

Diplomarbeit

**Wirkung von Prednisolon bei Sensibilitätsstörungen nach
oralchirurgischen Eingriffen im Unterkiefer**

Eingereicht von

Dominik Gerhard Kölbl

Matrikelnummer 0211674

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Zahnmedizin

(Dr. med. dent.)

An der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Department für zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie der Universitätsklinik
für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

unter Anleitung von

Univ.-Prof. DDr. Norbert Jakse

Univ.-Doz. DDr. Michael Payer

Graz, August 2010

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Universitätsprofessor Doktor med. univ. et Doktor med. dent. Norbert Jakse für die Ermöglichung der Durchführung einer klinischen Studie und meiner Diplomarbeit; zudem für die zahlreichen Anregungen und Hilfestellungen während der Vorbereitungsphase zur klinischen Studie, der klinischen Phase selbst und bei der Erstellung der Diplomarbeit.

Ebenso möchte ich mich in besonderem Maße bei Herrn Universitätsdozenten Doktor med univ. et Dr. med. dent. Michael Payer für die kompetente, engagierte und zeitaufwendige Betreuung während der gesamten gemeinsamen Arbeitszeit an der Studie und letztendlich der Diplomarbeit bedanken. Durch seine fundierten Erfahrungen im wissenschaftlichen Arbeiten, war er mir Vorbild und Ansporn zugleich.

Denjenigen die ebenso für die erfolgreiche Initiation und Durchführung der klinischen Studie sowie der Erstellung der Diplomarbeit mitverantwortlich zeichnen, möchte ich durch namentliche Nennung meinen Dank aussprechen: Frau Diplomingenieur Irene Mischak für die statistische Auswertung, Frau Oberarzt Doktor Astrid Truschnegg für fachliche Anregungen, Frau Magister Andrea Berghofer als Ansprechperson in der Ethikkommission, Frau Erika Hafner und Frau Sandra Greier in der Zusammenarbeit mit den Patienten.

Außerdem ist es mir ein großes Anliegen meinen Eltern und Großeltern, die mir erst die Voraussetzungen für ein Hochschulstudium ermöglicht haben, für ihre großzügige und liebevolle Unterstützung sehr herzlich zu danken.

Danke auch an meine Freundin Andrea für ihren Rückhalt und ihre Geduld!

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich ehrenwörtlich, die vorliegende Diplomarbeit selbständig und nur mit Benutzung der angegebenen Hilfsmittel verfasst zu haben. Aus anderen Quellen stammende direkt oder indirekt übernommene Gedanken und Aussagen sind deutlich als solche gekennzeichnet.

Die Arbeit wurde bisher weder in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt noch in irgendeiner Weise veröffentlicht.

Graz, am.....

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit dient als Vorbereitung und Einleitung einer prospektiven klinischen Studie, die die Wirkung einer postoperativen Gabe von Prednisolon auf Sensibilitätsstörungen nach oralchirurgischen Eingriffen im Unterkiefer mit einer an der Grazer Zahnklinik standardisierten Softlasertherapie an geplanten 152 Patienten vergleichen soll. Nach einer Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde erfolgt die Dosierung des Prednisolons vom ersten bis zum vierten postoperativen Tag in absteigender Dosierung von anfangs 20mg, über 10mg bis hin zu 5mg an den beiden letzten Tagen. Die Patienten der Kontrollgruppe (Softlaser) erhalten dreimal wöchentlich eine Softlaserbestrahlung mit einem 75mW Diodenlaser zu je 90 Sekunden innerhalb der ersten 2 Wochen nach Diagnosestellung der Sensibilitätsstörung. Die Gruppeneinteilung der Patienten erfolgt im Rahmen der postoperativen Kontrolle durch ein Zufallsprogramm (Randomizer for clinical trials) entweder zur Testgruppe die das Steroid erhält, oder zur Kontrollgruppe, die mit dem Softlaser behandelt wird. Ziel der Arbeit ist es, einen Überblick über die aktuelle Literatur in Bezug auf die Behandlung von Nervenverletzungen, insbesondere durch Softlasertherapie und Steroiden, zu geben, sowie das Protokoll und die ersten Daten der oben beschriebenen Studie vorzustellen.

Summary

The present work serves as a preliminary and initiation of a prospective clinical study which should compare the effect of postoperative administration of prednisolone on disturbance of sensitivity on the lingual and/or inferior alveolar nerve following surgical interventions to a low laser light therapy (LLLT), standardised in the School of Dentistry Graz, on 152 patients. Following the recommendation of the Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, the application of prednisolone is performed within the first four postoperative days in the descending dose of 20mg, 10mg, 5mg and 5mg. Patients in the control group (LLLT) receive three times weekly a soft laser radiotherapy with a 75mW diode laser by 90 seconds within the first two weeks after diagnosis of sensitivity disturbance. The group allocation of the patients occurs within the post surgical control by the „randomizer for clinical trials“ random programme either to the test group that receives the steroid, or to the control group that is treated with the soft laser. The aim of this work is to give an update of the literature on the treatment of nerve injuries with a special focus on LLLT and steroids and to introduce a protocol and first data of the above described clinical study.

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|--|----|
| 1 | Einleitung..... | 1 |
| 1.1 | Fragestellung..... | 3 |
| 1.2 | Erklärung | 3 |
| 2 | Grundlagen..... | 4 |
| 2.1 | Grundelemente des Nervensystems | 4 |
| 2.1.1 | Funktionelle Systeme des somatischen Nervensystems | 4 |
| 2.1.1.1 | Epikritische Sensibilität | 5 |
| 2.1.1.2 | Protopathische Sensibilität..... | 5 |
| 2.1.1.3 | Propriozeptive Sensibilität..... | 5 |
| 2.1.2 | Anatomie und Funktion der Nervenzelle..... | 5 |
| 2.1.3 | Anatomie des Nervus trigeminus..... | 7 |
| 2.1.3.1 | Nervus mandibularis (N. mand.)..... | 8 |
| 2.1.3.1.1 | Nervus alveolaris inferior (N. alv. inf.)..... | 9 |
| 2.1.3.1.2 | Nervus lingualis (N. ling.) | 9 |
| 2.1.3.2 | Chorda tympani..... | 10 |
| 2.1.4 | Nervenverletzungen | 10 |
| 2.1.4.1 | Diagnose bei Nervenverletzungen | 11 |
| 2.2 | Einteilung der Glukokortikoide | 12 |
| 2.2.1 | Chemischer Aufbau | 14 |
| 2.2.2 | Low-dose-Corticoidtherapie | 14 |
| 2.2.3 | Neben- und Wechselwirkungen..... | 15 |
| 2.2.4 | Verwendung der Glukokortikoide in der Zahnmedizin | 15 |
| 2.3 | Softlaser und Softlasertherapie (LLLT)..... | 16 |
| 2.3.1 | Anwendung von Softlasern in der Zahnmedizin..... | 17 |
| 2.4 | Übersicht zur Entstehung von Sensibilitätsstörungen..... | 18 |
| 3 | Material und Methoden..... | 21 |
| 3.1 | Planung der klinischen Studie..... | 21 |
| 3.2 | Studiendesign..... | 22 |
| 3.3 | Studienablauf | 24 |
| 3.3.1 | Sensibilitätsprüfung (Diagnosestellung)..... | 24 |
| 3.3.2 | Aufklärung..... | 25 |
| 3.3.3 | Randomisierung | 25 |

| | | |
|---------|---|----|
| 3.3.4 | Therapeutische Intervention..... | 26 |
| 3.3.4.1 | Testgruppe (Prednisolon)..... | 26 |
| 3.3.4.2 | Kontrollgruppe (Softlaser)..... | 26 |
| 3.3.5 | Kontrolluntersuchungen..... | 27 |
| 3.4 | Fallzahlschätzung..... | 28 |
| 3.5 | Testverfahren bei der Diagnose von Sensibilitätsstörungen | 28 |
| 3.5.1 | Spitz / Stumpf Untersuchung | 28 |
| 3.5.2 | Light touch Test | 30 |
| 3.5.3 | Two point discrimination..... | 31 |
| 3.5.4 | Vitalitätstest Unterkiefer..... | 32 |
| 3.6 | Ressourcen..... | 33 |
| 3.7 | Bisherige Ergebnisse der standardisierten Softlaserbehandlung..... | 33 |
| 3.7.1 | Statistische Auswertungen (Softlaser)..... | 34 |
| 3.8 | Erste klinische Studienergebnisse..... | 36 |
| 3.8.1 | Patientenbeispiel | 39 |
| 3.8.1.1 | Primärbefund, Spitz / Stumpf Untersuchung | 39 |
| 3.8.1.2 | Primärbefund, Light touch test | 40 |
| 3.8.1.3 | Primärbefund, Two point discrimination..... | 41 |
| 3.8.1.4 | 1. Kontrolluntersuchung (4 Tage p. Diagn.), Spitz / Stumpf Untersuchung..... | 41 |
| 3.8.1.5 | 2. Kontrolluntersuchung (1 Wo. p. Diagn.), Spitz / Stumpf Untersuchung..... | 42 |
| 3.8.1.6 | 3. Kontrolluntersuchung (2 Wo. p. Diagn.), Spitz / Stumpf Untersuchung..... | 43 |
| 3.8.1.7 | 4. Kontrolluntersuchung (3 Mo. p. Diagn.), Spitz / Stumpf Untersuchung..... | 44 |
| 3.8.2 | Adhärenz / Compliance der Patienten..... | 45 |
| 3.8.3 | Erfolge / Misserfolge, Anmerkungen..... | 46 |
| 4 | Diskussion..... | 47 |
| 4.1 | Einleitung zur Diskussion..... | 47 |
| 4.2 | Diskussion der ersten klinischen Studienergebnisse..... | 48 |
| 4.3 | Andere Studien im Vergleich..... | 49 |
| 4.3.1 | Kritischer Vergleich der Studien | 51 |
| 4.4 | Conclusio | 52 |
| 5 | Literatur | 53 |
| 6 | Abbildungsnachweis..... | 57 |

| | | |
|-----|--|----|
| 7 | Anhang..... | 59 |
| 7.1 | Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung..... | 59 |
| 7.2 | Dosierungsrichtlinie..... | 69 |
| 7.3 | Votum der Ethikkommission..... | 70 |
| 7.4 | Versicherung..... | 73 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Einteilung der Glukokortikoide nach Wirkstärke (aus Mutschler, 2001)..... | 13 |
| Tabelle 2: Bisherige Ergebnisse aus der LLLT, 2008 | 36 |
| Tabelle 3: Bisherige Ergebnisse der LLLT, 2008 in Prozent (%) | 36 |
| Tabelle 4: Studienergebnisse Spitz / Stumpf Untersuchung, 4 Test- vs. 4 Kontrollpatienten | 38 |
| Tabelle 5: Studienergebnisse, Test- vs. Kontrollpatienten in Prozent (%) | 38 |
| Tabelle 6: Patientenfall zur Studie, Primärbefund vs. 4. Kontrolluntersuchung | 44 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Nervenzelle | 6 |
| Abbildung 2: Synapse | 7 |
| Abbildung 3: Nervus trigeminus..... | 8 |
| Abbildung 4: Prednisolon | 14 |
| Abbildung 5: Softlaser | 17 |
| Abbildung 6: Randomizer for clinical trials | 23 |
| Abbildung 7: Softlaserbestrahlung | 27 |
| Abbildung 8: Schema beim Sensibilitätstest (N.alv.inf.; N.ling.)..... | 29 |
| Abbildung 9: Schema beim Sensibilitätstest (N.ling.)..... | 29 |
| Abbildung 10: Spitz / Stumpf Untersuchung..... | 30 |
| Abbildung 11: Light touch Test..... | 31 |
| Abbildung 12: Two point discrimination..... | 32 |
| Abbildung 13: Vitalitätstest Unterkiefer..... | 33 |
| Abbildung 14: Primärbefund, Spitz / Stumpf Untersuchung | 40 |
| Abbildung 15: Primärbefund, Light touch test | 40 |
| Abbildung 16: Primärbefund, Two point discrimination..... | 41 |
| Abbildung 17: 1. Kontrolluntersuchung, Spitz / Stumpf Untersuchung | 42 |
| Abbildung 18: 2. Kontrolluntersuchung, Spitz / Stumpf Untersuchung | 42 |
| Abbildung 19: 3. Kontrolluntersuchung, Spitz / Stumpf Untersuchung | 43 |
| Abbildung 20: 4. Kontrolluntersuchung, Spitz / Stumpf Untersuchung | 44 |

1 Einleitung

Bei routinemäßigen oralchirurgischen Eingriffen im Unterkiefer wie z.B.: operative Weisheitszahnentfernungen, Wurzelspitzenresektionen, Extraktionen, Zystektomien, Implantationen, Knochenaufbauten etc., kann es trotz höchster chirurgischer Präzision und unter größtmöglicher Schonung der nervalen Strukturen in diesem Bereich zu Traumatisierungen des Nervus alveolaris inferior und des Nervus lingualis kommen. Diese werden in den häufigsten Fällen intra operationem nicht bemerkt und führen in 0,4-5,5 % zu Symptomen einer Sensibilitätsstörung (Anästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie oder Parästhesie), die sich dem Behandler meist erst bei der postoperativen Kontrolle offenbaren. (Gülicher et al., 2000; Hägler et al., 2002)

In diesem Zusammenhang sind multiple, meist individuell nicht verifizierbare Faktoren, die von einer evidenten mechanischen Irritationen durch chirurgische Manipulation bis hin zu einer intraneuralen Injektion im Zuge der Lokalanästhesie reichen, für eine postoperative Sensibilitätsstörung verantwortlich. In den meisten Fällen ist mit einer spontanen Wiederkehr der Sensibilität zu rechnen. Ein Ansatz zur Unterstützung und Beschleunigung des Heilungsprozesses während dieser Zeit des Abwartens auf eine Regeneration, ist eine antiödematöse Therapie mit Steroiden zur Reduktion des Marködems, um damit eine Verringerung der Kompression des betroffenen Nervs zu erzielen. Nach einer Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) sollte die Dosierung eines Steroids in solchen Fällen wie folgt angewendet werden: 1. postOP Tag 20mg; 2. postOP Tag 10mg, 3. postOP Tag 5mg und 4. postOP Tag ebenfalls 5mg. (Hausamen et al., 2003)

Derzeit wird an der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Graz zur Behandlung von Sensibilitätsstörungen die Applikation einer niedrig dosierten Laserbestrahlung, die sogenannte Softlasertherapie (LLLT), als Standardtherapie angewandt. Im Gegensatz zur systemischen Wirkung einer Steroidmedikation, findet bei der LLLT die Bestrahlung mit dem Softlaser im Endversorgungsgebiet des Nervs statt. Die Wirkungsweise niedrig dosierter Laserstrahlung ist erklärbar durch die Enzyme der Atmungskette in den

Mitochondrien der Zellkerne, die als Hauptphotoakzeptoren gelten. Durch eine Laserbestrahlung kommt es somit zu einer Stimulation der Atmungskette (oxydative Phosphorylierung) und folglich zu einer erhöhten Zellproliferation. Der an unserer Abteilung verwendete Softlaser ist ein 75mW GaAlAs Diodenlaser der Firma Helbo (Grieskirchen, OÖ) mit definierten 680 nm Wellenlänge. Die Leistungsdichte des verwendeten Lasers unterschreitet jedenfalls die in Studien nachgewiesene Höchstdosis von 5 mW/mm², bei der erstmals eine thermische, o.ä. Gewebsschädigung auftreten könnte. Die Laserbehandlung in der Vergleichsgruppe erfolgt dreimal wöchentlich innerhalb der ersten 2 Wochen post Diagnosestellung zu je 90 Sekunden. (Khullar et al., 1996)

Die Wirksamkeit von Steroiden zur Behandlung von Sensibilitätsstörungen wurde in zahlreichen Studien aufgrund der schwellungsmindernden Eigenschaft dieser antiinflammatorischen Medikation nachgewiesen. Die Universität von Portland, USA folgerte in ihrer Studie, dass der perioperative Einsatz von Cortico-Steroiden weit wirksamer ist als die Verwendung eines chirurgischen Drains zur Reduktion postoperativer Schwellungen (Markiewicz et al., 2008). Weitere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Zandi M. et al. (2008) zeigten den effektiven Einsatz von Steroiden zur postoperativen Schwellungsminderung. Bei einem perioperativen Einsatz von Steroiden wurde in der Studie von Barron et al. (2004) eine deutliche Reduktion der nervalen Hypersensitivität erreicht und in der Studie von Byers et al. (2009) und Acham et al. (2008) wurde Steroiden ebenfalls eine breite physiologische Wirkung bescheinigt, postoperative Schwellungen und Schmerzen effektiv zu reduzieren.

Weitere Möglichkeiten und Ansätze in der medizinischen und paramedizinischen Behandlung von postoperativen Sensibilitätsstörungen sind die medikamentöse Gabe eines Vitamin B- Komplexes (Nerobion forte Dragees®), physikalische Therapieformen (z.B.: Transkutane elektrische Nervenstimulation –TENS) sowie Akupunktur.

1.1 Fragestellung

Die Kernfragestellung dieser Arbeit lautet, ob durch eine antiödematöse Therapie mit Cortico-Steroiden eine Verringerung bzw. Verkürzung postoperativer Sensibilitätsstörungen im Vergleich zu einer bislang durchgeführten Softlasertherapie erreicht werden kann.

1.2 Erklärung

Im nachfolgenden Text wurde die weibliche Form (z.B.: Patient/Patientin) aus Gründen der Einfachheit und leichteren Lesbarkeit vernachlässigt. Dieses Vorgehen soll keinesfalls eine Diskriminierung darstellen! Alle im Text vorkommenden Formen des Maskulinums wie zum Beispiel „Behandler“, beziehen auch die weibliche Form „Behandlerin“ mit ein.

2 Grundlagen

2.1 Grundelemente des Nervensystems

Dem Zentralnervensystem werden Gehirn und Rückenmark zugeordnet. Das periphere Nervensystem wird neben den Spinalnerven von 12 Hirnnervenpaaren gebildet, von denen der Nervus trigeminus (=Drillingsnerv, V. Hirnnerv), Gegenstand bei Sensibilitätsstörungen nach oralchirurgischen Eingriffen ist. Seine sensorischen Afferenzen sind die Grundlage der sensiblen Gefühlswahrnehmung im kaudal-ventralen Anteil des Schädels.

Das periphere Nervensystem teilt sich funktionell in einen somatischen (animalen), und einen viszeralen (vegetativen, autonomen) Anteil.

Neben viszeromotorischen und viszerosensiblen Nerven, die die Grundlage des vegetativen Nervensystems bilden, sind für das somatische Nervensystem die somatomotorischen (= efferente N.), die Impulse aus dem ZNS an die quergestreifte Skelettmuskulatur weiterleiten, und die somatosensiblen (= afferente N.), die exterozeptive oder propriozeptive Reize aufnehmen und an das ZNS weiterleiten, bedeutsam. (Waldeyer, 2003)

2.1.1 Funktionelle Systeme des somatischen Nervensystems

Die Exterozeption, die aus den Untergruppen der epikritischen und protopathischen Sensibilität beziehungsweise Sensorik zusammengesetzt ist und pauschal für die Reizaufnahme aus der Umwelt angesehen werden kann, steht der propriozeptiven Wahrnehmung, dessen Aufgabe die Aufnahme von inneren Zuständen wie zum Beispiel des Kaudruckes darstellt, gegenüber.

2.1.1.1 Epikritische Sensibilität

Diese spezifische Form der Oberflächensensibilität beinhaltet die Aufnahme und Weiterverarbeitung sensibler Wahrnehmungen aus Berührung, Vibration und den Gelenken.

2.1.1.2 Protopathische Sensibilität

Die Wahrnehmung von Oberflächenreizen wie Temperatur, Schmerz, Druck und Juckreiz, erfolgt durch die wenig differenzierten protopathischen Afferenzen.

2.1.1.3 Propriozeptive Sensibilität

Die Propriozeption dient der Wahrnehmung und zum Teil Bewusstwerdung körperinnerer Prozesse und liefert demnach wichtige Informationen über muskuläre Aktivitäten oder die Lage des Körpers.

