



Balogh · Haen

# KLINISCHE PHARMAKOLOGIE

in der zahnärztlichen Praxis



WVVG

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Balogh · Haen

---

Klinische Pharmakologie  
in der zahnärztlichen Praxis

# KLINISCHE PHARMAKOLOGIE

---

## in der zahnärztlichen Praxis

Herausgegeben von  
Annegret Balogh, Jena  
Ekkehard Haen, Regensburg

Mit 72 Abbildungen und 46 Tabellen

Mit einem Geleitwort  
von Prof. Dr. Harald Küpper



Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

**Anschriften der Herausgeber:**

Priv.-Doz. Dr. med. Annegret Balogh  
Arbeitsgruppe „Pharmakologische Hämostaseologie“ (a. G.)  
Universitätsklinikum  
Drackendorferstr. 1  
07747 Jena  
E-Mail: annegret.balogh@med.uni-jena.de

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen  
Akademischer Direktor  
Klinische Pharmakologie  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und  
Psychotherapie der Universität  
Universitätsstr. 84  
93053 Regensburg  
E-Mail: ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg.de

**Hinweise**

Alle Angaben in diesem Buch wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können die Autoren und der Verlag keine Gewähr für deren Richtigkeit übernehmen.

Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt. Die im Buch genannten Handelspräparate dienen als Beispiele. Fertigarzneimittel anderer Hersteller können als gleichwertig angesehen werden.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek  
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

ISBN 978-3-8047-2502-7

© 2010 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH  
Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart  
[www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de](http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de)  
Printed in Germany  
Satz: primustype Hurler GmbH, Notzingen  
Druck: Druckerei Djurcic, Schorndorf  
Umschlagabbildung: Mauritius, Mittenwald  
Umschlaggestaltung: Atelier Schäfer, Esslingen

## Widmung

---

Wir widmen das vorliegende Lehr- und Weiterbildungsbuch den Menschen, die uns geholfen haben den Weg des Lebens zu finden: die Hochschullehrer, deren fachlich hervorragende Kompetenz und persönliche Charaktere der Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses dienen. Stellvertretend seien die Professoren W. Forth, D. Henschler und D. Palm genannt. Und Männer und Frauen, die mit ihrer Empathie – ohne, dass es eine berufliche Pflicht wäre – uns eine unschätzbare Hilfe zur Bewältigung persönlicher, seelischer Dysbalancen waren.

## Geleitwort

---

Ganz im Schillerschen Sinne: „*Wo der Brotgelehrte trennt, vereinigt der philosophische Geist*“\*, haben sich Hochschullehrer der Pharmakologie, anderer medizinischer Fachrichtungen und Zahnärzte, die sowohl praktisch als auch wissenschaftlich tätig sind, zum vorliegenden Gemeinschaftswerk zusammengefunden. Ihr Anliegen ist es, damit das Lehr- und Weiterbildungsangebot zu optimieren.

Anders als die allgemein übliche Literatur zur Arzneimittellehre konzentriert sich dieses Buch in Struktur und Inhalt auf die praktische Tätigkeit des Zahnarztes. Auf den Grundlagen der Pharmakologie aufbauend, wird die Anwendung eines Arzneimittels aus der Symptomatologie abgeleitet. Seine praktische Anwendung im zahnmedizinischen Bereich wird umfassend erläutert. Dabei weisen die Autoren detailliert auch auf die spezifischen Besonderheiten im therapeutischen Umgang mit den besprochenen Arzneimitteln hin.

Als Leiter des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (ZZMK) des Universitätsklinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena war ich besonders erfreut, dass sich diese von Jena ausgehende Initiative eines synoptisch-praktischen Buchprojektes zur (zahnmedizinischen) Arzneimittellehre mit Kollegen der Universität Regensburg in Idee, Konzeption und Didaktik auf aktuellstem Niveau realisieren ließ. Eine derartig moderne Aufbereitung der Thematik hat lange auf sich warten lassen, bedenkt man doch, dass in unserem Kulturkreis der erste zahnheilkundliche Druck „*Die Zene Artzney*“ bereits im Jahre 1530 publiziert wurde.

Es besteht seit jeher eine hohe studentische Zufriedenheit mit der Ausbildungssituation am ZZMK in Jena. Beim aktuellen CHE\*\* -Ranking (2009/2010) nimmt das ZZMK Jena sogar die Spitzenplatzierung im Vergleich zu allen anderen (Elite-)Hochschuleinrichtungen Deutschlands ein. In diesem Zusammenhang ist davon auszugehen, dass das vorliegende Fachbuch in der Zukunft einen entscheidenden Beitrag für weitere positive Bewertungen des Zentrums für ZMK in Jena liefern wird!

Möge dieses Buch zur (zahnmedizinisch-praktischen) Pharmakologie die studentische Ausbildung und die postgraduale berufliche Kompetenz aller Zahnmediziner/-innen bereichern und damit letztlich zum Wohle aller Patienten beitragen, dem edelsten Ziel der Zahnmedizin!

Jena, im Herbst 2009

Prof. Dr. Harald Küpper

---

\* Zitiert aus der Antrittsvorlesung von Friedrich Schiller in Jena am 26. Mai 1789. Wahl V (Hrsg). Schiller F. Was heißt und zu welchem Ende studiert man Universalgeschichte? Die akademische Antrittsrede von 1789. Verlag Dr. Bussert & Stadel, Jena 1996

\*\* CHE = Centrum für Hochschulentwicklung gGmbH, Gütersloh

## Vorwort

---

Werkzeugmechaniker wäre eine ideale Grundausbildung für jeden Arzt, der sich mit der Erhaltung der Funktionalität unserer Zähne befasst. Gepaart mit dem räumlichen Vorstellungsvermögen von Architekten und „goldenen Händen“ (also ansatzweise einem Bildhauertalent zum plastischen Modellieren) stellen diese Fähigkeiten das Fundament des Berufsstandes Zahnarzt dar. Darauf baut das jahrelange Hochschulstudium der Zahnmedizin auf, welches alle medizinischen Belange zur Zahnerhaltung beinhaltet. Die universitär ausgebildeten Zahnärzte sind moderne *dentatores*<sup>\*</sup>, die das komplette Spektrum von Dentalprophylaxe und -therapie beherrschen. Mit diesem Rüstzeug kann der Zahnarzt des 21. Jahrhunderts seinen Patienten jedoch nur dann optimal behandeln, wenn er neben technisch ausgefeilten Gerätschaften auch Substanzen zur Verfügung hat, die schmerzfreie Manipulationen ermöglichen, Angst lindern oder Infektionen verhüten und ggf. auch therapieren können. Hierzu dienen Pharmaka, also Stoffe, die infolge ihres dualen Charakters sowohl Heilmittel als auch Gift sein können. Nur mit exaktem, umfassenden Wissen um die Wirkcharakteristik eines Pharmakons in Abhängigkeit von der verabreichten Menge/Dosierung vermag der behandelnde Arzt die Waage zwischen Nutzen und Risiko zum Wohle des Patienten in Balance zu halten.



Die Lehre von der Wirkung der Arzneistoffe, die Pharmakologie, ist ein umfassendes Gebiet der Wissenschaft. In ihr beobachten wir, ebenso wie in anderen Bereichen der Medizin, einen enormen sowie schnelllebigen Zuwachs an Wissen und therapeutischen Erfahrungen. Folglich nimmt diese Lehre im Studium zum Humanmediziner wie auch zum Zahnarzt viel Raum ein und macht es notwendig, neue Erkenntnisse immer wieder aktuell in Lehr- und Weiterbildungsbüchern zusammenzufassen. Entsprechende Lehrmaterialien existieren für die allgemeinen Grundsätze der Pharmakologie sowie die speziellen Probleme in der Humanmedizin in großer Zahl. Viel bescheidener fällt die Palette für diese Thematik in der Zahnmedizin aus. Wir möchten das schmale Angebot mit dem vorliegenden Buch um ein umfassendes Werk bereichern.

Bei der Wahl der Themen sowie der Didaktik des vorliegenden Lehr- und Weiterbildungsbuches haben wir uns als Herausgeber auf folgende, wesentliche Gesichtspunkte konzentriert:

- Das pharmakologische Wissen wird praxisnah vermittelt.
- Um das Werk überschaubar zu halten, werden nur die für Tätigkeit des Zahnarztes benötigten Gruppen von Pharmaka besprochen.
- Weil die Grundlagen der allgemeinen Pharmakologie dem Repertoire der humanmedizinischen Lehrbücher entnommen werden können, wird auf deren Darstellung verzichtet.

Um die genannten Punkte optimal umzusetzen, wurde das Produkt als integratives Gemeinschaftsprojekt entwickelt. An den Kapiteln wurden, immer den jeweiligen Themen

---

\* lat. *dentatores* = Nach Guy de Chauliac (um 1300–1368) eine spezielle Gruppe von Ärzten, die ein komplettes Spektrum von Dentalbehandlungen anboten.

entsprechend, lehrende Wissenschaftler der Pharmakologie (einschließlich Spezialisierung in klinischer Pharmakologie), der Toxikologie und universitäre sowie ambulant tätige Zahnärzte beteiligt. Darüber hinaus haben folgende Spezialisten einige Kapitel für ausgewählte Inhalte mit ihrem Fachwissen bereichert: ein Anästhesist (zur Problematik der Lokalanästhesie), ein Mikrobiologe (für die Infektiologie), ein Kardiologe (für die Endokarditisprophylaxe), ein Arbeitsmediziner (für die Quecksilberproblematik) sowie ein Hautarzt (für die Beurteilung von Erscheinungen in der Mundhöhle, die als Folge unerwünschter Nebenwirkungen systemisch eingenommener Arzneimittel auftreten können). Für die engagierte und erfolgreiche Zusammenarbeit gilt allen Beteiligten unser Dank! Und weil kein Buchkonzept ohne Lektorenkompetenz des Verlages realisiert werden kann, bedanken wir uns auch bei Andrea-Michaela Horn, Dr. Iris Milek und Dr. Michaela Aubele für die perfekte kooperative und freundliche Zusammenarbeit.

Das hier zusammengetragene Wissen soll den zukünftigen und auch den bereits praktizierenden Zahn-Ärzten seinen Nutzen zur kompetenten Beurteilung, Verordnung und Verabreichung von Arzneimitteln beweisen. Es soll dazu beitragen, der Thematik die gebührende Stellung im Gesamtkonzept zahn-ärztlicher Tätigkeit einzunehmen. Wir hoffen, die Begeisterung der Autoren für das Fach Pharmakologie überträgt sich auf die Zielgruppen dieses Buches (studentische Leser/Leserinnen sowie Kollegen/Kolleginnen in der zahnärztlichen Praxis) und eröffnet den Wunsch nach einem Dialog mit uns.

Im alten Rom war die Zahnmedizin ein Teilgebiet der Allgemeinmedizin. Für Heilkundige formulierte der berühmte Arzt Soranos von Ephesos, dass Frauen (sie waren ihren männlichen Kollegen gleichgestellt), die einen Arztberuf ausüben wollten, „*schreiben können, ein gutes Gedächtnis, Gesundheit, ein ausgeglichenes Wesen, Diskretion, Kenntnisse der Diätetik, Pharmazie, und, bis zu einem gewissen Grad, der Chirurgie*“\* haben sollten. Eingeschlossen war, wie man sieht, auch die Lehre von den Pharmaka, damals noch als Pharmazie bezeichnet. Ist diesen Anforderungen an einen modernen Arzt mit dem Spezialgebiet „Gesunderhaltung der Funktionalität der Zähne“ eigentlich noch etwas hinzuzufügen?

