

Aus dem Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Heinrich–Heine–Universität Düsseldorf
Westdeutsche Kieferklinik
Poliklinik für Zahnerhaltung und Präventive Zahnheilkunde
Direktor: Univ.–Prof. Dr. W. H.–M. Raab

**Untersuchung zum anästhetischen Wirkpotential von Mepivacain und
Bupivacain - ein sinnvoller Weg zur sicheren und effektiven
Langzeitanästhesie?**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich–Heine–Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Mark Fonteyne

2008

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich–Heine–Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Raab

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Dr. Ulrich Meyer

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Raab für die freigiebige Überlassung dieses Themas.

Mein Dank gilt auch Dr. Sebastian Michaelis für die ausdauernde und freundliche Betreuung dieser Studie.

Besonderer Dank gilt meiner Mutter Brigitte und meinem Vater Peter Fonteyne, die mich die ganze Zeit so kräftig unterstützt haben.

Großen Dank auch an meine Freundin Ela, die mich immer wieder motiviert hat.

Vielen Dank an die Probanden Adel, Dario, Iris, Kathrin, Krystian, Martin, Pascal, Robert, Saskia und Vicky, die sich so „mutig“ auf meine Studie eingelassen haben.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Funktionsweise der Erregungsleitung und der Anästhetika.....	1
1.2. Anwendungsarten in der Zahnmedizin	2
1.3. Gruppierung der Wirkstoffe	2
1.4. Mepivacain (Scandicain ®).....	4
1.5. Bupivacain (Carbostesin ®).....	5
1.6. Vasokonstriktive Additiva.....	7
1.7. Interaktionspotenzial, Komplikationen und Anwendungsbeschränkungen	8
1.8. Zusätzliche Substanzen	12
2. Ziel der Studie	14
3. Material und Methode	15
3.1. Studienteilnehmer und Formalitäten.....	15
3.2. Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer.....	15
3.3. Studiendesign.....	16
3.4. Funktionsweise der Reizauslösung und Versuchsaufbau	17
3.5. Anbringen und Funktion der standardisierten Reizelektrode.....	19
3.6. Der Reizgeber (Stimulus Isolator, WPI).....	22
3.7. Der Oszillograph.....	22
3.8. Der Frequenzgenerator	23
3.9. Die Impedanzmessung.....	24
3.10. Die Bestimmung der Baseline	25
3.11. Bestimmung und Aufzeichnung der Wahrnehmungsschwellenveränderung.....	25
3.12. Nachbereitung	26
4. Ergebnisse	27
4.1. Definition der zu messenden Parameter	27
4.2. Tabellen, Statistiken und Grafiken.....	28
4.2.1. Statistische Auswertung	28
4.2.2. Die Ergebnisse im Einzelnen	30
5. Diskussion	43
6. Schlussfolgerung	55
7. Zusammenfassung/Abstract	57
8. Literatur	58

1. Einleitung

1.1. Funktionsweise der Erregungsleitung und der Anästhetika

Ein Lokalanästhetikum bzw. örtliches Betäubungsmittel ist eine chemische Verbindung zur örtlich und zeitlich begrenzten Ausschaltung der Reizleitung. Es führt zu einer lokalen Empfindungslosigkeit bei nur geringer Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems.

Die Wirkung beruht auf folgender Grundlage: Im Ruhezustand eines Nervs besteht an dessen Membran ein elektrochemisches Ruhepotential zwischen an der Membranaußenseite dominierenden Natrium-Ionen und an der Membraninnenseite dominierenden Kalium-Ionen. Kommt es zu einer überschwelligem Reizung des Nervs, so entsteht eine Permeabilitätssteigerung (Durchlässigkeitssteigerung) für Natrium. Es dringt nun vermehrt durch die Membran ein und führt zu einer Depolarisation bzw. zur Erregung des Nervs. Die erhöhte Permeabilität für Natrium ist allerdings nur von kurzer Dauer. Dies ermöglicht den etwas langsamer öffnenden Natriumkanälen durch einen Kaliumausstrom das Ruhemembranpotential (Polarisation) wieder herzustellen und den Erregungszustand des Nervs zu beenden (Rahn 2003).

Die Wirkungsweise der Lokalanästhetika besteht in einer reversiblen Blockade der schnellen und potentialabhängigen Natriumionenkanäle an der Innenseite der Nervenmembran. Die Blockade behindert den für die Entstehung eines Aktionspotentials notwendigen Natriumioneneinstrom, was somit neben der Entstehung auch die Weiterleitung von Aktionspotentialen verhindert (Zink 2003). Das Schwellenpotential wird nicht mehr erreicht (Knoll-Köhler 1991).

Letztlich kommt es bei ausreichender Dosierung zu einer kompletten Blockade der Nervenfasern. Die Empfindlichkeit der verschiedenen Nerven gegenüber den Wirkstoffen korreliert mit deren Durchmesser. Daraus folgt, dass man für die verschiedenen Nervenfasertypen und deren entsprechende Funktion verschieden hohe Dosen benötigt, um sie reversibel zu anästhesieren.

Initial fällt dabei das Schmerz- und Temperaturempfinden durch die unmyelinisierten C- und die nur leicht myelinisierten A-delta Fasern aus. Erst danach kommen bei höheren Dosen Druck, Berührung und die Motorik hinzu (Rahn 2003).

1.2. Anwendungsarten in der Zahnmedizin

In Bezug auf die Applikationsart gibt es je nach Anwendungsspektrum verschiedene Möglichkeiten.

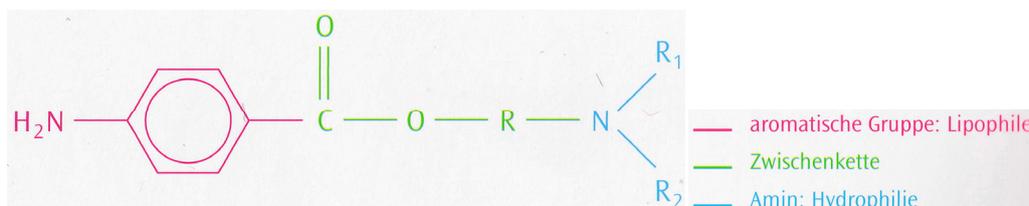
Zum einen gibt es die Leitungsanästhesie, bei der das gesamte Versorgungsgebiet eines größeren Nervenstranges betroffen ist (z.B. N. Alveolaris inferior oder Tuberanästhesie), zum anderen Möglichkeiten, bei denen sich die Wirkung auf kleinere Bereiche beschränken lässt. Hier sind die terminale Infiltrationsanästhesie, die Oberflächenanästhesie oder spezielle Formen wie die intraligamentäre oder intrakanalikuläre Anästhesie zu nennen. Bei der intraligamentären Form wird das Anästhetikum direkt in den nur 0,2 mm breiten Desmodontalspalt eingebracht. Bei der intraossären Anästhesie hingegen wird das Anästhetikum durch die Kompakta hindurch direkt in die Spongiosa appliziert (Rahn 2003).

1.3. Gruppierung der Wirkstoffe

Chemisch gesehen gibt es zwei große Gruppen von Lokalanästhetika:

1. Aminoester (Ester der Paraaminobenzoesäure) wie Procain und Tetracain. Der Abbau findet im Blutplasma und Gewebe oftmals unter Entstehung von Allergenen statt. Die direkte Metabolisierungsmöglichkeit verringert dabei die Gefahr einer systemischen Intoxikation, begrenzt aber auch in starkem Umfang die Wirkungsdauer.

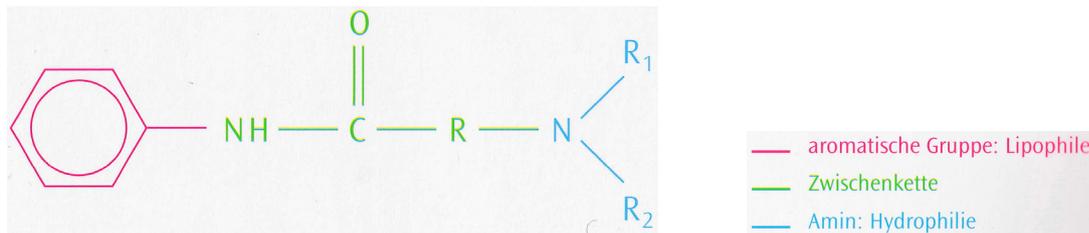
Abb. 1 Aminoester



(aus: Zahnärztliche Lokalanästhesie, R. Rahn, forum – med – dent Aventis, Abb. 3.1 S. 26)

2. Aminoamide (Amide aus Anilin und einer Carbonsäure), zu denen auch Mepivacainhydrochlorid (Scandicain), Bupivacainhydrochlorid (Carbostesin) und alle neueren Produkte gehören. Der Abbau findet hier in der Leber statt (Knoll-Köhler 1991), wodurch die allergene Potenz gegenüber dem Ester-Typ deutlich reduziert ist (Malamed 2000). Die anschließende Ausscheidung erfolgt über die Niere (Knoll-Köhler 1991).

Abb. 2 Aminoamid



(aus: Zahnärztliche Lokalanästhesie, R. Rahn, forum – med – dent Aventis, Abb. 3.1 S. 26)

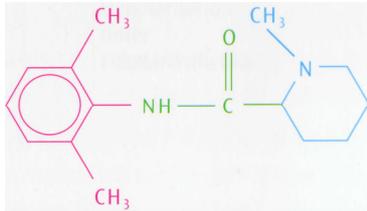
Die Anästhetika bestehen chemisch aus drei Komponenten. Eine Aminogruppe und einen aromatischen Rest besitzen beide. Die Aminogruppe ist ein hydrophiler Part und ermöglicht die Applikation des Anästhetikums in Form einer wässrigen Lösung. Der aromatische Teil, hier ein Ringsystem, ist lipophil und ermöglicht die Penetration des Wirkstoffes durch die Nervenmembran, um an seinen Wirkort zu gelangen (Knoll-Köhler 1991).

Unterschieden und gruppiert werden sie anhand der verbindenden Zwischengruppe, die entweder ein „Ester“ oder ein „Amid“ sein kann (Knoll-Köhler 1991).

Die im Detail variierende chemische Struktur eines jeden Wirkstoffes hat Einfluss auf dessen Hydro- und Lipophilie sowie Proteinbindefähigkeit. Dies spiegelt sich wider in seinen ganz individuellen Eigenschaften in Bezug auf Anästhesietiefe, An- und Abflutzeit, Dauer der Anästhesie sowie systemischer Toxizität (Rahn 2003).

1.4. Mepivacain (Scandicain ®)

Abb. 3 Strukturformel Mepivacain

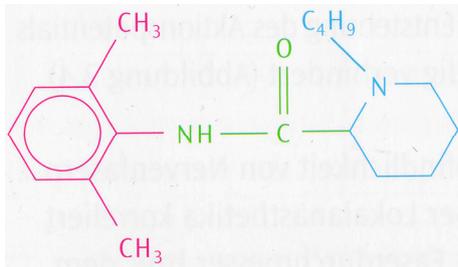


(aus: Zahnärztliche Lokalanästhesie, R. Rahn, forum – med – dent Aventis, 2003, Abb. 3.3 S. 29)

Das in der Studie verwendete und schon seit 1957 vermarktete Präparat Mepivacain (Scandicain) hat im Vergleich zu anderen Wirkstoffen eine eigene vasokonstriktorische Fähigkeit (Frühstorfer 1993, Lindorf 1979, Willatts 1985), die sich sowohl auf den prä- als auch auf den postkapillären Schenkel bezieht. Die Wirkintensität ist dabei jedoch geringer als bei anderen vasokonstriktorischen Zusätzen (Frühstorfer 1993). Es liefert als 3%-Lösung eine zuverlässige und gute Anästhesietiefe, die aber z.B. bei Extraktionen und pulpanahen prothetischen Präparationen an vitalen Zähnen an ihre Grenzen stößt. Die Wirkdauer ist als mittellang (Zink 2003) und die Verträglichkeit als ausgesprochen gut einzustufen (Schwenzer 1991). Es ermöglicht eine sichere und effektive Anwendung (Chen et al. 2004). Aufgrund seiner Eigenschaften hat es keinen Bedarf an einem Vasokonstriktor (Cohen et al 1993). Die analgetische Potenz liegt bei 4 und die relative Toxizität bei 1,8. Diese Werte sind in Bezug und Relation zu Procain zu sehen, dessen Eigenschaften = 1 definiert wurden. Das Verhältnis Wirksamkeit/Toxizität liegt bei 2,2 (Rahn 2003). Die maximale Dosis bei einem normalgewichtigen Erwachsenen ist 4 mg/kg KG (AstraZeneca 2005). 1%-, 2%- und 3%-ige Vasokonstriktor freie Zubereitung sind in 1,8 ml Zylinderampullen, 5 ml Luerfit Ampullen und 50 ml Flaschen im Handel erhältlich. Die Anwendungsgebiete umfassen die Infiltrationsanästhesie, die Leitungsanästhesie, die Sympathikusblockade, therapeutische und diagnostische Blockaden sowie die Neuraltherapie. Weitere Bestandteile der Lösung sind Natriumchlorid und Natriumhydroxid zur pH-Wert Einstellung sowie Wasser für Injektionszwecke (AstraZeneca 2005).

1.5. Bupivacain (Carbostesin ®)

Abb. 4 Strukturformel Bupivacain



(aus: Zahnärztliche Lokalanästhesie, R. Rahn, forum – med – dent Aventis, 2003, Abb. 3.3 S. 29)

Das zweite Präparat Bupivacain (Carbostesin) ist bereits seit 1963 in Gebrauch und ist bis heute das am meisten verwendete langwirksame Lokalanästhetikum (Zink 2003). Mit einer Wirksamkeit von 16 gehört es auch immer noch mit zu den stärksten Wirkstoffen. Seine Toxizität liegt bei 8, der Quotient entsprechend bei 2. Es ist ein Langzeitanästhetikum (Checchi 1989, Moore 1990). Die Maximaldosis ist aufgrund seiner enormen Wirksamkeit schon bei 2 mg/kg KG erreicht (AstraZeneca 2005, Danielsson et al. 1986). Es weist sowohl eine hohe Fettlöslichkeit als auch eine hohe Proteinbindung auf (Moore 1984). Carbostesin ist als 0,25%-ige und 0,5%-ige Lösung mit und ohne Adrenalin in 5 ml Ampullen und 20 ml Flaschen erhältlich. Anwendung findet es bei verschiedenen Arten von Lokal- und Regionalanästhesien (AstraZeneca 2005), z.B. zur Reduktion postoperativer Schmerzen und entsprechendem Bedarf an Analgetika nach operativer Behandlung wie z.B. Weisheitszahnentfernung (Bouloux et al. 1999, Crout 1990, Fletcher 2000, Linden et al. 1986, Moore 1983, Tuffin et al. 1989) oder bei der Injektion zu Heilzwecken.

Diese Injektion wird in der Zahnmedizin angewendet, wenn eine kausale Therapie derzeit nicht möglich oder der schmerzauslösende Faktor nicht exakt lokalisierbar ist. Indikationen können dabei reversible Pulpitiden z.B. nach Schleiftrauma mit Hyperämie der Pulpa sein, aber auch überempfindliche Zahnhälse und undefinierte neuralgiforme Schmerzen (Rahn 2003). Nach chirurgischen Eingriffen wie z.B. operativer Entfernung eines Weisheitszahnes kann sie zur Schmerzbehandlung (Milam 1984, Moore 1984) und Schwellungsprophylaxe eingesetzt werden. Es reduziert auch das Auftreten von Extrasystolen während einer operativen Zahnentfernung in Vollnarkose sowie die im Folgenden auftretenden postoperativen Schmerzen (Linden et al. 1986, Wilson et al. 1986).

Eventuelle Nachsorgearbeiten beim Patienten werden durch die reduzierte Schmerzhaftigkeit erleichtert. Chapman 1987 als auch Wilson et al. 1986 berichten des Weiteren neben geringeren postoperativen Schmerzen auch von selteneren systemischen (z.B. Herzarrhythmien) und lokalen Komplikationen nach lokaler, präoperativer Anwendung von Carbostesin bei operativer 8er Entfernung unter Allgemeinanästhesie. Daubländer 2006 als auch Lazaro et al. 1999 erwähnen die Anwendbarkeit von lang wirksamen Lokalanästhetika im Bereich von chronischen sowie akuten Schmerzen.

Eine echte Kontraindikation gegenüber dem Wirkstoff der heute fast ausschließlich benutzten Amide, gibt es nur noch bei Vorliegen einer Unverträglichkeit oder Überempfindlichkeit, die allerdings recht selten ist (Milam et al. 1983). Die Ester wurden aufgrund ihres schlechteren Verhältnisses von Toxizität und Wirkung weitestgehend von den Amid-Wirkstoffen verdrängt (Knoll-Köhler 1991, Zink 2003). Dabei sind toxische Reaktionen dosisabhängig und allergische Reaktionen nicht streng dosisabhängig (Knoll-Köhler 1991). Des Weiteren ist der Ester-Typ hitzeanfälliger (Zink 2003) und die Anästhetika vom Säureamid-Typ weisen eine viel geringere Allergiequote auf (Lipp 1989, Zink 2003). Entsprechende Höchstdosen sind immer zu beachten, wobei diese nur richtungsweisend sein können, da die Resorption und somit die systemische Toxizität stark von individuellen Gegebenheiten wie anatomische Struktur und Perfusionsgröße abhängt (Knoll – Köhler 1991). Bei einer versehentlichen i.V. Applikation sind die zumeist willkürlich und ohne Rücksicht auf lokale, individuelle Gegebenheiten festgelegten Höchstdosen von fraglicher Relevanz, da hier schon bei deutlich geringeren Dosen mit systemischen Reaktionen zu rechnen ist (Zink 2003). In den meisten Fällen gibt es keine wissenschaftlich belegte Angabe in mg/kg KG, die als Maximaldosis gelten kann (Rosenberg 2004).

Richtungsweisend wird von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft für Bupivacain mit und ohne Vasokonstriktor eine Maximaldosis von 2 mg/kg KG empfohlen. Bei Scandicain sind es mit Vasokonstriktor 7 mg/kg KG, ohne immer noch 4 mg/kg KG (Knoll – Köhler 1991).

Eine Reduktion der anzuwendenden Menge ist immer angezeigt, wenn mit einer vermehrten initialen Resorption zu rechnen ist. Dies ist z. B. im Endstadium einer Schwangerschaft oder auch bei einer Urämie möglich. Weiter ist auch wichtig bei

einer eingeschränkten Abbaumöglichkeit z.B. durch Störungen der Nieren, der Leber oder des Herzens an die Reduktion der sonst bei gesunden Patienten verwendeten Menge zu denken (Rosenberg 2004).

Diese Vorsichtsmaßnahmen sollen eine systemische Anreicherung verhindern, die zu einer ubiquitären Wirkung an den Natrium Kanälen der erregbaren Membranen führt und somit konzentrationsabhängig das kardiovaskuläre und das zentrale Nervensystem beeinträchtigt (Zink 2003).

Die in diesem Fall dann auftretende systemische Toxizität entsteht nur bei ausreichend hohem Plasmaspiegel nach versehentlicher i.V. Injektion, bei relativer Überdosierung oder unerwartet schneller Resorption (Zink 2003).

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind in den üblicherweise verwendeten Dosen nicht zu erwarten.

Anwendungsbeschränkungen sind aufgrund der negativ chronotropen und negativ ionotropen Wirkung der Substanzen bei einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz, schweren Überleitungsstörungen (AV-Block) und ausgeprägter Bradykardie zu beachten (Lipp 1991). In diesen Fällen sind minimale Dosen und äußerste Vorsicht angezeigt.