2.1.2 Anatomie und Funktion der Nervenzelle

Die Nervenzelle (Abb. 1), auch als Neuron, Neurocyt oder Ganglienzelle bezeichnet, bildet mit ihren rund 10^{10} Schwesterzellen das komplexe System des Nervensystems. Neurone findet man hauptsächlich in der Substantia grisea des ZNS, den Ganglien, doch gelegentlich auch im Verlauf peripherer Nerven. Vom Zellkörper (Soma, Perikaryon), der auch den Zellkern enthält, gehen zahlreiche kleine, als Dendriten bezeichnete Fortsätze ab, die afferente Informationen von anderen Neuronen aufnehmen. Zur Informationsweitergabe dient der efferente Hauptfortsatz der Nervenzelle, den man als Axon oder Neurit bezeichnet. Der Bereich, an dem das Axon den Zellkörper verlässt, nennt sich Axonhügel. Sobald die Summe der im Soma gesammelten afferenten Signale einen gewissen Schwellenwert im Axonhügel übersteigt (-40mV), wird ein Aktionspotential gebildet, und über das Axon bis zum nächsten Neuron oder einer funktionellen Endeinheit abgeleitet. (Alberts, 2001) Am Ende des Neurits findet die

Signalübertragung in einer sogenannten Synapse statt, wobei wichtige Überträgersubstanzen (Neurotransmitter) wie das Acetylcholin eine bedeutende Rolle spielen. Entscheidend dabei ist, dass letztendlich keine elektrische sondern chemische Übertragung erfolgt. Die in der präsynaptischen Membran in Vesikeln verpackten Neurotransmitter werden, sobald sie das elektrische Potential erreicht, in den synaptischen Spalt ausgeschüttet, und von der postsynaptischen Membran aufgenommen. Die postsynaptische Membran befindet sich entweder auf einem Dendriten, oder auf einer motorischen Endplatte. (Abb. 2) Die Nervenfasern der peripheren Nerven selbst, sind ihrerseits von Schwannschen Zellen umgeben, wobei in bestimmten Abständen diese Ummantelung durch einen nach Ranvier benannten Schnürring unterbrochen wird. Das saltatorische Erregungspotential im Zuge der Reizleitung am peripheren Nerv, erfolgt von Schnürring zu Schnürring. Abb. 1 zeigt den schematischen Aufbau einer Nervenzelle, Abb. 2 verdeutlicht die synaptische Reizübertragung zwischen zwei Nerven.

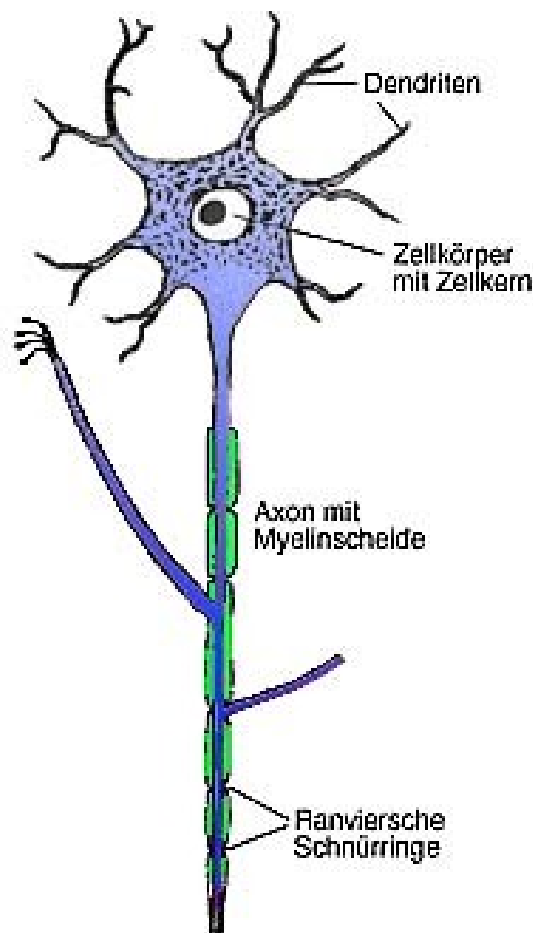


Abbildung 1: Nervenzelle

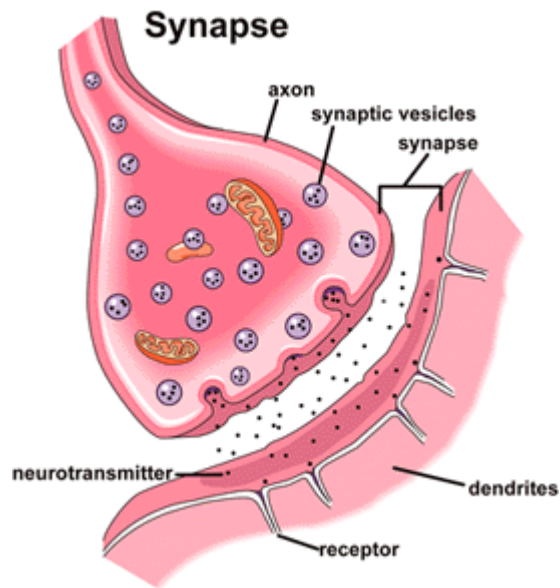


Abbildung 2: Synapse

Wichtige physiologische, molekulare Transportmechanismen sind der schnelle und langsame axonale Transport. Dem langsamen axonalen Transport (1mm/d) räumt man besonders bei der Regeneration von abgetrennten Neuriten eine besondere Rolle ein. Beim schnellen axonalen Transport werden verschiedene Lipide, Proteine, Zucker und Überträgersubstanzen entlang von Neurotubuli bewegt. (Bucher, 1997; Kahle, 2002; Silbernagel, 2003)

2.1.3 Anatomie des Nervus trigeminus

Jeweils unilateral versorgt der fünfte Hirnnerv (N. trigeminus) die Zähne des Ober- und Unterkiefers sowie die meisten Haut- und Schleimhautareale dieser Region sensibel und Teile der Zunge sensorisch und sensibel. (Abb. 3) Kleine sensorisch/sensible Überschneidungen zur kontralateralen Seite sind vor allem in den medianen Anteilen des Ober- und Unterkiefers zu beobachten. Vom Ganglion trigeminale ziehen der Nervus maxillaris sowie die Nervi alveolares superiores zum Oberkiefer, der Nervus mandibularis zum Unterkiefer. Letzterer teilt sich in

Höhe des Jochbeins in den Nervus alveolaris inferior und den Nervus lingualis auf. Der dritte Ast des zu Drillingsnervs, als Nervus ophthalmicus bezeichnet, zieht cranial und versorgt Anteile von Nase, Augen und Stirn. (Lippert, 1993)

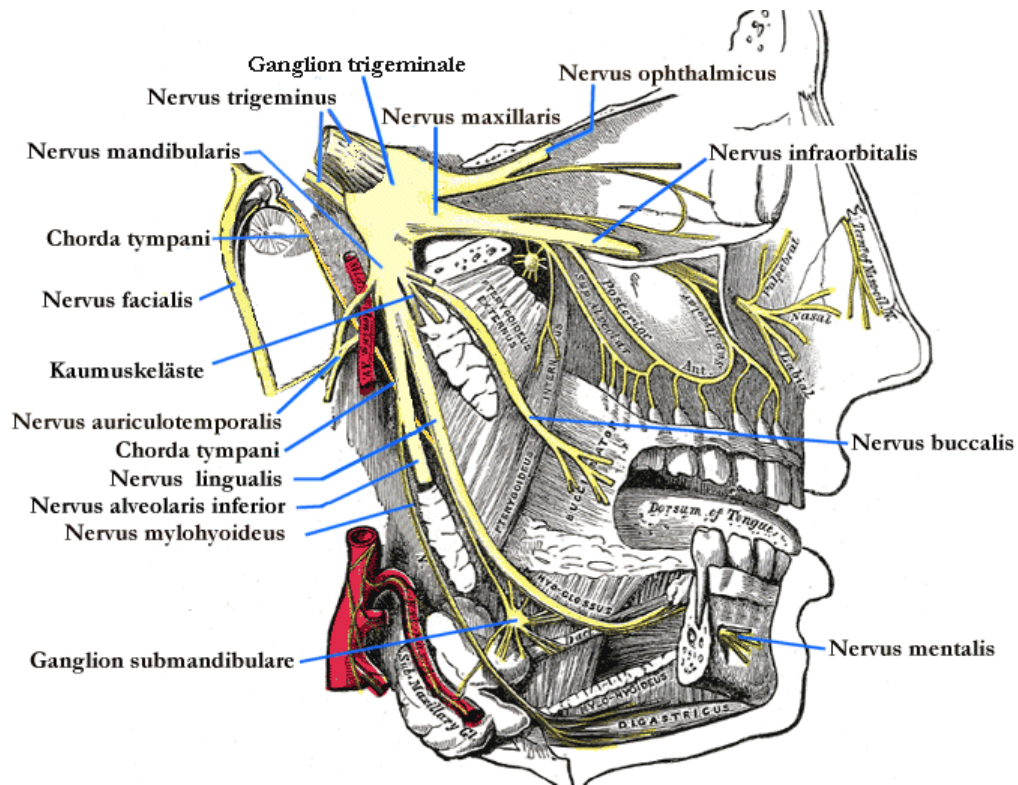


Abbildung 3: Nervus trigeminus

2.1.3.1 Nervus mandibularis (N. mand.)

Der kaudalste Hauptast des N. trig., der Nervus mandibularis, zieht vom Ganglion trigeminale abwärts wo sich in der Fossa infratemporalis sein hinterer sensibler Hauptzweig in drei starke Äste aufteilt: den Nervus auriculotemporalis, den Nervus alveolaris inferior und den Nervus lingualis. Die beiden Letzteren spielen im Zusammenhang mit den in der Zahnmedizin als Komplikation auftretenden Sensibilitätsstörungen eine wesentliche Rolle und sollen im Folgenden näher behandelt werden.

2.1.3.1.1 Nervus alveolaris inferior (N. alv. inf.)

Der N. alv. inf. verläuft parallel zum vor ihm liegenden zweiten Hauptast (N. lingualis) des hinteren Mandibularis-zweigs. Der größte Anteil ist sensibel und versorgt die bukkale und zum Teil linguale Gingiva des Unterkiefers, die Unterkieferzähne und Hautareale um Kinn und Unterlippe. Seine motorischen Anteile zweigen bereits vor dem Eintritt in den Mandibularkanal ab und versorgen den M. mylohyoideus und den Veneter anterior des M. digastricus. Sein Eintritt in den Canalis mandibulae erfolgt am Foramen mandibulae das von der Lingula mandibulae nach ventral geschützt wird. Vom N. alv. inf. gehen im Mandibularkanal die Rami dentales inferiores für die Wurzeln der Unterkieferzähne ab Die Rami gingivales inferiores versorgen die bukkale Gingiva. (Im bukkalen Bereich des 1. Molaren übernimmt der N. buccalis diese Aufgabe). Durch das Foramen mentale, das meist kaudal zwischen den Prämolaren lokalisiert ist, verlässt der N. alv. inf. als N. mentalis seinen knöchernen Kanal und zweigt sich dabei in folgende Äste auf: Die Rami mentales für die Haut der Kinnregion, die Rami labiales für die Schleimhaut und Haut der Unterlippe und die Rami gingivales, die die labiale Gingiva in der Unterkiefer-Frontzahnregion versorgen. Für den Zahnmediziner ist in diesem Zusammenhang interessant, dass durch eine Leitungsanästhesie des N. alv. inf. die Sensibilität der Unterlippe unterbrochen ist und dem Patienten beim Spülen oder Trinken Wasser vorbeiläuft, obwohl der durch den N. facialis versorgte zuständige M. orbicularis oris nicht von der Anästhesie betroffen ist. Auf die Sensibilitätsstörungen übertragen erfolgt somit eine unangenehme Situation beim Trinken selbst wenn keine motorischen nervalen Anteile betroffen sind!

2.1.3.1.2 Nervus lingualis (N. ling.)

In der Fossa infratemporalis verläuft der N. ling. unmittelbar vor dem N. alv. inf. nach unten. Seine fast zur Gänze sensiblen Anteile versorgen die vorderen Anteile der Zunge durch die Rami linguales, den Isthmus faucium mit der Tonsilla palatina durch die Rami isthmi faucium und die linguale Gingiva nebst sublingualer Region. Eine anatomische Besonderheit sind die mit dem Nervus

hypoglossus kommunizierenden Rami communicantes cum nervo hypoglosso. Abschnittsweise finden sich aber auch Geschmacksfasern und durch den Parasympathikus gesteuerte drüsensekretorische Anteile der Glandulae submandibularis et sublingualis. (Feneis, 1998; Graumann, 2005; Thiel, 2005)

2.1.3.2 Chorda tympani

Vom siebenten Hirnnerv (Nervus facialis) geht als kleiner Ast mit sensorischen, sensiblen und parasympathischen Fasern die Chorda tympani über das Mittelohr ab, die letztendlich den als Leitstruktur dienenden Nervus lingualis begleitet. Die Chorda tympani nimmt gustatorische Reize aus den vorderen zwei Dritteln der Zunge auf. (Das hintere Drittel wird vom Nervus glossopharyngeus versorgt.) Bei einer Traumatisierung des Nervus lingualis, der meist gleichzeitig eine Schädigung der Chorda tympani mit sich zieht, braucht die Regeneration letzterer deutlich länger, da wie beim Nervus lingualis kein Ganglion (Ganglion trigeminale) zwischengeschaltet ist. Ein Test der gustatorischen Wahrnehmungsfähigkeit kann also beim Auftreten einer Sensibilitätsstörung sehr sinnvoll sein. (Kahle, 2002)

2.1.4 Nervenverletzungen

Verletzungen an Nerven können in unterschiedlichem Ausmaß erfolgen und haben bei zahnmedizinisch-oralchirurgischen Eingriffen oft ihren Ursprung in der mechanischen Irritation als Folge der chirurgischen Manipulation. An erster Stelle stehen zwei Verletzungsformen die eine spontane Wiederkehr der Sensibilität in den meisten Fällen erwarten lassen: eine **Neuropraxie** bezeichnet den Untergang der Markscheiden eines Nervs und kann weitgehend als die leichteste Form eines Verletzungsmusters an Nerven angesehen werden. Bei der **Axonotmesis** erfolgt zusätzlich zum bei der Neuropraxie genannten Untergang der Markscheiden eine Durchtrennung des Axons. Im letztgenannten Fall kann zwar ebenfalls mit einer Regeneration der Nervenzellen gerechnet werden, jedoch ist die zeitliche Komponente im Heilungsverlauf ungleich höher. Die schwerste Form der

Nervenverletzung, die eine vollständige Durchtrennung darstellt, wird als **Neurotmesis** bezeichnet und erfordert, wenn sicher diagnostiziert, jedenfalls eine mikrochirurgische Intervention. Allgemeingültige Zeitfenster, die einen Regenerationsprozess bei Nervenverletzungen sicher prognostizieren, konnten weder wissenschaftlich dokumentiert, noch empirisch erfasst werden. (Blackburn, 1990; Horch, 1997)

2.1.4.1 Diagnose bei Nervenverletzungen

Die moderne Neurologie bietet dem Arzt heute zahlreiche Möglichkeiten der Diagnosestellung bei Nervenverletzungen an. Am häufigsten wird die Methode der somato-sensorisch evozierten Trigemino-potentiale (SSET) als sicheres und modernes Diagnostikum verwendet. Dabei werden proximal künstlich erzeugte Aktionspotentiale im von der Sensibilitätsstörung betroffenen Endversorgungsgebiet des Nervs elektrophysiologisch abgeleitet. Die Potentialminderung erlaubt durch rechnerische Verfahren, die Nervenlänge und andere Faktoren mit einbezieht, einen Rückschluss auf den Schweregrad der Nervenverletzung, und ist somit auch ein probates Mittel zur objektivierbaren Verlaufskontrolle. Seltener werden thermographische Verfahren sowie auch Untersuchungen des Kieferöffnungsreflexes eingesetzt. Der Path-Test, auch „Pain and Thermal Sensitivity Test“ genannt, ist zudem eine wichtige Möglichkeit, Art und Ausmaß einer Sensibilitätsstörung zu befunden. Bei Verletzungen des Nervus lingualis bzw. der Chorda tympani empfiehlt Horch (1997) eine gustometrische Untersuchung mit normierten Geschmacksstoffen (Chemogustometrie) oder elektrophysiologisch (Elektrogustometrie) an verschiedenen Arealen der Zunge. Das einfachste und am wenigsten aufwendige Verfahren der Befunderhebung bei Sensibilitätsstörungen umfasst den an der Zahnklinik Graz routinemäßig angewandten Spitz-Stumpf-Test nebst Light Touch-Test und Two-Point-Discrimination-Test. Auch die Vitalitätsprüfung der Zähne mittels Kohlendioxid fließt in diese Untersuchungsmethode ein und unterscheidet zwischen normaler, gesteigerter, herabgesetzter oder fehlender Vitalität. Beim Spitz-Stumpf-Test wird jeweils das Versorgungsgebiet des Nervus lingualis beziehungsweise Nervus alveolaris inferior in Raster eingeteilt und die als Spitz

oder Stumpf empfundenen Sensationen (normale Sensibilität, herabgesetzte Sensibilität, gesteigerte Sensibilität, keine Sensibilität) auf einem Schema dokumentiert. In ähnlicher Weise verhält es sich beim Light-Touch-Test, wo durch Berührungsreize mit einem Stieltupfer zwischen fünf Einteilungsgraden (keine Sensibilität, fast keine Sensibilität, reduzierte Sensibilität, fast normale Sensibilität und normaler Sensibilität) unterschieden und ebenfalls schematisch in die zuvor erwähnten Raster eingetragen wird. Die Two-Point-Discrimination überprüft die Fähigkeit, zwei Punkte (Spitzen einer Schiebelehre) unabhängig voneinander zu spüren. Als Normwert werden primär 2 mm angenommen, wengleich dieser Wert patientenabhängig oft sehr stark variieren kann. Je stärker der Ausprägungsgrad der Sensibilitätsstörung also ist, umso weitere Distanzen dürfen gebietsweise bei der Zwei-Punkte-Diskriminierung erwartet werden. Die drei letztgenannten Methoden zur Befunderhebung von Sensibilitätsstörungen setzten natürlich die Mitarbeit des Patienten voraus und sind auch ob der fraglich objektivierbaren inter- und intraexaminer reliability zum Teil umstritten. Dem behandelnden Zahnarzt stehen in der Regel aber keine anderen Diagnoseverfahren zur Verfügung. (Blackburn, 1990; Horch, 1997)

2.2 Einteilung der Glukokortikoide

Die körpereigenen, in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde produzierten Glukokortikoide, die auch als Glukosteroide oder gemeinhin als Stresshormone bezeichneten werden, spielen bei der Gluconeogenese in der Leber und bei entzündlichen Prozessen des Körpers eine wesentliche regulatorische Rolle. Das Fehlen der Glukokortikoide aufgrund der Addison-Krankheit oder einer operativen Entfernung der Nebennierenrinde kann häufig zum Tode führen. Ihre antiphlogistische Wirksamkeit, die auf der Hemmung der Phospholipase A² beruht, hat eine Reduktion der Arachidonsäurekonzentration zur Folge weshalb keine Eikosanoide gebildet werden können. Zudem induzieren sie den Transkriptionsfaktor NF- κ B der die Synthese wichtiger am Entzündungsgeschehen beteiligter Proteine unterdrückt. Durch die Möglichkeit der synthetischen Herstellung und der daraus resultierenden therapeutischen Einsatzmöglichkeiten von Glukokortikoiden, haben zahlreiche, im chemischen

Aufbau oft sehr ähnliche Präparate Einzug in die Pharmazie der modernen Medizin gehalten. Die entzündungshemmende Therapie mit Steroiden zeigt anhand der Glukokortikoide mehrere therapeutisch sinnvolle Eigenschaften: antirheumatische, antiallergische und immunsuppressive Die Zahnmedizin verwendet das in zahlreichen Studien erprobte Methylprednisolon erfolgreich zur Reduktion von postoperativen Beschwerden wie Trismus, Schwellung oder Schmerzen. (Beubler, 2006; Dornblüth, 2001; Lüllmann, 2006)

Glukokortikoide werden nach oraler Einnahme fast vollständig im Gastrointestinaltrakt resorbiert wobei die maximale Wirkung erst nach 2-8 Stunden erreicht wird. Im Fall von Prednisolon beträgt die biologische Halbwertszeit immerhin 12-36 Stunden! (Wolff, 2006)

Die Einteilung der Glukokortikoide nach ihrer Wirkstärke im menschlichen Körper sind in Tabelle 1 angeführt. Die internationale Wirkstärkeneinteilung der Pharmakologie lässt unter den verschiedenen als Medikament erhältlichen Steroiden einen einfachen und übersichtlichen Vergleich zu. Die numerische Gradeinteilung folgt dabei keiner genauen Einheit, sondern ist eine relative Größe bzw. ein relatives Maß für die antiphlogistische Wirkstärke. Die Einteilung reicht dabei vom relativ schwach wirksamen Grad 1 (z.B.: körpereigenes Cortisol) bis hin zum im menschlichen Körper am stärksten systemisch, antiphlogistisch wirksamen Dexamethason mit relativem Grad 30. (Mutschler, 2001)

| Glukokortikoid | Wirkstärke |
|------------------------|------------|
| Cortisol (körpereigen) | 1 |
| Prednison | 4 |
| Prednisolon | 4 |
| Methylprednisolon | 5 |
| Dexamethason | 30 |

Tabelle 1: Einteilung der Glukokortikoide nach Wirkstärke (aus Mutschler, 2001)

2.2.1 Chemischer Aufbau

Der molekulare Aufbau der körpereigenen Glukokortikoide variiert von dem der synthetisch hergestellten nur geringgradig. Peroral wirksame Präparate sind Cortison, Cortisol (Hydrocortison), Prednison, Prednisolon, Dexamethason und Triamcinolon. Die Vorstufen Cortison und Prednison müssen unter Einfluss von 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1 in der Leber in das biologisch wirksame Cortisol bzw. Prednisolon überführt werden. Erst Cortisol bzw. Prednisolon können als aktive Metaboliten angesehen werden. Erfolgt weiters eine chemische 9 α -fluoridierung entstehen aus Cortisol Triamcinolon und aus Prednisolon Dexamethason. Abb. 4 zeigt die Strukturformel von Prednisolon.

