

DIPLOMARBEIT

Clonidin als Ersatzmittel für Adrenalin in der Lokalanästhesie in der Zahnheilkunde

eingereicht von

Dominik Bukowy

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Zahnmedizin

(Dr. med. dent.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

Universitätsklinik für Zahnmedizin und Mundgesundheit

unter der Anleitung von Betreuern

Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler,

und

Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.med.dent. Stephan Acham,

Graz, 30.07.2024

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Dominik Bukowy, erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 30.07.2024

Dominik Bukowy eh.

Danksagung

Ich möchte mich herzlichst beim Herrn Prof. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler und Herrn Priv.-Doz. Dr.med.univ., Dr.med.dent. Stephan Acham für ihre großzügige Unterstützung, Betreuung und Führung dieser Diplomarbeit bedanken. Es war mir eine Ehre, während meines Studiums mit Ihnen zusammenzuarbeiten. Ich möchte einen großen Dank für ihre ständige Hilfsbereitschaft, unzählige Tipps und Korrektur dieser Arbeit aussprechen.

Es war mir Vergnügen im Laufe meiner Studienzeit mit den Lehrenden zusammenzuarbeiten und ihr wertvolles Wissen in meinen Beruf mitzunehmen. Ihr Beispiel hat mir geholfen, mein Wissen zu vertiefen. Dafür bin ich sehr dankbar.

Mein Dank gilt ebenfalls allen Mitarbeiter*innen der Zahnklinik in Graz, die mir auf meinem Weg geholfen und dazu beigetragen haben, in meinem zahnmedizinischen Studium voranzukommen und mich in diesem Beruf zu perfektionieren.

Ein großer Dank gebührt auch meiner Familie, meiner Mutter Anna, meinem Vater Waldemar, meinem Bruder Tomasz und meinem Opa Jerzy, die mir immer zur Seite standen, mich motiviert sowie mental und finanziell unterstützt haben.

Weiterhin richte ich ein Dankeschön an all meine Studienkollegen*innen sowie an die Assistentinnen, die mir auf dem Weg zum zahnärztlichen Beruf geholfen haben. Ein herzliches Dankeschön gilt Yvonne Oberkofler, die in meinem Praktikum stets viel Geduld zeigte und viel Zeit und Hilfe für meine Arbeiten aufbrachte.

Zusammenfassung

Hintergrund: Bluthochdruck ist ein führender Faktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Eines der heutzutage am häufigsten verwendeten Vasokonstriktoren in der Lokalanästhesie für zahnmedizinische Zwecke ist Epinephrin. Unter Berücksichtigung der vorteilhaften Eigenschaften von Clonidin und seiner möglichen Verwendung in der zahnärztlichen Lokalanästhesie könnte es zu einer sichereren Behandlung der Patient*innen mit oben genannten Risikofaktoren im Vergleich zu den mit Epinephrin behandelten Patient*innen beitragen.

Ziel: Das Ziel dieser Arbeit ist es, Studien und Literatur zur Lokalanästhesie, zu Katecholaminen und zu Clonidin zusammenzufassen. Sie soll Interessierten einen Überblick über die Entwicklungsgeschichte, Eigenschaften und die medizinische Anwendung dieser Medikamente verschaffen. Darüber hinaus soll sie Informationen darüber liefern, welche kardiovaskulären Parameter untersucht wurden und welche Ergebnisse bisher bezüglich der Anwendung von Clonidin in der Lokalanästhesie bei der Entfernung von Weisheitszähnen bzw. von Molaren in der Zahnmedizin erzielt wurden.

Methoden: Die folgenden Quellen wurden für die Erstellung dieser Arbeit verwendet: Bücher, Studien, Internetportale und wissenschaftliche Artikel. Außerdem wurden für diese Recherche Datenbanken wie PubMed, PubChem, Cochrane und Google Scholar genutzt.

Ergebnisse: In fünf von sieben verglichenen Studien zur Extraktion von retinierten oder teilweise retinierten Weisheitszähnen und Molaren zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Wirkungseintritt und in der Wirkungsdauer zwischen der LA mit Clonidin und der LA mit Adrenalin. Sowohl Adrenalin als auch Clonidin hatten keinen Einfluss auf den Wirkungseintritt der Lokalanästhesie. Clonidin führte in den meisten Fällen zu einer Senkung des systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Drucks aufgrund seiner Wirkung auf den α 2-Adrenozeptor und den Imidazolinrezeptor. In vier von sieben verglichenen Studien kam es in der Kohorte, die eine Lokalanästhesie mit Clonidin erhielt, zu einer signifikanten Reduktion der Herzfrequenz. Darüber hinaus bestätigte die Mehrheit dieser Studien die ausgezeichnete analgetische Wirkung von Clonidin nach der

Extraktion von retinierten oder teilweise retinierten Weisheitszähnen sowie Molaren, während Adrenalin deutlich weniger effektiv war.

Conclusio: Die Anwendung von Clonidin in der Lokalanästhesie ist vielversprechend und bietet viele Vorteile gegenüber Epinephrin. Die Reduktion der Herzfrequenz lässt Clonidin als indiziert für die sichere Behandlung von kardiovaskulären Patient*innen in der Zahnmedizin erscheinen. Vor allem bei Patient*innen der ASA-Klassifikation Gruppe III und IV kann es als bessere Alternative zu Adrenalin hinsichtlich der hämodynamischen Parameter Blutdruck und Herzfrequenz angesehen werden. Abgesehen von der Mundtrockenheit, sedierender Wirkung und Blutdruckabfall, die je nach Dosierung auftreten können, ist Clonidin ein sicheres Medikament mit wenigen unerwünschten Nebenwirkungen.

Vor dem Hintergrund der aktuellen, eher noch eingeschränkten Studienlage in der Zahnmedizin bedarf Clonidin weiterer klinischer Untersuchung insbesondere bei kardiovaskulären Risikopatient*innen.

Abstract

Background: High blood pressure is a leading factor for cardiovascular diseases. One of the most frequently used vasoconstrictors in the local anesthesia for dental purposes nowadays is epinephrin. Taking into consideration the advantageous properties of clonidine and its potential use in dental local anesthesia, it could contribute to a safer treatment for patients with the aforementioned risk factors compared to those treated with epinephrine.

Aim: The aim of this thesis is to summarize studies and literature regarding local anesthesia, catecholamines and clonidine. It aims to provide interested readers with an overview of the history of development, properties and medical usage of these medications. Furthermore, it aims to provide information on which cardiovascular parameters have been researched and what results have been achieved so far regarding the

use of clonidine in local anesthesia for the removal of wisdom teeth and molars in dentistry.

Methods: The following sources were used for the preparation of this thesis: books, studies, internet portals and databases. The databases such as PubMed, PubChem, Cochrane and Google Scholar were used for this research as well.

Results: Five out of seven compared studies on the extraction of impacted or partially impacted wisdom teeth and molars showed no significant difference in onset of action and duration of effect between LA with clonidine and LA with adrenaline. Both adrenaline and clonidine had no impact on the onset of local anesthesia. In most cases, clonidine led to a reduction in systolic, diastolic, and mean arterial pressure due to its action on the α_2 -adrenoceptor and the imidazoline receptor. In four of seven compared studies, the cohort that received local anesthesia with clonidine experienced a significant reduction in heart rate. Additionally, the majority of these studies confirmed the excellent analgesic effect of clonidine after the extraction of impacted or partially impacted wisdom teeth as well as molars, while adrenaline was significantly less effective.

Conclusion: The application of clonidine in local anesthesia is promising and offers many advantages in comparison with epinephrine. The reduction in heart rate makes clonidine appear indicated for the safe treatment of cardiovascular patients in dentistry. Particularly for patients in the ASA classification groups III and IV, it can be considered a better alternative to adrenaline in terms of hemodynamic parameters such as blood pressure and heart rate. Apart from dry mouth, sedative effects, and reduction of blood pressure that can occur depending on the dosage, clonidine is a safe medication with few adverse side effects. Given the current, somewhat limited state of research in dentistry, clonidine requires further clinical investigation, especially in patients with cardiovascular risk.

Inhaltsverzeichnis

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	1
DANKSAGUNG	2
ZUSAMMENFASSUNG	3
ABSTRACT	4
ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG	7
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	8
TABELLENVERZEICHNIS	9
1 EINLEITUNG	10
1.1 LOKALANÄSTHESIE	10
1.1.1 <i>Geschichte der Lokalanästhesie</i>	10
1.1.2 <i>Definition</i>	12
1.1.3 <i>Chemische Struktur</i>	13
1.1.4 <i>Wirkungsmechanismus</i>	17
1.1.5 <i>Formen der zahnärztlichen Lokalanästhesie</i>	20
1.1.6 <i>Zusätze für Lokalanästhetika</i>	23
1.2 VASOPRESSOREN	25
1.2.1 <i>Allgemeines</i>	25
1.2.2 <i>Mögliche Vasopressoren in der Lokalanästhesie</i>	26
1.3 CLONIDIN (CATAPRESAN®)	37
1.3.1 <i>Geschichte</i>	37
1.3.2 <i>Chemische Struktur und Eigenschaften</i>	40
1.3.3 <i>Pharmakokinetik</i>	41
1.3.4 <i>Pharmakodynamik</i>	43
1.3.5 <i>Indikationen</i>	50

1.3.6	<i>Nebenwirkungen und Toxizität</i>	51
1.4	ZIELSETZUNG	52
2	MATERIAL UND METHODEN	54
3	ERGEBNISSE	56
3.1	ONSET.....	64
3.2	ANÄSTHESIEDAUER.....	66
3.3	HERZFREQUENZ.....	67
3.4	SYSTOLISCHER BLUTDRUCK.....	69
3.5	DIASTOLISCHER BLUTDRUCK.....	71
3.6	MITTLERER ARTERIELLER BLUTDRUCK.....	71
3.7	SCHMERZEMPFINDUNG.....	72
3.7.1	<i>VAS</i>	73
3.7.2	<i>VRS</i>	73
3.7.3	<i>Postoperative Schmerzempfindung</i>	73
4	DISKUSSION	74
5	CONCLUSIO	80
	LITERATURVERZEICHNIS	81

Abkürzungen und deren Erklärung

ASA	American Society of Anesthesiologists
AV	atrioventrikulär
CVD	Cardiovascular disease
DBP	diastolic blood pressure
EDRF	Endothelium Derived Relaxing Factor
EEG	Elektroenzephalographie
HR	heart rate
LA	Lokalanästhesie
MAP	mean arterial pressure
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
PVC	premature ventricular contraction
SBP	systolic blood pressure
VT	ventrikuläre Tachykardie
ZNS	zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Grundstruktur eines Lokalanästhetikums A: Grundstruktur, B: Aminoester

C: Aminoamid

Abbildung 2: Struktur des spannungsabhängigen Na⁺ Kanals

Abbildung 3: Konfiguration des spannungsabhängigen Na⁺ Kanals

Abbildung 4: Chemische Struktur von Epinephrin

Abbildung 5: Chemische Struktur von Norepinephrin

Abbildung 6: Chemische Struktur von Phenylephrin

Abbildung 7: Allgemeine Struktur der klassischen Imidazoline mit α -adrenerger

Wirkung

Abbildung 8: Modifizierte Struktur des Imidazolins: 2,6-disubstituiertes 2-

(Arylimino)imidazolidin

Abbildung 9: Strukturformel – Clonidin

Abbildung 10: Tautomeres Gleichgewicht zwischen der amino (links) und imino (rechts)

Form

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Lokalanästhetika des Aminoester -Typs und ihre Eigenschaften

Tabelle 2: Lokalanästhetika des Aminoamid- Typs und ihre Eigenschaften

Tabelle 3: Häufig verwendete Adjuvantien mit der Lokalanästhesie

Tabelle 4. Symptome der Intoxikation mit Clonidin

Tabelle 5. Zusammenfassung des erhobenen Datensatzes

Tabelle 6. Zusammenfassung des erhobenen Datensatzes (Fortsetzung)

Tabelle 7. Zusammenfassung des erhobenen Datensatzes (Fortsetzung)

Tabelle 8. Zusammenfassung des erhobenen Datensatzes (Fortsetzung)

Tabelle 9. Zusammenfassung des erhobenen Datensatzes (Fortsetzung)

Tabelle 10. Zusammenfassung des erhobenen Datensatzes (Fortsetzung)

1 Einleitung

1.1 Lokalanästhesie

1.1.1 Geschichte der Lokalanästhesie

Bereits vor 4500 Jahren hat man schon im alten Ägypten versucht die Schmerzen zu lindern. Beispielsweise gibt es Hinweise durch die Zeichnungen im Grab vom Saqqara im Ägypten, dass man den Schmerz durch Kompression der peripheren Nerven behandelt hat. Im Jahr 350 v.Chr. dokumentierten Plato und Aristoteles die ersten Fälle der Verwendung von Elektrizität, um die Sensibilität zu unterdrücken. Aristoteles, griechischer Universalgelehrter und Naturforscher beschrieb in seinen Werken die Fähigkeit des Zitterrochen (*T. Torpedo*) zur Auslösung des elektrischen Schocks, das auch Jahre später durch den Scribonius Largus (1. Jahrhundert n. Chr. zur Zeit des Kaisers Claudius), den römischen Arzt, zur Beseitigung von Kopfschmerzen und Gicht verwendet wurde. (Nathan et al. 2016)

Die Abstammung der Coca-Blätter hat ihren Ursprung im Strauch der Gattung *Erythroxylum*, der zu der Familie *Erythroxylaceae* gehört und aufgrund des rötlichen Farbtons der Hauptart von Patricio Browne benannt wurde. Man vermutet einerseits, dass die früheste Kultivierung und Verwendung der Coca-Blätter in der andischen und bolivianischen Region bis 700 v. Chr. datiert. Andererseits weisen die jüngsten Recherchen in Ecuador auf mehr als 5000 Jahre hin. Im Jahr 1653 erwähnte Bernabé Cobo (1582–1657), ein spanischer Jesuit in seinem Manuskript, dass das Kauen von Coca-Blättern Zahnschmerzen lindert und lieferte damit die ersten Hinweise auf ihre anästhetische Wirkung. 200 Jahre später nahm 1857-1858 der österreichische Naturforscher Carl Von Scherzer an der Novara Expedition teil und während seines Aufenthalts in Peru sammelte er eine Probe von Coca-Blättern, die er dem deutschen Chemiker Albert Niemann, der in Göttingen in Deutschland studierte, zuschickte. (Calatayud/González 2003)

In dem Moment ist es zu einem großen Durchbruch der Anästhesieentwicklung gekommen. 1860 extrahierte Albert Niemann Kokain aus den Blättern der Kokapflanze. Nachdem Niemann seine Untersuchungen wegen seiner Krankheit nicht vollenden konnte,

ist das Interesse an die, durch peruanische Indianer gekaute Kokapflanze gestiegen. (Nathan et al. 2016) Das Werk Niemanns ist durch seinen Jünger Wilhelm Lossen (1838-1906) fortgesetzt worden. 1865 stellte Lossen die richtige molekulare Formel von Kokain fest, die $C_{17}H_{21}NO_4$ lautete. Die strukturelle Formel wurde allerdings durch den Chemiker Richard Willstätter 1898 bekannt gegeben, der mit seinem Kollegen in München und Darmstadt 1923 künstliches Kokain synthetisiert hatte. Zahlreiche Wissenschaftler führten damals viele Versuche durch, nicht nur an Tieren sondern auch an sich selbst. Sigmund Freud veröffentlichte 1884 seine Experimente und Untersuchungen, deren Schwerpunkt auf der Überwindung der Morphiumsucht durch Kokain lag. Freud empfahl seinem Kollegen, Karl Koller (1857–1944) Kokain auszuprobieren. Koller benutzte es später sowohl bei sich selbst als auch bei seinen Patient*innen aus der Klinik von Professor von Reuss. Am 11. September 1884 führte Koller die erste Operation mit Lokalanästhetikum zur Behandlung eines Glaukoms durch. Kollers Untersuchungen verbreiteten sich schnell und trugen wesentlich zur Weiterentwicklung der Lokalanästhesie bei. Immer mehr Publikationen erschienen in den USA und Kanada. Die Arbeiten von Koller weckten auch großes Interesse bei Dr. William Stewart Halsted und Richard John Hall. Aus Halls Bericht vom 6. Dezember 1884 erfährt man, dass Dr. Halsted den ersten erfolgreichen Block des Nervus alveolaris inferior durchgeführt hat. Dieser Block wurde an einem Studenten mit einer 4% -igen Lösung von Kokain Hydrochlorid durchgeführt. (Calatayud/González 2003)

Aufgrund der nicht standardmäßigen Dosen (10-30%) kam es häufig zu unerwünschten Nebenwirkungen, was weitere Forschungen zu Kokain notwendig machte. Im Zeitraum von 1884 bis 1891 wurden 200 Fälle der systemischen Vergiftung und 13 Todesfälle dokumentiert. Gleichzeitig nahm die süchtig machende Wirkung von Kokain zu, besonders bei frühen Konsumenten wie z.B. Sigmund Freud oder William Halsted, die später selbst Opfer des Kokains wurden. Infolgedessen wurden Derivate der 1,8 para-aminobenzoesäure, wie Novocain, synthetisiert, die weniger toxisch und weniger süchtig machend waren. Es stellte sich jedoch heraus, dass Novocain bei manchen Patient*innen starke Allergien auslöste und keinen ausreichend schmerzstillenden Effekt erzielte. Daraufhin entwickelten Nils Löfgren und Bengt Lundqvist zwischen 1943 und 1946 Lidocain, ein Derivat des Xylidins, das eine andere chemische Zusammensetzung aufwies und in seiner Effektivität dem Novocain überlegen war. Seitdem begann man die Amid-Typ Anästhetika weiterzuentwickeln. (Calatayud/González 2003)

1.1.2 Definition

Lokalanästhesie wird als Verlust der Empfindung in einem umschriebenen Bereich des Körpers definiert. Dieser Verlust der Empfindung kommt aufgrund der Unterdrückung der Erregung in den Nervenenden oder der Hemmung der Erregungsleitung in den peripheren Nerven zustande. Ein wichtiges Merkmal, das die Lokalanästhetika von der Allgemeinanästhesie unterscheidet, ist, dass die Lokalanästhetika keinen Bewusstseinsverlust hervorrufen. (Malamed 2013) Mithilfe von Lokalanästhesie kann man die Funktion der sensorischen, sensiblen, autonomen sowie der motorischen Nervenfasern unterdrücken. Sie ermöglicht ebenso die Blockade des Erregungsleitungssystems sowohl im Herzen als auch der Neurone im ZNS. (Gutwald et al. 2018) Die Wirkung der Lokalanästhesie kommt auf die Dosis und das Volumen an. Darüber hinaus besitzen die einzelnen Lokalanästhetika unterschiedliche Wirkdauer, Wirkstärke und Toxizität. (Larsen 2016)

In der klinischen zahnärztlichen Praxis finden jedoch solche Methoden oder Substanzen Anwendung, die eine vorübergehende Anästhesie und den vollständig reversiblen Zustand gewährleisten. Außerdem wäre es wünschenswert, dass das Lokalanästhetikum sich durch folgende Eigenschaften kennzeichnet:

- 1) Es sollte keine irritierende Wirkung auf das Gewebe haben.
- 2) Seine systemische Toxizität sollte möglichst gering sein.
- 3) Die Nervenstruktur sollte nicht dauerhaft verändert werden.
- 4) Die Anschlagzeit der Lokalanästhesie sollte möglichst kurz sein.
- 5) Die Dauer der Wirkung sollte genügend für die Ausführung des gesamten Eingriffs sein.
- 6) Unabhängig davon, ob das Anästhetikum injiziert oder lokal auf die Schleimhaut aufgetragen wird, muss das Lokalanästhetikum seine Wirkung haben. (Malamed 2013)

1.1.3 Chemische Struktur

Lokalanästhetika gehören zu den schwach basischen, wasserlöslichen, aromatischen Aminen, die aus einem hydrophilen und einem lipophilen Anteil zusammengesetzt sind. Diese aliphatische Substanz sorgt aufgrund ihrer Lipidlöslichkeit für ihre Penetration durch die Phospholipidmembran im Nervengewebe. Die wasserlöslichen Komponenten bestimmen hingegen den Ionisationsgrad, der eine Blockade des Natriumkanals auslöst. Der hydrophile Anteil ist meist ein sekundäres oder tertiäres Amin, während der lipophile Anteil ein ungesättigter aromatischer Ring ist. Der aromatische Molekülanteil kann auf zwei verschiedene Weisen mit der Aminogruppe verbunden sein: entweder über eine Esterbindung ($-\text{COO}-$) oder über eine Amidbindung ($-\text{NHC}-$). Je nachdem, welche Verbindung vorliegt, klassifiziert man Lokalanästhetika in zwei Gruppen: Aminoester oder Aminoamide. (Larsen/Annecke 2018)

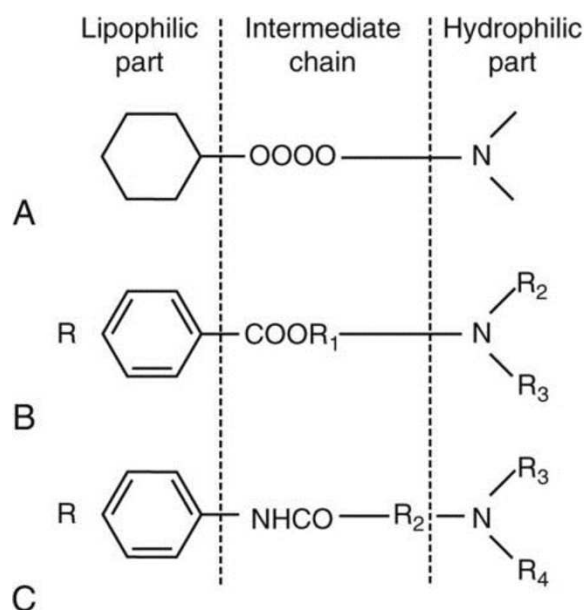


Abbildung 1. Grundstruktur eines Lokalanästhetikums
A: Grundstruktur, B: Aminoester C: Aminoamid
(Malamed 2013)

1.1.3.1 Aminoester

Der lipophile, aromatische Kopf eines Aminoesters ist mit der Aminogruppe über eine Esterbindung verknüpft. Die Synthese der Esterbindung erfolgt aus einem Aminoalkohol und einer aromatischen Säure. Die bekanntesten Vertreter der Aminoester sind: Kokain, Procain, Chlorprocain, Tetracain. Es ist wichtig, ein Augenmerk darauf zu legen, dass Kokain ein Derivat der Benzoesäure ist, während die restlichen Aminoester von der *para*-Aminobenzoesäure abstammen. Aufgrund ihrer geringen Stabilität werden sie rasch im Plasma durch das Enzym Pseudocholinesterase hydrolytisch abgebaut. (Larsen/Annecke 2018) Je nach Aminoester-Lokalanästhetikum verläuft die Hydrolyse unterschiedlich schnell, was Auswirkung auf die potenzielle Toxizität hat. Das bereits erwähnte Chlorprocain wird am schnellsten hydrolysiert und ist am wenigsten toxisch, während Tetracain 16-mal langsamer hydrolysiert wird und sein toxisches Potential am höchsten ist. Es können jedoch allergische Reaktionen auftreten, die jedoch nicht auf die Stammsubstanz zurückzuführen sind, sondern auf die *para*-Aminobenzoesäure, das metabolische Produkt der meisten Aminoester-Lokalanästhetika. (Malamed 2013)

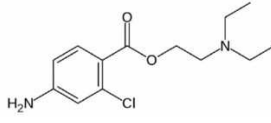
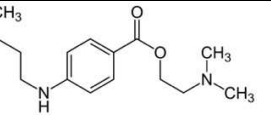
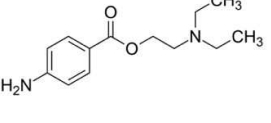
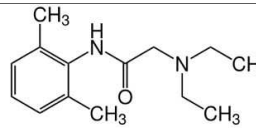
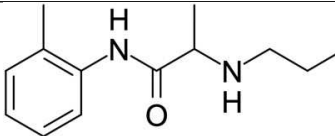
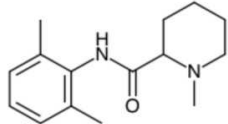
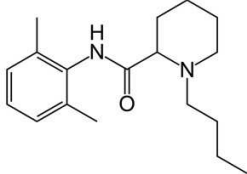
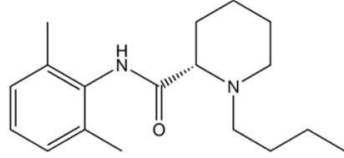
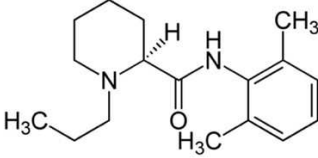
	Chemische Struktur	Molekulargewicht (Base) g/mol	Onset (Min.)	Wirkdauer (Durschnitt) Min.	Proteinbindung (%)
Chlorprocain		271	6-12	30	-
Tetracain		264	10	420- 480	75,6
Procain		236	5-10	15-60	6

Tabelle 1. Wichtige Lokalanästhetika des Aminoester -Typs und ihre Eigenschaften (Larsen/Annecke 2018, Karsy et al. 2020)

1.1.3.2 Aminoamide

Bei diesem Lokalanästhetika-Typ handelt es sich um eine Amidbindung zwischen dem aromatischen Teil und der Aminogruppe. Diese Bindung selbst hat in einem aromatischen Amin und einer Aminosäure ihren Ursprung. Die Stabilität der Aminoamide ist deutlich höher als die des Estertyps, was auf ihre stärkere Wirksamkeit und längere Halbwertszeit zurückzuführen ist. Aus diesem Grund ist es notwendig, dass sie in der Leber abgebaut werden. Dadurch, dass Aminoamid-Typ Anästhetika nicht zu *para*-Aminobenzoesäure metabolisiert werden, kommt es seltener zu unerwünschten allergischen Reaktionen. Nichtsdestoweniger sind in einigen Präparaten Konservierungsstoffe zu finden, wie zum Beispiel *Methyl-4-Hydroxybenzoat*, das aufgrund seiner *para*-Isomerie allergische Reaktionen hervorrufen kann. In der unten angeführten Tabelle sind die wichtigsten Aminoamid-Lokalanästhetika ersichtlich. (Larsen/Annecke 2018) Bei Lidocain, Mepivacain, Etidocain, Bupivacain findet praktisch der gesamte metabolische Prozess in der Leber statt. Bei Patient*innen mit einer niedrigen Leberdurchblutung oder beeinträchtigter Leberfunktion werden die Amid-Lokalanästhetika nicht mit normaler Geschwindigkeit biotransformiert. Das kann zu höheren Anästhetika-Blutspiegeln und erhöhtem Risiko der Toxizität führen. Prilocain wird primär in der Leber, aber teilweise auch in der Lunge metabolisiert. (Malamed 2013)

	Chemische Struktur	Molekular- gewicht (Base) g/mol	Onset (min)	Wirk- dauer (min)	Protein- bindung (%)
Lidocain		234	1-2	60-240 m.A.	64
Prilocain		220	1-2	20-120	55

Mepivacain		246	3-5	45-90	78
Bupivacain		288	5	180-360 m.A.	95
Levobupivacain		288	1-5	240-480	93,4
Ropivacain		274	3-15	120-480	94

m.A.: mit Adrenalin

Tabelle 2. Lokalanästhetika des Aminoamid- Typs und ihre Eigenschaften (Larsen/Annecke 2018, Larsen 2016, Moran et al. 2013, Stoelting et al. 2014)