1.6. Vasokonstriktive Additiva

Zur Verzögerung der systemischen Resorption und somit zur Verlängerung der therapeutischen Nutzzeit wird oftmals ein blutgefäßverengender Zusatz (Vasokonstriktor) wie Adrenalin (Epinephrin) oder Noradrenalin zugefügt. Diese Adrenorezeptoragonisten sind Analoga der körpereigenen Katecholamine der Nebennierenrinde und sympathoadrenalen Nervenendigungen, deren Synthese seit 1904 möglich ist. Des Weiteren werden Vasopressinderivate des Hypophysenhinterlappens wie Felypressin und Ornipressin eingesetzt. Sie alle funktionieren, indem sie durch ihre gefäßverengende Wirkung den sonst raschen Abtransport des Betäubungsmittels vom Wirkort verlangsamen und so zu einer Verstärkung der Wirkung in Dauer und Tiefe beitragen, sowie eine erwünschte Blutleere zur besseren Übersichtlichkeit im Operationsgebiet herstellen (Brkovic et al. 2005, Jage 1993, Knoll-Köhler 1995, Lindorf 1979, Naftalin 2002, Sisk 1992, Sisk 1993, Yang et al. 2005). Durch die verlangsamte Resorptionsrate des

Lokalanästhetikums wird dessen Blutplasmaspiegel niedrig gehalten und somit die Gefahr einer Intoxikation vermindert (Axelsson 1981, Goebel et al. 1980, Knoll-Köhler 1995, Sisk 1992, Sisk 1993, Yagilea 1991, Yang et al. 2005)

Die meisten Lokalanästhetika haben den gegenteiligen Effekt, sie dilatieren die Blutgefäße (Lindorf 1979). Da dieses aber zu einem rascheren Abtransport mit dem Blut und somit zu einer verkürzten Wirkdauer zusammen mit einer höheren systemischen Toxizität führt, werden in hohem Umfang die oben erwähnten Vasokonstriktoren verwendet, wobei heute bei den Katecholaminen Adrenalin deutlich dem Noradrenalin vorgezogen wird (Jakobs et al. 1988). Noradrenalin führt ohne Vorteile zu bieten häufiger zu unerwünschten Nebenwirkungen (Worner 1977). Diese stellen sich im harmlosesten Fall als starke, lang anhaltende Kopfschmerzen dar. Weiter kann es zu ausgeprägten Bradykardien oder durch Kontraktion der Arteriolen zu einer ausgiebigeren Blutdrucksteigerung bei geringerer lokaler Vasokonstriktion kommen. In einigen Fällen hat die Anwendung sogar zum Tod geführt (Kleeman et al. 1982).

Vasopressin aus dem Hypophysenhinterlappen hat eine stark ausgeprägte antidiuretische und daneben auch eine geringere vasokonstriktorische Wirkung. Bei seinen Derivaten ist die vasokonstriktorische Komponente in den Vordergrund getreten und die renale Wirkung ist nur noch sekundär ausgeprägt. Felypressin hat seinerseits eine direkte Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur, deren Intensität aber nicht an die des Adrenalins heranreicht. Die vasokonstriktorische Wirkung ist dabei auf den postkapillären Bereich beschränkt (Goldman 1969, Knoll-Köhler 1991), wohingegen Adrenalin an den prä- und postkapillären Gefäßen wirkt (Khoury et al. 1991, Knoll-Köhler 1991).

Es ist in der heutigen zahnmedizinischen Anwendung zugunsten von Adrenalin weit ins Abseits gedrängt worden, welches heute den am häufigsten verwendeten vasokonstriktorischen Zusatz darstellt (Lipp 1991).

1.7. Interaktionspotenzial, Komplikationen und Anwendungsbeschränkungen

Endogene und exogene Katecholamine werden entweder in die angestammten Nervenendigungen wieder aufgenommen oder im Gewebe auf verschiedenen Wegen mit unterschiedlichen Zwischenprodukten abgebaut. Der Hauptabbauweg

führt über die Vanillinmandelsäure und bedarf der Mithilfe u.a. zweier Enzyme (COMT und MAO), die Angriffspunkt verschiedener Medikamente sind. Somit wird das Interaktionspotential einiger Medikamente mit der Metabolisierung von Vasokonstriktoren deutlich.

Die Ausscheidung erfolgt anschließend über die Nieren. Nur ein minimaler Anteil von etwa 10% ist dabei noch unmetabolisiert (Rahn 2003).

Die allgemein empfohlene Konzentration für Adrenalin liegt bei 1:200.000 (0,005 mg/ml). Höhere Konzentrationen wie 1:100.000 (0,01 mg/ml) sollen nur bei besonderem Anspruch an die Blutleere im Operationsgebiet und somit an die Übersicht benutzt werden, da sie die Anästhesietiefe nicht weiter verbessern helfen (Tofoli et al. 2003). Noch höhere Dosierungen wie etwa 1:50.000 (0,02 mg/ml) oder mehr sollen gar nicht mehr verwendet werden (Daubländer 2006, Jakobs et al. 1988, Lipp 1991), da weder die lokalanästhetische Wirksamkeit noch die Wirkdauer maßgeblich verbessert werden und nur die Gefahr von unerwünschten Nebenwirkungen steigt (Schwenzer 1991).

Trotz der durchaus geringen Konzentration der Vasokonstringentien kann es bei den Lokalanästhetika z.B. aufgrund einer beschleunigten Resorption bei einer Entzündung oder einer unbeabsichtigten intravasalen Injektion zu systemischen Nebenwirkungen kommen (Jage 1993, Worner 1977).

Diese stellen sich entsprechend der vielfältigen und dosisabhängigen physiologischen Wirkungen der endogenen Katecholamine dar, die an den verschiedenen Organen mit ihren verschiedenen Rezeptoren stattfinden.

Bei den Nebenwirkungen sind besonders die am kardiovaskulären System von Wichtigkeit (Naftalin 2002), die sich in harmloser Form als Unwohlsein, Blässe, Nervosität, Tachykardie, Blutdruckanstieg (Jakobs et al. 1988, Knoll-Köhler 1991) oder Kopfschmerzen darstellen. Schwerere Komplikationen sind bei bestimmten Vorerkrankungen zu befürchten, bei denen die Toleranz gegenüber Katecholaminen vermindert ist. Hier kann es durch die erhöhte Herzleistung zu einer Sauerstoffunterversorgung des Myokards kommen, was bei einem vorgeschädigten Herzen zum plötzlichen Pumpversagen führen kann (Lipp 1991). Entscheidend für die eventuell zu befürchtenden Nebeneffekte ist der vorliegende Plasmaspiegel des Vasokonstriktors, der im Regelfall linear mit der applizierten Dosis steigt. Injiziertes Adrenalin ist dabei schon nach 15 Sekunden systemisch verfügbar (Knoll – Köhler 1995).

Da es sowohl für die Vasokonstriktoren als auch für die Lokalanästhetika keinen Antidot gibt, kann man im Ernstfall nur die Applikation beenden, für eine gute Sauerstoffzufuhr sorgen und beruhigend ggf. mit medikamentöser Hilfe von z. B. Diazepam auf den Patienten einwirken und die Vitalfunktionen sichern. Die Symptome verschwinden, sobald die Konzentration an freier Substanz auf einen subtoxischen Wert gefallen ist (Knoll – Köhler 1991).

Echte Kontraindikationen für Adrenalin als Vasokonstriktor sind laut Schwenzler 1991 ein unbehandeltes Engwinkelglaukom und die Therapie mit Antidepressiva.

Die Maximaldosis beträgt bei einem gesunden Erwachsenen 200 µg. Bei Risikopatienten und gesunden geriatrischen Patienten beträgt diese nur 1/5 d.h. 40 µg innerhalb von zehn Minuten (8 ml bei einem Adrenalin-Zusatz von 1: 200.000). Bei geriatrischen Risikopatienten mit verminderter Funktionsreserve sollte die Dosis auf 20 µg (4 ml bei einer Konzentration von 1:200.000) noch weiter reduziert werden (Rahn 2003).

Schwerwiegende Komplikationen in Verbindung mit der Anwendung von Katecholaminen wie Adrenalin und Noradrenalin sind bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit/instabile Angina Pectoris (Angina Pectoris Anfall, Herzinfarkt), ausgeprägte Hypertonie (hypertensive Krise/Apoplex), tachykarde Herzrhythmusstörungen (Kammerflimmern), sowie Engwinkelglaukom (Glaukomanfall), Diabetes Mellitus (Coma diabeticum), Hyperthyreose (Tachykardie/Hypertonie), chronische Bronchitis/Lungenemphysem (Cor pulmonale-Rechtsherzinsuffizienz) möglich. Daher ist deren Einsatz in diesen Fällen sehr gut abzuwägen und die Dosierungen so niedrig wie möglich zu wählen.

Intraligamentäre- sowie intraossäre Anästhesien, mit Adrenalin getränkte Retraktionsfäden oder Adrenalin Konzentrationen > 1:100.000 sollten aber bei diesen Patienten in jedem Fall vermieden werden (Perusse et al. 1993). Dieser Verhaltenshinweis wird auch gestützt durch die Experimente von Smith und Pasley 1983, die die gleichen Anstiege von Blutdruck und Herzfrequenz bei intraligamentärer- oder intraossärer Anästhesie messen konnten, wie dies bei einer i.V. Injektion von Lokalanästhetika mit Adrenalin 1:100.000 der Fall war.

Weiterhin kann die Wirkung von Adrenalin durch Wechselwirkung mit anderen Pharmaka wie trizyklischen Antidepressiva, MAO-Hemmer, Antiparkinson-Mittel, Methyl-Dopa und Guanethidin usw. unkalkulierbar verstärkt werden (Rahn 2003).

Perusse et al. stellt 1989 und 1992 in seinen Arbeiten folgende absolute Kontraindikationen zur Anwendung von Vasokonstriktoren vor:

- instabile Angina Pectoris
- Z. n. kurz zurückliegendem Herzinfarkt
- Z. n. kurz zurückliegender Bypass Operation
- refraktäre Arrhythmien
- unbehandelter bzw. nicht eingestellter, starker Bluthochdruck
- nicht eingestellter Hyperthyreodismus
- nicht eingestellter Diabetes Mellitus
- Sulfitüberempfindlichkeit bzw. steroid abhängiges Asthma Bronchiale
- Pheochromocytom

Als relative Kontraindikationen sieht er die Einnahme verschiedener Substanzen:

- trizyklische Antidepressiva
- Phenothiazine
- Monoaminoxidase Hemmer
- nicht selektive Beta – Blocker
- Drogen wie Kokain

Die Einstufung nach relativer und absoluter Kontraindikation erfolgt dabei nach dem zu erwartenden Risiko einer kardiovaskulären oder metabolischen Komplikation (Perusse et al. 1992).

Im Hinblick auf Adrenalin während der Schwangerschaft ist zu sagen, dass bei einer maßgeblichen exogenen Zufuhr die dosisabhängige Gefahr des Aborts besteht. Das höchste Risiko besteht dabei im ersten Trimenon. Ein gering dosierter Adrenalinzusatz ist aber für Schwangere durchaus zu empfehlen (Rahn 2003).

Der Zusatz von Vasokonstriktoren ist in manchen Fällen nicht ratsam, da sie zu einer reaktiven Hyperämie führen (Lindorf 1979), die Sensibilisierungsprozesse fördert und somit den Effekt z. B. einer therapeutischen Langzeitanästhesie bei einer hyperämischen Pulpa beeinträchtigen könnte (Raab 2000). Die Hyperämie, die

Lindorf 1979 experimentell beweisen und darstellen konnte, entsteht als Reaktion auf den während der Wirkung des Vasokonstriktors auftretenden Sauerstoffmangel und die lokale Azidose im Gewebe. Dies kann auch zur Entstehung eines postoperativen Hämatoms sowie einer bakteriellen Wundinfektion und verzögerter Wundheilung führen (Klingenström et al. 1967).

1.8. Zusätzliche Substanzen

Aufgrund der hohen Sauerstoffempfindlichkeit der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin - sie werden durch Sauerstoff chemisch zerstört und verlieren so ihre Wirksamkeit - sind diese bei der Lagerung vor dem Einfluss von Wärme und Licht zu schützen, da dies die Oxidation fördert. Im Weiteren werden Stabilisatoren bzw. Antioxidantien wie Natriumsulfid oder -disulfid zugefügt, die zuweilen zu schweren allergischen Reaktionen führen können (Knoll – Köhler 1991, Rahn 2003).

Aufgrund der Situation mit den oben genannten Unsicherheits- bzw. Risikofaktoren bezüglich des Adrenalins, wird in dieser Studie die Möglichkeit einer möglichst langen Schmerzausschaltung ohne Adrenalin erprobt.

Als Anwendungsgebiete sind in diesem Zusammenhang mehrere Bereiche interessant.

Sollte das anästhetische Potential der Kombination aus Scandicain und Carbostesin merklich besser sein als das bei der Applikation eines der beiden einzelnen Präparate, so wäre dies eine probate Möglichkeit in vielen klinischen Fällen, bei denen ein langer therapeutischer Nutzen gefragt ist, ein Adrenalinzusatz aber zu risikoreich oder unerwünscht. Dies wäre z.B. der Fall bei der Behandlung einer reversiblen Pulpitis oder überempfindlicher Zahnhälsen mit einer Anästhesie zu Heilzwecken, oder auch zur weiteren Differentialdiagnose eines Sensibilisierungsprozesses gegenüber einer irreversiblen Pulpitis sowie als diagnostische Anästhesie zur Eingrenzung der Schmerzursache (Raab 2000).

Dazu soll in einer auf 6 Monate angelegten Studie das konkrete therapeutische Wirkpotential einer Anästhesie mit Carbostesin bzw. Scandicain jeweils alleine im Vergleich zu einer Kombination aus Scandicain und Carbostesin untersucht werden. Der Vorteil dabei liegt darin, dass Scandicain an sich schon einen

vasokonstriktorisches Effekt hat (Frühstorfer 1993, Lindorf 1979, Willatts 1985) und dabei aber weniger Nebenwirkungen und Risiken als Adrenalin aufweist sowie keiner besonderen Stabilisatoren bedarf, die wie beschrieben zum Teil stark allergen sind. Scandicain ist auch bei Risikopatienten gut verträglich (Schwenzer 1991). Von Kalman et al. 1998 wurde zudem ein positiver Effekt von Scandicain auf die neurogene Komponente einer Entzündung festgestellt.

2. Ziel der Studie

Das Ziel der Studie war es, das anästhetische Potential sowohl von Scandicain (Mepivacain 3%, AstraZeneca) und Carbostesin (Bupivacain 0,5%, AstraZeneca) allein, als auch in Kombination darzustellen. Hierfür wurde in einem standardisierten Versuchsaufbau der Verlauf der Anästhesietiefe, die An- und Abflutzeit (on- und offset time), die Plateauphase, die Wirkdauer, der Gesamtzeitraum sowie das anästhetische Potential als Produkt aus Gesamtdauer und Anästhesietiefe aufgezeichnet und bestimmt.

3. Material und Methode

3.1. Studienteilnehmer und Formalitäten

Die Studie fand mit $n = 10$ freiwilligen, gesunden Probanden, allesamt Zahnmedizinstudenten, im Alter zwischen 22 und 30 Jahren statt (4 Frauen, 6 Männer). Vor Beginn war allen eine mündliche und schriftliche Aufklärung über möglicherweise auftretende Nebenwirkungen und eventuelle Risiken zuteil geworden. Die Probandenauswahl beruhte auf dem Zufallsprinzip. Alle Studienteilnehmer haben die Aufklärung, als auch die Möglichkeit, Fragen zum Versuch zu stellen, mit ihrer Unterschrift bestätigt und damit die Versuchsmodalitäten zur Kenntnis genommen und akzeptiert. Sie wurden weiterhin über das Bestehen der abgeschlossenen Probandenversicherung informiert, die ihnen im Schadensfall eine Entschädigung gezahlt hätte. Diese Versicherung wurde im weiteren Verlauf der Studie nicht in Anspruch genommen. Es musste von jedem freiwilligen Probanden ein ausführlicher Anamnesebogen ausgefüllt und unterschrieben werden, um eventuelle Risiken für ihn in Bezug auf die Anästhesie abzuschätzen und Personenschäden weitestgehend ausschließen zu können. Eine Beendigung der Teilnahme an der Studie war für jeden Probanden jederzeit ohne Angabe von Gründen möglich. Zwischen den einzelnen Untersuchungen wurde ein Mindestabstand von sieben Tagen eingehalten, wobei immer der gleiche Zahn verwendet wurde. Dieser musste füllungsfrei sowie klinisch und anamnestisch unauffällig sein.

3.2. Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer

- Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegen einen der verwendeten Wirkstoffe
- gefüllte, geschädigte, avitale, traumatisierte oder hypersensitive Zähne
- Frauen während Schwangerschaft oder Stillzeit
- Dauerhafte Medikamenteneinnahme, die die reguläre Wirksamkeit der verwendeten Substanzen beeinflussen könnte
- Personen mit einer fortschreitenden, ernsthaften Erkrankung

- Drogen, Alkohol oder Medikamentenmissbrauch
- Funktionsstörungen oder Schäden an Leber oder Nieren
- Zerebrale Schäden, die den standardisierten Ablauf der Studie unmöglich machen würden
- Cholinesterasemangel
- schwere Überleitungsstörungen (AV-Block)
- ausgeprägte Bradykardie
- eine akut dekompensierte Herzinsuffizienz
- Kammerengwinkelglaukom
- Bronchialasthma

3.3. Studiendesign

Nachdem der Ethikrat der Heinrich – Heine- Universität in Düsseldorf das ihm eingereichte Studiendesign für akzeptabel und durchführbar erachtet hatte, (Nr. des Ethikantrages: 2380) wurde mit den Versuchen begonnen. Dabei sollte das anästhetische Wirkpotential zweier schon seit längerem im Einzelgebrauch angewendeten Lokalanästhetika Mepivacain (Scandicain ®) und Bupivacain (Carbostesin ®) getestet, sowie deren Wirksamkeit in einem Kombinationsversuch erprobt werden. Dabei wurden folgende Parameter protokolliert:

- Gesamtdauer der Anästhesie
- Anästhesietiefe
- Anflutzeit
- Abflutzeit
- Dauer der Plateauphase bzw. der kompletten Anästhesie
- Produkt aus Gesamtdauer und Tiefe (anästhetisches Potential)

Bei den Probanden wurde an drei verschiedenen Untersuchungstagen im Abstand von mindestens einer Woche in randomisierter Reihenfolge jeweils eine Applikation zur zahnärztlichen Infiltration an einem mittleren, oberen Schneidezahn eingesetzt. Es wurde somit ein „three-way-crossover“ Design gewählt. Dabei wurde von dem Studienbetreuer in zufälliger Reihenfolge einer der zu prüfenden Wirkstoffe oder

deren Kombination appliziert, ohne dass der Studienteilnehmer oder der Behandler über die Zusammensetzung informiert waren. Das Design ist somit als Doppel-Blind-Studie anzusehen. Die Anästhesie wurde als terminale Infiltrationsanästhesie immer von der gleichen Person an einem Schneidezahn (11), der seinerseits karies- und füllungsfrei, nicht überkront, vital und klinisch unauffällig sein sollte, appliziert. Es wurde jeweils eine Gesamtdosis von 1 ml supraperiostal im Bereich des Apexes injiziert. Dabei wurde entweder zweimal 0,5 ml eines Wirkstoffes oder beim Einsatz beider Anästhetika zunächst 0,5 ml Scandicain appliziert und dann nach 2 Minuten 0,5 ml Carbostesin. Diese Vorgehensweise ermöglichte die Aufrechterhaltung des Doppel – Blind – Designs. Es wurde eine Einmalspritze verwendet (2,0 ml, Injekt Luer solo, Braun Melsung AG mit Kanüle Sterican, Braun Melsung AG).

3.4. Funktionsweise der Reizauslösung und Versuchsaufbau

Die kontinuierliche Bestimmung der Schmerzschwelle wurde mit Hilfe einer Zahnelektrode und der elektrischen, nicht invasiven Methode nach Raab durchgeführt (Raab 1990). Dabei wird ein elektrischer Reiz an der Pulpa so lange gesteigert, bis er zur Wahrnehmung gelangt oder die vorher festgelegte maximale Reizintensität erreicht ist. Auf diese Weise wird nun im Verlauf des Versuchs kontinuierlich die anästhetische Wirkung auf die Pulpa als rezeptive Instanz ermittelt. Elektrische Verfahren gelten in diesem Zusammenhang als so präzise, dass die Bestimmung der pulpalen Reizschwelle bis auf wenige μA genau möglich ist. Dazu ist eine gute Reproduzierbarkeit gegeben (Dal Santo et al. 1992). Ein merklich hoher Aufwand unter anderem in Form einer absoluten Trockenlegung ist dabei notwendig, um die Entstehung von Leckströmen sicher zu vermeiden (Raab 1990), die aufgrund der guten Leitfähigkeit des Speichels ansonsten zu erwarten wären.