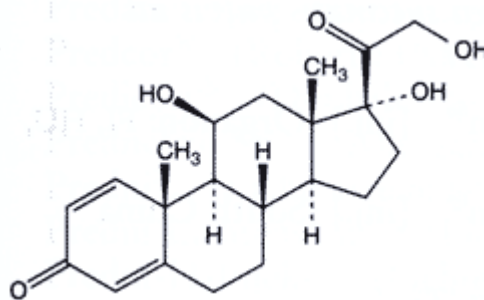


Abbildung 4: Prednisolon

2.2.2 Low-dose-Corticoidtherapie

Bereits sehr früh wurde der Wirkmechanismus der Glukokortikoide erforscht und seine therapeutische Wirksamkeit bei Substitution erkannt und medizinisch genutzt. Seit 1992 findet die in Lissabon definierte Low-dose-Corticoidtherapie ihre erfolgreiche therapeutische Anwendung, da sie trotz niedriger Tagesdosen von durchschnittlich 5-20 mg potent antiinflammatorisch wirksam ist, durch die niedrige Dosis aber die Nebenwirkungen größtenteils eliminiert werden können. Diese Form der Corticoidtherapie wird häufig in der Humanmedizin bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises angewendet. In der Low-dose-

Corticoidtherapie, wie sie im vorliegenden Fall ihre Anwendung findet, wird diese mit der endogen produzierten Cortisolmenge, die infolge eines morgentlichen Sekretionsstoßes maximal 3-5 mg beträgt, in ihrer systemischen Wirksamkeit für den menschlichen Organismus verglichen. Untersucht man dabei die Äquivalenzdosis der Steroide, ergibt sich im Falle von 3-5 mg medikamentös zugeführtem Prednisolon eine über mindestens 2 Stunden 5-mal höhere Wirkstärke, die zudem durch eine längere biologische Halbwertszeit sogar noch um den Faktor 2 erhöht wird. (Kaiser, 2002)

2.2.3 Neben- und Wechselwirkungen

Bei kurzzeitiger und geringer Dosierung von Glukokortikoiden, wie sie in der Low-dose-Corticoidtherapie zum Tragen kommt, muss in den seltensten Fällen mit einer oder mehreren Nebenwirkungen gerechnet werden. Trotzdem erfolgt schon bei geringster Dosis eine Suppressionswirkung auf die endogene Cortisolproduktion. Je nach Therapiedauer und Dosierung kann man also von einem medikamentös induzierten Cushing-Syndrom sprechen, welches zusätzlich mit einer Suppression der Nebennierenrinde einhergeht. Häufige in der Literatur genannte Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Steroidmedikation sind neben Hypertonie Hyperkaliämie und Hyperglykämie, ein erhöhtes Infektions- und Wundheilungsstörungsrisiko. In Kombination mit NSAR bei analgetisch, antiphlogistischer Begleittherapie, können gastrointestinale Blutungen und Ulcera eine gravierende Wechselwirkung erzeugen. Bei Steroidtherapien mit einer Dauer von unter 10 Tagen ist auch bei hohen Dosierungen mit keinen unerwünschten Nebenwirkungen zu rechnen (Austria Codex 2009/2010; Lüllmann, 2006; Reynolds, 1993)

2.2.4 Verwendung der Glukokortikoide in der Zahnmedizin

Wie anhand einer am Department für orale Chirurgie der Zahnklinik Graz durchgeführten Studie bereits wissenschaftlich bewiesen werden konnte, kann die medikamentöse Verabreichung von Steroiden besonders bei postoperativen

Schwellungen, Schmerzen und Mundöffnungsstörungen sehr erfolgreich sein. (Acham et al., 2008) In diesem Zusammenhang wurde dieses Therapeutikum bereits in das Standardprotokoll der Abteilung aufgenommen und wird in Form einer perioperativen Einmalgabe von 40 mg Methylprednisolon (Urbason®) dem Patientengut, das einem zahnärztlich-operativen Eingriff unterzogen wird, verabreicht. Vor allem im Zusammenhang mit Operationen, die bereits präoperativ einen länger andauernden und mechanisch-manipulativ intensiveren chirurgischen Eingriff erahnen lassen, wie zum Beispiel eine Wurzelspitzenresektion im Bereich der unteren Molaren, oder die Entfernung impaktierter Weisheitszähne, erscheint eine prophylaktische Single-shot-Steroidgabe sinnvoll und indiziert.

Die für die vorliegende Arbeit zu untersuchende Methode der Behandlung von Sensibilitätsstörungen nach oralchirurgischen Eingriffen im Unterkiefer mittels niedrig dosierten Steroiden, ist eine an vielen Kliniken in Deutschland bzw. an der Universitätszahnklinik Wien bereits gut etablierte Behandlungsoption. In der Literatur lassen sich jedoch keine im deutschsprachigen Raum durchgeführten Studien zu diesem Thema eruieren.

2.3 Softlaser und Softlasertherapie (LLLT)

Softlaser finden in der Medizin und auch Alternativmedizin in einer Vielzahl von unterschiedlichen Gebieten ihre Anwendung. Generell wird im langwelligeren Bereich des Lichtspektrums (rot bis infrarot) gearbeitet, was auch an der roten Färbung des Laserstrahls meist schon ersichtlich ist. Eine unüberschaubar große Zahl an Herstellern erschwert die objektive Vergleichbarkeit von technischen Daten und medizinisch- wissenschaftlicher Objektivierbarkeit der Laser-Wirkung. Allen Softlasern gemein sind die speziellen physikalischen Eigenschaften von Laserlicht und Laserstrahlung im Allgemeinen. Diese Eigenschaften wie hohe Energiedichte (präzise Fokussierung), Kohärenz (zeitliche- und räumlich phasengleicher Verlauf der Lichtwellen), Kollimation (geringe Abweichung der Strahlzüge) und Monochromasie (Frequenz, Wellenlänge und Energie sind bei

allen Strahlenbündeln gleich) ergeben ein zur therapeutischen Anwendung gut definierbares und objektivierbares Medium. (Romanos, 1999)

Bei der Softlasertherapie oder auch Low-Level-Laser-Therapie (LLLT) werden im Speziellen Haut- oder Schleimhautareale mit Laserlicht von sehr geringer Leistungsdichte stimuliert. Bei einer Leistungsdichte von lediglich $< 500 \text{ mW/cm}^2$ kann keine thermische Gewebsschädigung auftreten. Der stimulative Effekt eines Softlasers beinhaltet neben der Verstärkung der Zellproliferation auch analgetische, antiinflammatorische und immunsuppressive Aspekte. Die Wirkungsweise niedrig dosierter Laserstrahlung ist erklärbar durch die Enzyme der Atmungskette in den Mitochondrien der Zellkerne, die als Hauptphotoakzeptoren gelten. Durch eine Laserbestrahlung kommt es somit zu einer Stimulation der Atmungskette (oxydative Phosphorylierung) und folglich zu einer erhöhten Zellproliferation. Die gängigen Softlaser Fabrikate emittieren Laserlicht mit einer Wellenlänge von rund 680 nm und einer sehr geringen Leistungsdichte von $< 100 \text{ mW/cm}^2$. (Abb. 5)



Abbildung 5: Softlaser

2.3.1 Anwendung von Softlasern in der Zahnmedizin

Der Einsatz von Softlasern in der Zahnmedizin hat vor allem in der Parodontologie eine längere Tradition. Mit speziellen Sonden kann im Sulcus bzw. der Zahnfleischtasche mittels antimikrobieller, photodynamischer Laserstrahlung eine Parodontopathie therapiert werden. Dasselbe Prinzip konnte

durch die Entwicklung flexibler Lichtleiter schlussendlich auch zur endodontischen Keimreduktion übertragen werden. Die Oberflächenbestrahlung von Haut- und Schleimhautarealen wird nicht nur für die Regeneration von Nervenläsionen eingesetzt, auch die photodynamische Therapie von Ulcera (oft in Kombination mit Methylenblau), denudierten Knochennekrosen oder Schleimhauterkrankungen (zB. Herpes-Virusinfektionen) sind mit Softlaserstrahlung behandelbar. Einige am Department für orale Chirurgie der Zahnklinik Graz durchgeführten Studien befassen sich mit der Wirkung von Softlasern. Jakse et al. (2007) konnten in ihrer Studie an Schafen den positiven Effekt der LLLT in Bezug auf die Osseointegration von Implantaten nach Sinusaugmentation bestätigen. In der Studie von Payer et al. (2005) konnte der Softlaserwirkung im Zusammenhang mit Wurzelspitzenresektion kein eindeutiger klinischer Nutzen (Reduktion von Schmerz, Schwellung und Beschleunigung der Wundheilung) zugeschrieben werden, wohingegen der Placeboeffekt als hervorstechender Aspekt eruiert werden konnte. (Helbo, Hrsg., 2009; Jakse et al., 2007; Payer et. al., 2005; Pejic et al., 2010; Pinheiro et al., 2009)

2.4 Übersicht zur Entstehung von Sensibilitätsstörungen

Das Auftreten von Sensibilitätsstörungen hat meist (post-) traumatische Gründe, wenngleich in manchen Fällen auch oro-maxilläre Pathologien für deren Entstehung verantwortlich zeichnen. Zu letzteren zählen:

- *Zysten*
- *Tumoren*
- *Metastasen (zB.: Bronchus-Ca)*
- *Radioosteonekrosen*
- *Bisphosphonat induzierte Knochennekrosen (BRONJ)*
- *Periimplantitis*
- *Abszesse*
- *Druckstellen*
- *Funktionsstörungen*

Im Laufe des Wachstums vieler oro-maxillärer Pathologien, komprimieren diese im Zuge ihrer Größenzunahme den jeweiligen Nerv mit stetiger Progredienz der Beschwerden. Bei nicht schmerzhaften Neoplasien kann eine Sensibilitätsstörung oft sogar als erstes klinisches Symptom zu deren Diagnose führen.

Zu den traumatischen Gründen dürfen alle gängigen oralchirurgischen Eingriffe gezählt werden. Letztendlich kann selten zwischen sowohl chirurgisch-manipulativen Verletzungen, als auch intraneuralen Injektionen des Lokalanästhetikums differenziert werden. Bei der direkten Injektion des Lokalanästhetikums in den betroffenen Nerv oder stumpfen Traumen, kann jedenfalls mit einer spontanen Wiederkehr der Sensibilität gerechnet werden. Eine therapeutische Intervention kann dabei den Heilungsprozess jedoch forcieren. Zum anderen sind die traumatischen Verletzungen im Verlauf der Operation, die trotz profundem anatomischen Hintergrundwissens, präoperativer 2- und/oder 3-dimensionaler Darstellungen (Panoramaröntgen, CT), chirurgischer Präzision und atraumatischem Vorgehen auch dem erfahrenen Operateur passieren können, eine weitere Hauptursache für Nervenläsionen. Die folgende Übersicht zeigt die gängigen operativen Eingriffe in der zahnärztlichen Chirurgie im Zusammenhang mit Sensibilitätsstörungen:

- *Anästhesie*
- *Weisheitszahnentfernung im Unterkiefer (RZE)*
- *Wurzelspitzenresektion (WSR)*
- *Extraktion*
- *Operative Zahnentfernung (OZ)*
- *Implantation*
- *Zystektomie / Zystostomie*
- *Weichteiloperation (auch in Laserchirurgie)*
- *Inneninzision*
- *Kieferkammkorrektur*

In Bezug auf die oben aufgelisteten Eingriffe sind mehrere Operationsabschnitte risikobehaftet: die Schnittführung, die Mobilisation vom Weichgewebe und die mechanische Manipulation am Knochen. Auch die Vernachlässigung der zum

Schutz bzw. der Schonung von Nerven standardmäßig eingesetzten Instrumente – Raspatorium zum Schutz des Nervus lingualis bei der Entfernung von retinierten Weisheitszähnen („Lingualisschutz“) – kann eine Läsion am Nerven provozieren. Bei Operationen in der Nähe des Foramen mentale (WSR, OZ, Implantation) sollte der daraus austretende Nervus mentalis wenn möglich intraoperativ dargestellt werden, um eine optimale Schonung zu gewährleisten. Zu den traumatischen Ursachen kann man auch Kieferfrakturen bzw. Weichteilverletzungen im Zuge von Unfällen zählen deren primäre Behandlung meist der Kieferchirurgie obliegt. (Schroll 1997)

Bei Sensibilitätsstörungen unklarer Genese, wobei selbst nach intensiver Befunderhebung keine genaue Ursache diagnostiziert werden kann, sollte eine interdisziplinäre neurologisch – psychologische Behandlung in Betracht gezogen werden.

3 Material und Methoden

3.1 Planung der klinischen Studie

Die klinische Studie zur Behandlung von postoperativen Sensibilitätsstörungen nach oralchirurgischen Eingriffen im Unterkiefer mit dem Steroid Prednisolon wurde in einer nahezu 1-jährigen Vorbereitungsphase in ihren Einzelheiten zum Ablauf protokolliert. Durch intensive Beschäftigung mit dem Themenkreis der gegenständlichen Sensibilitätsstörungen und dem Studium der in Beziehung stehenden Literatur, konnte ein detailliertes Protokoll erarbeitet, und der Ethikkommission Graz vorgestellt werden. Letzte Details konnten im Verlauf einer Diskussion bei der allgemeinen Vorstellung der Studie, an der die Mitarbeiter des Departements für Orale Chirurgie teilnahmen, verfeinert und für den praktischen Ablauf verbessert werden.

Bei einem Großteil der in der Ambulanz der Oralen Chirurgie an der Zahnklinik Graz erstdiagnostizierten Sensibilitätsstörungen, wird der operative Eingriff an der Abteilung selbst zuvor durchgeführt. Der kleinere Anteil wird von externen Behandlern mit der Bitte um Therapie zugewiesen. Im Zuge der Planungsphase der Studie wurde gerade im Hinblick auf die niedergelassenen Zahnärzte eine einfache Untersuchungs-/ Behandlungsmethode favorisiert, die bei erfolgreicher Approbation am Ende der Studie, als Empfehlung bei der Behandlung von postoperativen Sensibilitätsstörungen gegeben werden könnte. Sowohl für den zahnärztlichen Bereich der Klinik als auch den der Praxis, wurde eine kostengünstige und mit wenig Zeitaufwand verbundene Methode als Gegenstand der Untersuchung gewählt.

Da die gegenständliche Studie aufgrund einer in ihrem Ablauf notwendigen Medikamenteneinnahme unter das Arzneimittelgesetz fällt (Arzneimittelstudie), musste bei der Studienplanung einerseits besonderes Augenmerk auf den Schutz von Kindern und Schwangeren gelegt, andererseits die Gefahr von Medikamentenneben- und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten gelegt werden. Nach oralchirurgischen Eingriffen werden standardmäßig Nichtsteroidale-Antirheumatika und häufig Antibiotika verabreicht, wobei erstere

die Gefahr einer gastrointestinalen Blutung in Kombination mit Steroiden provozieren. Wenngleich bei der Erarbeitung des Studiendesigns sorgfältig auf die Vermeidung etwaiger Neben-, Wechselwirkungen beziehungsweise genereller gesundheitlicher Gefährdungen von Patienten geachtet wurde, musste gemäß §32 Abs.1 Z.11 und Z.12 und Abs.2 des Arzneimittelgesetzes (AMG) und der §§47 und 48 des Medizinproduktegesetzes (MPG) eine Versicherung bei der Wiener Städtischen Allgemeinen Versicherungs-AG abgeschlossen werden, bei der sämtliche Studienteilnehmer im Falle von entstandenen gesundheitlichen Schäden ihre Ansprüche geltend machen können. (siehe Anhang)

Primär sollte die zu überprüfende Methode der vorliegenden Studie in Form einer Pilotstudie an wenigen Patienten getestet, und bei Erfolg in eine „normale“ klinische Studie übergeführt werden. Die Ethikkommission Graz sah jedoch in ihrer Bearbeitungsmittelteilung vom Oktober 2009 vor, eine großangelegte Studie mit genauer Fallzahlschätzung aufgrund der bisherigen Erfahrungswerte zu planen und zur neuerlichen Abstimmung in einer der Sitzungen zu bringen. Nach einigen Verzögerungen wurde schlussendlich erst im April 2010 ein positives Votum durch die Ethikkommission Graz ausgestellt. Somit konnte die klinische Studie erst mit Mai 2010 gestartet werden, was eine umfassende Datensammlung für die vorliegende Diplomarbeit gravierend verzögert hat.

3.2 Studiendesign

In einem Zeitraum von insgesamt 48 Monaten wird in einer prospektiven, kontrollierten, monozentrischen, offenen, klinischen Studie die Wirkung von Prednisolon auf postoperative Sensibilitätsstörungen geprüft. Alle mit dieser Methode behandelten Patienten sind der Testgruppe zugeteilt. Eine Vergleichs- oder Kontrollgruppe wird zur besseren Objektivierbarkeit mit der standardisierten Softlasertherapie behandelt. Die Gruppenzuteilung erfolgt mit dem Randomizer for clinical trials Computer-Zufallsprogramm, das vom Institut für medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation, der Medizinischen Universität Graz, für Randomisierungen bei klinischen Studien entworfen wurde und zur Verfügung gestellt wird. Die Abb. 5 zeigt die Maske des Randomizer for clinical trials.

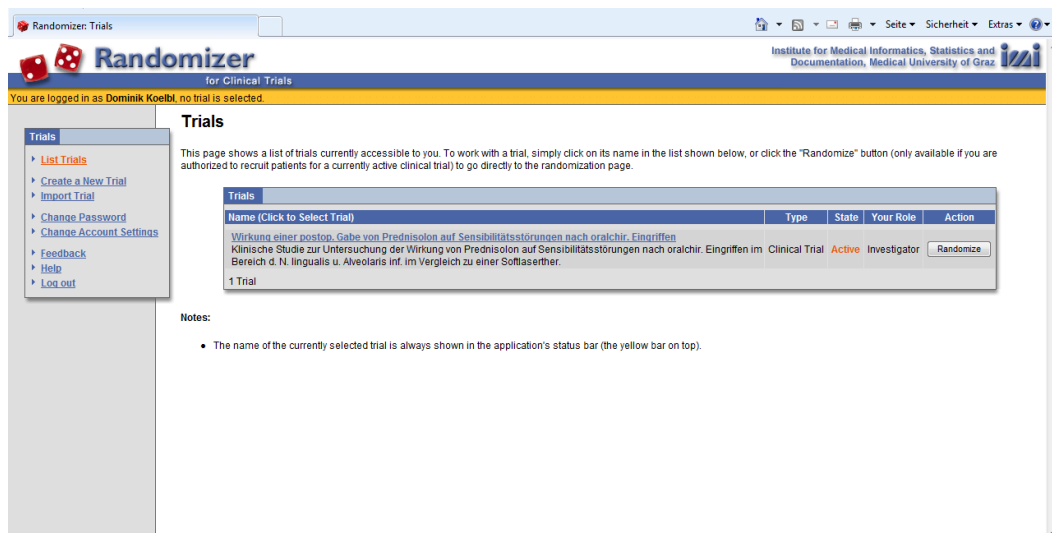


Abbildung 6: Randomizer for clinical trials

Als patientenorientierte **Einschlusskriterien** für die Teilnahme an der Studie dienen:

- männlich und weiblich
- Alter > 18a
- unauffälliger AZ
- alle Patienten, bei denen im Rahmen der postoperativen Kontrolle eine Sensibilitätsstörung diagnostiziert wird (max. 1 Woche post OP)

Für nachstehende Patienten wurden **Ausschlusskriterien** definiert, welche die Teilnahme an der Studie verhindern:

- Systemmykosen, Impfungen mit Lebendimpfstoffen, länger bestehende Ulcera, schwere Osteoporose, schwere Myopathien, psychiatrische Anamnese, akute Virosen, aktive Herpes, Glaukom, Poliomyelitis, Lymphadenitis nach BCG-Impfung
- Minderjährige (Alter < 18a)
- Schwangere
- alle Patienten, bei denen erst > 1 Woche post OP die Sensibilitätsstörung diagnostiziert wird.

