

Diplomarbeit

**Gleichzeitige Verwendung kurz- und langwirksamer
Lokalanästhetika in der Regionalanästhesie
Eine systematische Übersichtsarbeit**

eingereicht von

Jakob Busch

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut / Klinik für Anästhesiologie

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Andreas Sandner-Kiesling

Dr. Holger Simonis

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 25.07.2015

Jakob Busch eh

Danksagungen

Mein Dank gilt zuallererst meinem Betreuer Herrn Univ.-Prof. Dr. Andreas Sandner-Kiesling der mich zuverlässig, geduldig, unkompliziert und mit jeder möglichen Hilfestellung bei der Fertigstellung dieser Diplomarbeit unterstützte. Ganz besonderer Dank gilt auch meinem Zweitbetreuer Dr. Holger Simonis, der mir jederzeit mit fachlicher Kompetenz zur Seite stand, aber mich vor allem mit sehr viel privatem Engagement motivierte und aufbaute. Ohne Ihn wäre diese Diplomarbeit nicht zustande gekommen.

Meiner Familie und Eltern möchte ich für ihre langjährige Geduld und finanzielle sowie emotionale Unterstützung danken.

Weiteren Dank möchte ich an dieser Stelle meinen vielen Freunden aussprechen, die mich wann immer nötig auf zwischenmenschlicher Ebene stützten und motivierten, aber auch ganz praktische Hilfeleistungen bei den Korrekturlesungen anboten.

Zuletzt bleibt zu erwähnen, dass mir die medizinische Universität Graz und viele ihrer Servicemitarbeiter immer zuverlässig während meines gesamten Studiums zur Hilfe standen.

Zusammenfassung

Einleitung: Eine häufig angewendete Methode in der Regionalanästhesie ist die gleichzeitige Verwendung von kurz- und langwirksamen Lokalanästhetika um einen raschen Block und eine lange Dauer zu erreichen. Der Stellenwert dieser Methode ist nicht eindeutig. Das Ziel dieser Arbeit ist dabei, die Wertigkeit der gleichzeitigen Anwendung von kurz- und langwirksamen Lokalanästhetika im Rahmen einer systematischen Literatur-Übersichtsarbeit zu beurteilen. Unsere Hypothese ist: "Die Verwendung von kurz- und langwirksamen Lokalanästhetika in der Regionalanästhesie bringt einen klinischen Vorteil gegenüber der Verabreichung von einzelnen Lokalanästhetika Dosen mit sich."

Methoden: Diese systematische Übersichtsarbeit wurde mithilfe der PRISMA Richtlinien durchgeführt. Als Informationsquellen dienten uns die Datenbanken MEDLINE und EMBASE. Unsere Suchstrategie (mit Freitext und subject headings) wurde genau beschrieben und erfüllt alle Anforderungen einer systematischen Übersichtsarbeit. Ausschlusskriterien waren: 1. Keine Lokalanästhetika-Mixtur Gruppe; 2. Keine Vergleichsgruppe mit einem Lokalanästhetikum allein; 3. Kein regionalanästhesiologisches Verfahren. Alle Datensätze wurden von zwei Autoren und Autorinnen gesichtet (Titel und Abstract). Alle Studien die nicht durch die Ausschlusskriterien entfernt wurden, wurden als Volltext ebenfalls von zwei Personen gesichtet. Zur Qualitätsüberprüfung der eingeschlossenen Studien wurde der Jadad-Score verwendet.

Ergebnisse: Die elektronische Suche ergab 139 primäre Treffer (MEDLINE 50, EMBASE 89). Nach dem Abstract Screening verblieben 14 Studien von denen 4 Studien nach dem Volltext Screening verworfen wurden. Schließlich wurden 10 Artikel für diese Arbeit aufgenommen. 5 der Arbeiten befürworteten unsere Hypothese, 2 wurden als ablehnend eingestuft und 3 sind unklar. Die Anschlagszeiten der Mixed Gruppe waren in 6 Studien kürzer, die der Einzel-Lokalanästhetika in einer. 4 Studien zeigten, dass die Wirkungsdauer einer Mixtur im Vergleich zu einem kurzwirksamen Lokalanästhetikum verlängert wird und 7 Studien stellten fest, dass die Länge der Wirkung gegenüber einem langwirksamen Lokalanästhetikum verkürzt wird.

Diskussion: Diese Diplomarbeit ist nach unserem Wissen die erste systematische Übersichtsarbeit zu diesem Thema. Unsere Daten zeigen, dass durch die Kombination zweier Lokalanästhetika meist eine Anschlagszeit erreicht wird, welche zwischen dem Wirkungseintritt des langwirksamen- und des kurzwirksamen Lokalanästhetikum

anzusiedeln ist. Wir konnten auch zeigen, dass die Dauer der Wirkung der Mixturen bei allen klinischen Studien länger war als die Dauer des kurzwirksamen Wirkstoffes. Ob daraus ein Vorteil resultiert muss für den Einzelfall entschieden werden. Aus unseren Ergebnissen lassen sich additive jedoch keine potenzierten Nebenwirkungseffekte ableiten. Aufgrund der geringen Datendichte kann nur bedingt eine generelle Empfehlung für die Verwendung von Lokalanästhetika Mixturen ausgesprochen werden. Außerdem sind die pharmakologischen Veränderungen gering, und die frische Zubereitung von Mixturen ist in der klinischen Praxis aufwendiger und fehleranfälliger.

Abstract

Introduction: Combined short and long acting local anaesthetic agents are commonly used in regional anaesthetic procedures to induce a fast onset time and a long duration. The value of this method is not yet proven. The aim of this study is to clarify the advantages of combined short and long acting local anaesthetics within the limits of a systematic review of literature. Our research hypothesis is: "Combined short and long acting local anaesthetic agents have a proved advantage to a single local anaesthetic agent."

Methods: Our systematic review followed the guidelines of the PRISMA Statement. The information sources were limited to the MEDLINE and EMBASE databases. Our search tree (with both keywords and subject headings) is documented and reproducible. The exclusion criteria are as follows: 1. No local anaesthetic mixture group; 2. No reference group with local anaesthetic solo agent; 3. No regional anaesthesia technique. All records were analysed (title and abstract) by two reviewers. The studies which were not eliminated by the exclusion criteria received full text screening by two reviewers. The methodological quality was assessed using the Jadad Score.

Results: Our electronically search tree delivered 139 studies (MEDLINE 50, EMBASE 89). 14 abstracts survived the exclusion criteria, of which 4 studies had to be excluded after full text screening. Finally 10 studies were analysed in depth. 5 studies support our research hypothesis. 2 studies do not support our hypothesis. 3 studies had no clear statement related to our hypothesis. 6 studies documented a faster onset time for combined local anaesthetics whereas only one study documented a faster onset time for the single local anaesthetic agent. 4 studies showed a prolonged nerve block duration of the combined agents versus a short acting local anaesthetic agent. 7 studies reported a shorter nerve block duration of the combined agents compared to a long acting local anaesthetic agent.

Discussion: As far as we know, this study is the first systematic review of this topic. The data suggest that combining short and long acting local anaesthetics lead to a modification of the pharmacological effects. The majority of the studies showed that combined agents seem to achieve both intermediate onset time and intermediate duration. To decide if that leads to an advantage has to be judged separately in each individual case. A clinical recommendation for the use of mixed local anaesthetics is limited by the fact that the pharmacological changes are small, and the preparation of freshly mixed solutions in clinical practise is complex and more prone to errors.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	x
1 Einleitung	1
1.1 Wissenschaftlicher Hintergrund	1
1.2 Ziel der Studie.....	3
1.3 Lokalanästhetika	4
1.3.1 Typisierung und Chemische Struktur von Lokalanästhetika.....	4
1.3.2 Anatomische und Physiologische Grundlagen	6
1.3.3 Wirkmechanismus der Lokalanästhetika.....	7
1.3.4 Pharmakokinetik.....	9
1.3.5 Pharmakodynamik.....	12
1.3.6 Sequenzielle Verabreichung von Lokalanästhetika.....	13
1.3.7 Alkalisierung von Lokalanästhetika	13
2 Methoden.....	15
2.1 Informationsquellen	15
2.2 Auswahlkriterien.....	17
2.3 Suche.....	17
2.3.1 MEDLINE Datenbank:.....	17
2.3.2 EMBASE Datenbank:	20
2.4 Auswahl der Studien.....	22
2.5 Prozess der Datengewinnung.....	22
3 Ergebnisse.....	24
3.1 Auswahl der Studien	24
3.2 Studienmerkmale	29
3.3 Risiko der Verzerrung innerhalb der Studien	34
3.4 Ergebnisse der einzelnen Studien	35

4	Diskussion	38
4.1	Beurteilung der Arbeiten	38
4.1.1	Toxizität.....	38
4.1.2	Adjuvantien	39
4.1.3	Schmerzen und Analgetikabedarf.....	40
4.1.4	Streuung der Wirkungsdauer	40
4.1.5	Mögliche weitere Studien.....	41
4.1.6	Qualität der Studien	42
4.2	Einschränkungen der Arbeit	43
4.2.1	Einschränkungen der elektronischen Suche	43
4.2.2	Einschränkungen durch Adjuvantien.....	44
4.3	Schlussfolgerung.....	45
5	Literaturverzeichnis	46
	Appendix	55

Glossar und Abkürzungen

Cl ⁻	Chlorid Ionen
EMBASE	Excerpta Medica data BASE
K ⁺	Kalium Ionen
LA	Lokalanästhetika
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MeSH	Medical Subject Headings
Na ⁺	Natrium Ionen
PABA	para-Aminobenzoessäure
PNB	Peripheral Nerv Block
PRISMA	Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses
QUOROM	Quality of Reporting of Meta-analyses
RCT	Randomized Clinical Trial
VAS	Visual Analoge Scale

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformel Amino-Ester und Amino-Amid Lokalanästetika	5
Abbildung 2: Nervenfasern mit Myelinscheide und Ranvier-Schnürring.....	6
Abbildung 3: Phospholipid Doppelschicht.....	7
Abbildung 4: PRISMA Flussdiagramm	28
Abbildung 5: Publikationsdatum der inkludierten Studien	29
Abbildung 6: Untersuchte Zielgruppen (oben) sowie Ursprungssprache der inkludierten Artikel (unten).....	30
Abbildung 7: Verwendung unterschiedlicher Adjuvantien der eingeschlossenen Studien.	31
Abbildung 8: Durchgeführte Operationen der inkludierten Studien.....	32
Abbildung 9: Medikationen innerhalb der Studien mit unterschiedlichen Dosierungen.	33
Abbildung 10: Einteilung der Ergebnisse der einzelnen Studien.....	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Physiologische und Anatomische Einteilung der Nervenfasern.	9
Tabelle 2: Beeinflussende Faktoren der Lokalanästhetika für Anschlagszeit und Wirkungsdauer.	10
Tabelle 3: Eigenschaften einiger Lokalanästhetika	14
Tabelle 4 Suchbegriffskatalog MEDLINE.....	19
Tabelle 5: Suchbegriffskatalog EMBASE.....	21
Tabelle 6: Studiendaten aller inkludierten Studien	25

1 Einleitung

Regionalanästhesiologische Verfahren haben einen hohen Stellenwert in der täglichen Praxis von Anästhesistinnen und Anästhesisten. Durch die zunehmende Verwendung von ultraschallgezielten Nervenblockaden ist die Regionalanästhesie sicherer geworden und wird häufiger angewendet. Gerade bei einer immer älter werdenden Patientenklientel mit mehr Komorbiditäten kann die Regionalanästhesie vorteilhaft sein. Insbesondere im postoperativen Bereich können durch regionalanästhesiologische Verfahren postoperative Schmerzen deutlich verringert werden. Kontrovers diskutiert wird dabei, ob in der Regionalanästhesiologie kurz- und langwirksame Lokalanästhetika kombiniert werden sollten um ein verbessertes Wirkungsprofil zu erreichen.

Das pharmakologische Spektrum der auf dem Markt vorhandenen Lokalanästhetika ist breit. Es reicht von einigen Minuten Wirkungsdauer bis zu vielen Stunden und wird gewöhnlich in folgende Gruppen unterteilt: Die Lokalanästhetika mit raschem Wirkungseintritt bei kurzer bis mittlerer Wirkungsdauer und die Gruppe der langwirksamen Lokalanästhetika bei langsamer Anschlagszeit (1, 2). Das Ziel beim Mischen zweier Lokalanästhetika ist es bei einer vergleichbaren Wirkungsdauer des Blocks die Anschlagszeit zu verkürzen (3, 4). Einige ältere Arbeiten aus den 1970er und 1980er Jahren zu diesem Thema beschreiben, dass die Effekte der Anschlagszeit und Wirkungsdauer unvorhersehbar sind (5, 6). Moore et al. beschrieb bereits 1972, dass die Wirkung von kombinierten Lokalanästhetika im Vergleich zur alleinigen Verabreichung Vorteile hat (7). De Jong et al. vermuteten 1981 eine reduzierte systemische Toxizität bei der Verwendung gemischter Lokalanästhetika (8). Mittlerweile ist es aber eine gängige Meinung, dass es einen additiven Effekt von Lokalanästhetika gibt (9-11).