1.1.3.3 Articain

Articain ist ein Hybridmolekül. Es wird zur Gruppe der Amide klassifiziert, jedoch besitzt es die Merkmale sowohl vom Amid-Typ als auch vom Ester-Typ. (Malamed 2013) Es wurde erstmals in Deutschland im Jahr 1969 synthetisiert und für den klinischen Gebrauch 1976 unter dem Namen, Carticain Hydrochlorid freigegeben. Seine Einzigartigkeit besteht im Besitz, zum einen von einer Ester-Gruppe, die nicht Teil des Verbindungssegments ist und zum anderen vom Thiophen-Ring, der den Benzolring ersetzt hat. Dieser Thiophen-Ring ist ein wesentliches Merkmal, das das Articain kennzeichnet, da es seine Lipidlöslichkeit steigert und eine effizientere Diffusion durch die Lipidmembran der Nervenzellen und die Umgebung ermöglicht. (Martin et al. 2021, Gutwald et al. 2018) Im Hinblick auf die Stärke ist es zwar fünfmal so wirksam wie Procain, aber seine Toxizität beträgt nur das 1,5-fache von Procain. Articain ist gut knochengängig und seine Plasmahalbwertszeit ist hoch. Nur sein geringer Prozentsatz geht in den fetalen Kreislauf über, deshalb ist es für Schwangere gut geeignet. Es sind verschiedene Konzentrationen

von der Articainlösung am Markt verfügbar, und zwar: 1% (10mg/ml), 2% (20mg/ml) und 4% (40mg/ml). Die Grenzdosis beträgt 4mg/kg Körpergewicht ohne Vasokonstriktor und mit Vasokonstriktor 7mg/kg Körpergewicht. (Gutwald et al. 2018)

Die zahnmedizinischen Recherchen aus den Jahren 1995 und 2000 erkannten eine zunehmende Popularität von Articain und stellten fest, dass zu diesem Zeitpunkt Articain in einigen Ländern das am häufigsten verwendete Lokalanästhetikum in der Zahnmedizin war. Andere Studien zeigen, dass unter deutschen Zahnärzten Articain in 72 % der Fälle und Lidocain in 13 % der Fälle benutzt wird. Im Jahr 2005 stellten Vree und Gielen anhand des Großteils der verfügbaren Literatur in ihren Studien fest, dass Articain als Mittel der Wahl angesehen wird. (Martin et al. 2021)

1.1.4 Wirkungsmechanismus

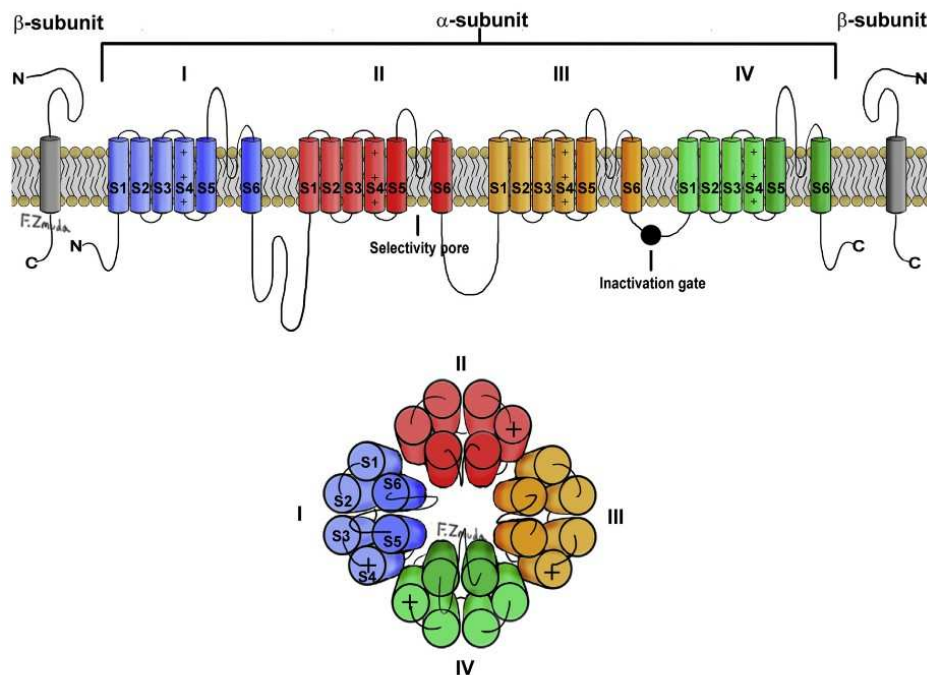
1.1.4.1 Aufbau der Spannungsabhängigen Ionenkanäle

Die Zellmembran ist als eine flexible, nicht dehnbare Struktur beschrieben, die aus zwei Schichten von Phospholipiden sowie assoziierten Proteinen, Lipiden und Kohlenhydraten besteht. Proteine sind die primären Organisationselemente von Membranen und werden in Transportproteine (Kanäle, Pumpen oder Träger) und Rezeptorstellen unterteilt. (Malamed 2013) Ihre molekulare Struktur unterbricht die Kontinuität der Lipiddoppelschicht und schafft somit alternative Wege durch die Zellmembran. Diese Transmembranproteine sind hochselektiv und funktionieren auf verschiedene Weise, abhängig davon, welches Molekül die Membran durchdringen soll. (Hall 2010)

Die Wirkung der Lokalanästhetika besteht darin, die spannungsabhängigen Natriumionenkanäle zu blockieren. Die Innenseite der Zellmembran im Nervengewebe ist ihr Hauptwirkort und deshalb ist sie funktionell der wichtigste Teil eines Axons. Diese Membran ist für Erzeugung elektrischer Erregungen verantwortlich und somit auch für Schmerzempfindung, Berührung, Temperaturwahrnehmung und Motorik. (Larsen 2016) Da die dünnen, marklosen Nervenfasern empfindlicher sind als dicke, myelinisierte Fasern (z.B. motorische Nervenfasern), lässt sich die Reihenfolge für den zeitlichen Ablauf der Blockade erklären. Zuerst findet die Aufhebung der Schmerz- und Temperaturempfindung

statt, gefolgt von Berührung und Druck. Als letztes wird die motorische Nervenleitung unterbunden. Das Abklingen der lokalanästhetischen Blockade erfolgt in reziproker Reihenfolge, d.h. am Anfang wird die Motorik rekonstruiert und am Ende kehrt die Schmerzempfindung zurück. (Gutwald et al. 2018)

Die spannungsabhängigen Natriumionenkanäle weisen eine komplexe Struktur auf. Sie bestehen aus einer großen, porenbildenden α -Untereinheit, die mit einer oder zwei β -Untereinheiten verbunden ist. Die α -Untereinheit besteht aus vier Domänen (I-IV), die jeweils sechs Segmente (S1-S6) enthalten. Der Kanal wird von den S5- und S6-Segmenten sowie den kurzen Schleifen aus Aminosäuren, die sie verbinden, aufgebaut. Das Inaktivierungstor wird durch eine Schleife gebildet, die die Domänen III und IV verbindet. S4 enthält in jeder Domäne positiv geladenen Arginin- oder Lysin-Aminosäuren und bildet die spannungsempfindliche Region des Na^+ -Kanals. (Taylor/McLeod 2020)



**Abbildung 2: Struktur des spannungsabhängigen Na^+ Kanals
(Taylor/McLeod 2020)**

1.1.4.2 Elektrochemie der Membran

Der Na^+ -Kanal besitzt drei Konformationszustände: Ruhezustand, offen und inaktiv. (Taylor/McLeod 2020). Die elektrophysiologischen Eigenschaften der Nervenmembran hängen von der Konzentration der Elektrolyte im Nervenzytoplasma bzw. in der Extrazellulärflüssigkeit und der Permeabilität der Zellmembran für verschiedene Ionen, besonders für Natrium- und Kaliumionen Ionen, ab. Im Zellinneren beträgt die Kaliumkonzentration ca. 110 bis 170 meq/l und die Natriumkonzentration ca. 5-10 meq/l. In der Extrazellulärflüssigkeit allerdings sind die Konzentrationen umgekehrt. Die Natriumkonzentration beträgt ca. 140 meq/l und die Kaliumkonzentration 3-5 meq/l. Die Membran im Ruhezustand, deren elektrisches Potential ca. -60 bis -90 mV beträgt, ist für Kaliumionen vollständig permeabel, jedoch nur im geringeren Ausmaß für die Natriumionen, was auf ihre niedrige intrazelluläre Konzentration hindeutet.

Für die Aufrechterhaltung der Kaliumkonzentration im Intrazellulärraum sind die Anziehungskräfte der negativen Ladungen der Proteine innerhalb der Zelle verantwortlich. Sie wirken der Tendenz zur passiven Bewegung der Kaliumionen nach außen entgegen. Es wurden Versuche durchgeführt, deren Ergebnisse zeigen, dass die Zugabe von Kaliumchlorid in einer Konzentration von 135-150 mM die Wirkdauer und die Qualität, der durch Procain erzeugten Anästhesie, erhöht. (Covino/Vassallo 1976)

Im Ruhezustand ist das S4 Segment nach unten gerichtet und macht den Kanal undurchgängig. Durch die Auswärtsbewegung der S4-Segmente öffnen sich die Na^+ -Kanäle aufgrund der Depolarisation. (Taylor/McLeod 2020). Diese Depolarisation entsteht infolge einer Erregung eines Nerven, welche zu einer Erhöhung der Durchlässigkeit der Zellmembran für Natriumionen führt und ihnen den Einstrom in das Zellinnere ermöglicht. Der Einfluss der Natriumionen in das Axoplasma erreicht sein Maximum bei ca. -50 bis -60 mV. Am Ende der Depolarisation wandelt sich die Nervenmembran von einer Kaliumelektrode in eine Natriumelektrode um, deren elektrisches Potenzial positive Werte annimmt, und zwar in Höhe von ca. +40 mV. (Covino/Vassallo 1976)

Nach der Depolarisation wird die Rezeptorstelle des Inaktivierungstors zwischen den Domänen III und IV enthüllt, was die Inaktivierung des Kanals verursacht. Findet eine Repolarisation der Membran statt, geht der Na^+ -Kanal vom inaktiven in den Ruhezustand über.

Das lipophile und unionisierte Lokalanästhetikum durchquert die Phospholipidmembran der Neuronen und dissoziiert. Die ionisierte Form des Lokalanästhetikums bindet auf eine

konzentrationsabhängige und reversible Weise an die offenen, spannungsgesteuerten Na⁺-Kanäle. Seine Bindungsstelle befindet sich an der Domäne IV und Schleife S6 und ist nur zugänglich, wenn der Kanal offen ist. Je häufiger die Nervendepolarisation auftritt, desto größer ist die Bindung des Lokalanästhetikums an den offenen Na⁺-Kanal. Das bereits gebundene Lokalanästhetikum stabilisiert somit den inaktiven Zustand (Taylor/McLeod 2020), die spannungsgesteuerten Natriumkanäle werden gehemmt und der Natriumeinstrom in die Zelle wird verhindert. Somit wird auch kein Schwellenpotential erreicht und die Depolarisation findet nicht statt. Schlussendlich ist die Ausbreitung des Nervenimpulses unterdrückt. (Bailard et al. 2014)

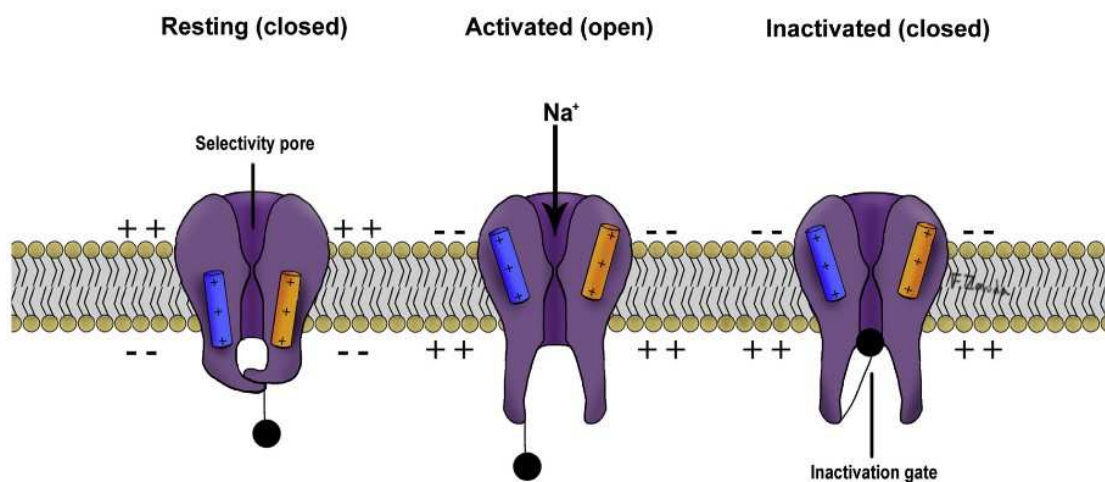


Abbildung 3: Konfiguration des spannungsabhängigen Na⁺ Kanals (Taylor/McLeod 2020)

1.1.5 Formen der zahnärztlichen Lokalanästhesie

In der Zahnmedizin unterscheidet man vier Formen der Lokalanästhesie:

- Oberflächenanästhesie

Durch die Veränderung der Schmerzschwelle werden die Signale von den peripheren sensorischen Nervenfasern blockiert. Diese Lokalanästhetika wirken in der oberflächlichen Schicht der Schleimhaut und müssen eine hohe Schleimhautdurchlässigkeit haben, um freie Nervenendigungen leicht zu erreichen.

Darüber hinaus liegen sie in höheren Konzentrationen als injizierbare Anästhetika vor, um die Diffusion nach der Passage durch die Schleimhaut zu fördern. Lidocain und Benzocain sind aufgrund ihrer geringen Toxizität und starken topischen anästhetischen Wirkung weit verbreitet. Auf dem Markt sind diverse Verabreichungsformen wie zum Beispiel Sprays, Lösungen, Gele oder Salben erhältlich. Im Allgemeinen wird die örtliche Betäubung nach dem Trocknen der Schleimhaut, wo die Anästhesie verabreicht wird, durch Sprühen oder mit einem Wattestäbchen aufgetragen. Die Wirkung des Lokalanästhetikums tritt etwa 10 Minuten nach der Anwendung ein. (Lee, 2016) Die Grenzdosis ist je nach verwendetem Anästhetikum unterschiedlich und beträgt beim Tetracain 20mg und bei Lidocain liegt sie ungefähr bei 30 Sprühstoßen. (Gutwald et al., n.d.)

- Infiltrationsanästhesie

Die Infiltrationsanästhesie wird auch als terminale Anästhesie bezeichnet. Hier gelangt das Lokalanästhetikum durch den Knochen zum *Plexus dentalis* (Gutwald et al.) und blockiert die sensorischen Nervenendigungen. Die Wirkung des Lokalanästhetikums tritt schnell ein und variiert je nach verwendeter Substanz in ihrer Dauer. Seine Menge hängt von der Größe des zu anästhesierenden Gebietes ab. Der Zusatz von Adrenalin beeinflusst seine Wirkung ebenfalls stark, da er sie sogar um mehr als 100% steigern kann. (Lee, 2016)

- Leitungsanästhesie

beschreibt eine stammnahe Blockade des Nervs. Die schon ausreichende Menge, um den *Nervus alveolaris inferior* auszuschalten beträgt ca. 1-2 ml. Die Leitungsanästhesie wird sowohl im Oberkiefer als auch im Unterkiefer angewendet. Im Unterkiefer wird der *N. alveolaris inferior* anästhesiert, während im Oberkiefer der *N. palatinus major* betäubt wird. Die Applikation des Lokalanästhetikums im Unterkiefer findet am *Foramen mandibulae* bzw. im *Sulcus mandibulae* statt. Die Nadel wird dabei in den pterygomandibulären Raum positioniert, und zwar zwischen den *Ramus ascendens mandibulae* und den *M. pterygoideus medialis*. Gutwald et al. beschreiben zwei Techniken, die sich zur Leitungsunterbrechung am *N. alveolaris inferior* etabliert haben. (Gutwald et al.)

1. Die *direkte Technik* erfordert, um in den Pterygomandibulärenraum zu gelangen, dass man durch den anterioren Teil des *M. buccinator* sticht. (Khoury/Townsend 2011) Die Nadel wird von der kontralateralen Seite, im Prämolarenbereich, 1cm über und parallel der Okklusalfäche positioniert. Der Einstichpunkt liegt lateral der *Plica pterygomandibularis*. Die aufsteigende Unterkieferast wird abgetastet, und die Nadel wird 1 cm dorsal des abtastenden Fingers eingeführt. Man schiebt die Nadel bis zum Knochenkontakt vor, bis sie am Knochen anstößt. Der Knochen wird ungefähr nach 1-2 cm Nadelvorschub erreicht, und die Nadel wird 1-2 mm zurückgezogen, um eine subperiostale Injektion zu vermeiden. Das Depot von 1-2 ml der Anästhesielösung soll langsam appliziert werden. (Gutwald et al.) Es ist vorteilhaft, wenn die Nadelspitze oberhalb der *Lingula mandibulae* ankommt, denn es würde sicherstellen, dass das Lokalanästhetikum sich nicht medial des *Ligamentum sphenomandibulare* ausbreitet. Darüber hinaus besteht eine Möglichkeit den in der Nähe liegenden *N. lingualis* zu betäuben, indem man die Spritze ein wenig zurückzieht und in Richtung der Mittellinie bewegt, das heißt nach ventral und medial von der *Lingula mandibulae*. (Khoury/Townsend 2011)
2. Die *indirekte Technik* hat den Einstichpunkt an derselben Stelle wie die direkte Technik. Der Unterschied liegt nur an der Methode, wie tief man die Nadel einführt. Und zwar zielt man die Nadel auf die *Crista temporalis*, und nach einem kurzen Weg erreicht man den Knochen. Die Spritze wird dann in Richtung der zu anästhesierende Seite geschwenkt, sodass sie parallel zu den Seitenzähnen dieser Seite steht. So steht die Nadelspitze nicht mehr mit dem Knochen im Kontakt und der Nadelvorschub um 1-1,5 cm nach dorsal wird ermöglicht. Im nächsten Schritt schwenkt man die Spritze wieder in die Richtung der kontralateralen Seite zurück. Zum Schluss schiebt man die Nadel wieder bis zum Knochenkontakt vor und zieht sie 1-2 mm zurück. (Gutwald et al. 2018)

- Intraligamentäre Anästhesie

Eine besondere Applikationsmöglichkeit der Lokalanästhesie stellt die intraligamentäre Anästhesie dar, da das Risiko der Nebenwirkungen deutlich herabgesetzt ist. Mit dieser Methode kann der Zahn kurzzeitig und selektiv anästhesiert werden. Es wird eine Nadel

der Größe 30G verwendet und pro Wurzel wird ein Depot von 0,2 ml in den Desmodontalspalt abgegeben.

Über den Knochen gelangt das Anästhetikum Richtung Apex und erreicht somit die in den Zahn eintretenden Nervenfasern, wobei das Weichgewebe nicht anästhesiert wird.

Eine häufige Fehlerquelle dieser Methode ist die Anwendung eines zu hohen Drucks beim Applizieren, was zu ungewollten Schädigungen des Parodonts und Nekrosen führen kann. (Schenke et al., 2016). Den Studien zufolge dauert die Wirkung der intraligamentären Anästhesie durchschnittlich 24,06 Minuten, wobei ihre Dauer länger in den Unterkieferzähnen ist als in denen des Oberkiefers. (Pradhan et al. 2017) Diese Methode kann bei Patient*innen mit Gerinnungsstörungen, wo eine Gefahr der Hämatombildung besteht, sowie bei Kindern ihre Anwendung finden. (Gutwald et al. 2018)

1.1.6 Zusätze für Lokalanästhetika

Neben der Lokalanästhesie wurden zahlreiche adjuvante Medikamente auf ihre Fähigkeit untersucht, den Anschlagzeit der sensorischen und motorischen Blockade zu beschleunigen, die Dauer der Nervenblockade zu verlängern und die Absorption der verabreichten Lokalanästhesie zu verlangsamen. All diese Parameter sollten die Wahrscheinlichkeit der Lokalanästhesie-assoziierten Toxizität senken. (Bailard et al. 2014)

Vasopressoren, Stabilisatoren und antimikrobielle Substanzen gelten als häufig verwendete Zusätze der Lokalanästhesie. Ihre Nebenwirkungen können eine bedeutende Rolle im klinischen Alltag spielen. Die amidartigen Lokalanästhetika benötigen zumeist keine stabilisierenden Substanzen, da sie an sich sehr stabil sind, wenn sie in Ampullen aufbewahrt werden. Auf der anderen Seite muss den adrenalinhaltigen Lokalanästhetika ein Antioxidans beigemischt werden, um den Zerfall der Substanz zu verhindern. Ein gut funktionierender Stoff, der diese Aufgabe erfüllt und die Stabilität für ca. 3 Jahre aufrechterhalten vermag, ist Natriumdisulfit.

Darüber hinaus sind antimikrobielle Substanzen wie *Methyl-4-Hydroxybenzoat* (Methylparaben) in Lokalanästhetika häufig anzutreffen. Diese Substanz soll grampositive

Bakterien sowie Pilze wirksam bekämpfen, scheint jedoch weniger effizient gegen gramnegative Bakterien zu sein. (Larsen/Annecke 2018)

In der Allgemeinmedizin werden sowohl übliche vasokonstriktive Zusätze wie Adrenalin als auch verschiedene andere Adjuvantien zur Lokalanästhesie hinzugefügt, um die anästhetische Wirkung zu verbessern. Es gibt eine große Bandbreite solcher Wirkstoffe die verschiedenen Wirkstoffklassen angehören, wie z.B. Opioiden, Vasokonstriktoren, Alpha-2 Agonisten, Steroide, NSARs. Je nach verwendeter Substanz unterscheiden sie sich in ihrer Wirkung. (Swain et al. 2017) In einer Studie von Akural et al. wurde festgestellt, dass die adjuvante Wirkung von Morphin im entzündeten Gewebe für den Patient*innenkomfort auch in der zahnärztlichen Chirurgie bedeutsam ist. Die Ergebnisse zeigten, dass eine präoperative Verabreichung von Morphin, bei Patient*innen, die sich einer retinierten Weisheitszahnentfernung unterzogen, zu einer signifikanten Linderung der Schluckbeschwerden beigetragen. (Akural et al. 2016) Adjuvanten zur Lokalanästhesie ist ein sich entwickelndes Gebiet der Anästhesiepraxis, das eine Verbesserung der Patient*innenzufriedenheit und Sicherheit verspricht. (Swain et al. 2017)

Die untenstehende Tabelle lässt sich einen Überblick über die möglichen adjuvanten Wirkstoffstoffe zur Lokalanästhesie verschaffen.

Wirkstoff	Darreichungsform und Dosis	Nebenwirkung	Indikation	Wirkungsmechanismus
Morphin	Intrathekal: 100-200 µg Epidural: 1-5 mg	Pruritus Nausea Harnverhalt	Neuraxialer Block, Geburtshilfe, Orthopädie	Opioid-Rezeptor Agonist
Fentanyl	PNB: 75-100 µg/kg Intrathekal: 10-25 µg	Atemstillstand Erhöhte Sedierung Bradykardie, Hypotension	Analgesie, Adjuvant zu inhalierten Anästhetika, pre-, postoperative	Opioid-Rezeptor Agonist
Tramadol	Intrathekal: 10-50mg Epidural: 1-2mg/kg PNB: 1-5 mg/kg	Nausea Erbrechen	Geburtshilfe, Operationen am Unterbauch bei pädiatrischen Patient*innen	Opioid-Rezeptor Agonist
	Intrathekal: 15-40	Sedation	Wirbelsäulen-	

Clonidin	µg Epidural: 25-50 µg PNB: 0,5-5 µg	Bradykardie Hypertension	instrumentierung, Orthopädie	Alpha-2 Rezeptor Agonist
Dexmedetomidin	Intrathecal: 5-10 µg Epidural: 1 µg/kg PNB: 20-150 µg	Sedation Bradykardie Hypertension	nicht-thermisch induziertes Zittern, Vorbehandlung bei trachealer Intubation	Alpha-2 Rezeptor Agonist
Dexamethason	Intrathekal: 8 mg Epidural: 4-8 mg PNB: 1-8mg	Schlaflosigkeit, Akne, Verdauungsstörung , Gewichtszunahme	Chemotherapie- induzierte Nausea, Hirnödem, Milde Pseudokrapp	Suppression der Neutrophilen- Migration, Inhibition der Lymphozyten- proliferation
Midazolam	Intrathekal: 1-2,5 mg Epidural: 50 µg/kg verdünnt in 10mL NaCl	Sedation Atemdepression	Orthopädie, Geburtshilfe (Kaiserschnitt), Urologie (Kinder)	GABA- Opioid- Rezeptormecha- nismus
Neostigmin	Intrathekal: 5-10 µg bis 50-150 µg Epidural: 1 µg, 2 µg, 4 µg	Erbrechen, Bradykardie, Agitation, Unruhe	Kleinere Dosen: Neuroaxial Epidural	Muskarin- Rezeptoren

PNB: Peripherer Nervenblock

**Tabelle 3: Häufig verwendete Adjuvanzien mit der Lokalanästhesie
(Swain et al. 2017, Stoelting et al. 2014, Johnson et al. 2023)**

1.2 Vasopressoren

1.2.1 Allgemeines

Die Bezeichnung Vasopressoren bezieht sich auf die Medikamente, die eine Verengung der Blutgefäße durch Aktivierung von Alpha-1-adrenergen Rezeptoren verursacht. Das

Ziel ihrer Zugabe zur Lokalanästhesie ist die Förderung der Hämostase im Operationsgebiet und die Verzögerung der Absorption der Anästhetika in den Blutkreislauf bei gleichzeitiger Absenkung der Gefahr einer Intoxikation. (Becker/Reed 2012, Gutwald et al. 2018)

Ein anderer Vorteil des Vasokonstriktorzusatzes ist eine vergrößerte therapeutische Breite der Lokalanästhesie. Das bedeutet, dass die Diskrepanz zwischen der therapeutischen, d.h. der mindestwirksamen Dosis und ihrer toxischen Dosis sich vergrößert. Als Nachteil kann sich eine reaktive Hyperämie erweisen. Hyperämie beschreibt einen Zustand der kapillaren Mehrdurchblutung nach örtlicher Kreislaufdrosselung, der nach Abklingen der Vasokonstriktion auftreten kann. Besonders gefährlich ist sie im Versorgungsgebiet der Endarterien, da sie zu Nekrosen führen kann. Deshalb ist Lokalanästhesie mit Vasokonstriktor an den Akren, d.h. Gliedmaßenenden wie Finger und Zehen, kontraindiziert. (Gutwald et al. 2018)

Neben Epinephrin wurden Phenylephrin, Nordefrin, Norepinephrin und Levonordefrin sowie Felypressin, ein Derivat des antidiuretischen Hormons Vasopressin, als Alternative zu adrenergen Vasokonstriktoren entwickelt. (Yagiela 1995) Trotz der Tatsache, dass Epinephrin aufgrund seiner zusätzlichen Wirkung als β_1 -adrenerger Agonist eine Stimulation des Herzens auslöst, ist es seit Jahren das am häufigsten verwendete Mittel zum Zweck der Vasokonstriktion. Diese in der Lokalanästhesie befindliche Arzneistoffe besitzen eine kardiotonische Wirkung, die sich verstärkt manifestieren können, wenn Patient*innen mit anderen Medikamenten therapiert werden, die einen ähnlichen Einfluss auf das Herz haben. Dazu gehören trizyklische Antidepressiva, Monoaminoxidasehemmer, Digoxin, Schilddrüsenhormone sowie Sympathomimetika, die zur Behandlung von Aufmerksamkeitsstörungen und zur Gewichtskontrolle eingesetzt werden. In der Regel sind Vasopressoren bei Patient*innen, die solche Medikamente einnehmen, nicht kontraindiziert. Dennoch sollte ein Zahnarzt die vasopressorhaltige Lokalanästhesie mit Vorsicht handhaben. (Becker/Reed 2012)