3.3 Studienablauf

3.3.1 Sensibilitätsprüfung (Diagnosestellung)

Am Beginn steht die Erhebung des Erst- oder Primärbefundes mit genauer Diagnosestellung der Sensibilitätsstörung. Dieser wird vorzugsweise am 1. postoperativen Tag im Rahmen der postoperativen Kontrolluntersuchung, jedenfalls aber innerhalb der 1. postoperativen Woche gestellt, um die Kriterien des Protokolls zu erfüllen. Auch bei von Extern zugewiesenen Patienten, muss der Primärbefund innerhalb der 1. postoperativen Woche geschrieben werden. In einem speziellen Befunderhebungsbogen werden alle für die Dokumentation relevanten Daten erhoben die folgende Parameter umfassen:

- *Patient (Name, Geburtsdatum)*
- *OP- Datum*
- *Operateur*
- *Datum / Untersucher bei Erstbefund*
- *Betroffener Nerv*
- *Art des durchgeführten Eingriffes (z.B.: Weisheitszahnentfernung)*
- *Therapieform (Prednisolon od. Softlaser)*
- *Spitz / Stumpf Untersuchung (mit Sonde)*
- *Light touch Test (mit Stieltupfer)*
- *Two point discrimination (mit Schiebelehre mm Werte eintragen)*
- *Vitalitätstest Unterkiefer (mit CO2 Schnee)*

Hierbei wird Art, Ausmaß und Umfang der Sensibilitätsstörung erhoben. Der Verlauf und das Innervationsgebiet des von der Störung betroffenen Nervs, kann somit als Basis für vergleichende Untersuchungen im Rahmen der Therapie herangezogen werden. Die in den genannten Untersuchungen erhobenen klinisch – neurologischen Nervensensationsmuster wie Anästhesie, Hypästhesie, Parästhesie oder Hyperästhesie bilden im Laufe der Kontrolluntersuchungen wichtige, dem Behandler zur Orientierung am Therapieerfolg dienende, Parameter. Zur schriftlichen Dokumentation auf dem Befunderhebungsblatt wird

zusätzlich eine EDV-Datenbank mit den erhaltenen Werten bestückt. Der exakte Ablauf der Sensibilitätsprüfung wird in Kapitel 3.5 genauer beleuchtet.

3.3.2 Aufklärung

Nachdem eine Sensibilitätsstörung eindeutig diagnostiziert wurde und der Patient alle Kriterien zur Teilnahme an der Studie erfüllt, wird er umfassend über die Möglichkeit zur Teilnahme an der Studie informiert und aufgeklärt. Zusätzlich zum Arzt – Patientengespräch, steht ein speziell für diese Studie entworfener Informations- und Aufklärungsbogen zur Verfügung, der alle patientenrelevanten Information und Risiken in für den Laien einfach verständlicher Form enthält. (siehe Anhang) Trotz einer Einwilligung zur Teilnahme an der Studie, kann der Patient jederzeit ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Studie quittieren, ohne dass ihm daraus Nachteile in seiner weiteren Behandlung und Betreuung entstünden. Sollten im Therapieverlauf unvorhergesehene Probleme oder Nebenwirkungen auftauchen, ist der Patient zur sofortigen Meldung an den Prüfarzt angehalten. Zudem ist während der zumindest 3-monatigen Teilnahmedauer des Patienten, die Teilnahme an einer anderen klinischen Studie untersagt, um die Untersuchungsergebnisse nicht zu verfälschen. Schwangeren Frauen ist die Teilnahme an der Studie aus Gründen des Schutzes am ungeborenen Kind ausnahmslos untersagt.

3.3.3 Randomisierung

Nachdem der Patient seine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie gegeben hat, wird er mit dem **Randomizer for clinical trials** Computerprogramm einer der beiden Gruppen (Test- oder Kontrollgruppe) zugeordnet. Das Programm ist bei jedem Rechner mit Internetzugang verfügbar und kann von berechtigten Personen genutzt werden. Nachdem die Zuteilung zur jeweiligen Gruppe (Test- oder Kontrollgruppe) erfolgt ist, wird die ausgewählte Behandlungsform dem Patienten mitgeteilt und vermerkt. (siehe auch 3.2. Studiendesign)

Bei gebärfähigen Frauen ist bei Zuteilung zur Testgruppe ein **Schwangerschaftstest** durchzuführen, der bei positivem Ergebnis ein Ausschlusskriterium darstellt.

3.3.4 Therapeutische Intervention

3.3.4.1 Testgruppe (Prednisolon)

Die Testgruppe erhält eine Low-dose-Corticoidtherapie in Form von Prednisolon 5 mg – Tabletten in folgender Dosierung:

- 1. Tag: 20 mg**
- 2. Tag: 10 mg**
- 3. Tag: 5 mg**
- 4. Tag: 5 mg**

Die erste Dosis von 20 mg wird direkt in der Ambulanz vom Behandler verabreicht. Die restlichen 4 Tabletten bekommt der Patient nach eingehender Aufklärung über die Dosierung mit nach Hause. Um das Risiko einer Fehleinnahme zu minimieren, steht zudem ein eigenes Dosierungsrichtlinie- Blatt zur Verfügung, das dem Patienten mitgegeben wird. (siehe Anhang 7.2)

3.3.4.2 Kontrollgruppe (Softlaser)

Die Patienten der Kontrollgruppe werden innerhalb der ersten 2 Wochen nach Diagnosestellung mit dem Softlaser im von der Sensibilitätsstörung betroffenen Gebiet zu je 90 Sekunden oberflächlich bestrahlt. In diesen 2 Wochen sind jeweils 3 (insgesamt 6) Bestrahlungstermine angesetzt. Die Bestrahlung erfolgt mit einem **75mW GaAlAs Diodenlaser** der Firma Helbo (Grieskirchen, OÖ) mit definierten 680 nm Wellenlänge. (Abb.: 7)



Abbildung 7: Softlaserbestrahlung

3.3.5 Kontrolluntersuchungen

Um den Verlauf der Sensibilitätsstörung zu dokumentieren, werden für beide Gruppen, zu im Protokoll festgelegten Zeitpunkten Kontrolluntersuchungen durchgeführt.

- **4 Tage** *post OP / nach Diagnosestellung*
- **1 Woche** *post OP / nach Diagnosestellung*
- **2 Wochen** *post OP / nach Diagnosestellung*
- **3 Monate** *post OP / nach Diagnosestellung*

Alle Kontrolluntersuchungen gleichen dem Schema der Erstbefunderhebung und können so letztendlich in einer statistischen Auswertung verglichen werden.

3.4 Fallzahlschätzung

Statistischen Berechnungen zur Folge, die bestehende Daten des Departments für Orale Chirurgie über die Verlaufsdokumentation von Sensibilitätsstörungen mit einbeziehen (vergl. Kontrollgruppe), werden für eine optimale Aussagekraft in Bezug auf die Patientenzahl der Studie, bei einer angenommenen Verbesserung von 15% durch die zu untersuchende Methode, 76 Personen pro Gruppe (Test – bzw. Kontrollgruppe) benötigt. Dies ergibt sich aus dem Umstand, dass aufgrund der Annahme, der Spitz/Stumpf-Test diene als Hauptkriterium bei der Beurteilung der individuellen Verbesserung innerhalb der ersten 2 postoperativen Wochen, bei der konventionellen Softlasermethode 80% der untersuchten Patienten eine durch dieses Testverfahren verifizierte Beschwerdefreiheit erreichen. Durch die in der Studie zu prüfende Methode der Steroidmedikation, wird demnach eine 95%ige Beschwerdefreiheit innerhalb des eben erwähnten Zeitraumes angestrebt.

Die Berechnungen zur Fallzahlschätzung wurden von Frau Diplomingenieur Irene Mischak mit Hilfe der „n-Query“ Computersoftware durchgeführt.

3.5 Testverfahren bei der Diagnose von Sensibilitätsstörungen

Um eine optimale Aussagekraft in Bezug auf den Verlauf einer Sensibilitätsstörung zu erhalten, müssen sowohl bei der Primärbefunderhebung als auch bei den weiteren Kontrolluntersuchungsterminen immer alle 4 Testverfahren zur Anwendung kommen.

3.5.1 Spitz / Stumpf Untersuchung

Dieser Test (Abb.: 10) ist die einfachste aber zugleich am besten reproduzierbare Untersuchungsmethode, die trotz allem einen schnellen und guten Überblick über das Ausmaß der Sensibilitätsstörung gibt. Mit einer spitzen zahnärztlichen Sonde, wird das durch das Schema in Abb. 6 und 7 gerasterte Gebiet, auf spitze bzw.

stumpfe Empfindungen hin untersucht. Zur Abstufung dienen 4 mit Kleinbuchstaben (a, b, c, d) beschriebene Sensationen:

a: keine Sensibilität

b: herabgesetzte Sensibilität

c: gesteigerte Sensibilität

d: keine Sensibilität

Diese im Testverfahren eruierten Werte, werden in das speziell entworfenes Schema (Abb.: 8 und 9) eingetragen und danach in die EDV-Datenbank übertragen.

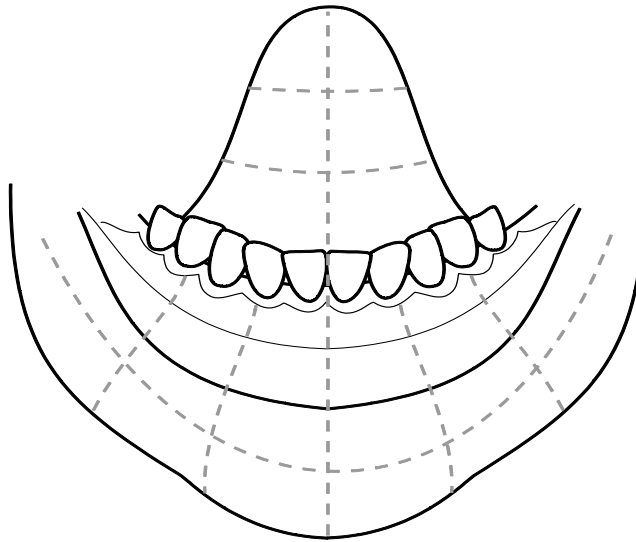


Abbildung 8: Schema beim Sensibilitätstest (N.alv.inf.; N.ling.)

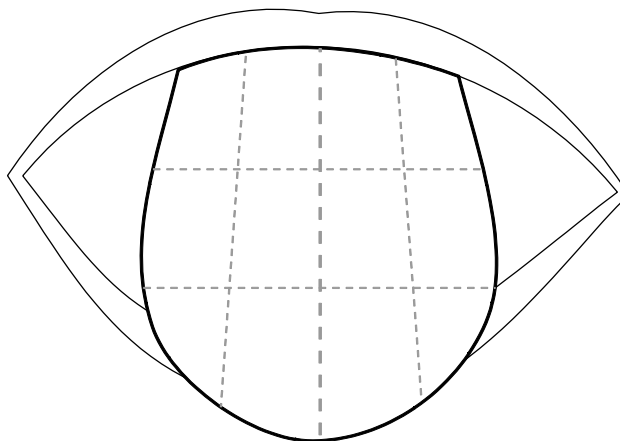


Abbildung 9: Schema beim Sensibilitätstest (N.ling.)



Abbildung 10: Spitz / Stumpf Untersuchung

3.5.2 Light touch Test

Der Light touch Test (Abb.: 11) wird in der Literatur (D'Agostino et al., 2010) als weitaus sensitiver im Gegensatz zum Spitz / Stumpf Test beschrieben. Mit einem weichen Stieltupfer werden zart- streichende Abrollbewegungen in oben genannten Rastern durchgeführt, wobei der Patient sich zwischen 5 Abstufungen der Gefühlswahrnehmung entscheiden kann, die von römischen Ziffern repräsentiert werden:

- I: keine Sensibilität***
- II: herabgesetzte Sensibilität***
- III: reduzierte Sensibilität***
- IV: fast normale Sensibilität***
- V: volle Sensibilität***

Analog zum Spitz / Stumpf Test werden die Werte in das Schema und die Datenbank eingetragen. Die Schwierigkeit bei diesem Test liegt darin, dem Patienten die Abstufungen vermitteln zu können, damit er die getesteten Bereiche exakt benennen kann. Varietäten beim Anpressdruck des Stieltupfers können das Ergebnis ebenfalls massiv beeinträchtigen.



Abbildung 11: Light touch Test

3.5.3 Two point discrimination

Mit den Branchen einer Schiebelehre (Züricher-Modell) wird der Abstand zweier Punkte, die der Patient unabhängig voneinander spürt, gemessen. Als Normwert werden 2 mm angenommen, die aber bei Testungen im Gesunden Bereich sehr stark davon abweichen können. Es empfiehlt sich jedenfalls primär, auf der nicht von der Sensibilitätsstörung betroffenen Seite in mehreren verschiedenen Rastern eine Probe – Testung zu machen, um einen für den Patienten individuellen Normwert zu erhalten. Zudem konnten altersbedingte unterschiedliche Schwellenwerte beschrieben werden. Auch bei diesem Test besteht die Schwierigkeit darin, den Patienten während der Dauer der Untersuchung konzentriert zu halten. Indem er weiß, dass er zwei Punkte spüren soll, ist er oft in seinem Urteilsvermögen beeinträchtigt. Zu diesem Zweck kann es manchmal sinnvoll sein, den Patienten die Augen schließen zu lassen. Für den Behandler kann es indes schwierig werden, in engen Bereichen wie dem Vestibulum, trotz der geringen Größe der Schiebelehre, ordentliche Messwerte zu erhalten. Bei diesem Test wird ebenfalls in die Raster des Schemas und der Datenbank eingetragen. (Heft et al., 2010)



Abbildung 12: Two point discrimination

3.5.4 Vitalitätstest Unterkiefer

Ein weiteres diagnostisches Kriterium ist die Vitalität der Unterkieferzähne. Mit einem Kohlendioxidschnee (CO₂-Schnee) –Stäbchen, wird jeder Zahn einzeln getestet. Bei Verletzungen des Nervus alveolaris inferior kann die Reaktion in mehrere Richtungen pathologisch gestört sein. Kleinbuchstaben (a, b, c, d) beschreiben dabei:

- a: keine Vitalität*
- b: herabgesetzte Vitalität*
- c: gesteigerte Vitalität*
- d: normale Vitalität*

Selbstverständlich werden in dem Schema auch wurzelbehandelte (\mathcal{W}) und fehlende (\mathcal{X}) Zähne berücksichtigt. Bei dieser Untersuchung empfiehlt sich sicherlich zuvor einen Blick auf das Panoramaröntgen des Patienten zu machen, um durch die Diagnose von vorhandenen Wurzelbehandlungen an einzelnen Zähnen, keine falsch negativen Ergebnisse zu erhalten.



Abbildung 13: Vitalitätstest Unterkiefer

3.6 Ressourcen

Die räumlichen und personellen Ressourcen die für den Ablauf der vorliegenden Studie zur Verfügung stehen sind stark begrenzt. Da vor allem auf den zwei Behandlungsstühlen „Oberarzt- und Leiter-Stuhl“ neben dem Normalbetrieb und den zahlreichen Spezialambulanzen, viele andere Studien laufen und mit Kontrollterminen besetzt sind, kann auf individuelle Terminwünsche von Seiten der Patienten nur selten Rücksicht genommen werden. Die Kontrolluntersuchungstermine sind laut Protokoll aus Gründen der exakteren Ergebnisse, einigen wenigen Mitarbeitern vorbehalten, die im Umgang mit der Befunderhebung bereits versiert sind. Der Primärbefund samt Aufklärung und Einleiten der Therapie musste aufgrund der beschränkten Ressourcen in die Ambulanz ausgelagert werden.

3.7 Bisherige Ergebnisse der standardisierten Softlaserbehandlung

Unabhängig von der gegenständlichen Studie werden Sensibilitätsstörungen am Department für Orale Chirurgie und Röntgenologie der Zahnklinik Graz, routinemäßig mit der Low-Level-Laser-Therapie seit Jahren behandelt. Der

Nachteil liegt hierbei in der zeitaufwendigen und terminintensiven Koordination mit dem Patientengut, was nicht zuletzt auf die oben erwähnten beschränkten Ressourcen zurückzuführen ist. Im Allgemeinen wird die LLLT von den Patienten als durchaus angenehm und zielführend empfunden, wobei einige sogar von einem leichten Kribbel-Gefühl („Ameisenlaufen“) während und kurz nach der Bestrahlung berichten.

3.7.1 Statistische Auswertungen (Softlaser)

Die beste Datenlage stammt aus dem Jahr 2008 wo bei 56 Patienten statistisch relevante Daten erhoben werden konnten. Abweichend vom Protokoll der Kontrollgruppe in der vorliegenden Studie, wurden diese Patienten so oft als möglich in den ersten postoperativen Wochen mit dem Softlaser bestrahlt. Die weiteren Bestrahlungstermine richteten sich individuell nach der Verlaufssymptomatik der Beschwerden und reichen von wenigen Tagen bis hin zu mehreren Wochen. Da bei vielen Patienten unterschiedlich oft Befunde bzw. Zwischenbefunde erhoben wurden, kann in der statistischen Auswertung nur zwischen Primär- und Endbefund differenziert werden.