1.1 Wissenschaftlicher Hintergrund

Eine klinisch häufig angewendete Methode in der Regionalanästhesie ist die gleichzeitige oder sequenzielle Verwendung von kurz- und langwirksamen Lokalanästhetika um einen raschen Block und eine lange Dauer zu erreichen, aber es gibt dazu widersprüchliche Informationen über die Eigenschaften der Mixturen (12-17). Der Stellenwert dieser Methode in der Regionalanästhesiologie ist nicht eindeutig und hat sich nicht flächendeckend durchgesetzt. Einerseits wird in manchen Lehrbüchern sogar betont, dass

Mixturen aus pharmakologisch- toxikologischer Sicht keine Vorteile bringen (18). Andererseits gibt es zu Mischverhältnissen aber auch schon aktuelle Dosisfindungsstudien, welche das Mischen von kurz- und langwirksamen Lokalanästhetika propagieren (19). In einigen medizinischen Teilbereichen wie z.B. bei regionalanästhesiologischen Verfahren in der Augenheilkunde (20) oder bei epiduralen Anästhesieverfahren wird die Verwendung von Lokalanästhetika Mixturen schon seit 40 Jahren durchgeführt, aber ebenfalls mit nicht immer eindeutigen und zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen (7, 17, 21-23).

Das perfekte Lokalanästhetikum mit schnellem Wirkungseintritt und langer Wirkungsdauer bei geringen lokalen und vor allem systemischen Nebenwirkungen wurde noch nicht entwickelt (24). Daher ist es vielen Klinikerinnen und Klinikern ein Bestreben die pharmakokinetischen Eigenschaften von Lokalanästhetika durch Adjuvantien, Mischverhältnisse, Sequenz, Volumen, etc. zu verbessern. In der Literatur findet sich eine Vielzahl an Beispielen für die Versuche die Wirkungseigenschaften verschiedener Lokalanästhetika zu optimieren. Die Begründungen für die Verwendung vieler Adjuvantien sind über die Wirkmechanismen von Lokalanästhetika zu erklären. Andere Zusätze werden nur verwendet weil klinische Beobachtungen die Verwendung stützen. So gibt es Studienergebnisse für die Zusätze von Ketolorac, Ketamin (25), Fentanyl (26, 27) und Tramadol (28, 29), bei denen die Autorinnen und Autoren über keinen Vorteil der genannten Adjuvantien zusammen mit Lokalanästhetika berichten. Daneben gibt es positive Wirkungseffektberichte bei Studien für Dexamethasone (30-32) und Bicarbonat (20, 33). Es gibt auch positive Berichte bei rückenmarksnahen (neuraxialen Blockaden) regionalanästhesiologischen Verfahren für Morphine (34-36) und Clonidin (37-40). Bei Ophthalmologischen Anästhesieverfahren hat sich Hyaluronidase als adjuvante Gabe durchgesetzt (41-43). Sogar für Magnesium (44), Verapamil (45) und Naloxone (46) wurden klinische Studien betrieben. Für weitere Adjuvantien wie Adrenalin ist die synergetische Wirkung bekannt (47).

Aus den vielseitigen Versuchen mit Adjuvantien lässt sich ein deutliches klinisches Interesse für verbesserte pharmakologische Eigenschaften von Lokalanästhetika erkennen. Wie aus den bisherigen Ausführungen ersichtlich, gibt es viele Wege dieses klinische Interesse zu erfüllen. Das Mischen von kurz- und langwirksamen Lokalanästhetika ist dabei eine von mehreren Möglichkeiten dieses Ziel zu erreichen. Die vorliegende Arbeit ist

auf die Klärung der Frage begründet, wie sich ein klinisch verbessertes Wirkungsprofil von Lokalanästhetika für regionalanästhesiologische Verfahren erreichen lässt.

1.2 Ziel der Studie

Ziel dieser Diplomarbeit ist die Wertigkeit der gleichzeitigen Anwendung von kurz- und langwirksamen Lokalanästhetika in der Regionalanästhesie im Rahmen einer systematischen Literatur-Übersichtsarbeit zu beurteilen. Besonderer Berücksichtigung bei der Fragestellung gilt vor allem der Anschlagszeit und der Dauer der Wirkung in regionalanästhesiologischen Verfahren. Es sollen aber auch die Qualität und Tiefe der Analgesie betrachtet werden. Um alleine den Effekt auf eine Nervenblockade beurteilen zu können, sollen lediglich regionalanästhesiologische Anwendungen begutachtet werden.

Zum vorliegenden Thema konnten wir keine Übersichtsarbeit finden. Aus diesem Grunde entschlossen wir uns dazu eine systematische Übersichtsarbeit durchzuführen. Unsere Hypothese lautet: "Die Verwendung von kurz- und langwirksamen Lokalanästhetika in der Regionalanästhesie bringt einen klinischen Vorteil gegenüber der Verabreichung von einzelnen Lokalanästhetika Dosen mit sich."

A. Allgemeiner Teil

In den folgenden Kapiteln wird evidenzbasiertes medizinisches Grundlagenwissen über Lokalanästhetika für das Grundverständnis dieser Arbeit erläutert.

1.3 Lokalanästhetika

Lokalanästhetika haben ein breites Anwendungsgebiet. Sie werden beispielsweise zur akuten und chronischen Schmerzbehandlung, zur Sympathikolyse, Spasmolyse und für diagnostische Zwecke angewendet (48). Lokalanästhetika sind Rezeptor spezifische und reversibel an Na^+ Kanäle bindende Arzneistoffe. Sie blockieren durch ihre Bindung den Ionen Fluss durch diesen Kanal. Wenn Lokalanästhetika in geeigneter Konzentration an Nervengewebe appliziert werden, können sie jede Nervenfasern blockieren. Unabhängig von Nervengewebe, Durchmesser oder Ort erreichen Lokalanästhetika dies durch die Blockierung der Entstehung und Fortleitung des für einen Informationsfluss notwendigen Signals - dem Aktionspotential. Ein Lokalanästhetikum kann durch den Kontakt zu einem Nerven in Abhängigkeit der Konzentration sowohl sensorische als auch motorische Paralysen im Versorgungsbereich des betroffenen Nervens verursachen (49). Diese Effekte sind in klinisch üblichen Dosen vollkommen reversibel. Bei klinisch relevanten Dosierungen gibt es keine Evidenzen für eine dauerhafte Schädigung durch Lokalanästhetika an Nervenfasern oder Zellen (50).

1.3.1 Typisierung und Chemische Struktur von Lokalanästhetika

Alle klinischen Lokalanästhetika bestehen aus drei strukturellen Teilen: Lipophile (aromatisch) Gruppe, hydrophile (Aminogruppe) Gruppe und einer Zwischenkette. Die Zwischenkette enthält entweder eine Amino-Ester oder eine Amino-Amid Bindung. Nach diesem Kriterium werden die Lokalanästhetika in eine von zwei Gruppen unterteilt: Dem Ester Typ oder dem Amid Typ. Ein Hauptvertreter des Ester Typs ist das Procain und Lidocain ist ein typisches Amid Lokalanästhetikum (Abb. 1).

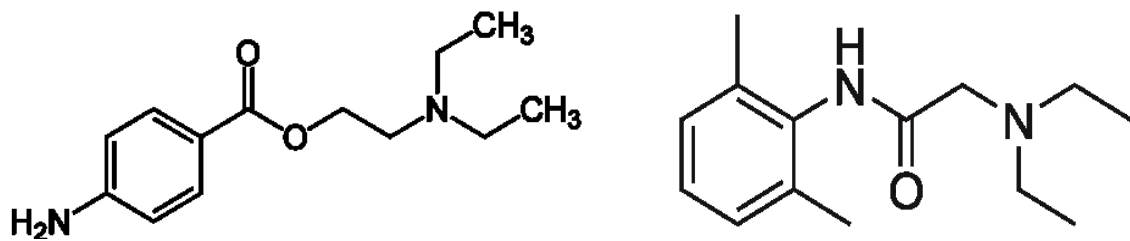


Abbildung 1: Strukturformel Amino-Ester und Amino-Amid Lokalanästetika. Dargestellt sind die Strukturformeln für: Links Procain (Ester Typ), rechts Lidocain (Amid Typ).¹

Amino-Amide sind sehr stabile Strukturen, wohingegen sich Amino-Ester relativ instabil in Lösungen verhalten. Lokalanästhetika vom Ester Typ haben in einer wässriger Lösung eine sehr geringe Haltbarkeit und sind im Vergleich zu ihren verwandten Lokalanästhetika vom Amid Typ auch wesentlich empfindlicher auf Wärmeeinwirkung.

Lokalanästhetika vom Amino-Ester Typ sind dafür bekannt relativ häufig allergische Reaktionen auszulösen. Verantwortlich hierfür ist der sogenannte PABA Metabolit (4-Aminobenzoic acid), der beim Abbau der Ester Lokalanästhetika entsteht. Aus diesem Grund werden Lokalanästhetika vom Amino-ester Typ heute kaum noch verwendet. Für Amino-Amid Lokalanästhetika sind Allergien äußerst untypisch und werden hier meist mit toxischen Nebenwirkungen verwechselt. Zusätze wie Methylparabene können eine allergische Reaktion provozieren (50). Am häufigsten verwendete Vertreter vom Amid Typ sind Lidocain, Mepivacain, Bupivacain, Levobupivacain, Ropivacain und Articain.

¹ Quellen: „Lidocaine“ von Harbin - Eigenes Werk. Lizenziert unter Gemeinfrei über Wikimedia Commons - <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lidocaine.svg#mediaviewer/File:Lidocaine.svg>
 „2-(diethylamino)ethyl 4-aminobenzoate 200“ von Emeldir (talk) - Eigenes Werk. Lizenziert unter Gemeinfrei über Wikimedia Commons - [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:2-\(diethylamino\)ethyl_4-aminobenzoate_200.svg#mediaviewer/File:2-\(diethylamino\)ethyl_4-aminobenzoate_200.svg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:2-(diethylamino)ethyl_4-aminobenzoate_200.svg#mediaviewer/File:2-(diethylamino)ethyl_4-aminobenzoate_200.svg)

1.3.2 Anatomische und Physiologische Grundlagen

Die Funktion von Nervenzellen ist die Weitergabe von Informationen von einem Teil des Körpers zu einem anderen, um im zentralen Nervensystem ausgewertet zu werden. Die Information wird in Form elektrischer Aktionspotentiale oder Impulse entlang der Nervenfasern, der sogenannten Axone, von Nervenzelle zu Nervenzelle fortgeleitet (51). Axone sind als Bündel oder Faszikeln angeordnet. Ein einzelnes Axon ist umgeben von einer neuronalen Membran, darum herum befindet sich bei den sogenannten myelinisierten Axonen eine dicke Schicht aus Myelin (Abb. 2). Bei den nicht-myelinisierten Axonen fehlt diese Schicht.

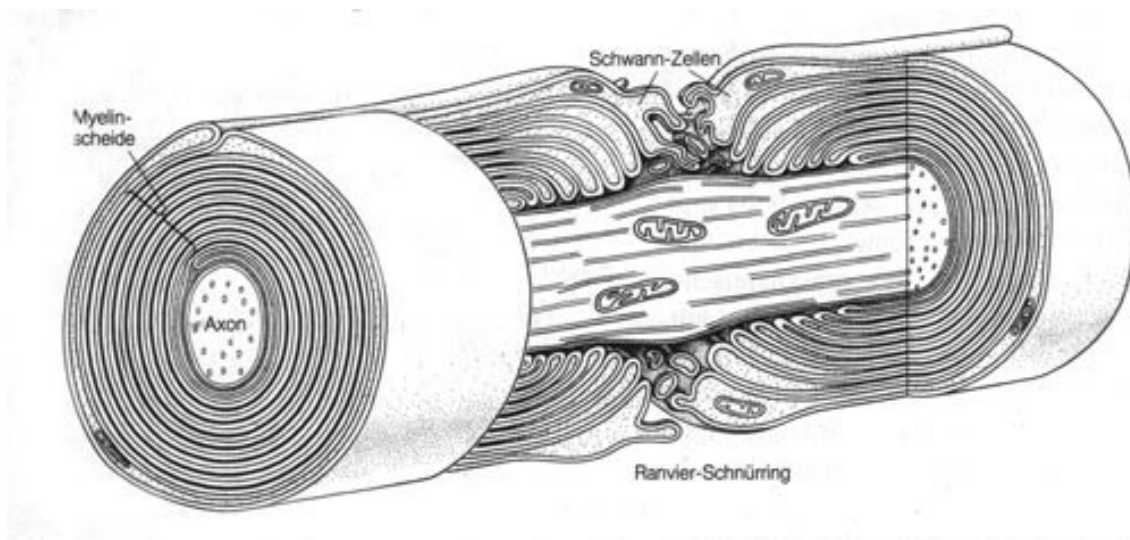


Abbildung 2: Nervenfasern mit Myelinscheide und Ranvier-Schnürring. Die schematisch dargestellte Nervenfasern zeigt ein Axon umhüllt von Schwann-Zellen, welche eine Myelinscheide um den Nerven bilden. Nur an den dargestellten Ranvier-Schnürringen können Aktionspotentiale entstehen. Bei einer Erregung der Zelle „springen“ die Aktionspotentiale von Schnürring zu Schnürring.

Quelle: G. Czihak et al. "Biologie", Springer

Die neuronale Membran selbst besteht aus einer Phospholipid-Doppelschicht, welche mit ihren Polaren Enden nach außen gerichtet ist und mit ihren nicht Polaren Enden ins Innere der Membran reicht (Abb. 3).