1.2.2 Mögliche Vasopressoren in der Lokalanästhesie

1.2.2.1 Epinephrin (Adrenalin)

1.2.2.1.1 Geschichte

Vor ungefähr hundert Jahren berichtete der englische Arzt Georg Oliver, dass Extrakte aus der Nebenniere eine außergewöhnlich starke Wirkung auf die Blutgefäße und das Herz ausüben. (Yagiela 1995) Er soll bei seinem Sohn ein Instrument zur Vermessung des inneren Durchmessers der *Arteria radialis* angewendet haben. Nachdem er seinem Sohn den Extrakt der Nebennierenrinde injiziert hatte, wurde er auf die Durchmesserunterschiede der Arterie aufmerksam. (Barcroft/Talbot 1968). Einige Jahre später isolierte der amerikanische Pharmakologe John Abel den Wirkstoff und gab ihm den Namen Epinephrin. (Yagiela 1995) Im Jahr 1893 begann er seine Arbeiten mit endokrinen Drüsen, die bei ihm großes Interesse geweckt hatten. Er hob gerne die enorme Wichtigkeit der endokrinen Drüsen im menschlichen Körper für die Medizin mit dem Aphorismus „We are walking drug stores“ hervor, was aus dem Englischen übersetzt so viel bedeutet wie „Wir sind gehende Apotheken“. Das von ihm im Jahr 1897 isolierte Epinephrin besaß eine Benzoyl-Derivat-Form, die noch nicht der reinen Form dieses Hormons entsprach. (Abel 1957) Im Jahr 1900 fand der japanische Industriechemiker Jokichi Takamine heraus, wie man Epinephrin in reiner Form gewinnen kann. Durch die Vermarktung des Medikaments unter dem Namen *Adrenalin* in den Vereinigten Staaten durch Park, Davis and Company etablierte sich auch der Name des Hormons als Adrenalin in den meisten Ländern. Anfang des XX Jahrhunderts ist eine Idee geboren, Epinephrin mit Lokalanästhesie zu kombinieren. Als Pionier dieser Idee gilt Heinrich Braun, ein bekannter deutscher Chirurg, der behauptete, dass die Wirkung der Lokalanästhesie durch die Zugabe von Epinephrin verbessert werden kann. Im Jahr 1904 mischte er Epinephrin mit Procain und das resultierende Präparat, bekannt als Novocain mit Adrenalin wurde dann vom Hoechst Unternehmen vermarktet. Das Präparat schien tatsächlich Vorteile zu bieten und dominierte in diesem Bereich für fast ein halbes Jahrhundert. In den folgenden Jahren wurden weitere adrenerge Vasokonstriktoren wie Phenylephrin, Nordefrin und Norepinephrin entwickelt. Keiner dieser Abkömmlinge erwies sich jedoch als überlegen oder sogar gleichwertig in seiner Wirkung gegenüber Epinephrin. (Yagiela 1995)

1.2.2.1.2 Chemische und Physikalische Eigenschaften

Epinephrin ist ein Hormon der Nebennieren, das entweder synthetisch aus Brenzkatechin oder aus den Nebennieren von Schafen und Rindern gewonnen wird. Rund 80% der Sekrete des Nierenmarks der Nebenniere enthalten Epinephrin (Larrañaga et al. 2016, Malamed 2013)

In Anbetracht der Stereochemie können zwei verschiedene Epinephrin-Enantiomere vorliegen. Dementsprechend unterscheidet man eine linksdrehende und eine rechtsdrehende Form, wobei die linksdrehende Form 15-mal so stark wie die rechtsdrehende ist. (Malamed 2013) Diese linksdrehende Form liegt in Gestalt eines hellbraunen oder fast weißen, kristallinen, geruchlosen Pulvers vor. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 211-212 °C, und ist in Alkohol, Chloroform, Ether, Aceton und Ölen unlöslich. Einerseits ist Epinephrin im Wasser schwachlöslich (Larrañaga et al. 2016), andererseits löst es sich als saures Salz sehr gut im Wasser auf. Die Anwesenheit von Schwermetallionen und Hitze tragen zu seiner beschleunigten Degradation im Sinne der Oxidation bei. Das ist auch der Grund, warum die Lokalanästhesie-Patronen, die einen Vasokonstriktor enthalten eine kürzere Haltbarkeit (18 Monate) als die gleiche Patrone ohne Vasokonstriktor (36 Monate) aufweisen. Um dem entgegenzuwirken, wird üblicherweise Natriumhydrogensulfit den Epinephrinlösungen zugesetzt, was diesen Zerfall verzögert. Epinephrin ist der stärkste und am häufigsten verwendete Vasokonstriktor in der Zahnmedizin. (Malamed 2013)

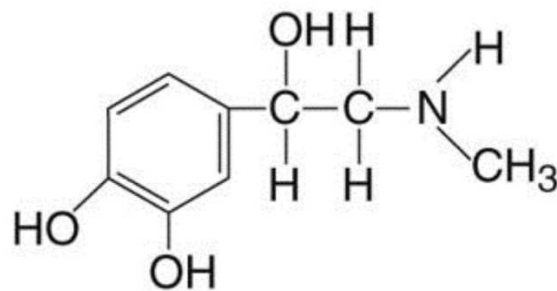


Abbildung 4: Chemische Struktur von Epinephrin (Malamed 2013)

1.2.2.1.3 Wirkungsmechanismus

Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems ist für die „Kampf-oder-Flucht“-Reaktion des Körpers verantwortlich. Endogene Katecholamine wie z.B. Epinephrin

vermitteln die physiologischen Reaktionen auf die Aktivierung des sympathischen Nervensystems und des Nebennierenmarks. Man unterscheidet Alpha1, Alpha2, Beta1, Beta2 und Beta3 Adrenozeptoren. Epinephrin stimuliert alle Untertypen von Alpha und Beta Adrenozeptoren. (Motiejūnaitė et al. 2021)

- **α_1 und α_2 Rezeptoren**

Genauer betrachtet bewirken Epinephrin und verwandte adrenerge Amine eine Gefäßverengung durch Stimulierung spezifischer membrangebundener Rezeptoren auf den glatten Gefäßmuskelzellen der Gefäße. Die zwei Hauptarten von adrenergen Rezeptoren α_1 und α_2 sind in der Lage eine Gefäßverengung auszulösen. Anatomisch gesehen befinden sich die α_1 Rezeptoren in der Nähe der sympathischen Nerven, die für die Innervation der glatten Muskelzellen der Blutgefäße aber auch der Harnwege, zuständig sind. Ihre Funktion im Herzen steigert die Kontraktionskraft der linken Kammer und vermittelt ebenso die Vasokonstriktion der Koronararterien. Die α_2 -Rezeptoren hingegen sind eher so verteilt, dass sie für die Reize der zirkulierenden Katecholamine empfänglich sind. Diese sind hauptsächlich im ZNS auf den präsynaptischen Neuronen zu finden, wo ihre Aktivierung den Sympathikus unterdrückt, die Herzfrequenz senkt und in einem verminderten arteriellen Blutdruck resultiert. Es ist bemerkenswert, dass die Abschwächung der sympathischen Stressreaktion im präsynaptischen Bereich auf den negativen Rückkopplungsmechanismus zurückzuführen ist. Die Aktivierung der postsynaptischen α_2 -Rezeptoren im Herzen führt zur Verengung der glatten Gefäßmuskulatur an so genannten Effektorzellen. Dies induziert eine Vasokonstriktion der Koronararterien, die jedoch von der vasodilatatorischen Wirkung der β_2 -Rezeptoren aufgehoben werden kann. Zusätzlich befinden sie sich ebenso auf den Thrombozyten, wo sie Epinephrin-induzierte Aggregation initiieren und auf den Betazellen der Langerhans-Inseln, wo sie die Insulinsekretion hemmen. (Yagiela 1995, Motiejūnaitė et al. 2021, Giovannitti et al. 2015)

Adrenalin selbst scheint auch eine analgetische Wirkung zu haben, indem es direkt an die α_2 -Adrenorezeptoren bindet und ihnen antinozizeptive Eigenschaften vermittelt. Dadurch wird die präsynaptische Neurotransmitterfreisetzung aus C- und A δ -Fasern in der *Substantia gelatinosa* des Dorsalhorns verringert. (Wiles/Nathanson 2010)

In den letzten Jahren wurde die Kaskade der Ereignisse, die von der Rezeptorstimulation zur Vasokonstriktion führt, näher erläutert. Adrenerge Rezeptoren sind über so genannte "G"-Proteine mit Effektorenzymen und Ionenkanälen verbunden. Diese Polypeptide binden Guanosintriphosphat, wenn adrenerge Rezeptoren durch Epinephrin stimuliert werden. Die Aktivierung der mit α_1 -Rezeptoren verbundenen G-Proteine führt dann zur Öffnung von Kalziumkanälen in der Plasmamembran und zur Stimulation des Enzyms Phospholipase C. Dadurch gelangen die Kalzium-Ionen in die Zelle und aktivieren die calmodulinabhängige Myosin-leichte-Ketten-Kinase, die wiederum eine Muskelkontraktion einleitet. Gleichzeitig führt die Phospholipase C eine Hydrolyse des Membranbestandteils Phosphatidylinositol-Bisphosphat herbei. Infolge dieser Hydrolyse entstehen Inositoltriphosphat und Diacylglycerin. Diese sogenannten *Second Messengers* fördern die Kontraktion, indem sie die Freisetzung von Kalzium aus den intrazellulären Speicherräumen erleichtern und ebenso indem sie die Aktivierung von Proteinkinase C anregen, welche der Kontraktion eine metabolische Unterstützung liefert. (Yagiela 1995)

- **β_1 , β_2 und β_3 Rezeptoren**

Epinephrin stimuliert die β_1 -Rezeptoren des Herzmuskels, indem es eine positive inotrope (Kontraktionskraft) und eine positive chronotrope (Kontraktionsfrequenz) Wirkung verursacht. Infolgedessen steigt das Herzzeitvolumen, die Herzfrequenz und der Sauerstoffverbrauch. Ihr Anteil macht ca. 80 % aller im Herzen vorkommenden β -Rezeptoren aus. Über diese Rezeptoren hat das Epinephrin Einfluss auf die Reizbarkeit der Schrittmacherzellen, was zu einer erhöhten Inzidenz von Herzrhythmusstörungen führt. Zu den häufigen Rhythmusstörungen des Herzens zählen Ventrikuläre Tachykardie (VT) und vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen (PVCs). Ebenfalls bewirkt Epinephrin eine Dilatation der Koronararterien, wodurch sich der Blutfluss in den Koronararterien erhöht. (Malamed 2013, Motiejūnaitė et al. 2021)

Hinsichtlich der Biochemie führt die Stimulation der β_1 -Rezeptoren zur Aktivierung des Gs-Adenylyl Cyclase -cAMP-Proteinkinase A (PKA) Signalkaskade. In den ventrikulären Myozyten führt die Phosphorylierung von PKA-Substraten wie L-Typ Kalziumkanal, kardiales Troponin I und kardiales Myosin und kardiales Myosin-bindendes Protein C zu einem Anstieg der Kalziumtransiente und Kontraktilität. Aktivierung der β_1 -Rezeptoren erleichtert ebenso die Erregungsleitung durch den atrioventrikulären (A-V) Knoten. (Motiejūnaitė et al. 2021)

Andere adrenerge Rezeptoren, die als β_2 bezeichnet werden, aktivieren die Adenylatcyclase und bewirken somit eine Erweiterung der Blutgefäße und Bronchiolen, Entspannung der Gebärmuttermuskulatur, der Blase und des Magen-Darm-Traktes. Diese aktivierte Adenylatcyclase ermöglicht Produktion von cAMP aus ATP, die dann eine Aktivierung der Proteinkinase A katalysiert. Diese wiederum phosphoryliert Proteine, die den Muskeltonus zu kontrollieren vermögen. Darüber hinaus verringern sie die Thrombozytenaggregation und die Glykogenolyse in der Leber und in der Skelettmuskulatur. Im Gegensatz zu β_1 -Rezeptoren sind β_2 -Rezeptoren nur zu 20% im Herzen anwesend, wo sie im aktivierten Zustand die Kontraktionskraft und Herzfrequenz steigern. Sie sind zwar im ganzen Körper weit verbreitet, aber vorwiegend sind sie in den glatten Muskelzellen der Bronchien, den Skelettmuskeln und den Blutgefäßen der bestimmten Eingeweide lokalisiert. Relativ selten sind sie in Schleimhäuten und Haut zu finden. Ihre weitere Funktion besteht darin, die Koronararterien als Antwort auf Stress zu erweitern. (Yagiela 1995, Motiejūnaitė et al. 2021)

Die β_3 -Rezeptoren können sowohl mit stimulierenden als auch mit hemmenden G-Proteinen interagieren. Sie sind vor allem im weißen und braunen Fettgewebe zu finden, wo sie die Fettoxidation, den Energieverbrauch und die Insulin-vermittelte Glukoseaufnahme erhöhen. Daher wurden alle β_3 -Rezeptoragonisten auf ihr Potential zur Behandlung der Fettleibigkeit und Diabetes untersucht. Die Ergebnisse klinischer Studien der letzten 20 Jahre scheiterten an mangelnder Wirksamkeit oder an schädlichen Nebenwirkungen, die mit einer mangelnden Spezifität assoziiert waren. Diese Mangel an Spezifität war auf tachykarde Zustände oder Muskelzittern zurückzuführen. Es gibt zunehmende Hinweise darauf, dass die β_3 -Rezeptoren als „Bremse“ bei sympathischer Überstimulation fungieren, obwohl ihre Rolle im kardiovaskulären System noch umstritten ist. Sie erzeugen einen negativen inotropen Effekt und wirken antagonistisch auf die Aktivität der β_1 - und β_2 -Rezeptoren, wenn hohe Katecholaminkonzentrationen erreicht werden. Es wird vermutet, dass ihre antiadrenerge Wirkung mit der Freisetzung von Stickstoffmonoxid korreliert. (Motiejūnaitė et al. 2021)

1.2.2.1.4 Dosierung

Die Verdünnung von Vasokonstriktoren wird üblicherweise als Verhältnis angegeben (z.B. 1:1000). Die Konzentration von 1:1000 bedeutet, dass 1g (1000mg) des gelösten Stoffes in 1000mL der Lösung enthalten ist. Daher wird dies auch als 1.0mg/mL ausgedrückt.

Laut Malamed gibt es auf der Welt vielfältige Konzentrationen von Epinephrin in der Lokalanästhesie, die je nach medizinischer Indikation und verwendetem Lokalanästhetikum variieren. (Malamed 2013) In den Vereinigten Staaten sind drei Epinephrin-Konzentrationen von 1:100 000 bis 1:200 000 in den zahnärztlichen Ampullen erhältlich. Eine Recherche aus Ohio hat Studien zusammengefasst, die unterschiedliche Konzentrationen von Epinephrin auf verschiedene Parameter untersucht haben. Nichtsdestoweniger besteht laut dieser Recherche weiterhin ein Konsens darüber, dass 2% -iges Lidocain mit 1:200 000 Epinephrin verwendet werden sollte, wann immer es möglich ist. Vor allem betrifft das die zahnärztlichen Unterkieferinjektionen, da diese mehr Sicherheit für den Patient*innen bietet, ohne die zufriedenstellende Qualität und Dauer der Anästhesie zu beeinträchtigen. (Cassidy et al. 1986) In einigen europäischen und asiatischen Ländern wird auch Lidocain mit Epinephrin in Konzentrationen von 1:300 000 und 1:400 000 verwendet. (Malamed 2013) Im Gegensatz dazu hat eine Studie festgestellt, dass das in den meisten europäischen Ländern verwendete Articain vergleichbare Ergebnisse bei der Wirksamkeit von 4 % Articain mit 1:200 000 Epinephrin und 4 % Articain mit 1:100 000 Epinephrin, bei einer bukkalen Infiltration des ersten Molaren im Unterkiefer liefert. (Oertel et al. 1997, McEntire et al. 2011)

Die Höhe der Epinephrindosis in der Lokalanästhesie spielt eine entscheidende Rolle dabei, welche Rezeptoren empfindlicher auf seine Stimulation reagieren. Dies bestimmt dann, wie sich der diastolische Druck verhält, abhängig von den stimulierten Rezeptoren. Während der systolische Blutdruck steigt, kann der diastolische Blutdruck entweder steigen oder sinken. Wenn kleine Epinephrindosen verabreicht werden, sinkt der diastolische Druck, da die β 2-Rezeptoren im Vergleich zu den α -Rezeptoren in den Gefäßen, die die Skelettmuskeln versorgen, empfindlicher auf Epinephrin reagieren. Wenn jedoch höhere Dosen appliziert werden, steigt der diastolische Druck, weil die α -Rezeptoren stimuliert werden, die zur Verengung der Blutgefäße der Skelettmuskulatur führen. (Malamed 2013)

Als eine Vorsichtsmaßnahme ist es ratsam, bei Patient*innen, die des Drogenmissbrauchs verdächtig werden (z.B. Kokain), zur Gänze auf den Vasokonstriktorzusatz zu verzichten. Ebenso ist besondere Vorsicht geboten, bei Patient*innen, die mit nicht-selektiven Betablockern behandelt werden. Man sollte es in Betracht ziehen, dass nicht-selektive Betablocker nicht nur die β_1 -Rezeptoren am Herzen, sondern auch die vaskulären β_2 -Rezeptoren blockieren. Aufgrund der möglichen Wechselwirkung zwischen den am α_1 -Adrenorezeptor wirkenden Vasopressoren und den am β_2 -Rezeptor wirkenden nicht-selektiven Betablockern kann sowohl der diastolische als auch der mittlere arterielle Blutdruck gefährlich hohe Werte annehmen. Dies geht in der Regel mit einer plötzlichen Verlangsamung der Herzfrequenz einher. (Becker/Reed 2012)

Bei Patient*innen mit vorbestehenden Herz-Kreislauf- oder Schilddrüsenerkrankungen müssen die Nebenwirkungen des absorbierten Epinephrins gegen die Nebenwirkungen erhöhter Blutspiegel des Lokalanästhetikums abgewogen werden. Heutzutage wird davon ausgegangen, dass die kardiovaskuläre Wirkung herkömmlicher Epinephrin-Dosen in der Praxis wenig bedenklich ist, selbst bei Patient*innen mit Herzkrankheiten. Doch selbst bei Beachtung der üblichen Vorsichtsmaßnahmen kann genügend Epinephrin absorbiert werden, um sympathomimetische Reaktionen wie Tachykardie, Schweißausbrüche, Beklemmung und Herzklopfen auszulösen. Es werden messbare Epinephrin-Blutspiegel beobachtet, die das Herz und die Blutgefäße beeinflussen. Der ruhende Plasmaspiegel von Epinephrin beträgt 39 pg/ml und nach Verabreichung einer Patrone Lidocain mit 1:100 000 Epinephrin wird er verdoppelt. Der Anstieg des Epinephrin-Plasmaspiegels ist linear und hängt von der Dosis ab. Dieser kann von einigen Minuten bis zu einer halben Stunde nach der Applikation dauern. Malamed gibt in seinem Buch an, dass die von der New York Heart Association empfohlene maximale Epinephrin Dosis 0,2 mg nicht überschreiten sollte. Diese Richtlinie wurde im Jahr 1954 veröffentlicht, und ein paar Jahre später empfahl die New York Heart Association erneut die Reduktion von Epinephrin in Lokalanästhetika bei Patient*innen mit ischämischer Herzerkrankung. (Malamed 2013)

1.2.2.2 Norepinephrin (Levarterenol, Noradrenalin)

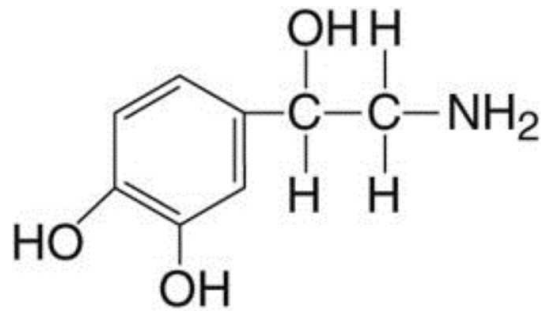


Abbildung 5: Chemische Struktur von Norepinephrin (Malamed 2013)

Ähnlich wie Epinephrin ist Norepinephrin ein natürlich vorkommendes Katecholamin und macht etwa 20% der Katecholaminausschüttung des Nebennierenmarks aus. (Cassidy et al. 1986) Bei Patient*innen, die an einem Phäochromozytom oder einem Nebennierenmarkstumor leiden ist es möglich, dass Noradrenalin bis zu 80% der Sekretion des Nebennierenmarks ausmacht. Es besteht auch eine Möglichkeit es, ähnlich wie Adrenalin, synthetisch herzustellen. Auch bei Norepinephrin ist eine rechtsdrehende und eine linkdrehende Form zu unterscheiden, wobei die linksdrehende Form 40-mal so stark wie die rechtsdrehende Form ist. Ein wichtiges Merkmal von Noradrenalin ist, dass es in postganglionären adrenergen Nervenendigungen synthetisiert und gespeichert wird. (Malamed 2013) Noradrenalin steht oft in der Lokalanästhesie in einer Konzentration von 1: 200 000 zur Verfügung. Dieses Lokalanästhesie-Noradrenalin-Verhältnis ist in den meisten Fällen ausreichend, wobei die Überschreitung der Konzentration von 1: 100 000 vermieden werden sollte. (Gutwald et al. 2018) In gleichen Konzentrationen hat Norepinephrin etwa ein Viertel der gefäßverengenden Wirkung von Epinephrin und seine Wirkdauer ist kürzer. Darüber hinaus hat man beobachtet, dass die Infusionen in der Mundschleimhaut mit verdünnten Norepinephrinlösungen deren Verschorfung verursachen. (Cassidy et al. 1986) Die Ursache dafür ist die starke Wirkung an den α -Rezeptoren, die sogar zu Nekrosen in der Mundhöhle am Gaumen führen kann. Das in den zahnärztlichen Ampullen aufbewahrte Norepinephrin ist in sauren Lösungen stabil und wird instabiler, wenn es dem Licht oder der Luft ausgesetzt ist. Die Haltbarkeit einer Ampulle mit Norepinephrin-Bitartrat beträgt 18 Monate und der Zusatz vom Aceton-Natriumbisulfid verzögert seinen Zerfall. (Malamed 2013) Einerseits ist Noradrenalin im Vergleich zu Adrenalin durch seine geringere Affinität für β_2 - Rezeptoren gekennzeichnet (mit Ausnahme vom Herzen), andererseits ist die α -Rezeptor-vermittelte Vasokonstriktion unter Umständen so stark ausgeprägt, dass der periphere Gefäßwiderstand und der

arterielle Mitteldruck stark ansteigen. Im Zuge dessen macht sich eine reflektorisch ausgelöste Bradykardie bemerkbar. (Gutwald et al. 2018) Der Grund dafür ist ein erhöhter Nettoeffekt der α -Rezeptoren, der eine vasopressorische Wirkung im gesamten Körper ohne Reflexerweiterung der Arteriolen der Skelettmuskulatur hervorruft. (Cassidy et al. 1986) Die Bradykardie hingegen entsteht durch die Reaktionen der Barorezeptoren der Halsschlagader, der Aorta, des Vagusnervs und als Folge eines deutlich angestiegenen diastolischen und systolischen Drucks. Malamed erklärt, dass Norepinephrin ausschließlich für die Schmerzbekämpfung verwendet werden sollte, da es keine Zweifel an seiner unterlegenen hämostatischen Wirkung im Vergleich zu Epinephrin gibt. (Malamed 2013)

1.2.2.3 Phenylephrin Hydrochlorid (Neo-Synephrine®)

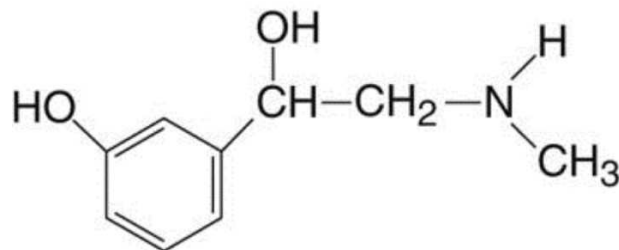


Abbildung 6: Chemische Struktur von Phenylephrin (Malamed 2013)

Phenylephrin ist ein synthetisches, sympathomimetisches Amin und zeichnet sich durch seine gute Wasserlöslichkeit aus. Interessanterweise ist Phenylephrin der stabilste, aber der schwächste Vasokonstriktor in der Zahnmedizin. Trotz der geringeren Wirksamkeit ist seine Wirkdauer länger als die des Epinephrins. (Malamed 2013) Godfrey führte eine Studie durch, die belegte, dass Anästhesiedauer von Phenylephrin in Verbindung mit Lidocain oder Carbocain genauso effektiv ist wie bei Epinephrin. (Deol et al. 2023) Ein kleiner Teil seiner Aktivität verdankt Phenylephrin dem Norepinephrin, das fähig ist es freizusetzen. Phenylephrin übt nur wenig oder keine β -Rezeptor-Aktivität auf das Herz aus, seine Wirkung an den α -Rezeptoren dominiert jedoch. Daher lässt sich auch ein geringerer chronotroper und inotroper Effekt auf das Herz beobachten. Im Vergleich zu Epinephrin ist Phenylephrin kein häufig verwendetes Mittel zur Behandlung der Bronchospasmen, da es dafür nicht effektiv genug ist. (Malamed 2013) Für die zahnärztliche Zwecke wird Phenylephrin üblicherweise in der Konzentration von 1: 2500

vermarktet. Bei der Verabreichung von Phenylephrin sollte man darauf achten die Gesamtdosis auf 4 mg täglich zu begrenzen und bei Patient*innen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen sollte sie 1,6 mg täglich nicht überschreiten. Phenylephrin stellt sich als eine gute Alternative zur Epinephrin dar, insbesondere bei Patient*innen, die an Bluthochdruck, Thyreotoxikose oder Tachyarrhythmien leiden. (Deol et al. 2023) Die Ausscheidung des Phenylephrins erfolgt durch Hydroxylierung zu Epinephrin, zunächst durch Oxidation zu Metanephrin und danach auf die gleiche Weise wie Epinephrin. (Malamed 2013)

1.2.2.4 Felypressin (Octapressin®)

Felypressin ist ein synthetisches Analogon des Hormons Vasopressin, das bis heute in den Vereinigten Staaten nicht zugelassen ist, jedoch gerne in Kanada Anwendung findet. Felypressin gehört zu den nicht-sympathomimetischen Vasokonstriktoren und unterscheidet sich als Polypeptid von den sympathomimetischen Aminen dadurch, dass es keine Interaktion mit den α - oder β -Rezeptoren eingeht. (Cassidy et al. 1986) Die Basis für die Synthese von Felypressin ist Arginin-Vasopressin (AVP), das sich in der *Pars Nervosa* der posterioren Hypophyse befindet und an (V1a) Vasopressin-1a-Rezeptoren in den glatten Gefäßmuskelzellen seine Aktivität ausübt, indem es periphere Gefäße verengt. Durch die Substitution von Tyrosin mit Phenylalanin im Arginin-Vasopressin entsteht Felypressin. (Fukami/Sunada 2022)

Laut einer an Ratten durchgeführten Studie besteht ein starkes Verhältnis zwischen der durch Felypressin verursachten Bradykardie und der Veränderung des mittleren arteriellen Drucks, abhängig von der Area postrema und den zentralen V1-Rezeptoren. Dadurch, dass keine Wechselwirkung mit adrenergen Rezeptoren beobachtet wurde, wird vermutet, dass Felypressin weniger kardiovaskuläre und metabolische Nebenwirkungen verursacht und die mediane letale Dosis (LD50) höher ist als bei Epinephrin. (Cecanho et al. 2006)

Die Dosierungen, die routinemäßig in der zahnärztlichen Lokalanästhesie angewendet werden, sind in Bezug auf Blutdruck-, Frequenz- und Rhythmusänderungen unbedenklich. In höheren Dosen führt Felypressin zu einer Vasokonstriktion der pulmonalen, allgemein systemischen, splanchnischen Kreisläufe und der Herzkranzgefäße. (Cassidy et al. 1986) Des Weiteren wurde in einer Untersuchung an Ratten ein hypertensiver Effekt mit einer

Dauer von 120 Sekunden beobachtet, der jedoch nur durch sehr hohe Dosen erreicht wurde. (Cecanho et al. 2006) Außerdem hat man festgestellt, dass seine Wirkung eher an Kapazitätsgefäßen, d.h. an der venösen Seite des Kreislaufs, als an den Arteriolen bevorzugt wird. Dies spricht für seine zufriedenstellende Fähigkeit zur Verlängerung der Anästhesie-Blockade, zeigt jedoch gleichzeitig, dass Felypressin kein gut wirksames blutstillendes Mittel ist. (Cassidy et al. 1986)

Felypressin hat sowohl eine antidiuretische als auch eine oxytocische Wirkung, wobei letztere seine Anwendung bei schwangeren Patientinnen kontraindizieren würde. In Japan und Deutschland wird es oft mit 3% Prilocain in einer Verdünnung von 0,03 IU/mL verwendet während Felypressin in Nordamerika als vasokonstriktorisches Zusatz für Lokalanästhesie gar nicht erhältlich ist. (Malamed 2013) Ebenfalls legten die Ergebnisse einer Studie an der Nippon Universität in Tokyo, mit 26 beteiligten Patient*innen mit essenzieller Hypertonie, nahe, dass die klinisch sichere Dosis von Felypressin für solche Patient*innen bei 0,18 IU liegt. (Sunada et al. 1996)

1.3 Clonidin (Catapresan®)

1.3.1 Geschichte

Clonidin gilt als Inbegriff dafür, dass neue Substanzen oft nicht im Rahmen einer gezielten Forschung, sondern durch Zufall entdeckt werden. (Lüderitz/Arnold 2002)

Anfang der 1960er Jahre plante Boehringer Ingelheim die Synthese eines peripher aktiv wirkenden adrenergen Wirkstoffs zur Abschwellung der Nasenschleimhaut in Form von einfachen Nasentropfen. Man erwartete damals, dass die lokal wirkenden α -adrenergen Vasokonstriktoren eine Linderung der geschwollenen Nasenschleimhaut bewirken und zu ihrer Schrumpfung führen würden, was einen ungehinderten Luftdurchgang ermöglichen sollte. Es stellte sich schnell heraus, dass die meisten neuen abschwellenden Wirkstoffe Derivate der Imidazolinstruktur waren. Bei den Imidazolininen handelt es sich um substituierte Amidine, deren Funktion in einen Imidazolinring eingebaut ist. Zusätzlich ist das Imidazolin über eine Methylenbrücke (-CH₂-) mit einem aromatischen Ring verbunden.