In der vorliegenden Statistik wurden die Daten aus der Datenbank für Sensibilitätsstörung im Jahreszeitraum von 2008 entnommen. Signifikante Besserungstendenzen zeigen sich bei Betrachtung der Bereiche wo primär keine Sensibilität diagnostiziert wurde. Von anfänglich 4,3 % anästhetischer Areale, konnten im Durchschnitt bei den Endbefunden nur noch 0,8 % (6 Stellen absolut) mit „keiner Sensibilität“ bewertet werden. Diese Tendenz lässt Rückschlüsse darauf ziehen, dass die Softlasertherapie einen regenerierenden Effekt auf posttraumatische Parästhesien haben dürfte, wenngleich eine natürliche Regeneration ohne jegliche Therapie immer als Möglichkeit in Betracht gezogen werden muss. Interessant erscheint aber auch, dass bei immerhin 4,3 % der getesteten Areale mit reduzierter Sensibilität persistierten. In einigen Fällen konnte eine völlige Normalisierung der Sensibilitätsstörung innerhalb von 2-3 Wochen beobachtet werden. Entsprechend der Werte aus der Datenbank kann in einem überwiegenden Großteil der Fälle von einer kompletten Remission der

Sensibilitätsstörung bei adjuvanter LLLT innerhalb von 6 Monaten ausgegangen werden. Die Tabellen 2 und 3 zeigen den Verlauf zwischen Anfangs- und Endbefund bei der **Spitz /Stumpf Untersuchung** an 56 Patienten mit den von der Sensibilitätsstörung betroffenen Stellen in Prozent (%) und absolut. Die farbliche Kodierung der Untergruppen beschreibt: in roter Schriftfarbe und dem Kleinbuchstabe „a“ sämtliche Stellen, an denen bei der Spitz / Stumpf Untersuchung **keine Sensibilität** diagnostiziert wurde; in oranger Schriftfarbe und dem Kleinbuchstabe „b“ diejenigen Stellen mit **herabgesetzter Sensibilität**; mit blauer Schriftfarbe und dem Kleinbuchstabe „c“, Areale mit **gesteigerter Sensibilität**; sowie mit dem Kleinbuchstabe „d“ in grüner Schriftfarbe alle Bereiche mit **normaler Sensibilität**. In Tabelle 3 repräsentieren die Balken in ähnlicher Farbcodierung den Verlauf der von einer Sensibilitätsstörung betroffenen Stellen zwischen Primär- und Endbefund in Prozent (%). Aus diesem Diagramm lässt sich ableiten, dass von anfänglich 18,3 % an pathologisch befundeten Arealen, bei Abschluss der Behandlung im Letztbefund lediglich 5,8 % an die Gruppen mit gestörter Sensibilität (**a**, **b** und **c**) entfallen. Die Zeitspanne zwischen Anfangs- und Endbefund variiert im Einzelfall sehr stark. So sind beispielsweise manche Endbefunde schon nach 2-3 Wochen als Abschluss der Behandlung durchgeführt worden, da in diesen Fällen bereits eine vollständige Remission der Sensibilitätsstörung beobachtet werden konnte. In anderen Fällen konnten die abschließenden Befunde erst nach mehreren Wochen bis einigen Monaten im Zuge der Rekonvaleszenz erhoben werden. Dies schließt natürlich nicht aus, dass Areale mit gestörter Sensibilität auch im Zuge der Endbefundung detektiert wurden, wenn aufgrund ausbleibender Besserung ein Behandlungsabbruch im Einvernehmen mit dem Patienten angestrebt wurde. Dieses Vorgehen erfolgte meist, wenn primär durch die Softlasertherapie eine Besserung der Sensibilitätsstörungen erzielt werden konnte, im Verlauf der Behandlung aber kleine Areale mittelfristig keine Änderung aufwiesen. Eine detaillierte zeitliche Auflistung, um alle Zeiträume zwischen Anfangs- und Endbefund für jeden einzelnen Patienten anschaulich zu machen, würde den Umfang der statistischen Auswertung überstrapazieren und wenig veranschaulichend sein.

| Spitz / Stumpf Untersuchung | Primärbefund absolut | in % | Endbefund absolut | in % |
|-----------------------------|----------------------|------|-------------------|------|
| a keine Sens. | 99 | 4,3 | 6 | 0,8 |
| b herabgesetzte Sens. | 288 | 12,5 | 32 | 4,3 |
| c gesteigerte Sens. | 35 | 1,5 | 5 | 0,7 |
| d normale Sens. | 1878 | 81,7 | 693 | 94,2 |

Tabelle 2: Bisherige Ergebnisse aus der LLLT, 2008

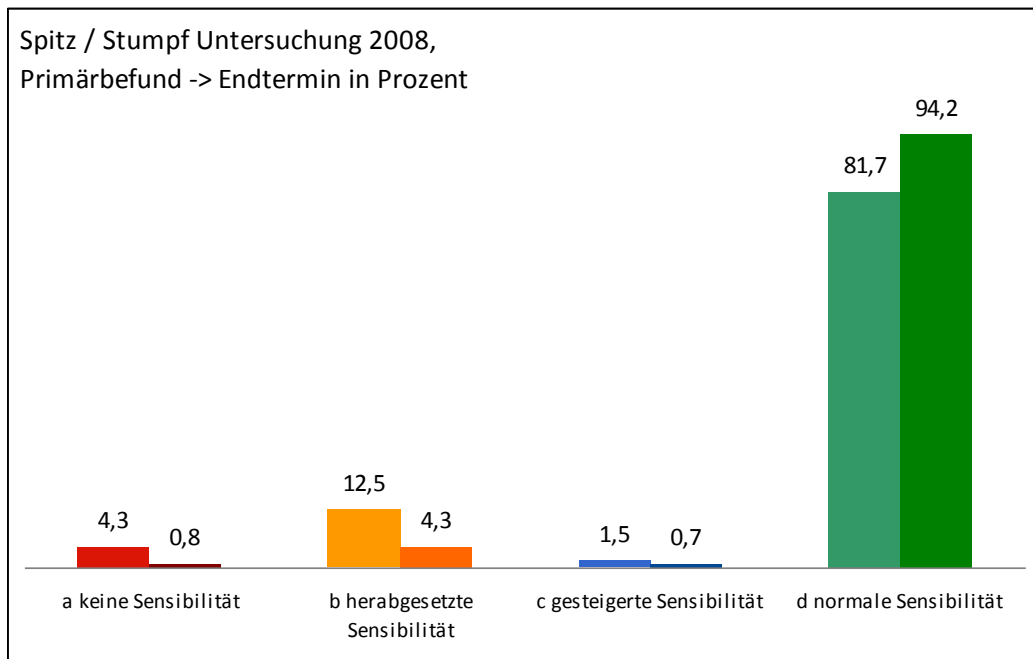


Tabelle 3: Bisherige Ergebnisse der LLLT, 2008 in Prozent (%)

3.8 Erste klinische Studienergebnisse

Im Zeitraum zwischen Beginn der klinischen Studie und Fertigstellung der vorliegenden Diplomarbeit, der lediglich knapp drei Monate umfasst, wurde am Department für orale Chirurgie und Röntgenologie der Zahnklinik Graz bei 17 Patienten eine Sensibilitätsstörung diagnostiziert, die in direktem Zusammenhang mit einem oralchirurgischen Eingriff stand. Den Teilnahmekriterien für die vorliegende Studie entsprachen davon 9 Patienten, von denen eine Patientin im Laufe der Studie von der Teilnahme aufgrund einer kompletten Durchtrennung des Nervus lingualis ausgeschlossen, und auf die kieferchirurgische Abteilung zur

mikrochirurgischen Intervention überwiesen wurde. Letztendlich konnten aus 8 Patientendaten statistisch aussagekräftige Werte erhoben werden, bei denen in allen Fällen im Zuge einer Weisheitszahnentfernung im Unterkiefer eine Sensibilitätsstörung aufgetreten ist.

Alle Werte repräsentieren den **Primärbefund** sowie die **3. Kontrolluntersuchung** (2 Wochen nach Diagnosestellung) aus den **Spitz / Stumpf Untersuchungen**. Die Daten der 4. Kontrolluntersuchung (3 Monate nach Diagnosestellung) können aus zeitlichen Gründen nicht mehr in die vorliegende Arbeit einfließen. Sämtliche Werte beziehen sich zur einen Hälfte auf 4 Patienten der Testgruppe (Prednisolon), die die zu untersuchende Methode repräsentieren, und zur anderen Hälfte auf 4 Patienten der Kontrollgruppe (Softlaser). Bei der folgenden Beurteilung wurden die erhobenen Daten analog zu der in Kapitel 3.7 dargestellten Statistik graphisch aufbereitet. Da in den getesteten Arealen der Studienpatienten keine Bereiche mit gesteigerter Sensibilität („c“) diagnostiziert werden konnten, wurden diese aus Gründen der besseren Übersicht vernachlässigt. Tabelle 4 stellt die Anzahl der getesteten Areale in Prozent (%) und absolut zwischen Testpatienten (linke Spalte) und Kontrollpatienten (rechte Spalte) für den Spitz / Stumpf Test dar. Die Unterteilung erfolgt wie bereits ausführlich beschrieben durch „a“ keine Sensibilität, „b“ reduzierte Sensibilität und „d“ normale Sensibilität. Die folgende Statistik fasst **pro Gruppe** (Testgruppe: Prednisolon vs. Kontrollgruppe: Softlaser) jeweils **4 Patienten** mit subsummierten **184 Testarealen** für den Spitz / Stumpf Test zusammen. (*46 Stellen pro Person / Test*) Dabei zeigt sich in der Testgruppe, dass von den anfänglich 7 Stellen (7/184 bei 4 Testpatienten) ohne Sensibilität, nach der 3. Kontrolluntersuchung keine anästhetischen Bereiche mehr vorhanden waren. In der Kontrollgruppe persistierten nach der 3. Kontrolluntersuchung 6 anästhetische Stellen (6/184 bei 4 Kontrollpatienten) von anfänglich 16 (16/184 bei 4 Kontrollpatienten). Hypästhetische Bereiche („b“) konnten durch beide Therapieverfahren, von 22 auf 16 (von 184) Stellen in der Testgruppe (4 Patienten; Prednisolon), sowie 26 auf 21 (von 184) Stellen in der Kontrollgruppe (4 Patienten; Softlaser), reduziert werden. Die Bereiche mit normaler Sensibilität stiegen in der Testgruppe (4 Patienten) von 155 auf 168 (von 184) und von 142 auf 157 (von 184) in der Kontrollgruppe (4 Patienten).

Dieselben Werte sind in Tabelle 5 in Form eines Balkendiagrammes in Prozentwerten (%) übersichtlich angeordnet.

| | Testpatienten | | | | Kontrollpatienten | | | |
|---|---------------|------|-------|------|-------------------|------|-------|------|
| | Primärbefund | in % | 3. Ko | in % | Primärbefund | in % | 3. Ko | in % |
| a | 7 | 3,8 | | | 16 | 8,7 | 6 | 3,3 |
| b | 22 | 12,0 | 16 | 8,7 | 26 | 14,1 | 21 | 11,4 |
| d | 155 | 84,2 | 168 | 91,3 | 142 | 77,2 | 157 | 85,3 |

Tabelle 4: Studienergebnisse Spitz / Stumpf Untersuchung, 4 Test- vs. 4 Kontrollpatienten

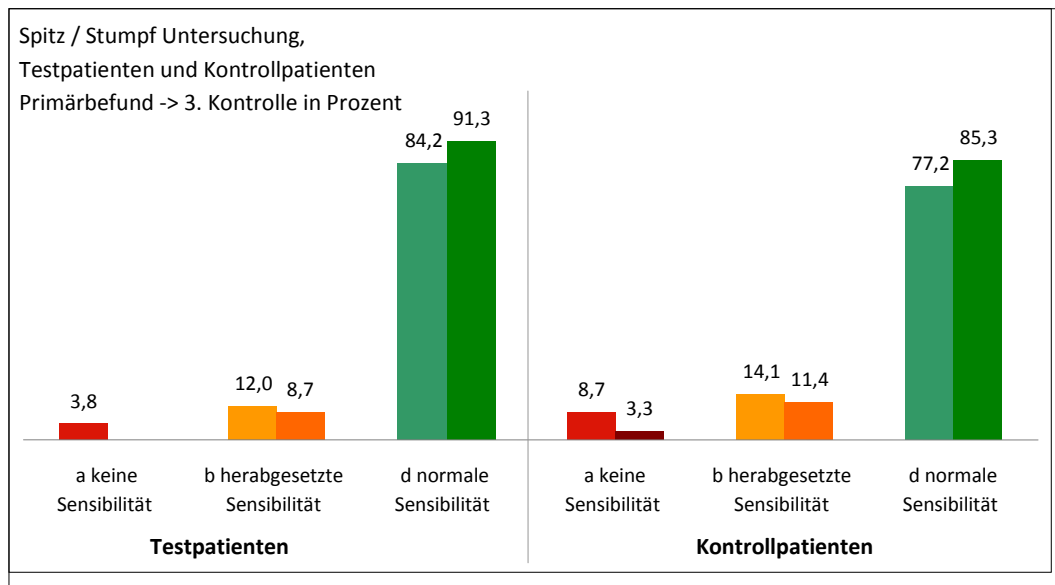


Tabelle 5: Studienergebnisse, Test- vs. Kontrollpatienten in Prozent (%)

Die helleren farblich codierten Balken in Tabelle 5 stehen für Prozentwerte aus dem Erstbefund, die dunkleren Balken für die der 3. Kontrolluntersuchung. In der Testgruppe konnte eine Steigerung der Bereiche mit normaler Sensibilität („d“) um 7,1% auf 91,3% erzielt werden. Die Kontrollgruppe in ähnlichem Maße von 77,2% im Primärbefund auf 85,3% bei der 3. Kontrolluntersuchung.

3.8.1 Patientenbeispiel

Aufgrund der bis zur Fertigstellung der Diplomarbeit noch sehr geringen Datenlage an bisherigen Ergebnissen, soll anhand eines exemplarischen Patientenfalls eine tendenzielle Entwicklung im Studienverlauf simuliert werden. Die vorliegenden Werte beziehen sich auf alle drei protokollierten Testverfahren. Die weiteren Kontrollbefunde enthalten nur den Spitz / Stumpf Test als Hauptkriterium.

Patient: A. C., **26 a, m.**

- *St. p. RZE 38*
- *Betroffener Nerv: Nervus alveolaris inferior*
- *OP-Datum: 03.05.2010*
- *Datum des Primärbefundes: 07.05.2010*
- *Randomizer for clinical trials: **Testgruppe (Prednisolon)***

Die Symbole des Diagnoseschemas (Kleinbuchstaben, römische und arabische Ziffern) sind zur besseren Übersicht farblich codiert.

3.8.1.1 Primärbefund, Spitz / Stumpf Untersuchung

a keine Sensibilität
b herabgesetzte Sensibilität
c gesteigerte Sensibilität
d normale Sensibilität

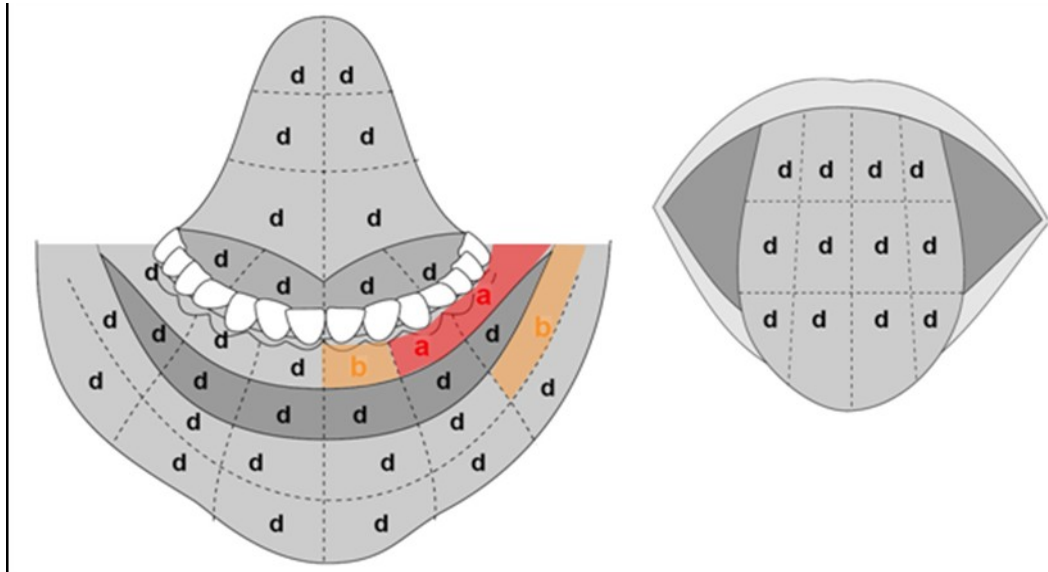


Abbildung 14: Primärbefund, Spitz / Stumpf Untersuchung

3.8.1.2 Primärbefund, Light touch test

- I keine Sensibilität
- II fast keine Sensibilität
- III reduzierte Sensibilität
- IV fast normale Sensibilität
- V normale Sensibilität

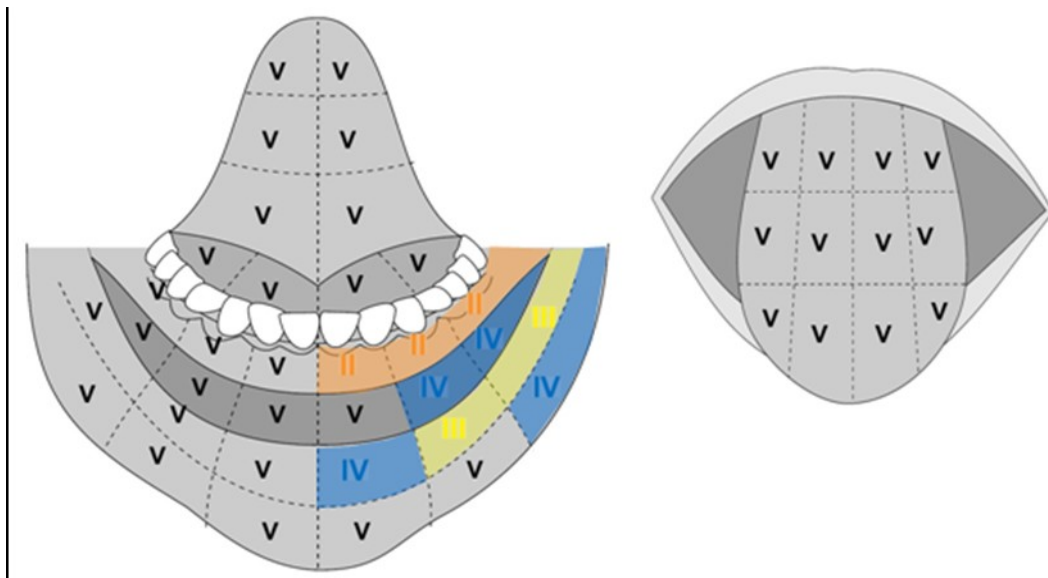


Abbildung 15: Primärbefund, Light touch test

3.8.1.3 Primärbefund, Two point discrimination

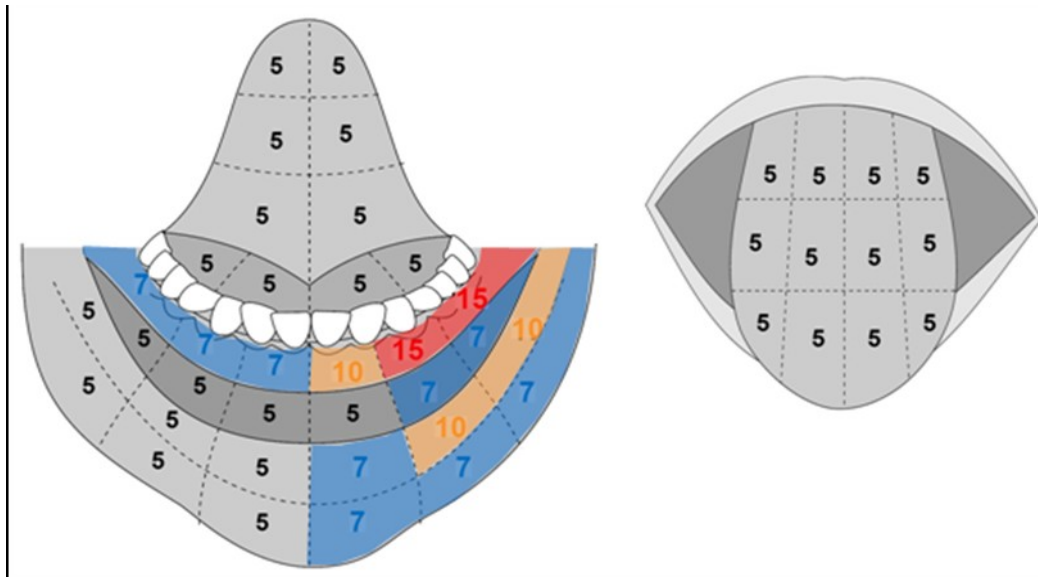


Abbildung 16: Primärbefund, Two point discrimination

Nachdem der Primärbefund erstellt und der Patient umfassend über die Teilnahme an der Studie aufgeklärt wurde, erfolgte die sofortige therapeutische Intervention mit dem Steroid Prednisolon. Dem Patienten wurde eine Dosierungsrichtlinie ausgehändigt, in der er alle Details über die korrekte Einnahme erhielt. Am letzten Tag der Prednisoloneinnahme kam der Patient zur 1. Kontrolluntersuchung um erste Tendenzen im Heilungsverlauf zu dokumentieren.

3.8.1.4 1. Kontrolluntersuchung (4 Tage p. Diagn.), Spitz / Stumpf Untersuchung

Im Vergleich zum Primärbefund zeigen sich bei der ersten Kontrolluntersuchung fünf weitere Stellen mit herabgesetzter Sensibilität (die zuvor teilweise normale Sensibilität aufwiesen), was im Zuge des Regenerationsprozesses als durchaus normal erachtet werden kann.