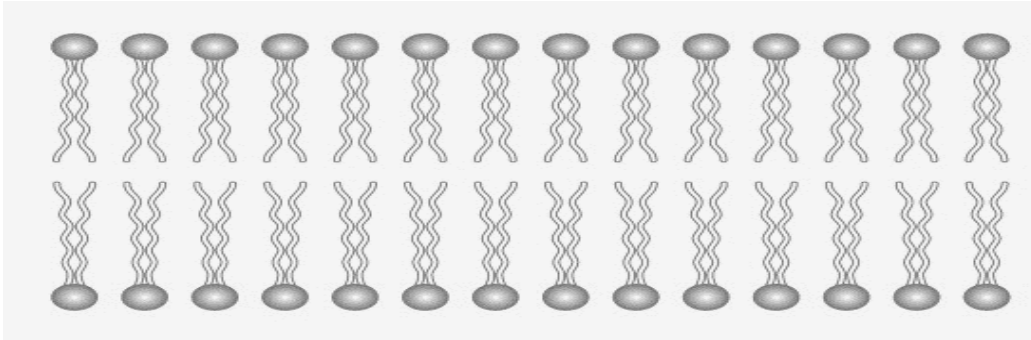


Abbildung 3: Phospholipid Doppelschicht. Die Abbildung zeigt eine vereinfachte Phospholipid Bilayer Membran mit nach innen gerichteten hydrophoben Kohlenwasserstoffketten und nach außen gerichteten hydrophilen Kopfgruppen. Dazwischen liegen verschiedene Ionen-Kanäle und andere Proteine, die hier nicht dargestellt werden.

Quelle: <http://education-portal.com>

Zwischen diesen Phospholipid Molekülen liegen verstreut verschiedene Ionen-Kanäle. Passive Kanäle für Na^+ , K^+ und Cl^- sind neben den aktiven Na^+/K^+ Pumpen für die Aufrechterhaltung des Ruhepotentials verantwortlich. Im Ruhezustand der Zelle werden kontinuierlich Na^+ Ionen von innen nach außen gepumpt im Austausch für K^+ Ionen. Dieser Prozess benötigt Energie in Form von ATP. Neben spannungsabhängigen K^+ und Kalziumkanälen sind vor allem spannungsabhängige Na^+ Kanäle für die Depolarisation der Zelle verantwortlich – also der Auslösung des Aktionspotentials.

1.3.3 Wirkmechanismus der Lokalanästhetika

Wie bereits erwähnt bewirken Lokalanästhetika durch eine reversible und dosisabhängige Bindung an Na^+ Rezeptoren eine Blockade des Ionenflusses. Der Na^+ Rezeptor kann in drei verschiedenen Formationen vorliegen: 1. Offen; 2. Geschlossen; 3. Inaktiviert/Nicht erregbar. Das Lokalanästhetikum bindet dabei bevorzugt an offene Ionen-Kanäle (48). Wenn das Ruhemembranpotenzial nun weniger stark negativ wird, löst dies ab einem gewissen Schwellenwert eine Kettenreaktion aus. Der Na^+ Kanal wechselt seinen Konformationszustand von geschlossen zu offen. Dadurch kommt es zu einem sprunghaften Anstieg der Permeabilität der Membran für Natrium, was einen sehr schnellen Einstrom von Na^+ zur Folge hat. Durch den schnellen Na^+ Einstrom wird das Membranpotential positiv und die Zelle depolarisiert. Die K^+ Kanäle werden geöffnet und es kommt nach einer kurzen Hyperpolarisation, in welcher die Zelle nicht erregbar ist, zur Repolarisation und damit zur Wiederherstellung des Ruhemembran Potentials. Erst jetzt wechselt auch der Na^+ Kanäle wieder in die geschlossene Formation (52).

Die Fortleitung des Aktionspotentials erfolgt an Nervenfasern, die nicht myelinisiert sind, wellenförmig über die gesamte Länge und jeden einzelnen Na^+ Kanal. Die Fortleitung ist dabei umso rascher, je breiter der Nervenfaserdurchmesser ist. Bei myelinisierten Nervenfasern sind die sogenannten Ranvier-Schnürringe für eine saltatorische Erregungsausbreitung verantwortlich. Dieses bewirkt wiederum eine weitere Erhöhung der Nervenleitgeschwindigkeit (Abb. 2) (53).

Nach der „Rezeptorhypothese“ (52) erfolgt die Bindung durch das Lokalanästhetikum an den Na^+ Kanal Rezeptoren. Die am weitesten vertretende Meinung wurde dabei von Strichartz et al. (54) formuliert und besagt, dass sich nur protonierte/ionisierte (d.h. mit Wasserstoffmolekülen geladene) Lokalanästhetika an den Na^+ Kanal Rezeptoren binden. Diese Rezeptoren sind auf der Innenseite der neuronalen Membrane lokalisiert. Die Lokalanästhetikamoleküle müssen also zuerst die wasserabstoßende Lipidmembran durchdringen um zum Ort der Wirkung zu gelangen. Dies gelingt wiederum am einfachsten in der nicht protonierten/ionisierten Form.

Es gibt unterschiedliche Sub-Gruppen der spannungsabhängigen Na^+ Kanäle wovon einige vermehrt in peripheren Nozizeptoren exprimiert sind. Der spezielle Kanal $\text{Nav} 1.7$ ist in der Forschung von besonderem Interesse da er nozizeptive Informationen weiterleiten soll (48). Zukünftig entwickelte Lokalanästhetika könnten theoretisch solche Ionen-Kanäle spezifisch blockieren und somit systemische Nebenwirkungen minimieren.

Der sogenannte Differentialblock von Lokalanästhetika ist zwar klinisch beobachtet, aber die Mechanismen die dafür verantwortlich gemacht werden, sind unzureichend verstanden. Der Effekt beschreibt das unterschiedliche Ansprechen für sensorische Analgesie und motorische Paralysen. Eine Hypothese besagt, dass dünnere Axone sensibler auf Lokalanästhetika reagieren als dicke und so für die Effekte des Differentialblocks verantwortlich sind (55). Diese Aussage ist aber umstritten (56). Die dicksten Nervenfasern vom Typ $\text{A}\alpha$ sind dabei für die Motorik verantwortlich und die dünneren nicht myelinisierten Fasern für Druck, Berührung, Wärme, Kälte, Schmerz und Vasomotorentonus (Tab. 1). Weitere Faktoren für den Differenzialblock können sein: Nervenfaseraktivität, exponierte Strecke der Nervenfasern, räumliche Anordnung der Nervenfasern innerhalb des peripheren Nervs und Leitungsstabilitätsfaktoren (53).

Tabelle 1: Physiologische und Anatomische Einteilung der Nervenfasern.

Die Tabelle zeigt die Typisierung der Nervenfasern mit ihrer Abhängigkeit von Durchmesser zur Leitungsgeschwindigkeit. Dickere Fasern leiten dabei in hoher Geschwindigkeit motorische Informationen, während dünne Nervenfasern wesentlich langsamer Informationen wie Schmerz und Temperaturempfinden transportieren.

Klasse	Durchmesser (57)	Myelin	Leitgeschwindigkeit (m/s) (57)	Funktion
A α	2 – 20 μm	+++	30 – 120	Motorik
A β	5 – 12 μm	++	30 – 120	Berührung/Druck
A γ	5 – 12 μm	++	15 – 35	Berührung
A δ	1 – 4 μm	++	15 – 25	Schmerz/Temp.
B	1 – 3 μm	+	3 – 15	Sympatikus
C (sC)	0,3 – 1,3 μm	-	0,7 – 1,3	Sympatikus
C (drC)	0,4 – 1,2 μm	-	0,1 – 2,0	Schmerz/Temp.

Stark lipophile Lokalanästhetika lagern sich bevorzugt in den Myelinschichten dicker Nervenfasern an. So kann es bei solchen Lokalanästhetika auch zu einer frühen motorischen Paralyse mit nur geringen sensitiven Einschränkungen kommen (57). Allerdings ist dies nur bei sehr niedrigen Konzentrationen der Fall. Bei höheren Konzentrationen spielt dieser Effekt keine Rolle mehr. Ein Beispiel für den Differentialblock- Effekt in der klinischen Praxis ist für Bupivacain beschrieben. Dieses Lokalanästhetikum löst gerade in niedrigeren Dosierungen mehr sensorische Analgesie als motorische Paralysen aus (48). Es wird deshalb bei vielen Anwendungsgebieten anderen Lokalanästhetika vorgezogen. Die Verwendung von Lokalanästhetika gemeinsam mit anderen Medikamenten um eine selektive nozizeptorische Blockade auszulösen ist Gegenstand der aktuellen Forschung (58, 59).

1.3.4 Pharmakokinetik

Die Wirkung eines Lokalanästhetikums am Wirkungsort hängt von vielen Faktoren ab (Tab. 2). Die Wichtigsten dabei sind die Entfernung zwischen Injektionsort und Zielnerven, physikalische Verteilung des Lokalanästhetikums, Diffusion durch das Bindegewebe und die Absorptionsraten vom Gefäßsystem (53).

Tabelle 2: Beeinflussende Faktoren der Lokalanästhetika für Anschlagszeit und Wirkungsdauer. Die Tabelle beschreibt auf der linken Seite ausführlich, welche Faktoren die Anschlagszeit beeinflussen. Und auf der rechten Seite sind alle Faktoren mit Erklärung aufgelistet, welche die Wirkungsdauer verändern können.

Faktoren für die Anschlagszeit		Faktoren für die Wirkungsdauer	
Dosis	Größere Dosierungen bewirken bis zu einer gewissen Grenze eine raschere Anschlagszeit	Dosis	Größere Dosierungen erhöhen die Wirkungsdauer von LA
Lipid Löslichkeit	Durch höhere Lipid Löslichkeit dringt das LA rascher durch die Zellmembran und resultiert in schnellerer Anschlagszeit. Aber es führt auch zur Anreicherung im Myelin und anderen örtlich nahen Lipiden, was die Anschlagszeit verlängert.	Lipid Löslichkeit	Die Lipid Löslichkeit erhöht in gewissen Grenzen die Wirkungsdauer. Weil das LA leichter diffundiert und längere Zeit in der lipophilen Membran am Na ⁺ Rezeptor verweilen kann.
Entfernung zum Nerven	Je weiter das LA vom Nerven entfernt appliziert wird, desto länger ist die Diffusionszeit und Anschlagszeit	Diffusion ins Gefäßsystem	Dies ist der wichtigste Faktor für die Wirkungsdauer. Durch eine gute Durchblutung und dilatierte Gefäße werden mehr LA Moleküle ins Gefäßsystem genommen. Die Wirkungsdauer reduziert sich.
pH Wert des Gewebes	Durch Entzündung kann das umgebende Gewebe azidotisch sein. Dies führt durch vermehrtes Vorliegen von ionisierten Lokalanästhetika Molekülen zur Anschlagszeit Verlängerung.	Proteinbindung	Es wird vermutet, dass eine hohe Proteinbindung mit einer hohen Bindung an neuronale Membranproteine korreliert. Dadurch binden mehr LA Moleküle am Ort der Wirkung. Durch die Bindung an Gewebe Protein reduziert sich auch der Anteil freier Basen und somit der Anteil der wieder fort diffundieren kann.
Morphologie der Nerven	Der Durchmesser der Nerven spielt für die Diffusionszeit ebenfalls eine wichtige Rolle.		
pK _a des LA	Das Verhältnis von ionisierten zu nicht ionisierten LA hängt direkt mit dem pK _a Wert des LA zusammen. Je niedriger der pK _a ist, desto schneller ist die Anschlagszeit.		

Ein gewisser Anteil des Lokalanästhetikums wird von der Nervenfaser aufgenommen. Dabei diffundiert das Lokalanästhetikum von außen nach innen und hemmt auch in dieser Reihenfolge die Fasern der Nerven. Es kommt aufgrund der anatomischen Anordnung der Fasern also meist zu einem Wirkungseintritt von Proximal nach Distal (äußere Nervenanteile zu innere Nervenanteile). Die Wirkung klingt auch in dieser Reihenfolge wieder ab (57).

Der Anteil des Wirkstoffes der systemisch aufgenommen wird, also nicht am Nerven wirkt, wird zunächst zu Teilen beim pulmonalen „First-pass-effect“ gebunden. Die verbleibenden Anteile verteilen sich in Blut und Gewebe, wobei gut durchblutete Organe wie Gehirn und Herz stärker belastet werden. Wichtig für die systemische Resorption ist, dass nur ungebundene Anteile der Lokalanästhetika systemische pharmakologische Effekte auslösen können. Diese Anteile hängen von der Proteinbindungskapazität des entsprechenden Lokalanästhetikums ab (60). Eine Hypoproteinämie kann eine größere systemische Toxizität zur Folge haben (53).

Die Metabolisierung erfolgt für Lokalanästhetika vom Amid-Typ hauptsächlich über die Leber und die Ester-Typen werden durch Plasma Cholinesterasen hydrolisiert. Die wasserlöslichen Endprodukte werden über die Niere ausgeschieden. Durch Leberinsuffizienz können Lokalanästhetika vom Amid-Typ Intoxikationen auslösen. Beim Ester-Typ kann dies eine atypische Plasmacholinesterase oder ein Mangel an Cholinesterase hervorrufen. Ein Metabolit beim Abbau von Ester Lokalanästhetika ist die para-Aminobenzoesäure (PABA), welche schwere allergische Reaktionen auslösen kann. Bei der Hydrolyse vom Amid-Vertreter Prilocain kommt es bei einem extrahepatischen Abbauweg zur Entstehung von Ortho-Toluidin, welches eine gefährliche Methämoglobinämie verursachen kann (50).