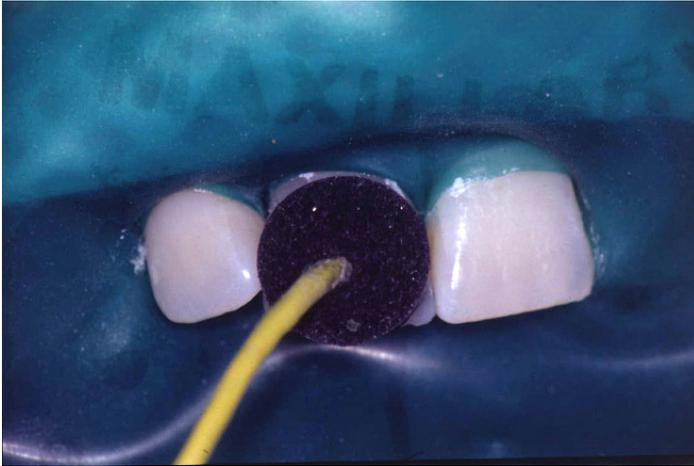


Abb. 5 Frontzahn 11 mit angelegtem Kofferdam und der Elektrodenkammer

(Foto aus dem privaten Bestand von Prof. Dr. W. H.–M. Raab)

Der reizauslösende Parameter ist in diesem Versuchsaufbau die Stromdichte. Um die oben erwähnte Reproduzierbarkeit und Genauigkeit zu erhalten, ist es daher notwendig, standardisierte Elektroden zu verwenden. Allgemein ist für die Reproduzierbarkeit und die Vergleichbarkeit der Messwerte innerhalb eines Durchgangs eine weitestgehend konstante Elektronenimpedanz notwendig. Eine konstante Kontaktfläche der Elektrode zum Zahn, als auch die konsequente Vermeidung von Leckströmen führen zu diesem Ergebnis. Die Herstellung der verwendeten standardisierten Elektrodenkammern wird mit Hilfe zweier eigens angefertigter Hilfsmittel, eins aus Messing und eins aus Acrylglas, ermöglicht. Als Ausgangsmaterial dient ein massiver Schlauch aus schwarzem, geschlossenzelligem Moosgummi mit einem konstanten Durchmesser von 8 mm. Ein Ende dieses Schlauches wird in eine dafür vorgesehene Öffnung des Acryl – Blocks eingeführt. So läßt sich nun mit Hilfe eines Skalpells ein Stück Moosgummischlauch mit definierter Höhe von 5 mm sauber abtrennen. Der so entstandene kleine Zylinder wird nun unter Verwendung des Messingwerkzeuges und des Skalpells halbkugelförmig ausgehöhlt. Dazu wird der Zylinder zusammen mit einer Art Stempel in das geöffnete Werkzeug eingebracht, was danach wieder durch Verschrauben verschlossen wird. Der dabei an einer Bohrung austretende Anteil des Moosgummizylinders wird mit dem Skalpell entfernt und zurück bleibt die definiert ausgehöhlte Elektrodenkammer mit einem Radius von 2,5 mm.

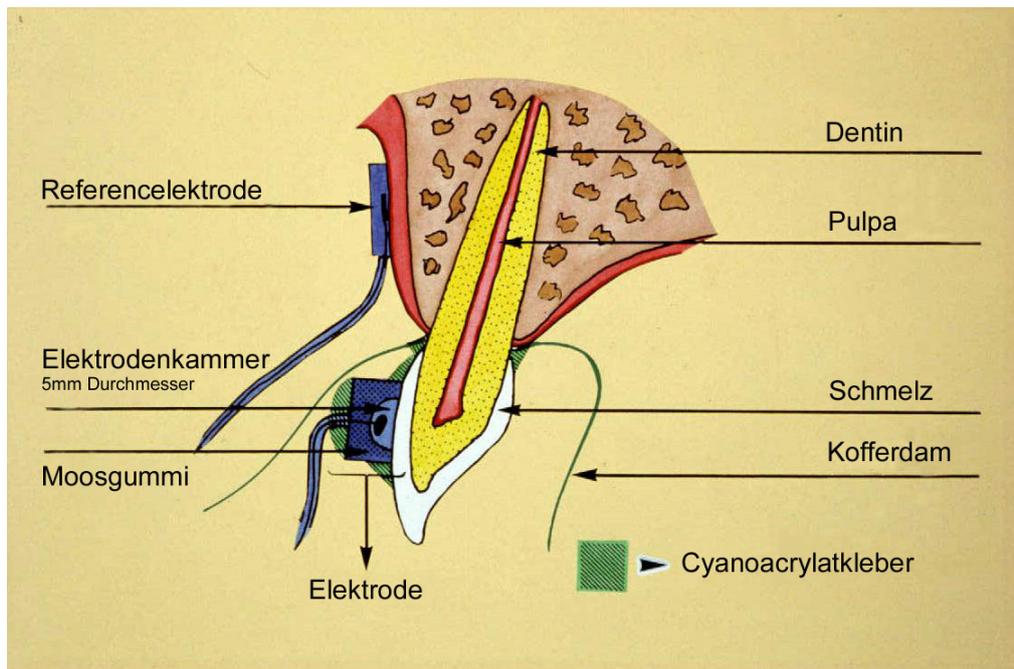
Zur weiteren Überprüfung des korrekten Versuchsablaufs sollte der Behandler die Möglichkeit haben, die Impulsgebung visuell zu kontrollieren und mit den Reizwahrnehmungen des Probanden zu vergleichen, der selber dabei keinen visuellen Zugang zu dieser Kontrollinstanz hat. Der Proband sollte bei jeder Wahrnehmung eines Pulpareizes diesen mit Klopfen auf die Stuhllehne dokumentieren.

3.5. Anbringen und Funktion der standardisierten Reizelektrode

Der stets für die Messungen ausgewählte Zahn 11 wird mit Kofferdam (Roeko, Dental Dam medium) versehen und somit trocken gelegt. Der Kofferdam wird je nach Bedarf mit „Wedjets“ (Coltène Whaledent) der Stärke „large“, „medium“ oder „small“ beidseits des Zahns fixiert. Auf einen metallischen Kofferdam Rahmen wurde verzichtet, um nicht unnötiger Weise zusätzliches leitfähiges Material ins Umfeld der sehr sensiblen Messung zu bringen. Abschließend wird der Zahn mit Alkohol gereinigt, entfettet und mit dem Luftpüster sorgfältig getrocknet. Dies ermöglicht die komplikationslose zirkuläre Fixierung des Kofferdams durch Verkleben mit dem Zahn. Dieser Vorgang ist Teil der Isolation der Elektrode gegenüber dem Mundmilieu zur Vermeidung von Leckströmen. Als Kleber dient ein nicht toxischer Cyanoacrylat Kleber (Loctite, Loctite Deutschland).

Danach wird mit dem Cyanoacrylat Klebstoff der standardisierte Elektrodenträger aus Moosgummi und die bereits eingebrachte Elektrode auf der vestibulären Fläche des Schneidezahns befestigt. Die Eintrittsstelle des isolierten Drahtes in den Moosgummi wird ebenfalls mit dem Kleber abgedichtet. Die Elektrode besteht aus einem mit Kunststoff isolierten Draht mit einem verlöteten Ende, welches sich nun in der Elektrodenkammer befindet.

Abb. 6 Schema der Zahnelektrode an einem Frontzahn



(Schema aus dem privaten Bestand von Prof. Dr. W. H.-M. Raab)

Der Moosgummi verspricht eine gute Isolation gegen die Umwelt. In die Elektrodenkammer wird Elektrodengel appliziert (Gello GmbH), wodurch eine definierte Kontaktfläche entsteht, die ihrerseits bei definierter Stromstärke eine reproduzierbare Stromdichte ermöglicht. Beim Befüllen der Kammer mit einer spitzen Kanüle war darauf zu achten, dass keine Undichtigkeiten das Austreten von Elektrodengel ermöglichen. In diesem Fall wird das Leck abgedichtet oder der gesamte Klebevorgang nach Entfernen des undichten Gummizylinders und Reinigung des Zahns wiederholt. Allein an der Einstichstelle darf etwas Gel austreten. Dies dient als Zeichen der vollständigen Befüllung der Kammer. Der überschüssige Anteil wird entfernt, der Moosgummi an dieser Stelle gereinigt und die Stelle mit dem Kleber versiegelt.

Die Stromdichte ist der wirksame Reizstrom pro Flächeneinheit am Übergang Reizelektrode–Zahnschmelz und bestimmt die Reizintensität. Genauer gesagt ist die notwendige Spannung für eine bestimmte, am besten reproduzierbare Reizintensität an der Pulpa abhängig von dem zu überwindenden Widerstand am Zahn. Dieser ist aufgrund der in einem konstanten Verfahren hergestellten Elektrodenkammer und der Elektrodengelbefüllung konstant. Die Stromstärke ist nun der Quotient aus dem

gegebenen Widerstand und der vorliegender Spannung. Die Stromdichte ist nun daraus ableitbar und definiert als wirksamer Reizstrom pro Flächeneinheit an der Kontaktstelle der Elektrode mit der Zahnoberfläche. Da die in diesem Versuch verwendete Elektrodenkammer einen genormten Durchmesser und mit der Elektrodengelbefüllung auch eine konstante Kontaktfläche mit dem Zahn aufweist, ist bei einer definierten Stromstärke eine reproduzierbare Stromdichte erreichbar.

Die Messungen wurden bei einer Spannung von 130 Volt durchgeführt und die Reizstromstärke auf einen Bereich zwischen 0 und 200 μA begrenzt. Diese Obergrenze wurde als Schwelle zur absoluten Anästhesie eines Zahnes definiert. Durch die gewählte Obergrenze ist eine Reizung der parodontalen und gingivaler Rezeptoren ausgeschlossen (Raab 1983, Raab 1985) und in Relation zu der durchschnittlichen Baseline besteht ein ausreichender Raum für die Messung (Raab 1990). Auch Moody et al. 1989 stellte diese Reizschwelle als die für einen Sensibilitätstest sicherste dar.

Als Referenzelektrode dient ein weiterer isolierter Draht, an dessen Ende eine Klammer angelötet ist, an der ein kleines Stück Fleece befestigt wird. Die Maße des Fleecestückes sind dabei konstant und betragen 2 cm x 4 cm x 0,2 cm. Die Referenzelektrode wird durch den Probanden unter der eigenen Zunge fixiert.

3.6. Der Reizgeber (Stimulus Isolator, WPI)



Die verwendeten Reizströme werden von einem Reizgeber mit Reizisolator geliefert. Er dient dem Schutz des Probanden vor zu hohen Strömen durch eventuelle Schwankungen im Netz. Er ermöglicht durch seine Optokopplung eine galvanische Trennung von Proband und Versuchsaufbau, wodurch der an den Patienten abgegebene Reizstrom unabhängig vom Input konstant bleibt. Die Einstellung am Gerät erfolgt mit Hilfe eines Wendepotentiometers mit einer 1 μ A feinen Skala. Dies ist notwendig, da aufgrund der hohen Impedanz der Zahnhartsubstanz relativ hohe Spannungen von Nöten sind. Diese verlangen nach einer ausreichenden Isolation gegenüber den anderen Geräten, was in diesem Fall durch die galvanische Trennung gewährleistet ist.

3.7. Der Oszillograph

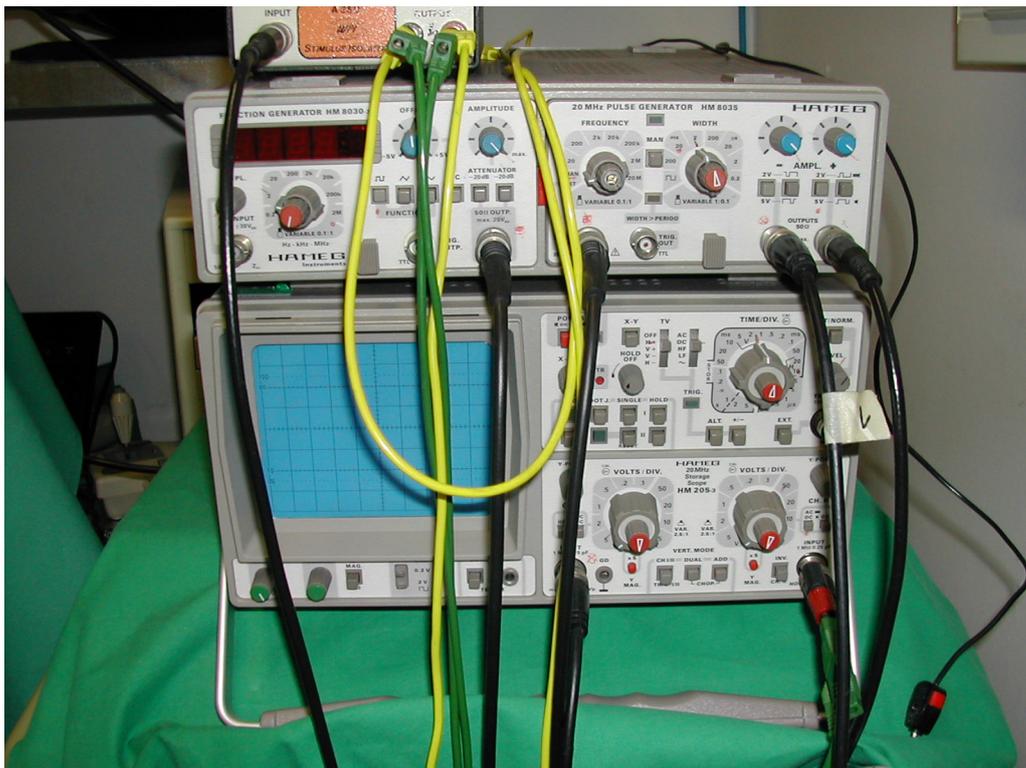
Um den elektrischen Reiz wie oben erwähnt zu kontrollieren, wurde er auf einem parallel geschalteten Oszillographen (Hameg Digital Strage Scope Hm 208) sichtbar

gemacht. Der Monitor war dabei für den Probanden die ganze Zeit nicht einsehbar. Der Rechteckimpuls war im zeitlichen Verlauf deutlich zu erkennen.

3.8. Der Frequenzgenerator

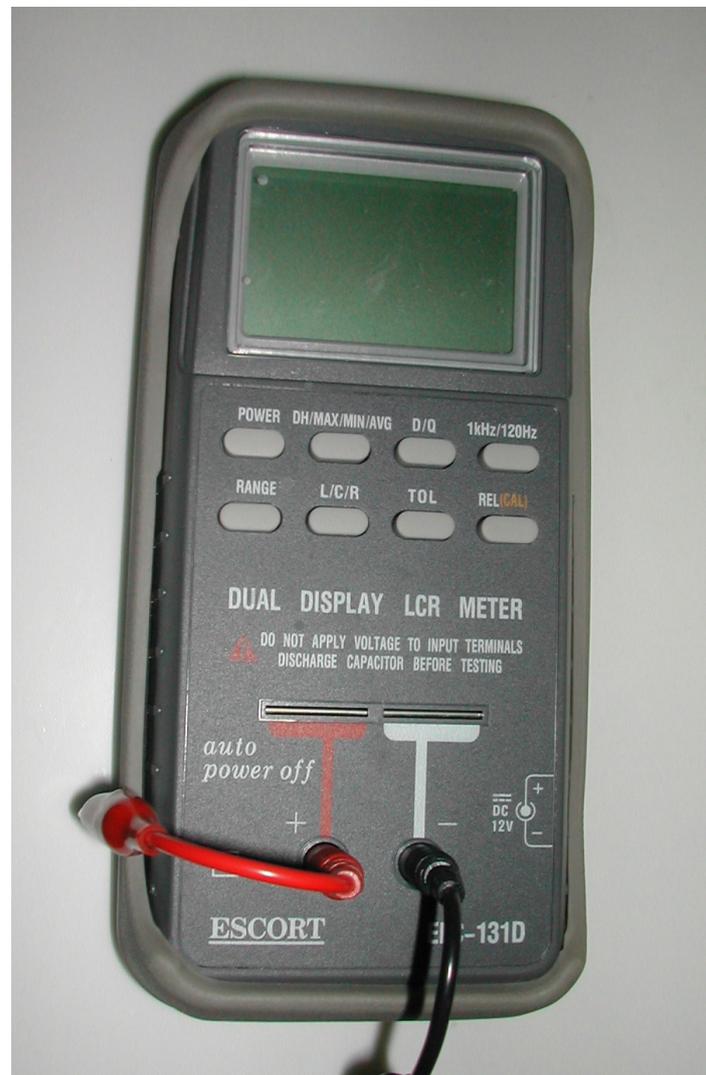
Der Frequenzgenerator oder Frequenzgeber ist eine Kombination aus dem function generator HM – 8030 – 3 und dem pulse generator HM 8035, beide von der Firma Hameg.

Er liefert die Rechteckimpulse für den Reizgeber und lässt sich dabei auf verschiedene Zeitparameter einstellen. Die hier für den Rechteckkreis vorgegebene Frequenz lag bei 500 mHz (0,5 Hz) mit einem Stromstärkenintervall von 0 bis 200 μ A und einer Dauer von 2 ms.



3.9. Die Impedanzmessung

Um gewährleisten zu können, dass die Messanordnung optimal adaptiert wurde und keine Leckströme vorhanden sind, wurde der elektrische Widerstand mittels eines Impedanzmessgerätes einem LCR – Meter (Escort ELC – 131) vor und nach dem Messversuch bei den Frequenzen 1 kHz und 120 MHz gemessen. Der vorher festgelegte Toleranzbereich für die gemessene Impedanz lag zwischen 400 und 700 kOhm. Die ermittelten Werte wurden in einem Formblatt dokumentiert. Würden die Widerstandswerte von der angegebenen Norm abweichen, hätte dies Auswirkungen auf die zu ermittelten Meßwerte. Deren Vergleichbarkeit untereinander wäre eingeschränkt.



3.10. Die Bestimmung der Baseline

Ist der Versuchsaufbau zufriedenstellend, wird noch vor dem Setzen der Anästhesie die individuelle Wahrnehmungsschwelle für die elektrische Pulpastimulation, die sogenannten „Baseline“, ermittelt. Dabei werden drei aufeinander folgende Mess – Durchgänge im Mindestabstand von 30 s durchlaufen. Hierbei wird jedes Mal die Stromstärke kontinuierlich von 0 μA an gesteigert, bis der Proband eindeutig die kontinuierliche Reizfolge wahrnehmen kann. Der Mittelwert aus diesen drei Messreihen wird als „Baseline“ deklariert, wobei die Einzelwerte nicht mehr als 20% voneinander abweichen dürfen. Die Baseline dient im weiteren Verlauf der Messung als Marker für das Ende der Anästhesiephase und wird in einem Formblatt vermerkt.

3.11. Bestimmung und Aufzeichnung der Wahrnehmungsschwellenveränderung

Nach Abschluss aller oben genannten Vorbereitungen wird die Infiltrationsanästhesie im beschriebenen Modus von immer der gleichen Person durchgeführt. Zwei Minuten nach der zweiten Applikation wird mit der Messreihe begonnen. Im Abstand von jeweils zwei Minuten wird die elektrische Bestimmung der Schmerzschwelle durchgeführt, wobei der maximal zu testende Reiz 200 μA nicht überschreitet. Diese Schwelle gilt als vollständige Anästhesie des Zahns. Die hier im zwei Minuten Takt ermittelten Werte werden sofort in einem eigens dafür erstellten Formblatt protokolliert.

Das Experiment wird bis zum Erreichen der Schmerzschwelle vor Applikation des Lokalanästhetikums (+/- 10%) kontinuierlich verfolgt.

Abschließend wird wie oben erwähnt noch einmal die Impedanzprüfung durchgeführt und somit die Korrektheit der ermittelten Daten überprüft.

Aus den aufgezeichneten Daten ergeben sich nun durch Betrachtung des Schwellenverlaufs über die Zeit verschiedene Phasen der Anästhesie mit Anflutzeit, therapeutischer Nutzzeit, Abflutzeit, Gesamtdauer und maximaler Intensität der Anästhesie.

3.12. Nachbereitung

Nach Beendigung der Messung werden sämtliche eingebrachten Materialien wieder sorgfältig aus dem Mund entfernt und der Zahn von Kleberesten befreit. Der Proband wird bis zum nächsten Termin entlassen.

4. Ergebnisse

4.1. Definition der zu messenden Parameter

Die während der Messungen protokollierten Ergebnisse wurden ausgewertet, grafisch aufbereitet und statistisch untersucht. Bei der statistischen Auswertung wurde der Wilcoxon -Test verwendet. Das Signifikanzniveau wurde einheitlich auf $p > 0,05$ festgelegt.