Durch die Tätigkeit kompetenter Zahnärzte und Zahnärztinnen dient die *ganzheitliche* Zahnheilkunde der Erhaltung der Funktionalität und möglichst auch der Schönheit der Zähne in jedem Alter als Quelle menschlicher Lebensfreude. Nichts vermag ihre eminente Bedeutung besser zum Ausdruck bringen als das zeitlose Zitat aus dem berühmten Hohehied Salomos, in dem der Liebende feststellt:

*„Deine Zähne sind wie eine Herde geschorener Schafe,  
die aus der Schlemme kommt:  
Alle haben Zwillinge und keines unter ihnen ist unfruchtbar.“*

Jena und Regensburg, im Herbst 2009

Annegret Balogh  
Ekkehard Haen

---

\* Malvin E. Ring. Geschichte der Zahnmedizin. Könenmann Hagen, Februar 2000.



## Anschriften der Autoren

---

Priv.-Doz. Dr. med. Annegret Balogh  
Arbeitsgruppe „Pharmakologische Häm-  
staseologie“ (a. G.)  
Universitätsklinikum  
Drackendorferstr. 1  
07747 Jena

Prof. Dr. Eike Glockmann  
Konservierende Zahnheilkunde  
Universität Jena  
An der alten Post  
07740 Jena

Dr. Christine Göpfert  
Department of Anaesthesiology  
Campus Box 8054  
660 Euclid Ave  
St. Louis MO 63110  
USA

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen  
Klinische Pharmakologie  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie,  
Psychosomatik und  
Psychotherapie der Universität  
Universitätsstr. 84  
93053 Regensburg

Prof. Dr. Roswitha Heinrich-Weltzien  
Poliklinik für Präventive Zahnheilkunde  
Bachstr. 18  
07743 Jena

Priv.-Doz. Dr. Florentine Jahn  
Konservierende Zahnheilkunde  
Universität Jena  
An der alten Post  
07740 Jena

Prof. Dr. Frieder Kees  
Universität Regensburg  
Abt. Pharmakologie u. Toxikologie  
Universitätsstr. 31  
93053 Regensburg

Priv.-Doz. Dr. Michael Kretzschmar  
Forststr. 3  
Kreiskrankenhaus Altenburg  
Am Waldessaum 10  
04600 Altenburg

Prof. Dr. Götz Nowak  
Pharmakologische Hämstaseologie  
Universitätsklinikum  
Drackendorfer Str. 1  
07740 Jena

Prof. Dr. Wolfgang Pfister  
Institut für Medizinische Mikrobiologie  
Universitätsklinikum  
Erlanger Allee 101  
07747 Jena

Prof. Dr. Rainer Schiele  
Institut für Arbeits-, Sozial- und Umwelt-  
medizin der Universität  
Jahnstr. 3  
07740 Jena

Prof. Dr. Helmut Schweikl  
Poliklinik für Zahnerhaltung/  
Parodontologie  
Franz-Josef-Strauß-Allee 11  
93053 Regensburg

Priv.-Doz. Dr. Bernd Sigusch  
Konservierende Zahnheilkunde  
der Universität  
An der alten Post  
07740 Jena

Priv.-Doz. Dr. Holger Sigusch  
Heinrich-Braun-Krankenhaus  
Karl-Keil-Str. 35  
08060 Zwickau

Prof. Dr. Dr. Lutz Stößer  
Poliklinik für Präventive Zahnheilkunde  
Bachstr. 18  
07743 Jena

Prof. Dr. Thomas Vogt  
Universität Regensburg  
Klinik u. Poliklinik für Dermatologie  
Universitätsstr. 84  
93053 Regensburg

Dr. Norbert Wolff  
Zahnarztpraxis  
Hauptstr. 28 A  
93107 Thalmassing

Priv.-Doz. Dr. Franz Worek  
Institut für Pharmakologie und  
Toxikologie der Bundeswehr  
Neuherbergstr. 11  
80937 München

Prof. Dr. Witold Zenk  
Klinik für Kieferchirurgie  
der Universität Jena  
Postfach  
07740 Jena

# Inhalt

Geleitwort .....	VII
Vorwort .....	IX
Anschriften der Autoren .....	XI
Abkürzungsliste .....	XVII
Einheiten .....	XXII

## Teil I    **Arzneimiteleinsetzung in der Zahnarztpraxis**

<b>1</b>	<b>Angst vor der Zahnbehandlung</b> .....	3
1.1	Grundlagen der Angst .....	4
1.2	Arzneistoffe und Pharmakologie .....	7
<b>2</b>	<b>Schmerzen</b> .....	15
2.1	Lokale Schmerzausschaltung durch Lokalanästhetika einschließlich des Zusatzes von Vasokonstriktoren .....	15
2.2	Behandlung von Schmerzen im Orofazialbereich .....	55
<b>3</b>	<b>Infektionen</b> .....	83
3.1	Antibiotika und Antimykotika .....	83
3.2	Perioperative Endokarditisprophylaxe .....	95
3.3	Desinfektionsmittel .....	98
<b>4</b>	<b>Gingivitis und Parodontitis</b> .....	107
4.1	Mittel zur Darstellung von Zahnbelag .....	107
4.2	Reduktion von Plaque und Entzündung .....	109
<b>5</b>	<b>Pulpa und Wurzelkanalbehandlung</b> .....	123
5.1	Vitalerhaltung der Pulpa .....	123
5.2	Exstirpation der Pulpa .....	132
<b>6</b>	<b>Kariesprävention mit Fluoriden</b> .....	143
6.1	Einführung .....	143
6.2	Chemie des Fluors und der Fluoride .....	145
6.3	Wirkung der Fluoride in der Kariesprävention .....	146
6.4	Anwendung der Fluoride .....	149
6.5	Fluoridaufnahme und Fluoridstoffwechsel .....	165
6.6	Fluoridtoxikologie .....	168
6.7	Schlussbemerkung .....	169
<b>7</b>	<b>Prothesen</b> .....	173
7.1	Stomatopathia prothetica .....	173
7.2	Prothesenreinigungsmittel .....	177

<b>8</b>	<b>Medikamentöse Beeinflussung der Speichelsekretion . . . . .</b>	<b>181</b>
8.1	Physiologie . . . . .	181
8.2	Pathophysiologie und Therapie . . . . .	183
<b>9</b>	<b>Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Orofazialbereich. . . . .</b>	<b>191</b>
9.1	Einführung . . . . .	191
9.2	Dyschromien . . . . .	192
9.3	Makulöse Enantheme . . . . .	194
9.4	Purpura . . . . .	195
9.5	Lichenoide Hautveränderungen . . . . .	196
9.6	Aphthoid-erosiv-ulzeröse Mundschleimhautveränderungen . . . . .	198
9.7	Hyperplasien. . . . .	202
9.8	Funktionelle und sensorische Störungen . . . . .	203
<b>10</b>	<b>Wundversorgung. . . . .</b>	<b>207</b>
10.1	Einführung . . . . .	207
10.2	Präoperative Blutungsdiagnostik . . . . .	208
10.3	Lokal entzündungs- und gerinnungshemmende Wirkstoffe . . . . .	213
10.4	Hämostyptika . . . . .	215
10.5	Antifibrinolytika . . . . .	217
10.6	Substitutionstherapie mit Blutkomponenten . . . . .	218
<b>11</b>	<b>Bleichen der Zähne . . . . .</b>	<b>219</b>
11.1	Ursachen von Zahnverfärbungen . . . . .	219
11.2	Bleichmittel . . . . .	220
11.3	Technik des Bleichens. . . . .	222

## Teil II Besondere Patienten in der Zahnarztpraxis

<b>12</b>	<b>Zahnärztliche operative Eingriffe bei Antikoagulanzenpatienten. . .</b>	<b>227</b>
12.1	Grundlagen der Blutgerinnung . . . . .	227
12.2	Antikoagulanzen . . . . .	232
12.3	Hemmstoffe der Blutplättchenfunktion . . . . .	242
12.4	Fibrinolytisches System . . . . .	248
<b>13</b>	<b>Notfälle in der Zahnarztpraxis und therapeutische Maßnahmen . . . .</b>	<b>251</b>
13.1	Einführung . . . . .	251
13.2	Emotional ausgelöste, spontane synkopale Episoden . . . . .	252
13.3	Angina-pectoris-Symptomatik . . . . .	254
13.4	Blutdruckanstieg (hypertone Krise oder Schlaganfall) . . . . .	255
13.5	Anaphylaktische bzw. anaphylaktoide Sofortreaktion. . . . .	256
13.6	Krampfanfälle . . . . .	258
13.7	Notfallkoffer . . . . .	259

<b>14</b>	<b>Arzneitherapie im Kindesalter</b> .....	261
14.1	Dosierung .....	261
14.2	Pharmakodynamische Besonderheiten .....	262
14.3	Prophylaxe von Angst und Schmerzen .....	263
<b>15</b>	<b>Arzneitherapie bei älteren Patienten</b> .....	265
15.1	Einführung .....	265
15.2	Grenze zur Lebensphase „Alter“ .....	266
15.3	Pharmakokinetische Besonderheiten .....	267
15.4	Pharmakodynamische Besonderheiten .....	268
15.5	Praktische Empfehlungen zur Dosierung im Alter .....	269
15.6	Compliance .....	270
<b>16</b>	<b>Arzneitherapie in der Schwangerschaft</b> .....	271
16.1	Einführung .....	271
16.2	Arzneimittelgruppen .....	273

### Teil III Gesetze und Verordnungen

<b>17</b>	<b>Verschreibung und Abgabe von Arzneimitteln</b> .....	279
17.1	Gesetzliche Grundlagen .....	279
17.2	Grundsätzliches zur Verschreibung .....	283
17.3	Verschreibung zur individuellen Zubereitung .....	299
17.4	Verschreibung zulasten der gesetzlichen Krankenkassen (GKV) ...	302
17.5	Verschreibung von Betäubungsmitteln .....	305

### Teil IV Anmerkungen zur Toxikologie einiger Werkstoffe

<b>18</b>	<b>Zelluläre Toxikologie zahnärztlicher Komposite</b> .....	319
18.1	Einleitung .....	319
18.2	Zusammensetzung .....	320
18.3	Systemische Toxizität, Toxikokinetik und Allergien .....	322
18.4	Zytotoxizität der Komposite und Monomere .....	323
18.5	Schlussbetrachtung .....	328
<b>19</b>	<b>Amalgam in zahnmedizinischen Einrichtungen</b> .....	331
19.1	Einleitung .....	331
19.2	Gefahren des Quecksilbers .....	332
19.3	Umgang mit metallischem Quecksilber und Amalgam in der Praxis ..	334
19.4	Quecksilberbelastung von Patienten und zahnmedizinischem Team	336
19.5	Einrichtung von Amalgamabscheidern in zahnärztlichen Einrichtungen .....	338
	Farbtafeln .....	341
	Sachregister .....	345