1.3.5 Pharmakodynamik

Unerwünschte Reaktionen von Lokalanästhetika treten vor allem durch die systemische Verteilung auf und sind prinzipiell an allen Zellen mit spannungsabhängigen Na^+ Kanälen möglich. Die Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem sind dabei aufgrund der guten Durchblutung des Gehirns besonders früh zu beobachten. Charakteristische Symptome sind dabei als erstes Taubheitsgefühl der Zunge und eventuell metallischer Geschmack, Vigilanzstörungen, Dysarthrien, später Myoklonien und Tremor bis hin zu Grand-Mal Anfällen, Bewusstlosigkeit und Apnoe (61). Kardiozirkulatorische Komplikationen treten für gewöhnlich erst nach den frühen zentralnervösen Symptomen auf und wirken in der Folge negativ- inotrop, chronotrop, bathmotrop und dromotrop. Einige Lokalanästhetika verursachen eine wesentlich stärkere Kardiotoxizität als andere. Bupivacain verbleibt deutlich länger am Na^+ Kanal Rezeptor als andere Lokalanästhetika, was als Ursache für die stärkere Kardiotoxizität postuliert wird. Auch die carnitinabhängige mitochondriale Fettsäuremetabolisierung wird als Erklärungsversuch herangezogen (62). Faktoren welche die Toxizität negativ beeinflussen können, sind Sauerstoffmangel, Hyperkaliämie und Azidose (50).

Allergien müssen von toxischen und psychischen Effekten abgegrenzt werden. Allergische Reaktionen sind gerade bei Ester-Lokalanästhetika möglich, aber generell sehr selten. Konservierungsmittel vom Parabentyp oder Stabilisatoren können ebenfalls für eine allergische Reaktion verantwortlich sein. Symptome sind Erytheme, Ödeme, Bronchospasmen, Dyspneu, Hypotension bis zur Bewusstlosigkeit. Gewebetoxische Effekte betreffen meist neuronale, muskuläre oder Skelettstrukturen nahe am Ort der Applikation. Die Neurotoxizität ist eng verknüpft mit der anästhetischen Potenz des entsprechenden Lokalanästhetikums (63). Die Myotoxizität weist eine deutliche Korrelation zu Volumen und Dosis auf (64). Im Gegensatz zu allergischen Reaktionen ist die systemische Toxizität eng mit der Plasmakonzentration und der Potenz des Lokalanästhetikums verknüpft. Versehentlich intravasal verabreichte Lokalanästhetika führen also zu einem sprunghaften Anstieg der Plasmakonzentration und damit der Toxizität.

1.3.6 Sequenzielle Verabreichung von Lokalanästhetika

In der Literatur gibt es immer wieder Hinweise auf die Möglichkeit Lokalanästhetika nicht nur kombiniert, sondern auch sequenziell zu verabreichen. D.h. durch das zeitliche Variieren der Verabreichung von kurz- und langwirksamer Lokalanästhetika soll die Dauer und Anschlagszeit der Wirkung beeinflusst werden können. Gadsden et al. konnte in einer Arbeit aus dem Jahr 2012 jedoch zeigen, dass die sequenzielle Verabreichung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lokalanästhetika hat (14). Robermann et al. kam zu ähnlichen Ergebnissen (24). Die Aufteilung der Gesamtdosis der Lokalanästhetika auf zwei Einzeldosen kann ebenfalls nicht empfohlen werden (65). Es finden sich also aktuell keine Hinweise auf einen Vorteil sequenziell verabreichter Lokalanästhetika. Mögliche Vorteile kombiniert verabreichter kurz- und langwirksamer Lokalanästhetika in regionalanästhesiologischen Verfahren soll diese Arbeit klären.

1.3.7 Alkalisierung von Lokalanästhetika

Durch das Hinzufügen von alkalischen Substanzen zum Lokalanästhetikum - z.B. Bicarbonat - kann der pH-Wert der Lösung gesteigert werden. Dadurch liegt das Lokalanästhetikum vermehrt in der nicht ionisierten Form vor. In dieser Form gelangt das Lokalanästhetikum leichter durch die hydrophobe Axon-Membran zum Ort der Wirkungsentfaltung am Rezeptor (66). So kann ein schnellerer Wirkungseintritt erreicht werden (33, 67). Ob die Alkalisierung eines Lokalanästhetikum alleine eine bessere anästhesiologische Qualität bewirkt als die Kombination von kurz- und langwirksamen Lokalanästhetika wird in der Literatur kontrovers diskutiert - vergleiche Sarvela et al. und Sharma et al. (20, 68). Generell gilt, dass die Erhöhung des pH-Wertes limitiert ist um lokale Gewebsirritationen oder sogar Nekrosen zu vermeiden (51). Die sehr starke Pufferkapazität des umgebenden Gewebes beschränkt die Wirkung von alkalisierten Lösungen ebenfalls stark.

Eine indirekte pH-Wert Veränderung wird durch die Verwendung von CO₂ Gas erreicht. Das CO₂ Gas diffundiert umgehend durch die Membran und senkt im Inneren den pH-Wert. Dort liegt das Lokalanästhetikum also im größeren Verhältnis in ionisierter Form vor und das Resultat ist eine bessere Bindung an den Na⁺ Kanal. Eine einfache und effektive aber selten angewandte Methode zur Beschleunigung des Wirkungseintritts ist die Erwärmung des Lokalanästhetikums auf Körpertemperatur. Dadurch sinkt der pK_a Wert

und der Anteil der freien Basen (nicht ionisiertes Lokalanästhetikum) steigt an (53). Der pK_a Wert eines jeden Lokalanästhetikums ist generell ein Maß für die Absorptionsgeschwindigkeit (Tab.3). Je niedriger der pK_a Wert, desto mehr freie Basen. Daraus folgt eine schnellere Diffusion durch die Membran und letztlich ein schnellerer Wirkungseintritt (51).

Tabelle 3: Eigenschaften einiger Lokalanästhetika (51). Die Tabelle zeigt für einige der meist verwendeten Lokalanästhetika die pK_a Werte und Proteinbindungskapazitäten.

Wirstoffname	pK_a	Proteinbindung (%)	Anschlagszeit	Wirkungsdauer
Procain	8,9	6	Langsam	Kurz
Tetracain	8,2	85	Langsam	Lang
Chloroprocain	9,0	?	Schnell	Kurz
Lidocain	7,9	64	Schnell	Mittel
Prilocain	7,9	55	Schnell	Mittel
Mepivacain	7,6	8	Schnell	Mittel
Bupivacain	8,1	95	Langsam	Lang
Etidocain	7,7	94	Schnell	Lang
Ropivacain	8,1	94	Schnell	Kurz-lang
Levobupivacain	8,1	95	schnell	Kurz-lang

B. Spezieller Teil

2 Methoden

Für diese systematische Übersichtsarbeit haben wir uns an die Richtlinien des PRISMA Statements gehalten. Das PRISMA Statement ist ein Akronym für „Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses“ und ist aus den alten QUOROM (Quality of Reporting of Meta-analyses) Leitlinien hervorgegangen (69). Das PRISMA Statement stellt einen Leitfaden für die Erstellung von systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen dar. Anhand der 27 Punkte enthaltenen Checkliste des PRISMA Statements (70) wurde die vorliegende Arbeit aufgebaut.

Diese Diplomarbeit wurde an der Medizinischen Universität Graz an der Abteilung für Anästhesiologie durchgeführt. Alle Datenbankzugriffe erfolgten mit Lizenzen der Medizinischen Universität Graz.

2.1 Informationsquellen

Als Informationsquellen für unsere systematische Übersichtsarbeit dienten uns die medizinischen Datenbanken MEDLINE und EMBASE. Die MEDLINE Datenbank ist eine bibliografische Datenbank, welche vom US-amerikanischen „National Center for Biotechnology Information“ geführt wird und Artikel bis aus dem Jahr 1966 zur Verfügung stellt (71). Der Zugriff erfolgte über das Open Access Portal der Medizinischen Universität Graz. EMBASE ist ebenfalls eine medizinische Datenbank, welche seit 1988 Artikel anbietet. Bei letztgenannter fand der Zugriff auf die Datenbank mithilfe des Anbieters OVID Technologies statt, ebenfalls über Lizenzen der Medizinischen Universität Graz. Beide Datenbanken wurden über ihre komplette Zeitachsen bis 2015 Woche 5 nach publizierten Studien für unsere systemische Literatursuche durchsucht.

Bei der Erstellung der Suchkriterien für EMBASE und MEDLINE wurden wir anfänglich durch einen Datenbankexperten (Herr Mag. phil Gregor Steinrisser) der Medizinischen Universität Graz unterstützt. Auch über E-mailkorrespondenz mit der "National Library of

Medicin" - der U.S. Behörde, welche auch für die Instandhaltung und Aktualisierung der MEDLINE Datenbank zuständig ist, bekamen wir für diese Arbeit Hilfestellung in der Phase der Methodenzusammenstellung (Appendix).

Anfängliche Schwierigkeiten bei der Erstellung geeigneter Suchkriterien betrafen die Nachteile der MeSH bzw. Sub Heading Begriffe vor allem in der MEDLINE Datenbank. Die Indexierung wird manuell erstellt und ist deshalb mit Fehlern behaftet. Viele essenzielle Artikel sind unvollständig mit MeSH Schlagwörtern versehen, obwohl sie das passende Thema behandeln oder die MeSH Begriffe sind aus Aktualisierungsgründen noch nicht dem passenden Artikel zugeordnet. Nach Rücksprache mit der „U.S. National Library of Medicine“ führten wir unsere Suche nicht nur mit Schlagwörtern/MeSH aus, sondern integrierten eine Freitext Suche mit einigen MeSH Begriffen um eine zu große Varianz der Suchergebnisse zu verhindern und trotzdem alle relevanten Arbeiten zu inkludieren. Die MeSH Begriffe "Anesthesia, local" und "Anesthesia, combined", welche wir für unsere Suche benutzten, sind in der MEDLINE Datenbank erst ab dem 01.01.1999 bzw. 10.06.1996 indexiert (72). Artikel, die vor dem entsprechenden Datum zwar zum Begriff passen, aber nicht indexiert sind, können durch das Raster der MeSH Begriffssuche fallen.

Die Suche wurde während des Erarbeitungsprozesses durch kontinuierliche Durchsicht der Referenz-Sektionen der wichtigsten Artikel ständig manuell überprüft. Es war nicht nötig nach Vervollständigung der Suchkriterien weitere Artikel manuell hinzuzufügen. Die Suche wurde mehrfach repliziert.

Ein monatliches Update zu den Suchergebnissen wurde für die Datenbanken MEDLINE und EMBASE eingerichtet und ausgeführt. Der Zeitpunkt der letzten Überprüfung war der 02.02.2015

2.2 Auswahlkriterien

Artikel aller Sprachen aber nur im Volltext verfügbare Artikel wurden bei der Suche berücksichtigt. So konnten wir trotz begrenzter Personalressourcen ein breites Spektrum der medizinischen Forschungsarbeiten in unsere systematische Übersichtsarbeit implementieren. In das Studiendesign wurden in der EMBASE Datenbank nur klinische Studien bzw. deren Unterkategorien (randomisierte oder nicht randomisierte kontrollierte klinische Studien, multizentrische Studien und alle 4 Phasen von klinischen Studien) eingeschlossen. In der MEDLINE Datenbank beschränkten wir uns beim Publikations-Typ auf „Artikel“ und schlossen Konferenzpaper, Reviews, Briefe, Reports, Editorials, Umfragen, Biografien, Case Reports etc. aus. Dadurch wurde eine Überfüllung der Suchergebnisse durch Arbeiten mit nicht ausreichender Qualität weitgehend verhindert (73, 74).

Bei der Suche gab es weder eine Limitierung bezüglich Studien am Menschen oder Tier noch am Alter der Probanden. Beide Geschlechter wurden gleichermaßen berücksichtigt. Es gab keine priorisierten Journale und Sprachen. Das Publikationsdatum war kein Ein- oder Ausschlusskriterium.

2.3 Suche

Im Folgenden werden die vollständigen elektronischen Suchstrategien für alle Datenbanken einschließlich gewählter Limitierungen erläutert um ein Replizieren der Suchergebnisse zu ermöglichen.

2.3.1 MEDLINE Datenbank:

Für die Literatursuche in Pubmed verwendeten wir folgende MeSH Begriffe/Schlagnworte: "Anesthesia, Local/methods", "Anesthetics, Local/pharmacokinetics", "Anesthetics, Combined/administration and dosage" und "anesthetics, local". Wobei die zwei erstgenannten Begriffe mit dem Booleschen Operator OR und die zwei letztgenannten mit dem Operator AND verknüpft wurden. Die jeweiligen Ergebnisse wurden wiederum mit OR verbunden.

Die Suche wurde über die Freitext- Keyword Suche mit dem trunkierten Begriff "mix*" ergänzt. Mix* steht hier für Begriffe wie "mixed", "mixture", "mixing" etc. und stellt in unserem Suchbaum die Verknüpfung von Arbeiten mit Lokalanästhetika und deren Vermischen her. Für die Verwendung von „wildcards“ (steht für die Zeichen hinter dem trunkierten Begriff) ist zu betonen, dass nur die ersten 600 möglichen Kombinationen getestet werden. Mit dem Begriff mix* wurde dieses Limit aber nicht erreicht. Die Ergebnisse für die Freitextsuche „mix*“ wurden dann mit den letzten Ergebnissen der MeSH Begriffsuche durch die Funktion "AND" kombiniert. Außerdem wurden die Freitext Begriffe „Emla“, „topical anesthesia“ und „peribulbar“ mit der Funktion „NOT“ ausgeklammert. Bei den MeSH Begriffen konnten wir mit derselben Technik „administration, cutaneous“ und „administration, intranasal“ aus den Suchergebnissen streichen. Dieses Ausschließen hat zur Folge, dass das Auffinden von Artikeln mit nicht regionalanästhesiologischem Bezug weitgehend verhindert wird. Bei der Erarbeitung der Suchkriterien mit Titelscreening der Ergebnisse hatte sich dieses Vorgehen bewährt. Als Filter hinterlegten wir auf die gefundenen Ergebnisse „only clinical trials“ und „only full text“ (Tab. 4).

