNE, R. A. 1989. Epinephrine suppresses stress-induced increases in plasma immunoreactive beta-endorphin in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 69, 546-51.

- VAN AKEN, H. 2010. Lokalanästhesie, Regionalanästhesie, Regionale Schmerztherapie, 3.3 Pharmakologie der Lokalanästhetika, 157.
- VREE, B., GIELEN, T., M. J. M. 2005. Clinical pharmacology and the use of articaine for local and regional anaesthesia. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, 19, 293-308.
- WEIß, C. & RZANI, B. 2010. Basiswissen medizinische Statistik, Springer Verlag Mannheim, 6. Auflage, 232-235.
- WIESMANN, T., SCHUBERT, A-K., VOLK, T., KUBULUS, C., ZAUSIG, Y., GRAF, B. M., STEINFELD, T. 2019. Prävention & Therapie der systemischen Lokalanästhetika- Intoxikation-Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI)
- WILMS, H. 2000. Die lokalanästhetische Wirkung verbessern und unerwünschte Nebenwirkungen eliminieren. DZW 22, 22 und 23, 9-10
- WORM, M. 2018. Anaphylaxie: Wie richtig handeln? Dtsch Arztebl 2018; 115(10)
- YAGIELA, J. A. 1995. Vasoconstrictor agents for local anesthesia. Anesthesia progress, 42, 116-120.
- ZETINOGLU, M., AKAY, M. C., SOYDAN, I. Holter ECG assessment of the effects of three different local anesthetic solutions on cardiovascular system in the sedated dental patients with coronary artery disease. Anadolu Kardiyol Derg .13-5 , 480-485.
- ZIEBART, T., DAUBLÄNDER, M. 2010. Notfälle in der Zahnarztpraxis. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart , New York.

Anhang

Tabelle 1: CONSORT-Checkliste einzuschließender Informationen in Berichten über randomisierte Studien

Titel und Zusammenfassung:

- 1a Kennzeichnung im Titel als randomisierte Studie
- 1b Strukturierte Zusammenfassung von Studiendesign, Methoden, Resultaten und Schlussfolgerungen (siehe auch CONSORT für Abstracts)

Einleitung:

Hintergrund und Ziele

- 2a Wissenschaftlicher Hintergrund und Begründung der Studie
- 2b Genaue Fragestellung oder Hypothesen

Methoden:

Studiendesign

- 3a Beschreibung des Studiendesigns (z.B. parallel, faktoriell), einschließlich Zuteilungsverhältnis der Patienten zu den Gruppen
- 3b Wichtige Änderungen der Methoden nach Studienbeginn (z.B. Eignungskriterien) mit Gründen

Probanden/Patienten

- 4a Eignungskriterien der Probanden/Patienten
- 4b Umgebung und Ort der Studiendurchführung

Intervention/Behandlung

- 5 Durchgeführte Interventionen in jeder Gruppe mit präzisen Details, einschließlich wie und wann die Interventionen durchgeführt wurden, um eine Replikation der Studie zu ermöglichen

Endpunkte

- 6a Vollständig definierte, primäre und sekundäre Endpunkte (früher „Zielkriterien“ genannt), einschließlich wie und wann sie erhoben wurden
- 6b Änderungen der Endpunkte nach Studienbeginn mit Angabe der Gründe

Fallzahlbestimmung

- 7a Wie wurde die Fallzahl berechnet?
- 7b Falls zutreffend, Erklärung aller Zwischenanalysen und Abbruchkriterien

Randomisierung:

Erzeugung der Behandlungsfolge

- 8a Methode zur Generierung der Zufallszuteilung
- 8b Art der Randomisierung; Details jedweder Restriktionen (z.B. Blockbildung, Blockgröße)

Mechanismen der Geheimhaltung der Behandlungsfolge

- 9 Mechanismen zur Umsetzung der Zuteilungssequenz (z.B. sequenziell nummerierte Behälter) und Beschreibung aller Schritte zur Geheimhaltung der Sequenz bis zur Interventionszuordnung

Durchführung

- 10 Wer führte die Zufallszuteilung durch, wer nahm die Teilnehmer in die Studie auf und wer teilte die Teilnehmer den Interventionen zu

Verblindung

- 11a Falls durchgeführt, wer war bei der Interventionszuordnung verblindet? (Z.B. Teilnehmer, Ärzte, Therapeuten, diejenigen, die die Endpunkte beurteilten)
- 11b Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit der Interventionen

Statistische Methoden

- 12a Statistische Methoden, die zum Vergleich der Gruppen hinsichtlich primärer und sekundärer Endpunkte eingesetzt wurden
- 12b Methoden, die für zusätzliche Analysen eingesetzt wurden, wie Subgruppenanalysen, adjustierte Analysen