Die betrachteten Parameter, die zur Beschreibung eines vorliegenden Wirkungsprofils notwendig sind, werden dabei wie folgt definiert:

- Vollständige Anästhesie bzw. Schmerzfreiheit ist definiert als Wahrnehmungsschwelle über 200 μA
- die Anflutzeit ist definiert als die Zeit ab der zweiten Injektion bis zum erstmaligen Erreichen einer Wahrnehmungsschwelle über oder gleich 200 μA bzw. dem Erreichen der maximalen Anästhesietiefe dieses Wirkstoffes
- die Plateauphase ist die Zeit, während der das jeweilige Anästhetikum eine Wahrnehmungsschwelle oberhalb 200 μA hält
- die Abflutzeit schließt sich an die Plateauphase oder direkt an die Anflutzeit an. Sie beginnt mit dem ersten Abfall der Anästhesietiefe und endet mit dem Wiedererreichen der im Vorhinein ermittelten Baseline
- die Wirkdauer setzt sich zusammen aus der Plateauphase und der Abflutzeit
- Die Gesamtdauer der Anästhesie (Gesamtzeitraum) ist als Summe aus der Anflutzeit, der Plateauphase und der Abflutzeit zu sehen. Sie ist definiert als der Zeitraum zwischen der zweiten Injektion und dem Wiedererreichen des Ausgangswertes
- Das anästhetische Potential ist das Produkt aus der Gesamtdauer und der Tiefe der Anästhesie über die gesamte Zeit

Während der gesamten Versuchsreihe sind keinerlei Nebenwirkungen aufgetreten. Die Probanden wiesen keine Anzeichen von kardiovaskulären Symptomen während oder nach den Versuchen auf. Es kam weder mit den einzelnen Wirkstoffen noch mit der Kombination zu Zwischenfällen während der Anästhesie.

4.2. Tabellen, Statistiken und Grafiken

4.2.1. Statistische Auswertung

		Anzahl	Maximum	Minimum	Mittelwert	Standardabweichung
Scandicain	Anästhesietiefe	10	1,00	1,00	1,00	,00
	Anflutungszeit	10	4,00	2,00	3,80	,63
	Plateauphase	10	20,00	2,00	10,80	5,27
	Abflutungszeit	10	40,00	12,00	29,40	10,29
	Abflutungsstart	10	24,00	6,00	14,60	5,34
	Wirkdauer	10	56,00	20,00	40,20	12,35
	Gesamtzeitraum	10	60,00	24,00	44,00	12,36
	AUC	10	13,25	5,83	8,86	2,80
Carbostesin	Anästhesietiefe	10	,61	,20	,38	,15
	Anflutungszeit	10	10,00	4,00	8,40	2,07
	Plateauphase	10	,00	,00	,00	,00
	Abflutungszeit	10	76,00	18,00	50,00	19,02
	Start der Abflutung	10	14,00	4,00	9,00	2,71
	Wirkdauer	10	76,00	18,00	50,00	19,02
	Gesamtzeitraum	10	82,00	26,00	59,00	18,46
	AUC	10	5,38	1,94	3,59	1,23
Kombination	Anästhesietiefe	10	1,00	,37	,85	,25
	Anflutungszeit	10	12,00	2,00	5,40	3,13
	Plateauphase	10	20,00	,00	7,80	8,40
	Abflutungszeit	10	88,00	22,00	47,20	20,62
	Abflutungsstart	10	24,00	6,00	13,20	7,07
	Wirkdauer	10	104,00	28,00	55,00	25,62
	Gesamtzeitraum	10	108,00	30,00	60,40	24,73
	AUC	10	15,73	2,84	7,95	4,80

Die Tabelle bietet eine Übersicht aufbereiteter Messwerte aller untersuchten Parameter für die drei Gruppen. Neben einem Mittelwert der Messreihen mit zugehöriger Standardabweichung sind auch Minimal- und Maximalwerte angegeben.

Variable		Carbostesin - Scandicain	Kombination - Carbostesin	Kombination - Scandicain
Anästhesietiefe	Z	-2,805(a)	-2,805(b)	-1,604(a)
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,005	,005	,109
Anflutungszeit	Z	-2,699(a)	-2,336 (b)	-1,552(b)
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,007	,019	,121
Plateauphase	Z	-2,809(a)	-,653(b)	-1,177(a)
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,005	,514	,239
Abflutungszeit	Z	-2,502(b)	-,475(b)	-2,347(b)
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,012	,635	,019
Start der Abflutung	Z	-2,256(a)	-1,368(b)	-,768(a)
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,024	,171	,442
Wirkdauer	Z	-1,534(a)	-,460(b)	-1,735(b)
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,028	,646	,083
Gesamtzeitraum	Z	-2,347(b)	-,255(a)	-2,040(b)
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,019	,799	,041
AUC	Z	-2,803(a)	-2,701(b)	-,459(a)
	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,005	,007	,646

Diese Tabelle zeigt das Ergebnis des für die statistische Auswertung durchgeführten Wilcoxon-Tests. Die gemessenen Werte der einzelnen Gruppen werden dabei auf signifikante Unterschiede untereinander untersucht. Es wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 angenommen.

4.2.2. Die Ergebnisse im Einzelnen

1. Anästhesietiefe:

Es gibt keinen signifikanten Unterschied bei der Anästhesietiefe zwischen der Wirkstoffkombination und Scandicain, diese sind somit als ähnlich einzustufen. Ein hoch signifikanter Unterschied bei der Anästhesietiefe liegt sowohl bei Carbostesin und Scandicain, Scandicain allein führte immer zu einer als vollständig einzustufenden Anästhesie, als auch zwischen der Kombination und Carbostesin vor. Die Kombination erreicht hier mit durchschnittlich 85% eine deutlich tiefere Anästhesie als Carbostesin mit 38% des als vollständige Anästhesie definierten Wertes.

2. Anflutungszeit:

Die Anflutungszeiten von Scandicain mit im Mittel 3,8 Minuten ($\pm 0,63$ Minuten Standardabweichung) und der Kombination mit 5,4 $\pm 3,13$ Minuten sind hoch signifikant kürzer als die von Carbostesin mit 8,4 $\pm 2,07$ Minuten.

3. Plateauphase:

Es besteht ein hoch signifikanter Unterschied der Plateauphasen von Scandicain mit einem Mittelwert von 10,8 $\pm 5,27$ Minuten und Carbostesin mit 0,00 Minuten. Dagegen sind die Plateauphasen von Scandicain und Carbostesin ohne signifikanten Unterschied zum Mittelwert der Kombination (7,8 $\pm 8,4$ Minuten).

4. Abflutungszeit:

Ein hoch signifikanter Unterschied stellt sich bei der Abflutungszeit zwischen Scandicain mit im Mittel 29,4 $\pm 10,29$ Minuten und Carbostesin mit 50 $\pm 19,2$

Minuten sowie Scandicain und der Kombination (47,2 +/- 20,62 Minuten) dar. Die Abflutungszeiten von Carbostesin und der Kombination sind als ähnlich oder nicht signifikant unterschiedlich zu bezeichnen.

5. Start der Abflutung:

Der Wert für den Beginn der Abflutungsphase lag für Scandicain mit im Mittel 14,6 +/- 5,34 Minuten nur leicht und somit nicht signifikant über dem Wert der Kombination (13,2 +/- 7,07) und Carbostesin (9 +/- 2,71 Minuten). Ein hoch signifikanter Unterschied findet sich hingegen zwischen Scandicain und Carbostesin.

6. Wirkdauer:

Die Wirkdauer von Carbostesin ist mit einem Mittelwert von 50 +/- 19,02 Minuten hoch signifikant länger als die von Scandicain mit 40,2 +/- 12,35 Minuten. Immer noch tendenziell signifikant länger ist die Wirkdauer der Kombination mit im Mittel 55 +/- 25,62 Minuten gegenüber Scandicain. Die Wirkdauer von Carbostesin und der Kombination sind als ähnlich anzusehen. Die maximale Wirkdauer lag für Scandicain bei 56, für Carbostesin bei 76 und für die Kombination bei 104 Minuten.

7. Gesamtzeitraum:

Ein hoch signifikanter Unterschied zeigt sich hinsichtlich des Gesamtzeitraumes im Vergleich von Scandicain mit im Mittel 44 +/- 12,36 Minuten und Carbostesin mit 59 +/- 18,46 Minuten, sowie von Scandicain und der Kombination mit 60,4 +/- 24,73 Minuten. Der Gesamtzeitraum von Carbostesin und der Kombination unterscheiden sich nicht signifikant.

8. Area under the Curve (AUC):

Das anästhetische Potential von Scandicain ist mit einem Mittelwert von 8,86 +/- 2,8 hoch signifikant höher als das von Carbostesin mit 3,59 +/- 1,23. Ein hoch signifikanter Unterschied ergibt sich auch beim Vergleich der Kombination mit 7,95 +/- 4,8 und Carbostesin. Scandicain und die Kombination verfügen dagegen über ein ähnliches anästhetisches Potential. Das maximale anästhetische Potential lag für Carbostesin bei 5,38, für Scandicain bei 13,25 und für die Kombination bei 15,73.

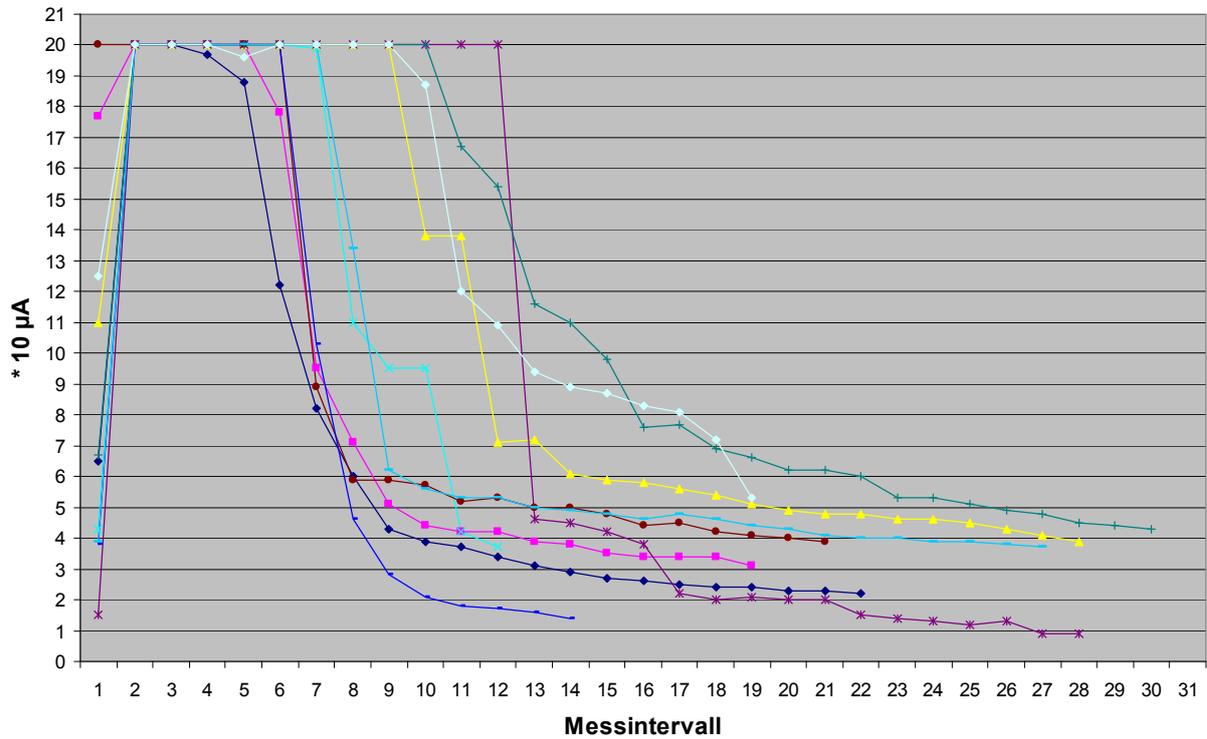
Die individuellen Anästhesieverläufe sind im Folgenden als Liniendiagramme und die einzelnen Parameter als Boxplots noch einmal zur besseren Vergleichbarkeit graphisch dargestellt.

Die einzelnen Anästhetika wiesen bei den Probanden stark unterschiedliche Wirksamkeiten auf, was sich z.B. in den zum Teil ausgeprägten Standardabweichungen und den individuellen Verläufen der Liniendiagramme zeigt. Ursächlich kommen hier interindividuelle anatomische Unterschiede in Betracht, da nicht nur der Anästhesieverlauf, sondern auch stetigere individuelle Werte wie die Baseline oder der Widerstand unter den Probanden differieren.

Bei den Liniendiagrammen ist die Anästhesietiefe in Form der notwendigen Reizstromstärke (μA) über den Messintervallen im Abstand von zwei Minuten aufgetragen.

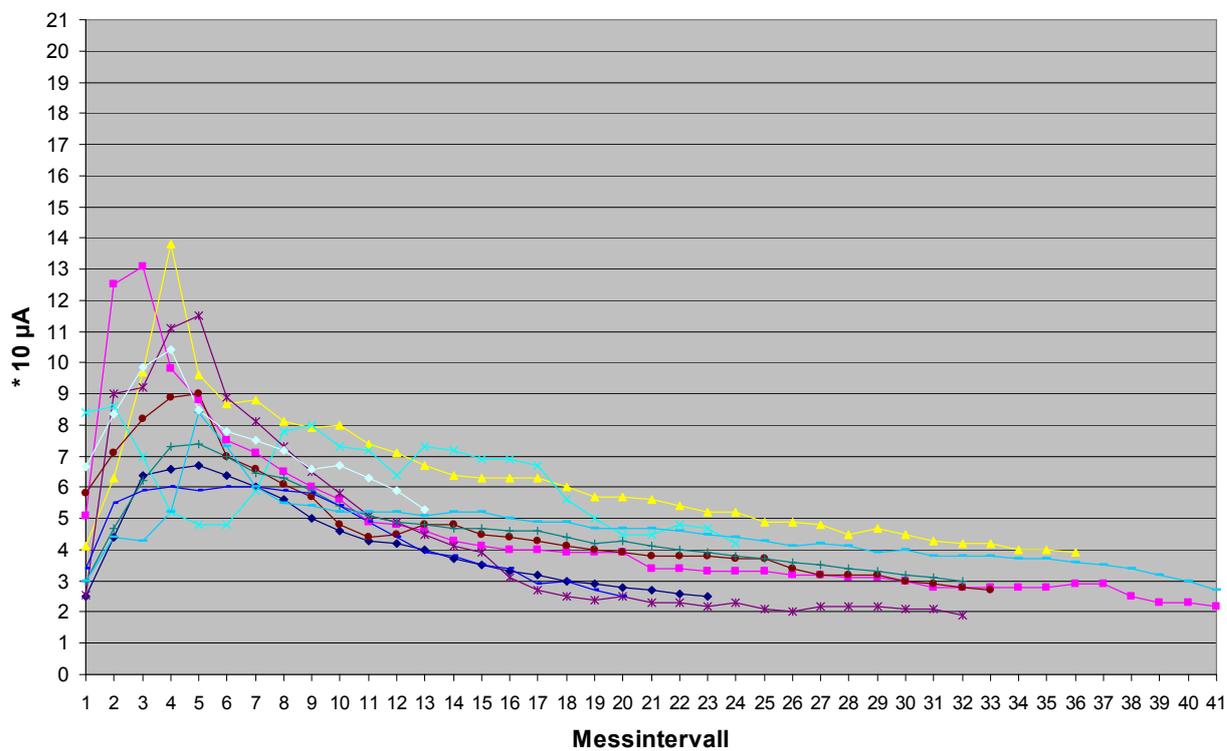
Bei den Boxplots für die einzelnen Parameter ist der Median als schwarzer Balken gekennzeichnet, um den sich jeweils die Quartile in grün gruppieren. Im Sinne der Vollständigkeit ist zusätzlich die gesamte Variabilität der ermittelten Werte dargestellt. Zeiträume sind wenn nicht anders angegeben in Minuten aufgetragen.

Scandicain



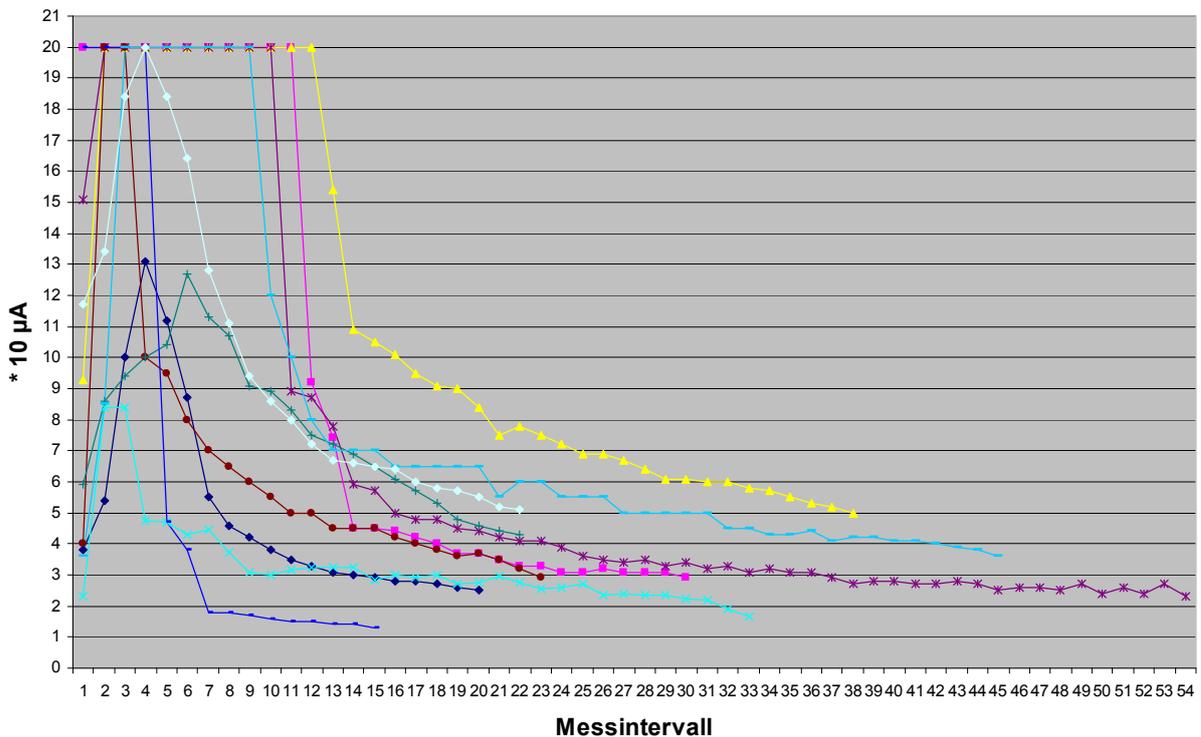
Der Anästhesieverlauf von Scandicain ist hier grafisch als Liniendiagramm dargestellt. Dazu wurde die Anästhesietiefe anhand der notwendigen Reizstromstärke über die Zeit in Form der Messintervalle von je zwei Minuten aufgetragen. Deutlich wird hier der starke initiale Anstieg als auch der steile Abfall der Anästhesie. Alle Messreihen erreichen den Messbereich über 200 µA und bilden somit eine Plateauphase aus. Diese Charakteristik war bei allen Probanden trotz der individuellen Unterschiede klar zu erkennen.

Carbostesin



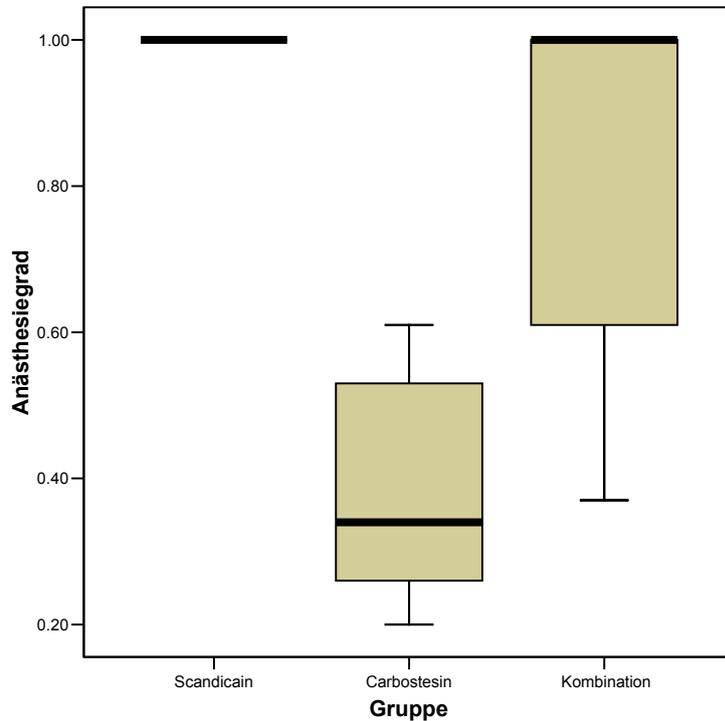
Der Anästhesieverlauf von Carbostesin weist auch seine eigene Charakteristik auf. Einem sehr moderaten Anstieg folgt ohne die Ausbildung einer Plateauphase eine lang andauernde Abflutphase. Die Anästhesietiefe ist über die gesamte Wirkdauer gering.