## Abkürzungsliste

---

4-META	Methacryloxyethyl-trimellitsäureanhydrid
AAP-AA	Aminoantipyrin-arachidonat
ABE	anion binding exosite
ACE-Hemmer	Hemmer des „angiotensin converting enzym“
ACT	activated coagulation time
ACTH	adrenocorticotrophes Hormon
ADP	Adenosindiphosphat
ALAT	Alaninaminotransferase
AMCHA	<i>trans</i> -4-Aminomethylcyclohexancarbonsäure, Tranexamsäure
AmF	Aminfluoride
AMG	Arzneimittelgesetz
AMPA	$\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionsäure
AMR	Arzneimittelrichtlinien
AMuWV	Verordnung über unwirtschaftliche Arzneimittel in der gesetzlichen Krankenversicherung
AMVerkRV	Verordnung über apothekenpflichtige und freiverkäufliche Arzneimittel
AMVV	Verordnung über die Verschreibungspflicht von Arzneimitteln (Arzneimittelverschreibungsverordnung)
ANUG	akut nekrotisierende ulzeröse Gingivitis
APF	acidulated phosphate fluoride
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Antithrombin
ATP	Adenosintriphosphat
AVWG	Gesetz zur Verbesserung der Wirtschaftlichkeit in der Arzneimittelversorgung (Arzneimittelversorgungs-Wirtschaftlichkeitsgesetz)
BAT-Wert	biologischer Arbeitsplatzgrenzwert
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BGBI.	Bundesgesetzblatt
BGHSt	Ämtliche Sammlung der Entscheidungen des Bundesgerichtshofs in Strafsachen
BGV	Berufsgenossenschaftliche Vorschrift
Bis-DMA	Bisphenoldimethacrylat
Bis-GMA	Bis-4(2-hydroxy-3-methacryloxy-propyloxy)-phenyl-propan, Bisphenoldiglycidylmethacrylat
BMG	Bundesministerin für Gesundheit
BnS	Bluten nach Sondieren
BSE	bovine spongiforme Enzephalopathie
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit oder Bundessozialgericht
BtM	Betäubungsmittel
BtMG	Betäubungsmittelgesetz

BtMVV	Verordnung über das Verschreiben, die Abgabe und den Nachweis des Verbleibs von Betäubungsmitteln (Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung)
$^{14}\text{C}$	radioaktives Kohlenstoffisotop
$\text{Ca}(\text{OH})_2$	Calciumhydroxid
$\text{CaF}_2$	Calciumfluorid, Flussspat
CAT	Katalase
CCNU	Lomustin
ChKM	Chlorphenol-Kampfer-Menthol
CHX	Chlorhexidin
Cl	Chlor
$\text{CO}_2$	Kohlendioxid
COX	Cyclooxygenase
CTD	certainly toxic dose = sicher toxische Dosis
DAB	Deutsches Arzneibuch
DDAVP	Desmopressin
DDD	defined daily doses
dest.	destillata
DGZMK	Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
DMFT	decayed, missing or filled teeth
DMPS	Natriumsalz der 2,3-Dimercaptopropan-1-sulfonsäure (Dimaval®, Mercuval®)
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EACA	$\varepsilon$ -Aminocapronsäure
ECA	ecarin chromogenic assay
ECT	ecarin clotting time
ED	Einzeldosis, Einzeldosen, aber auch Effektivdosis (s. ED 50)
ED 50	Effektivdosis 50 = Dosis, die bei 50 % (z. B. der Versuchstiere) eine Wirkung hervorruft
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EEG	Elektroenzephalogramm
EEM	Erythema exsudativum multiforme
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EuAB	Europäisches Arzneibuch (andere Abkürzung: Ph.Eur.)
F	Fluor
FAAH	Fettsäureamidhydrolase
FCKW	Fluor-Chlor-Kohlenwasserstoff
FFP	fresh frozen plasma
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GMG	GKV-Modernisierungsgesetz
GP	Glykoprotein
GPx	Glutathionperoxidase
Gr	Gravidität

GRG	Gesundheitsreformgesetz
GSG	Gesundheitsstrukturgesetz
GSH	Glutathion
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Wasserstoffperoxid
Hb	Hämoglobin
HBM	Humanbiomonitoring
HEMA	2-Hydroxyethylmethacrylat
HF	Fluorwasserstoff
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HIV	humanes Immunschwächevirus
HTLV-1	humanes T-Zell-Leukämievirus
HVBG	Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften
HWG	Heilmittelwerbegesetz
IκBα	zytosolischer Inhibitor des NF-κB
i. m.	intramuskulär
i. v.	intravenös
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
INCI	International Nomenclature of Cosmetic Ingredients
INN	International Nonproprietary Name = internationaler Freiname eines Arzneistoffes
INR	international normalized ratio
IP	Individualprophylaxe
K	Kalium
K. A.	keine Angabe(n)
KG	Körpergewicht
KM	Körpermasse
LD 50	letale Dosis 50 = Dosis, bei der 50 % der Versuchstiere sterben
LPS	Lipopolysaccharide
LSD	Lysergsäurediethylamid
M.	Morbus
MAAP	Methylaminoantipyrin
MAAP-AA	Methylaminoantipyrin-arachidonat
MAK	maximale Arbeitsplatzkonzentration bzw. maximal zulässiger Arbeitsplatzgrenzwert
MAPK	MAP-Kinasen = mitogenaktivierte Proteinkinasen
MHK	minimale Hemmkonzentration
MMA	Methylmethacrylat
MPG	Medizinproduktegesetz
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
MTAD	ein Arneimittel zur Irrigation des Wurzelkanals (s. Kap. 5.2.3)
N.	Nervus
N 1, N 2, N 3	therapiegerechte Packungsgrößen
Na	Natrium
NAC	<i>N</i> -Acetylcystein
NaCl	Kochsalz



NaF	Natriumfluorid
NaHCO <sub>3</sub>	Natriumhydrogencarbonat
Na-MFP	Natriummonofluorphosphat
NaOCl	Natriumhypochlorit
NF- $\kappa$ B	Nuklearfaktor kappa B
NMDA	<i>N</i> -Methyl-D-aspartat
NMH	niedermolekulare Heparine
NO	Stickstoffmonoxid
NSAP	nichtsteroidale Antiphlogistika
O <sub>2</sub>	molekularer Sauerstoff
OAK	orale Antikoagulanzen
OH <sup>-</sup>	Hydroxylionen
OP	Operation oder Originalpackung
OTC-Präparate	„over the counter“-Präparate = Produkte, die ohne Verschreibung erworben werden können (direkt über den Ladentisch)
p. c.	pro communitate (für Praxisbedarf) oder post cenam (nach dem Essen)
p. o.	per os
PADA	platelet adhesion assay
PADA-RASS	platelet adhesion assay-RASS = ein klinisch anwendbarer Screeningtests zur Aspirinresistenz (noch in der Erprobungsphase)
PAF	plättchenaktivierender Faktor
PAMBA	<i>p</i> -Aminomethylbenzoesäure
PAR	proteaseaktivierte Rezeptoren
PPSB	Konzentrat an Gerinnungsfaktoren, die aus menschlichem Plasma bzw. Blut gewonnen werden
PDT	photodynamische Therapie
PEP	Phosphoenolpyruvat
PGD	Prostaglandin D
PGE	Prostaglandin E
PGF	Prostaglandin F
PGI	Prostaglandin I = Prostacyclin
Ph.Eur.	Europäisches Arzneibuch (andere Abkürzung: EuAB)
PI	Plaueindex
PI-3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PIVKAs	inkomplette Gerinnungsfaktoren (protein induced by vitamine K absence)
pK <sub>a</sub>	negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstante
PMMA	Polymethylmethacrylat
PQ-Intervall	Intervall zwischen Erregungsbeginn der Vorhöfe und dem der Kamern („Überleitungszeit“)
PT	Prothrombinzeit = Quickwert
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
PTD	probably toxic dose = wahrscheinlich toxische Dosis
PTS	Phosphotransferasesystem
PVM/MA	Polymethylvinylether/Maleinsäureanhydrid-Kopolymer

QRS	Teil des EKG (Ausdruck der auf die Depolarisation folgenden intraventrikulären Reizausbreitung)
Quats	quartäre Ammoniumverbindungen (oberflächenaktive, kationische Verbindungen)
RDA-Wert	Maß für die Abrasivität (relative oder [als Hinweis auf das Bestimmungsverfahren] radioaktive Dentinabrasion)
RNA	Ribonukleinsäure
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
s. c.	subkutan
scu-PA	Pro-urokinase
SGB	Sozialgesetzbuch
SH-Gruppen	Mercaptogruppe = Sulfhydrylgruppe
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
Sn	Zinn
SnF <sub>2</sub>	Zinnfluorid
SOD	Thioredoxinsuperoxiddismutase
SSW	Schwangerschaftswoche
TEGDMA	Triethylglycoldimethacrylat
TEN	toxische epidermale Nekrolyse
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
t-PA	Gewebeplasminogenaktivator
Trx	Thioredoxin
TrxR	Thioredoxinreduktase
TTP	thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UDMA	Urethandimethacrylat
UFH	unfraktioniertes Heparin
u-PA	Urokinase
UV-Licht	ultraviolette Licht
UVR	Unverträglichkeitsreaktionen
V.	Vena
VIP	vasoaktives intestinales Polypeptid
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
vWF	Von-Willebrand-Faktor
WHO	World Health Organisation
ZLG	Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten
ZMF	Zahnmedizinische Fachassistentin
ZNS	zentrales Nervensystem

## Einheiten

---

°C	Grad Celsius
µg	Mikrogramm ( $10^{-6}$ , Millionstelgramm)
µl	Mikroliter ( $10^{-6}$ , Millionstelliter)
µmol	Mikromol ( $10^{-6}$ , Millionstelmol)
€	Euro
C	Coulomb
cm	Zentimeter
fmol	Femtomol ( $10^{-15}$ , Billiardstelmol)
g	Gramm
h	Stunde
I. E.	internationale Einheiten
J	Joule
kDa	Kilodalton (Tausend Dalton)
kg	Kilogramm
l	Liter
m	Meter
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
m <sup>3</sup>	Kubikmeter
mg	Milligramm
min	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mM	Millimol
mm <sup>3</sup>	Kubikmillimeter
mm Hg	Millimeter Quecksilbersäule
mol	Mol
ms	Millisekunde
mV	Millivolt
ppm	parts per million: 1 ppm = 1 mg/l oder mg/kg



# Teil I

## Arzneimittleinsatz in der Zahnarztpraxis

---

PD Dr. Annegret Balogh, Dr. Christine Göpfert

## Historie

Historisch betrachtet befand sich die Zahnheilkunde an vorderster Front in der Entwicklung moderner anästhesiologischer Techniken. Lachgas und Äther waren Anfang des 19. Jahrhunderts im experimentellen Bereich und bei populären Vorführungen sehr beliebt. Die Erstbeschreibung von Lachgas ( $N_2O$ ) als alleiniges Sedativum und Analgetikum erschien in einem Lehrbuch über Anästhesie in der Zahnheilkunde von 1908 (DeFord 1908). Die erste Dokumentation des Gebrauchs von Äther zur Zahnextraktion erfolgte 1842 durch William E. Clarke (Duffy 1993). Horace Wells, ein Zahnarzt in Neu England, versuchte neben Chloroform und Äther auch Lachgas in die zahnärztliche Praxis einzuführen, wobei allerdings erst im Jahre 1846 seinem Schüler und Partner William T. G. Morton der dokumentierte Durchbruch gelang (Bigelow 1846). Dieser Tag wird als Geburtsstunde der Anästhesie betrachtet.