Tabelle 4 Suchbegriffskatalog MEDLINE.

Detaillierte Suchhistorie aus der MEDLINE Datenbank. Links ist die Reihenfolge der Suchanfragen aufgeführt, welche von #1 bis #15 durchnummeriert sind. Unter der Überschrift „Begriff/Schlagworte“ sind alle Suchbegriffe aufgelistet. Der Begriff MeSH in eckiger Klammer steht für ein Schlagwort Begriff aus der MEDLINE Datenbank, den sogenannten Medical Subject Headings. Die booleschen Operatoren AND, OR und NOT verbinden dabei die einzelnen Suchanfragen miteinander. Ganz rechts sind für die jeweilige Suche die Anzahl der Treffer aufgeführt. Die Suche wurde zuletzt am 31.01.2015 überprüft.

Quelle: MEDLINE

# Suche	Begriff/Schlagwort	Treffer
#1	Anesthesia, local/methods[MeSH Terms]	3172
#2	Anesthetics, Local/pharmacokinetics[MeSH Terms]	1039
#3	Anesthetics, Combined/administration and dosage[MeSH Terms]	858
#4	anesthetics, local[MeSH Terms]	27362
#5	mix*	494631
#6	OR/ 1,2	4138
#7	AND/ 3,4	352
#8	OR/ 6,7	4453
#9	AND/ 5,8	287
#10	NOT/ emla	222
#11	NOT/ administration, intranasal[MeSH Terms]	218
#12	NOT/ administration, cutaneous[MeSH Terms]	213
#13	NOT/ peribulbar	166
#14	NOT/ topical anesthesia	155
#15	Limit/ 14 to “Clinical Trial”, “Full text”	50

2.3.2 EMBASE Datenbank:

Für die Literatursuche in EMBASE verknüpften wir folgende "subject headings"/Schlagworte mit dem booleschen Operator OR: "explode local anesthesia" und „explode local anesthetic agent/ ct, ad, cb, cm, it, dt, pr, pk“. Dabei stehen die Abkürzungen für die subheadings clinical trial, drug administration, drug combination, drug comparison, drug interaction, drug therapy, pharmaceuticals, pharmaconkinetics und pharmacology. Sie wurden ganz bewusst erst nach Kontrolle der Ergebnisse gesetzt. Weiter wurden die Subject Headings „explode regional anesthesia“ und „explode nerve block“ mit OR verknüpft. Explode wurde dabei ausgewählt um nicht nur Artikel mit dem entsprechenden Subject Heading als Hauptthema zu finden, sondern auch spezifischere Unterbegriffe. Beide Ergebnisse der verbundenen Subject Headings wurden wiederum mit AND zusammengefügt.

Die Treffer wurden mit einer Freitextsuche zum trunkierten Begriff "mixt*" ergänzt. Es wurde dabei in folgenden Unterkategorien gesucht: hw: Heading Word, kw: Keyword, sh: Subject Headings, ti: Title, ab: Abstract, ec: Embase Section Headings, ot: Original Title und tw: Text Word. Die Ergebnisse dieses Suchvorganges wurden wiederum mit den letzten kombinierten Treffern der Subject Headings Suche durch den Parameter AND verknüpft.

Als Filter hinterlegten wir "full text", "embase", "clinical trial", "randomized controlled trial", "controlled clinical trial", "multicenter study", "phase 1 clinical trial", "phase 2 clinical trial", "phase 3 clinical trial", "phase 4 clinical trial" und "article". Schließlich wurden die Freitextbegriffe „Emla“ und „peribulbar“ für alle Suchfelder mit dem booleschen Operator „NOT“ aus den endgültigen Ergebnissen gestrichen (Tab. 5).

Tabelle 5: Suchbegriffskatalog EMBASE.

Detaillierte Suchhistorie aus der EMBASE Datenbank. Links ist die Reihenfolge der Suchanfragen von #1 bis #12 durchnummeriert angegeben. Unter der Überschrift „Begriff/Schlagworte“ sind alle Suchbegriffe aufgelistet. Der Begriff „exp“ steht für das englische Wort explode und beschreibt das Einschließen aller Unterkategorien des Suchbegriffes. Alle weiteren Abkürzungen sind in der Tabelle erklärt. Die booleschen Operatoren AND, OR und NOT verbinden die einzelnen Suchanfragen miteinander. Ganz rechts sind für die jeweilige Suche die Anzahl der Treffer aufgeführt. Die Suche wurde zuletzt am 01.02.2015 durchgeführt.

Quelle: EMBASE

# Suche	Begriff/Schlagwort	Treffer
#1	exp local anesthesia/	24501
#2	exp local anesthetic agent/ct, ad, cb, cm, it, dt, pr, pk, pd [Clinical Trial, Drug Administration, Drug Combination, Drug Comparison, Drug Interaction, Drug Therapy, Pharmaceuticals, Pharmacokinetics, Pharmacology]	58134
#3	exp regional anesthesia/	33507
#4	exp nerve block/	23554
#5	"mixt*" ti, ot, sh, hw, ab, kw, ec, tw.	200084
#6	OR/ 1,2	75920
#7	OR/ 3,4	33507
#8	AND/ 6,7	10032
#9	AND/ 5,8	420
#10	Limit/ 9 to "full text", "embase", ("clinical trial" or "randomized controlled trial" or "controlled clinical trial" or "multicenter study" or "phase 1 clinical trial" or "phase 2 clinical trial" or "phase 3 clinical trial" or "phase 4 clinical trial") and "article"	104
#11	10, NOT/ emla	98
#12	11, NOT/ peribulbar	89

2.4 Auswahl der Studien

Bei der Auswahl der Studien gingen wir wie folgt vor: Alle Daten der primären Treffer der elektronischen Suche wurden für das Abstract-Screening ausgewählt. Nach diesem ersten Durcharbeiten sämtlicher Treffer wurden alle eingeschlossenen Arbeiten nach dem Auswahlprozesses des Abstract-Screenings für das Volltext-Screening ausgewählt. Alle Studien, mit eindeutigem Bezug auf die vergleichende Wirkung von einzeln und gleichzeitig verwendeten kurz- und lang-wirksamen Lokalanästhetika und einem regionalanästhesiologischen Hintergrund, wurden aufgenommen. D.h. Studien, die zwar von der Verwendung gleichzeitig verabreichter Lokalanästhetika berichten, dabei aber z.B. topische Anwendungsgebiete hatten, wurden ausgeschlossen. Auf eine Definition von langwirksamen oder kurzwirksamen Lokalanästhetika wurde aufgrund der ohnehin bereits vorhandenen unterschiedlichen Einteilungen verzichtet.

Im Detail verwendeten wir beim Abstract- und Volltext Screening folgende Ausschlusskriterien:

1. Keine Lokalanästhetika-Mixtur Gruppe.
2. Keine Vergleichsgruppe mit einem Lokalanästhetikum allein.
3. Kein regionalanästhesiologisches Verfahren.

Sobald eins dieser Ausschlusskriterien zutraf, wurde die Arbeit exkludiert. Außerdem legten wir fest, dass bei keiner Möglichkeit des Volltextzugriffes auf Artikel über Zertifikate und Berechtigungen der Medizinischen Universität Graz, diese aus finanziellen Aspekten auszuschließen seien.

2.5 Prozess der Datengewinnung

Alle Datensätze wurden von zwei unabhängigen Autorinnen und Autoren unverblindet zunächst nur als Titel und später als Abstract gesichtet. Alle nach Abstract Screening eingeschlossenen Artikel wurden als Volltext ebenfalls von zwei unabhängigen Personen doppelt gesichtet. Uneinigkeiten bei der Eignung zur systematischen Übersichtsarbeit wurden durch Konsensus gelöst.

Wir benutzten das Zitier-Programm "Endnote" (Thomson Reuters, New York City, Vereinigte Staaten) um doppelt vorhandene Artikel zu identifizieren und kontrollierten außerdem manuell nach doppelten Studien in den Suchergebnissen beider Datenbanken.

Wir überprüften die Studien hinsichtlich unserer Hypothese auf „befürwortende“, „ablehnende“ und „unklare“ Studien. In die befürwortende Kategorie fielen jene Arbeiten, welche aus der gemischten Anwendung von kurz- und langwirksamen Lokalanästhetika einen Vorteil gegenüber einer einzelnen Anwendung sahen. Im Detail wurde die Anschlagszeitverkürzung bei ähnlicher Wirkungsdauer im Vergleich zu einem langwirksamen Lokalanästhetikum als „befürwortend“ eingestuft oder die „Befürwortung“ ergab sich aus einer ähnlichen Anschlagszeit bei längerer Wirkungsdauer im Vergleich zu einem kurzwirksamen Lokalanästhetikum. Die Gruppe der ablehnenden Studien konnte kein verbessertes Wirkungsprofil bei der Anwendung gemischter Lokalanästhetika feststellen. Arbeiten, welche zu dieser Fragestellung keine eindeutige Aussage treffen konnten oder keine genaueren Daten über Wirkungseintritt und Wirkungsdauer lieferten, wurden der Gruppe der unklaren Studien zugeordnet.

Zur Qualitätsüberprüfung der eingeschlossenen Studien wurde der international anerkannte "Jadad Score" verwendet (75). Diese Skala von Alejandro Jadad ist eine mittlerweile validierte (76) und einfache Möglichkeit die methodische Studienqualität zu erheben. Alle endgültig eingeschlossenen Artikel wurden dieser Qualitätssicherung zur Folge auf Randomisierung und deren sachgerechter Ausführung, Doppelverblindung und deren korrekter Durchführung und schließlich auf begründete oder unbegründete Drop-outs überprüft. Die Grundlage dieser Erhebung konnten nur die Volltexte der Originalarbeiten bieten. Nicht beschriebene Dropouts, Verblindungen oder Randomisierungen mussten mit Punkteabzügen auf der 5 stufigen Skala bewertet werden.

3 Ergebnisse

Die Primärtrefferanzahl in der MEDLINE Datenbank betraf nach dem Einfügen sämtlicher Filter zuletzt (am 31.01.2015) 50 Treffer. Darunter waren 48 englisch sprachige, ein spanischer und ein Artikel in deutscher Sprache. Die endgültigen Primärtreffer in der EMBASE Datenbank ergab zuletzt (am 01.02.2015) 89 Treffer in englischer Sprache.

Aus 50 MEDLINE Ergebnissen und 89 EMBASE Artikeln wurden acht Arbeiten vom Zitier-Programm automatisch und zwei Studien per manueller Überprüfung als doppelt identifiziert. Es wurden keine Artikel aus anderen Quellen als unserer definierten elektronischen Suche hinzugefügt. Die primären Treffer der Artikel beschränkten sich auf 129 (Abb. 4).

3.1 Auswahl der Studien

Nach Abschluss des Abstract Screenings und der Gegenprüfung der ausgewerteten Daten von zwei Autorinnen und Autoren, wurden 14 Artikel für die Volltextauswertung ausgewählt. Es gab keine Abweichung bei der Auswahl der Volltextartikel bei beiden Personen. Lediglich bei einem Artikel in spanischer Sprache einigten wir uns durch Absprache für die Aufnahme in unsere systematische Übersichtsarbeit. Eine Auflistung sämtlicher Studien, die nach dem Volltextscreening für die vorliegende Arbeit berücksichtigt wurden, ist in Tabelle 6 dargestellt. Die Tabelle fasst alle verwendeten Lokalanästhetika Gruppen und Dosierungen, alle benutzten Adjuvantien, Ergebnisse und weitere Details zu den Studien übersichtlich zusammen.