Scandicain - Carbostesin



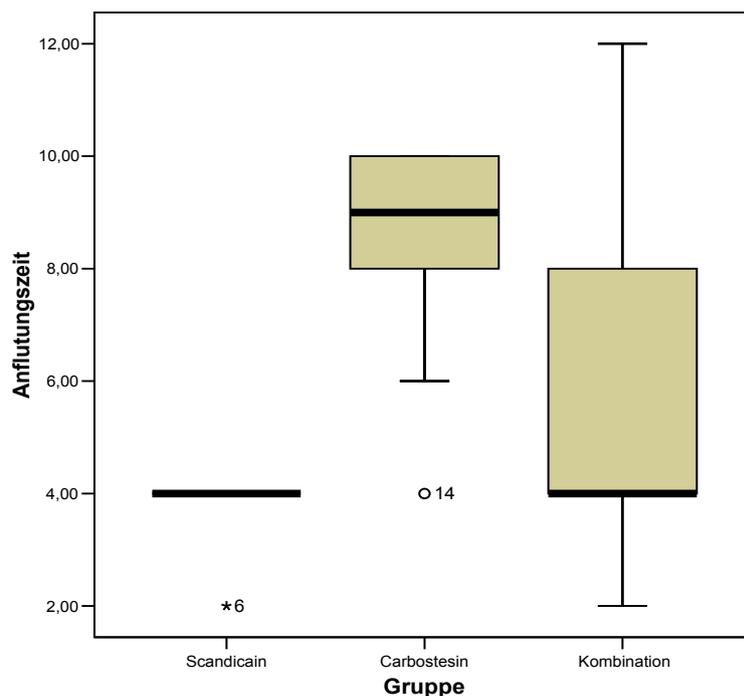
In der grafischen Darstellung der Kombination ist deutlich ein eigenständiger Anästhesieverlauf zu erkennen. Zwei Charakteristika des Scandicains in Form des initial starken Anstiegs und die gute Anästhesietiefe, als auch eine lang anhaltende Abflutphase, wie sie schon vom Carbostesin bekannt ist, sind erkennbar. Interindividuelle Unterschiede sind auch hier deutlich, so dass beispielsweise nicht konstant die Bildung einer Plateauphase zu beobachten ist.

Anästhesietiefe



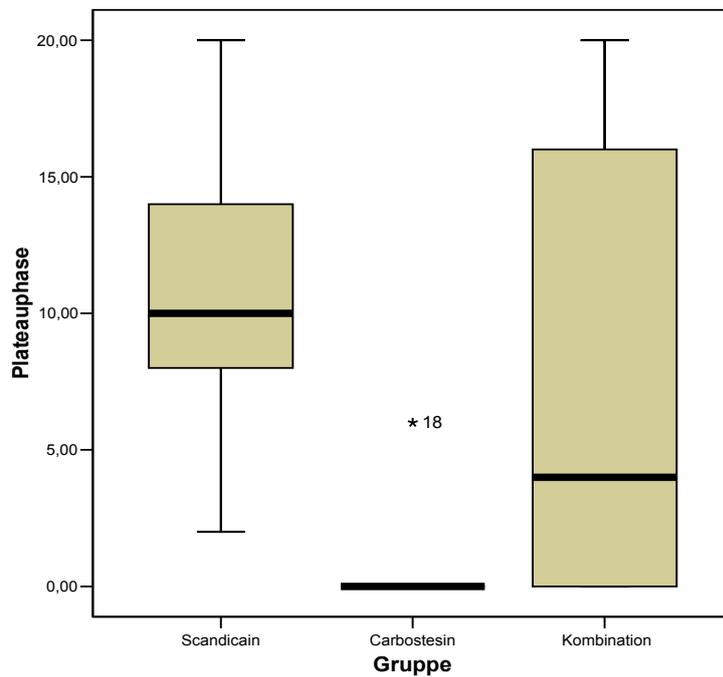
Die Anästhesietiefe wurde bei 200 μ A gleich 1.0 definiert. Scandicain erreicht konstant diese als vollständig definierte Anästhesie. Carbostesin erreicht im Mittel weniger als 40%. Der Median der Kombination liegt wie bei Scandicain bei 1.0, wobei sich hier auch deutliche Abweichungen nach unten zeigen.

Anflutungszeit



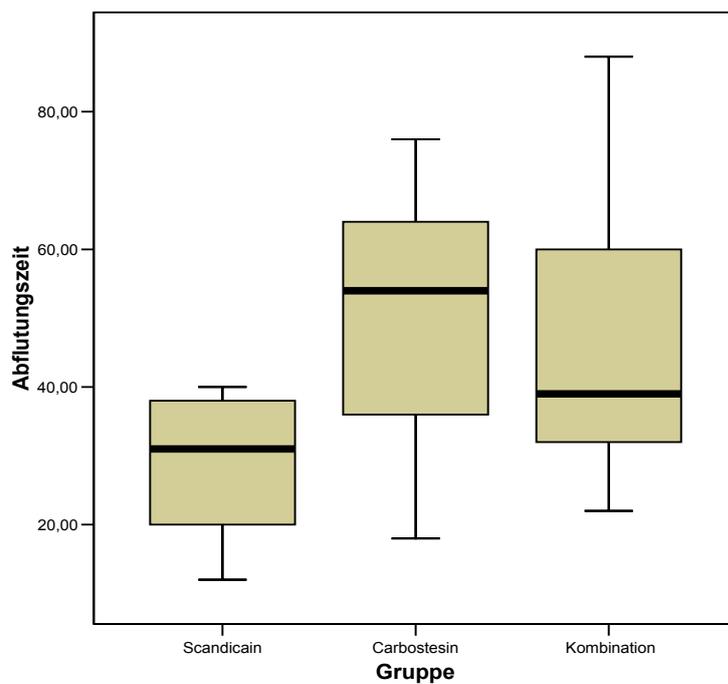
Scandicain erreicht konstant die vollständige Anästhesie bei der ersten Messung nach vier Minuten. Carbostesin braucht etwas unter 9 Minuten, bis sein Wirkmaximum erreicht ist. Die Kombination hat auch hier den gleichen Median wie Scandicain, jedoch in Verbindung mit einer größeren Variabilität. Die Anflutungszeit ist in Minuten angegeben.

Plateauphase



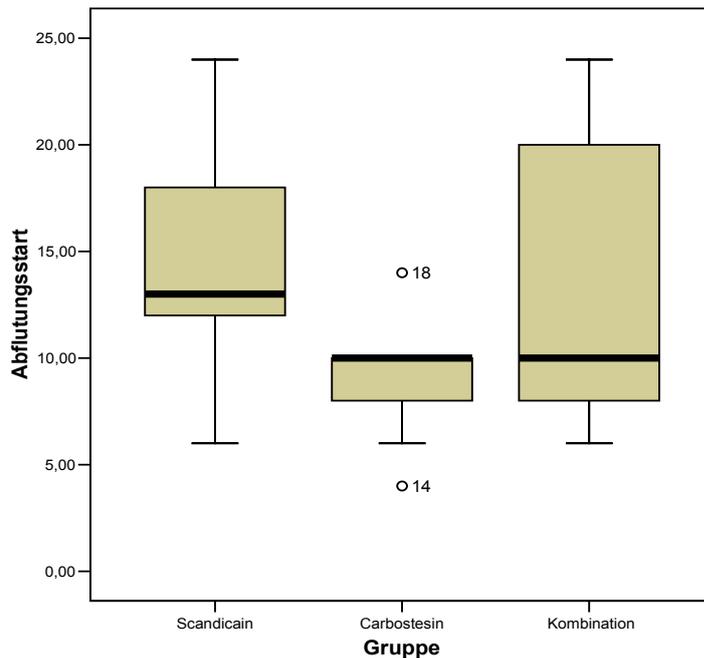
Die mittlere Dauer der Plateauphase von Scandicain liegt bei etwa 10 Minuten. Dieser Wert weist eine gewisse Variabilität auf. Carbostesin bildet im Gegensatz zur Kombination keine Plateauphase aus. Die Plateauphasendauer der Kombination unterliegt ausgeprägten Schwankungen und ist in Minuten angegeben.

Abflutungszeit



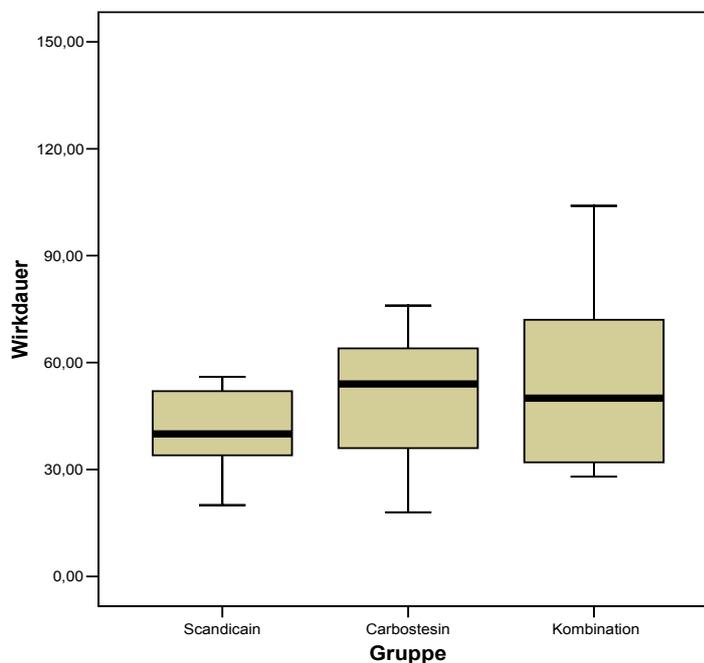
Die Abflutungszeit ist für Scandicain im Mittel deutlich kürzer als für die Kombination und Carbostesin. Diese weisen dabei aber eine deutlich größere Variabilität auf. Die Abflutungszeit ist in Minuten angegeben.

Abflutungsstart



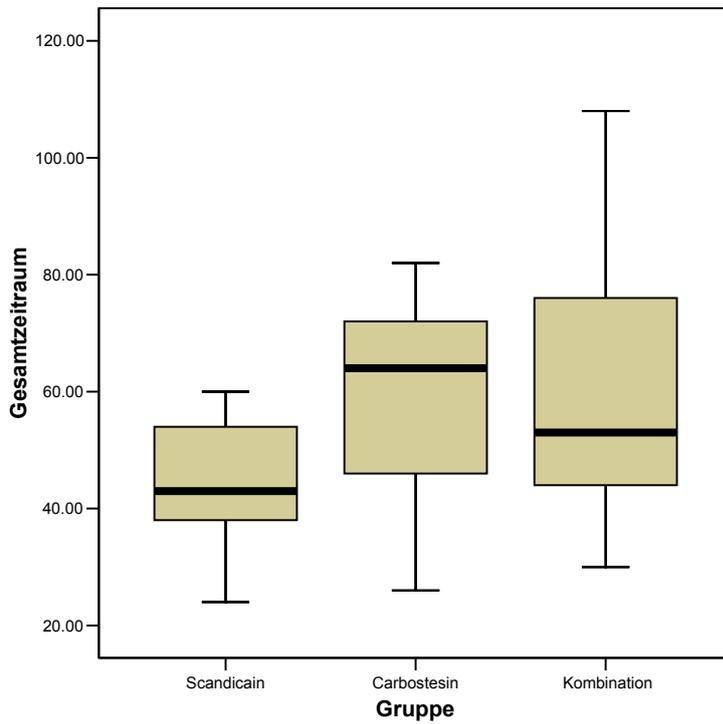
Der Start der Abflutung ist im Mittel bei Scandicain etwas später als bei den beiden anderen Gruppen. Die Varianz ist hier bei Carbostesin relativ gering. Die Kombination weist hier eine höhere Schwankungsbreite speziell in Richtung späterer Abflutungsstarts auf.

Wirkdauer



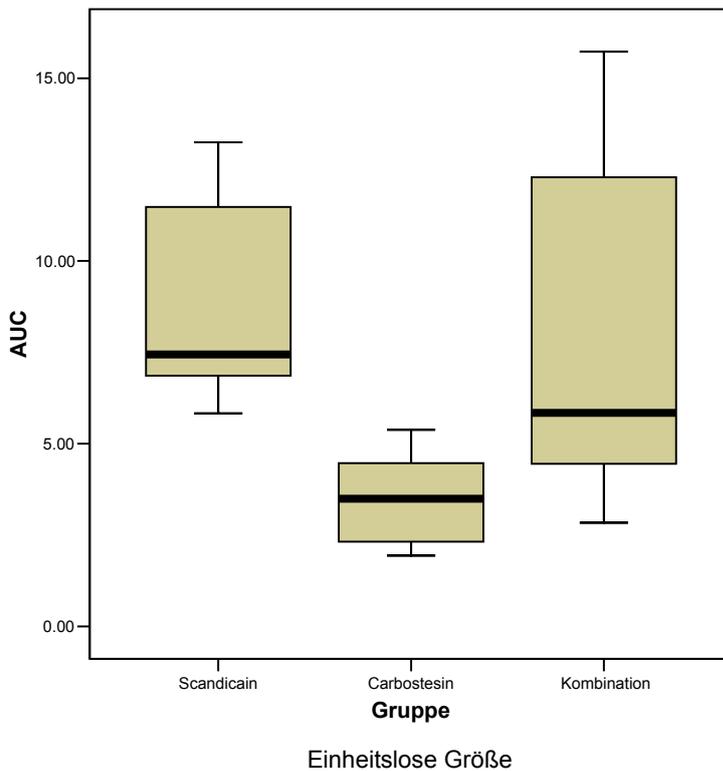
Den kleinsten Median der Wirkdauer bei relativ geringer Variabilität zeigt Scandicain. Bei einem geringfügig kleineren Median der Kombination im Vergleich zu Carbostesin, traten hier bei insgesamt höherer Varianz die größten Maximalwerte auf.

Gesamtzeitraum



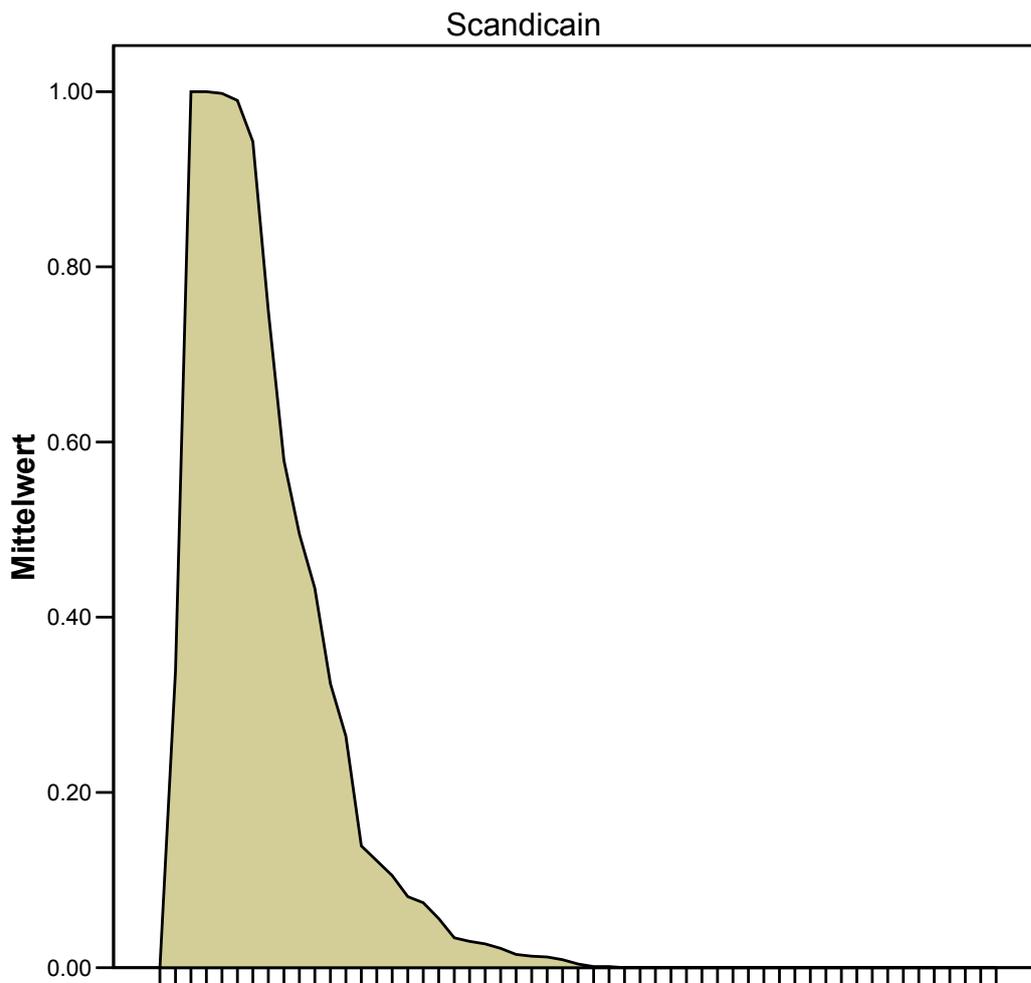
Ähnlich wie die Wirkdauer stellt sich der Gesamtzeitraum dar. Die im Durchschnitt kleinsten Werte weist Scandicain und die längsten gemessenen Gesamtzeiträume die Kombination auf.

AUC

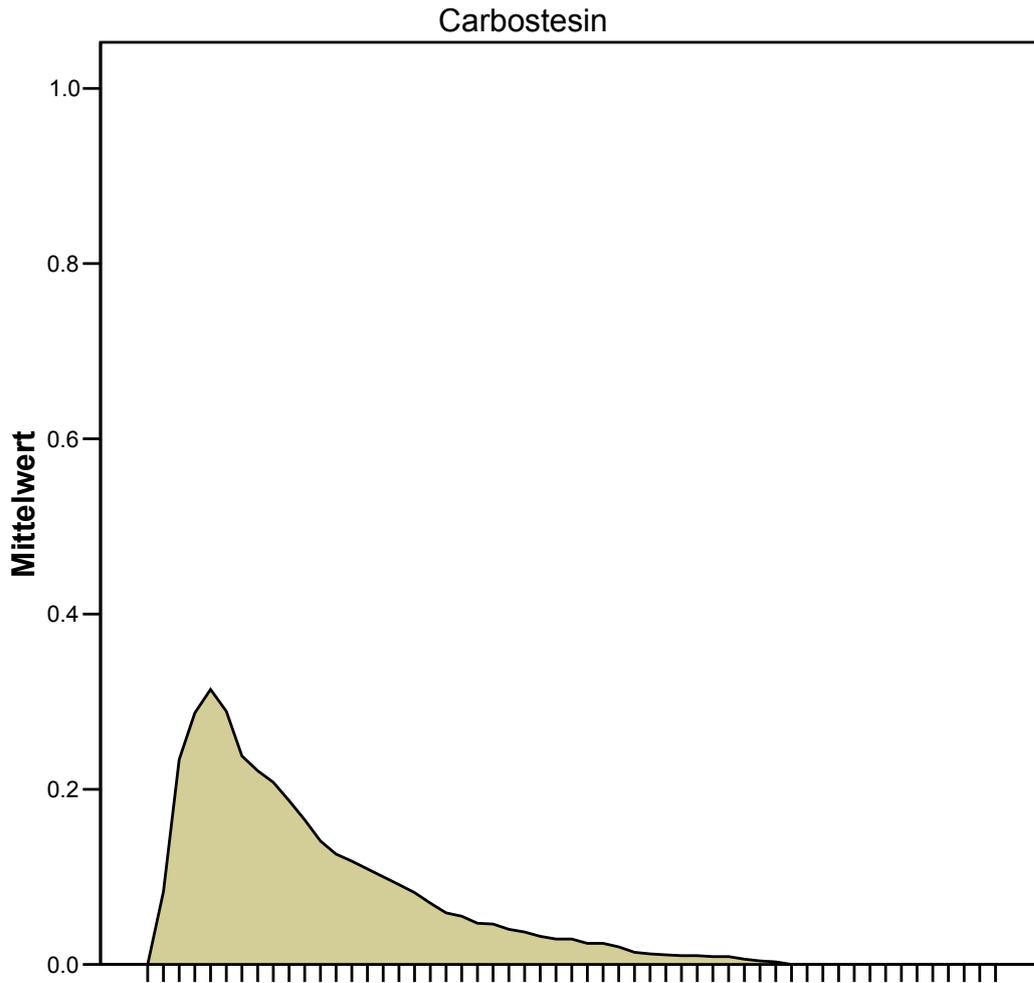


Die Wirksamkeit in Form der einheitslosen Area under the curve zeigt für Scandicain den größten Mittelwert. Deutlich geringeres analgetisches Potential zeigt das Carbostesin. Bei insgesamt hoher Varianz zeigt die Kombination die höchsten Werte. Deren Mittelwert liegt dabei aber zwischen den beiden vorgenannten.