Die moderne Form dieser Lachgas/Sauerstoff-Inhalation besteht seit den 40er- und 50er-Jahren des letzten Jahrhunderts und wird in vielen Ländern mit in Zyklen wechselnder Popularität bis heute praktiziert, so vor allem in der Schweiz oder in angloamerikanischen Ländern. Erst in den 20er- und 30er-Jahren des 20. Jahrhunderts wurden neue Medikamente entwickelt. Für die Zahnheilkunde bedeutsam ist hierbei die intravenöse Anästhesie mit Hexobarbital des englischen Zahnarztes S. L. Drummond-Jackson. 1945 wurde die intravenöse „conscious sedation“ (Sedierung bei Bewusstsein) von Niels Jorgensen eingeführt.

## 1.1 Grundlagen der Angst

---

### 1.1.1 Definition

Angst (lat. *angustia* = Enge) stellt eine Empfindungs- und Verhaltensänderung aus Ungewissheit, Anspannung und Furcht dar, die durch eingetretenen oder erwarteten Schmerz, Verlust oder Strafe hervorgerufen wird. Angst ist eine von 7 primären Emotionen und für sich genommen sinnvoll, weil sie normalerweise ein in die Zukunft gerichtetes Warnsignal darstellt, welches vor Gefährlichem schützt und der Selbsterhaltung dient, da sie bei Bedrohung Anlass zu einem Vermeidungsverhalten gibt.

In diesem Sinne wird die Zahnbehandlung verbreitet als Bedrohung empfunden. Die Angst hiervoor kann pathologische Gestalt annehmen, wobei der Übergang zu einer Phobie (Odontophobia) oftmals fließend ist und zu selbstschädigendem Verhalten führen kann.

Angst betrifft Patienten jeden Alters und Hintergrunds und ist ein häufig auftretendes Problem in der Allgemeinbevölkerung, wobei 60–80 % angeben, Angst vor dem Zahnarztbesuch zu haben. Bis zu 20 % dieser Menschen gelten hierbei als sehr ängstlich, und ca. 5 % vermeiden den Besuch beim Zahnarzt völlig.

### 1.1.2 Funktionelle Anatomie

Die funktionelle Anatomie von Angst beinhaltet amygdalabasierte Nervenkreisläufe mit wichtigen reziproken Verbindungen zum medialen präfrontalen Kortex. Traumatische Erlebnisse lassen emotionale Eindrücke zurück, die sich in das Corpus amygdaloideum (ein Teil des limbischen Systems) auswirken. Dieses vereinfacht den Aufbau angstkonditionierter Verbindungen, die auch das sog. deklarative Gedächtnis mit einbeziehen. Die Konditionierung von Vermeidung stellt eine weitere Komponente dar. Das Verständnis der funktionellen Anatomie der Angst erlaubt neue, inkl. psychotherapeutische Perspektiven auf die verschiedenen Formen der Angst.

An der Vermittlung von Angst sind hauptsächlich die Neurotransmitter GABA, Serotonin und Histamin sowie, in gewissem Maße, Dopamin und Acetylcholin beteiligt.

### 1.1.3 Ursachen und Bedeutung

**Ursachen:** Kenntnisse über die Ursachen von Zahnarztangst, Furcht vor Operationen oder vor bestimmten Aspekten der zahnärztlichen Behandlung bilden den Schlüssel zum erfolgreichen Umgang mit diesen Ängsten. Unangenehme Erinnerungen an Kindheitserlebnisse und deren Wiederholung stellen hierbei die häufigste Ursache dar. Bedenken sollte man weiter, dass Angst auch vor nahem Kontakt zu Personen, die der Patient nicht kennt (behandelnder Zahnarzt), sowie vor unbekanntem und unvorhersehbaren Abläufen der Behandlung entstehen kann. Wesentlichen Einfluss nehmen hierbei die biologische Disposi-

tion des Patienten, mit Angst zu reagieren, übernommene Einstellungen aus dem sozialen Umfeld (Einfluss der Familie) sowie Verhaltensweisen und Charaktereigenschaften der Personen im zahnärztlichen Kontext. Vertrauen in die dentalmedizinische Therapie kann durch Verzicht auf eine laute, hektische oder sterile Atmosphäre im Behandlungsraum gefördert werden. Die Privatsphäre eines Patienten sollte gewahrt bleiben, auf ihn als Individuum sollte eingegangen werden.

**Bedeutung:** Angst kann zu Verzögerung und Vermeidung von Vorsorgeuntersuchungen sowie Behandlungen führen und die Compliance verringern, was volkswirtschaftlich betrachtet ein ökonomisches Problem darstellt. Das erschwert die Behandlung und kann via Übertragung auch Angst beim Zahnarzt selbst hervorrufen. Heilungschancen werden ungünstig beeinflusst. Die Erwartung von behandlungsbedingten Schmerzen kann Schmerzempfindungen steigern und Schlafstörungen antizipieren. Angst kann die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen. Incompliance kann zu ernsthaften Problemen wie Abszessen, Sepsis, Zahnverlust oder Gaumenkrankungen führen. Bei Selbstmedikation mit illegalen Drogen oder Schlafmitteln können potenziell tödliche oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen entstehen.

#### 1.1.4 Patienten mit erhöhtem Risiko

Ein erhöhtes Risiko für Zahnarztängste besteht bei:

- Angsterkrankungen in der Anamnese (diagnostiziert bei ca. 8 % der Bevölkerung),
- jüngerem Alter (Kinder),
- weiblichem Geschlecht,
- alten Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Angina pectoris oder Herzinsuffizienz),
- Patienten mit Kommunikationsstörungen (z. B. körperlichen und/oder geistigen Behinderungen wie Demenz),
- ausgeprägten Schmerzen,
- fehlender sozialer Unterstützung und Nebenwirkungen einer Medikation (z. B. Corticosteroide).

Kinder stellen hierbei die größte Herausforderung dar!

#### 1.1.5 Symptome und Diagnostik

Patienten mit Zahnarztangst nehmen sich selbst als angespannt, nervös und zittrig wahr. Sie beschreiben die Angst, die Kontrolle über sich zu verlieren, können vor dem Behandlungstermin nicht schlafen und äußern ihre Besorgtheit bezüglich der Behandlung. Oftmals werden lange Erklärungen vor der Behandlung gegeben, und Vermeidungsverhalten ist zu beobachten.



**Symptome:** Als Zeichen der Sympathikusaktivierung mit Adrenalinausstoß können Symptome wie Atemnot- und Erstickungsgefühl, Zittern, Schwitzen und Schweiß auf der Stirn, Kloßgefühl im Hals, Druck im Oberbauch, „Schmetterlinge im Bauch“, Kribbelgefühl, Brustschmerzen, Herzrasen und Ruhelosigkeit auftreten. Weitere Symptome wie Muskelverspannungen, Durchfall, Funktionsstörungen des Blasenschließmuskels und Brechreiz sowie Verkrampfungen von Lippe und Wange (Hyperventilationssyndrom) sind teilweise durch Aktivierung des parasympathischen Nervensystems bedingt. Auch Bradykardie mit Hypotonie wird beobachtet (besonders bei Patienten mit Neigung zu niedrigem Blutdruck).

**Diagnostik:** Um effektive zahnärztliche Vorsorge und Behandlung zu leisten und im Hinblick auf den Langzeiterfolg, muss der Zahnarzt in der Lage sein, ängstliche Patienten zu identifizieren und mit deren Angst umzugehen. In schweren Fällen kann dies auch bedeuten, den Patienten an einen Psychologen oder Psychiater zu verweisen.

In der Zahnmedizin stellen – wie überall in der Medizin – Anamnese und Gespräch die Basis ärztlichen Handelns dar. Einsatz von Fragebögen wie die Dental Anxiety Scale nach Corah oder der hierarchische Angstfragebogen HAF nach Joehren: Fragebögen vor der Behandlung stellen bei Erwachsenen die am besten brauchbare und die ökonomischste Methode zur Erfassung von Angst dar mit gleichzeitiger Erfassung des somatischen Hintergrundes.

Sämtliche vom Patienten eingenommenen Medikamente sollten in der Krankenakte vermerkt bleiben. Bei Unsicherheiten über den Gesundheitszustand des Patienten und die Medikamentenanamnese ist der Kontakt zum behandelnden Hausarzt notwendig.

## 1.2 Arzneistoffe und Pharmakologie

### 1.2.1 Behandlungsziele

Behandlungsziel bzgl. der Angst ist die Linderung beziehungsweise die Beseitigung des Angsterlebens. Voraussetzung dafür ist die Vermeidung auslösender Faktoren (in erster Linie Schmerzen), wobei der Zahnarzt die Reduktion medizinischer Notfälle im Auge behalten sollte: Vorbeugung verhindert Notfälle. Der Griff zum pharmakologischen Helfer sollte selbstkritisch betrachtet werden. Oft stellt ein Überforderungsgefühl des behandelnden Arztes den Hintergrund für die Anwendung von Medikamenten dar. Der größte Teil der Angst kann durch Zuwendung und erfolgreiche gleichzeitige Behandlung von Schmerz und Angst (welche oftmals verbunden sind) gelindert werden, z. B. mit einer guten Technik zur Applikation der Lokalanästhesie sowie einer ausreichenden Dosis von Schmerzmedikamenten.

Alle Arzneimittel, welche das zentrale Nervensystem unselektiv dämpfen, wären geeignet, das unangenehme Gefühl der Angst zu beseitigen. Sie können in steigender Konzentration angstlösend (anxiolytisch), psychosedierend (abgeleitet von lat. *sedere* = sitzen; bedeutet hier beruhigen), allgemein sedierend, schlaffördernd und narkotisch wirken (z. B. Barbiturate). Je nach Wirkprofil spricht man dann von Ataraktika (Ataraxie = Gleichmut; bedeutet hier seelische Gelassenheit), von Sedativa oder Tranquilizern (Trance = ein schlafähnlicher Zustand) und von Schlafmitteln oder Narkotika.

In der zahnärztlichen Praxis ist eine möglichst **spezifische** und **kurze** Wirkung auf das Symptom Angst (anxiolytisch) meistens ausreichend. Hierfür sind sog. **Benzodiazepine**, die eine hohe therapeutische Breite besitzen, am wirkungsvollsten.

Von **Extrakten aus bestimmten Pflanzen** ist eine emotional beruhigende (psychosedierende) Wirkung bekannt. Beide Möglichkeiten werden daher im Folgenden besprochen.

Es soll jedoch betont werden, dass Pharmakotherapie nur dann zum Einsatz kommen soll, wenn alle anderen nichtmedikamentösen Verfahren, wie z. B. psychologische Verhaltensstrategien, Hypnose, Akupunktur oder -pressur u. a., nicht zum Erfolg geführt haben.

### 1.2.2 Pflanzliche Wirkstoffe

Extrakte aus Pflanzen sind Vielstoffgemische. Werden sie im Sinne der wissenschaftlichen Medizin eingesetzt (Eruierung der Krankheitsursache und deren Beseitigung ist das Therapieprinzip), spricht man von Phytopharmaka. Ein Expertengremium hat vor einigen Jahren aufgrund von wissenschaftlichen Studien oder traditionellem Erkenntnismaterial Pflanzenextrakten aus folgenden Pflanzen eine psychosedierende Wirkung positiv monographiert:

- Baldrian,
- Johanniskraut,
- Hopfen,

- Melisse,
- Passionsblume,
- Kava-Kava.