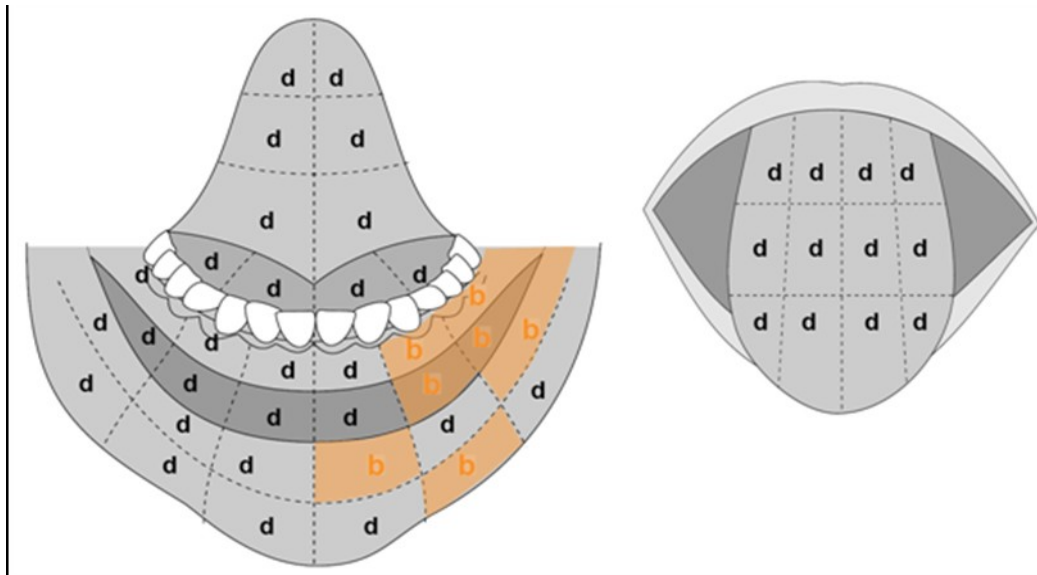


Abbildung 17: 1. Kontrolluntersuchung, Spitz / Stumpf Untersuchung

3.8.1.5 2. Kontrolluntersuchung (1 Wo. p. Diagn.), Spitz / Stumpf Untersuchung

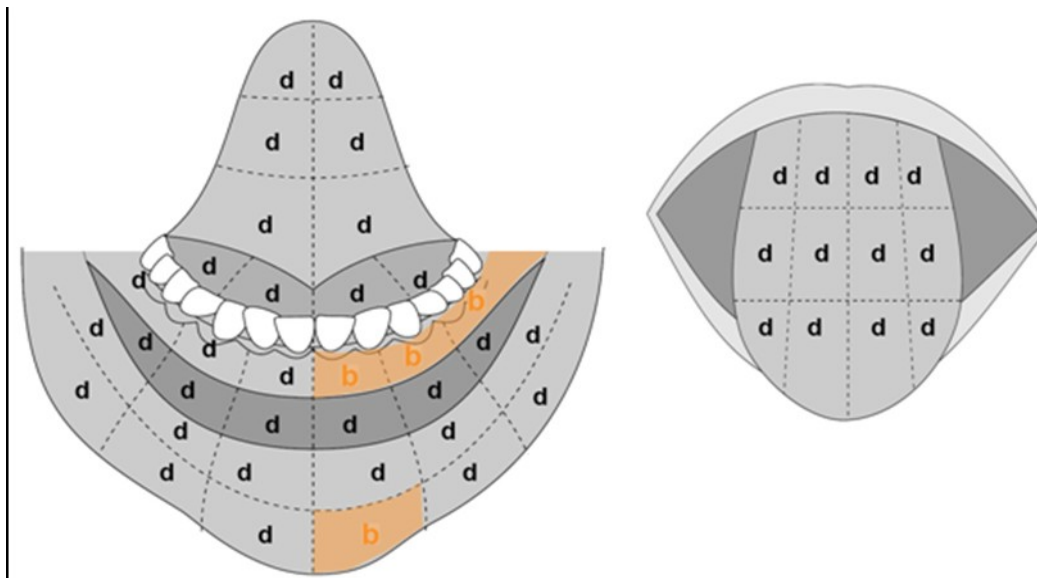


Abbildung 18: 2. Kontrolluntersuchung, Spitz / Stumpf Untersuchung

3.8.1.6 3. Kontrolluntersuchung (2 Wo. p. Diagn.), Spitz / Stumpf Untersuchung

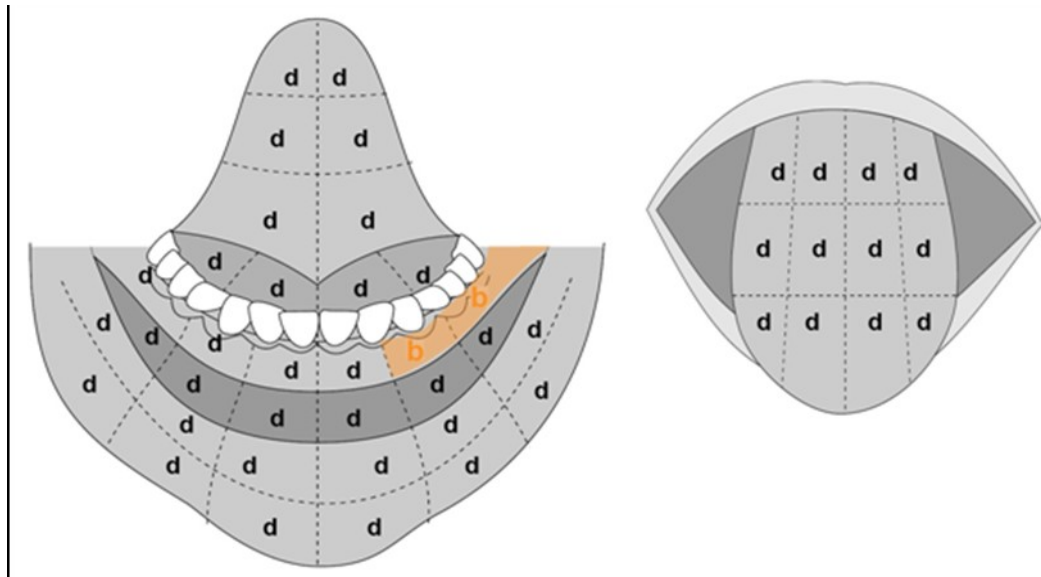


Abbildung 19: 3. Kontrolluntersuchung, Spitz / Stumpf Untersuchung

Bei Betrachtung der Regredienz der von der Sensibilitätsstörung betroffenen Bereiche nach relativ kurzer Zeit, darf ein Therapieerfolg zumindest vermutet und angedacht werden. Wie in der Einleitung bereits umfangreich beschrieben, verspricht die zu untersuchende Methode vor allem bei primär nicht komplett anästhetischen Arealen rasche Erfolge.

3.8.1.7 4. Kontrolluntersuchung (3 Mo. p. Diagn.), Spitz / Stumpf Untersuchung

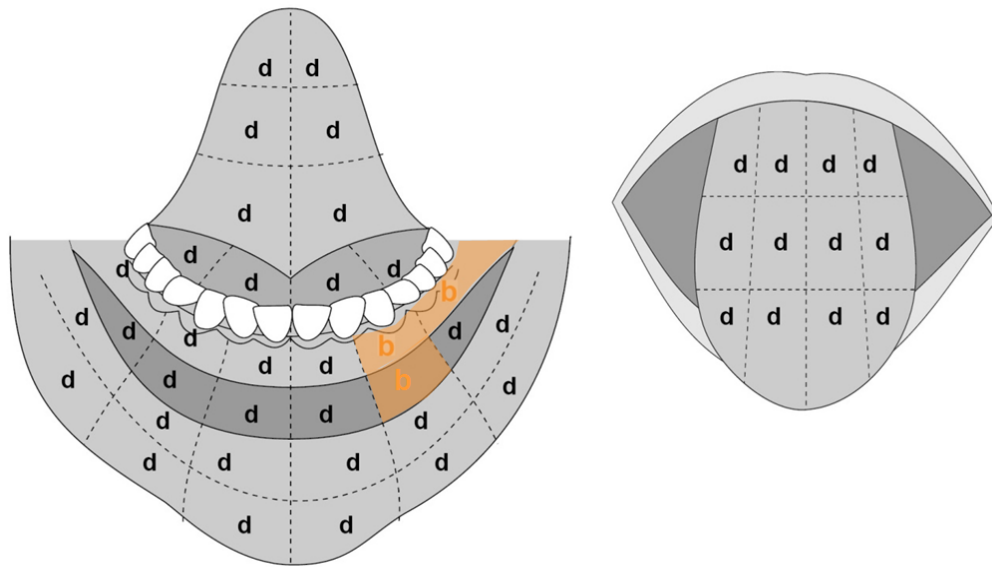


Abbildung 20: 4. Kontrolluntersuchung, Spitz / Stumpf Untersuchung

Die Tabelle 4 zeigt zusammenfassend die absoluten Werte (Anzahl der betroffenen Stellen) der Spitz / Stumpf Untersuchung im Vergleich zwischen Primärbefund und 4. Kontrolluntersuchung.

| Spitz / Stumpf | <i>Primärbefund</i> | <i>4. Kontrolluntersuchung</i> |
|-----------------------------|---------------------|--------------------------------|
| a: keine Sens. | 2 | 0 |
| b: reduzierte Sens. | 2 | 3 |
| c: gesteigerte Sens. | 0 | 0 |
| d: normale Sens. | 8 | 9 |

Tabelle 6: Patientenfall zur Studie, Primärbefund vs. 4. Kontrolluntersuchung

Insgesamt beschreibt der Patient die Prednisolontherapie als komplikationslos und zielführend. Seine subjektiven Wahrnehmungen im Regenerationsprozess, wurden von ihm, im Gespräch bei den Kontrolluntersuchungen, in Form einer raschen Besserung positiv bewertet. Im Zeitraum zwischen der 3. und 4. Kontrolluntersuchung, ungefähr einen Monat nach der operativen Entfernung des retinierten Zahnes 38 (ca. 2 Wochen nach der 3. Kontrolluntersuchung), berichtet

der Patient von einer Abszessbildung im Bereich der leeren Extraktionsalveole bei Zahn 38. Da der Patient seinen Wohnort in großer geographischer Distanz zur Zahnklinik Graz hat, kontaktierte er leider seinen niedergelassenen Zahnarzt, der dem Patienten zur Folge das Abszess inzidiert sowie eine antibiotische Medikation verordnet hatte. In der Zeitspanne zwischen dem 3. Kontrolluntersuchungstermin sowie dem Auftreten dieser akuten Inflammation beschreibt der Patient eine völlige Remission der Sensibilitätsstörung die aber aufgrund der fehlenden Kontaktierung von Seiten des Patienten im Zuge des Abszessgeschehens leider nicht von uns dokumentiert werden konnte. Nach Abklingen der ein Monat post operationem auftretenden Entzündung, waren laut Patienten A.C. auch wieder leichte Symptome der Sensibilitätsstörung zurückgekehrt.

3.8.2 Adhärenz / Compliance der Patienten

Die ersten Erfahrungen zeigen, dass die Patienten ob des Umfangs und Detailreichtums der Studienziele zum Teil überfordert waren. Die von der Ethikkommission Graz vorgeschriebene, sehr umfassende Patienteninformation und Einwilligungserklärung trug ihren Anteil dazu noch bei. Hier zeigte sich deutlich wie schwierig es war, im persönlichen Aufklärungsgespräch die Hauptaspekte und Eckpunkte der Studie klarzumachen. Das dem Laien allgemein bekannte Bild von Steroiden bzw. Cortison stieß fast bei jedem Patienten primär auf Misstrauen und Ablehnung. Erst bei genauer Aufklärung konnten die meisten Bedenken zerstreut, und die möglichen Vorteile deutlich gemacht werden. Häufig waren auch zeitlich – terminliche Diskrepanzen ein Einwilligungshindernis. Im Verlauf der Studie zeigte sich jedoch, dass die Patienten sich gut betreut fühlten, was sich auch in der subjektiven Freude bei Besserungen im Heilungsverlauf anhand der Kontrolluntersuchungen widerspiegelte. Im weiteren Verlauf der Studie wird sich zeigen wie adhärent sich die Patienten in Bezug auf die vorgeschriebenen Kontrolluntersuchungstermine zeigen; Erfahrungen aus der bisherigen Behandlung von Sensibilitätsstörungen zeigen, dass die Patienten bei Beschwerderegradienz – bzw. freiheit den Kontrollterminen schlichtweg fernbleiben.

3.8.3 Erfolge / Misserfolge, Anmerkungen

Wenngleich bei den ersten Studienpatienten die zu untersuchende Methode der niedrig dosierten Steroidgabe durchaus erfolgversprechend zu sein scheint, musste eine Patientin (aus der Kontrollgruppe) aufgrund einer gravierenden Verletzung des Nervus lingualis (vermutet wurde eine Neurotmesis) auf der Kieferchirurgie vorgestellt, und eine mikrochirurgische Intervention in Betracht gezogen werden. Nachdem sich innerhalb der ersten zwei Wochen keine Regenerationstendenzen diagnostizieren ließen, wurde dieser Schritt als Notwendig erachtet und die Patientin somit aus der Studie ausgeschieden.

4 Diskussion

4.1 Einleitung zur Diskussion

Die Anregung zur Untersuchung der Steroidgabe bei Sensibilitätsstörungen nach oralchirurgischen Eingriffen im Unterkiefer in einer klinischen Studie wurde im Rahmen des Oralchirurgie Symposiums 2008, veranstaltet von der Arbeitsgemeinschaft für orale Chirurgie, Medizin und Radiologie, im Verlauf der Vortragsreihe gegeben. Nach eingehender Recherche über bestehende Studien und Hintergrundinformation, konnte die Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde aus dem Jahr 2003 als Grundlage für die Studienplanung und letztendlich Erstellung des Studienprotokolls herangezogen werden. Die Ethikkommission Graz hat in ihrem Votum vom 23. April 2010 schließlich der Durchführung der Studie, nach mehrmaligen Überarbeitungen aufgrund zahlreicher Auflagen, zugestimmt.

Bei der Erstellung des Protokolls zur vorliegenden klinischen Studie, wurden bestehende Daten ebenso mit einbezogen, wie subjektive Erfahrungen von im Umgang mit Sensibilitätsstörungen versierten Medizinerinnen. Die Häufigkeit und wiederkehrende Aktualität der Problematik von Sensibilitätsstörungen muss dem Zahnarzt in seinem täglichen praktizieren bewusst und gegenwärtig sein, damit er durch profundes Hintergrundwissen dem hilfeschuchenden Patienten mit adäquaten Begleitmaßnahmen zur Seite stehen kann. Eine standardisierte Vorgehensweise erleichtert dem Behandler in solchen Fällen die Diagnose, therapeutische Intervention und Kontrolle ungemein. Unglücklicherweise stehen in der heutigen Zeit bei vielen medizinischen Studien finanzielle Interessen großer Unternehmen und Konzerne im Vordergrund, die eine Methode aufgrund des zu erwartenden Gewinns etabliert wissen wollen und selbige Studien mit großem pekuniärem Aufwand vorantreiben. In der vorliegenden Studie wurde diesem Aspekt bewusst entgegengesteuert und das Interesse des Patienten als vorderste Prämisse angestrebt. Natürlich könnte die zu untersuchende Methode mittelfristig auch dem Behandler das Management von Sensibilitätsstörungen erleichtern.

Während der Vorbereitungen und Planungsphase zur gegenständlichen klinischen Studie, wurde die Protokollierung einer Kontrollgruppe in Betracht gezogen, die eine Placebo Therapie (Placebo-Medikament od. Placebo-Laser) erhalten sollte. Unter Ausklammerung des psychologischen Aspekts, der dem Patienten eine „nicht-vorhandene“ Therapie suggeriert, könnte in diesem Fall der natürliche Heilungsverlauf einer Sensibilitätsstörung, ohne therapeutische Intervention, beobachtet werden. Aus ethischen Überlegungen wurde von diesem Vorhaben jedoch Abstand genommen. Letztlich sind die Grenzen zwischen dem Therapieeffekt einer Softlaser- oder Steroidtherapie, deren möglicherweise, zusätzlich förderlichen, vorhandenen Placeboeffekten und dem natürlichen Heilungs- und Regenerationsprozess, verschwommen. Aus nicht dokumentierten klinischen Beobachtungen kann aber in vielen Fällen von einer spontanen Regeneration der Sensibilitätsstörung ausgegangen werden. Im Hinblick dessen, sollte der Patient in der Phase der Regeneration begleitet, und durch psychologisch - einfühlsame Empathie unterstützt werden. Trotz der Errungenschaften der modernen Medizin, die für jedes Krankheitsbild eine pragmatische Therapie zur Verfügung stellen scheint, sollte eine therapeutische Intervention bei posttraumatischen Sensibilitätsstörungen auch unter dem Aspekt des sekundär- unterstützenden / begleitenden angesehen werden. Die eben erwähnten Einwände dürfen nicht als Relativierung der klinischen Ergebnisse missverstanden werden, sollten aber im Rahmen einer kritischen Beleuchtung der Thematik nicht außer Acht gelassen werden.

4.2 Diskussion der ersten klinischen Studienergebnisse

Die ersten Ergebnisse der Studie zeigen eine erfolgreiche Reduktion von Arealen mit einer Sensibilitätsstörung durch die Prednisolongabe. 3,8% der Areale wo primär keine Sensibilität gemessen werden konnte, waren bereits im Rahmen der dritten Kontrolluntersuchung restituiert bzw. wiesen lediglich eine reduzierte Sensibilität auf. Der Placeboeffekt kann zwar nicht objektiv verifiziert werden, dürfte aber ein entscheidender Co-Faktor jedweder Therapieform bei Sensibilitätsstörung sein.

Erste Erfahrungswerte können keine signifikante Beschleunigung der Regenerationstendenz bei Sensibilitätsstörungen durch die zu untersuchende Methode beweisen. Es sollte die Überlegung angestellt werden, ob diese nicht dem Behandler mehr Vorteile im Hinblick auf Zeitaufwand und Kosten bringt. Nachteile im Vergleich zur konventionellen Softlasertherapie konnten jedoch nicht verifiziert werden.

4.3 Andere Studien im Vergleich

In ihrer Studie an der Hebrew University School of Dental Medicine zeigten Barron R. et. al. (2004) an 14 Patienten den Effekt des Steroids Dexamethason auf postoperative Hypersensibilitäten. Bei den Patienten wurde jeweils ein unterer Weisheitszahn entfernt wobei ein Teil der Patienten präoperativ Dexamethason verabreicht bekam. Zudem wurden vorab als Normwerte elektrisch detektierte Reizschwellenwerte am Nervus alveolaris inferior, Nervus lingualis und Nervus infraorbitalis gemessen, die für den postoperativen Vergleich dienen sollten. Es zeigte sich, dass in der Gruppe die kein Steroid bekam, postoperativ deutlich reduzierte Reizschwellenwerte an den genannten Nerven gemessen werden konnten. Die Testgruppe wies jedoch dieselben Werte wie die zuvor präoperativ gemessenen auf. Dies lässt den Schluss zu, dass eine Steroidgabe postoperativen Sensibilitätsstörungen im Zuge von Weisheitszahnentfernungen im Unterkiefer vorbeugen kann.

Ebenfalls im Zusammenhang mit der Entfernung von Weisheitszähnen im Unterkiefer wurde in der Studie von Markiewicz M. et al., 2008, der Einfluss von Kortikosteroiden auf postoperative Morbiditäten (z.B.: Schwellung, Schmerzen, Trismus), analysiert. Auch hier konnte ein positiver Einfluss im Sinne einer Reduktion der Komplikationen nachgewiesen werden. Im Artikel von Sands T. et al., 1993, werden analog dieselben Einflüsse von Kortikoiden positiv bewertet. In ähnlicher Weise wird die erfolgreiche Anwendung einer Steroidmedikation in der Literatur Übersicht von Kim K. et al., 2009 zusammenfassend postuliert.

Byers M. et al., 2009 attestieren dem Dexamethason eine breite physiologische Wirkung in Bezug auf eine Reduktion Entzündungsprozessen und Schmerzen im Zusammenhang mit Nervengewebe. In der Versuchsreihe wurde an Ratten eine Low-dose-Corticoidtherapie getestet und der Einfluss auf die verschiedenen Anteile des Nervengewebes untersucht.

An 22 Patienten verglich Zandi M., 2008 den Einsatz von Kortikoiden mit einem postoperativ platzierten Gummidrain zur Reduktion von Morbiditäten nach Entfernung der 3. Molaren im Unterkiefer. Es zeigte sich dabei ebenfalls eine positive Beeinflussung der Parameter Schwellung, Schmerz und Trismus bei beiden Therapiemöglichkeiten, wobei der Einsatz von Steroiden als wesentlich potenter und effektiver beschrieben wurde. Im Vergleich wurde auf der kontralateralen Seite ebenfalls ein Weisheitszahn entfernt, ohne dass jedoch eine der beiden Therapeutika zum Einsatz kam. In diesen Bereichen wurden in Kontrolluntersuchungen am 2. und 7. Postoperativen Tag von den genannten postoperativen Komplikationen weit mehr davon festgestellt.

1992 wurde von Gersema L. et al. der generelle Einsatz von Steroiden in der oralen Chirurgie untersucht. Auch diese Arbeit kam zu der Konklusion, dass Kortikoide erfolgreich im perioperativen Einsatz zur Morbiditätsreduktion eingesetzt werden sollten.