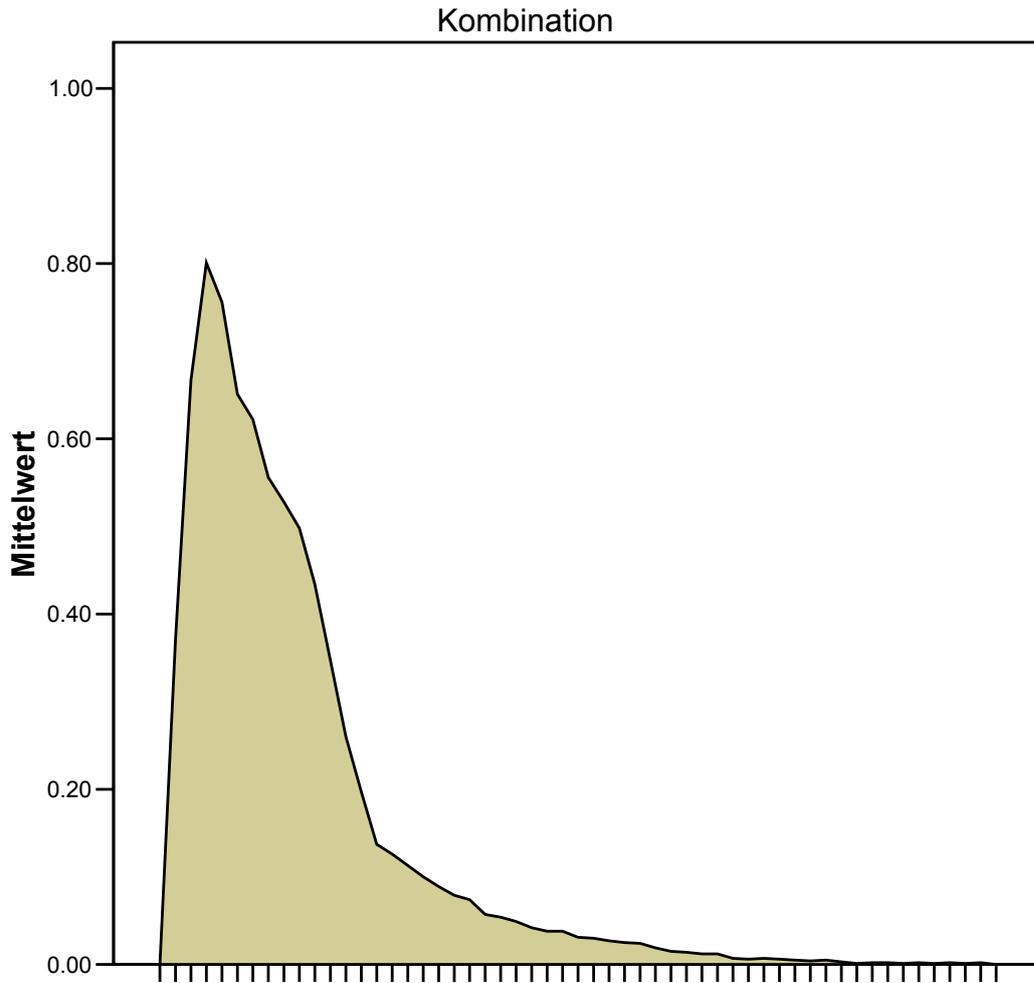
In Summe ergeben diese Angaben die für jeden Wirkstoff sehr spezielle Charakteristik. Zur optischen Veranschaulichung wurden im Folgenden Diagramme erstellt, bei denen die Mittelwerte der gemessenen Anästhesietiefe der einzelnen Anästhesielösung über der Zeit in Form der Messintervalle aufgetragen wurde.



Diese Grafik veranschaulicht die verschiedenen Eigenschaften der Wirkungsweise von Scandicain. Der Wirkstoff zeigt bei einer geringen Anflutzeit eine maximale Anästhesietiefe, deren Plateauphase nur kurz andauert. Der rasanten Anflutung folgt eine ähnlich zügige Abflutungsphase, bei insgesamt kurzer Wirkdauer.



Die Art der grafischen Darstellung entspricht der von Scandicain. Die Wirkcharakteristik von Carbostesin ist hingegen unterschiedlich zu der von Scandicain. Der als 1.0 definierte Maximalwert wird nicht erreicht und es zeigt sich nach einer etwas längeren Anflutungszeit eine geringe Anästhesietiefe. Die Abflutungszeit ist extendiert und sorgt, wenn auch auf einem geringen Niveau, für eine lange Wirkungsdauer.



Die Kombination enthält Aspekte beider Wirkstoffe. Die Anästhesietiefe ähnelt dabei genau wie die steile Anflutungsphase dem Scandicain. Die deutlich in die Länge gezogene Abflutungsphase war schon beim Carbostesin erkennbar. Insgesamt entsteht eine Kurve mit eigener Charakteristik.

5. Diskussion

In dieser Versuchsreihe wurde an 10 freiwilligen Probanden (4 Frauen, 6 Männer) im Alter von 22 bis 30 Jahren die Wirksamkeit von Lokalanästhetika getestet. Dabei wurde der exakte Anästhesieverlauf festgestellt und dokumentiert. Die verwendeten Lokalanästhetika waren die chemisch artverwandten Mepivacain (Scandicain ®) und Bupivacain (Carbostesin ®) (Moore 1984). Sie wurden sowohl einzeln als auch in Kombination verwendet.

Das wissenschaftliche Interesse richtete sich in diesem Fall auf die Wirkcharakteristik der beiden Präparate im Einzelnen und im Speziellen auf die der Kombination von beiden. Diese ist im Besonderen interessant, da Scandicain nachweislich eine vasokonstriktorische Wirkung hat (Frühstorfer 1993, Lindorf 1979, Willatts 1985) und dem Carbostesin eine Wirkcharakteristik verleihen könnte, die es üblicherweise nur in Verbindung mit einem Vasokonstriktor erreicht. Das Scandicain könnte also im Idealfall als eine Art Vasokonstriktorerersatz dienen. Diese Substitution ist in einer Vielzahl von Fällen interessant bzw. sogar notwendig, da relative und absolute Kontraindikationen, eine reaktive Hyperämie oder auch Unsicherheiten in Bezug auf die zu erwartende Wirkungsintensität diesen Schritt nahe legen. Die Anwendung eines gefäßverengenden Zusatzes ist in der stark vaskularisierten Mundschleimhaut oftmals sinnvoll, um eine effektive Anästhesie zu erzielen. Die Verwendung katecholaminhaltiger Substanzen speziell bei Patienten mit einer Vorerkrankung wird aber kontrovers diskutiert (Knoll–Kohler 1991 a). Diese Untersuchung hatte zum Ziel, eine potentielle Möglichkeit für eine effektive und dabei für alle sichere Langzeitanästhesie zu testen.

Diese Studie hatte ein „three-way-crossover“ Design. Dabei wurde von einem Studienbetreuer in zufälliger Reihenfolge einer der zu prüfenden Wirkstoffe oder deren Kombination appliziert, ohne dass der Studienteilnehmer oder der Behandler über die Zusammensetzung informiert waren. Das Design ist somit als Doppel-Blind-Studie anzusehen.

Die Reizschwellentestung erfolgte als elektrische Pulpastimulation, bei der die Miterregung gingivaler und parodontaler Rezeptoren ausgeschlossen ist (Raab 1983, Raab 1985). Die verwendete maximale Stromstärke von 200 μ A wird auch als sinnvoll erachtet, da sie in Relation zu der durchschnittlichen Baseline einen ausreichenden Raum für die Messung ermöglicht (Raab 1990). Moody et al. 1989

stellte diese Reizschwelle auch als die Sicherste für die Testung der Sensibilität heraus. Für diese Untersuchung wurde eine Reizstromstärke von 200 μA als Schwelle zur vollständigen Anästhesie definiert.

Auch laut Certosimo 1996 und Martin 1976 ist das elektrische Verfahren zur Testung der Anästhesie von Zähnen praktikabel und zuverlässig. Dazu sei gemäß Dal Santo et al. 1992 eine gute Reproduzierbarkeit gegeben.

Dies ist eine nicht invasive Methode mit weitgehender Standardisierung und damit verbundener Reproduzierbarkeit und Genauigkeit. Dieses Versuchsverfahren ist daher aufgrund seiner hohen Parameterkonstanz bei der elektrischen Pulpastimulation gut geeignet, um auch bei einem kleineren Pool von 10 Probanden klinisch verwertbare Aussagen zur Wirksamkeit von Lokalanästhetika treffen zu können. Die Streuung der erhaltenen Daten wird dabei auf das intra- und interindividuelle Ausmaß beschränkt. Somit sind Aussagen zu Anästhesieintensität als auch –verlauf zuverlässig zu treffen (Raab et al. 1990).

Die Elektrodenimpedanz nahm im Verlauf der Untersuchung geringfügig ab, was eventuell auf eine leichte Penetration des Elektrodengels in die Zahnhartsubstanz mit dadurch verbesserter Leitfähigkeit schließen lassen könnte. Die Werte für die ermittelte Baseline lagen im Durchschnitt bei 4,1 μA . Der hierbei errechnete Ausgangswert konnte in allen Fällen wieder erreicht werden. Hier fiel, genauso wie bei der Elektrodenimpedanz, die individuelle Schwankungsbreite der Werte geringer aus als die interindividuelle, was eine Abhängigkeit der Werte von individuellen anatomischen Gegebenheiten vermuten lässt. Das stete Wiedererreichen der Baselinewerte deutet darauf hin, dass keine Desensibilisierungsreaktionen der Nozizeptoren über die Wirkdauer des Anästhetikums hinaus aufgetreten sind.

Eine Plateauphase von Carbostesin ist nicht vorhanden, da keine Werte $\geq 200 \mu\text{A}$ erreicht werden. Dies führt zu einem hoch signifikanten Unterschied zwischen Carbostesin und Scandicain, welches immer den vordefinierten Maximalwert erreicht hat.

Die Plateauphase der Kombination ist in diesem Punkt tatsächlich eine Mischung aus beiden Formen und stellt sich als zu beiden ähnlich bzw. nicht signifikant unterschiedlich dar. Es setzt sich somit nicht eine der beiden Grundwirkcharakteristika durch, sondern es ergibt sich eine Mischform der beiden.

Ein hoch signifikanter Unterschied ergibt sich im Vergleich der Abflutungszeit von Scandicain zu der Kombination und Carbostesin. Die Abflutung von Scandicain gleicht einem rasanten Abfall während die beiden anderen ein gleichmäßiges Nachlassen der Anästhesietiefe zeigen.

Wie im Ergebnisteil beschrieben und illustriert, erreicht Carbostesin keine Reizstromwerte $\geq 200 \mu\text{A}$ und bildet somit keine Plateauphase aus. Der allgemein flache Verlauf der Kurve geht nach der Anflutung und einem verhaltenen Maximum übergangslos in die Abflutungszeit über. Dies führt zu einem hoch signifikant Unterschied zwischen Carbostesin und Scandicain in Bezug auf die Plateauphase. Die Kombination zeigt hier eine ähnliche Wirkintensität wie Scandicain und reicht regelmäßig an die definierte Schwelle für die vollständige Anästhesie heran.

Die erreichten Anästhesietiefen von Scandicain und der Kombination sind ähnlich, wohingegen ein hoch signifikanter Unterschied beider gegenüber Carbostesin besteht. Scandicain erreicht immer die volle Anästhesietiefe. Die hier ermittelten Ergebnisse bestätigen die von Schwenzer 1991 festgestellte ausreichende Anästhesiewirkung von Scandicain für die meisten klinischen Anwendungen. Die Kombination liegt im Mittel bei 85% und Carbostesin erreicht im Durchschnitt 38% der als vollständig definierten Anästhesie. Diese Werte zeigen, dass mit der Kombination tatsächlich ein Zustand erreicht werden kann, der einer vollständigen Anästhesie entspricht, oder doch zumindest eine wesentlich tiefere Anästhesie erreicht als Carbostesin. In dieser Hinsicht hat das Scandicain also vermutlich einen ähnlichen Effekt wie ein vasokonstriktorisches Zusatz zu Carbostesin. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch eine Studie von Newton et al. 2004, in der er in einem Vergleich zeigen konnte, dass bei drei verschiedenen Konzentrationen von zugesetztem Adrenalin zu Carbostesin der vasokonstriktorisches Effekt der geringsten Konzentration der Wirkung der höchsten Konzentration kaum nachstand. Somit scheint eine relativ milde Vasokonstriktion wie sie in dieser Kombination auch mit Scandicain möglich ist, sinnvoll und ausreichend zu sein.

Die Wirkdauer der Kombination ist in dieser Untersuchung im Mittel geringfügig gegenüber dem Wert von Carbostesin erhöht und somit ähnlich. Die maximal ermittelten als auch die minimal gemessenen Werte lagen jedoch über denen von Carbostesin. Hoch signifikant länger als Scandicain wirkt das Carbostesin. Die Kombination wirkt immer noch tendenziell signifikant länger als Scandicain.

Der Gesamtzeitraum ist bei der Kombination als auch bei Carbostesin hoch signifikant länger als bei Scandicain, wobei die Kombination und Carbostesin ähnlich sind.

Das gesamte analgetische Potential der Kombination ist gegenüber dem von Carbostesin hoch signifikant größer. Klar erkennbar ist dies in der Grafik „AUC“, der so genannten „Area under the curve“. Beim analgetischen Potential handelt es sich um einen Wert, der sich als Produkt der Anästhesietiefe und der Gesamtdauer ergibt. Wie bereits erwähnt hat die mittlere Gesamtanästhesiedauer der Kombination nicht deutlich gegenüber der von Carbostesin zugenommen, der merkliche Zuwachs an Gesamtpotential ist somit auf die deutlich ausgeweitete Anästhesietiefe zurückzuführen. Scandicains analgetisches Potential ist auch hoch signifikant größer als das von Carbostesin. Man erhält mit der Kombination also eine Anästhesie, die der von Carbostesin in der zu erwartenden Dauer nicht nachsteht und in ihrer Effektivität in Bezug auf die Schmerzausschaltung deutlich an Wert gewonnen hat.

Wie sich in dem vorangegangenen Ergebnisteil gezeigt hat, ist eine Frage nach möglichen Synergien bezüglich des Wirkspektrums von Scandicain und Carbostesin eindeutig zu bejahen. Dadurch erhält die Kombination die Vorzüge beider Wirkstoffe. Sie wirkt länger als Scandicain und hat auch eine wesentlich erweiterte Anästhesietiefe als Carbostesin.

Diesen Effekt versucht man normalerweise mit dem Zusatz von Vasokonstriktoren zu Lokalanästhetika zu erreichen, die ihrerseits sowohl die Anästhesiedauer als auch die Anästhesietiefe positiv beeinflussen.

Nachteilige Effekte dieser vasokonstriktorischen Zusätze wie z.B. Adrenalin, die in der Einleitung näher vorgestellt wurden, sind aber nicht von der Hand zu weisen und daher speziell bei bestimmten Patientengruppen mit Vorsicht zu verwenden. Bei anderen Patientengruppen sind sie sogar komplett kontraindiziert, da auftretende Nebenwirkungen im extremsten Fall bis zum Tode führen können (Worner 1977).

Dabei gibt eine Reihe von Indikationen für die Nutzung von lange wirksamen Lokalanästhetika, deren Anwendung auch bei Risikopatienten möglich sein sollte.

Zu nennen ist z.B. die Injektion zu Heilzwecken. Bei ihr soll eine Wahrnehmungsverstärkung durch Reizschwellenänderung mit peripherem „nerve sprouting“ und zentraler Bahnung relativiert werden, indem wiederholte Reize vermieden werden. Nerve sprouting ist eine lokale Sensibilisierungsreaktion der Nozizeptoren, bei der die entstehende Wahrnehmungsverstärkungen nach

wiederholter Reizeinwirkung zu einer Verhaltensänderung führen soll. Dabei kommt es zu einer zahlenmäßigen Rekrutierung und zu einem tieferen Eindringen der neuronalen Strukturen ins Dentin. Eine Reizausschaltung oder -reduktion führt zu einem Abklingen der Beschwerden, wie sie bei freiliegenden Zahnhälsen, okklusalen Interferenzen oder nach parodontalchirurgischen Maßnahmen auftreten können. Auch der Entstehung einer neurogenen Entzündung wird die Grundlage genommen, so dass diese sich zurückbilden kann (Raab 2000).

Als Grundlage für die Sensibilisierungsrückbildung wird die Reizkarenz gesehen, die ihrerseits durch die Gabe von Lokalanästhetika oder nicht steroidalen Analgetika unterstützt werden kann. Hierbei sei aber die Anwendung von Wirkstoffen mit Vasokonstriktorzusatz nicht zu empfehlen, da die auftretende reaktive Hyperämie einen Sensibilisierungsprozess weiter fördern würde und damit dem therapeutischen Nutzen kontraproduktiv wäre (Raab 2000). Raab untersuchte in diesem Zusammenhang bereits 1990 die Frage, ob sich mit Hilfe eines Lokalanästhetikums die Freisetzung von Neuropeptiden verringern lässt. Dies könnte eventuell die ein schmerzhaftes Geschehen immer überlagernde neurogene Entzündung verringern. Raab konnte tatsächlich neben der anästhetischen Wirkung einen Einfluss auf die neurogene Komponente der Entzündung feststellen. Bei der Anwendung von Scandicain stellte er, wie auch Müller 1989, eine um 90% verringerte Pulpadurchblutung fest, die sich auch in einer auf Reiz geringeren Plasmaextravasation manifestierte. Einschränkend erwähnt er, dass die Neuropeptidfreisetzung über einen längeren Zeitraum gehemmt werden müsse, um therapeutisch wirksam zu werden. Dazu sei die Entwicklung von Lokalanästhetika notwendig, die ohne die bekannten Vasokonstriktoren lang andauernd wirksam sind. Zu dieser Entwicklung könnte mit dieser Studie beigetragen worden sein.

Zur Absicherung einer klinischen Verdachtsdiagnose hinsichtlich des betreffenden Zahnes kann eine diagnostische Lokalanästhesie durchgeführt werden. Diese sollte nach Möglichkeit ohne Vasokonstriktorzusatz durchgeführt werden. Die diagnostische Lokalanästhesie ermöglicht die Eingrenzung der Schmerzursache oder den Ausschluss einer dentogenen Ursache (Raab 2000). Zur Differenzierung einer irreversiblen Pulpitis gegenüber einem durch einen Reiz ausgelösten Sensibilisierungsprozess wird von Raab 2000 die Anwendung einer Anästhesie mit 2 Millilitern Carbostesin 0,5% erwähnt. Dadurch wird die Ausschüttung von

Neuropeptiden für die Dauer der Anästhesie geblockt, was die Rückbildung einer potentiellen Sensibilisierung ermöglicht. Primär sei dafür aber auch die Ausschaltung des ursächlichen Reizes notwendig. Carbostesin ermöglicht zwar eine lange anhaltende Anästhesie, aber eine komplette Schmerzausschaltung ist aufgrund der geringen Anästhesietiefe nicht zu erwarten.

Daher wird weiterhin ein Zusatz von 0,5 ml Scandicain 4% zu den 2 Millilitern Carbostesin empfohlen, da Scandicain aufgrund seiner vasokonstriktorisches Fähigkeiten die Anästhesietiefe so positiv beeinflusst, dass eine komplette Schmerzausschaltung ermöglicht wird. Wie bereits erwähnt, sollte auch bei dieser Behandlung auf die Anwendung von Wirkstoffen mit Vasokonstriktorzusatz verzichtet werden, um die reaktive Hyperämie zu vermeiden (Raab 2000).