Daher ist prinzipiell gegen den Einsatz von Auszügen aus diesen Pflanzen zur Prophylaxe der Zahnarztangst nichts einzuwenden (außer Kava-Kava, das wegen Lebertoxizität in Deutschland nicht mehr zugelassen ist). Zur Anwendung kommen kommerziell hergestellte Extrakte in Form von Lösungen, Tabletten, Dragees und ähnlichen Arzneiformen, wie sie für isolierte einzelne Wirkstoffe auch im Verkehr sind. Ebenso hat sich aber die traditionelle Herstellung von wässrigen Auszügen (Tee) – meist aus der getrockneten Droge – durch den Patienten selbst noch erhalten. Wissenschaftliche Studien zur anxiolytischen Wirksamkeit dieser Phytopharmaka vor Zahnarztbehandlungen existieren für keine der genannten Pflanzenauszüge. Klinische Studien, pharmakologische Untersuchungen in vitro oder im Tierexperiment liegen für Zubereitung aus Baldrian und Johanniskraut vor, daher werden Erkenntnisse dazu im Folgenden aufgeführt.

### Johanniskraut

**Indikationen:** Für Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) zeigen zahlreiche klinische Studien mit spezifischen Johanniskraut-Fertigarzneimitteln eine klinische Effizienz bei leichten und mittelschweren Depressionen. Nur für diese Indikationen besteht eine Zulassung. Eine psychosedierende sowie anxiolytische Komponente wird aufgrund traditionellen Erkenntnismaterials alkoholischen und auch wässrigen Extrakten der Pflanzen zugeschrieben.

**Wirkmechanismus:** Verschiedene Inhaltsstoffe von Extrakten wurden isoliert und auch einzeln hinsichtlich des pharmakologischen Wirkprofils charakterisiert: Hypericin, Pseudohypericin, Quercetin, Quercitrin, Isoquercitrin, Hyperosid, Rutin, Amentoflavon, Hyperin, Hyperforin, Adhyperforin und Xanthon. Hypericin, Flavinoide und Xanthone zeigen in vitro irreversible Monoaminoxidasehemmer-A- und -B-Aktivität. Die für die Wirksamkeit entscheidenden Substanzen sind wahrscheinlich Hypericin und Hyperforin. Johanniskraut kann die Serotoninwiederaufnahme hemmen und die synaptische  $\gamma$ -Aminobuttersäure-(GABA-)Aufnahme sowie die GABA-Rezeptorbindung inhibieren. Es kann die Zytokinexpression vermindern, so z. B. die von Interleukin-6 (Interleukine können eine Depression induzieren). Hyperforin als ein hauptsächlich wirksamer Bestandteil hemmt die Noradrenalin-, Serotonin- und Dopaminwiederaufnahme. Daher wird zur Sicherung der Qualität von Auszügen aus Johanniskraut auf den Gehalt von Hyperforin normiert.

**Pharmakokinetik:** Die Plasmahalbwertszeit von Hyperforin liegt bei ca. 8 Stunden, die von Hypericin bei ca. 37 Stunden und die von Pseudohypericin bei ca. 21 Stunden. Die empfohlenen Dosierungen beruhen auf Angaben aus traditionellen, empirischen Erkenntnismaterialien, aber auch auf Daten, die im Rahmen wissenschaftlicher klinischer Studien gewonnen wurden (z. B. für Jarsin® 300 mg 3-mal täglich 1 Tablette).

**Unerwünschte Arzneimittelwirkungen:** Photodermatitis wird besonders bei extremer Sonnenbestrahlung beobachtet.

Problematisch kann das Interaktionspotenzial von Johanniskrautpräparaten in Kombination mit anderen Arzneimitteln werden, deren Metabolismus über bestimmte Cytochrom-Enzyme erfolgt. Inhaltsstoffe der Johanniskrautpflanze induzieren vor allem die Cytochrom-Subspezies 3A4, aber auch 1A2 und 2C9. Daraus resultiert eine für die Praxis bedeutsame Reduktion der Effizienz z. B. folgender Wirkstoffe: Ciclosporin oder Tacrolimus (Gefahr der Transplantatabstoßung), Theophyllin (Asthmatherapie), Amitriptylin (Antidepressivum), Midazolam. Von besonderer Wichtigkeit ist auch die verminderte Wirksamkeit von Virostatika sowie von oralen Kontrazeptiva (Unwirksamkeit der „Pille“).

Es wurden serotoninerge Syndrome berichtet. Daher ist bei gleichzeitiger Einnahme von Antidepressiva wie Paroxetin oder Sertralin auf diese pharmakodynamische Interaktion zu achten (serotoninerges Syndrom).

Johanniskraut kann bei gleichzeitiger Einnahme von Phenprocoumon oder Warfarin die INR („international normalized ratio“) erniedrigen.

**Schwangerschaft:** Ausreichende Erfahrungen bei Schwangeren und in der Stillzeit liegen nicht vor, die Indikation zur Einnahme sollte daher sehr streng gestellt werden.

### Praktische Empfehlung

Nichts einzuwenden ist gegen die Anwendung von Handelspräparaten (z. B. Johanniskraut Sandoz® 425 mg Hartkapseln) oder die Zubereitung eines Tees aus Johanniskraut vor einem zahnärztlichen operativen Eingriff am Vortag oder am Abend. Dies gilt besonders dann, wenn der Patient bereits positive Erfahrungen damit gemacht hat. Die Dosierung richtet sich nach den Angaben der Fachinformation der Hersteller. Präparate mit einem normierten Hyperforinanteil sind qualitativ gut geeignet. Zu beachten gilt, dass Nachweise einer klinischen Wirksamkeit von Johanniskraut bei Zahnarztangst nach evidenzbasierten Kriterien nicht vorliegen.

## Baldrian

**Indikationen:** Baldrian (*Valeriana officinalis*) ist als getrocknete Droge im Verkehr, wird aber in verschiedenen Handelspräparaten, z. B. Baldrian-Dispert® 45 mg, angeboten (häufig in Kombination mit Hopfen). Es gibt pharmakologische Untersuchungen und klinische Studien, in denen die Effizienz bei Nervosität und psychophysischen Schlafstörungen nachgewiesen wurde.

**Wirkmechanismus:** Es wurden mehrere aktive Komponenten von Baldrian isoliert und in drei Kategorien eingeteilt: lösliches Öl, Valepotriate und Alkaloide. Es wird angenommen, dass die sedierende Wirkung des Baldrians von den Valepotriaten herrührt. Von den Bestandteilen können Valepotriate, Valeronon, Kessan-Abkömmling, Valerensäure und Valerenal barbituratinduzierten Schlaf verlängern. Valerensäure besitzt zusätzlich muskelrelaxierende und neuroleptische Potenz. Diese Substanz inhibiert auch Enzyme, die den Abbau von  $\gamma$ -Aminobuttersäure (wichtiger inhibitorischer Transmitter) triggern. Valtrat und Isovaltrat besitzen ausgesprochene antidepressive Eigenschaften. Didrovaltrat weist eine tranquillisierende Eigenschaft auf – ähnlich der der Benzodiazepine.

**Unerwünschte Arzneimittelwirkungen:** Baldrian kann das Reaktionsvermögen so beeinflussen, dass Fahrvermögen und das Bedienen von Maschinen eingeschränkt sein können. Der Patient muss über diese Problematik aufgeklärt werden. Es können allergische Reaktionen auftreten (selten).

Baldrian kann die sedierenden Effekte anderer zentral dämpfender Substanzen wie Barbiturate, Benzodiazepine, Opiate oder Alkohol potenzieren.

**Schwangerschaft und Kinder:** Obwohl sich trotz der verbreiteten Anwendung keine Anhaltspunkte für Risiken ergeben, kann wegen fehlender experimenteller Daten die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund nicht ausreichender Untersuchungen nicht empfohlen werden. Ob Baldrian in die Muttermilch übergeht, ist nicht bekannt.

### Praktische Empfehlung

Wissenschaftliche Studien belegen die psychosedierende und schlafanstößende Effizienz von Baldrian. Kommerziell erhältliche Extrakte oder eigene Zubereitungen aus der Droge können vor einem operativen Eingriff empfohlen werden, jedoch in Kenntnis darüber, dass es streng genommen keine wissenschaftlichen Studien zum Nachweis der klinischen Wirksamkeit bei Zahnarztangst gibt.

Sind auf einem Fertigarzneimittel Angaben zur Normierung auf einen bedeutsamen Bestandteil des Pflanzenextraktes enthalten, ist dies als ein Qualitätsmerkmal anzusehen.

Eine generelle Dosisempfehlung kann nicht gegeben werden, man richte sich nach den Angaben auf der jeweiligen Arzneispezialität.

## 1.2.3 Benzodiazepine

**Indikationen:** Benzodiazepine sind eine Gruppe von strukturverwandten Arzneimitteln, deren allgemein sedierende, psychosedierende und anxiolytische Wirksamkeit in zahlreichen wissenschaftlichen Studien belegt ist. Sie sind angezeigt zur Schlafinduktion, zur Prämedikation vor operativen Eingriffen, zur Sedierung auf der Intensivstation bei traumatisierten Patienten sowie zur Therapie von allen Formen der Angst.

**Wirkmechanismus:** Nahezu alle Effekte der Benzodiazepine resultieren aus ihren Wirkungen auf das zentrale Nervensystem (ZNS). Die wichtigsten sind Sedierung, Anxiolyse, Muskelentspannung, anterograde Amnesie und antikonvulsive Potenz. Lediglich zwei Effekte erfolgen aufgrund einer peripheren Wirkung: koronare Vasodilatation und neuromuskuläre Blockade.

Alle Benzodiazepine leiten sich von der Basisstruktur des 1,4-Benzodiazepins ab, an die verschiedene Substituenten angelagert werden (s. Abb. 1.1). Minimale Variationen ergeben die Triazolobenzodiazepine (wie Alprazolam, Triazolam) und die Imidazobenzodiazepine (z. B. Midazolam). Alle Benzodiazepine mit psychopharmakologischer Aktivität besitzen eine elektronegative Gruppe an C 7. Ein Chloratom scheint optimale anxiolytische Aktivität zu bewirken, wohingegen Brom- und Nitrosubstituenten sich nur schwach anxiolytisch auswirken. Allerdings scheint ein Nitrorest an C 7 die antiepileptischen Eigenschaften zu

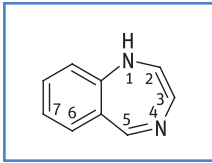


Abb. 1.1 Grundstruktur der Benzodiazepine (1 H-Benzo-1,4-diazepin)

erhöhen (**Clonazepam**). Die einzelnen Strukturvarianten führen aber nicht zu bedeutenden Differenzen im klinisch-pharmakologischen Wirkprofil. Bedeutsame Unterschiede im klinischen Wirkungsbild sind bedingt durch das differente pharmakokinetische Verhalten der einzelnen Benzodiazepine, durch die applizierte Menge und die Art der Zubereitung (Absorptionsgeschwindigkeit). Der emotionale Ausgangszustand ist für die Wirkqualität ebenfalls entscheidend.

Benzodiazepine interagieren im ZNS mit inhibitorischen Neurotransmitterrezeptoren, die direkt von  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) aktiviert werden. GABA-Rezeptoren sind membrangebundene Proteine, die in zwei Subtypen unterschieden werden (GABA A und GABA B). Der ionotrope GABA-A-Rezeptor wird von 5 Untereinheiten gebildet, die einen integralen Chloridkanal bilden. Benzodiazepine binden an spezifische Stellen des GABA-A-Rezeptors, unabhängig von der GABA-Bindung. Sie verstärken indirekt die Wirkung des endogenen Transmitters, wahrscheinlich durch Fixierung des aktivierten Rezeptorzustandes, und verschieben somit die GABAerge Konzentrations-Antwort-Kurve nach links.