Tabelle 6: Studiendaten aller inkludierten Studien. Abkürzungen: Mepi = Mepivacain, Bupi = Bupivacain, Lido = Lidocain, Levobupi = Levobupivacain, PNB = Peripherer Nerven Block, LA = Lokalanästhetika

Autorin/ Autor:	Gruppen der LA und Dosierungen:	Adjuvantien:	Anästhesie- verfahren:	Teilnehmer- innen/ Teilnehmer:	Mix LA Gruppen:	Einzel LA Gruppen:	Einteilung der Studien:	Zusammenfassung:	Jadad Score:
Laur et al. (77)	Gr.1: 1,5% mepi (40ml 600mg) mit Adrenalin Gr.2: 0.5% bupi 40 mL (200mg) ohne Adrenalin Gr.3: 1.5% mepi 20 mL (300mg) mit Adrenalin und 0.5% bupi 20 mL (100mg)	Adrenalin 1:200,000 aber nicht in der Bupi Gruppe.	Infra- clavicular PNB	n = 93	n = 27	Gr.1: n = 35; Gr.2: n = 31	stützend	Anschlagszeit: Mix < Bupi; Mix > Mepi; Wirkungsdauer: Mepi<Mixed<Bupi	5
Gadsden et al. (78)	Gr.1: 30 mL mepi 1.5% Gr.2: 30 mL bupi 0.5% Gr.3: Mix aus 15 mL bupi 0.5% und mepi 1.5%	keine	interscalen brachial plexus block	n = 64	n = 21	Gr. 1: n = 21; Gr.2: n = 22	ablehnend	Anschlagszeit NICHT kürzer in Mix Gruppe; Wirkungsdauer: Bupi>Mix>Mepi	5
Cuvillon et al. (79)	Gr.1: 40ml bupi 0.5% (200mg) Gr.2: 40ml ropi 0.75% (300mg) Gr.3: 20ml bupi 0.5% (100mg) und 20ml lido 2% (400mg) Gr.4: 20ml ropi 0.75% (150mg) und 20ml lido 2% (400mg)	Adrenalin. 1:200,000	femoral und sciatic PNB	n = 82	Gr.3: n = 21; Gr.4: n = 21	Gr.1: n = 20; Gr.2: n = 20	stützend	Anschlagszeit: ropi-lido < ropi; bupi-lido< bupi; Duration bupi > bupi-lido; ropi > ropi-lido.	5
Raman et al. (80)	Gr.1: 4ml 4% articain Gr.2: 4ml 2% lido und 0.5% levobupi	keine	sub-Tenon block	n = 65	n = 34	n = 31	ablehnend	Anschlagszeit: Articain < levobupi-lido.	5
Guevara- López et al. (81)	Gr.1: 100 mg 2% lido Gr.2: 30 mg of 0.5% bupi Gr.3: 60 mg 2% lido und 15 mg of 0.5% bupi	keine	cervical epidural blockade	n = 85	n = 29	Gr.1: n = 30; Gr.2: n = 26	unklar	Sicherheit von cervical epidural block bestätigt. Bupi 100% motorblock, mixed gruppe nur 66% und lido- gruppe nur 37%; keine Anschlagszeit; keine Wirkungsdauer	2

Sharma et al. (20)	Gr.1: 0.5% bupi alkalisiert Gr.2: 0.5% bupi und 2% lido	hyaluronidase	periocular block	n = 540	n = 270	n = 270	unklar	Bupi alkalisiert ist effektiver als mix; Anschlagszeit: Mix < Bupi; Wirkungsdauer: mix < Bupi	5
Ripart et al. (82)	Gr.1: mepi 2% Gr.2: lido 2% und bupi 0.5%	hyaluronidase + clonidine 150µg	sub-Tenon block	n = 60	n = 30	n = 30	stützend	Mepi effizienterer block; Anschlagszeit: Mepi < Mix; Wirkungsdauer: Mepi < Mix. Aber klinisch nicht relevant.	2
Lizarraga et al. (83)	Gr.1: 2ml Placebo Gr.2: 2ml 2% lido Gr.3: 2ml 0.5% bupi Gr.4: 2ml (1ml/1ml) Mix aus Lido-Bupi	keine	perineural injection of metacarpi	4 Schafe	4 Beine	4 Beine	stützend	Wirkungsdauer: Lido < Mix < Bupi; AUC Konzentrationen Lido < Mix < Bupi; Bupi besserer sensorischer block als Lido-Bupi oder Lido.	4
Eckert et al. (84)	Gr.1: 0.5% bupi und 4% mepi hyperbar Gr.2: 0.5% bupi hyperbar	keine	spinal anaesthesie	n = 122	n = 67	n = 55	stützend	Anschlagszeit: Mix < Bupi; Wirkungsdauer nur minimal kürzer in Mix (klinisch nicht relevant)	2
Sarvela et al. (68)	Gr.1: bupi 0.75% (alkalisiert pH 6.8) Gr.2: 1:1 Mix bupi 0.75% und lido 2%	Hyaluronidase	cataract surgery	n = 82	n = 43	n = 39	unklar	Mix bessere Anästh. qualität als Bupi alkalisiert; Anschlagszeit: Mix < Bupi alkalisiert	4

Wir mussten vier Studien mit im Folgenden gezeigten Begründungen nach dem Volltext-Screening aus dieser Arbeit ausschließen:

- Die Studie von Stelter et al. (85) wurde exkludiert, da sich der fehlende regionalanästhesiologische Bezug erst im Volltext ergab. Hinzu kam noch eine fehlende Vergleichbarkeit der Mixed Gruppe zur alleinigen Gabe des Lokalanästhetikums. Denn jede Probandin und Proband bekam sowohl Mixtur als auch Einzelmedikament gleichzeitig lediglich an zwei verschiedenen Injektionsstellen. Es gab auch keine Bewertung der Anschlagszeit für die Lokalanästhetika in dieser Studie.
- Des Weiteren mussten wir die Studie von Salazar et al. (19) wegen fehlender Vergleichsgruppe aus der systematischen Übersichtsarbeit streichen, da eine Vergleichsgruppe im Studiendesign fehlte. Die Studie vergleicht nämlich nur kurz- und langwirksame Lokalanästhetika unterschiedlicher Dosierungen.
- Eine ältere Studie aus dem Jahr 1979 von Kim et al. (86) mussten wir nach dem Volltextscreening ebenfalls ausschließen. Grund dafür ist, dass es sich um eine Studie mit intradermalen Anwendungsgebiet von kurz- und langwirksamen Lokalanästhetika handelt und somit kein regionalanästhesiologisches Verfahren darstellt. Diese Studie an freiwilligen Probandinnen und Probanden zeigte nur eine geringe Verlängerung der Wirkungsdauer von der Mixtur gegenüber des kurzwirksamen Lokalanästhetikums. Eine Anschlagszeit wurde bei dieser alten Studie gar nicht erhoben.
- Schließlich mussten wir die Studie von Gadsden et al. (14) über die sequenzielle und nicht gleichzeitige Gabe von kurz- und langwirksamen Lokalanästhetika aus unserer systematischen Übersichtsarbeit exkludieren. Der Studie fehlte für die Aufnahme in unsere Arbeit eine Vergleichsgruppe. Die Studie kommt zu dem Schluss, dass die Reihenfolge der verabreichten Lokalanästhetika keine Rolle zu spielen scheint.

Eine genaue Auflistung der Auswahlsschritte wird mithilfe des vom PRISMA Statement (70) zur Verfügung gestellten Flussdiagrammes besser ersichtlich (Abb. 4). Wir konnten aus allen für das Volltextscreening ausgewählten primären Treffern die Volltexte über die Medizinische Universität beziehen. Wir mussten deshalb keine Arbeiten exkludieren.

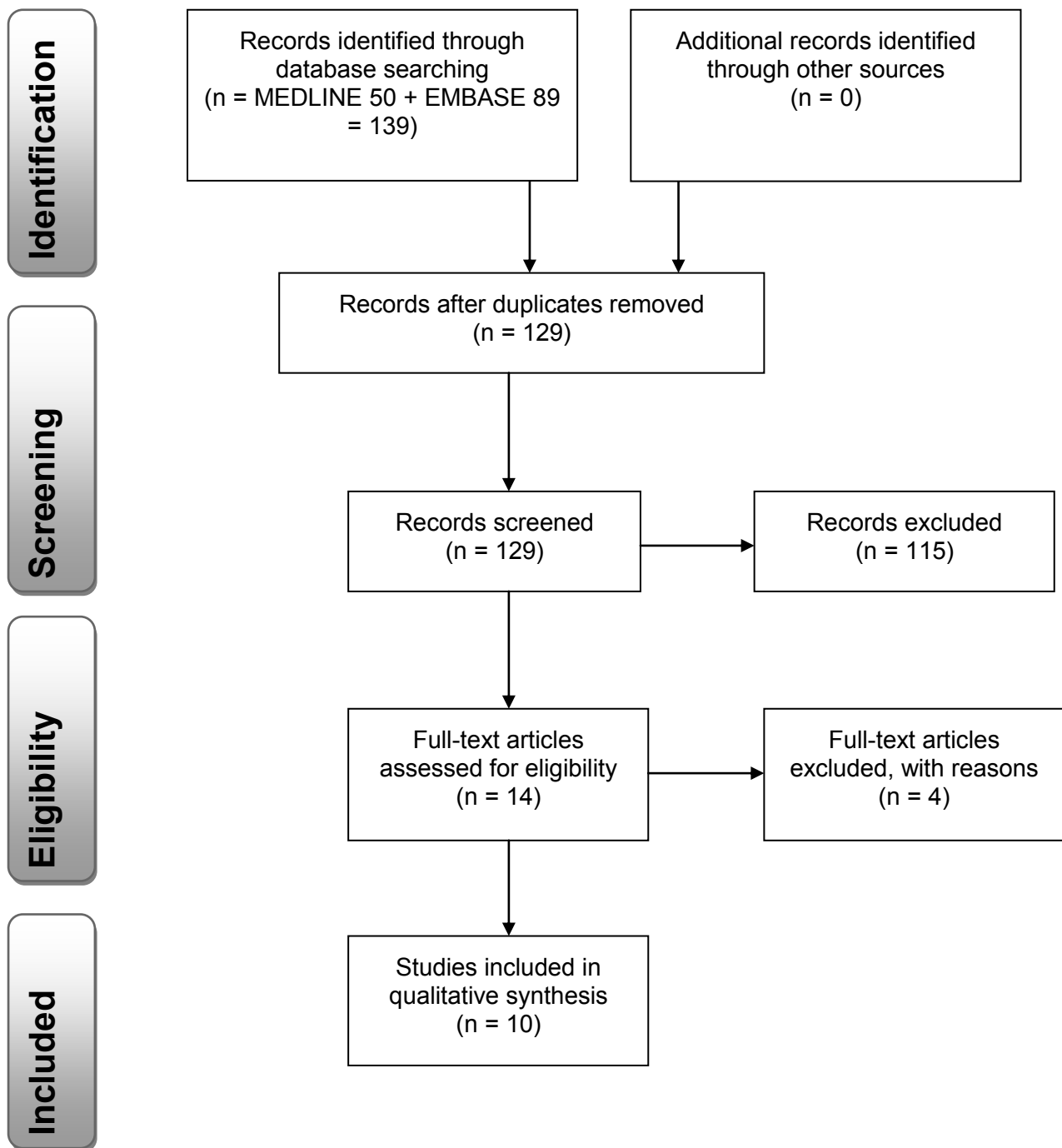


Abbildung 4: PRISMA Flussdiagramm - Auswahlprozess der Studien.

Die Abbildung zeigt den schematischen Auswahlprozess der letztendlich für die systematische Übersichtsarbeit inkludierten klinischen Studien. Dabei wird für jeden Arbeitsschritt die Anzahl der Arbeiten angegeben die geeignet waren bzw. ausgeschlossen wurden. Aus 139 Primärtreffern wurden 115 nach Abstract Screening exkludiert. Es verblieben 14 klinische Studien, wovon vier mit Begründung ausgeschlossen wurden. Somit verblieben 10 Arbeiten welche alle unsere Einschlusskriterien erfüllten.²

² Quelle: www.prisma-statement.org 70. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009;62(10):e1-34.

3.2 Studienmerkmale

Nur klinische Studien (RCT's) kamen für die vorliegende systematische Übersichtsarbeit zum Einsatz. Drei der 10 Studien wurden im Zeitraum von 2010-2015 publiziert, 3 von 2005-2009, zwei Studien von 2000-2004 und jeweils eine Arbeit aus den Jahren 1990-1994 bzw. 1995-1999 (Abb. 5).

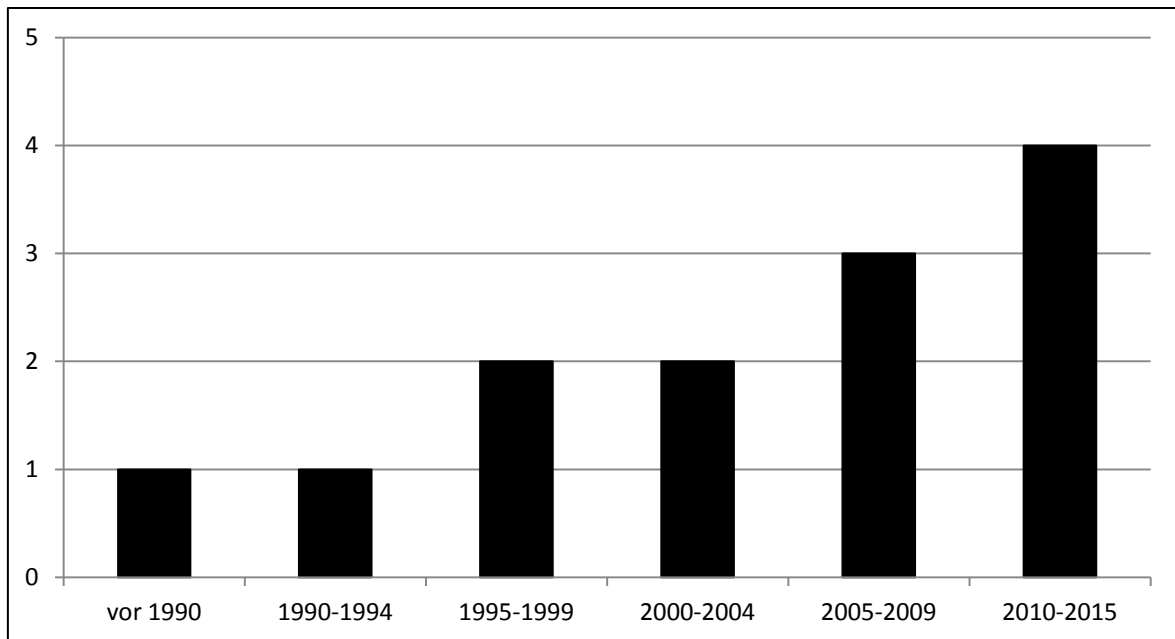


Abbildung 5: Publikationsdatum der inkludierten Studien

Die Säulengrafik zeigt die Aktualität, der für diese systematische Literaturrecherche aufgenommenen Arbeiten. Auf der X-Achse sind die Jahreszahlen in 5 Jahresabständen aufgeführt. Die Y-Achse beschreibt die Anzahl, der für den jeweiligen Zeitraum veröffentlichten Studien.