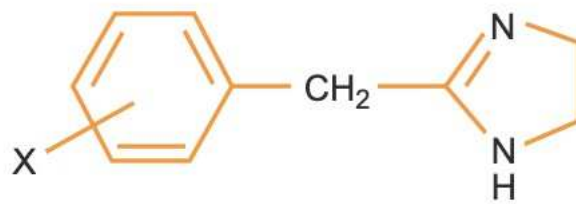


Abbildung 7. Allgemeine Struktur der klassischen Imidazoline mit α -adrenerger Wirkung (Stähle 2000)

Die Herstellung eines neuen Analogons stellte keine große Herausforderung dar, sondern die Konkretisierung der möglichen unerwünschten Nebenwirkungen war die Problematik. Das betraf beispielsweise das Tolazolin oder das Phentolamin, da obwohl sie eine α -blockierende Wirkung aufwiesen und sehr effektive Vasodilatoren waren, präsentierten sie dennoch verschiedene Nebenwirkungen (Stähle 2000), wie z.B. Sedation oder Steigerung der Magensekretion. Hoefke u. Kobinger und andere Forschungsteams waren auf der Suche nach einem besseren als Imidazolin, dem St 155 und später als Clonidin (Catapresan) genannten Vasokonstriktor. Allerdings war das der H. Stähle, dem gelungen ist, im Jahre 1966 bei Boehringer die Synthese von Clonidin durchzuführen. (Lüderitz/Arnold 2002) Der Weg zur Gewinnung des richtigen Moleküls war nicht einfach und es mussten viele Modifikationen der bestehenden Wirkstoffe vorgenommen werden. Die erste grundlegende Änderung der Grundstruktur des Imidazolins wurde von mehreren Forschern veranlasst. Diese bestand in Substitution der Methylenbrücke (-CH₂-) durch eine Aminogruppe (-NH-). Folglich entstand eine neue allgemeine Struktur, die der Funktion des Guanidins ähnelte. Zu der Zeit war jedoch diese Substitution chemisch an den beiden 2- und 6- Positionen des Phenylrings nicht erfolgreich. Der Grund dafür waren die beiden *ortho*- Substituenten, die ein Hindernis für die erfolgreiche Synthese solcher Verbindungen auf konventionellem Wege waren. (Stähle 2000)

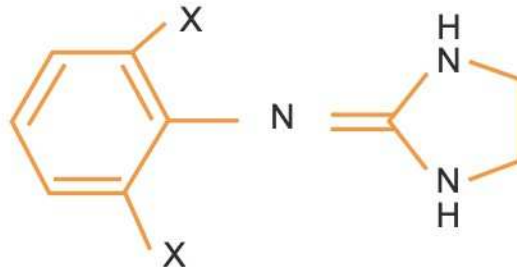


Abbildung 8. Modifizierte Struktur des Imidazolins: 2,6-disubstituiertes 2-(Arylimino)imidazolidin (Stähle 2000)

Die Synthese von 2,6-di-substituierten 2-(Arylimino)imidazolidinen war kompliziert und führte oft zu Misserfolg. Die Analysen der Struktur und der Aktivität von 2-(arylmethyl)imidazolidinen deuteten darauf hin, dass Verbindungen mit solcher Substitution in Bezug auf die vasokonstriktive und abschwellende Eigenschaften am effektivsten wären. Es mussten daher Methoden zur vereinfachten Gewinnung von 2,6-disubstituierten 2-(arylimino)imidazolidinen entwickelt werden. Es haben daher zwei chemische Ansätze stattgefunden. Der erste wurde vom Bloom durchgeführt, der zu einer Modifikation der bisherigen Synthese beigetragen hat. Der andere beruhte auf der Reaktion von 2,6-di-substituierten N-(Dichlormethylen)anilin mit Ethylendiamin und fand am C. H. Boehringer Sohn (Ingelheim, Germany) statt. (Stähle 2000)

Stähle behauptete, dass sein wichtigster Beitrag, den er zur Entwicklung von Clonidin geleistet hat, war die Idee zwei Chloratome als Substituenten an den 2- und 6- Positionen des Phenylrings synthetisch einzugliedern. Es war damals für Pharmazeutika eine doppelte Substitution mit Halogenen ungewöhnlich und den damaligen Recherchen zufolge hat man geglaubt, dass Substitutionen mit mehreren Halogenen in einem Molekül eher zur Herstellung der Pestizide dienen könnten. Stähle beharrte jedoch bei seiner Meinung und setzte die Synthese von 2,6-dichloro-substituierten Verbindungen fort. Das entstandene Produkt wurde von ihm mit einem Kode „St 155“ für eine pharmakologische Untersuchung versehen, und wie sich dann herausstellte wies diese Verbindung hervorragende vasokonstriktorische Eigenschaften auf. (Stähle 2000)

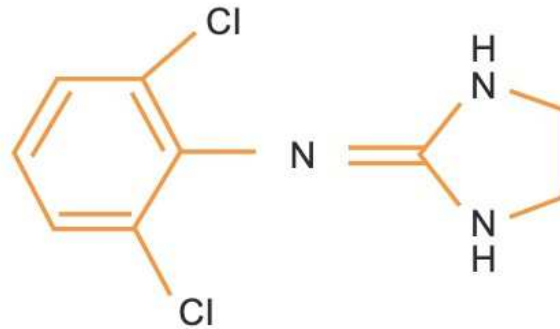


Abbildung 9. Strukturformel - Clonidin (Stähle 2000)

Den ersten Humanversuch mit Clonidin unternahm der Arzt, M. Wolf an seiner Sekretärin und an sich selbst. Das Ziel des Versuchs war den Schnupfen zu beseitigen. (Lüderitz/Arnold 2002) Als die Frau Schwandt und zum Zeitpunkt des Versuches Frau Nickel, erkrankte, verabreichte ihr Dr. Wolf 0,3% -ige Clonidin Lösung in die Nase. Zu seinem Erstaunen schlief sie für 24 Stunden ein und es konnten neue, noch nicht davor beschriebene Wirkungen von Clonidin zum Vorschein kommen. Und zwar löste Clonidin eine sedierende und bradykardisierende Wirkung aus, die sich akkompagniert von der Mundtrockenheit beobachten ließ. Was jedoch am meisten auffiel, war die starke, langanhaltende hypotensive Wirkung, die einen Aufschluss über eine Möglichkeit der Anwendung dieses Medikamentes in der antihypertensiven Therapie gab und somit das Indikationsspektrum erweitert hat. (Lüderitz/Arnold 2002, Stähle 2000)

Heutzutage ist das Indikationsspektrum für die Anwendung von Clonidin noch breiter und wird unter anderem zur Behandlung vom Glaukom, Migräne oder als abschwächendes Mittel der Entzugssymptome bei Opioidabhängigen verwendet. (Lüderitz/Arnold 2002)

1.3.2 Chemische Struktur und Eigenschaften

Clonidin und Clonidin Hydrochlorid sind Derivate der Imidazoline. Sein chemischer Name lautet 2-(2,6-dichlorophenylamino) -2-imidazoline Hydrochlorid, welche die folgende Summenformel $C_9H_{10}Cl_2N_3$ wiedergibt. (Amna et al. 2024) Wie bereits im vorangegangenen Kapitel erwähnt, besitzt Clonidin wie die Imidazolin α_1 -Agonisten lipophile ortho-dichloro Substituenten am Phenylring. Ein wesentlicher Unterschied

besteht jedoch darin, dass die CH₂-Brücke am C₁-Atom des Imidazolins durch ein Amin NH ersetzt wird. Somit wird der Imidazolinring Teil einer Guanidinogruppe und die ungeladene Form von Clonidin liegt als Tautomerenpaar vor. (Lemke et al. 2012) Mittels spektroskopischer Untersuchungen konnte nun nachgewiesen werden, dass das tautomere Gleichgewicht im Clonidin-Molekül quantitativ auf der Seite der Imino-Imidazolin-Form liegt. Obwohl die höchste negative Ladung sich an den Stickstoffatomen des Imidazolinrings befindet, findet die Protonierung der Clonidinbase am Brückenstickstoffatom statt, denn nur dann kann eine Stabilisierung des Moleküls durch eine Delokalisierung der positiven Ladung im Guanidinteil gewährleistet werden.

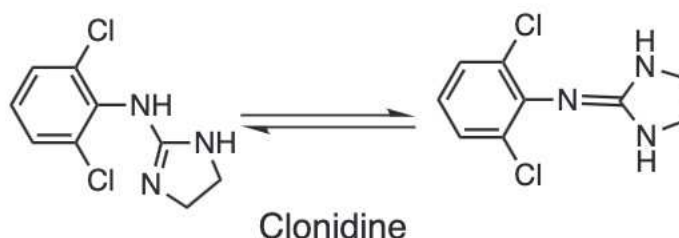


Abbildung 10. Tautomeres Gleichgewicht zwischen der amino (links) und imino (rechts) Form. (Lemke et al. 2012)

In der protonierten Form von Clonidin sind die p- Elektronen der Doppelbindung delokalisiert und die positive Ladung ist über die drei Stickstoffatome verteilt. Aufgrund der beiden in der ortho-Position liegenden Chloratome wird Clonidin anhand der Stereomodelle in seiner Drehung um die C-N Achse behindert. Es kann nur in einer Konformation mit nicht-planarer Anordnung vorliegen, bei der die beiden Ringe annähernd senkrecht zueinanderstehen.

Außerdem wird es von der Röntgenstrukturanalyse belegt, dass der Torsionswinkel zwischen den beiden Ringebenen im Kristall 75 Grad beträgt. Im Gegensatz zu Noradrenalin, das mehrere Konformationen in seiner Wechselwirkung mit dem α -adrenergen Rezeptor annehmen kann, fällt dem Clonidin schwer, aufgrund der ortho-dichlor- Substitution seine Konformation zu ändern. Das könnte der Grund für das bessere komplementäre Bindungsbild von Clonidin im Vergleich zu Noradrenalin am α -adrenergen Rezeptor sein. (Stähle 2000)

Clonidin hat einen pKa-Wert von 8,3 und ist bei physiologischem pH-Wert zu etwa 80 % ionisiert. (Lemke et al. 2012) Seine molare Masse beträgt 230.093 g/mol und kommt im kristallinen Zustand vor, dessen Schmelzpunkt bei 137 °C liegt. (Haynes 2014)

1.3.3 Pharmakokinetik

Clonidin kann auf verschiedene Arten und Weisen verabreicht werden, darunter: per oral, sublingual, intravenös, subkutan, epidural, transdermal, topisch. (Amna et al. 2024)

Da es in Fetten gut löslich ist wird es nach oraler Gabe schnell und vollständig aufgenommen. Seine Bioverfügbarkeit liegt bei knapp 100% und die Anschlagzeit beträgt 30-60 Minuten nach der oralen Einnahme. Unter der transdermalen Anwendung versteht man im engeren Sinne die Pflaster, die nach zwei Tagen ihrer zeitlichen Freisetzung ihre therapeutische Plasmakonzentration erreichen. (Khan et al. 1999, Sharma/Gupta 2019) Die intramuskuläre Injektion sollte generell bei den kleineren Arzneimittelmolekülen (< 1 kDa) zur schnelleren Absorption als bei einer subkutanen Injektion führen, denn das Gefäßendothel der Blutkapillaren im Muskelgewebe ist weitgehend uneingeschränkt für sie durchlässig. (Amna et al. 2024) Clonidin erreicht seinen maximalen Plasmaspiegel in ca. 60-90 Minuten. (Khan et al. 1999) Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) bei gesunden Proband*innen betrug nach einer Einzeldosis (Tabletten) von 0,1 mg Clonidinhydrochlorid $443 \pm 59,6$ pg/ml. Diese wurde nach ungefähr 2 Stunden erreicht. Clonidin verteilt sich leicht in extravaskulären Bereichen, einschließlich des zentralen Nervensystems und sein Verteilungsvolumen (Clonidinhydrochlorid) wird auf $2,1 \pm 0,4$ L/kg geschätzt. Die Plasmabindung von Clonidin erfolgt vorwiegend an Albumin und variiert in In-vitro-Modellen zwischen 20 % und 40 %. Seine Bioverfügbarkeit ist generell hoch und neigt bei wiederholter Verabreichung zu Schwankungen. Eine Untersuchung an Clonidin bewies, dass seine orale Bioverfügbarkeit bei einmaliger Gabe 90% betrug und bei mehrfacher Gabe auf etwa 65 % sank. Wie es sich dann in dieser Studie herausstellte, war eine Verringerung des Absorptionsumfangs die Ursache dafür. Genauer betrachtet beeinflussten die α_2 - Adrenozeptor-Agonisten die Hemmung der gastrointestinalen Perfusion, was in der Abnahme der gastrointestinalen Motilität und eingeschränkter Magenentleerung resultierte. (Amna et al. 2024) Dank seiner hohen Lipidlöslichkeit

überwindet Clonidin die Blut-Hirn-Schranke und verschwindet rasch aus der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF).

Seine Eliminationshalbwertszeit liegt bei 6-23 Stunden und ist bei Nierenfunktionsstörungen verlängert. Als Beispiel wird eine epidurale Injektion herangezogen, bei der die Dosis von 150 mg Clonidin einer Eliminationshalbwertszeit von 30 Minuten entspricht. Es wird berichtet, dass Clonidin und seine Metaboliten in ca. 65-95% renal eliminiert werden und es scheint, dass diese Elimination der Kinetik erster Ordnung folgt. Zu weniger als 50 % wird es in der Leber zu inaktiven Metaboliten abgebaut, wobei der verbleibende Wirkstoff unverändert über die Nieren ausgeschieden wird. Durch die hepatische Verstoffwechslung von Clonidin entsteht Hydroxyclonidin, das in weiterer Folge durch Glucuronidierung zu O-Glucuronid wird und mit Urin beseitigt wird. Man schätzt, dass etwa 20 % des Wirkstoffs mit den Faeces ausgeschieden wird. Innerhalb von 3-5 Tagen wird die Urinausscheidung von radiomarkiertem Clonidin abgeschlossen. Die *Clearance* von Clonidin beträgt 1,9- 4,3ml/min pro kg Körpergewicht. (Khan et al. 1999, Keränen et al. 1978, Sharma/Gupta 2019)

Laut den klinischen Beobachtungen ist bei Schwangeren seine orale Clearance 80% höher als bei Männern und nicht schwangeren Frauen, wobei die renale Komponente der Clonidin-Clearance unverändert bleibt, was auf eine nicht-nierenbedingte Clearance hindeutet. In einer retrospektiven Analyse der Beziehung zwischen CYP2D6- Genotypen und der oralen Clearance von Clonidin bei einer Kohorte von schwangeren Müttern war man sich einig, dass CYP2D6 das wichtigste Enzym für den oxidativen Clonidin-Metabolismus in vivo ist. Den Ergebnissen einer Studie zufolge wird die 4-Hydroxylierung von Clonidin in erster Linie durch CYP2D6 und in geringerem Ausmaß durch CYP3A4/5 und CYP1A1/2 katalysiert. (Claessens et al. 2010)

1.3.4 Pharmakodynamik

Die weit verbreitete Anwendung von α_2 - Adrenozeptor-Agonisten in der tierärztlichen Praxis hat in den letzten Jahren zu umfangreichen Erfahrungen geführt. α_2 - Adrenozeptor-Agonisten werden von den meisten Anästhesisten nicht routinemäßig eingesetzt, obwohl sie viele erwünschte Wirkungen besitzen, darunter Narkoseschonung, Anxiolyse, Analgesie, Sedierung, und perioperative hämodynamisch stabilisierende Effekte. Khan et al. berichteten, dass Clonidin bis 1999 der einzige α_2 -Adrenozeptoren-Agonist war, der für

die Anwendung in der anästhetischen Praxis zur Verfügung stand. Clonidin ist kein reiner α_2 - Adrenorezeptor-Agonist, sondern ist auch in der Lage an nicht-adrenerge Imidazolinrezeptoren zu binden. (Khan et al. 1999) Es ist ein partieller Agonist an den drei Subtypen der α_2 -Adrenorezeptoren: α_{2A} , α_{2B} und α_{2C} . Sie gehören zur Gruppe der G_i -gekoppelten G-Protein-Rezeptoren (GPCRs) und werden durch Adrenalin und Noradrenalin aktiviert. Außerdem ist Clonidin ein Vollagonist am α_{1D} -Rezeptor. (Amna et al. 2024) Das Selektivitätsverhältnis von α_{2A} - zu α_{1} -Rezeptoren beträgt 39 und von α_{2A} - zu Imidazolin- Rezeptoren beträgt 16. (Khan et al. 1999)

1.3.4.1 Wirkungsmechanismus

- **Adrenorezeptoren**

Im Jahre 1943 differenzierte Ahlquist R P, basiert auf den Antworten unterschiedlicher Amine die Adrenorezeptoren in α und β . Die nächsten Fortschritte in der Forschung an den Adrenorezeptoren führten zur Unterteilung der α - Adrenorezeptoren in Unterklassen. Je nach ihrer Lage hat man sie in die präsynaptischen α_2 und die postsynaptische α_1 Adrenorezeptoren klassifiziert. Die transmembrane Signaltransduktion für die α_2 - adrenergen Reaktionen beinhalten die Kombination von drei separaten Komponenten:

1. Rezeptor Protein: α_2 Adrenorezeptor ist ein G-Protein-Membran Rezeptor, der aus 415-480 Aminosäuren besteht und α - helikal in der Zellmembran eingebettet ist. Es reagiert selektiv auf extrazelluläre Liganden (z.B. endogene Hormone oder exogene Moleküle wie Medikamente) um eine Kaskade von Reaktionen in Gang zu setzen die zu einer physiologischen Wirkung führen. Die sieben hydrophoben Segmente bestehen aus 20-25 Aminosäuren, wobei die dritte und vierte Transmembrandomäne am wichtigsten sind, während die sechste und siebte Transmembrandomäne eine untergeordnete Rolle spielen. Die drei α_2 - Rezeptor-Subtypen sind in Bezug auf die Aminosäuresequenz in den membranständigen Domänen zu 72-75% identisch miteinander, was darauf hindeutet, dass der transmembrane Bereich der Rezeptoren für die Selektivität der Ligandenbindung von Bedeutung ist. Der zytoplasmatische Teil

des Rezeptorproteins bildet eine Kontaktstelle für das G-Protein und ermöglicht die Signaltransduktion und somit eine schnelle Stimulation des Effektorsystems.

2. G Proteine: Alle α - Untereinheiten weisen eine hohe Affinität zu Guanin-Nukleotid auf (binden die Guanosindiphosphat und Guanosintriphosphat), besitzen eine intrinsische GTPase- Aktivität und sind Substrat für ADP- Ribosylierung. G-Proteine sind ubiquitäre transmembrane Signalvermittler und lassen sich nach ihrer Wirkung auf die Adenylzyklase und nach der Empfindlichkeit ihrer α -Untereinheit gegenüber der Ribosylierung durch Bordetella pertussis toxin einteilen. Die α_2 - Adrenozeptoren sind an das pertussis-toxin-sensitive G-Protein gekoppelt, das so genannte G_o -Protein, das keine Wirkung auf Adenylzyklase hat und ebenso an das G_i -Protein, das die Hemmung der Adenylzyklase unterstützt. (Sharma/Gupta 2019, Khan et al. 1999)
3. Effektor Mechanismen: Es gibt mindestens fünf verschiedene Effektormechanismen, die durch aktivierte α_2 Adrenozeptoren moduliert werden. Außerdem kann jeder Rezeptor mit mehr als einem Effektormechanismus interagieren.

Zu den Effektormechanismen zählen:

- Inhibition der Adenylatcyclase: der zyklische AMP-Spiegel fällt ab und führt zu einer cAMP- abhängigen Proteinkinase-Aktivität.
- Beschleunigung des Na^+/H^+ Austausches: Aktivierung der α_2 Adrenozeptoren beschleunigt den Na^+/H^+ Austausch, der wiederum die Phospholipase A2 stimuliert, um den Arachidonsäure-Abbauweg zu initiieren, was zur Freisetzung von Thromboxan A2 führt.
- Aktivierung der Kaliumkanäle: Der G-Protein vermittelte Ausstrom von Kalium-Ionen verursacht die Membranhyperpolarisation und unterdrückt somit die neuronale Erregung.
- Hemmung von spannungsempfindlichen Kalzium Kanälen: α_2 Adrenozeptoren ermöglichen die Blockade der Kalziumkanäle. So wird der Eintritt der Kalzium-Ionen in die Nervenendigungen verhindert und die Verschmelzung von transmitterhaltigen Vesikeln mit der synaptischen Membran kommt nicht zustande.
- Modulation des Phosphatidyl-Inositol Turnovers: Dieser durch die Phospholipase C vermittelter Turnover ist unter Umständen durch die Aktivität der α_2 Adrenozeptoren moduliert. (Sharma/Gupta 2019)

Die präsynaptischen α_2 Adrenozeptoren befinden sich in den sympathischen Nervenendigungen und den noradrenergen Neuronen im zentralen Nervensystem. Dort ist ihre wichtigste Funktion die Hemmung der Freisetzung von Noradrenalin. Der *Locus coeruleus*, ein wichtiger Modulator der Wachsamkeit, ist ein kleiner neuronaler Kern, der sich bilateral im oberen Hirnstamm befindet und besitzt die größte noradrenerge Zellgruppe mit den präsynaptischen Autorezeptoren im Gehirn. Er ist wahrscheinlich der wichtigste Ort, der für die hypnotische Wirkung von α_2 -Adrenozeptoren zuständig ist. Auch im präfrontalen Cortex (PFC) wurden die α_2A und α_2C Adrenozeptor-Subtypen gefunden, die beide eine entscheidende Rolle bei der Modulation der Aufmerksamkeit spielen. Studien an Mäusen, denen bestimmte Subtypen von α_2 -adrenergen Rezeptoren fehlen, deuten darauf hin, dass der α_2A -Subtyp für die zentrale sympathische Suppression verantwortlich ist, während der α_2C -Subtyp zur peripheren Vasokonstriktion beiträgt. Postsynaptisch sind die α_2 -Adrenozeptoren in verschiedenen Geweben lokalisiert, in denen sie spezifische physiologische Funktionen ausführen. Zu diesen Geweben gehören: die Leber, die Bauchspeicheldrüse, die Blutplättchen, die Niere, das Fettgewebe und das Auge. Die direkte postsynaptische Stimulierung der α_2 -Adrenozeptoren verursacht eine Wiederherstellung der synaptischen Funktion und eine Verstärkung der Netzwerke des Arbeitsgedächtnisses innerhalb des präfrontalen Cortex (PFC). Infolgedessen wird die Aufmerksamkeit gesteigert. Der medulläre dorsale motorische Komplex im Gehirn weist ebenfalls eine hohe Dichte an α_2 - Adrenozeptoren auf. Die Aktivierung dieser Rezeptoren führt jedoch zu einem blutdrucksteigernden und bradykarden Effekt, da im Gegensatz zu α_2 -Adrenozeptoren im *Locus coeruleus*, dort keine sympatholytische Wirkung erreicht wird. Darüber hinaus ließ sich eine hohe Dichte von α_2 -Adrenozeptoren im Vagusnerv, in der intermediolateralen Zellsäule und in der Substantia Gelatinosa nachweisen. (Khan et al. 1999, Croxtall 2011, Kawada et al. 2021)

- **Imidazolin-rezeptoren**

Der erste Nachweis für verschiedene Wirkorte von Clonidin wurde von Bousequet beschrieben. Dann stellte sich heraus, dass die *ventrolaterale Medulla* (VLM) eine wichtige Verbindungskomponente der Baroreflexe ist. Dies wurde von Ernberger bestätigt und anschließend klassifizierte er den Imidazolin-Rezeptor in I₁ und I₂. (Sharma/Gupta 2019)

Das Imidazolin-Rezeptorprotein hat eine Molekülmasse von 70 kDa und seine genaue Aminosäuresequenz ist noch nicht vollständig erforscht. Es gibt allerdings eine Reihe von endogenen Liganden für I-Rezeptoren, die zusammen als *clonidin-displacing substances* (CDSs) bezeichnet werden. Man hat festgestellt, dass I₁-Rezeptoren begrenzt in der *ventrolateralen Medulla* verteilt sind und dass sie sich an der Regulation des Blutdrucks beteiligen. (Khan et al. 1999) Neben dem Hirnstamm kann Clonidin auch an die Imidazolin-Rezeptoren im Nebennierenmark binden. (Croxtall 2011)

Frühere Studien haben die vasodepressorische Wirkung von Clonidin mit Arachidonsäure-Metaboliten assoziiert, was zu einer Hypothese führte, die den folgenden Ablauf der Ereignisse der Imidazolinrezeptor-Aktivierung annahm. Durch die Aktivierung des Imidazolinrezeptors wird die Phospholipase A2 stimuliert, was zur Freisetzung von Arachidonsäure führt. In weiterer Folge entstehen Prostaglandine, die dann auf neuronale Rezeptoren wirken, um den Blutdruck zu senken und andere Reaktionen auszulösen. Eine Blockade der Hirnprostaglandinsynthese durch intrazerebroventrikuläres Indometacin würde die hypotensive Wirkung von Clonidin und die hyperthermische Wirkung im *Nucleus preopticus* schwächen. (Ernsberger et al. 1995) Es wird ebenfalls vermutet, dass I₁-Rezeptoren mit G-Proteinen verbunden sind, obwohl der Signalweg noch nicht vollständig geklärt ist. Die I₂-Rezeptoren hingegen wurden in der Leber, den Blutplättchen, den Adipozyten, den Nieren, dem Nebennierenmark und dem Gehirn, einschließlich des frontalen Kortex, aufgefunden. Im Gegensatz zu den I₁-Rezeptoren befinden sich die I₂-Rezeptoren weder auf neuronalen Plasmamembranen noch sind sie an G-Proteine gebunden. (Khan et al. 1999)

Es besteht eine gewisse strukturelle Ähnlichkeit zwischen α_2 und Imidazolinrezeptoren, da Guanidin eine hohe Affinität für beide Rezeptortypen besitzt. Daher sollte eine über I₁-Rezeptoren vermittelte blutdrucksenkende Wirkung, im Gegensatz zu der am α_2 -Rezeptor, zu einer Hypotonie mit weniger zentral vermittelten Nebenwirkungen führen. (Sharma/Gupta 2019).