In einer weiteren Studie aus dem Jahr 1986 konnte der positive Effekt von Prednison in der Behandlung von Verletzungen oder Kompressionen des Nervus alveolaris inferior gezeigt werden. Dazu wurde ein Fall von überfülltem Wurzelkanalmaterial mit Irritation des N. alv. inf. analysiert und der therapeutische Einfluss von Prednison positiv bewertet. (Gatot A. et al., 1986)

Ein ähnlicher Fallbericht von überfülltem Wurzelkanalmaterial an einem zweiten Prämolaren, der zu Taubheitsgefühlen und Schmerzen im ipsilateralen Kinn- und Lippenbereich führte, konnte durch den medikamentösen Einsatz eines Kortikosteroids weitgehend therapiert, und eine übereilte chirurgische Intervention vermieden werden. Die hypästhetischen Bereiche verschwanden bereits nach 2 Monaten wohingegen der Schmerzen erst nach 4 Monaten beseitigt werden konnten. Jedoch wurde grundsätzlich die Entfernung von überfülltem Wurzelkanalmaterial empfohlen, da es bei längerer Verweildauer zu einer

Verschlechterung bzw. dem Persistieren von Sensibilitätsstörungen kommen könnte. (Scarano A. et al., 2007)

Mit der Softlasertherapie konnten Ozen T. et al. 2006 eine Reduktion von längerfristig bestehenden Sensibilitätsstörungen nachweisen, indem sie diese Methode an vier Patientinnen mit postoperativen Sensibilitätsstörungen nach Weisheitszahnentfernung klinisch untersuchten.

Die regenerative und heilungsfördernde Eigenschaft einer Softlaserbestrahlung wurde in einer amerikanischen Studie an der Universität von Nebraska an Hasen durchgeführt, bei denen am Nervus alveolaris inferior ein 6mm langes Teilstück reseziert wurde und diese Stelle mit einem Gore-Tex Röhrchen überbrückt wurde. Nach 10 Bestrahlungseinheiten wurde 15 Wochen nach dem Eingriff die Regeneration des Nervengewebes mikroskopisch analysiert, und dabei eine erhöhte axonale Dichte in den vom Softlaser bestrahlten Anteilen gefunden. (Milorio M. et al., 2002)

4.3.1 Kritischer Vergleich der Studien

Einige veröffentlichte klinische Studien beschreiben die Wirkung von Steroiden auf Irritationen der Nervi alv. inf. et ling. aus verschiedenen Gesichtspunkten. Oralchirurgische Aspekte sind neben endodontischen Problemstellungen aufgrund von überfülltem Wurzelkanalmaterial hauptsächlich Gegenstand der Untersuchungen. In allen Fällen sind jedoch posttraumatische Parästhesien der genannten Nerven und generell postoperative Spätkomplikationen im Zusammenhang mit Steroidmedikationen Gegenstand der Untersuchungen. Inwieweit klinische Studien an 14 Patienten und weniger, sowie Einzelfallberichte eine signifikante Aussagekraft besitzen, muss individuell kritisch analysiert werden. Das Renommee etablierter wissenschaftlicher Zeitschriften sollte aber für die Seriosität der erschienenen Artikel garantieren.

4.4 Conclusio

Wenngleich aufgrund der geringen Datenlagen noch keine genauen Prognosen über den Erfolg der zu untersuchenden Methode gestellt werden können, sind erste Therapieerfolge bereits vielversprechend und ermutigen zur Fortführung der Studie. Die angewandten Prüfmethode scheinen in unterschiedlichem Maße zur Dokumentation der Sensibilitätsstörung geeignet, müssen aber hinsichtlich intra- und interexaminer reliability kritisch betrachtet werden. In jedem Fall sollte bei einer posttraumatischen Sensibilitätsstörung der Patient in der Akut- und Verlaufsphase therapeutisch begleitet werden.

5 Literatur

Acham S. et al.: Einfluss peroraler Methylprednisolon-Gabe auf die postoperative Morbidität nach operativer Weisheitszahnentfernung im Unterkiefer, Diplomarbeit Hofer C., 2008

Austria Codex Fachinformation 2009/2010 6 Bde., 64. Auflage, Österreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft, 2009; S 1435-1438

Alberts B.: Lehrbuch der molekularen Zellbiologie, 2. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, 2001; S 421-427

Barron R. et al.: Effect of dexamethasone and dipyron on lingual and inferior alveolar nerve hypersensitivity following third molar extractions: preliminary report, J. Orofac Pain 2004 Winter; 18(1):62-8

Beubler E.: Kompendium der Pharmakologie, 1. Auflage, Springer, Wien, 2006; S 160-161

Blackburn C.: A method of assessment in cases of lingual nerve injury, Brit J of Maxillofacial Surgery, 1990, 28, 238

Bucher O.: Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie, 12. Auflage, Verlag Hans Huber, Bern, 1997; S 154-173

Byers M. et. al.: Dexamethasone effects on Na(v)1.6 in tooth pulp, dental nerves, and alveolar osteoclasts of adult rats, Cell Tissue Res. 2009 Nov;338(2):217-26

D'Agostino A. et al.: Complications of Orthognathic Surgery: The Inferior Alveolar Nerve, J Craniofac Surg. 2010 Jul 2

Dornblüth O. (Begr.): Pschyrembel, klinisches Wörterbuch, 259. Auflage, De Gruyter, Berlin, 2001; S 1150-1153

Feneis H.: Anatomisches Bildwörterbuch, 8. Auflage, Thieme, Stuttgart, 1998, S 324-327

- Gatot A. et al.: Prednisone treatment for injury and compression of inferior alveolar nerve: report of a case of anesthesia following endodontic overfilling, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986 Dec;62(6):704-6
- Gersema L. et al.: Use of corticosteroids in oral surgery, *J Oral Maxillofac Surg.* 1992 Mar;50(3):270-7
- Graumann W.: Compact-Lehrbuch Anatomie 4, 1. Auflage, Schattauer, Stuttgart, 2005; S 478-482
- Gülicher G. et al.: Incidence, risk factors and follow-up of sensation disorders after surgical wisdom tooth removal. Study of 1,106 cases, *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2000 Mar;4(2):99-104
- Hägler G. et al.: Risk and prevention of lesions of the lingual nerve in wisdom tooth osteotomy. Analysis of the literature and faculty opinion in maxillofacial surgery in German-speaking countries, *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2002 Jan;6(1):34-9
- Hausamen J. et al.: Differentialtherapie nach Läsionen des N. alveolaris inferior und N. lingualis - Gemeinsame Stellungnahme der DGZMK und der DGMKG, *DZZ* 08/2003
- Heft M. et al.: Age Differences in Orofacial Sensory Thresholds, *J Dent Res.* 2010 Jul 22
- Helbo, Fa. (Hrsg.): Manual Helbo TheraLite Laser, Version 5, 2009; S 3-9
- Horch H. (Hrsg.): Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Bd. 10/I, 3. Auflage, Urban & Schwarzenberg, München, 1997; S 300, S 312-313, S 343
- Jakse N. et al.: Influence of low-level laser treatment on bone regeneration and osseointegration of dental implants following sinus augmentation. An experimental study on sheep, *Clin Oral Implants Res.* 2007 Aug;18(4):517-24
- Kahle W.: Nervensystem und Sinnesorgane, Taschenatlas der Anatomie, 8. Auflage, Thieme, Stuttgart, 2002; S 18-19, 122
- Kaiser H.: Cortisontherapie, Corticoide in Klinik und Praxis, 11. Auflage, Thieme, Stuttgart, 2002; S 194

Kim K.: The use of corticosteroids and nonsteroidal antiinflammatory medication for the management of pain and inflammation after third molar surgery: a review of the literature, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009 May;107(5):630-40

Khullar S. et al.: Preliminary study of low-level laser for treatment of long-standing sensory aberrations in the inferior alveolar nerve, *J Oral Maxillofac Surg.* 1996 Jan;54(1):2-7

Lippert H.: *Lehrbuch der Anatomie*, 3. Auflage, Urban & Schwarzenberg, München, 1993; S 558-559

Lüllmann H.: *Pharmakologie und Toxikologie*, 16. Auflage, Thieme, Stuttgart, 2006; S. 381-382

Markiewicz M. et. al.: Corticosteroids reduce postoperative morbidity after third molar surgery: a systematic review and meta-analysis, *J Oral Maxillofac Surg.*, 2008 Sep;66(9):1881-94

Miloro M. et al.: Low-level laser effect on neural regeneration in Gore-Tex tubes, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002 Jan;93(1):27-34

Mutschler E.: *Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 8. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2001; S. 425-426

Ozen T. et al.: Efficacy of low level laser therapy on neurosensory recovery after injury to the inferior alveolar nerve, *Head Face Med.* 2006 Feb 15;2-3

Payer M. et al.: The clinical effect of LLLT in endodontic surgery: a prospective study on 72 cases, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, o.O., 2005; 100(3):375-379

Pejcic A. Et al.: The effects of low level laser irradiation on gingival inflammation, *Photomed Laser Surg.* 2010 Feb;28(1):69-74

Pinheiro S. et al.: Photodynamic therapy in endodontic treatment of deciduous teeth, *Lasers Med Sci.* 2009 Jul;24(4):521-6

Reinolds J. (Hrsg.): *Martindale – The Extra Pharmacopoeia*. 30.Aufl. Pharmaceutical Press, London, 1993; S 712-726

Romanos G.: Atlas der chirurgischen Laserzahnheilkunde, 1. Aufl., Urban und Fischer, München, 1999; S. 4-29

Sands T. et al.: Third molar surgery: current concepts and controversies, Oral Health. 1993 May;83(5):19, 21-2, 27-30

Scarano A et al.: Injury of the inferior alveolar nerve after overfilling of the root canal with endodontic cement: a case report, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007 Jul;104(1):e56-9

Schroll K.: Zahnärztliche Chirurgie Band II, 1. Auflage, Maudrich Verlag, Wien, 1997;

Silbernagel S.: Taschenatlas der Physiologie, 6. Auflage, Thieme, Stuttgart, 2003; S 42

Thiel W.: Photographischer Atlas der Praktischen Anatomie, 2. Auflage, Springer, Heidelberg, 2005; S 498-502

Waldeyer A. J.: Anatomie des Menschen, 17. Auflage, De Gruyter, Berlin, 2003; S 91-99

Wolff H. P.: Internistische Therapie 06/07, 16. Auflage, Urban & Fischer, München, 2006; S 137-138

Zandi M. et al.: Comparison of corticosteroids and rubber drain for reduction of sequelae after third molar surgery, J. Oral Maxillofacial Surg. 2008 May; 12(1):29-33

6 Abbildungsnachweis

Abb. 1: Nervenzelle, Frank Schneider Homepage; fschneider.de;
http://www.fschneider.de/schmerz/schm_anatomie2_2.htm

Abb. 2: Synapse, Neurogen Corportaion; <http://shp.by.ru/spravka/neurosci/>

Abb. 3: Nervus trigeminus, Academic dictionaries and encyclopedias;
<http://de.academic.ru/dic.nsf/dewiki/1010049>

Abb. 4: Strukturformel Prednisolon, Österreichische Schmerzgesellschaft;
<http://www.schmerznetz.at/view.php?datID=1220>

Abb. 5: Softlaser, homepage Dr. C. Hengl; <http://www.drhengl.at/?m=200902>

Abb. 6: Randomizer for clinical trials, Institut für medizinische Informatik,
Statistik und Dokumentation, Meduni Graz;
<https://www.randomizer.at/random/web/listtrials.php>

Abb. 7: Softlaserbestrahlung; Foto: D. Kölbl

Abb. 8: Schema beim Sensibilitätstest (N.alv.inf., N.ling.), Design: DI I. Mischak

Abb. 9: Schema beim Sensibilitätstest (N.ling.), Design: DI I. Mischak

Abb. 10: Spitz / Stumpf Untersuchung; Foto: D. Kölbl

Abb. 11: Light touch test; Foto: D. Kölbl

Abb. 12: Two point discrimination; Foto: D. Kölbl

Abb. 13: Vitalitätstest Unterkiefer; Foto: D. Kölbl

Abb. 14: Primärbefund, Spitz / Stumpf Untersuchung; DI I. Mischak

Abb. 15: Primärbefund, Light touch test; DI I. Mischak

Abb. 16: Primärbefund, Two point discrimination; DI I. Mischak

Abb. 17: 1. Kontrolluntersuchung, Spitz / Stumpf Untersuchung; DI I. Mischak

Abb. 18: 2. Kontrolluntersuchung, Spitz / Stumpf Untersuchung; DI I. Mischak

Abb. 19: 3. Kontrolluntersuchung, Spitz / Stumpf Untersuchung; DI I. Mischak

Abb. 20: 4. Kontrolluntersuchung, Spitz / Stumpf Untersuchung; DI I. Mischak

7 Anhang

7.1 Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung

*„Wirkung von Prednisolon¹ bei Sensibilitätsstörungen² nach oralchirurgischen³
Eingriffen im Unterkiefer.“*

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Wir laden Sie ein, an der oben genannten klinischen Prüfung teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

Die Teilnahme an einer klinischen Prüfung ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen durch Sie beendet werden, ohne dass Ihnen hierdurch Nachteile in Ihrer medizinischen Betreuung entstehen.

Klinische Prüfungen sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Prüfung ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Prüfung schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt sorgfältig durch, und zögern Sie nicht Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

- wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Prüfung vollständig verstanden haben,
- wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und
- wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer/in an dieser klinischen Prüfung im Klaren sind.

Zu dieser klinischen Prüfung sowie zur Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

Im Folgenden werden Sie im Speziellen über die für die klinische Prüfung relevanten Details informiert.

1... Medikament ähnlich dem Cortison, 2... Gefühlsstörungen, 3... zahnärztlich-chirurgisch

Was ist das Ziel der klinischen Prüfung?

Durch eine antiödematöse (schwellungslindernde) Therapie in Form einer verabreichten Cortison-Tablette (Prednisolon für 4 Tage in absteigender Dosierung) soll eine postoperative Sensibilitätsstörung (Gefühlsstörung: Verminderung oder Steigerung) im Bereich der Unterlippe + Kinn und/oder im Bereich der Zunge verringert bzw. verkürzt werden.

Zudem wird dieser Form der Therapie eine Patientenkontrollgruppe gegenübergestellt, die eine Standardbehandlung mittels Softlasertherapie (= niedrig dosierter Laser) erhält. Sollten sie sich am Ende der Aufklärung mit der Teilnahme an dieser Studie einverstanden erklären, wird durch ein spezielles Computer-Zufallsprogramm ermittelt, ob Sie entweder der Testgruppe (Cortison-Behandlung) oder der Kontrollgruppe (Laser-Behandlung) der Studie angehören. Das bedeutet für Sie im speziellen, dass abgesehen von der Behandlungsart (Cortison Tablette od. Laserbestrahlung) keine Unterschiede in Bezug auf die Diagnosestellung und die weiterführenden Untersuchungen, und auch keinesfalls Nachteile in der Qualität der von uns durchgeführten Therapie entstehen.

Was ist Routinebehandlung? Was ist Teil der klinischen Prüfung?

Der an Ihnen vorgenommene zahnärztlich-chirurgische Eingriff wurde wie bei jedem anderen Patienten durchgeführt. Bei der postoperativen Kontrolle (an unserer Abteilung oder durch einen niedergelassenen Zahnarzt) wurde bei Ihnen jedoch eine Sensibilitätsstörung diagnostiziert, die bei uns routinemäßig mit einer Softlaser (niedrig dosierter Laser) Bestrahlung behandelt wird. (Gegebenenfalls wird diese Behandlung auch bei Ihnen durchgeführt, wenn Sie am Ende vom Computer-Zufallsprogramm der Kontrollgruppe zugeordnet werden.)

Ursache der bei Ihnen vorliegenden Sensibilitätsstörung ist in der Regel eine, durch den bei Ihnen durchgeführten Eingriff bedingte, mechanische Reizung (Dehnung, Quetschung etc.) des jeweiligen Nervs. Diese Reizung geht in der Regel mit einer Schwellung im Bereich des Nervs einher und dauert meist einige Wochen bis Monate an. Ziel der Ihnen ggf. verabreichten Cortisontherapie ist eine Verminderung der Schwellung und somit Druckentlastung im Bereich des betroffenen Nervs. Es soll untersucht werden, ob diese Form der Therapie zu einer schnelleren Wiederkehr der Nervenfunktion (Gefühl im Unterlippen/Kinn- und Zungenbereich) führt.

Eingriffe und Untersuchungen, die ausschließlich der klinischen Prüfung dienen:

TESTGRUPPE:

Einnahme eines Cortisonpräparates (Prednisolon) für insgesamt 4 aufeinanderfolgende Tage:

1. Tag nach der Erstdiagnose 20mg (Milligramm in Tablettenform)
2. Tag nach der Erstdiagnose 10mg
3. Tag nach der Erstdiagnose 5mg
4. Tag nach der Erstdiagnose 5mg.

KONTROLLGRUPPE:

Softlaserbestrahlung im Endversorgungsgebiet des betroffenen Nervs während der ersten zwei Woche nach Diagnosestellung dreimal wöchentlich zu je 90 Sekunden. (insgesamt 6 Bestrahlungen)

Um die Wirksamkeit des Medikaments bzw. der Laserbestrahlung und den Heilungsverlauf zu dokumentieren werden zu fünf Zeitpunkten (1., 4. u. 7. Tag, 2 Wo und 3 Monate nach der Diagnosestellung) Untersuchungen der Nervenfunktion (Sensibilitätsprüfung) durchgeführt.

Welche Schritte umfasst die Behandlung / klinische Prüfung?

Sensibilitätsprüfung: (Bei Test- und Kontrollgruppe ident)

Mittels 1) „light touch test“ (leichte Berührung mit einem Wattetupfer)

2) „two point discrimination test“ (Feststellen des Abstandes 2er Spitzen auf der Haut)

3) „Überprüfung der spitz/stumpf Wahrnehmung“ auf der Haut mit einem spitzen Gegenstand (zahnärztliche Sonde)

4) „Vitalitätstest“ der Zähne im betroffenen Areal (Feststellen der Kälteempfindlichkeit mit einem Kohlensäure-Eisstab)

wird festgestellt:

- welcher Nerv betroffen ist
- in welchem Ausmaß die Sensibilitätsstörung vorliegt
- wie groß ist das betroffene Gebiet ist

Cortisongabe in Tablettenform oder Softlasertherapie:

Nach eingehender Aufklärung, die diesen Aufklärungsbogen miteinbezieht, und unter der Voraussetzung Ihrer Zustimmung, wird nach der computerunterstützten Gruppenzuordnung, sofort entweder mit der antiödematösen (=abschwellenden) Therapie oder der routinemäßigen Softlasertherapie begonnen.

TESTGRUPPE:

Dabei werden Ihnen vom behandelnden Arzt 20mg Prednisolon in Tablettenform verabreicht.

Anschließend werden Sie vom Prüfarzt angehalten, die oben angeführte Dosierung des Medikamentes genau einzuhalten.

KONTROLLGRUPPE:

Der betroffene Nerv wird dreimal wöchentlich zu je 90 Sekunden innerhalb der ersten zwei Wochen nach Diagnosestellung mit dem Softlaser bestrahlt, anschließend werden mit Ihnen persönlich weitere Bestrahlungstermine ermittelt.

Messungen im Rahmen der klinischen Prüfung.

Folgende Parameter werden untersucht:

Art und Ausmaß der Sensibilitätsstörung werden vor und nach der jeweiligen Therapie, d.h. 4 Tage nach dem Eingriff (=letzter Tag der Prednisoloneinnahme), sowie nach 7 Tagen, 2 Wo und 3 Monaten, untersucht und dokumentiert. Die reine Behandlungsdauer bei den Patienten der Kontrollgruppe beläuft sich auf 2 Wochen mit insgesamt 6 Bestrahlungsterminen.

Welche anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt es?

Im Normalfall behandeln wir Sensibilitätsstörungen mit einer Softlasertherapie für einen Zeitraum von wenigen Wochen nach Auftreten der Störung.

Wenngleich mit dieser Behandlungsart gute Erfolge erzielt werden können, erhoffen wir uns mit dem Behandlungskonzept dieser Studie eine raschere Besserung der Gefühlsstörungen.

→Das heißt für Sie: sollten Sie am Ende der Kontrollgruppe zugeteilt werden, erhalten Sie die bewährte Therapieform, die auch denjenigen Patienten zuteilwird, die nicht an dieser Studie teilnehmen (wollen). Lediglich das Ausmaß an Kontrolluntersuchungen ist bei Studienpatienten der Kontrollgruppe umfangreicher!

Warum treten Sensibilitätsstörungen auf? Welche Nerven können betroffen sein? Welches Gebiet kann betroffen sein?

Grundsätzlich sind zwei Nervenäste (des Nervus mandibularis = Unterkiefernerve) im Bereich des Unterkiefers vorhanden, bei denen eine Sensibilitätsstörung auftreten kann: dies ist zum einen der sensible Zungennerv (Nervus lingualis) und zum anderen der sensible Nerv des zahntragenden Teiles (Alveolarfortsatz) des Unterkiefers (Nervus alveolaris inferior).

Der paarig (links u. rechts) angelegte Zungennerv ist für die Sensibilität der halben Zunge auf derselben Seite verantwortlich. Der ebenfalls links und rechts vorhandene Alveolarfortsatznerv versorgt nicht nur die Zähne des Unterkiefers, sondern auch die Haut im Bereich der Unterlippe bis zum Kinn.