Des Weiteren waren die Ausgangssprachen, in denen die klinischen Studien verfasst worden sind, in acht Fällen englisch, einmal deutsch und einmal spanisch. Die Studien untersuchten in 9 von 10 Fällen ein menschliches Patientengut und in einer Studie wurde die Studie an Schafen ausgeführt (Abb. 6).

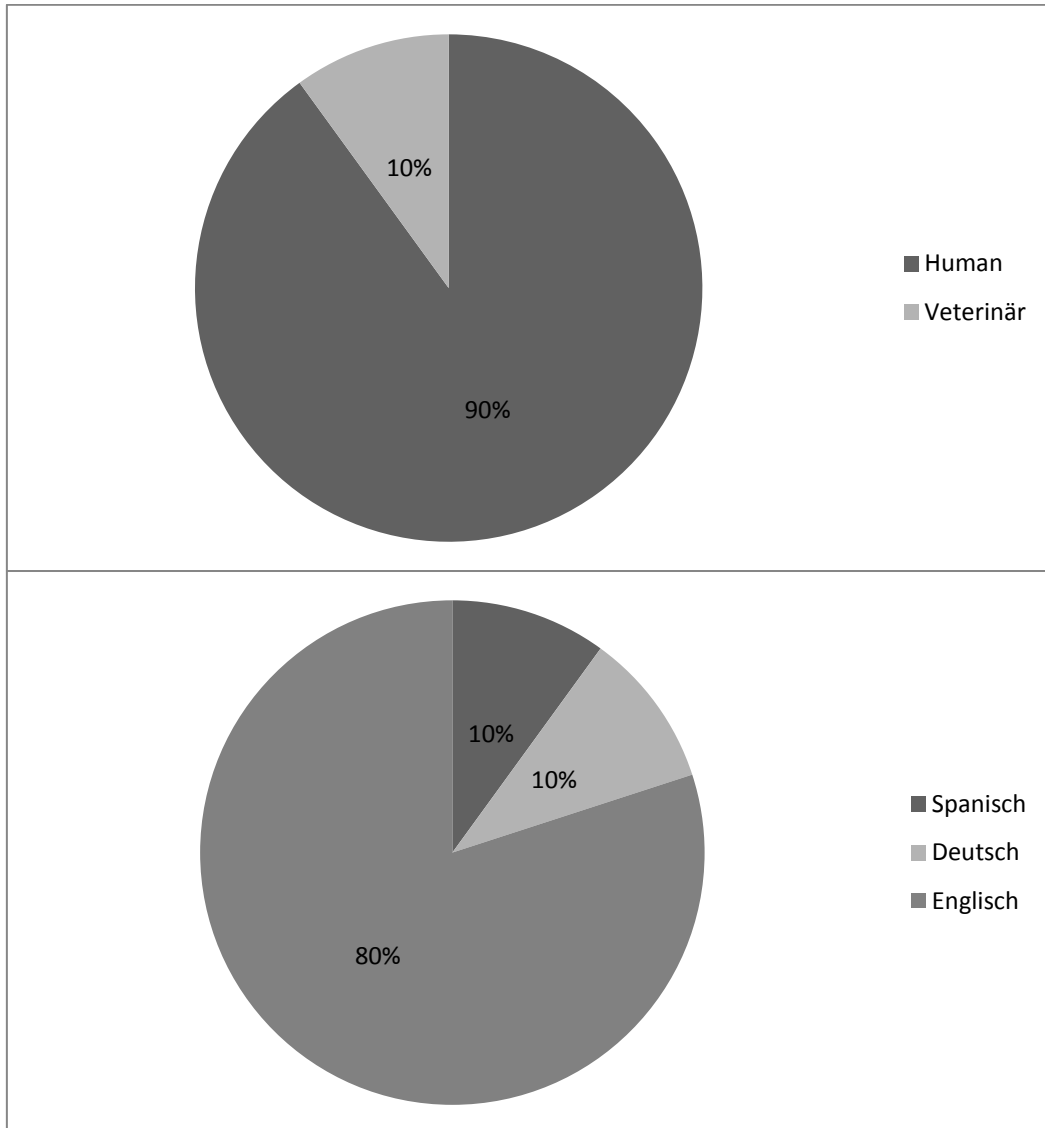


Abbildung 6: Untersuchte Zielgruppen (oben) sowie Ursprungssprache der inkludierten Artikel (unten).

Der obere Teil der Abbildung zeigt ein Kreisdiagramm mit der Auswertung, ob es sich bei den Arbeiten um humane oder veterinäre Studien handelt. Dabei stehen einer veterinären Studie 9 Studien am Menschen gegenüber. Der untere Teil der Abbildung zeigt ebenfalls ein Kreisdiagramm für die Verteilung der Ausgangssprachen der originalen Arbeiten aller inkludierten Studien. 8 Arbeiten wurden in Englisch verfasst, eine in Spanisch und eine in Deutsch.

Die inkludierten Arbeiten benutzten verschiedene Zusätze zu den Lokalanästhetika (Abb. 7). In einer Studie wurde die Adjuvante Gabe von Adrenalin beim kurwirksamen Lokalanästhetikum und in der Mixed Gruppe verabreicht, aber nicht in der Gruppe, welche das langwirksame Lokalanästhetikum alleine erhielt (77). Die Entscheidung bei der genannten Arbeit fiel aus ethischen Bedenken. In fünf Studien wurden keine zusätzlichen Adjuvantien verwendet. Bei drei Studien aus der Augenheilkunde wurde standardisiert Hyaluronidase hinzugefügt und in einer dieser Studien zusätzlich orales Clonidin verabreicht.

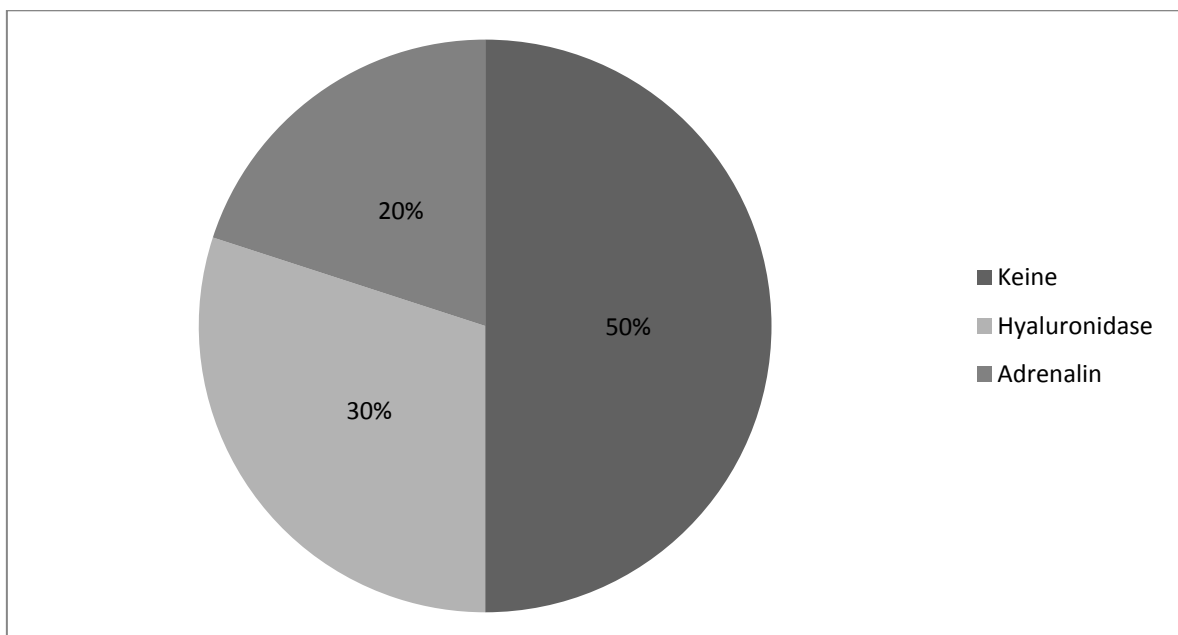


Abbildung 7: Verwendung unterschiedlicher Adjuvantien der eingeschlossenen Studien. Das dargestellte Balkendiagramm veranschaulicht die Anzahl und die Auswahl der benutzten Adjuvantien der inkludierten Studien. In fünf Fällen gab es keine Zusätze, zweimal wurde Adrenalin als Vasokonstriktor hinzugefügt und dreimal Hyaluronidase in ophthalmologischen Verfahren.

Bei den verwendeten regionalanästhesiologischen Verfahren gab es abhängig vom chirurgischen Operationsgebiet verschiedene Methoden: Es gab zwei brachial Plexusblockaden welche in einer Studie mit einem infraclavicularen Zugang erreicht wurde und in einer anderen Studie über einen interskalenären. Des Weiteren wurde ein femoralis Block, zwei Sub-Tenon Blockaden, ein epiduraler cervical Block, zwei periculäre Blockaden, eine spinale Anästhesie und eine perineurale metacarpal Blockade bei Schafen angewendet.

Bei der Verteilung der chirurgischen Operationsverfahren der 10 Studien gab es folgende Unterschiede: Neben dem einen Tierversuch, bei dem es keine elektive Operation gab, wurden in drei Studien Operationen an der oberen Extremität durchgeführt, in zwei Studien an der unteren Extremität und in vier Arbeiten wurden Katarakt Operationen am Auge durchgeführt (Abb. 8).

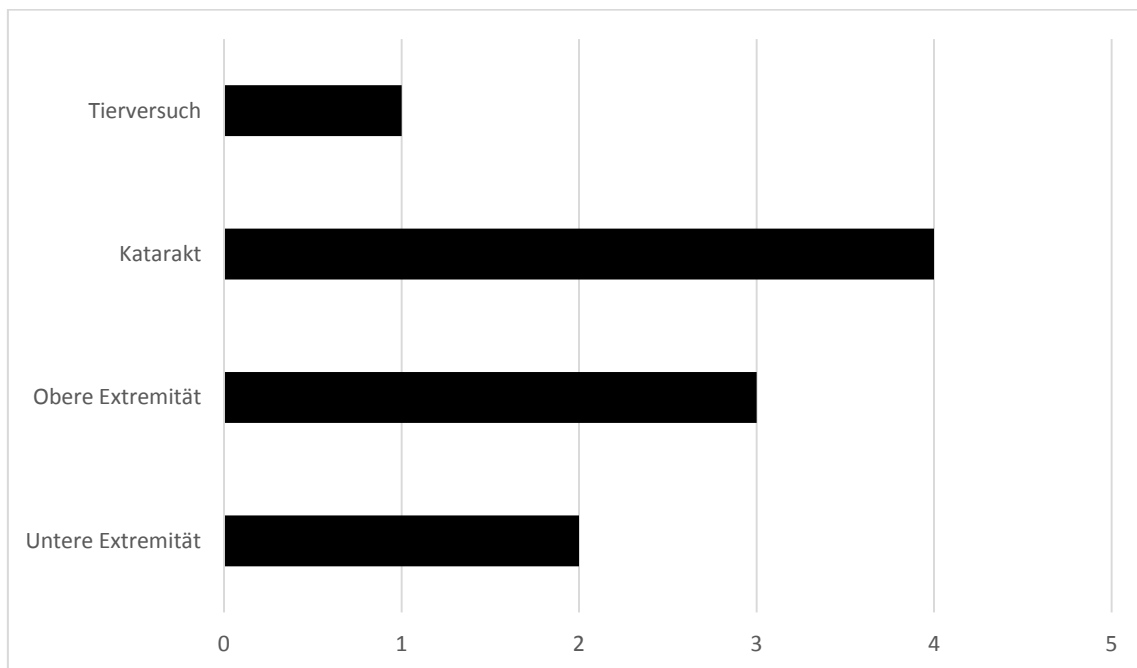


Abbildung 8: Durchgeführte Operationen der inkludierten Studien. Das Balkendiagramm zeigt die Anzahl der verschiedenen Operations- Arten der 10 inkludierten klinischen Studien.

In den ausgewählten Studien gab es Subgruppen mit unterschiedlichen Kombinationen von Einzeldosis- Lokalanästhetikum und Mischverhältnissen von kurz- und langwirksamen Lokalanästhetika. 7-mal wurde bei den einzeln verabreichten Lokalanästhetika eine Gruppe mit 0,5% Bupivacain verglichen. Bei den gemischten Lokalanästhetika Gruppen war mit 5-mal die Gruppe am häufigsten vertreten, welche 0,5% Bupivacain mit 2% Lidocain benutzte (Abb. 9). Insgesamt kamen mit Bupivacain, Levobupivacain, Mepivacain, Lidocain, Ropivacain und Articain 6 unterschiedliche Lokalanästhetika in dieser Arbeit zum Einsatz. Die verwendeten Dosierungen reichten z.B. beim Bupivacain von 10mg bei ophthalmologischen Verfahren bis zu Dosierungen an der Grenze der empfohlenen Maximaldosis von 200mg bei brachial plexus Blockaden (Tab. 6).