Das klinisch-pharmakodynamische Wirkprofil ist im Wesentlichen bei allen Strukturvarianten der Benzodiazepine gleich:

- Anxiolyse,
- Psychosedierung,
- allgemeine Sedierung,
- anterograde Amnesie (Gedächtnisverlust beim Abklingen der Wirkung),
- Muskelrelaxation,
- antiepileptische Effizienz.

**Pharmakokinetik:** Die pharmakokinetischen Eigenschaften den einzelnen Benzodiazepine unterscheiden sich stark und führen zu einem weiten Spektrum in Wirkeintritt und -dauer. Von daher werden diese Pharmaka gewöhnlich nach ihrer Eliminationshalbwertszeit eingeteilt:

- |                      |                        |                     |
|----------------------|------------------------|---------------------|
| ■ kurz wirksam       | (Halbwertszeit < 6 h)  | Midazolam           |
| ■ mittellang wirksam | (Halbwertszeit 6–24 h) | Lorazepam, Oxazepam |
| ■ lang wirksam       | (Halbwertszeit > 24 h) | Diazepam            |

Benzodiazepine werden in der Regel extensiv durch Cytochrom-P 450-Enzyme metabolisiert, vor allem durch die Spezies CYP3A4 und CYP2C19. Viele dieser Substanzen werden in pharmakologisch aktive Metabolite konvertiert, die ihrerseits eine lange Halbwertszeit besitzen.

**Clorazepat** (Tranxilium®) ist ein Beispiel für ein sogenanntes „Prodrug“. Selbst nahezu unwirksam (niedrige Rezeptoraktivität) wird diese Substanz mit einer Halbwertszeit von 2 Stunden schnell und komplett in den lang wirksamen Metaboliten Desmethyldiazepam oder Nordazepam mit einer Eliminationshalbwertszeit von 50–80 Stunden umgewandelt. Infolge des ausgeprägten First-pass-Effektes (hohe Metabolisierungsrate bei der ersten

Leberpassage) hängt die Metabolisierungsgeschwindigkeit (und somit der Wirkungseintritt) stark von der Leberdurchblutung ab. Diese schwankt bei Gesunden in Abhängigkeit von körperlicher Bewegung stark – und damit auch der Wirkungseintritt nach Einnahme einer oralen Zubereitung. Außerdem nimmt mit zunehmenden Lebensalter die Leberdurchblutung ab, der First-pass-Effekt vermindert sich, die absolute Bioverfügbarkeit steigt.

Eine gestörte Leberfunktion führt zu einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit und damit zu längerer Wirkdauer beider Präparate.

Ausnahmen wie **Lorazepam** und **Oxazepam** werden nicht über Cytochromenzyme (Phase-I-Biotransformation) metabolisiert, sondern direkt glucuronidiert (Phase-II-Biotransformation) und ausgeschieden. Daher eignen sie sich für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion. Ebenso können Interaktionsphänomene (Wechselwirkung an Cytochrom-P 450-Enzymen) ausgeschlossen werden.

Das Benzodiazepin **Midazolam** ist – wie im Humanbereich – auch für die zahnmedizinische Praxis das Mittel der Wahl zur prämedikamentösen Angstreduktion oder -prophylaxe. Dies hat mehrere Gründe. Zum einen wird bei oraler Zubereitung die Wirksubstanz schnell absorbiert (Wirkungsbeginn ca. 10–20 Minuten nach Einnahme), bei intravenöser Verabreichung kommt es infolge der schnellen Anflutung im ZNS schon unter der Injektion zu einem narkoseähnlichen Zustand. Zum anderen ist die Metabolisierungsgeschwindigkeit (auch wirksamkeitsbestimmend) von 2–3 Stunden für ambulante Eingriffe geeignet.

**Dosierung Midazolam:** Dieses Arzneimittel kann zur oralen Anwendung, z. B. als Dormicum®7,5 Lactablette 30–60 Minuten vor dem operativen Eingriff in einer Dosierung von 7,5–15 mg für Erwachsene, verabreicht werden. Schnellerer Wirkungseintritt sowie sicherere und höhere Effektivität werden durch intravenöse Verabreichung erzielt, z. B. Midazolam Hexal®5 mg/1 ml in einer Dosis von 1–2,5 mg.

Zur Prämedikation bei psychisch und motorisch unruhigen Kindern ist dieser Wirkstoff nicht nur wegen seiner psychosedierenden, sondern auch aufgrund seiner myorelaxierenden Komponente geeignet. Hierfür gibt es in Form von Lösungen zur oralen Einnahme geeignete Arzneiformen, z. B. Midazolam-ratiopharm® 2 mg/ml Lösung. Interessant ist auch die Möglichkeit, eine für das Kindesalter angepasste Rezepturaznein zu verordnen (zur oralen Einnahme), die aus einer Mischung von Ampullen zur intravenösen Injektion mit verschiedensten Geschmackzusätzen in jeder Apotheke hergestellt werden kann, z. B.:

Dormicum®5 mg/ml Ampullenlösung 20 ml (= 100 mg Midazolam)  
 Sirupus Rubi idaei ad 100 ml

Erscheinen besonders unruhige Patienten zur ambulanten OP, kann eine interessante Arzneizubereitung mit dem mittellang wirksamen Benzodiazepin **Lorazepam** empfohlen werden. Das Präparat Tavor® Expidet ist eine Arzneispezialität zum Lutschen. Klinische Studien zeigen, dass bereits während des Lösungsprozesses im Mund seelische Beruhigung eintritt, ohne dass schon wirksame Konzentrationen im Blut registriert werden.

**Unerwünschte Arzneimittelwirkungen:** Das Hauptproblem aller Benzodiazepine ist durch die Wirkcharakteristik dieser Gruppe bedingt. Je nachdem zu welcher Tageszeit – in Verbindung mit dem Zeitpunkt der OP – die Prämedikation erfolgen soll, wird eine Substanz bzw. Zubereitung mit geeigneter Eliminationskinetik gewählt. Angaben zu pharma-

kinetischen Daten der Substanzen stellen Durchschnittswerte dar. Im Einzelfall können diese große individuelle Unterschiede zeigen. So schwankt die biologische Halbwertszeit von Diazepam zwischen 2 Stunden bis 4 Tagen. Die Wirkdauer wird nicht nur durch die Kinetik der Substanz oder seiner Metabolite bestimmt, sondern auch von der vorher bestehenden Symptomatik. Ein sehr ängstlicher Patient benötigt im Vergleich zu einem weniger emotional erregten eine höhere Dosis für einen anxiolytischen Effekt. Dass die Dauer der psychisch und allgemeinsedierenden Wirksamkeit nicht sicher vorauszusagen ist, führt zu der grundsätzlich zu beachtenden Empfehlung, den Patienten über die Beeinträchtigung von Fahrtauglichkeit und Arbeitsfähigkeit aufzuklären und ihm zu raten, am Tag der OP nicht Auto zu fahren oder eine Maschine zu bedienen.

Wegen der möglicherweise haftungsrechtlich nicht unproblematischen Gefahr von Unfällen unter der Einwirkung der Medikation sollte die Information im Beisein eines Mitarbeiters erfolgen und im Krankenblatt notiert werden.

Erinnerungslücken bezüglich des Geschehens aus der Zeit unter dem Einfluss von Benzodiazepinen (anterograde Amnesie), besonders unter Midazolam, sind während der Zahnoperation durchaus medizinisch erwünscht. Problematisch ist aber, dass in seltenen Fällen unter Sedierung mit Midazolam oder Diazepam sexuelle Phantasien beobachtet werden können, die unter Umständen erotische Handlungen vortäuschen. Dies tritt insbesondere nach intravenöser Gabe auf. Um medizinisches Personal vor Anschuldigungen zu schützen, wird davon abgeraten, allein zu untersuchen oder zu behandeln.

Vor einer vereinbarten, geplanten Sedierung mit Benzodiazepinen wie Midazolam, Triazolam oder Diazepam sollte der Patient aufgrund einer möglichen Interaktion von Pflanzeninhaltsstoffen mit dem metabolisierenden Cytochrom-P450-Enzym 2–3 Tage vor der Operation keinen Grapefruitsaft trinken.

Bei regelmäßiger Einnahme von Johanniskraut ist der Induktionseffekt (s. Kap. 1.2.2) bereits nach 3 Tagen möglich und kann bis zu 2 Wochen anhalten.

Unter der Wirkung von Benzodiazepinen können bei Patienten im hohen Lebensalter – bedingt durch die myorelaxierende Wirkung – Gangunsicherheiten auftreten, welche die Gefahr von Unfällen in sich bergen, besonders die der gefürchteten Oberschenkelhalsfraktur. Problematisch ist auch, dass in der Altersgruppe der Betagten paradoxe Wirkungen beobachtet werden (aufhellende, aktivierende Effekte).

Mit dem Rezeptorantagonist **Flumazenil** kann die Wirkung von Benzodiazepinen aufgehoben werden. Empfehlenswert ist diese Strategie nicht, denn eine Einschränkung der Aktivitäten des Patienten ist auch wegen der iatrogenen Wundsetzung stets sinnvoll.

Die Gruppe der Benzodiazepine sind Pharmaka, die sehr häufig missbräuchlich verwendet werden und zur **Abhängigkeit** führen.

### Praktische Empfehlungen

Benzodiazepine sind die wirkungsvollsten Arzneimittel zur Prävention und Behandlung von Zahnarztangst. Sie sind besonders zur Akuttherapie geeignet (unmittelbar vor OP), können aber auch für den Vorabend des Eingriffes zur Psychosedierung und Anxiolyse empfohlen werden.

Zu beachten ist die Wirkdauer und damit die Einschränkung von Leistungsfähigkeiten physischer und geistiger Natur. Sicherheitshalber sollten Tätigkeiten wie das Führen eines Kraftfahrzeuges oder das Bedienen von Maschinen für den vollen Tag nach Verabreichung



eines Benzodiazepins untersagt werden – unabhängig von der Kinetik des eingenommenen Derivates. Für ambulante zahnärztliche Eingriffe ist aus der Gruppe der Benzodiazepine Midazolam am besten geeignet.

Für ängstliche und besonders motorisch unruhige Kinder ist die psychosedierende, anxiolytische und auch die myorelaxierende Komponente der Benzodiazepine nützlich bzw. für eine zahnärztliche Behandlung nötig. Die Dosierungen sind dem Lebensalter des Kindes (s. Kap. 14, „Arzneitherapie im Kindesalter“) anzupassen und den Fachinformationen der gewählten Präparation zu entnehmen.

### Kernaussagen

- Das Eingehen auf den Patienten in ruhiger professioneller Atmosphäre kann bei den meisten ängstlich disponierten Patienten die Zahnarztangst deutlich vermindern.
- Das unangenehme Gefühl der Angst provoziert vielfältige körperliche Symptome, z. B. Herzrhythmusstörungen, Kreislaufdysregulationen oder Atembeschwerden, die lebensbedrohlichen Charakter annehmen können.
- Zur Therapie oder Prophylaxe der Angst kann der Zahnarzt psychosedierende Medikamente einsetzen, wenn alle nichtmedikamentösen Verfahren erfolglos waren.
- Benzodiazepine beeinträchtigen die Fahrtauglichkeit und das Bedienen von Maschinen.