Langzeitanästhesien kommen auch bei oder nach operativen Behandlungen wie z.B. einer Weisheitszahnentfernung zum Einsatz. Vorteile dieser Anwendung sind die Reduktion postoperativer Schmerzen (Linden et al. 1986, Milam 1984, Moore 1984) und eine Reduktion des Schmerzmittelbedarfs (Bouloux et al. 1999, Chapnick et al. 1980, Linden et al. 1986). Nachsorgearbeiten werden dem Patienten und dem Behandler erleichtert (Bouloux et al. 1999). Bei Operationen in Allgemeinanästhesie ist bei präoperativer Injektion auch seltener mit systemischen (z.B. Herzarrhythmien) und lokalen Komplikationen zu rechnen (Chapman 1987, Wilson et al. 1986). Auch ist die notwendige Tiefe der Allgemeinanästhesie geringer als ohne die zusätzliche lokale Anästhesie (Kruger 1981). Daubländer 2006 als auch Lazaro et al. 1999 erwähnen die Anwendbarkeit von lang wirksamen Lokalanästhetika im Bereich von chronischen sowie akuten Schmerzen.

Weltweit geht die Tendenz aufgrund der bekannten Risiken bei der Anwendung schon seit vielen Jahren in Richtung einer Reduktion des Katecholaminzusatzes (Knoll – Köhler 1991 a). Zudem steigt durch die stetig wachsende Lebenserwartung die Anzahl älterer Patienten, was sowohl die Häufigkeit körperlicher Gebrechen als auch entsprechender Medikationen steigert. Das Auftreten von Zwischenfällen in Bezug auf die Lokalanästhesie steigt in dieser Gruppe von „Risikopatienten“ signifikant an (Daubländer 1997). In Anbetracht der Fülle der bereits genannten Anwendungsmöglichkeiten für eine Langzeitanästhesie wurde mit dieser Versuchsreihe experimentell eine mögliche Alternative zu den sonst üblichen Lösungen mit vasokonstriktorisches Zusätzen getestet. Die Alternative weist die bereits erwähnten Nachteile nicht auf und kann auch bei Vorerkrankungen sowie bei

unter Medikation stehenden Patienten sicher angewendet werden, wo Vasokonstriktoren vielfach Risiken bergen.

Scandicain weist in diesem Zusammenhang einige Eigenschaften auf, die es für diese Problemstellung interessant machen. Aufgrund seines eigenen vasokonstriktorischen Effekts (Frühstorfer 1993, Lindorf 1979, Willatts 1985), benötigt es keinen zusätzlichen vasokonstriktorischen Zusatz, um eine effektive pulvale Anästhesie zu erreichen. Daubländer attestiert Scandicain 2006 zumindest eine geringere Vasodilatation als anderen Lokalanästhetika, was seine Anwendung auch ohne vasoaktive Substanzen möglich mache. Sie empfiehlt die Anwendung von Scandicain bei absoluten Kontraindikationen gegenüber Vasokonstriktoren wie Hyperthyreose, Phäochromozytom und Tachyarrhythmien sowie bei einer bestehenden Sulfitsensibilität des Patienten. Sie erwähnt weiter, dass die Komplikationsrate der Lokalanästhesie im subtoxischen Bereich in erster Linie durch die Adrenalinmenge bestimmt würde. Knoll - Köhler sieht 1991 aufgrund der hohen Vaskularisationsdichte in der Mundschleimhaut neben einer Sulfitsensibilität keine weitere Indikation für die Anwendung von Scandicain ohne vasokonstriktorischen Zusatz.

Cohen et al. 1993 führen aus, dass es bei den möglichen systemischen Effekten von Vasokonstriktoren und der erprobten Effektivität der Anästhesie mit Scandicain eine Reihe von Umständen gibt, in denen Scandicain einer Anästhesie mit Vasokonstriktor vorgezogen werden sollte. In ihren Studien stellten sie fest, dass Scandicain 3% ähnlich effektiv anästhesiert wie 2% Lidocain mit 1:100.000 Epinephrin. Der Praktiker sollte also damit in der Lage sein, mögliche systemische Effekte von Vasokonstriktoren durch die Anwendung von Scandicain zu umgehen. Auch Lindorf stellte schon 1979 heraus, dass bei der Vielzahl von Kontraindikationen gegen den Gebrauch von Katecholaminen ein Anästhetikum, das ohne diesen Zusatz zuverlässig wirkt, von gutem Nutzen wäre. Schwenger vertritt 1991 die Forderung, bei kardiovaskulären Risikopatienten und alten Menschen ganz auf Adrenalin zu verzichten und weist alternativ auf die Anwendung von Scandicain ohne Vasokonstriktoren hin. Auch Lipp empfiehlt 1991 die Anwendung von Scandicain, da es als einziges ohne Vasokonstriktor appliziert werden könne.

Die Vasokonstriktion von Scandicain und damit die zu erreichende Blutleere sind dabei jedoch geringer als bei anderen vasokonstriktorischen Zusätzen (Schwenger 1991, Frühstorfer 1993).

Die Verträglichkeit von Scandicain ist allgemein als sehr gut einzustufen, so dass keine besonderen Anwendungseinschränkungen zu beachten sind (Schwenzer 1991). Es ermöglicht eine sichere und effektive Anwendung (Chen et al. 2004). Auch die Anwendung von Carbostesin wird als sichere Methode zur längerfristigen Anästhesie angesehen (Bouloux 1999).

Ein angenehmer Nebeneffekt von Carbostesin ist seine antientzündliche Wirksamkeit im Falle einer neurogenen Entzündung (Pietruck et al. 2003), was dem angedachten Anwendungsspektrum dieser Kombination zugute käme. Ähnliches gilt für Scandicain, bei dem Kalman et al. 1998 einen positiven Effekt auf die neurogene Komponente einer Entzündung feststellte.

Als vielleicht baldige Alternative zum langjährigen „Goldstandard“ bei der Langzeitanästhesie, dem Carbostesin (McClellan 2000, Owen 2000), gibt es seit 1996 im klinischen Gebrauch sein S-Enantiomer, das Ropivacain ®. Sein Wirkstoff Naropin ist strukturell sowohl mit dem Scandicain als auch mit dem Carbostesin verwandt und wird auch von der Firma Astra Zeneca hergestellt. Anders als die anderen Wirkstoffe ist es kein Racemat. Es soll vom anästhetischen Potential her dem Bupivacain sehr ähnlich sein und dabei eine noch sicherere Anästhesie ermöglichen (Kennedy et al. 2001, McClellan 2000, Owen 2000, Zink 2003, Zink 2004).

Oliveira stellte 2006 in seinen Studien fest, dass die Anwendung von Ropivacain allein zu keinen kardiovaskulären Effekten führt. Bei einem Zusatz von Epinephrin kam es hingegen genau zu diesen Erscheinungen, ohne dass die Anästhesie positiv beeinflusst wurde. Er folgerte daraus, dass dies eine Möglichkeit zur Langzeitanästhesie ohne die Notwendigkeit eines Vasokonstriktors darstellen könnte. Dies war zu diesem Zeitpunkt die erste Studie zu den kardiovaskulären Auswirkungen von Ropivacain bei zahnmedizinischer Anwendung. Dies zeigt, dass es hierzu noch keine als gesichert geltende Datenlage gibt. Eine andere Studie stellte sogar fest, dass Ropivacain wie auch das von uns getestete Scandicain einen eigenen vasokonstriktorisches Effekt hat (Weber et al. 2001). Auch Cederholm et al. fand schon 1992 Hinweise auf vasokonstriktorisches Aktivitäten von Ropivacain. Dieser alternative Ansatz zur Langzeitanästhesie könnte im Vergleich zu unserer getesteten Version Gegenstand einer weiteren Studie sein. Ropivacain ist derzeit jedoch noch nicht für den zahnmedizinischen Gebrauch zu erwerben (Oliveira 2006) und als Wirkstoff insgesamt teurer in der Anwendung als Carbostesin (Zink 2004).

Ein weiterer wichtiger aber auch strittiger Punkt ist auch die Gewichtung der Wirkung des endogen ausgeschütteten Adrenalins zu der des injizierten. In einer Studie stellte Knoll-Köhler et al. 1991 eine lineare Relation zwischen der applizierten Menge an Vasokonstriktor und dessen Serum Spiegel fest. Die Plasmakonzentration ist somit abhängig von der intraoral absorbierten Menge nach der Lokalanästhesie. In dieser Untersuchung wurde jedoch kein eindeutiger Zusammenhang zwischen absorbierter Menge und der Ausprägung der Kreislaufparameter gefunden. Daraus wurde gefolgert, dass die aufgetretenen Auffälligkeiten bezüglich des Kreislaufes stressbedingt und somit auf eine endogene Adrenalinausschüttung zurück zu führen sind. In dieser konkreten Studie erwies sich die operative Entfernung von Weisheitszähnen bei einer Anästhesie mit Adrenalin 1:100.000 als für den Kreislauf unproblematischer als bei der geringeren Konzentration von 1:200.000. Dies sei begründet in dem deutlich höheren Stresslevel bei der geringeren Anästhesie, so dass die endogene Katecholaminausschüttung in der Lage war, den Kreislauf maßgeblich zu beeinflussen. Auch Defosse 1999 ist der Ansicht, dass der Anteil des endogenen Adrenalins den des applizierten weit übersteigt. Daher solle gerade bei Herz-Kreislaufpatienten ein Adrenalinzusatz von 1:100.000 verwendet werden, da nur so eine ausreichende Anästhesie und eine weitestgehend stressfreie Behandlung möglich ist, die die Ausschüttung des „gefährlicheren“ endogenen Adrenalins minimiert.

Auch Perusse et al. empfiehlt 1992 aus demselben Grund bei Herz-Kreislauf Patienten die Anwendung einer möglichst langen und tiefen Anästhesie bei der geringst möglichen Dosis Vasokonstriktor.

Zum gegenteiligen Ergebnis kam beispielsweise Stabile et al. 2000, der bei 90% seiner Probanden einen Anstieg der Herzfrequenz feststellen konnte, nachdem ihnen ein Lokalanästhetikum mit Epinephrin 1:100.000 und bei 87% mit 1:200.000 verabreicht wurde. In der Kontrollgruppe ohne Vasokonstriktoren wurde kein Anstieg verzeichnet.

Auch Replogle et al. stellte 1999 in seiner Studie fest, dass es bei der intraossären Anwendung von Lidocain mit Epinephrin in der Mehrheit der Fälle zu Anstiegen der Herzfrequenz kam, wohingegen es bei der Verwendung von Scandicain zu keinen nennenswerten Anstiegen gekommen ist. Daraus folgerte er, dass Scandicain eine gute Alternative zur Anwendung bei Patienten ist, die einer Risikogruppe in Bezug

auf die Anwendung von Adrenalin angehören. Auch Reisman et al. 1997 empfiehlt hier die Anwendung von Scandicain zur Minimierung von systemischen Reaktionen.

Eine allgemeine Einschränkung bei der sonst zumeist sicheren Methode der Anästhesie ist allerdings die Problematik der versehentlichen intravasalen bzw. intravenösen (i.V.) Anästhesie oder auch die Applikation in einen durch Hyperämie verstärkt durchbluteten Bereich. Hier kann es unabhängig von den sonst unproblematisch geringen Konzentrationen der Vasokonstriktoren zu systemischen Nebenwirkungen kommen (Jage 1993, Worner 1977, Zink 2003). Hidding fand 1991 eine Inzidenz von fast 20% positiver Aspirationsproben bei der Leitungsanästhesie und in der gleichen Häufigkeit Blutdruckanstiege von mehr als 20 mm Hg bei Verwendung von Anästhetika mit Vasokonstriktoren. Diese Reaktionen seien scheinbar auf den Adrenalinzusatz in den Lösungen zurück zu führen.

Untermauert wird diese Vermutung durch Untersuchungen von Lipp et al. 1988 und 1993, die mit Tritium markiertem Adrenalin zeigen konnten, dass der Katecholaminanstieg auf das injizierte Adrenalin zurück zu führen war. Diese Untersuchung widerspricht somit auch der erwähnten Auffassung von Knoll – Köhler et al. 1991 und Defosse 1999, wonach endogenes Adrenalin den Hauptanteil an auftretenden systemischen Reaktionen hat.

Auch Daubländer 2006 und Lipp et al 1993 weisen auf 20% zumindest partieller i.V. Applikationen trotz Aspirationsprobe hin. Lipp empfiehlt 1993 bei Anwendung von Adrenalin enthaltenden Lösungen bei Risikopatienten ein kontinuierliches Monitoring. Knoll – Köhler et al. 1991 konnte allerdings selbst bei versehentlichen intravenösen Injektionen zumindest bei jungen, gesunden Männern keine negativen Effekte am Herz – Kreislaufsystem feststellen.

Silvestre et al. konnte 2001 keinen Einfluss auf den Blutdruck feststellen, nachdem Lösungen mit oder ohne Vasokonstriktoren verwendet wurden. Trotzdem rät Perusse et al. 1992, das potentielle Risiko eines plötzlichen Anstieges der Adrenalinkonzentration im Plasma selbst von geringem Ausmaß bei medizinisch vorbelasteten Patienten nicht zu unterschätzen. Er hält das einzugehende Risiko durch eine mögliche intravasale Injektion von vasokonstriktorhaltigen Wirkstoffen bei vorbelasteten Patienten für höher als den Vorteil einer tieferen Anästhesie. Weiter kritisiert er, dass in Studien zu den Auswirkungen von Adrenalin auf den Kreislauf die

verabreichten Mengen an Adrenalin zumeist realitätsfern niedrig gewählt worden seien.

Es hat sich gezeigt, dass die Kombination der beiden Wirkstoffe Vorteile bringt, die es ansonsten nur in Verbindung mit Vasokonstriktoren gab, die entweder stärker risikobehaftet sind oder durch ihre anhängliche Hyperämie dem therapeutischen Effekt entgegen stehen. Genaue Vorgaben für die tägliche Anwendung in der Praxis lassen sich aber aus dieser Studie noch nicht ableiten und könnten Grundlage einer weiterführenden Arbeit sein, deren Ziel ein ideales Mischungsverhältnis der beiden Wirkstoffe sein könnte. Auch die benötigte Gesamtmenge der beiden Wirkstoffe zur Erzielung einer therapeutisch sinnvollen Anästhesiedauer bleibt noch zu ermitteln. Als Anhaltspunkt kann hier vielleicht die 2000 von Raab gegebene Empfehlung für einen Zusatz von 0,5 ml Scandicain zu 2 Millilitern Carbostesin dienen. Die in der vorliegenden Studie erreichte relativ geringe Gesamtwirkdauer ist eventuell auch auf die verhältnismäßig geringe Gesamtwirkstoffmenge von 1 ml zurückzuführen.

Daher sind die hier ermittelten Werte speziell für die maximale Wirkdauer (Scandicain 56 Minuten, Carbostesin 76 Minuten und die Kombination 104 Minuten) nur als Vergleichswerte untereinander zu sehen. Eine Wiederholung des für diese Studie durchgeführten Versuchs mit der dann ermittelten optimalen Dosis könnte dann von weiterem Interesse sein. Interessanterweise fand Schwenzer 1991 einen deutlichen Unterschied im Anästhesieverlauf bei der Anwendung von Scandicain im Oberkiefer im Vergleich zum Unterkiefer. Die maximale Anästhesiedauer war bei beiden Kiefern gleich, wobei die Wirkung im Unterkiefer deutlich länger auf hohem Niveau blieb als dies im Oberkiefer der Fall war. Somit sind die zu erreichenden therapeutischen Nutzzeiten im Unterkiefer deutlich länger.

Die benötigte Wirkdauer zur Beeinflussung der neurogenen Entzündung als Anteil von postoperativen Schmerzen beispielsweise, wurde 1999 von Gentili et al. an Ratten untersucht. Er verwendete dabei Carbostesin mit Vasokonstriktor. Nach einer einmaligen, 90 Minuten anhaltenden Anästhesie konnte kein positiver Effekt auf die postoperativen Entzündungszeichen und die damit verbundenen Schmerzen erkannt werden. Wurde die gleiche Anästhesie jedoch viermal hintereinander im Abstand von 1,5 Stunden entsprechend der Wirkdauer wiederholt, so waren positive Auswirkungen speziell auf das entzündliche Ödem erkennbar. Carbostesin war auch hier das am längsten lokal wirksame, erhältliche Anästhetikum.

Vielleicht lässt sich auch durch eine Optimierung des Applikationsmodus noch eine weitere Verbesserung der Wirksamkeit erzielen. Hier könnte der Abstand der aufeinander folgenden Dosen der verschiedenen Wirkstoffe variiert werden oder auch eine nahezu simultane Applikation erfolgen.

6. Schlussfolgerung

Die Anwendung von vasokonstriktorisches Substanzen bringt im Rahmen der täglichen Behandlung viele bereits erwähnte Vorteile mit sich. Der Gebrauch des am häufigsten genutzten Zusatzes Adrenalin ist in vielen Fällen unproblematisch. Dies gilt jedoch nicht ohne Einschränkungen, die sich aus den bereits besprochenen Vorgaben und Kontraindikationen sowie dem permanenten Restrisiko einer intravasalen Injektion ergeben. Als Essenziell und somit als *conditio sine qua non* ist in diesem Zusammenhang wohl die ausführliche und aktuelle Anamneseerhebung zu sehen (Daubländer 1997 und 2006), um einen möglichst verantwortungsbewussten Umgang mit Vasokonstriktoren zu ermöglichen.

Die Anamnese soll Fragen nach konkreten Krankheitsbildern enthalten, das Vorkommen typischer Symptome beleuchten und die bestehende Medikamenteneinnahme klären. Des Weiteren kann eine körperliche Untersuchung des Patienten, als auch Rücksprache mit dessen Hausarzt sinnvoll und notwendig sein (Lipp 1991). Neben der Auswahl der geringst möglichen Konzentration an Vasokonstriktor sind auch eine mehrfache Aspirationsprobe und eine langsame Applikation zu empfehlen. (Lipp 1991, Perusse 1992). Die langsame Applikation soll dabei speziell ein schnelles Anfluten am Herzen bei einer versehentlichen intravasalen Injektion vermeiden (Lipp 1991). Allerdings sind manche Vorerkrankungen oder auch Allergien den Patienten bisher selber nicht bekannt und bleiben so als Risikofaktoren unbeachtet und unberücksichtigt.

Als bedeutender Kontrapunkt wird von Perusse et al. 1992 und Daubländer 2006 die Unwägbarkeit der Wirkung bei der vorherigen Einnahme weiterer Medikamente oder Drogen durch die Patienten angesehen. Des Weiteren ist die Anwendung auch bei unvorbelasteten Patienten nicht risikolos, da z.B. durch eine versehentliche intravasale Applikation die üblicherweise auftretenden Plasmaspiegel überstiegen werden und somit ein für die sonst sichere Dosierung unübliches Nebenwirkungspotential entsteht (Jage 1993, Worner 1977, Zink 2003). Bei Untersuchungen im Jahr 1991 fand Knoll – Köhler zudem eine Schwankungsbreite von 140% des Sollgehaltes an zugesetztem Katecholamin, was der Anwendungssicherheit aufgrund der nicht vorhersagbaren Wirkungsintensität nicht zuträglich ist. Auch dem therapeutischen Ziel kontraproduktive Auswirkungen der

Vasokonstriktoren, wie im Speziellen die reaktive Hyperämie, schränken die Anwendung von Vasokonstriktoren ein. Das Ziel dieser Studie war, einen möglichen Weg für eine lang andauernde und ausreichend tiefe Anästhesie aufzuzeigen, die weitgehend frei von sonst bestehenden Einschränkungen, Risiken und Unsicherheiten angewendet werden kann, wie sie sonst den Vasokonstriktoren wie Adrenalin anhaften. Zudem sollte sie in Bereichen Anwendung finden können, in denen Vasokonstriktoren kontraproduktiv und somit nicht anwendbar sind. Bei ausreichender Anästhesiedauer ist die Anästhesietiefe jedoch nicht zu vernachlässigen, da bei unzureichender Anästhesie die endogene Adrenalinausschüttung den Vorteil der fehlenden Applikation desselben eventuell wieder zunichte machen könnte (Defosse 1999, Knoll-Köhler et al. 1991, Perusse et al. 1992).