1.3.4.2 Wirkprofil

- **Zentrales Nervensystem**

Aufgrund der sedativen Wirkung wurde die Verwendung von Clonidin für Behandlung der Hypertonie eingeschränkt, allerdings besteht nach wie vor keine Zweifel an seiner möglichen adjuvanten Wirkung in der Anästhesiepraxis. Clonidin wurde auf seine sedative Wirkung getestet in dem man eine Dosis verabreicht hatte, die einen Schlaf erzeugte. Nachdem man den Schlaf erzielt hat, zeigte EEG eine Zunahme des Schlafs im Stadium I und II und eine Abnahme im *rapid-eye-movement*-Schlaf. (Khan et al. 1999) Der α_2 -Rezeptor-Subtyp ist den Berichten zufolge für seine sedierende, angstlösende und schmerzlindernde Wirkung zuständig. Auf der anderen Seite wurde eine anxiogene Wirkung von Clonidin beobachtet, die sich bei höheren Dosen manifestierte und diese ist auf α_1 -Rezeptoren zurückzuführen. (Khan et al. 1999, Amna et al. 2024) Dank seiner Wirkung an α_2 -Adrenozeptoren verringert Clonidin den Bedarf an Lokalanästhesie. Genau betrachtet senkt es die minimale alveoläre Konzentration von Halothan und Isofluran. (Sharma/Gupta 2019)

- **Atmungssystem**

Clonidin zeigt eine minimale atemdepressive Wirkung, die im Vergleich zu der von Opioiden deutlich geringer ist. In klinischen Dosierungen kommt sie selten zum Vorschein. Beim Menschen scheint Clonidin in Dosen von bis zu 300 mg eine geringfügige Verringerung des Atemminutenvolumens in Ruhe zu verursachen und eine Erhöhung des ausgeatmeten Kohlendioxids zu bewirken. Darüber hinaus dämpft Clonidin bei Asthmatikern durch Histamin verursachte Bronchokonstriktion und findet seinen Einsatz bei obstruktivem Schlafapnoe Syndrom. Die Kombination von α_2 -Adrenozeptor-Agonisten mit Opioiden führt zu keiner weiteren Atemdepression. (Sharma/Gupta 2019, Khan et al. 1999)

- **Nierensystem**

Die Aktivierung der α_1 -Rezeptoren in der Niere führt aufgrund einer Erhöhung des renalen Gefäßwiderstandes zu einer Umverteilung des Blutes von den kortikalen zu den medullären Bereichen. Zum anderen lösen die α_2 -Adrenozeptoren eine Reihe von Wirkungen aus, die die Diurese und Natriurese fördern. Das ist auf die verminderte

Sekretion von Vasopressin zurückzuführen, einem Hormon, das die Vasokonstriktion und die Wasserrückresorption verursacht. Dadurch wird die Wirkung von Vasopressin durch α_2 -Adrenozeptoren an den Nierentubuli antagonisiert und die glomerulären Filtrationsrate steigt. (Khan et al. 1999, Treschan/Peters 2006, Sharma/Gupta 2019) Des Weiteren wird angenommen, dass die Stimulation dieser Rezeptoren bei Ratten die Freisetzung von Renin hemmt und die Freisetzung des atrialen natriuretischen Faktors in der Niere erhöht. Ein anderer, möglicher Mechanismus beschreibt die Wirkung der α_2 -Adrenozeptoren auf den juxta-glomerulären Apparat. (Khan et al. 1999, Sharma/Gupta 2019)

- **Kardiovaskuläres System**

Sowohl im arteriellen als auch im venösen Gefäßsystem gibt es postsynaptische α_2 - und α_1 -Adrenozeptoren, die beide eine Vasokonstriktion bewirken. Die Stimulierung der α_2 -Adrenozeptoren führt zu einer Vasokonstriktion, indem extrazelluläres Kalzium verwendet wird, während die α_1 -Adrenozeptor- vermittelte Vasokonstriktion intrazelluläres Kalzium verwendet. Die intravenöse Verabreichung von α_2 -Adrenozeptoren-Agonisten führt zu einer Abnahme der Herzfrequenz sowie einem vorübergehenden Anstieg des arteriellen Blutdrucks und des systemischen Gefäßwiderstands. Jedoch kommt es aufgrund der Aktivierung der postsynaptischen vaskulären α_2 -Adrenozeptoren zu einer Senkung des Herzzeitvolumens. Anschließend kommt es zu einer länger anhaltenden Senkung der Herzfrequenz und des Blutdrucks, was die Folge einer zentral vermittelten Senkung des Sympathikotonus und einer Zunahme der Vagalaktivität ist. Clonidin erhöht die Empfindlichkeit des Barorezeptorsystems, was zu niedrigeren Herzfrequenzen bei einem gegebenen Anstieg des Blutdrucks führt. Dies alles führt zu einer Verringerung des myokardialen Sauerstoffbedarfs, was möglicherweise einen erfolgreichen Einsatz von Clonidin für die Behandlung der Angina pectoris begründet. (Khan et al. 1999) Da es im Myokardium keine postsynaptischen α_2 -Adrenozeptoren gibt, ist eine direkte Wirkung auf das Herz unwahrscheinlich. In höheren Dosen unterdrückt Clonidin die Erregungsleitung im atrioventrikulären Knoten mit leichter Verlängerung des P-R-Intervalls. Über die Imidazolinrezeptoren wird eine antiarrhythmische Wirkung erreicht. Durch die Freisetzung des Endothelium Derived Relaxing Factor (EDRF) bewirkt Clonidin eine Vasodilatation der Koronargefäße. (Sharma/Gupta 2019) In einer in Philadelphia im Jahr 1993 durchgeführten Studie hat man versucht herauszufinden, ob Clonidin perioperativ einen Einfluss auf die Thrombozyten-Reaktivität hat, indem man 21 Proband*innen in zwei

Gruppen aufgeteilt hat, wobei der ersten Clonidin und der zweiten, Placebo verabreicht wurde. Es ist bereits bekannt, dass die Thrombozyten Oberflächen- α_2 -Adrenozeptoren enthalten und Stimulation dieser Rezeptoren mit Clonidin führt *in vitro* zu einer erhöhten Thrombozytenaktivität. Diese Wirkung wurde davor nie perioperativ *in vivo* untersucht. Ergebnisse dieser Studie wiesen jedoch darauf hin, dass Clonidin perioperativ keine Erhöhung der Thrombozytenreaktivität bei größeren Bauchoperationen verursachte. (Rosenfeld et al. 1993)

- **Gastrointestinaltrakt**

Es wird angenommen, dass die Aktivierung der cholinergen präsynaptischen α_2 -Adrenozeptoren im Magen die Magensäuresekretion aus den Parietalzellen hemmen, wenn der Körper Stress ausgesetzt ist. Die Magenmotilität nimmt ab, allerdings bleibt der pH-Wert des Magens unverändert. Die Aktivierung dieser Rezeptoren reduziert ebenfalls die Sekretion von Wasser und steigert die Nettoabsorption im Dickdarm. Clonidin bedient sich dieses Mechanismus, um erfolgreich zur Behandlung vom Durchfall eingesetzt zu werden. Darüber hinaus verursacht Clonidin eine verringerte Speichelsekretion und führt zur Xerostomie. (Sharma/Gupta 2019, Khan et al. 1999)

1.3.5 Indikationen

- Hypertonie
- Durchfall
- Manche diabetischen Patient*innen mit autonomer Neuropathie
- Behandlung und Vorbereitung süchtiger Personen auf den Entzug (Alkohol, Opioide, Nikotin)
- Mögliche Verringerung der Häufigkeit von Hitzewallungen in den Wechseljahren bei transdermaler Gabe
- Vorhofflimmern

- Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHD)
- Konstitutionelle Wachstumsverzögerung bei Kindern
- Cyclosporin-assoziierte Nephrotoxizität
- Tourette-Syndrom
- Hyperhidrose
- Manie
- posthepatische Neuralgie
- Restless-Leg-Syndrom
- Colitis ulcerosa
- Allergie-induzierte Entzündungsreaktionen bei Patient*innen mit extrinsischem Asthma (Goodman et al. 2007)

Die Mehrheit der oben genannten Indikationen sind Indikationen für die sogenannte „*Off label*“-Verschreibung. Unter „*Off label*“- Verschreibung versteht man die Verschreibung eines zugelassenen Arzneimittels für eine Anwendung, die nicht in der Produktinformation aufgeführt ist. Die „*Off label*“- Verschreibung ist nicht illegal und könnte manchmal klinisch sinnvoll sein. Es gibt jedoch eine Reihe von klinischen, sicherheitstechnischen und ethischen Problemen, die berücksichtigt werden müssen und einer sorgfältigen Handhabung seitens des Verschreibenden bedürfen. (Gazarian et al. 2006, Goodman et al. 2007, Larsen 2016a)

1.3.6 Nebenwirkungen und Toxizität

Leichte bis mittelschwere Toxizität	Schwere Toxizität
<ul style="list-style-type: none"> • ZNS- Depression • Hypotonie • Herzleitungsstörung • Miosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Atemdepression • Apnoe • Koma • Bradykardie • Hypothermie • Hypotonie

	<ul style="list-style-type: none"> • Frühzeitiger vorübergehender Bluthochdruck
--	--

Tabelle 4. Symptome der Intoxikation mit Clonidin (Amna et al. 2024)

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von Clonidin sind Mundtrockenheit und Sedierung, die nach einigen Wochen der Therapie an Intensität verlieren können. Darüber hinaus können sexuelle Störung und ausgeprägte Bradykardie auftreten und sind meist dosisabhängig. Etwa 15-20% der Patient*innen entwickelt eine Kontaktdermatitis bei der transdermalen Anwendung von Clonidin. (Goodman et al. 2007)

Derzeit gibt es kein spezifisches Antidot für Überdosierung von Clonidin. Eine Verabreichung von Aktivkohle sollte sich in solcher Situation gut dazu eignen. Eine Behandlung mit Atropinsulfat bei symptomatischer Bradykardie und Gabe der intravenösen Flüssigkeiten oder eines inotropen sympathomimetischen Mittels bei Hypotonie könnte die Detoxikation unterstützen. Des Weiteren könnte Naloxon ein nützliches Hilfsmittel für die Beseitigung der Clonidin-induzierter Atemdepression sein. (Amna et al. 2024)

1.4 Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit setzt sich mit dem Thema der Substitution von Adrenalin durch Clonidin in der zahnärztlichen Lokalanästhesie auseinander. Daher werden zunächst Grundlagen von Adrenalin und Clonidin erörtert. Im Anschluss widmet sich die Arbeit ihrem Kern, indem die Pharmakodynamik von Clonidin und Adrenalin in der zahnärztlichen Lokalanästhesie besprochen wird. Dies basiert auf bereits durchgeführten Studien zur Entfernung retinierter oder teilretinierter Weisheitszähne sowie von Molaren. Zudem wird eine Gegenüberstellung der wichtigen, klinischen Parameter zwischen diesen beiden Wirkstoffen durch eine Tabelle veranschaulicht.

Im vergangenen Jahrhundert gab es vermutlich keinen größeren Beitrag zur klinischen Praxis der Zahnmedizin als die Entwicklung und Anwendung der Lokalanästhesie.

Eingriffe, die einst als schmerzhaft galten, sind nun durch die Verabreichung und Wirkung von Lokalanästhetika zur Routine geworden. Ein durchschnittlicher Zahnarzt verabreicht jährlich über 1.500 Kapseln mit dentalem Lokalanästhetikum. Daher sollte jeder, der dieses Medikament verabreicht, genau wissen, was das Medikament im Körper bewirkt und wie der Körper auf das Medikament reagiert. Lokalanästhetika mit Vasokonstriktoren sollten bei Patient*innen mit vorbestehender Hypertonie oder kardialer Reizbarkeit sorgfältig angewendet werden, da ihr Vorhandensein im Körper den Blutdruck weiter erhöhen oder kardiale Rhythmusstörungen verursachen kann. (Decloux/Ouanounou 2021)

Systemische arterielle Hypertonie stellt den vorrangigen modifizierbaren Risikofaktor für weltweite Morbidität und Mortalität dar. Weniger als die Hälfte der Personen mit Hypertonie ist sich ihres Zustands bewusst, und viele andere wissen zwar Bescheid, werden jedoch nicht behandelt oder unzureichend behandelt, obwohl eine erfolgreiche Behandlung von Hypertonie die weltweite Krankheitslast und Mortalität verringert. Die Ätiologie von Hypertonie umfasst das komplexe Zusammenspiel von Umwelt- und pathophysiologischen Faktoren, die mehrere Systeme sowie genetische Veranlagungen beeinflussen. Änderungen des Lebensstils, wie eine Anpassung der Ernährung und eine Steigerung der körperlichen Aktivität, sind effektiv, um den Blutdruck zu senken und der Hypertonie vorzubeugen. (Oparil et al. 2018)

Hoher Blutdruck bleibt eine maßgebliche Ursache für kardiovaskuläre Erkrankungen in Österreich, wobei die Behandlungs-, Diagnose-, und Kontrollraten in jüngsten Studien nicht ausreichend optimal sind. (Weber et al. 2019) Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität bei an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankten Patient*innen dar. (Clodi et al. 2023) Hypertonie bedeutet ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Herzinfarkt, Vorhofflimmern, periphere arterielle Verschlusskrankheit, chronische Nierenerkrankung und kognitive Beeinträchtigungen. (Oparil et al. 2018) Das Management von Bluthochdruck stellt häufig eine Herausforderung für Ärzte verschiedener Fachrichtungen dar. (Weber et al. 2019)

Hypertonie galt noch vor etwa 60 Jahren als eine unvermeidbare Krankheit und wurde als nicht behandelbar betrachtet. (Saklayan/Deshpande 2016) Im vergangenen Jahrzehnt

wurde eines der Hypertensiva, namens Clonidin als Adjuvans für die allgemeine und regionale Anästhesie sowie in der postoperativen Phase untersucht. Viele Studien legen nahe, dass Clonidin Vorteile für die Nutzung der Lokalanästhesie bringen kann. (Tryba/Gehling 2002)

Laut Tryba et Gehling sollte Clonidin angesichts der klinischen Erfahrungen einer zunehmenden Anzahl von Krankenhäusern nicht länger als experimentelles Medikament betrachtet werden, sondern als nützliche Ergänzung des pharmakologischen Arsenal. (Tryba/Gehling 2002)

Um die Wahrhaftigkeit dieser Aussage zu bestätigen, wird folgenden Fragestellungen nachgegangen: Ist Clonidin eine taugliche Alternative zu Adrenalin in der Lokalanästhesie in der Zahnmedizin? Könnte Clonidin in der Zukunft unbedenklich in der Lokalanästhesie verwendet werden? Könnte Clonidin in bestimmten Situationen, vorrangig bei kardiovaskulären Risikosituationen eine besser geeignete Alternative zu Katecholaminen als Bestandteil der zahnärztlichen Lokalanästhesie sein? Wie weit reichen die bis jetzt durchgeführten Studien zu diesem Thema? Wie oft wurde man mit dem Thema konfrontiert, und welche Erfahrungen hat man bisher mit Clonidin in der Zahnmedizin gemacht?

2 Material und Methoden

Die bestehende Arbeit lässt sich als systematische Literaturrecherche kategorisieren, die sich mit dem Thema „Clonidin als Ersatzmittel für Adrenalin in der Lokalanästhesie in der Zahnheilkunde“ befasst. Als Einleitung wurden die Grundlagen der Lokalanästhesie erläutert. Zunächst wurden die Grundlagen von Clonidin und Adrenalin erklärt, da diese für das Verständnis des weiteren Kapitels, das den Vergleich von Clonidin mit Adrenalin in der Lokalanästhesie präsentiert, unentbehrlich sind. Für die Aufarbeitung der Grundlagen wurden wissenschaftliche Artikel, Fachbücher, Studien und Datenbanken herangezogen. Datenbanken wie Pubmed, Pubchem, Cochrane und Google Scholar wurden

genutzt, um die Informationen für die Grundlagen zu beschaffen. Sowohl deutsche als auch englische Suchbegriffe wurden in diesen Datenbanken eingegeben.

Die *Tabelle 5. bis Tabelle. 10* stellen eine Zusammenfassung der Studien dar. Sie schildern sieben Studien, die versucht haben herauszufinden, ob Clonidin eine taugliche Alternative in der zahnärztlichen Lokalanästhesie sein könnte.

Für den Vergleich von Clonidin mit Adrenalin in der zahnärztlichen Lokalanästhesie wurden die Studien ausgewählt, die eine Extraktion von retinierten bzw. teilretinierten Weisheitszähnen durchgeführt haben. Eine Ausnahme bildet die Studie von Samson et al., in der nicht nur die Weisheitszähne, sondern auch andere Molaren im Oberkiefer extrahiert wurden. (Samson et al. 2015) Die Studien wurden unabhängig von der Lokalisation der Weisheitszähne selektiert.

Die Suche nach den Studien zu diesem Thema erfolgte in Pubmed und Cochrane, allerdings wurde die Auswahl der entsprechenden Studien für die Gegenüberstellung ausschließlich in Pubmed getroffen. Die in den Datenbanken eingegebenen Suchbegriffe lauteten: „clonidine“, „adrenaline“, „local anesthesia“, „dentistry“, „extraction“.

Zur Erörterung der Fragestellung wurden klinische Untersuchungen im zahnmedizinischen Bereich an Patient*innen in vivo durchgeführt, wobei beide Geschlechter involviert waren. Mit Ausnahme der Studie von Chowdhury et al., bei der denselben Patient*innen ein Weisheitszahn mit Clonidin und ein anderer mit Adrenalin anästhesiert wurde, haben alle anderen Studien die Weisheitszähne bei einer Kohorte mit Clonidin und bei einer anderen Kohorte mit Adrenalin anästhesiert. (Chowdhury et al. 2012)

Exkludiert von der Recherche wurden die Studien in denen an anderen Zähnen als Molaren Clonidin bzw. Adrenalin mit Lokalanästhesie verabreicht wurde, ein anderes Lokalanästhetikum als Lidocain verwendet wurde oder ein anderes α_2 -Adrenozeptoren-Agonist als Clonidin untersucht wurde.

An sechs von sieben Studien nahmen die Patient*innen teil, die nach der ASA-Klassifikation der Gruppe I angehören oder, wie in der Studie von Alam et al. (2019), als gesund bezeichnet wurden. (Alam et al. 2019) Die Studie, die an moderat hypertensiven Patient*innen der Klasse II nach ASA- Klassifikation durchgeführt wurde, stammt von Patil et Patil und wurde ebenfalls in den Vergleich eingeschlossen. (Patil/Patil 2012) In der Studie von Chowdhury et al. nahmen Patient*innen an der Studie teil, die sowohl der

Klasse II als auch der Klasse I nach ASA- Klassifikation angehören. (Chowdhury et al. 2012)

Da an den Studien immer mehrere Proband*innen teilnahmen, sind die angegebenen Werte als Durchschnittswerte zu betrachten. Darüber hinaus wurden die Parameter HR, SBP, DBP und MAP in Prozent dargestellt, um die Werte zu vereinheitlichen und eine bessere Übersicht zwischen den Studien zu ermöglichen. Die prozentualen Werte wurden nach den Regeln des mathematischen Rundens auf- bzw. abgerundet, um die Kommastellen zu vermeiden und eine bessere Lesbarkeit zu gewährleisten.

In Anbetracht der statistischen Auswertung auf Signifikanzniveau wurde in den analysierten Studien der p-Wert für jeden Parameter berechnet. Die Parameter, deren p-Werte kleiner als 0,05 ($<0,05$) waren, wurden als signifikant eingestuft.

Die p-Werte, die kleiner als 0,01 ($<0,01$) waren, wurden in der Studie vom Gupte et al. und Brković et al. als hochsignifikant kategorisiert. (Gupte et al. 202, Brković et al. 2005, Brković et al. 2008) Die p-Werte, die kleiner als 0,001 ($<0,001$) waren, wurden in der Studie vom Brković et al. als sehr hochsignifikant kategorisiert. (Brković et al. 2005) Die in den Tabellen (6. bis 10.) angegebene Signifikanz bezieht sich auf die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, d.h. zwischen Lidocain+ Adrenalin und Lidocain+ Clonidin. In diesen Tabellen bezieht sich die angegebene Signifikanz jedoch nicht auf die Unterschiede der zu verschiedenen Zeitpunkten gemessenen Werte innerhalb einer Gruppe. Sämtliche Quellen wurden auf die Literaturverwaltungswebseite „Scribbr“ übertragen und abgespeichert. Diese wurden in der vorliegenden Arbeit als In-Text Zitate im Harvard-Stil verwendet.

3 Ergebnisse

Damit dieses Kapitel zur Gänze nachvollziehbar ist müssen einige Abkürzungen und Begriffe erläutert werden:

- *HR (eng. heart rate) Herzfrequenz*

ist ein wichtiger Parameter für Patient*innen mit CVD-Risiko. Die Herzfrequenz wird als *bpm (beats per minute)*, auf deutsch, Schläge pro Minute ausgedrückt. Eine normale Herzfrequenz kann im Bereich von 60-100 bpm schwanken. Von einer Bradykardie spricht man, wenn die Herzfrequenz Werte unter 60 bpm annimmt, und von einer Tachykardie, wenn die Herzfrequenz 100 bpm übersteigt. Eine erhöhte Herzfrequenz im Ruhezustand erhöht die Wahrscheinlichkeit zukünftiger kardiovaskulärer Erkrankungen und wird besonders bedeutend bei 90 Schlägen pro Minute. Die Herzfrequenz ist ebenfalls ein indirekter Parameter des koronaren Blutflusses, des myokardialen Sauerstoffbedarfs und der Myokardleistung. Eine erhöhte Ruheherzfrequenz kombiniert mit Bluthochdruck ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden. (Faletra et al. 2022)

- *SBP (eng. systolic blood pressure) Systolischer Blutdruck*

ist der maximale Blutdruck während der Kontraktion der Herzkammern. (Walker et al. 1990)

- *DBP (eng. diastolic blood pressure) Diastolischer Blutdruck*

ist der minimale Druck, der unmittelbar vor der nächsten Kontraktion gemessen wird. (Walker et al. 1990)

- *MAP (eng. mean arterial pressure) Mittlerer arterieller Druck*

ist der durchschnittliche arterielle Druck während eines Herzzyklus, also während der Systole und der Diastole. Der MAP wird durch das Herzzeitvolumen und den systemischen Gefäßwiderstand beeinflusst, die jeweils von mehreren Variablen abhängig sind. Seine Aufgabe besteht darin, alle Gewebe des Körpers mit Blut zu versorgen, um deren Funktion zu gewährleisten. Es existieren Mechanismen, die den MAP bei mindestens 60mmHg aufrechterhalten. Dies stellt den Mindestwert für die Perfusion der Organe dar. Eine gängige Methode zur Einschätzung des MAP folgt dieser Berechnung: $MAP = DP + 1/3(SP - DP)$, wobei SP der systolische und DP der diastolische Blutdruck ist. (DeMers/Wachs 2023)

- *VAS (eng. visual analog scale) Die visuelle Analogskala*

ist eine der am häufigsten verwendeten Messgrößen für die Schmerzintensität in der Schmerzforschung. (Jensen et al. 2003) Sie wurde erstmals 1921 von Hayes und Patterson verwendet. Die Bewertungen basieren auf selbstberichteten Messungen der Symptome, die mit einer einzigen handschriftlichen Markierung an einem Punkt entlang einer 10 cm langen Linie aufgezeichnet werden. Diese Linie stellt ein Kontinuum zwischen den beiden Enden der Skala - „keine Schmerzen“ am linken Ende (0 cm) der Skala und „schlimmste Schmerzen“ am rechten Ende der Skala (10 cm). (Delgado et al. 2018)

- *VRS (eng. verbal rating scale) Verbale Rating-Skala*

ist ebenfalls ein gültiger Maßstab für die Bestimmung der Schmerzintensität. (Thong et al. 2018) Es handelt sich um eine sechsstufige Verbale Ratingskala, die meistens folgende Markierungen enthält: kein Schmerz, gerade bemerkbar, schwach, mäßig, stark oder unerträglich, dient zur Beschreibung des Komforts des*der Patient*in während der Operation. (Gupte et al. 2021)

- *Onset (eng.) Anschlagzeit*

bezeichnet die Zeit, die ein Arzneimittel braucht, um seine Wirkung zu initiieren. (NCI Dictionary of Cancer Terms n.d.)