### Literatur

- DeFord WH. Lectures on General Anesthetics in Dentistry: Kap. 8 und 19. John T Nolde Mfg Co., Kansas City, 1908
- Duffy J. From Humors to Medical Science: a History of American Medicine: page 113. 2<sup>nd</sup> ed., University of Illinois press, Urbana 1993
- Bigelow HJ. Insensibility during surgical operations produced by inhalation. Boston Medical and Surgical Journal vom 18. November 1846

## 2.1 Lokale Schmerzausschaltung durch Lokalanästhetika einschließlich des Zusatzes von Vasokonstriktoren

---

PD Dr. Michael Kretzschmar, Prof. Dr. Witold Zenk

### Vorbemerkungen

In der modernen Zahnmedizin nimmt die Lokalanästhesie als Methode der Wahl zur Schmerzausschaltung eine wesentliche Rolle bei der Patientenversorgung ein. In der Bundesrepublik Deutschland werden jährlich etwa 70 Millionen Lokalanästhesien von Zahnärzten durchgeführt. Eine große Anzahl von zahnmedizinischen, oralchirurgischen oder kieferchirurgischen Eingriffen wäre ohne die Möglichkeit einer suffizienten Schmerzausschaltung kaum möglich. Für ausgedehnte und lang andauernde Eingriffe werden gelegentlich ergänzende Maßnahmen erforderlich. Diese reichen von einer Prämedikation, z. B. mit Benzodiazepinen, über eine begleitende Analgosedierung während des Eingriffs bis hin zur Allgemeinanästhesie.

Patienten erwarten heute eine schmerzfreie zahnärztliche Behandlung. Darüber hinaus soll die regionale Schmerzausschaltung zeitlich und örtlich angepasst sein, sodass die Behandelten über den Zahnarztbesuch hinaus nicht beeinträchtigt werden. Einige Patienten haben jedoch Vorerkrankungen und stehen unter einer systemischen Dauermedikation. Dies muss bei der Auswahl des Schmerzausschaltungsverfahrens und der dazu erforderlichen Präparate berücksichtigt werden. Aus diesem Grund stehen unterschiedliche Präparate mit lokalanästhetischer Wirkung und mit verschiedenen Zusätzen zur Verfügung. Dem Zahnarzt obliegt die Auswahl des geeigneten Produktes bzw. der geeigneten Wirkstoffkombination. Kardiovaskuläre oder allergische Komplikationen sind glücklicherweise seltene Ereignisse geworden (Daubländer 2003).

Wegen der zunehmenden Zahl von Patienten mit Risikofaktoren bezüglich der Verabreichung von Lokalanästhetika (mit oder ohne vasokonstriktorische Zusätze) ist es erforderlich, Anamnese und Aufklärung in jeder zahnärztlichen Praxis sorgfältig vorzunehmen. Darüber hinaus muss jederzeit ein adäquates Notfallinstrumentarium für die Diagnostik und Therapie lebensbedrohlicher Zwischenfälle bereit stehen. Für ein entsprechendes Training hat der Zahnarzt für sich und seine Mitarbeiter Sorge zu tragen (vgl. auch Kap. 13).

### Historie

Zähne und Schmerzen sind so alt wie die Menschheit selbst. Diese banal erscheinende Feststellung gilt sowohl für den Durchbruch, die Behandlung als auch den Verlust der Zähne. Schon die Priesterärzte der Ägypter bemühten sich um die lokale Behandlung des

Zahnschmerzes mit ätherischen Ölen (z. B. Nelkenöl<sup>1</sup>). Parallel dazu waren aber auch Bemühungen vorhanden durch Herbeiführung eines tiefschlafähnlichen Zustandes (Narkose) Schmerzlosigkeit herbeizuführen. Bereits vor 5000 Jahren verwendete man dafür Pflanzenauszüge aus dem Schlafmohn (*Papaver somniferum*) und der Alraune (*Mandragora officinalis*), wie der Pharmakopoe von Nippur (2300 v. Chr.) zu entnehmen ist.

Im „Buch der Chirurgie“ des Hieronymus Brunschwig von 1497 wird ein „dol tranck“, ein Toll- oder Betäubungstrank erwähnt, der aus Nachtschatten, Bilsenkrautsamen, Mohn, Crocus und Mandragora hergestellt wird, wobei „von jedem 1 Quintlein“ zu einem „groben Pulver gestoßen“ wird und wovon „2 Quintlein sieden und auf einmal trinken zu lassen“ sind. Danach sind die Wunden mit Schere oder Messer aufzuschneiden („erschrecklich ist das dem Menschen“), um Pfeile, Dornen, Holzsplitter herauszuziehen. Wenn der „Mensch das Schneiden des Schreckens halber nicht erleiden möchte, so gebührt es sich, dass du ihm diesen Tolltrank zu trinken gibst, davon er einschläft und das Schneiden nicht empfindet“ (Habel 1996). 1517 berichtete Hans von Gerßdorff im „Feldtbuch der Wundartzney“ beim gleichen Rezept auch über Todesfälle: „Dann sye werdent gern schöllig und unsinnig dovouon“ (Habel 1996). Übrigens sollen Henkersknechte vor Folterungen Unglückliche mit ähnlichen Trunken empfindungslos gemacht haben. Auch von Dioscorides im 1. Jahrhundert n. Chr. und später bis zum 15. Jahrhundert (z. B. von Avicenna, Albertus Magnus, Konrad von Megenberg) wurde eine Mandragora-Wein-Zubereitung für chirurgische Eingriffe beschrieben.

Ausgangssubstanz für die Entwicklung der Lokalanästhetika war das Hauptalkaloid aus Blättern von *Erythroxylon coca* LAMARCK, das **Kokain** (Abb. 2.1). Seit der Beschreibung durch Perureisende bzw. durch die spanischen Eroberer Perus (Ortiz 1499, Leon 1553, Pizarro 1552) war bekannt, dass die Indios die Blätter der Cocapflanze kauten, um große Strapazen und schwere Arbeit länger ertragen zu können.

In seiner Dissertation „Über eine neue organische Base in den Coca-Blättern“ beschrieb 1860 Albert Niemann, ein Schüler von Friedrich Wöhler, dieses Alkaloid und gab ihm den Namen. Bereits er erkannte eine der pharmakologischen Wirkungen: „Es schmeckt bitterlich und übt auf die Zungennerven die eigentümliche Wirkung aus, dass die Berührungsstelle vorübergehend wie betäubt, fast gefühllos ist“ (Nolte 1997). Nach Aufklärung der Struktur konnten durch systematische Veränderungen des Moleküls Erkenntnisse zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen gewonnen werden. Auf diesen Untersuchungen basiert die Entwicklung aller neueren lokalanästhetisch wirksamen Substanzen mit günstigeren Eigenschaften als Kokain. Weitere natürlich vorkommende Verbindungen mit lokalanästhetischen Effekten, Biotoxine verschiedener Reptilien, Fische und Algen (Tetrodotoxin, Saxitoxin), haben zur Deutung molekularer Mechanismen an Nervenzellmembranen sowie deren Möglichkeiten zur Hemmung wesentlich beigetragen. Ergebnis der umfassenden Suche nach lokalanästhetisch wirksamen Verbindungen sind klinisch nutzbare Präparate, die keineswegs alle, jedoch einen großen Teil der Anforderungen an ein ideales Lokalanästhetikum erfüllen.

Die entscheidenden Entwicklungen begannen Mitte des 19. Jahrhunderts. Im Jahre 1850 hatte der Lyoner Arzt Charles Gabriel Pravaz eine aus einem Glaszylinder mit Schraubgewinde, Gummidichtung und fein zugespitzter Hohnadel bestehende Injektions-

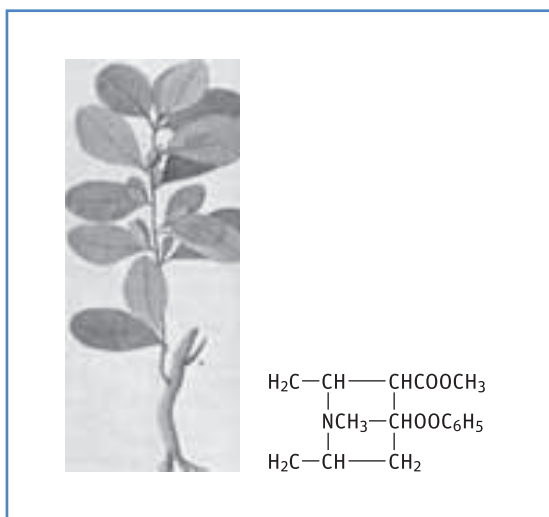
1 Der Hauptwirkstoff der Gewürznelke, Isoeugenol, besitzt eine lokalanästhetische Wirkung, die sowohl in vitro als auch in vivo nachgewiesen werden konnte, und findet auch noch heute klinische Anwendung.

spritze (Pravazspritze) konstruiert, um durch tropfenweises Einbringen von Eisenchloridlösung Aneurysmen zu veröden.

Bereits 1868 experimentierte der peruanische Militärchirurg Thomas Morena y Maiz mit Kokain. Er injizierte Kokainlösungen in die kräftigen Hinterbeine von Ochsenfröschen, um dessen Einfluss auf das Bewegungsvermögen der Tiere zu untersuchen. Als der Experimentator spitze Nadeln in die Froschschenkel stach, bewegten sich die Lurche normal und ließen keinerlei Anzeichen von Schmerz erkennen. Dagegen zuckten sie schmerzvoll zusammen, sobald Morena y Maiz ihre „nichtkokainisierten“ vorderen Extremitäten mit Nadelstichen anging. Der Würzburger Pharmakologe Basil von Anrep postulierte 1879 eine hemmende Wirkung des Kokains auf die Endigungen des sensiblen Nervensystems.

Auch Sigmund Freud hatte beobachtet, dass Kokain eine schleimhautanästhesierende Wirkung aufwies. Sein Kollege, der Wiener Ophthalmologe Carl Koller, führte am 11.09.1884 erstmals eine Augenoperation am Menschen in Oberflächenanästhesie mit Kokain aus („Vorläufige Mittheilung über locale Anästhesierung am Auge“ (Jankovic 2008)); der Wiener Laryngologe Edmund Jellinek hat das Verfahren in seinem Fachbereich zu schmerzlosen Eingriffen an Rachen und Kehlkopf unverzüglich eingesetzt. Wegen der dafür erforderlichen hohen Dosen wurde jedoch nach einer Alternative gesucht. A. L. Gilles in Köln war 1885 der erste, der die für die Nekrotisierung der Pulpa verwendete Arsenpaste mit einem Zusatz von Kokain versah.

Der Chirurg William Stewart Halsted in New York injizierte Kokain in den freigelegten Ischiadikus eines Versuchstiers und stellte binnen weniger Minuten die völlige Gefühllosigkeit des Beines fest. Er griff dabei auf die Experimente von Morena y Maiz zurück. Als Ende Januar 1885 sein Assistenzarzt Richard Hall von heftigen Zahnschmerzen geplagt wurde, ergab sich die erste Gelegenheit, die tierexperimentell aus der Taufe gehobene „Leitungsanästhesie“ klinisch zu erproben. Halsted anästhesierte mit einer 4%igen Kokainlösung den Nervus mandibularis und extrahierte erstmalig einen unteren Molaren in Lokalanästhesie.