Die Ergebnisse haben gezeigt, dass die in dieser Studie untersuchte Variante der Anästhesie tatsächlich einen solchen Weg darstellen kann. Die Kombination von Scandicain und Carbostesin führt zu einer tiefen und lang anhaltenden Anästhesie, wobei die vasokonstriktorische Fähigkeit von Scandicain als auch die individuellen Wirkcharakteristika der beiden Anästhetika vermutlich ihren Anteil daran haben. Scandicain hat in seiner Anwendung nicht die gleichen Vorbehalte und Anwendungsunsicherheiten wie Katecholamine. Es verursacht auch keine reaktive Hyperämie (Schwenzer 1991), wodurch es sich Behandlungsbereiche erschließt, die der Anwendung von Vasokonstriktoren anderer Art bisher vorenthalten waren. Weiterführende Studien zur Optimierung des Mischungsverhältnisses als auch gegebenenfalls des Applikationsmodus sind sicherlich der Sache in Zukunft weiter dienlich. Perusse et al. forderte schon 1992 für Herz - Kreislauf Patienten eine lange und tiefe Anästhesie mit der geringst möglichen Dosis an Adrenalinzusatz. Schwenzer empfiehlt 1991 sogar in Anbetracht bestehender Alternativen auf den Gebrauch von Vasokonstriktor enthaltenden Wirkstoffen bei kardiovaskulären Risikopatienten zu verzichten. Besonders stellt er dabei das nicht gänzlich auszuschließende Risiko der intravaskulären Injektion bei der Leitungsanästhesie heraus. Hier wurde ein Weg gefunden, der diese Forderungen erfüllen kann, indem überhaupt kein Adrenalin verwendet werden muss, um eine lang anhaltende, effektive und obendrein sichere Anästhesie zu ermöglichen.

7. Zusammenfassung/Abstract

Untersuchung zum anästhetischen Wirkpotential von Mepivacain und

Bupivacain - ein sinnvoller Weg zur sicheren und effektiven Langzeitanästhesie?

Einleitung: Seit der Einführung der Lokalanästhetika ist deren Einsatz aus der täglichen Praxis nicht mehr wegzudenken. Neben der gewünschten Wirkung in Form der lokalen Anästhesie gibt es aber auch eine Reihe von unerwünschten Nebenwirkungen, die auf dem Wirkstoff selbst oder vielfach verwendeten Zusätzen wie Katecholaminen oder Sulfiden beruhen können. Durch die alternde Gesellschaft häufen sich Grunderkrankungen und entsprechende Medikamenteneinnahmen. Bei der Anwendung von Lösungen mit Adrenalin ist dies zu berücksichtigen, da es dadurch vermehrt zu Nebenwirkungen und Komplikationen kommen kann.

Ziel: Das Ziel dieser Studie war, einen möglichen Weg für eine lang andauernde und ausreichend tiefe Anästhesie aufzuzeigen, die weitgehend frei von sonst bestehenden Einschränkungen, Risiken und Unsicherheiten angewendet werden kann, wie sie sonst den Vasokonstriktoren wie Adrenalin anhaften.

Material und Methode: Als Alternativlösung wurde eine Kombination aus einem Langzeitanästhetikum, Bupivacaine (Carbostesin), und einem Kurzzeitanästhetikum, Mepivacaine (Scandicain), mit eigener vasokonstriktorischer Aktivität ohne reaktive Hyperämie verwendet. Dabei wurde das anästhetische Potential von Scandicain und Carbostesin allein als auch in Kombination dargestellt. In einem standardisierten Versuchsaufbau wurde an 10 freiwilligen Probanden der Verlauf der Anästhesietiefe, die An- und Abflutungszeit (on- und offset time), die Plateauphase, die Wirkdauer, den Gesamtzeitraum sowie das anästhetische Potential als Produkt aus Gesamtdauer und Anästhesietiefe bestimmt und aufgezeichnet. Bei dieser Doppel-Blind-Studie wurde 1 ml als Infiltration an einem mittleren, oberen Schneidezahn appliziert. Bei der Untersuchung im „three-way-crossover“ Design wurde in zufälliger Reihenfolge eine der zu prüfenden Lösungen appliziert.

Ergebnisse: Die Ergebnisse haben gezeigt, dass Scandicain und Carbostesin zwei grundsätzlich unterschiedliche Wirkcharakteristika besitzen. Deren Kombination führt zu einer tiefen und lang anhaltenden Anästhesie, in der sich die positiven Aspekte beider Wirkstoffe wiederfinden.

Diskussion: Die untersuchte Kombination stellt einen sinnvollen Weg für eine sicher und ausreichend tiefe Anästhesie dar.

8. Literatur

1. AstraZeneca GmbH, Scandicain – Gebrauchsinformation und Fachinformation, 22876 Wedel, (2005)
2. AstraZeneca GmbH, Carbostesin – Gebrauchsinformation und Fachinformation, 22876 Wedel, (2005)
3. Axelsson K, Wedman B, Blood concentration of lidocaine after spinal anesthesia using Lidocain and Lidocain with adrenaline. *Acta Anesth Scand.* 25, 240 – 5 (1981)
4. Bouloux GF, Punnia – Moorthy A, Bupivacaine versus lidocaine for third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 57, 510 – 514 (1999)
5. Brkovic B, Todorovic L, Stojic D, Comparison of clonidine and epinephrine in lidocaine anaesthesia for lower third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac. Surg.* 34, 401 – 6 (2005)
6. Cederholm I, Evers H, Lofstrom JB, Skin blood flow after intradermal injection of ropivacaine in various concentrations with and without epinephrine evaluated by laser doppler flowmetry. *Reg. Anesth.* 17, 322 – 328 (1992)
7. Certosimo AJ, Archer RD, A clinical evaluation of the electric pulp tester as an indicator of local anesthesia. *Oper Dent,* 21, 25 – 30 (1996)
8. Chapman PJ, Ganendran A, Prolonged analgesia following preoperative bupivacaine neural blockade for oral surgery performed under general anesthesia. *J Oral Maxillof Surg.* 45, 233 – 5 (1987)
9. Chapnick P, Baker G, Munro CO, Bupivacaine anaesthesia in oral surgery. *J Can Dent Assoc.* 46, 441- 3 (1980)

10. Checchi L, Pelliccioni GA, Rizzi G, Control of postoperative pain in periodontology. *Dent Cadmos*, 57, 107 – 111 (1989)
11. Chen XM, Shi ZD, Huang DM, Zeng HB, Wang XY, Ding Y, Anesthetic efficacy of 2% mepivacaine in conservative dentistry. *Hua Xi Qiang Xue Za Zhi*. 22, 390 – 2 (2004)
12. Cohen HP, Cha BY, Spangberg LS, Endodontic anesthesia in mandibular molars: a clinical study. *J Endod*. 19, 370 – 3 (1993)
13. Crout RJ, Koraido G, Moore PA, A clinical trial of long - acting local anesthetics for periodontal surgery. *Anesth Prog*. 37, 194 – 8 (1990)
14. Dal Santo FB, Throckmorton GS, Ellis E, Reproducibility of data from a hand – held pulp tester used on teeth and oral tissue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 73, 103 – 8 (1992)
15. Danielsson K, Evers H, Holmlund A, Kjellmann O, Nordenraum A, Persson N, Long acting local analgesics in oral surgery. *Int. J. Oral and Maxillof. Surg*. 195, 119 (1986)
16. Daubländer M, Müller R, Lipp MD, The incidence of complications associated with local anesthesia in dentistry. *Anesth. Prog*. 4, 132 – 41 (1997)
17. Daubländer M, Die moderne Lokalanästhesie in de Zahnheilkunde: „One fits all“ oder differenziert? *ZMK* 7 – 8, 474 - 479 (2006)
18. Defosse O, Local anesthesia with and without vasoconstrictors: indications, contraindications and complications in relation to the health of the patient. *Rev Belge Med Dent*. 4, 242 – 58 (1999)
19. Fletcher D, Gentili M, Mazoit JX, Samii K, Additivity of bupivacaine and morphine for peripheral analgesia in rats. *Fundam Clin Pharmacol*. 14, 327 – 34 (2000)

-
20. Frühstorfer H, Wagener G, Effects of intradermal lignocaine and mepivacaine on human cutaneous circulation in areas with histamin – induced neurogenic inflammation. *Br J Anesth.* 70, 167 – 72 (1993)
 21. Gentili ME, Mazoit JX, Samii KK, Fletcher D, The effect of a sciatic nerve block on the development of inflammation in carrageenan injected rats. *Anesth Analg.* 89, 979 – 84 (1999)
 22. Goebel WM, Allen G, Randall F, The effect of commercial vasoconstrictor preparations on the circulating venous serum level of mepivacaine and lidocaine. *J Oral Maxillofac Surg.* 35, 91 – 6 (1980)
 23. Goldman V, Eres H, Prilocain Felypressin: A new combination for dental analgesia. *The dental Practitioner* 19, 2 (1969)
 24. Jage J, Circulatory effects of vasoconstrictors combined with local anesthetics. *Anesth. Pain Control Dent.* 2, 81 – 6 (1993)
 25. Jakobs W, Lipp M, Jakobs E, Kreusser B, Results of a survey. *Zahnärztl. Mitt.* 8, 870ff (1988)
 26. Kalman S, Linderfalk C, Wardell K, Eintrei C, Lisander B, Differential effect on vasodilatation and pain after intradermal capsaicin in humans during decay of intravenous regional anesthesia with mepivacaine. *Reg Anesth Pain Med.* 4, 402 – 8 (1998)
 27. Kennedy M, Reader A, Beck M, Weaver J, Anesthetic efficacy of ropivacaine in maxillary anterior infiltration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 91, 406 – 12 (2001)
 28. Khoury F, Hinterthan A, Schurmann J, Arns H, Clinical comparative Study of local Anesthetics. *Dtsch. Zahnärztl. Z.* 46, 822 – 4 (1991)

-
29. Klingenström P, Nylén B, Westmark L, Experimental and clinical investigations of the local vasoconstrictive effect of two derivatives of pituitary posterior lobe hormones. *Plast. Reconstr. Surg.* 39, 503 (1967)
 30. Knoll – Köhler E, Lokalanästhesie in der Zahnheilkunde. *Zahnärztl. Mitt.* 81, 2370 – 5 (1991)
 31. Knoll – Köhler E, Possible Causes of incidents during dental local anesthesia. 100, 780 – 5 (1991), a
 32. Knoll – Köhler E, Knoller M, Brandt K, Becker J, Cardiohemodynamic and serum catecholamine response to surgical removal of impacted mandibular third molars under local anesthesia. *J Oral Maxillofac. Surg.* 49, 957 – 62 (1991)
 33. Knoll – Köhler E, Wegner E, Is adrenalin in a 2% lidocaine solution after enoral injection hemodynamically effective?. *Schweizer Monatsschr. Zahnmed.* 105, 318 – 23 (1995)
 34. Kruger E, Worthington P, Oral surgery in dental Practice. Quintessence publishing, 107 – 108 (1981)
 35. Lazaro JJ, Franquelo C, Navarro X, Castellano B, Verdu E, Cristofol C, Arboix M, Prolongation of nerve and epidural anesthetic blockade by bupivacaine in a lipid emulsion. *Anesth Analg.* 89, 121 – 7 (1999)
 36. Linden ET, Abrams H, Matheny, Kaplan AL, Kopczyk RA, Jasper SJ Jr, A comparison of postoperative pain experience following periodontal surgery using two local anesthetic agents, *J Periodontol.* 57, 637 – 42 (1986)
 37. Lindorf HH, Investigation of the vascular effect of newer local anaesthetics and vasoconstrictors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 4, 292 – 7 (1979)

-
38. Lipp M.O.W, Dick W.F, Daubländer M. Hopke J, Funder H, Examination of the antral – venousepinephrine level during local dental infiltration and block anesthesia using tritium – marked epinephrine as vasoconstriktor. *Anesthesiology* 69, A 371 (1988)
 39. Lipp M, Serie Notfallmedizin 11: Lokalanästhesie. *ZM* 79, 1407, (1989)
 40. Lipp M, Daublander M, Aspects of local anesthesia in patients with coronary heart disease. *Quintessenz*. 42, 983 – 990 (1991)
 41. Lipp M, Dick W, Daubländer M, Fuder H, Stanton – Hicks M, Exogenous and endogenous plasma levels of epinephrine during dental treatment under local anesthesia. *Reg. Anesth* 1, 6 – 12 (1993)
 42. Malamed SF, New Anesthetics. *Rev Belge Med Dent*. 55, 9 – 18 (2000)
 43. Martin R, Electrical measuring of the effect of local anesthesia. *Dtsch Zahnärztl. Z.* 2, 131 – 2 (1976)
 44. McClellan 2000 KJ, Faulds D, Ropivacaine: An update of ist use in regional anaesthesia. *Drugs*, 60, 1065 – 1093 (2000)
 45. Milam SB, Giovannitti JA, Bright D, Hypersensitivity to local anesthetics? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 56, 593 – 6 (1983)
 46. Milam SB, Giovannitti JA jr. Local anesthetics in dental practice. *Dent Clin North Am*. 28, 493 – 508 (1984)
 47. Moore PA, Dunsky JL, Bupivacaine anesthesia – a clinical trial for endodontic therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 55, 176 – 9 (1983)
 48. Moore PA, Bupivacaine: a long – lasting local anesthetic for dentistry. *Surg Oral Med Oral Pathol*. 58, 369 – 74 (1984)

-
49. Moore PA, Long acting local anesthetics: a review of clinical efficacy in dentistry. *Compendium* 11, 28 -30 (1990)
 50. Müller H, Raab WH, The effects of local anesthesia on the thermoregulation of the tooth pulp. *Dtsch. Zahnärztl. Z.* 45, 216 – 8 (1990)
 51. Naftalin LW, Yagiela JA, Vasoconstrictors: Indications and precautions, *Dent Clin North Am.* 46, 733 – 46 (2002)
 52. Newton DJ, McLeod GA, Khan F, Belch JJ, The effect of adjuvant epinephrine concentration on the vasoactivity of the anesthetics bupivacaine and levobupivacaine in human skin. *Reg. Anesth Pain Med.* 29, 307 – 11 (2004)
 53. Oliveira NE, Filho NS, Lima EG, Vasquez EC, Effects of regional anesthesia with ropivacaine on arterial pressure and heart rate in healthy subject. *Eur J Oral Sci* 114, 27 – 32 (2006)
 54. Owen MD, Dean LS, Ropivacaine. *Exp Opin Pharmacother*, 1, 325 – 336 (2000)
 55. Perusse R, Goulet JP, Turcotte JY, Sulfite, asthma and vasoconstrictors. *J Cand Dent Assoc.* 55, 55 – 6 (1989)
 56. Perusse R, Goulet JP, Turcotte JY, Contraindications to vasoconstrictors in dentistry : Part 1 Cardiovascular Diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1, 2 – 5 (1992)
 57. Perusse R, Goulet JP, Turcotte JY, Contraindications to vasoconstrictors in dentistry : Part 2 Hyperthyreodism, diabetes, sulfite sensitivity, cortico – dependent asthma and pheochromocytoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 5, 687-91 (1992)
 58. Perusse R, Goulet JP, Turcotte JY, Contraindications to vasoconstrictors in dentistry : Part 3 pharmacologic interactions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 5, 692 – 7 (1992)

-
59. Pietruck C, Grond S, Xie GX, Palmer PP, Local anesthetics differentially inhibit sympathetic neuron-mediated and C fiber-mediated synovial neurogenic plasma extravasation. *Anesth Analg.* 5, 1397 – 402 (2003)
60. Raab W. H. – M., Gemittelte Hirnrindenpotentiale des Menschen nach elektrischer Reizung der Zahnpulpa und des Parodontiums: Methodik und Intensitätsabhängigkeit. *Med. Diss. Erlangen* 1983
61. Raab W. H.-M., Pain-correlated cerebral cortex potentials in man after electrical stimulation of the dental pulp. *Dtsch Zahnärztl. Z.* 40, 312 – 314 (1985)
62. Raab WH, Questions of curative Anesthesia. *Dtsch Zahnärztl.Z.* 44, 719 – 21 (1989)
63. Raab WH, Reithmeyer K, Müller HF, A procedure for testing local anesthetics. *Dtsch Zahnärztl. Z.* 45, 629 – 32 (1990)
64. Raab W. H.-M., Diagnostische Aspekte des Zahnschmerzes, *ZM* 10, 58 - 69 (2000)
65. Rahn R, Zahnärztliche Lokalanästhesie, *Forum med dent Aventis* (2003)
66. Reisman D, reader A, Nist R, Beck M, Weaver J, Anesthetiv efficacy of the supplemental intraosseous injection of 3% mepivacaine in irreversible pulpitis. *Oral Surg Oral Med Ora Pathol Oral Radiol Endod*, 84, 676 – 82 (1997)
67. Replogle K, Reader A, Nist R, Beck M, Weaver J, Meyers WJ, Cardiovascular effects of intraosseous injections of 2 percent lidocaine with 1:100.000 epinephrine and 3 percent mepivacaine. *J Am Dent Assoc.*, 130, 649 – 57 (1999)
68. Rosenberg PH, Veering BT, Urmey WF, Maximum recommended doses of local anesthetics. A multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med*, 29, 564 – 75 (2004)

-
69. Schwenzer N, Kmoth M, Clinical comparison of Xylonest – Octapressin and Scandicain. ZWR 11, 868 – 71 (1991)
70. Silvestre FJ, Verdu MJ, Sanchis JM, Grau D, Penarrocha M, Effects of vasoconstrictors in dentistry uponsystolic and diastiloc arterial pressure. Med Oral 1, 57 – 63 (2001)
71. Smith GN, Pashley DH, Periodontal ligament injection: evaluation of systemic effects. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 56, 571 – 4 (1983)
72. Stabile P, Reader A, Gallatin E, Beck M, Weaver J, Anesthetic efficacy and heart rate effects of the intraosseous injection of 1,5% etidocain (1:200.000 epinephrine) after an inferior alveolar nerve block. Oral Surg Oral Med Ora Pathol Oral Radiol Endod 89, 407 – 11 (2000)
73. Starmer CF, Grant AO, Strauss HC, Mechanism of use – dependent block of sodiumchannels in excitable membranes by local anesthetics. Biophys. J. 46, 15 – 27 (1984)
74. Steinhäuser E, Zahnärztlich – chirurgische Eingriffe bei Patienten mit Störungen der Blutgerinnung. Dtsch. Zahnärztl. Z. 29, 650, (1974)
75. Tofoli GR, Ramacciato JC, de Oliveira PC, Volpato MC, Groppo FC, Ranali J, 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 (2003)
76. Tuffin JR, Cunliffe DR, Shaw SR, Do local analgesic injected at the same time of third molar removal under general anaesthesia reduce significantly post operative analgesic requirements?. Br J Oral Maxillofac Surg. 27, 27 – 32 (1989)
77. Weber A, Fournier R, van Gessel E, Riand N, Gamulin Z, Epinephrine does not prolong the analgesia of 20 ml ropivacaine 0,5% or 0,2% in a femoral three-in-one block. Anesth Analg. 93, 1327 – 31 (2001)

78. Worner H, Accidents during local anesthesia. ZWR, 86, 57 – 60 (1977)
79. Willats DG, Reynolds F, Comparison of the vasoactivity of amide and ester local anesthetics. Br J Anaesth. 57, 1006 – 11 (1985)
80. Wilson IH, Richmond MN, Strike PW, Regional analgesia with bupivacaine in dental anaesthesia. Br J Anaesth. 58, 401 – 5 (1986)
81. Yagiela AJ, Local anesthetics. Anesth Prog. 38, 128 – 141 (1991)
82. Yang JJ, Wang QP, Wang TY, Sun J, Wang ZY, Zuo D, Xu JG, Marked hypotension induced by adrenaline contained in local anesthetic. Laryngoscope, 115, 348 – 52 (2005)
83. Zink W, Graf BM, Toxicology of local anesthetics. Clinical, therapeutic and pathological mechanisms, Anaesthesist, 52, 1102 – 1123 (2003)
84. Zink W, Graf BM, Benefit risk assessment of ropivacaine in the management of postoperative pain. Drug Saf. 14, 1093 – 114 (2004)

Lebenslauf

Mark Fonteyne

Persönlich Daten:

Geburtsdatum: 08.07.1979
Geburtsort: 47608 Geldern
Familienstand: ledig

Schulausbildung:

1986 – 1990 Sankt Martini Grundschule Geldern
1990 – 1999 Friedrich – Spee – Gymnasium Geldern

Studium:

2000 – 2005 Heinrich Heine Universität Düsseldorf
2003 - 2005 Tätigkeit beim zahnärztlichen Notdienst der
Heinrich Heine Universität Düsseldorf
11/2005 Examen
01/2006 Approbation

Tätigkeit:

Seit 04/2006 Allgemeinzahnärztliche Praxis in Geldern