Bei routinemäßigen oralchirurgischen Eingriffen im Unterkiefer wie z.B.: operative Weisheitszahnentfernungen, Wurzelspitzenresektionen, Extraktionen, Zystenentfernungen, Knochenaufbauten, Implantationen etc., kann es trotz höchster chirurgischer Präzision und unter größtmöglicher Schonung der neuralen Strukturen in diesem Bereich gelegentlich zu Irritationen/Verletzungen an den genannten Nerven (Nn.

alv.inf. und/oder Nn. ling.) kommen. Irritationen/Verletzungen der genannten Nerven werden in den häufigsten Fällen während der Operation nicht bemerkt, und die Symptome (Anästhesie = vollständiger Gefühlsausfall, Hypästhesie = verminderte Gefühlswahrnehmung, Hyperästhesie = verstärkte Gefühlswahrnehmung oder Parästhesie = „Kribbeln“ oder sog. „Ameisenlaufen“) offenbaren sich dem Behandler meist erst bei der standardmäßig durchgeführten Kontrolle einen Tag nach der Operation.

Ergeben sich Vorteile durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung?

Mit Ihrer Teilnahme an dieser Untersuchung leisten Sie einen wertvollen Beitrag zur weiteren Erforschung der Behandlung von Nervenläsionen, selbst wenn Sie gegebenenfalls in der Kontrollgruppe die gleiche Behandlung erfahren wie nicht an dieser Studie teilnehmende Patienten.

Die Ergebnisse dieser Prüfung sollen jedenfalls dazu beitragen, dass für zukünftige Patienten Wege zur Verbesserung, Beschleunigung und Vereinfachung der Behandlung von Sensibilitätsstörungen gefunden werden.

Mit Ihrer Teilnahme an dieser klinischen Untersuchung unterstützen Sie die Wissenschaft auf einem Weg, der letztendlich zu höherem Patientenkomfort führen soll.

Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen? (betrifft Testgruppe)

Bei der von uns angenommenen Dosierung erwarten wir keine unerwünschten Symptome bzw. Nebenwirkungen. Sollten jedoch während der Studie unvorhergesehen Komplikationen jeglicher Art zu Tragen kommen, werden Sie dringend angehalten, den Prüfarzt umgehend zu kontaktieren.

Schwangere Patientinnen sind, um jedes Risiko am Föten zu vermeiden, von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen!

Müssen zusätzlich zum Studienpräparat und zur Routinemedikation Arzneimittel eingenommen werden?

Bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen werden routinemäßig Antibiotika (Clindamycin 300 mg 3 x 1 für 5 Tage oder Cephalosporin 1000mg 3 x 1 für 5 Tage) und Schmerzmittel (Diclofenac 50 mg 3 x 1 für 4 Tage, o.ä.) verschrieben. Darüber hinaus müssen keine Medikamente eingenommen werden.

Hat die Teilnahme an der klinischen Prüfung sonstige Auswirkungen auf die Lebensführung und welche Verpflichtungen ergeben sich daraus?

Durch Ihre Teilnahme an der Untersuchung sind für Sie keinerlei zusätzliche Verhaltensmaßnahmen relevant.

Bitte befolgen Sie jedoch die Verhaltensempfehlungen nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen, die Sie mitgeteilt bekommen haben!

Was ist zu tun beim Auftreten von Symptomen, Begleiterscheinungen und/oder Verletzungen?

Sollten während der Behandlung irgendwelche Symptome, Begleiterscheinungen oder Unklarheiten auftreten, bitten wir Sie, diese Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt umgehend mitzuteilen (Telefonnummern, etc. siehe unten).

Versicherung

Als Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung besteht für Sie der gesetzlich vorgeschriebene verschuldensunabhängige Versicherungsschutz (Personenschadenversicherung *entweder* gemäß § 32 Arzneimittelgesetz, *oder* gemäß § 47 Medizinproduktegesetz), der alle Schäden abdeckt, die an Ihrem Leben oder Ihrer Gesundheit durch die an Ihnen durchgeführten Maßnahmen der klinischen Prüfung verursacht werden können, mit Ausnahme von Schäden auf Grund von Veränderungen des Erbmateriale in Zellen der Keimbahn.

Die Versicherung wurde für Sie bei der Wiener Städtischen Allgemeinen Versicherungs-AG, Argentinierstrasse 22, 1040 Wien, Tel.: 050 350, unter der Polizzennummer **08-N811.957** abgeschlossen. Auf Wunsch können Sie in die Versicherungsunterlagen Einsicht nehmen.

Im Schadensfall können Sie sich direkt an den Versicherer wenden und Ihre Ansprüche selbständig geltend machen. Für den Versicherungsvertrag ist österreichisches Recht anwendbar, die Versicherungsansprüche sind in Österreich einklagbar.

Zur Unterstützung können Sie sich auch an die Patientenanzwaltschaft oder Patientenvertretung wenden.

Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden

- dürfen Sie sich während der Dauer der klinischen Prüfung einer anderen medizinischen Behandlung nur im Einvernehmen mit Ihrem behandelnden Prüfarzt unterziehen (**ausgenommen davon sind Notfälle**). Dies gilt auch für die zusätzliche Einnahme von Medikamenten oder die Teilnahme an einer anderen Studie.
- müssen Sie sich dem behandelnden Prüfarzt - oder der oben genannten Versicherungsgesellschaft - eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, unverzüglich mitteilen.
- müssen Sie alles Zumutbare tun um Ursache, Hergang und Folgen des Versicherungsfalles aufzuklären und den entstandenen Schaden gering zu halten. Dazu gehört ggf. auch, dass Sie Ihre behandelnden Ärzte ermächtigen, vom Versicherer geforderte Auskünfte zu erteilen.

Informationen für gebärfähige Frauen ; Schwangerschaftstests

Schwangere sollten sich den geplanten zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen erst nach der Schwangerschaft unterziehen, da für die Eingriffe in der Regel röntgendiagnostische Untersuchungen notwendig sind.

Bei gebärfähigen Frauen ist vor der Teilnahme an dieser Studie ein Schwangerschaftstest zwingend durchzuführen, da einerseits die Vermeidung etwaiger Gefährdungen von ungeborenen Kindern vorrangig ist, und andererseits im Regelfall laut Gesetz keine klinischen Prüfungen an Schwangeren durchgeführt werden dürfen.

Bei bestehender oder nachgewiesener Schwangerschaft ist eine Teilnahme an der Studie NICHT möglich!

Bitte informieren Sie umgehend Ihren Prüfarzt über eine mögliche Schwangerschaft!

Wann wird die klinische Prüfung vorzeitig beendet?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen und aus der klinischen Prüfung ausscheiden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ihr/e Prüfarzt/-ärztin wird Sie über alle neuen Erkenntnisse, die in Bezug auf diese Prüfung bekannt werden sollten und für Sie wesentlich werden könnten, umgehend informieren. Auf dieser Basis können Sie Ihre Entscheidung zur Teilnahme an dieser klinischen Untersuchung überdenken.

Es ist aber auch möglich, dass Ihr/e Prüfarzt/-ärztin entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne vorher Ihr Einverständnis einzuholen. Die Gründe hierfür können sein:

- a) Sie entsprechen nicht den Erfordernissen der klinischen Prüfung;
- b) Ihr/e behandelnde/r Arzt/Ärztin hat den Eindruck, dass eine Teilnahme an der klinischen Prüfung nicht in Ihrem Interesse ist.

Sofern Sie sich dazu entschließen, aus der Untersuchung auszuschneiden, oder Ihre Teilnahme aus einem der oben genannten Gründe vorzeitig beendet wird, ist es für Ihre eigene Sicherheit wichtig, dass Sie die normale Routinebehandlung weiter fortsetzen.

In welcher Weise werden die im Rahmen dieser klinischen Prüfung gesammelten Daten verwendet?

Sofern gesetzlich nicht etwas anderes vorgesehen ist, haben nur die Prüfer/innen und deren Mitarbeiter/innen sowie in- und ausländische Gesundheitsbehörden Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht.

Die Weitergabe der Daten im In- und Ausland erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken und Sie werden ausnahmslos darin nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Prüfung werden Sie nicht namentlich genannt.

Entstehen für die Teilnehmer Kosten?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten.

Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Prüfung stehen Ihnen Ihr/e Prüfarzt/-ärztin und seine/ihre Mitarbeiter/innen gerne zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Patient/in und Teilnehmer/in an dieser klinischen Prüfung betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

Kontaktpersonen:

1) Univ.-Doz. DDr. Michael Payer

erreichbar unter: +43 (316) 385-80659
433 52 43

3) Cmd. Dominik Kölbl

erreichbar unter: +43 (664)

2) Univ.-Prof. DDr. Norbert Jakse

erreichbar unter: +43 (316) 385-82921

Einwilligungserklärung

Name des/der Patienten/in in Druckbuchstaben:

.....

Geb.-Datum: Code:

.....

Ich erkläre mich bereit, an der klinischen Prüfung

„Wirkung von Prednisolon bei Sensibilitätsstörungen nach oralchirurgischen Eingriffen im Unterkiefer.“

teilzunehmen.

Ich bin von Frau/Herrn Dr. ausführlich und verständlich über den Ablauf der geplanten Untersuchung, Belastungen und Risiken sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Untersuchung aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text dieser Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung, die insgesamt 9 Seiten umfasst, gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom/von der Prüfarzt/-ärztin verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit mich zu entscheiden. Ich habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung der klinischen Prüfung erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile für meine weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ich bin zugleich damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser klinischen Prüfung ermittelten Daten aufgezeichnet werden. Um die Richtigkeit der Datenaufzeichnung zu überprüfen, dürfen zuständige Behörden beim/bei der Prüfarzt/-ärztin Einblick in meine personenbezogenen Krankheitsdaten nehmen.

Beim Umgang mit den Daten werden die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes beachtet.

Eine Kopie dieser Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim/bei der Prüfarzt/-ärztin.

.....
(Datum und Unterschrift der Patientin/des Patienten)

.....
(Datum, Name und Unterschrift der/des verantwortlichen Ärztin/Arztes)

Der/die oben angeführte PatientIn wurde mittels Randomisierungsprogramm (randomizer for clinical trials) folgender Gruppe zugeteilt:

TESTGRUPPE (Cortison)

Gravidität mittels Schwangerschaftstest ausgeschlossen

KONTROLLGRUPPE (Softlaser)

Kontaktstelle:

Medizinische Universität Graz

Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie

Auenbruggerplatz 12, A-8036 Graz

Univ.-Doz. DDr. Michael Payer

Tel.: +43 (316) 385-80659

Fax: +43 (316) 385-6858

Email: mi.payer@medunigraz.at

7.2 Dosierungsrichtlinie

Informationsblatt

für Patienten/-innen zur korrekten Medikamenteneinnahme in der Studie
(Dosierungsrichtlinie)

*„Wirkung von Prednisolon bei Sensibilitätsstörungen nach oralchirurgischen
Eingriffen im Unterkiefer“*

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Sie haben heute in unserer Ambulanz die erste Dosis des Medikaments „Prednisolon“ zur Therapie Ihrer Sensibilitätsstörung verabreicht bekommen. Die restlichen 4 Tabletten werden Ihnen für zu Hause mitgegeben. Um eine optimale Wirkung der Behandlung zu gewährleisten, ist die Einnahme der „Prednisolon NYC 5mg Tabletten“ bitte genau wie folgt einzuhalten:

| | |
|-----------------|---------------------|
| Morgen: | 2 Tabletten (=10mg) |
| Übermorgen: | 1 Tablette (=5mg) |
| Überübermorgen: | 1 Tablette (=5mg) |

Die Einnahme sollte morgens im Zuge einer Nahrungsaufnahme (Frühstück) erfolgen!

Auf Wunsch erhalten Sie eine Kopie des Beipacktextes zu „Prednisolon NYC 5 mg Tabl.“ von der Ambulanz-Schwester.

Sollten während der Behandlung irgendwelche Symptome, Begleiterscheinungen oder Unklarheiten auftreten, bitten wir Sie, diese Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt umgehend mitzuteilen!

Kontaktstelle:


Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Department für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie

Univ.-Doz. DDr. Michael Payer

Tel.:+43(316)385-13486

7.3 Votum der Ethikkommission



Medizinische Universität Graz

Ethikkommission
Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz
ethikkommission@medunigraz.at
Tel.: +43 / 316 / 385-13928
Fax: +43 / 316 / 385-14348

VOTUM
gültig bis 23.04.2011

EK-Nummer: 21-031 ex 09/10 **EudraCT Nr.:** 2009-015123-82
Studientitel: Wirkung einer postoperativen Gabe von Prednisolon auf Sensibilitätsstörungen nach oralchirurgischen Eingriffen im Unterkiefer
Prüfer: Prof.DDr. Norbert Jakse
Univ.Klinik für Zahn- Mund- u. Kieferheilkunde
Sponsor: *) Univ.Klinik f. Zahn- Mund- u. Kieferheilkunde
Ansprechpartner: DDr. Michael Payer, im Hause,
CRO: -
*) Antragsteller

Die o. a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals in der Sitzung 01-09/10 am 19.10.2009 behandelt.
Weitere Behandlung: Sitzung 05-09/10 am 08.02.2010
Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Stimmberechtigte bzw. anwesende Mitglieder bei der letzten Behandlung waren: Siehe beiliegende Liste vom 08.02.2010.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt bei der letzten Behandlung als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben:
keine

Zur Beurteilung eingereichte Dokumente:

| Dokumente eingegangen am 25.09.2009, begutachtet in der Sitzung 01-09/10 am 19.10.2009 | | |
|--|-----------|------------|
| Antragsformular mit Kurzfassung | | 24.09.2009 |
| Protokoll | | 08.08.2009 |
| Prüfbogen (Case Report Form, CRF) | undatiert | |
| Informed Consent Form | V 0/09 | 08.08.2009 |
| ✓ Gebrauchsinformation: Prednisolon Nycomed 5 mg Tabletten | | |

Nachgereichte Dokumente:

| Dokumente eingegangen am 08.10.2009, begutachtet in der Sitzung 01-09/10 am 19.10.2009 | | |
|--|--|------------|
| ✓ EudraCT-Formular | | 08.10.2009 |

| Dokumente eingegangen am 29.12.2009, begutachtet in der Sitzung 05-09/10 am 08.02.2010 | | |
|--|-----------|------------|
| Antragsformular mit Kurzfassung | | 15.12.2009 |
| ✓ Protokoll | | 01.12.2009 |
| ✓ Prüfbogen (Case Report Form, CRF) | undatiert | |
| Informed Consent Form | V 2/09 | 01.12.2009 |
| ✓ Gebrauchsinformation: Prednisolon Nycomed 5 mg - Tabletten | | |

EK-Nummer: 21-031 ex 09/10 Votum Seite 1 von 2

Medizinische Universität Graz, Universitätsplatz 3, A-8010 Graz. www.medunigraz.at
Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität und www.medunigraz.at. DVR-Nr. 210 9494
UID: ATU 575 111 79. Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt BLZ 12000 Konto-Nr. 500 948 400 04, Raiffeisen Landesbank Steiermark BLZ 38000 Konto-Nr. 49510.

Dokumente eingegangen am 13.04.2010, begutachtet im 'expedited Review' am 13.04.2010

| | | |
|-----------------------------------|--------|------------|
| ✓ Antragsformular mit Kurzfassung | | 13.04.2010 |
| Informed Consent Form | V 3/10 | 01.03.2010 |

Dokumente eingegangen am 22.04.2010, begutachtet im 'expedited Review' am 23.04.2010

| | | |
|--|-------------|------------|
| ✓ Informed Consent Form | V 4/10 | 21.04.2010 |
| ✓ Versicherungsbestätigung (Wiener Städtische) | 08-N811.957 | 22.04.2010 |

Die Ethikkommission geht – rechtlich unverbindlich – davon aus, dass es sich um eine klinische Prüfung nach AMG handelt.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

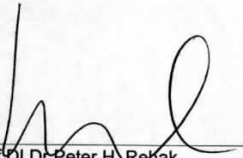
Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

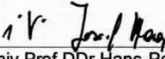
- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Begründung: Es handelt sich um eine relevante Fragestellung, die mit geeigneter Methodik beantwortet werden soll. Die vom Antragsteller vorgenommene Bewertung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses ist plausibel.

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 23. April 2010


Univ. Prof. DI Dr. Peter H. Bofhak
Vorsitzender


Univ. Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!



Medizinische Universität Graz

Ethikkommission

Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz

ethikkommission@medunigraz.at

Tel.: +43 / 316 / 385-13928

Fax: +43 / 316 / 385-14348

Liste der stimmberechtigten bzw. anwesenden Mitglieder

am 08. Februar 2010

Univ.Prof.DI Dr.Andrea Berghold
Ing.Franz Deutschmann
Univ.Prof.Dr.Harald Dobnig
Univ.Prof.DI Dr.Josef Haas
Univ.Prof.Dr.Akos Heinemann
Univ.Prof.Mag.Dr.H.Jesser-Huß
Univ.Prof.DDr.Hans-Peter Kapfhammer
Univ.Prof.Dr.Wolfgang Kröll
Univ.Prof.Dr.Barbara Plecko-Startinig
Univ.Prof.DI Dr.Peter H. Rehak
Univ.Prof.Dr. Michael Speicher
Univ.Prof.Dr.Rudolf Stauber
OSr.DGKS Marianne Wilfling
Univ. Prof. Dr. Ursula Viktoria Wisiak
Mag.Renate Skledar
Univ.Prof.DDr.Walter Schaupp
Univ.Prof.Dr.Hermann Toplak
Ursula Vennemann
Univ.Prof.Dr.Andreas Zimmer

Beigezogene Fachärzte

Univ.Prof.Dr.Hubert Hauser
Univ.Prof.Dr.Martin Lorenzoni
Univ.Prof.Dr.Thomas Seifert-Held

EK-Nummer: 21-031 ex 09/10

Mitgliederliste

Medizinische Universität Graz, Universitätsplatz 3, A-8010 Graz. www.medunigraz.at

Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002. Information: Mitteilungsblatt der Universität und www.meduni-graz.at. DVR-Nr. 210 9494.
UID: ATU 575 111 79. Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt BLZ 12000 Konto-Nr. 500 948 400 04, Raiffeisen Landesbank Steiermark BLZ 38000 Konto-Nr. 49510.

7.4 Versicherung

| | | | | |
|---|-------------------------------|-------------------|---------------|-----------|
|  WIENER STÄDTISCHE VIENNA INSURANCE GROUP | | | | |
| Haftpflicht-Fachabteilung Tel. 050350-0; Fax 050350 E-Mail: a.ettenauer@staedtsche.co.at 1040 Wien, Argentinierstr. 22 | | | | |
| LKH-Universitätsklinikum Graz z.Hd. Herr Univ.-Prof.DDr. N.Jakse Auenbruggerplatz 2, 3.OG A-8036 Graz | | | | |
| Ihr Zeichen, Ihre Nachricht vom | Unser Zeichen, Sachbearbeiter | Durchwahl Telefon | Durchwahl Fax | Datum |
| EudraCT-Nr.: 2009-015123-82 | E/4, Dr.Ettenauer | 21446 | 9921446 | 22.4.2010 |
| Betrifft | | | | |
| Studienanmeldung zum Rahmenvertrag Pol.Nr.: 08-N811.957 Personenschadenversicherung gem. §32 AMG und §47 MPG | | | | |
| Sehr geehrte Damen! Sehr geehrte Herren! | | | | |
| Wir nehmen Bezug auf die uns übermittelten Unterlagen und bestätigen Ihnen gerne, dass für die durch die Ethik-Kommission des Landeskrankenhauses/ der Universitätskliniken Graz/Medizinischen Fakultät der Universität Graz genehmigte Studie „Wirkung einer postoperativen Gabe von Prednisolon auf Sensibilitätsstörungen nach oralchirurgischen Eingriffen im Unterkiefer,“ bei unserer Gesellschaft eine den Erfordernissen des AMG und MPG entsprechende Versicherung besteht (Prüfungsverantwortlich: Herr Univ.-Prof.DDr. N.Jakse). | | | | |
| Anzahl der versicherten Probanden/Patienten: 152 | | | | |
| Hinweis: Die Beteiligung anderer Krankenhäuser, Kliniken, Universitäten etc. an einer Studie ist nicht vom Versicherungsschutz umfasst. | | | | |
| Mit freundlichen Grüßen | | | | |
| WIENER STÄDTISCHE Versicherung AG Vienna Insurance Group | | | | |
|  i.A. Lunzer i.A. Dr.Ettenauer | | | | |
| <small>VIENNA INSURANCE GROUP WIENER STÄDTISCHE Versicherung AG 1010 Wien, FN 75687f, HG Wien, DVR0016705</small> | | | | |