**Abb. 2.1** Historische Zeichnung der Kokapflanze *Erythroxylon coca* LAMARCK (Manuskript über die Pflanzen Perus von Pater Feuillée, 18. Jahrhundert. Aus: Directmedia Publishing 2004) und Strukturformel des Hauptalkaloids Kokain

Bis zum Herbst des Jahres verbuchte Halsted mehr als tausend chirurgische Eingriffe unter der von ihm begründeten Form der Lokalanästhesie und publizierte die Zweckdienlichkeit seines Verfahrens in der Mund- und Kieferchirurgie. Ein Jahr später beschrieb Hall die Leitungsanästhesie des Nervus infraorbitalis. Halsted selbst verfiel der Kokainabhängigkeit infolge seiner andauernden Selbstversuche zur Entwicklung der Leitungsanästhesie, sodass er zu keiner Forschungsarbeit mehr fähig war und sich zweimal einer Entziehungskur in einer Nervenklinik unterziehen musste. Aufgrund seiner persönlichen Erfahrungen mit dem Kokain verzichtete er danach bis zur möglichen Entwicklung unbedenklicherer Stoffe auf den Gebrauch der Lokalanästhesie zugunsten der mittlerweile technisch verbesserten Allgemeinanästhesie.

Aus allen Operationssälen, in denen die Blockierung von Nervenstämmen durch große Kokaindosen vorgenommen wurde, mehrten sich die Hiobsmeldungen über ernste Nebenwirkungen und Todesfälle, sodass die meisten Chirurgen auf die weitere Anwendung der Leitungsanästhesie verzichteten. Für Patienten, deren Konstitution die Anwendung einer Allgemeinanästhesie nicht ratsam erscheinen ließ, gab es nur die Alternative, den Operationsschmerz wie vormals auszuhalten. In dieser Situation versuchte der französische Chirurg Paul Reclus, die unerwünschten Nebenwirkungen und Risiken der „Kokainisierung“ durch Dosisreduktion zu vermindern und stellte fest, dass eine 0,5%ige Lösung, etappenweise injiziert, für die gewünschte Wirkung völlig ausreichend war – bei erheblich vermindertem Nebenwirkungsrisiko („L' Anesthésie localisée par la Cocaine“ (Karger-Decker 1984)). Unabhängig von Reclus entwickelte der deutsche Chirurg Carl Ludwig Schleich das Verfahren der Infiltrationsanästhesie weiter und gelangte zu ähnlichen Ergebnissen, die er 1892 erstmals öffentlich vortrug („Schmerzlose Operationen“ (Jankovic 2008)).

Im Jahre 1901 publizierte dann der Berliner Chirurg August Bier die Verwendung von Kokain zur Spinalanästhesie („Über die Cocainisierung des Rückenmarks“ (Nolte 1997)) und führte damit die neuroaxiale Regionalanästhesie in das Instrumentarium der „Mutterdisziplin“ Chirurgie ein. (Gleichzeitig legte er damit einen Grundpfeiler für die Entstehung der „ungeliebten Tochter“ Anästhesie, die sich dann in den 30er- und 40er-Jahren des 20. Jahrhunderts „abnabelte“).

Schließlich erschien 1911 das erste Lehrbuch zur Regionalanästhesie in der Zahnmedizin von Guido Fischer („Die örtliche Betäubung in der Zahnheilkunde unter besonderer Berücksichtigung der Schleimhaut- und Leitungsanästhesie“ (Daubländer 2003)). Hier führte er aus: *„Der starke Schmerz der Zähne und Kiefer lässt die besondere Bedeutung dieser Organe hervortreten. Dem Zahnarzt wird durch die Mittel der örtlichen Betäubung ein unschätzbares Gut in die Hand gegeben, das er mit allen wissenschaftlichen und technischen Grundlagen beherrschen muss.“*

Die Möglichkeit des Missbrauchs von Kokain und dessen Toxizität forcierte auch die Suche nach entsprechenden Analoga. Dem Chemiker Alfred Einhorn von den Farbwerken Hoechst gelang es 1904, ein wesentlich unbedenklicheres Lokalanästhetikum (**Procain**) zu synthetisieren. Obwohl Procain bis in unsere heutige Zeit klinische Anwendung findet, handelt es sich hierbei bei Weitem nicht um ein ideales Lokalanästhetikum, da die kurze Wirkdauer, die Hitzeinstabilität, vor allem aber seine allergische Potenz diesem entgegen stehen. Jedoch wurde mit Procain die Ausgangssubstanz für die Esterlokanästhetika synthetisiert, von denen in den Folgejahren unterschiedliche Varianten klinisch erprobt wurden und auf den Markt kamen.

Im Jahre 1900 erkannte der Zwickauer Chirurg Heinrich Braun die Bedeutung von **Adrenalin** als vasokonstriktorisches Zusatz für die Lokalanästhesie zur Wirkungsverlängerung am Injektionsort durch Verminderung der lokalen Durchblutung und führte aus: „*Ich las, dass man aus Nebennieren von Tieren einen Extrakt hergestellt habe, der die Blutgefäße zur Verengung bringe. Einige Tage später hatte ich etwas von diesem Extrakt erhalten, mischte ihn mit Cocain und spritzte die Mischung in meinen Vorderarm. Ich wusste in diesem Augenblick, dass eine neue Zeit für die örtliche Betäubung angebrochen sei*“ (Daubländer 2003). Die damals verwendete Konzentration des Adrenalins lag bei 1 : 600 000 (was unter Berücksichtigung der vasokonstriktorisches Wirkung des Kokains selbst eine sehr hohe Konzentration darstellt). 1904 gelang Friedrich Stolz schließlich die Totalsynthese von Adrenalin. Alternativpräparate zu Adrenalin, wie **Noradrenalin** und **Octapressin**, konnten sich letztendlich in der Zahnmedizin nicht durchsetzen. Fischer empfahl 1951 ausschließlich die Anwendung von Adrenalin als vasokonstriktorisches Zusatz in einer Konzentration von 1 : 50 000: „*Suprarenin als synthetisches Nebennierenpräparat hat sich in meiner Trockensalzlösung bei einer Dosierung von nur 0,002 % auch bei herzkranken Menschen in Kombination mit Novocain als unbedenklich erwiesen ...*“ (Daubländer 2003).

Bis zur industriellen Herstellung einer gebrauchsfertigen Lösung war es notwendig, jeweils die einzelnen Komponenten vor der Injektion zusammenzufügen und den Vasokonstriktor tropfenweise hinzuzusetzen. Daraus folgt, dass nur selten das exakt gleiche Mischungsverhältnis hergestellt wurde und damit die Effektivität und Komplikationsrate recht variabel waren.

Der nächste entscheidende Schritt für die Entwicklung der Lokalanästhetika wurde um 1930 eingeleitet und führte letztlich 1943 zum Erfolg, als dem schwedischen Chemiker Nils Löfgren die Synthese von **Lidocain** gelang. Damit kam das erste Lokalanästhetikum vom Amidtyp auf den Markt. Diese Gruppe von Lokalanästhetika verdrängte die Ester fast vollständig aus dem klinischen Alltag. Gründe hierfür waren die weitaus geringere allergische Potenz, eine größere chemische Stabilität und eine längere Wirkdauer. Das in der europäischen Zahnmedizin am weitesten verbreitete Lokalanästhetikum **Articain** wurde 1974 von Muschawek und Rippel synthetisiert.

### 2.1.1 Anatomie und Physiologie

Ein peripherer Nerv ist von einer derb bindegewebigen Nervenscheide umgeben. Die einzelnen Nervenfasern werden in seinem Inneren zu Bündeln zusammengefasst. Je nach deren Lokalisation unterscheidet man in Kern- (zentral gelegen) und Mantelbündel (peripher gelegen). Die verschiedenen Bündel werden vom Perineurium (das die einzelnen Faserbündel eines peripheren Nerven umgebende Bindegewebe) umgeben und enthalten Nervenfasern unterschiedlicher Stärken und Typen (Tab. 2.1).

Zwischen den Bündeln befindet sich ein lockeres fettreiches Gewebe (Epineurium). Innerhalb der Bündel selbst wird jede einzelne Faser vom Endoneurium bindegewebig umgeben. Man unterscheidet Axone oder efferente Fasern, welche vom Zellkern des Neurons weg verlaufen, von Dendriten oder afferenten Fasern, die zentripetal, d. h. auf den Zellkern zu, laufen. Für Lokalanästhetika sind die Nervenscheide und das Perineurium die größten Diffusionsbarrieren (Abb. 2.2) bei der Durchführung einer Leitungsanästhesie.

**Tab. 2.1** Einteilung der Nervenfasern, Klassifizierung, Reihenfolge und Zeichen der Blockade durch Lokalanästhetika

Klasse	Ø [µm]	Myelin	Leitgeschwindigkeit [m/s]	Funktion	Reihenfolge	Zeichen der Blockade
A $\alpha$	2–20	+++	30–120	Motorisch zur Skelettmuskulatur; primäre Muskelspindelafferenzen	V	Verlust der motorischen Funktion
A $\beta$	5–12	++	30–120	Hautafferenzen, Berührung/Druck	IV	Empfindungsverlust für Druck und Berührung
A $\gamma$	5–12	++	15–35	Motorisch zu Muskelspindeln (Propriozeption)	III	Verlust der Propriozeption
A $\delta$	1–4	++	5–25	Hautafferenzen, Temperatur/Schmerz	II	Verlust der Temperatur- und Schmerzempfindung
B	1–3	+	3–15	Sympathisch präganglionär (Vasokonstriktion)	I	Erhöhte Hauttemperatur
sC	0,3–1,3	–	0,7–1,3	Sympathisch postganglionär	II	K. A.
d $\gamma$ C	0,4–1,2	–	0,1–2	Hautafferenzen, Schmerz/Temperatur	II	K. A.

Die zum Teil meterlangen Neuronen der Nervenzellen werden von Schwann'schen Zellen umgeben. In den gemischten Nervenbündeln verlaufen Tausende von sensorischen und motorischen Nervenfasern miteinander. Mit einer Ausnahme (Gruppe der C-Fasern) verfügen alle Fasern über sogenannte Markscheiden, die von mehreren lamellenartig übereinander gelagerten Schichten Myelin (aus den Schwann'schen Zellen) gebildet werden. Dies stellt praktisch eine „elektrische Isolation“ dar (markhaltige Fasern). Die marklosen Fasern verlaufen direkt eingebettet in die Schwann'schen Zellen.

Eine elektrische Erregung wird an den umhüllten Nervenstrukturen nicht verzögert, sondern beschleunigt. An den Übergängen zweier Schwann'scher Zellen liegt die Nervenmembran relativ frei im Endoneurium und das Aktionspotenzial, das durch die rein elektrische Weiterleitung abgeschwächt wurde, kann wieder sein volles Potenzial erreichen. Dieses kurze freie Stück heißt Ranvier-Schnürring. Grundsätzlich gilt:

- Die Leitungsgeschwindigkeit der Nervenfasern korreliert linear mit ihrem Durchmesser.
- Der internodale Abstand der Schnürringe korreliert linear mit dem Faserdurchmesser etwa im Verhältnis 100 : 1.
- Bei den markhaltigen Nervenfasern ist die Leitungsgeschwindigkeit direkt proportional dem Abstand zwischen den Ranvier-Schnürringen.