	Gupte et al. 2021	Alam et al. 2019	Samson et al. 2015	Patil/Patil 2012
Studiendaten	152 Patient*innen, ASA-I, Alter: 18-45, ERW im UK Gruppe I (76 Personen): 2% Lidocainhydrochlorid mit 1 ml Clonidinhydrochlorid (150 µg/ml) Gruppe II (76 Personen): 2% Lidocainhydrochlorid mit Adrenalin Bitartrat 1: 80.000 (12,5 µg/ml)	30 gesunde Patient*innen, Alter: 20-47, ERW im UK Gruppe I (15 Personen): 2,5 ml 2%iges Lidocain mit Clonidin (15 µg/ml) Gruppe II (15 Personen): 2,5 ml 2%iges Lidocain mit Adrenalin (12,5 µg/ml)	75 Patient*innen, Alter: 35 - 45, Extraktion der Molaren im OK Gruppe I (25 Personen): 1ml 2%iges Lidocain Gruppe II (25 Personen): 1ml mit 2% Lidocain mit 10 µg/ml Adrenalin Gruppe III (25 Personen): 1 ml 2 % Lidocain mit 15 µg/ml Clonidin	50 Patient*innen mit moderater Hypertonie, ASA II, unkomplizierte Weisheitszahnentfernung im OK Gruppe I (25 Personen): 2 ml 2%-iges Lidocain mit Clonidin (15 µg/ml) Gruppe II (25 Personen): Lidocain mit Epinephrin (12,5 µg/ml)
Onset (s)	Objektiv und subjektiv Gruppe I: 288 Gruppe II: 283,2 <i>Keine signifikante Diff.</i>	Objektiv Gruppe I: 120 Gruppe II: 106 <i>Keine signifikante Diff.</i>	Objektiv Gruppe I: 79,2 Gruppe II: 84,6 Gruppe III: 82,8 <i>Keine signifikante Diff.</i>	I II Subjektiv: 82 91 Objektiv: 289 309 <i>Keine signifikante Diff.</i>
Wirkdauer (min)	Gruppe I: 282,53 Gruppe II: 185,42 <i>Hochsignifikante Diff.</i>	Gruppe I: 179,3 Gruppe II: 185.3 <i>Keine signifikante Diff.</i>	Gruppe I: 87,60 Gruppe II: 180,49 Gruppe III: 180,51 <i>Zwischen Gruppe II und III keine signifikante Diff.</i>	I II Subjektiv: 131 123 Objektiv: 85 92 <i>Keine signifikante Diff.</i>

HR: Heart rate, ERW: Entfernung retinierter Weisheitszähne, UK: Unterkiefer, OK: Oberkiefer
LA: Lokalanästhetikum, Diff.: Differenz, io.: intraoperativ,

*: 15 Minuten nach der Lokalanästhesie-Applikation, zw.: zwischen, Schm.: Schmerzen

Tabelle 5. Zusammenfassung des erhobenen Datensatzes

(Gupte et al. 2021, Alam et al. 2019, Samson et al. 2015, Patil/Patil 2012)

	Gupte et al. 2021	Alam et al. 2019	Samson et al. 2015	Patil/Patil 2012
HR (%) präoperativ 5 Min nach LA intraoperativ postoperativ	I 100 91 92* - Hochsignifikante Diff.	II 100 - 103 95 Keine signifikante Diff.	I 100 100 108 101 Keine signifikante Diff.	II 100 109 111 106 Signifikante Diff. 5 Min nach LA, intraoperativ und postoperativ
SBP (%) präoperativ 5 Min nach LA intraoperativ postoperativ	I 100 97 98* - Hochsignifikante Diff.	II 100 111 115* - Keine signifikante Diff.	I 100 100 104 100 Keine signifikante Diff.	II 100 106 108 107 Signifikante Diff. in 5min nach LA, intraoperativ und postoperativ
DBP (%) präoperativ 5 Min nach LA intraoperativ postoperativ	I 100 94 97* - Hochsignifikante Diff.	II 100 112 124* - Keine signifikante Diff.	I 100 101 106 103 Keine signifikante Diff.	II 100 99 98 99 Keine signifikante Diff.

Tabelle 6. Zusammenfassung des erhobenen Datensatzes (Fortsetzung)
(Gupte et al. 2021, Alam et al. 2019, Samson et al. 2015, Patil/Patil 2012)

	Gupte et al. 2021	Alam et al. 2019	Samson et al. 2015	Patil/Patil 2012
MAP (%) präoperativ 5 Min nach LA intraoperativ postoperativ	I 100 101 99* - Signifikante Diff. intraoperativ, sonst hochsignifikant	II 100 - 101 99 Keine signifikante Diff.	II 100 - 101 99 Nicht erhoben	I 100 102 103 101 Keine signifikante Diff.
VRS (Personenanzahl) Keine Schmerzen Nur spürbare Schm. Schwache Schm. Mäßige Schmerzen Starke Schmerzen Quälende Schmerzen	II 100 108 97* - Nicht erhoben	I 100 - 93 92 Keine signifikante Diff.	II 100 - 101 99 Nicht erhoben	I 100 102 103 101 Keine signifikante Diff.
VAS	I 2,506 Keine signifikante Diff.	II 2,588 Signifikante Diff.	I 30 (ungefähre Werte) Signifikante Diff.	II 1,2 1,8 Keine signifikante Diff.

Tabelle 7. Zusammenfassung des erhobenen Datensatzes (Fortsetzung)
(Gupte et al. 2021, Alam et al. 2019, Samson et al. 2015, Patil/Patil 2012)

	Chowdhury et al. 2012	Brković et al. 2005	Brkovic et al. 2008
Studiendaten	<p>30 Patient*innen, ASA I und II, Alter: 18-40, bilaterale ERW</p> <p>Testgruppe (eine Seite): 2 ml 2%iges Lidocain mit Clonidin (15 µg/ml)</p> <p>Kontrollgruppe (andere Seite): 2 ml 2%iges Lidocain mit Adrenalin (12,5 µg/ml)</p>	<p>40 Patient*innen, ASA I, Alter: 18-70, Entfernung retinierter/teilretinierter Weisheitszähne im UK, Nervenblockade des N. alveolaris inferior</p> <p>Gruppe I (20 Personen): 2 ml 2%iges Lidocain mit Clonidin (15 µg/ml)</p> <p>Gruppe II (20 Personen): 2 ml 2%iges Lidocain mit Adrenalin (12,5 µg/ml)</p>	<p>40 Patient*innen, ASA I Alter: 18 -55, Entfernung retinierter/teilretinierter Weisheitszähne im OK, maxillare Infiltration</p> <p>Gruppe I (20 Personen): 2 ml 2 % Lidocain mit 15 µg/ml Clonidin</p> <p>Gruppe II (20 Personen): 2ml mit 2% Lidocain mit 10 µg/ml Adrenalin</p>
Onset (s)	Nicht erhoben	<p>Subjektiv Objektiv</p> <p>I: 54 300</p> <p>II: 87 327</p> <p><i>Signifikante Diff. zwischen Gruppe I und II im subjektiv gemessenen Onset.</i></p>	<p>Subjektiv Objektiv</p> <p>I: 50 70</p> <p>II: 74 63</p> <p><i>Keine signifikante Diff.</i></p>
Wirkdauer (min)	Nicht erhoben	<p>Subjektiv Objektiv</p> <p>I: 136 85</p> <p>II: 127 89</p> <p><i>Keine signifikante Diff.</i></p>	<p>Subjektiv Objektiv</p> <p>I: 112 98</p> <p>II: 126 102</p> <p><i>Keine signifikante Diff.</i></p>

Tabelle 8. Zusammenfassung des erhobenen Datensatzes (Fortsetzung)
(Chowdhury et al. 2012, Brković et al. 2005, Brkovic et al. 2008)

	Chowdhury et al. 2012	Brković et al. 2005	Brkovic et al. 2008
HR (%) präoperativ 5 Min nach LA intraoperativ postoperativ	I 100 - 97 96 <i>postoperativ signifikante Diff. (ungefähre Werte)</i>	II 100 - 111 118 <i>Signifikante Diff. 5 min nach LA und intraoperativ</i>	I 100 103 104 95 <i>Keine Angabe zur Signifikanz der Diff. zw. den Gruppen</i>
SBP (%) präoperativ 5 Min nach LA intraoperativ postoperativ	Keine genauen Werte vorhanden <i>Intraoperativ signifikante Diff.</i>	I 100 98 100 93 <i>Keine signifikante Diff.</i>	II 100 98 103 100 <i>Keine Angabe zur Signifikanz der Diff. zw. den Gruppen</i>
DBP (%) präoperativ 5 Min nach LA intraoperativ postoperativ	Keine genauen Werte vorhanden <i>Intraoperativ signifikante Diff.</i>	I 100 101 103 92 <i>Keine signifikante Diff.</i>	II 100 96 103 100 <i>Keine signifikante Diff.</i>

Tabelle 9. Zusammenfassung des erhobenen Datensatzes (Fortsetzung)
(Chowdhury et al. 2012, Brković et al. 2005, Brkovic et al. 2008)

	Chowdhury et al. 2012	Brković et al. 2005	Brkovic et al. 2008
MAP (%) präoperativ 5 Min nach LA intraoperativ postoperativ	I 100 - 100 100 <i>Keine Signifikanzangabe (ungefähre Werte)</i>	I 100 100 101 93 <i>Keine signifikante Diff.</i>	I 100 98 102 99 <i>Keine signifikante Diff.</i>
VRS (Personenanzahl) Keine Schmerzen Nur spürbare Schm. Schwache Schm. Mäßige Schmerzen Starke Schmerzen Quälende Schmerzen	I 12 13 5 0 0 0 <i>Keine signifikante Diff.</i>	I 8 9 2 1 0 0 <i>Keine signifikante Diff.</i>	I 15 3 1 1 0 0 <i>Keine signifikante Diff.</i>
VAS	I 1,47 <i>Keine signifikante Diff.</i>	I 6,3 <i>Keine signifikante Diff.</i>	I 5,6 <i>Keine signifikante Diff.</i>
	II 95 - 104 102	II 100 100 103 95	II 100 96 102 101

Tabelle 10. Zusammenfassung des erhobenen Datensatzes (Fortsetzung)
(Chowdhury et al. 2012, Brković et al. 2005, Brkovic et al. 2008)

3.1 Onset

Samson et al. führten eine Studie durch, in der sie den Einfluss von Clonidin und Adrenalin auf den Beginn der Wirkung des Lidocains untersuchten. Insgesamt wurden 75 Proband*innen in drei Gruppen mit jeweils 25 Personen eingeteilt. In der Gruppe I befanden sich die Personen denen ausschließlich 1ml vom 2% -gen Lidocain verabreicht wurde. Die Gruppe II vertraten die Proband*innen bei denen 1ml vom 2% -gen Lidocain mit Adrenalin (10 µg/ml) verwendet wurde und zur Gruppe III wurden Proband* innen eingeteilt, denen 1ml vom 2% -gen Lidocain mit 15 µg/ml Clonidin appliziert wurde. (Samson et al. 2015)

Die Patient*innen wurden aufgrund einer indizierten Extraktion eines Oberkiefer-Molaren in die Studie eingeschlossen. Alle untersuchten Personen hatten weder Komorbiditäten noch Allergien und gehörten der ASA-Klasse I an. Ihr Alter lag zwischen dem 35 und 45 Jahren. Das Lokalanästhetikum wurde mittels maxillärer Infiltration verabreicht. Der Onset wurde durch einen Pinprick-Test an der bukkalen und palatinalen Gingiva gemessen.

In Gruppe I, die reines Lidocain enthielt, betrug der Onset ca. 79,2 Sekunden. In Gruppe II, mit Adrenalinzusatz, lag der Onset durchschnittlich bei 84,6 Sekunden. In Gruppe III, mit Clonidinzusatz, betrug der Onset ca. 82,8 Sekunden. Samson et al. stellten fest, dass es keinen statistischen Unterschied zwischen den drei Gruppen hinsichtlich des Onsets der Anästhesie gab. Da die Werte keine signifikanten Unterschiede aufwiesen, lässt sich daraus schließen, dass die in der Gruppe II und der Gruppe III enthaltenen zusätzlichen Wirkstoffe (Adrenalin bzw. Clonidin), im Vergleich zu Gruppe I keinen Einfluss auf den Onset der Anästhesie haben. Eine mögliche Erklärung wäre, dass in allen drei Gruppen das gleiche Lokalanästhetikum in der gleichen Konzentration verwendet wurde. (Samson et al. 2015)

Ähnliche Studien haben ebenfalls bestätigt, dass beim Wirkungseintritt keine signifikanten Unterschiede zu beobachten waren. Da dieser in erster Linie von den Eigenschaften des verwendeten Lokalanästhetikums abhängt, sollte die Anwesenheit von Adrenalin bzw. Clonidin keinen Einfluss auf den Onset haben. (Patil/Patil 2012, Alam et al. 2019)

In einer anderen Studie haben Gupte et al. 152 Patient*innen im Alter von 18 und 45 Jahren selektioniert, die in die ASA-I Risikogruppe eingestuft wurden. Bei diesen Proband*innen war eine chirurgische Entfernung der retinierten Weisheitszähne im Unterkiefer vonnöten. Dafür wurde eine Blockade des Nervus alveolaris inferior im

pterygomandibulären Raum mittels Anästhesie durchgeführt. Schwangere Frauen, stillende Mütter, Patient*innen mit orofazialen Infektionen, einer Vorgeschichte von kardiovaskulären Erkrankungen, sowie ängstliche Patient*innen wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Unter den verschiedenen Parametern, die in dieser Studie untersucht wurden, war auch die Anschlagzeit der lokalanästhetischen Wirkung, die sowohl anhand der subjektiven als auch der objektiven Symptomatik beurteilt wurde. Daher wurden die Proband*innen in zwei Gruppen mit jeweils 76 Teilnehmer*innen aufgeteilt. In der ersten Gruppe wurde eine 2% -ige Lidocain-Hydrochlorid-Lösung mit Clonidin-Hydrochlorid verwendet, in der zweiten eine 2% -ige Lidocain-Hydrochlorid-Lösung mit Adrenalin-Bitartrate. Das in der ersten Gruppe verwendete Clonidin Hydrochlorid hatte eine Konzentration von 150 µg/ml, und das in der zweiten Gruppe verwendete Adrenalin-Bitartrat war im Verhältnis von 1:80 000 (12.5 µg/ml) beigemischt. Der Wirkungseintritt bei der ersten Gruppe erfolgte nach 288 Sekunden und in der zweiten Gruppe nach 283,2 Sekunden. Im Vergleich zur Studie von Samson et al. haben Gupte et al. die Proband*innen nur in zwei Gruppen aufgeteilt, ohne eine Gruppe mit reinem Lokalanästhetikum. Die Studie von Gupte et al. bestätigt, dass es keinen signifikanten Unterschied im Onset zwischen Lidocain mit Adrenalin Bitartrat und Lidocain mit Clonidin Hydrochlorid gibt. (Gupte et al. 2021)

Nichtsdestoweniger haben Brković et al. in ihrer Studie zusätzlich zum Pinprick-Test den Onset nach subjektivem Empfinden der Taubheit getestet, was gegenüber den anderen Studien zu etwas kontroversen Ergebnissen führte. (Patil/Patil 2012, Brković et al. 2005) Dafür haben sie an der Universität in Belgrad 40 gesunde Patient*innen (ASA I) mit Alter von 18-70 Jahren einbezogen, bei denen eine Entfernung der retinierten oder der teilretinierten Weisheitszähne im Unterkiefer notwendig war. Zwanzig Teilnehmer*innen erhielten 2ml einer 2% -igen Lidocain-Lösung mit Epinephrin in einer Konzentration von 12.5 µg/ml, die anderen zwanzig erhielten 2ml einer 2% -igen Lidocain-Lösung mit Clonidin in einer Konzentration von 150 µg/ml. Unter den in dieser Arbeit gesammelten Studien war dies die einzige, deren Ergebnisse einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Onset durch subjektive Messung des Taubheitsgefühls zeigten. Bei den zwanzig Proband*innen, bei denen Lidocain mit Epinephrin appliziert wurde, trat die Wirkung nach 87 Sekunden ein. In der Gruppe, die Lidocain mit Clonidin erhielt, begann das Lokalanästhetikum bereits nach 54 Sekunden zu wirken. (Brković et al. 2005) Andere Studien, wie die von Patil et Patil, belegen jedoch, dass die Unterschiede im subjektiv gemessenen Onset nicht von Bedeutung waren. (Patil/Patil 2012)

3.2 Anästhesiedauer

Es ist bereits bekannt, dass Clonidin aufgrund seiner signifikanten peripheren Wirkung in Kombination mit einem Lokalanästhetikum die Wirkdauer verlängern kann. (Pratap et al. 2007) Unter den Studien, die sich mit der Adrenalinsubstitution durch Clonidin in der zahnärztlichen Lokalanästhesie auseinandersetzen, gibt es nur eine von sieben, deren Ergebnisse bezüglich der Wirkdauer der Anästhesie von den anderen Studien abweichen.

In der Studie von Gupte et al. zeigten beide Gruppen, eine Lokalanästhesie mit Clonidin und andere Lokalanästhesie mit Adrenalin, einen wesentlichen Unterschied in der Wirkdauer der Anästhesie. Die Gruppe, in der der Lokalanästhesie Clonidin beigemischt wurde, zeigte eine durchschnittliche Wirkdauer von 282,53 Minuten, wohingegen die Gruppe mit Adrenalin nur eine durchschnittliche Wirkdauer von 185,42 Minuten erreichte. Da der berechnete p-Wert kleiner als 0,01 war, stellt diese Studie fest, dass die vorliegende Diskrepanz in der Wirkdauer zwischen den beiden Gruppen einen hochsignifikanten Unterschied darstellt. (Gupte et al. 2021)

Dadurch, dass Samson et al. seine Patient*innen nicht nur in eine Clonidingrouppe und Adrenalingruppe, sondern auch in eine Gruppe mit Lidocain ohne Adjuvantien eingeteilt hat, bewies er, dass Clonidin eine genauso gute anästhesieverlängernde Wirkung wie das in Lidocain beigemengte Adrenalin erzeugt, während die Anästhesiesauer in der Gruppe mit Lidocain ohne Adjuvantien fast doppelt so kurz war wie die mit Adjuvantien (Clonidin/Adrenalin). Es bestand jedoch kein signifikanter Unterschied in der Wirkdauer zwischen den beiden Gruppen mit Adjuvantien (Samson et al. 2015) Die Studie von Alam et al. zeigt ebenfalls, dass es keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Dauer der Anästhesie zwischen Clonidin mit Lidocain und Adrenalin mit Lidocain gibt. Die anästhetische Wirkung hielt durchschnittlich in der Clonidin-Gruppe 179,3 Minuten und in der Adrenalin-Gruppe 185,3 Minuten an. Alam et al. erklären, dass die Wirkdauer stark von der Anwesenheit einer vasokonstriktorischen Wirkung abhängt. (Alam et al. 2019) Die Verstärkung der lokalen Anästhesie durch Clonidin ist möglicherweise die Folge von α_2 -

adrenergisch vermittelter Vasokonstriktion. Die *in-vitro*-Experimente zeigten, dass Clonidin in Konzentrationen zwischen 10^{-7} bis 10^{-5} M signifikant den basalen arteriellen Tonus in isolierten menschlichen Infraorbitalarterien mit und ohne Endothel erhöht. Laut Brkovic ist sein Bericht, der erste der über die endothelunabhängige gefäßverengende Wirkung von Clonidin auf menschliche orofazialen Arterien Auskunft gibt. Somit ist die vasokonstriktorische Wirkung wahrscheinlich auf die postsynaptischen α_2 -Adrenorezeptoren in der glatten Gefäßmuskulatur zurückzuführen. (Brkovic et al. 2008) Ergebnisse anderer zahnmedizinischer Studien zeugen ebenfalls von keinen signifikanten Unterschieden in der Wirkdauer zwischen Clonidin und Adrenalin in Lokalanästhesie. (Patil/Patil 2012, Brković et al. 2005) Es steht jedoch zweifelsfrei fest, dass Clonidin zur erheblichen Verlängerung der lokalanästhetischen Wirkung in der Zahnheilkunde beiträgt. (Samson et al. 2015)

3.3 Herzfrequenz

In der Studie von Chowdhury et al. nahmen 30 Patient*innen teil, bei denen eine bilaterale Entfernung der retinierten Weisheitszähne geplant war. Die Proband*innen, deren Alter zwischen 18-40 Jahren lag bekamen auf einer Seite 2 mL einer 2%- en Lidocain-Lösung mit Adrenalin ($12.5 \mu\text{g/mL}$) und in einer anderen Sitzung auf der anderen Seite 2 mL einer 2% -igen Lidocain-Lösung mit Clonidine ($15 \mu\text{g/mL}$). Personen mit hohem und niedrigem Blutdruck, schwangere Patientinnen sowie Personen mit Leber- bzw. Nierenerkrankungen nahmen an der Studie nicht teil. Die Herzfrequenz wurde prä-, intra- und postoperativ gemessen. Den Ergebnissen zufolge führte Clonidin zu einer signifikanten Verlangsamung der Herzfrequenz. Im Gegensatz dazu wurde nach der Anwendung von Lidocain mit Adrenalin ein erhöhter Herzschlag während der Operation beobachtet. Diese Studie zeigte auch, zu welchem Zeitpunkt der wesentliche Unterschied in der mittleren Herzfrequenz stattfand. Präoperativ und intraoperativ änderten sich die Werte zwischen der Clonidin- und der Adrenalin-Gruppe nicht so signifikant, während postoperativ eine deutlich niedrigere mittlere Herzfrequenz in der Clonidin-Gruppe zu sehen war. (Chowdhury et al. 2012)

Ähnliche Ergebnisse erzielten Patil et Patil in ihrer Studie. Fünfzig Patient*innen, bei denen eine unkomplizierte Weisheitszahnentfernung im Oberkiefer notwendig war, waren

in der Studie involviert. Darüber hinaus selektionierte man die Teilnehmer*innen, die an schlecht eingestellter, moderater Hypertonie litten und nach ASA-Klassifikation der Gruppe II zuzuordnen waren. Die Altersspanne reichte von 34 bis 60 Jahren. Alle Patient*innen standen unter Einfluss antihypertensiver Medikamente: 18 Personen erhielten Diuretika, 20 Kalziumkanalantagonisten, 9 Angiotensin-Converting Enzyminhibitoren und 3 sowohl Angiotensin-Converting Enzyminhibitoren als auch Kalziumkanalblocker. Die verwendeten Konzentrationen der Adjuvanten und der Lokalanästhesie ähnelten ebenfalls den in den anderen Studien verwendeten Konzentrationen, die für diese Arbeit ausgewählt wurden. Fünfundzwanzig Personen erhielten 2 mL einer 2% -igen Lidocain-Lösung mit Clonidin (15µg/ml) und die anderen 25 erhielten 2 mL einer 2% -igen Lidocain-Lösung mit Epinephrin (12.5µg/ml). Die Herzfrequenz wurde vor der Anästhesie, während der Applikation, 5 Minuten nach der Anästhesie, während des Eingriffs sowie 10 Minuten und 30 Minuten nach dem Eingriff erhoben. Die Auswertung dieses Parameters zeigte einen signifikanten Anstieg der Herzfrequenz in der Epinephrin-Gruppe 5 Minuten nach der Applikation, während der Zahnextraktion und 10 Minuten nach der Zahnextraktion im Vergleich zu Clonidin-Gruppe. Vor der Anästhesie betrug die Herzfrequenz in der Epinephrin-Gruppe im Durchschnitt 93.6 bpm, und 5 Minuten nach der Anästhesie stieg sie auf 102.1 bpm. In der Clonidin-Gruppe betrug die Herzfrequenz vor der Anästhesie durchschnittlich 92.4 bpm und 5 Minuten nach der Anästhesie kam es zu einer leichten, unbedeutenden Senkung der Herzfrequenz auf 90.9 bpm, die während der Extraktion und 10 Minuten nach der Extraktion ungefähr auf demselben Niveau blieb. Patil erklärt, dass die Stimulation der β_1 -Rezeptoren, die durch Adrenalingabe zustande kommt, ursächlich für den Anstieg der Herzfrequenz ist. Dieser wurde ebenso bei der Behandlung der normotensiven Patient*innen beobachtet. Das Verhalten von Werten in der Clonidin-Gruppe ist auf die selektive α_2 -Agonisten-Aktivität ohne Auswirkung auf β - Rezeptoren des Myokards zurückzuführen. (Patil/Patil 2012)

Ein hochsignifikanter Unterschied in der Herzfrequenz wurde in der Studie von Brković et al. aus dem Jahr 2005 innerhalb der Adrenalin-Gruppe festgestellt. Dabei betrug die Herzfrequenz vor der Anästhesie 93,6 bpm und stieg 5 Minuten nach der Anästhesie bereits auf 102,1 bpm an. Die während des Eingriffs gemessene Herzfrequenz in der Adrenalin-Gruppe deutete sogar auf einen „sehr hochsignifikanten“ Unterschied hin, im Vergleich zur Messung vor der Anästhesie. Neben dem signifikanten Anstieg der Herzfrequenz in der Adrenalin-Gruppe war auch der Unterschied zwischen der Adrenalin-

Gruppe und der Clonidin-Gruppe 5 Minuten nach der Anästhesie und während des Eingriffs von Bedeutung, da der p-Wert kleiner als 0,05 war. Die Diskrepanz in der Herzfrequenz zwischen den beiden Gruppen 5 Minuten nach der Anästhesie wird durch die folgenden Werte verdeutlicht: Adrenalin-Gruppe: 102,1 bpm, Clonidin-Gruppe: 86,4bpm. (Brković et al. 2005) Nicht nur in der Studie von Brković et al. 2005 aber auch in den meisten Studien, in denen Clonidin in der Anästhesie mit Adrenalin verglichen wurde, lässt sich bemerken, dass Clonidin bezüglich der Herzfrequenz auffällig stabile Werte mit kleinen Schwankungen im Verlauf des ganzen Eingriffs erzeugt. (Brković et al. 2005, Gupte et al. 2021, Patil/Patil 2012, Chowdhury et al. 2012)

Die Veränderungen der Herzfrequenz können während der Extraktion erheblich sein, da Adrenalin oft in unterschiedlichen Konzentrationen in der Anästhesie enthalten ist. Das kardiovaskuläre Sicherheitsprofil von Adrenalin ist oft diskutiert, insbesondere wenn Patient*innen empfindlich auf die Spuren des systemischen Adrenalins bei instabiler Angina pectoris reagieren und eine aktuelle Vorgeschichte eines Myokardinfarkts oder eines Schilddrüsensturms haben. (Alam et al. 2019) Patil et Patil stellen in ihrer Studie fest, dass Clonidin als Vasokonstriktor eine nützliche Alternative zu Epinephrin für die intraorale Blockanästhesie darstellen könnte. Unter anderem könnte es bei Patient*innen mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen der ASA-Klasse III oder IV aufgrund der günstigeren Herzfrequenzwerte im Vergleich zu Adrenalin eine gute adjuvante Wirkung erzielen. (Patil/Patil 2012)

3.4 Systolischer Blutdruck

Clonidin wird seit 40 Jahren als blutdrucksenkendes Medikament verwendet und wirkt als Agonist an α -adrenergen und Imidazolinen-Rezeptoren. (Yasaei/Saadabadi 2023)

Das Schlagvolumen ist das Volumen des Blutes, das bei jeder systolischen Herzkontraktion aus der linken Herzkammer gepumpt wird. Das durchschnittliche Schlagvolumen eines 70 kg schweren Mannes beträgt ungefähr 70 mL. Das Herzzeitvolumen hingegen ist das Blutvolumen, das das Herz in einem bestimmten Zeitraum in den Körperkreislauf pumpt und wird meistens in Litern pro Minute gemessen. (Bruss/Raja 2022) In einer Studie wurden acht Patient*innen mit schwerer Hypertonie auf

die Wirkung von Clonidin untersucht. Ihnen wurden 150 µg Clonidin intravenös verabreicht, gefolgt von einer zweiten Dosis in der gleichen Menge 30 Minuten später. Anfänglich führte die Gabe von 150 µg Clonidin bei 5 von 8 Proband*innen zu einer Pressorreaktion, die ihr Maximum nach 10 bis 40 Sekunden erreichte. (McRaven et al. 1971) Da die intravenöse Gabe von α_2 -Adrenozeptoren-Agonisten zu einem vorübergehenden Anstieg des arteriellen Blutdrucks und des systemischen Gefäßwiderstands führt (Khan et al. 1999), erhöhte sich der systolische Blutdruck bei ihnen um 14 %. Anschließend sank der systolische Blutdruck bei allen Patient*innen schnell um 19 %. Nach der zweiten Gabe von 150 µg Clonidin kam es zusätzlich zur erneuten signifikanten Senkung des systolischen Blutdrucks. Es wurde eine Senkung des Herzzeitvolumens beobachtet, die durch eine Verringerung des Schlagvolumens vermittelt wurde. (McRaven et al. 1971)