Ergebnisse:**Ein- und Ausschlüsse (ein Flussdiagramm wird dringend empfohlen)**

- 13a Für jede Gruppe Anzahl der Studienteilnehmer, die randomisiert zugeteilt wurden, die die geplante Intervention erhielten und die hinsichtlich des primären Endpunkts analysiert wurden
- 13b Für jede Gruppe Zahl der Studienausscheider und Ausschlüsse nach Randomisierung mit Angabe von Gründen

Aufnahme/Rekrutierung

- 14a Zeitraum der Rekrutierung und Nachbeobachtung
- 14b Warum die Studie endete oder gestoppt wurde

Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)

- 15 Eine Tabelle demographischer und klinischer Charakteristika für jede Gruppe

Anzahl der ausgewerteten Probanden/Patienten

- 16 Für jede Gruppe, Anzahl der Teilnehmer, die in die Analyse eingeschlossen wurde und Angabe, ob diese der Anzahl der ursprünglich zugeteilten Gruppen entsprach

Ergebnisse und Schätzmethoden

- 17a Für jeden primären und sekundären Endpunkt Ergebnisse für jede Gruppe und die geschätzte Effektgröße sowie ihre Präzision (z.B. 95%-Konfidenzintervall)
- 17b Für binäre Endpunkte wird empfohlen, sowohl die absoluten als auch die relativen Effektgrößen anzugeben

Zusätzliche Analysen

- 18 Resultate von weiteren Analysen, einschließlich Subgruppenanalysen und adjustierten Analysen mit Angabe, ob diese präspezifiziert oder exploratorisch durchgeführt wurden

Schaden

- 19 Alle wichtigen Schäden (früher „unerwünschte Wirkungen“ genannt) innerhalb jeder Gruppe (siehe CONSORT für Schäden)

Diskussion:**Limitierungen**

- 20 Studienlimitierungen mit Angabe zu potentieller Verzerrung, fehlender Präzision und, falls relevant, Multiplizität von Analysen

Generalisierbarkeit

- 21 Generalisierbarkeit (externe Validität, Anwendbarkeit) der Studienergebnisse

Interpretation

- 22 Interpretation konsistent mit den Ergebnissen, Abwägung des Nutzens und Schadens, Berücksichtigung anderer relevanter Evidenz

Andere Information:**Registrierung**

- 23 Registrierungsnummer und Name des Studienregisters

Protokoll

- 24 Wo das vollständige Protokoll eingesehen werden kann, falls verfügbar

Finanzierung

- 25 Quellen der Finanzierung und anderer Unterstützung (wie Lieferung von Medikamenten), Rolle des Geldgebers

Es wird dringend empfohlen CONSORT 2010 zusammen mit „CONSORT 2010 explanation and elaboration“ sowie den Erweiterungen zu verwenden

Tabelle 2: PRISMA-P 2015 Checklist: recommended items to include in a systematic review protocol

ADMINISTRATIVE INFORMATION:

TITLE

Identification

1a Identify the report as a protocol of a systematic review

Update

1b If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such

Registration

2 If registered, provide the name of the registry (e.g., PROSPERO) and registration number

Autors

Contact

3a Provide name, institutional affiliation, and e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author

Contributions

3b Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review

Amendments

4 If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments

Support

Sources

5a Indicate sources of financial or other support for the review Sponsor

5b Provide name for the review funder and/or sponsor

Role of sponsor/funder

5c Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the Protocol

INTRODUCTION:

Rationale

6 Describe the rationale for the review in the context of what is already known

Objectives

7 Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)

METHODS:

Eligibility criteria

8 Specify the study characteristics (e.g., PICO, study design, setting, time frame) and report Characteristics (e.g., years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review

Information sources

9 Describe all intended information sources (e.g., electronic databases, contact with study authors, trial registers, or other grey literature sources) with planned dates of coverage

Search strategy

10 Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated

Study records

Data management

11a Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review

Selection process

11b State the process that will be used for selecting studies (e.g., two independent reviewers) through each phase of the review (i.e., screening, eligibility, and inclusion in meta-analysis)

Data collection process

11c Describe planned method of extracting data from reports (e.g., piloting forms, done

independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators

Data items

12 List and define all variables for which data will be sought (e.g., PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications

Outcomes and prioritization

13 List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale

Risk of bias in individual studies

14 Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis

Data

Synthesis

15a Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesized

15b If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data, and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (e.g., I², Kendall's tau)

15c Describe any proposed additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)

15d If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned

Meta-bias(es)

16 Specify any planned assessment of meta-bias(es) (e.g., publication bias across studies, selective reporting within studies)

Confidence in cumulative evidence

17 Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (e.g., GRADE)

PRISMA-P Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols.

It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the PRISMA-P Explanation and Elaboration for important clarification on the items.

Amendments to a review protocol should be tracked and dated. The copyright for PRISMA-P (including checklist) is held by the PRISMA-P Group and is distributed under a Creative Commons Attribution License 4.0.

Danksagung

Allen, die mich im Laufe der Zeit, in der diese Arbeit entstanden ist, begleitet haben, möchte ich an dieser Stelle Danke sagen.