Das für die zahnmedizinische Zwecke verwendete Clonidin in der Lokalanästhesie hat in drei von sieben gesammelten Studien einen signifikanten Unterschied im systolischen Blutdruck im Vergleich zu Adrenalin gezeigt. Dazu gehören die Studien von von Gupte et al. von Patil/Patil und Chowdhury et al. (Chowdhury et al. 2012, Patil/Patil 2012, Gupte et al. 2021)

Die größte Differenz im systolischen Blutdruck zwischen der Clonidin- und Adrenalin-Gruppe in der Studie von Gupte et al. wurde 15 Minuten nach der Anästhesie beobachtet. Zu diesem Zeitpunkt betrug er in der Adrenalin-Gruppe 146,03 mmHg, während er sich in der Clonidin-Gruppe nur auf 119,86 mmHg belief. (Gupte et al. 2021)

Patil et Patil haben in ihrer Studie nicht nur normotensive Patient*innen, sondern auch solche mit moderater Hypertonie eingeschlossen. Dies könnte der Grund für die erhöhten Durchschnittswerte des systolischen Blutdrucks (SBP) sein. In der Adrenalin-Gruppe kam es zu einem signifikanten Anstieg des SPB von 150,3 mmHg auf 162,7 mmHg, wobei der erste Wert vor der Anästhesie und der zweite während des Eingriffs gemessen wurde. Darüber hinaus wurde 5 Minuten nach der Anästhesie, während des Eingriffs und 10 Minuten nach dem Eingriff ein signifikanter Unterschied zwischen der Clonidin- und der Adrenalin-Gruppe festgestellt. Vergleicht man die Werte zu verschiedenen Zeitpunkten der Messung innerhalb der Clonidin-Gruppe, fällt es auf, dass Clonidin im Gegensatz zu Adrenalin keine großen Schwankungen des systolischen Blutdrucks verursacht und stellt dementsprechend folgende Durchschnittswerte dar: Vor der Anästhesie: 154,0 mmHg, während der Anästhesie 156,1 mmHg, 5 Minuten nach der Anästhesie: 154,6 mmHg,

Während des Eingriffs: 156,8 mmHg, 10 Minuten nach dem Eingriff: 154,0 mmHg, 30 Minuten nach dem Eingriff: 154,1 mmHg. (Patil/Patil 2012)

Zieht man beide Studien von Brkovic et al. aus den Jahren 2005 und 2008 in Betracht, merkt man, dass der systolische Blutdruck 10 Minuten nach dem Eingriff in der Clonidin-Gruppe signifikant abgefallen ist. Obwohl kein wesentlicher Unterschied im systolischen Blutdruck zwischen der Adrenalin- Gruppe und der Clonidin- Gruppe vorlag, befürworten diese Studien die blutdrucksenkende Wirkung von Clonidin während der Entfernung der retinierten bzw. teilretinierten Weisheitszähne. (Brković et al. 2005, Brkovic et al. 2008)

3.5 Diastolischer Blutdruck

Die Studien wie die von MacDougall et al. beweisen, dass stationäre Patient*innen, die zur Behandlung der mäßigen bis schweren Hypertonie vorstellig wurden, deren diastolischer Blutdruck in Ruhe 110mm Hg betrug, nach der Einnahme von Clonidin, einen sowohl wesentlich reduzierten systolischen als auch diastolischen Blutdruck zeigten. (MacDougall et al. 1970) Der linksventrikuläre Füllungsdruck ist der Druck, der den Ventrikel während der Diastole mit dem Blut füllt. (Popescu et al. 2022). Clonidin führt zu qualitativen Veränderungen der Funktion des linken Ventrikels, die auf eine geringere Leistungsfähigkeit des Ventrikels schließen lassen. Da der linksventrikuläre Füllungsdruck verringert wird, wird der Ventrikel weniger mit Blut gefüllt, was eine Verringerung des Schlagvolumens erklären könnte und in weiterer Folge zum Abfall des Herzzeitvolumens führen würde. (McRaven et al. 1971)

Die Anwendung von Clonidin in der Lokalanästhesie für die oral-chirurgische Zwecke hat in einer der sieben ausgewählten Studien einen signifikanten Unterschied im Vergleich zu Adrenalin gezeigt. Die Studie von Gupte et al. stellte präoperativ keinen signifikanten Unterschied zwischen der Clonidin- und der Adrenalin- Gruppe fest. Allerdings war zu jedem anderen Zeitpunkt der diastolischen Blutdruckmessung ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu erkennen. (Gupte et al. 2021) Darüber hinaus registrierte Brković et al. 10 Minuten nach der Anästhesie mit Clonidin einen signifikanten Abfall des diastolischen Blutdrucks. (präoperativ: 79.0 mmHg, 10 Minuten postoperativ: 72.9 mmHg) (Brković et al. 2005)

3.6 Mittlerer arterieller Blutdruck

Alam et al. teilten 30 Proband*innen in zwei Gruppen auf. Die Gruppe I bestand aus 15 Personen beider Geschlechter, denen 2,5 ml vom 2%-gen Lidocain mit 15 µg/ml Clonidin zur Schmerzausschaltung bei retinierter Weisheitszahnentfernung verabreicht wurde. Gruppe II zählte ebenfalls 15 Personen und bestand aus 33,3% Männer und 66,7% Frauen. Ihnen wurde 2,5 ml vom 2%-gen Lidocain mit Adrenalin in einer Konzentration von 12 µg/ml verabreicht. Der Schwierigkeitsgrad der Retention der Weisheitszähne wurde nach dem Pederson-Schwierigkeitsindex beurteilt und in den leichten bis mittelschweren (5-7) Bereich klassifiziert. Der Aufbau der Studie ähnelte in den untersuchten Parametern den meisten Studien, die für diese Arbeit ausgewählt wurden. Die sieben ausgewählten Studien, inklusive die von Alam et al. haben keinen wesentlichen Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf den mittleren arteriellen Blutdruck gezeigt. (Alam et al. 2019) Als Ausnahme unter den sieben Studien war die vom Gupte et al., die wie beim SBP, DBP, HR auch beim MAP einen hochsignifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigte. (Gupte et al. 2021) Chowdhury et al. berichteten über einen signifikanten Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks bei Eingriffen, bei denen Clonidin in der Anästhesie enthalten war, während die mit Anästhesie +Adrenalin durchgeführte Weisheitszahnentfernung zum MAP- Anstieg führte. (Chowdhury et al. 2012) In Anbetracht der Studie von Brković et al. aus dem Jahre 2005 erfährt man ebenfalls, dass der MAP- Abfall 10 Minuten nach dem Eingriff im Vergleich zum Zustand vor der Anästhesie in hochsignifikantem Ausmaß auf die Wirkung von Clonidin zurückzuführen ist. (Brković et al. 2005)

3.7 Schmerzempfindung

1974 dokumentierte Paalzow als Erster die analgetische Wirkung von Clonidin. Er fand heraus, dass Clonidin die nozizeptive Schwelle bei Mäusen und Ratten erhöht.

Bei parenteraler, epiduraler oder intrathekaler Verabreichung lösen die α_2 -Adrenozeptoren-Agonisten eine analgetische Wirkung aus. Absteigende noradrenerge antinozizeptive Systeme haben ihren Ursprung im Hirnstamm und tragen zur Schmerzkontrolle bei, indem sie die spinale zentripetale Übertragung von nozizeptiven Impulsen unterdrücken. (Khan et al. 1999) Es wird vermutet, dass Clonidin neben seiner zentralen analgetischen Wirkung auch eine periphere Antinozizeption durch eine Alpha-2-Adrenozeptor-vermittelte lokale Freisetzung von Enkephalin-ähnlichen Substanzen hervorrufen kann. (Nakamura/Ferreira 1988) Es ist bekannt, dass Clonidin in Lokalanästhetika in verschiedenen regionalen und neuraxialen Blöcken die Dauer der postoperativen Analgesie verlängert. (Lionel et al. 2019)

3.7.1 VAS

Die Studie von Alam et al. liefert die Information auf dem Diagramm über einen höheren VAS-Wert in der Clonidin-Gruppe, der auch signifikant unterschiedlich zur Adrenalin-Gruppe war. Man könnte daraus schließen, dass Patient*innen in dieser Studie, die mittels Lidocains mit Clonidin betäubt wurden, die retinierte Weisheitszahnentfernung schmerzhafter empfunden haben. Alam et al. erklären, dass Schmerz ein multifaktorieller und individueller Parameter ist. Deshalb kann die Schmerzreaktion von Person zu Person variieren. (Alam et al. 2019) Die restlichen sechs Studien haben keine große Signifikanz dem Unterschied in VAS-Wert zwischen der Zugabe von Clonidin bzw. Adrenalin zur Lokalanästhesie beigemessen. (Gupte et al. 2021, Samson et al. 2015, Patil/Patil 2012, Brković et al. 2005, Chowdhury et al. 2012, Brkovic et al. 2008)

3.7.2 VRS

Keine der Studien, die in dieser Recherche berücksichtigt wurde, beschreibt eine signifikante Diskrepanz in der verbalen Bewertungsskala zwischen Clonidin und Adrenalin als adjuvante Substanzen in der Lokalanästhesie.

3.7.3 Postoperative Schmerzempfindung

Hinsichtlich des Bedarfs nach einer postoperativen Analgesie waren sich fünf (Patil/Patil 2012, Brković et al. 2005, Chowdhury et al. 2012, Alam et al. 2019, Samson et al. 2015) Studien von sieben einig, dass Clonidin postoperativ hervorragende analgetische Wirkung besitzt. Bis auf die Studie von Samson et al., die diese Wirkung mittels pin-prick Test beurteilte, wurde dies in den anderen Studien anhand des Bedarfs nach postoperativem Schmerzmittel festgestellt. Gupte et al. haben den Vergleich der postoperativen analgetische Wirkung nach der Weisheitszahnentfernung in ihrer Studie nicht berücksichtigt. (Gupte et al. 2021) Samson et al. berichten, dass Clonidin eine exzellente analgetische Wirkung nach dem Eingriff erreicht hat. Nichtsdestoweniger ist diese Wirkung im Vergleich zu Adrenalin nicht sehr unterschiedlich. (Samson et al. 2015) Des weiteren ermittelte die Studie von Brkovic et al. aus dem Jahre 2008 widersprüchliche Ergebnisse im Vergleich zu ihrer anderen Studie aus dem Jahr 2005. Im Jahr 2008 sammelten sie ebenfalls 40 Patient*innen mit ASA- 1 Klasse. Die Hälfte erhielt 2 ml 2%-iges Lidocain mit Clonidin (15 µg/ml), während die andere Hälfte 2 ml 2%-iges Lidocain mit Adrenalin (12,5 µg/ml) erhielt. Der Hauptunterschied zwischen den beiden Studien bestand in der Lage der zu extrahierenden retinierten bzw. teilretinierten Weisheitszähnen. 2008 extrahierten Brkovic et al. ausschließlich Weisheitszähne im Oberkiefer, während es sich im Jahre 2005 um die Extraktion der Weisheitszähne im Unterkiefer handelte. (Brkovic et al. 2008, Brkovic et al. 2005) Brkovic et al. erklären in ihrer Studie von 2008, dass Clonidin nicht in der Lage war, die durch Lidocain induzierte, intraorale Infiltrationsanästhesie ausreichend zu verlängern, um eine postoperative Schmerzkontrolle und Reduktion der postoperativen Schmerzen zu gewährleisten. (Brkovic et al. 2008)

Im Jahr 2005 listeten Brkovic et al. die Anzahl der Patient*innen auf, die postoperativ einer Schmerzmedikation bedurften. Von den mit Lidocain und Clonidin anesthesierten 20 Patient*innen benötigten nur 8 ein Schmerzmittel, während in der Adrenalingruppe 17 von 20 zu einem Schmerzmittel griffen (Brkovic et al. 2005) Resümierend hoben vier von sieben Studien hervor, dass Clonidin in der zahnärztlichen Lokalanästhesie in seiner analgetischen Wirkung dem Adrenalin überlegen ist. (Patil/Patil 2012, Brković et al. 2005, Chowdhury et al. 2012, Alam et al. 2019)

4 Diskussion

Das Ziel dieser Studie war es, das Wissensspektrum über Adrenalin und Clonidin sowie deren Anwendung in der zahnärztlichen Lokalanästhesie zu erweitern. Zu diesem Zweck wurden die Studien aus dem zahnmedizinischen Bereich selektiert, die Clonidin und Adrenalin in der Lokalanästhesie hinsichtlich ihrer Unterschiede in der klinischen Anwendung untersucht haben. Sowohl Adrenalin als auch Clonidin können als adjuvante Substanzen in der Lokalanästhesie angesehen werden, allerdings ist die Anwendung von Adrenalin in manchen Fällen fraglich oder sogar kontraindiziert.

Adrenalin ist schon lange als vasokonstriktorisches Zusatz zur Lokalanästhesie in Gebrauch und wurde bereits im Jahr 1903 von Heinrich Braun vorgeschlagen. Malamed stellt in seinem Buch fest, dass obwohl Adrenalin die am häufigsten verwendete adjuvante Substanz in der zahnärztlichen Lokalanästhesie ist, es kein ideales Mittel zur Verbesserung ihrer Wirkung ist. (Malamed 2013) Clonidin wurde im Jahr 1966 erstmals von H. Stähle synthetisiert (Lüderitz/Arnold 2002) und ist in den Vereinigten Staaten seit 1974 als antihypertensives Mittel im klinischen Gebrauch. (Houston 1982) Das Interesse der Anästhesisten an der Anwendung von Clonidin in der Anästhesie wurde jedoch erst nach der Entdeckung seiner analgetischen und sedierenden Wirkung geweckt. (Thiel/Roewer 2014)

Da Clonidin etwa 70 Jahre später als Adrenalin als Adjuvans für die Lokalanästhesie eingesetzt wurde, können die Erfahrungen mit Clonidin in der Zahnmedizin als limitiert betrachtet werden. Dennoch sollte nicht behauptet werden, dass Clonidin in der Lokalanästhesie ein unerforschtes Gebiet ist, da es schon länger zahlreiche Forschungen zu diesem Thema gibt. Es muss erwähnt werden, dass für die Vorbereitung dieser Recherche die Literatur und Ressourcen zur Anwendung von Clonidin als Adjuvans für Lokalanästhesie in der Zahnheilkunde begrenzt waren, was auf einen Mangel an Studien in diesem Bereich hinweisen würde.

Fünf von sieben selektionierten Studien wurden an indischen Universitäten durchgeführt und die restlichen zwei an einer Universität in der serbischen Stadt Belgrad, die vom

gleichen Autor beschrieben wurden. Es fällt auf, dass in Europa die Anwendung von Clonidin für die zahnärztlichen Betäubung kein gängiges Mittel zur Verbesserung der anästhetischen Wirkung am Behandlungssitus ist, obwohl seine pharmakologischen Eigenschaften für seine ausgezeichnete adjuvante Funktion sprechen könnten. Es bleibt unbestritten, dass die Zugabe von Clonidin zur zahnärztlichen Lokalanästhesie am beliebtesten in Asien, gefolgt von Europa untersucht wurde.

Die in den *Tabellen 6. bis 10.* geschilderte Zusammenfassung der Studien beinhaltet die Konzentrationen der verwendeten Adjuvantien. In der Studie von Brković et al. (2005) wird genau beschrieben, welche Substanzen für die Extraktionen der retinierten bzw. teilretinierten Weisheitszähne verwendet wurden. Das in seiner Studie verabreichte Lignospan von Septodont mit Epinephrin 2,5 µg/ml ist eine vorgefertigte Lokalanästhesie-Epinephrin-Lösung und wird in dieser Form in Ampullen vermarktet. (Brković et al. 2005) Vasopressoren wie Epinephrin werden in den meisten Anästhesiekartuschen bereits beigefügt, um die Sicherheit sowie die Dauer und Tiefe der Wirkung des Lokalanästhetikums zu erhöhen. (Malamed 2013)

In jeder der verglichenen Studien (Patil/Patil 2012, Brković et al. 2005, Brković et al. 2008, Chowdhury et al. 2012, Alam et al. 2019, Samson et al. 2015, Gupte et al. 2021) wird erwähnt, dass Clonidin immer dem Lokalanästhetikum beigemischt wurde. Die Mehrheit dieser Studien hebt hervor, dass es sich um ein frisch vorbereitetes Präparat handelte, das perioperativ hergestellt wurde. Für die Gewinnung der entsprechenden Anästhesielösung mit Clonidin haben Brković et al. (2005) langsam 150 µg/ml von Catapressan® (Clonidin) zu 2ml 2%-igem Lidokain-hlorid® (pures Lidocain) hinzugefügt. (Brković et al. 2005) Basierend auf diesen Informationen lässt sich darauf schließen, dass Clonidin in der Lokalanästhesie zum heutigen Zeitpunkt noch keine gängige, unbedenkliche Möglichkeit für die zahnärztliche Betäubung darstellt. Solche Präparate werden heutzutage noch nicht als vorgefertigte, frei erhältliche Medikamente vermarktet. Tryba und Gehling (2002) stehen jedoch auf dem Standpunkt, dass die heutigen Erfahrungen mit Clonidin festzustellen erlauben, dass dieses Medikament als nützliche Ergänzung des pharmakologischen Arsenal dienen sollte und nicht mehr als experimentelles Medikament anzusehen ist. (Tryba/Gehling 2002)

Clonidin ist ein Imidazolinderivat und wirkt an den zentralen prä- und postsynaptischen

α_2 -Rezeptoren sowie an den Imidazolinrezeptoren. Stimulation der postsynaptischen α_2 -Rezeptoren kann peripher eine Vasokonstriktion, also Steigerung der Aktivität in den Zielstrukturen, auslösen, während eine Stimulation der präsynaptischen Rezeptoren aufgrund der negativen Rückkopplung die überschießende Wirkung von Noradrenalin verhindert und durch die Verminderung der Aktivität in den Zielstrukturen eine Vasodilatation bewirkt. Die reduzierte Sympathikusaktivität erklärt die anxiolytisch-sedierende Wirkung von Clonidin. (Thiel/Roewer 2014) Broković et al. haben die *A. infraorbitalis* in vitro untersucht, um herauszufinden, ob die Anwesenheit des Endothels einen Einfluss auf die Vasokonstriktion hat. Sie fanden heraus, dass Clonidin eine Endothel- unabhängige Vasokonstriktion verursacht, die vermutlich durch eine Stimulation der postsynaptischen α_2 -Rezeptoren bedingt ist. (Broković et al. 2008)

Adrenalin hingegen ist ein sympathomimetisches Amin mit sowohl α - als auch β -adrenergen Rezeptoragonisten-Effekten. Je nach Konzentrationen von Adrenalin werden unterschiedliche Wirkungen erzeugt. Niedrige Konzentrationen führen zu einer bevorzugten β_2 -Rezeptor-vermittelten Vasokonstriktion in der Gefäßmuskulatur. (Samson et al. 2015) Bei höheren Konzentrationen jedoch steigt der diastolische Druck, weil die α -Rezeptoren stimuliert werden, die zur Verengung der Blutgefäße der Skelettmuskulatur führen. (Malamed 2013) Da die vasokonstriktorisches Zusätze die Absorption in den Blutkreislauf verlangsamen, verlängern sie dadurch die anästhetische Wirkung am Behandlungssitus. (Bailard et al. 2014) Diesbezüglich zeigen die in den *Tabellen 6. bis 10.* dargestellten Werte, dass die Effizienz in der Wirkdauer durch die Vasokonstriktion bei Clonidin genauso gut ist wie bei Adrenalin.

Erhöhter Blutdruck (Hypertonie) ist weltweit jährlich an dem Tod von rund 10,8 Millionen Menschen beteiligt. Allerdings ist nur etwa die Hälfte der Menschen mit Hypertonie sich ihrer Erkrankung bewusst. Darüber hinaus nehmen viele Patient*innen, denen blutdrucksenkende Medikamente verschrieben werden, ihre Tabletten nicht regelmäßig ein. Viele Ärzte sind nicht so streng, wie sie es sein sollten, um die Blutdruckkontrolle ihrer hypertensiven Patient*innen sicherzustellen. Wesentlich ist, dass Ärzte ihre Patient*innen mit Hypertonie in die Entscheidungen über ihre eigene Behandlung einbeziehen sollten. Dies würde dazu beitragen, die Therapietreue zu verbessern und letztlich hypertoniebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (z.B. Schlaganfälle, Herzinfarkte, und Todesfälle) zu reduzieren. (Pathak et al. 2021)

Bezüglich der hämodynamischen Parameter heben alle sieben für diesen Vergleich ausgewählten Studien hervor, dass Clonidin eine sichere und hilfreiche Alternative zu

Adrenalin sein kann. Die Mehrheit dieser Studien betont seine günstigere Auswirkung auf die hämodynamischen Parameter, d.h. Herzfrequenz, systolischen Blutdruck, diastolischen Blutdruck, und mittleren arteriellen Blutdruck. Clonidin besitzt stabilere und bessere hämodynamische Parameter (Alam et al. 2019), da es keinen Einfluss auf das Myokard durch die β -Rezeptoren hat. (Patil/Patil 2012) Clonidin als α_2 -Adrenozeptor-Agonist führt zu niedrigerem Blutdruck und wird verwendet, um Patient*innen mit Hypertonie zu behandeln, während Adrenalin durch die Wirkung an β_2 und β_1 - Adrenozeptoren zu einer erhöhten Herzfrequenz und Vasodilatation führt. (Sivaramakrishnan/Sridharan 2017) Die klinische Bedeutung der kardiovaskulären und hämodynamischen Veränderungen, die durch die Freisetzung endogener Katecholamine und die Verabreichung von exogenem Adrenalin mit Lokalanästhetika verursacht werden, ist seit langer Zeit ein umstrittenes Thema in der Zahnmedizin und Medizin. Sie bleibt Gegenstand fortlaufender Studien sowie anhaltender Kontroversen in der Ätiologie von kardiovaskulären Reaktionen. (Alam et al. 2019)

Clonidin stellt eine gute Alternative dar, der ein gutes Sicherheitsprofil zugeschrieben wird. Zu den bekannten Nebenwirkungen von Clonidin gehören Mundtrockenheit, Sedierung, Schwindel und Verstopfung. (Sivaramakrishnan/Sridharan 2017) Obwohl Clonidin eine Blutdrucksenkung verursacht und zu einer niedrigeren Herzfrequenz führt, kommt es selten zu schweren Bradykardien. Bei komplizierten Extraktionen könnte wesentlich mehr Anästhetikum erforderlich sein, um ausreichende Anästhesieniveaus zu erreichen. Die Dosen, die für die Extraktionen der Weisheitszähne verwendet werden, sind jedoch zu niedrig, um solche Wirkungen auszulösen. Obwohl Clonidin-induzierte Dysrhythmien selten sind, gibt es einige Fallberichte über AV-Block und kardiale Dysrhythmien. Diese treten jedoch in Verbindung mit anderen Substanzen auf, die ebenfalls solche Effekte verursachen können, was die Kausalität schwer feststellbar macht. (Patil/Patil 2012, Brest 1980) Clonidin kann sicher Patient*innen mit Herzinsuffizienz, ischämischer Herzkrankheit, obstruktiver Lungenerkrankung, chronischem Nierenversagen und Diabetes mellitus verabreicht werden. (Houston 1982)

Die Studien, die sich mit der Anwendung von Clonidin in der Zahnmedizin befasst haben, stellen fest, dass Clonidin ebenfalls eine effektive analgetische Wirkung erzielen kann. Anhand des Bedarfs nach einem Schmerzmittel nach der Entfernung retinierter bzw. teilretinierter Weisheitszähne kann man feststellen, dass Patient*innen bei der Applikation der Lokalanästhesie mit Clonidin postoperativ weniger Schmerzmittel benötigen als

diejenigen, die mit Adrenalin anästhesiert werden. (Brković et al. 2005) Die analgetische Wirkung wird durch eine postsynaptische Wirkung am α_2 -Rezeptor von Nervenzellen im Gehirn und Rückenmark erzielt. In der Erwachsenen- und Kinderanästhesie scheint die Behandlung mit Clonidin eine sichere und effektive Methode zur Prämedikation, zur intra- und postoperativen Schmerztherapie, zur Prophylaxe des postoperativen Shiverings darzustellen. (Huber/Kretz 2005)

In der Zahnmedizin wird Clonidin in niedrigeren Dosen beigefügt, was nicht ausreicht, um eine sedierende Wirkung beobachten zu können. (Patil/Patil 2012) Kinder, die sich einer Behandlung verweigern, stellen ein besonders schwieriges ethisches Problem in der Zahnmedizin dar. (Griffen/Schneiderman 1992) Mehrere pharmakologische Interventionen, allein oder in Kombination, können einen günstigen Effekt bei der Behandlung akuter Zahnschmerzen bei Kindern bieten. (Miroshnychenko et al. 2023) Aufgrund dessen sollten mögliche Indikationen für den Einsatz von Clonidin in der Kinderanästhesie kritisch diskutiert werden. (Huber/Kretz 2005)

Es ist bekannt, dass Stress und Angst einen Einfluss auf die hämodynamischen Veränderungen während der Weisheitszahnentfernung haben. Obwohl die kardiovaskulären Veränderungen oft im normalen Bereich liegen, sollten sie berücksichtigt und damit besonnen umgegangen werden. Um eine sichere klinische Praxis zu gewährleisten, steht es im Vordergrund Schmerzen zu vermeiden und die Angst der Patient*innen zu minimieren. (Alam et al. 2019)

5 Conclusio

Die Anwendung von Clonidin in der Lokalanästhesie ist vielversprechend und bietet viele Vorteile gegenüber Epinephrin. Die Reduktion der Herzfrequenz lässt Clonidin als indiziert für die sichere Behandlung von kardiovaskulären Patient*innen in der Zahnmedizin erscheinen. Vor allem bei Patient*innen der ASA-Klassifikation Gruppe III und IV kann es als bessere Alternative zu Adrenalin hinsichtlich der hämodynamischen Parameter Blutdruck und Herzfrequenz angesehen werden. Abgesehen von der Mundtrockenheit, sedierender Wirkung und Blutdruckabfall, die je nach Dosierung auftreten können, ist Clonidin ein sicheres Medikament mit wenigen unerwünschten Nebenwirkungen.

Vor dem Hintergrund der aktuellen, eher noch eingeschränkten Studienlage in der Zahnmedizin bedarf Clonidin weiterer klinischer Untersuchung insbesondere bei kardiovaskulären Risikopatient*innen.

Literaturverzeichnis

1. **Abel, John J. (1957):** John Jacob Abel, M.D. : investigator, teacher, prophet, 1857-1938, [online] doi:10.5962/bhl.title.4544.
2. **Akural, Ethem/Voitto Järvimäki/Keijo Alaniska/Oikarinen Kyösti/Seppo Alahuhta (2016):** Peripheral morphine reduces acute pain in inflamed tissue after third molar extraction: A double-blind, randomized, active-controlled clinical trial, in: *Scandinavian Journal of Pain*, vol. 11, no. 1, pp. 59–64, [online] doi:10.1016/j.sjpain.2015.11.013.
3. **Alam, Shahbaz/Bhavya Krishna/Santosh Kumaran/Sham Prasad/M a Lakshith Biddappa/T M Kalappa/S Gowtham/Naveed Ahmed (2019):** Clonidine: An adjuvant to adrenaline in local anesthesia for third molar surgery, in: *Annals of Maxillofacial Surgery*, vol. 9, no. 2, p. 235, [online] doi:10.4103/ams.ams_256_18.
4. **Anna, Sarwat/Thomas Øhlenschläger/Eva Aggerholm Sædder/Jarl Voss Sigaard/Troels Bergmann (2024):** Review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clonidine as an adjunct to opioids in palliative care, in: *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, [online] doi:10.1111/bcpt.13979.
5. **Bailard, Neil S./Jaime Ortíz/Roland Flores (2014):** Additives to local anesthetics for peripheral nerve blocks: Evidence, limitations, and recommendations, in:

- American Journal of Health-System Pharmacy*, vol. 71, no. 5, pp. 373–385, [online] doi:10.2146/ajhp130336.
6. **Barcroft, H./J. F. Talbot (1968):** Oliver and Schäfer's discovery of the cardiovascular action of suprarenal extract, in: *Postgraduate Medical Journal*, vol. 44, no. 507, pp. 6–8, [online] doi:10.1136/pgmj.44.507.6.
 7. **Becker, Daniel E., DDS/Kenneth L. Reed DMD (2012):** Local Anesthetics: Review of Pharmacological Considerations, in: *Anesthesia Progress*, American Dental Society of Anesthesiology, vol. 59–102, [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3403589/pdf/i0003-3006-59-2-90.pdf>.
 8. **Brest, Albert N. (1980):** Hemodynamic and cardiac effects of clonidine, in: *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, vol. 2, pp. S39-46, [online] doi:10.1097/00005344-198000021-00005.
 9. **Brkovic, B./M. Gardasevic/J. Roganovic/N. Jovic/L. Todorovic/D. Stojic (2008):** Lidocaine+clonidine for maxillary infiltration anaesthesia: parameters of anaesthesia and vascular effects, in: *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery/International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, vol. 37, no. 2, pp. 149–155, [online] doi:10.1016/j.ijom.2007.07.019.
 10. **Brković, Božidar/Ljubomir Todorović/Dragica Lj. Stojić (2005):** Comparison of clonidine and epinephrine in lidocaine anaesthesia for lower third molar surgery, in: *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery/International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, vol. 34, no. 4, pp. 401–406, [online] doi:10.1016/j.ijom.2004.06.014.
 11. **Bruss, Zachary S./Avais Raja (2022):** Physiology, stroke volume, StatPearls - NCBI Bookshelf, [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547686/>.
 12. **Calatayud, J/A. Galán González (2003):** History of the development and evolution of local anesthesia since the Coca Leaf, in: *Anesthesiology*, vol. 98, no. 6, pp. 1503–1508, [online] doi:10.1097/00000542-200306000-00031.
 13. **Cassidy, James/James C. Phero/William H. Grau/University of Cincinnati College of Medicine (1986):** *Epinephrine: systemic effects and varying concentrations in local anesthesia*, University of Cincinnati College of Medicine, [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2148562/pdf/anesthprog00288-0009.pdf>?

fbclid=IwAR0C0rTWOkB6_K78SFAbNt8PUgL52fhWnB86TIOGQReIkHflgQg3
2UQeI3Y_aem_Ac6G9qbUJDEheVFPfFk9cJU6M9av2kxtMJ_vKR7FFsY8HZJl2
EqNpQg5GUDI1LSBiiPaCreWJ1k0U4hja7YE9KjH.

14. **Cecanho, Rodrigo, DDS, ScD/Laurival Antonio De Luca Jr ScD/Jose Ranali DDS, ScD (2006):** *Cardiovascular effects of felypressin*, *Anesthesia Progress*, [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1705833/pdf/i0003-3006-53-4-119.pdf>.
15. **Chowdhury, Shouvik/Madhumati Singh/Anjan Shah (2012):** Efficacy of lignocaine with clonidine and adrenaline in minor oral surgical procedure, in: *Contemporary Clinical Dentistry*, vol. 3, no. 2, p. 227, [online] doi:10.4103/0976-237x.96839.
16. **Claessens, Adam J./Linda J. Risler/Sara Eyal/Danny D. Shen/Thomas R. Easterling/Mary F. Hébert (2010):** CYP2D6 mediates 4-Hydroxylation of clonidine in vitro: Implication for Pregnancy-Induced changes in Clonidine clearance, in: *Drug Metabolism and Disposition/DMD Online*, vol. 38, no. 9, pp. 1393–1396, [online] doi:10.1124/dmd.110.033878.
17. **Clodi, Martin/Christoph H. Saely/Friedrich Hoppichler/Michael Resl/Clemens Steinwender/Harald Stingl/Thomas C. Wascher/Yvonne Winhofer/Harald Sourij (2023):** Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz (Update 2023), in: *Wiener Klinische Wochenschrift*, vol. 135, no. S1, pp. 201–206, [online] doi:10.1007/s00508-023-02183-7.
18. **Covino, Benjamín G./Helen Vassallo (1976):** *Local anesthetics : mechanisms of action and clinical use*, [online] <http://ci.nii.ac.jp/ncid/BA1120668X>.
19. **Croxtall, Jamie D. (2011):** Clonidine Extended-Release, in: *Paediatric Drugs*, vol. 13, no. 5, pp. 329–336, [online] doi:10.2165/11208100-000000000-00000.
20. **Decloux, Derek/Aviv Ouanounou (2021):** Local Anaesthesia in Dentistry: A review, in: *International Dental Journal*, vol. 71, no. 2, pp. 87–95, [online] doi:10.1111/idj.12615.
21. **Delgado, Domenica A./Bradley S. Lambert/Nickolas Boutris/Patrick C. McCulloch/Andrew B. Robbins/Michael R. Moreno/Joshua D. Harris/Houston Methodist Hospital/Texas A&M University (2018):** *Validation of digital visual analog scale pain scoring with a traditional paper-based visual analog scale in adults*, *JAAOS Glob Res Rev*, [online] doi:10.5435/JAAOSGlobal-D-17-00088.

- 22. DeMers, Daniel/Daliah Wachs (2023):** Physiology, mean arterial pressure, StatPearls - NCBI Bookshelf, [online]
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538226/>.
- 23. Deol, Navkiran/Gerardo Alvaréz/Omar Elrabi/Gavin Chen/Nalton Ferraro (2023):** A comparative review of epinephrine and phenylephrine as vasoconstrictors in dental anesthesia: exploring the factors behind epinephrine's prevalence in the US, in: *Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine*, vol. 23, no. 6, p. 293, [online] doi:10.17245/jdapm.2023.23.6.293.
- 24. Ernsberger, Paul/Marilyn E. Graves/Lynette M. Graff/Nasser Zakieh/Phong Nguyen/Laura A. Collins/Kelly L. Westbrooks/Guinivere G. Johnson (1995):** I1-Imidazoline receptors, in: *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 763, no. 1, pp. 22–42, [online] doi:10.1111/j.1749-6632.1995.tb32388.x.
- 25. Faletra, Agostino/Giuseppe Bellin/James Dunning/César Fernández-de-las-Peñas/Leonardo Pellicciari/Fabrizio Brindisino/Erasmus Galeno/Giacomo Rossettini/Filippo Maselli/Richard Severin/Firas Mourad (2022):** Assessing cardiovascular parameters and risk factors in physical therapy practice: findings from a cross-sectional national survey and implication for clinical practice, in: *BMC Musculoskeletal Disorders*, vol. 23, no. 1, [online] doi:10.1186/s12891-022-05696-w.
- 26. Fukami, Hayato/Katsuhisa Sunada (2022):** Effects of vasopressin administration in the oral cavity on cardiac function and hemodynamics in rats, in: *Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine*, vol. 22, no. 1, p. 11, [online] doi:10.17245/jdapm.2022.22.1.11.
- 27. Gazarian, Madlen/Maria Kelly/John McPhee/Linda V Graudins/Robyn Ward/Terence J. Campbell (2006):** Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness, in: *Medical Journal of Australia*, vol. 185, no. 10, pp. 544–548, [online] doi:10.5694/j.1326-5377.2006.tb00689.x.
- 28. Giovannitti, Joseph A., Jr/Sean M. Thoms DMD, MS/James J. Crawford DMD (2015):** *Alpha-2 Adrenergic Receptor Agonists: A review of Current clinical applications*, University of Pittsburgh School of Dental Medicine, [online]
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4389556/pdf/i0003-3006-62-1-31.pdf?fbclid=IwAR0qm_DbcUfcJS8BdlergkxPLb2fH3ObkJ0w_hbP_4MQAnHn2GMLtgrOZ4U.

- 29. Goodman, Louis S./Alfred G. Gilman/Laurence L. Brunton/Keith L. Parker (2007):** *Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*, [online] https://bbalitvet.litbang.pertanian.go.id/library/index.php?p=show_detail&id=12570&keywords=.
- 30. Griffen, Ann L., DDS, MS/Lawrence J. Schneiderman MD (1992):** Ethical issues in managing the noncompliant child, in: *Pediatric Dentistry*, vol. 14–14, pp. 178–183, [online] <https://www.aapd.org/globalassets/media/publications/archives/griffen-14-03.pdf>.
- 31. Gupte, Shreyas/Rinku D Kalra/Thomson Mariadasan Dacruz/Sahil Kamble/Ranjana Patnaik (2021):** Comparative evaluation of effectiveness of 2% lignocaine hydrochloride with clonidine hydrochloride versus 2% lignocaine hydrochloride with adrenaline bitartrate as local anesthetic for adult patients undergoing surgical extraction of impacted mandibular third molars: A randomized controlled clinical study, in: *Contemporary Clinical Dentistry*, vol. 12, no. 3, p. 308, [online] doi:10.4103/ccd.ccd_665_20.
- 32. Gutwald, Ralf/Nils-Claudius Gellrich/Rainer Schmelzeisen (2018):** *Zahnärztliche Chirurgie und Implantologie 3. A.*, [online] doi:10.47420/9783769136869.
- 33. Hall, John E. (2010):** *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, [online] <http://www.doody.com/rev400images/pdf/2010/9781416045748.pdf>.
- 34. Haynes, W.M. (2014):** *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, CRC Press eBooks, [online] doi:10.1201/b17118.
- 35. Houston, Mark C. (1982):** Clonidine hydrochloride, in: *Southern Medical Journal*, vol. 75, no. 6, pp. 713–721, [online] doi:10.1097/00007611-198206000-00022.
- 36. Huber, D./F.-j. Kretz (2005):** Clonidin in der Kinderanästhesie, in: *AINS. Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*, vol. 40, no. 10, pp. 567–575, [online] doi:10.1055/s-2005-870158.
- 37. Jensen, Mark P./Connie Chen/Andrew Brugger (2003):** Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain, in: *the Journal of Pain/Journal of Pain*, vol. 4, no. 7, pp. 407–414, [online] doi:10.1016/s1526-5900(03)00716-8.

- 38. Johnson, Donavon B./Michael J. Lopez/Brendan Kelley (2023):** Dexamethasone, StatPearls - NCBI Bookshelf, [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482130/>.
- 39. Karsy, Michael/Hussam Abou-Al-Shaar/Jian Guan (2020):** *The Surgical Handbook*, Thieme.
- 40. Kawada, Toru/Takuya Nishikawa/Yohsuke Hayama/Meihua Li/Can Zheng/Kazunori Uemura/Keita Saku/Tadayoshi Miyamoto/Masaru Sugimachi (2021):** Quantitative assessment of the central versus peripheral effect of intravenous clonidine using baroreflex equilibrium diagrams, in: *Journal of Physiological Sciences*, vol. 71, no. 1, [online] doi:10.1186/s12576-021-00824-y.
- 41. Keränen, A./S Nykänen/Jyrki Taskinen (1978):** Pharmacokinetics and side-effects of clonidine, in: *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 13, no. 2, pp. 97–101, [online] doi:10.1007/bf00609752.
- 42. Khan, Zeeshan/C. Ferguson/R. M. Jones (1999):** Alpha-2 and imidazoline receptor agonists Their pharmacology and therapeutic role, in: *Anaesthesia*, vol. 54, no. 2, pp. 146–165, [online] doi:10.1046/j.1365-2044.1999.00659.x.
- 43. Khoury, Jason/Grant Townsend (2011):** Neural blockade anaesthesia of the mandibular nerve and its terminal branches: rationale for different anaesthetic techniques including their advantages and disadvantages, in: *Anesthesiology Research and Practice*, vol. 2011, pp. 1–7, [online] doi:10.1155/2011/307423.
- 44. Larrañaga, Michael D./Richard J. Lewis/Robert A. Lewis (2016):** *Hawley's Condensed Chemical Dictionary, Sixteenth Edition*, [online] doi:10.1002/9781119312468.
- 45. Larsen, R. (2016a):** *Kardiovaskuläre medikamente, Anästhesie Und Intensivmedizin Für Die Fachpflege*, [online] doi:10.1007/978-3-662-50444-4_45.
- 46. Larsen, Reinhard (2016b):** Lokalanästhetika, in: *Springer eBooks*, pp. 186–196, [online] doi:10.1007/978-3-662-50444-4_12.
- 47. Larsen, Reinhard/Thorsten Annecke (2018):** *Anästhesie*, Elsevier Health Sciences.
- 48. Lee, Hyo-Seol (2016):** Recent advances in topical anesthesia, in: *Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine*, vol. 16, no. 4, p. 237, [online] doi:10.17245/jdapm.2016.16.4.237.
- 49. Lemke, Thomas/David A. Williams/Victoria F. Roche/S. William Zito (2012):** *Foye's Principles of Medicinal Chemistry: Seventh Edition*, seventh edition.

- 50. Lionel, KarenRuby/AjayPrasad Hrishi/Gurudutt Rao (2019):** Efficacy of clonidine as an additive on the duration of action of brachial plexus block performed under ultrasound and nerve locator guidance: A prospective randomized study, in: *Al-æBaᅅ. Maqālāt Wa Abᅅāt Fī Al-taᅅdīr Wa-al-in 'āš*, vol. 13, no. 1, p. 105, [online] doi:10.4103/aer.aer_6_19.
- 51. Lüderitz, Berndt/Gunther Arnold (2002):** Geschichte der Arzneimittelentwicklung, in: *75 Jahre Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-Herz- und Kreislaufforschung*, Springer Berlin Heidelberg, 2002, [online] doi:10.1007/978-3-642-18236-5.
- 52. MacDougall, A. I., R.D., M.B., M.R.C.P.ED./G. J. Addis M.D., M.R.C.P.ED./N. Mackay M.B., M.R.C.P.ED./I. W. Dymock M.B., M.R.C.P.ED./G. TURPIE/D. L. K. BALLINGALL/W. J. MACLENNAN/B. WHITING/J. G. MACARTHUR (1970):** Treatment of Hypertension with Clonidine, in: *British Medical Journal*, pp. 440–442, [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1701398/pdf/brmedj02302-0032.pdf>.
- 53. Malamed, Stanley F. (2013):** *Handbook of local Anesthesia*, 6. ed., Mosby.
- 54. Martin, Enrico/Alan J. Nimmo/Andrew Lee/Ernest Jennings (2021):** Articaine in dentistry: an overview of the evidence and meta-analysis of the latest randomised controlled trials on articaine safety and efficacy compared to lidocaine for routine dental treatment, in: *BDJ Open*, vol. 7, no. 1, [online] doi:10.1038/s41405-021-00082-5.
- 55. McEntire, Mayes Allen/John Nusstein/Melissa Drum/Al Reader/Mike Beck (2011):** Anesthetic Efficacy of 4% Articaine with 1:100,000 Epinephrine versus 4% Articaine with 1:200,000 Epinephrine as a Primary Buccal Infiltration in the Mandibular First Molar, in: *Journal of Endodontics*, vol. 37, no. 4, pp. 450–454, [online] doi:10.1016/j.joen.2010.12.007.
- 56. McRaven, Donald R./Frank W. Kroetz/J.Michael Kioschos/Walter M. Kirkendall (1971):** The effect of clonidine on hemodynamics in hypertensive patients, in: *American Heart Journal/the %oAmerican Heart Journal*, vol. 81, no. 4, pp. 482–489, [online] doi:10.1016/0002-8703(71)90362-0.
- 57. Miroshnychenko, Anna/Maria Azab/Sara Ibrahim/Yetiani Roldan/Juan Pablo Diaz Martinez/Divyalakshmi Tamilselvan/Leon He/Olivia Urquhart/Malavika Tampi/Deborah E. Polk/Paul A. Moore/Elliot V. Hersh/Alonso Carrasco-**

- Labra/Romina Brignardello-Petersen (2023):** Analgesics for the management of acute dental pain in the pediatric population, in: *the Journal of the American Dental Association*, vol. 154, no. 5, pp. 403-416.e14, [online] doi:10.1016/j.adaj.2023.02.013.
- 58. Moran, Tracy E./Alan D. Kaye/Hearn Andrew/Leonard R. Bok (2013):** Sedation, analgesia, and local anesthesia: A review for general and Interventional radiologists, in: *Radiographics*, vol. 33, no. 2, pp. E47–E60, [online] doi:10.1148/rg.332125012.
- 59. Motiejūnaitė, Justina/Laurence Amar/Emmanuelle Vidal-Petiot (2021):** Adrenergic receptors and cardiovascular effects of catecholamines, in: *Annales D'Endocrinologie*, vol. 82, no. 3–4, pp. 193–197, [online] doi:10.1016/j.ando.2020.03.012.
- 60. Nakamura, Meire/Sergio H. Ferreira (1988):** Peripheral analgesic action of clonidine: mediation by release of endogenous enkephalin-like substances, in: *European Journal of Pharmacology*, vol. 146, no. 2–3, pp. 223–228, [online] doi:10.1016/0014-2999(88)90296-8.
- 61. Nathan, John E/Lynda Asadourian/Mark A Erlich (2016):** A brief history of local anesthesia, in: *International Journal of Head and Neck Surgery*, vol. 7, no. 1, pp. 29–32, [online] doi:10.5005/jp-journals-10001-1261.
- 62. NCI Dictionary of Cancer Terms (n.d.):** Cancer.gov, [online] <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/onset-of-action>.
- 63. Oertel, Reinhard/R Rahn/Wilhelm Kirch (1997):** Clinical Pharmacokinetics of Articaine, in: *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 33, no. 6, pp. 417–425, [online] doi:10.2165/00003088-199733060-00002.
- 64. Oparil, Suzanne/Maria Czarina Acelajado/George L. Bakris/Dan R. Berlowitz/Renata Cífková/Anna F. Dominiczak/Guido Grassi/Jens Jordan/Neil R. Poulter/Anthony Rodgers/Paul K. Whelton (2018):** Hypertension, in: *Nat Rev Dis Primers*, [online] doi:10.1038/nrdp.2018.14.
- 65. Pathak, Atul/Neil R. Poulter/Michael Kavanagh/Reinhold Kreutz/Michel Burnier (2021):** Improving the management of hypertension by tackling awareness, adherence, and clinical inertia: a symposium report, in: *American Journal of Cardiovascular Drugs*, vol. 22, no. 3, pp. 251–261, [online] doi:10.1007/s40256-021-00505-6.

- 66. Patil, Pavan Manohar/Seema Pavan Patil (2012):** Is clonidine an adequate alternative to epinephrine as a vasoconstrictor in patients with hypertension?, in: *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 70, no. 2, pp. 257–262, [online] doi:10.1016/j.joms.2011.07.011.
- 67. Popescu, Bogdan A/Carmen C Beladan/Sherif F Nagueh/Otto A Smiseth (2022):** How to assess left ventricular filling pressures by echocardiography in clinical practice, in: *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging*, vol. 23, no. 9, pp. 1127–1129, [online] doi:10.1093/ehjci/jeac123.
- 68. Pradhan, Raunak/Deepak Kulkarni/Lakshmi Shetty (2017):** Evaluation of efficacy of intraligamentary injection technique for extraction of mandibular Teeth- A Prospective Study, in: *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, [online] doi:10.7860/jcdr/2017/22204.9302.
- 69. Pratap, Jayant Nick/Rajesh K. Shankar/Teodor Goroszeniuk (2007):** Co-injection of clonidine prolongs the anesthetic effect of lidocaine skin infiltration by a peripheral action, in: *Anesthesia and Analgesia/Anesthesia & Analgesia*, vol. 104, no. 4, pp. 982–983, [online] doi:10.1213/01.ane.0000257949.46444.a8.
- 70. Rosenfeld, Brain A./Nauder Faraday/David L. Campbell/Todd Dorman/Kevin Clarkson/Alex Siedler/Michael J. Breslow/William Bell (1993):** Perioperative platelet reactivity and the effects of clonidine, in: *Anesthesiology*, vol. 79, no. 2, pp. 255–261, [online] doi:10.1097/00000542-199308000-00010.
- 71. Saklayen, Mohammad G., 1/Neeraj V. Deshpande 2 (2016):** *Timeline of history of hypertension treatment*, Claudio Letizia (ed.), *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, journal-article, [online] doi:10.3389/fcvm.2016.00003.
- 72. Samson, Jimson/Sree S Ranjani/Sthithaprajna Lenka/Sudha Jimson (2015):** Comparative Effects of Clonidine and Adrenaline with Lignocaine during Maxillary Infiltration Anaesthesia for Dental Extraction, in: *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, [online] doi:10.7860/jcdr/2015/11066.5968.
- 73. Schenkel, Jan Samuel/Heinz-Theo Lübbers/Philipp Metzler (2016):** Die intraligamentäre Anästhesie eine wertvolle Alternative zu konventionellen Techniken?, in: *SWISS DENTAL JOURNAL SSO*, vol. 126, pp. 1160–1161, [online] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28004379/>.
- 74. Sharma, Ashwani/Lalit Gupta (2019):** Clonidine a Wonder Drug, in: *Indian Journal of Anesthesia and Analgesia*, vol. 6, no. 6 (P-1), pp. 2057–2062, [online] doi:10.21088/ijaa.2349.8471.6619.30.

- 75. Sisk, Allen L. (1992):** *Vasoconstrictors in local anesthesia for dentistry*, Anesthesia Progress, [online]
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2148619/pdf/anesthprog00255-0009.pdf?](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2148619/pdf/anesthprog00255-0009.pdf?fbclid=IwAR0gq1j1J7sBnSATSBWFSYf7Uo9t0r8MBbvZC973L49EaiYkIcQZu1bZh1A)
 fbclid=IwAR0gq1j1J7sBnSATSBWFSYf7Uo9t0r8MBbvZC973L49EaiYkIcQZu1bZh1A.
- 76. Sivaramakrishnan, Gowri/Kannan Sridharan (2017):** Effect of clonidine on the efficacy of lignocaine local anesthesia in dentistry: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials, in: *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, vol. 9, no. 2, [online] doi:10.1111/jicd.12296.
- 77. Stähle, H. (2000):** A historical perspective: development of clonidine, in: *Baillière's Best Practice and Research in Clinical Anaesthesiology/Bailliere's Best Practice & Research. Clinical Anaesthesiology*, vol. 14, no. 2, pp. 237–246, [online] doi:10.1053/bean.2000.0079.
- 78. Stoelting, Robert K./Pamela Flood/Steven L. Shafer/James P. Rathmell (2014):** *Stoelting's Handbook of Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*, LWW.
- 79. Sunada, Katsuhisa/Khninari Nakamura/Mikiko Yamashiro/Masahito Sumitomo/Hideki Furuya/Department of Anesthesiology, The Nippon Dental University, School of Dentistry at Tokyo, Japan (1996):** *Clinically Safe Dosage of Felypressin for Patients with Essential Hypertension*, Anesth Prog, [online]
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2148772/pdf/anesthprog00240-0014.pdf>.
- 80. Swain, Amlan/Deb Sanjay Nag/Seelora Sahu/Devi Prasad Samaddar/Department of Anaesthesia and Critical Care, Tata Main Hospital, Jamshedpur 831001, India (2017):** Adjuvants to Local Anesthetics: current understanding and future trends, in: *World Journal of Clinical Cases*, [online] doi:10.12998/wjcc.v5.i8.307.
- 81. Taylor, Alasdair/Graeme McLeod (2020):** Basic pharmacology of local anaesthetics, in: *BJA Education*, vol. 20, no. 2, pp. 34–41, [online] doi:10.1016/j.bjae.2019.10.002.
- 82. Thiel, Holger/Norbert Roewer (2014):** *Anästhesiologische pharmakotherapie: Von den Grundlagen der Pharmakologie zur Medikamentenpraxis*.

- 83. Thong, Ivan S.K./Mark P. Jensen/Jordi Miró/Gabriel Tan (2018):** The validity of pain intensity measures: what do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure?, in: *Scandinavian Journal of Pain*, vol. 18, no. 1, pp. 99–107, [online] doi:10.1515/sjpain-2018-0012.
- 84. Treschan, Tanja A./Jürgen Peters (2006):** The vasopressin system, in: *Anesthesiology*, vol. 105, no. 3, pp. 599–612, [online] doi:10.1097/00000542-200609000-00026.
- 85. Tryba, Michael/Markus Gehling (2002):** Clonidine - a potent analgesic adjuvant, in: *Current Opinion in Anesthesiology, With Evaluated MEDLINE/Current Opinion in Anaesthesiology*, vol. 15, no. 5, pp. 511–517, [online] doi:10.1097/00001503-200210000-00007.
- 86. Walker, H. Kenneth/W. Dallas Hall/J. Willis Hurst (1990):** Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations, in: *Annals of Internal Medicine*, vol. 113, no. 7, p. 563, [online] doi:10.7326/0003-4819-113-7-563_2.
- 87. Weber, Thomas/Klaus Arbeiter/Florian Ardelt/Johann Auer/Christoph Aufricht/Mathias C. Brandt/Wolfgang Dichtl/Julia Ferrari/Bernhard Föger/Martin Henkel/Katharina Hohenstein-Scheibenecker/Sabine Horn/Alexandra Kautzky-Willer/Erwin Kepplinger/Michael Knoflach/Christian Koppelstätter/Christoph Mache/Peter Marschang/Gert Mayer/Bernhard Metzler/Rainer Oberbauer/Florian Obermair/Barbara Obermayer-Pietsch/Sabine Perl/Stefan Pilz/Friedrich C. Prischl/Andrea Podczeck-Schweighofer/Erwin Rebhandl/Miklos Rohla/Regina Roller-Wirnsberger/Christoph H. Saely/Peter Siostrzonek/Jörg Slany/Kurt Stoschitzky/Siegfried Waldegger/Rene R. Wenzel/Thomas Weiss/Gerhard Wirnsberger/Yvonne Winhofer-Stöckl/David Zweiker/Robert Zweiker/Bruno Watschinger (2019):** Österreichischer Blutdruckkonsens 2019, in: *Wiener Klinische Wochenschrift*, vol. 131, no. S6, pp. 489–590, [online] doi:10.1007/s00508-019-01565-0.
- 88. Wiles, M. D./M. H. Nathanson (2010):** Local anaesthetics and adjuvants – future developments, in: *Anaesthesia*, vol. 65, no. s1, pp. 22–37, [online] doi:10.1111/j.1365-2044.2009.06201.x.
- 89. Yagiela, John (1995):** *Vasoconstrictor agents for local anesthesia*, Anesth Prog, American Dental Society of Anesthesiology, [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2148913/pdf/anesthprog00243->

0053.pdf?

fbclid=IwAR0xwaz9xcb1_7x8z3CeukKFisvuYMi5RWXpqQPDD3lswIONNVRC
4pO4Nqw.

- 90. Yasaei, Rama/Abdolreza Saadabadi (2023):** Clonidine, StatPearls - NCBI Bookshelf, [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459124/>.