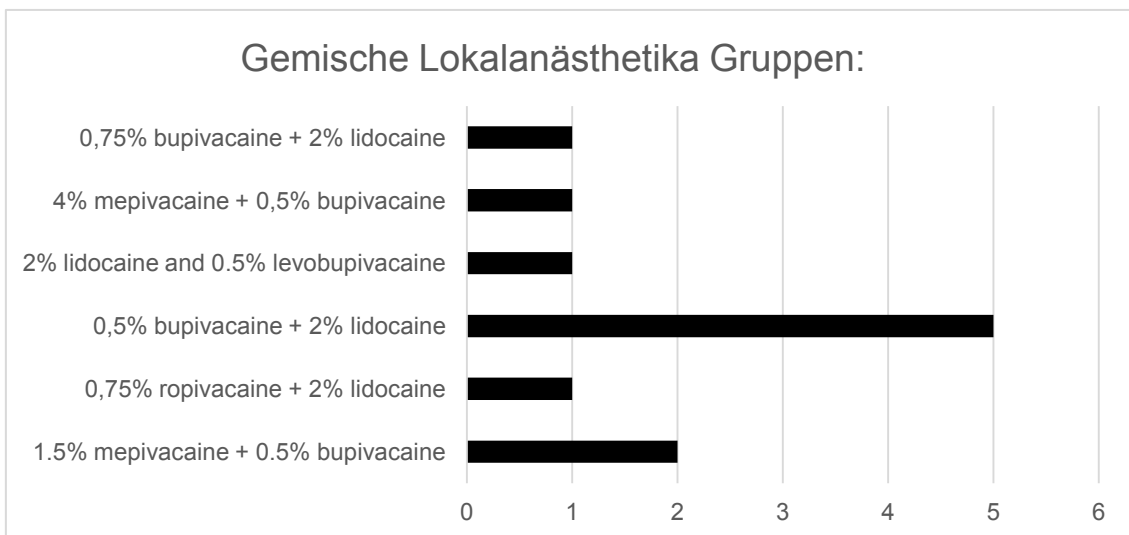
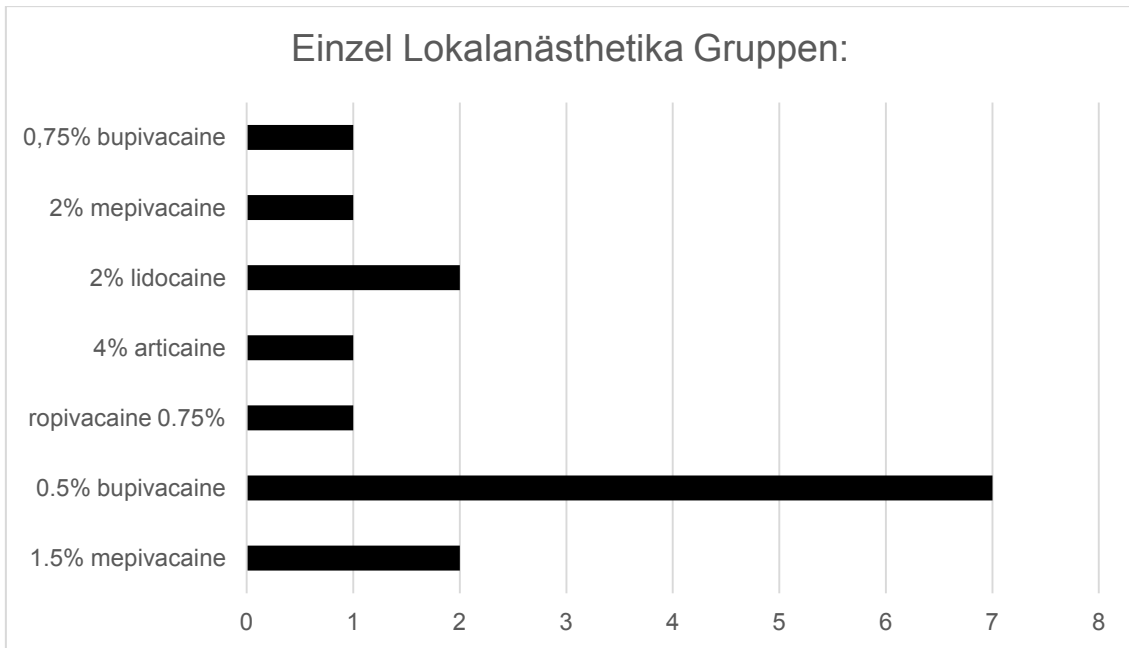


Abbildung 9: Medikationen innerhalb der Studien mit unterschiedlichen Dosierungen. Die Balkendiagramme zeigen in der oberen Hälfte die Anzahl sämtlicher Subgruppen der Studien, die ein einzelnes Lokalanästhetikum bekamen. In der unteren Hälfte findet sich die Zahl der Gruppen, welche eine Mischung von Lokalanästhetika bekamen. Am häufigsten wurden in 5 Gruppen die Mischung aus 0,5% Bupivacain mit 2% Lidocain verwendet. Bei den Einzeldosis Gruppen war mit 7 Gruppen die 0,5% Bupivacain Gruppe mit Abstand am häufigsten vertreten.

3.3 Risiko der Verzerrung innerhalb der Studien

Nach der Jadad-Skala wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien wie folgt bewertet: Aus den 10 Arbeiten wurden 5 mit der höchst möglichen Punkteanzahl (5 Punkte) bewertet (20, 77-80). Vier Punkte mit Abzügen für nicht beschriebene Dropouts wurden an zwei Studien vergeben (68, 83). In drei Fällen wurden 2 Punkte vergeben aufgrund der zum Teil fehlenden Beschreibung der Verblindung, Dropouts oder Randomisierung (81, 84) oder wegen eines auf eine Vollverblindung verzichtendes Studiendesign (82). Siehe Tabelle 6.

Ein Interessenskonflikt wurde in den eingeschlossenen Arbeiten beschrieben (78): Der Interessenskonflikt bestand durch eine Kapitalbeteiligung an einer Firma deren Geräte in der Studie verwendet wurden. Weitere Konflikte waren aus den Volltexten nicht ersichtlich.

Eine Verzerrung der Daten durch interpersonelle Variation bei der Nachbeobachtung wurde bei der Studie von Gadsden et al. (78) festgestellt. Hier wurde eine telefonische Erhebung bezüglich der Dauer der Wirkung durchgeführt, wobei es mehrere unterschiedliche Interviewleiterinnen und Interviewleiter gab, auch wenn diese verblindet waren.

Die Studie von Sarvela et al. (68) wurde frühzeitig beendet und mit den bis dahin gesammelten Daten gearbeitet. Als Grund dafür wurde aufgeführt, dass sich das Team, welches die Untersuchungen leitete, noch während der Studiendauer auflöste.

3.4 Ergebnisse der einzelnen Studien

Alle für die systematische Übersichtsarbeit endgültig ausgewählten Studien hatten eine addierte Teilnehmerinnen und Teilnehmer-Anzahl (= n) von 1197. Davon wurden 565 einer Gruppe mit gemischten Lokalanästhetika zugeordnet und 632 einer Gruppe für einen einzelnen Wirkstoff.

Wir kategorisierten die 10 inkludierten Studien wie folgt in „befürwortende“, „ablehnende“ und „unklare“ Studienergebnisse: Fünf Arbeiten nahmen eine befürwortende Stellung ein, zwei wurden ablehnend beurteilt und drei Arbeiten wurden den zum Thema unklaren oder nicht eindeutigen Arbeiten zugeordnet (Abb. 10).

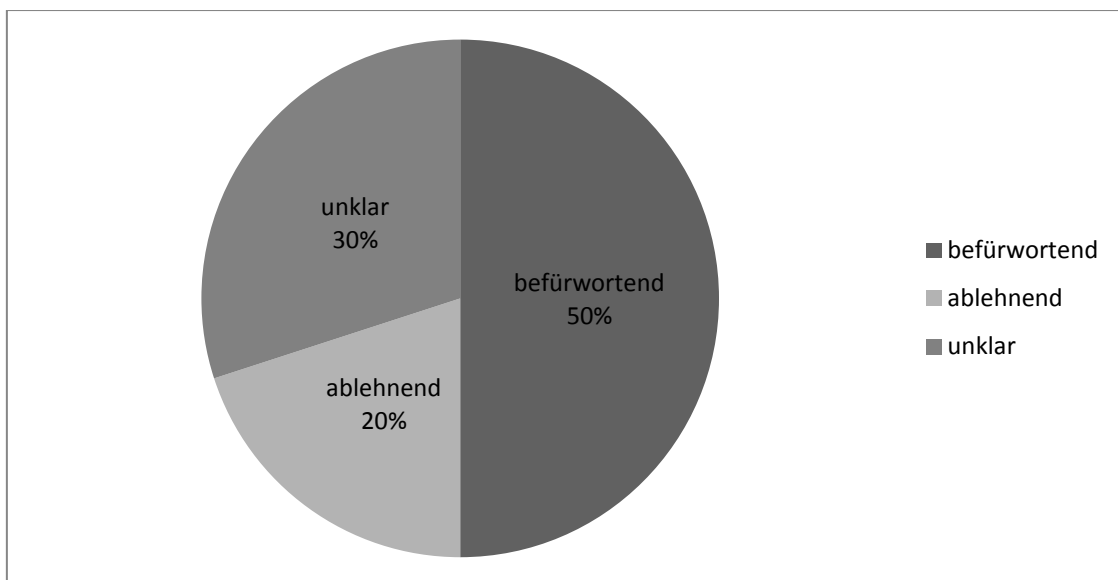


Abbildung 10: Einteilung der Ergebnisse der einzelnen Studien.

Das Kreisdiagramm zeigt schematisch die Verteilung unserer in den Methoden festgelegten Zuordnung der jeweiligen Studien zu einer der drei Gruppen „befürwortend“, „ablehnend“ oder „unklar“. Dabei wird ersichtlich, dass die Hälfte der Arbeiten eine Mixtur von Lokalanästhetika befürwortend gegenüber steht, während 3 der 10 Arbeiten keine genaue Aussage darüber zulassen und zwei Arbeiten der Verwendung von Mixturen ablehnend gegenüber stehen.

Die gemessenen Zielgrößen der Studien hatten in 9 von 10 Fällen die Anschlagszeit definiert und die Dauer der Wirkung von sensorischen oder motorischer Beeinträchtigung wurde in 8 der 10 Arbeiten erhoben. Die Arbeit von Guevara-López et al. (81) erhebt keine dieser Zielgrößen.

Nebenwirkungen wurden in allen inkludierten Studien erhoben. Es konnte in keiner der Arbeiten ein statistisch relevanter Unterschied bezüglich der Nebenwirkungen zwischen

der Verwendung von Lokalanästhetikamixturen und Einzeldosierungen festgestellt werden.

Bei der Untersuchung der Anschlagszeiten gab es folgende Ergebnisse: Eine Studie fand beim Wirkungseintritt keine Verkürzung durch das Mischen von kurz- und langwirksamen Lokalanästhetika (78). Sechs Arbeiten konnten diese Anschlagszeitreduzierung durch das Mischen feststellen (20, 68, 77, 79, 83, 84). Vier Studien vergleichen den Wirkungseintritt von einem „kurzwirksamen“ Lokalanästhetikum allein mit einer Mixtur. Hier zeigte sich in allen Ergebnissen, dass die Anschlagszeit des kurzwirksamen Lokalanästhetikum nicht durch die Mixturen unterboten werden konnte (77, 78, 80, 82). Es zeigte sich bei verwendeten Mixturen eine Reduzierung der Anschlagszeit im Vergleich zu allen in dieser Arbeit verwendeten langwirksamen Lokalanästhetika.

Beim Vergleichen der Wirkungslänge kam es bei unterschiedlicher Definitionen der Dauer der Wirkung zu übereinstimmenden Ergebnissen bei allen acht Studien, welche die Wirkungsdauer erhoben: Es konnte in vier Studien gezeigt werden, dass die Wirkungsdauer einer Mixtur im Vergleich zu einem kurzwirksamen Lokalanästhetikum verlängert wird (77, 78, 82, 83) und sieben Studien stellten fest, dass die Länge der Wirkung gegenüber einem langwirksamen Lokalanästhetikum verkürzt wird (20, 68, 77-79, 83, 84).

Die Autorinnen und Autoren der Studien formulierten in 6 der 10 inkludierten Arbeiten keine explizit ausformulierte Empfehlung für oder gegen die Verwendung von Lokalanästhetika Mixturen. Zwei Artikel sprechen sich deutlich für die entsprechend verwendete Mixtur aus (68, 84). Und in zwei Artikel, wird von den Autorinnen und Autoren das einzelne Lokalanästhetikum abschließend präferiert (20, 78).

Bei der Auswertung der Schmerzen, welche in den 10 Studien in 7 Fällen erhoben wurden, fanden fünf Arbeiten keine Unterschiede in den von den Patientinnen und Patienten geäußerten Schmerzen (intra- oder post- operativ) oder der Gesamtzufriedenheit (68, 78-80, 82). Drei Arbeiten erhoben in ihrem Studiendesign keine Schmerzen (77, 83, 84). Zwei verbleibende Studien zeigten eine bessere Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten bei der Verwendung von Bupivacain bzw. pH-Wert optimierten Bupivacain im Vergleich zur jeweiligen Mixed Gruppe (20, 81). Der Analgetikabedarf war in 2 der 10 Studien in der

Mixed Lokalanästhetika Gruppe größer (20, 79). Es fand jeweils ein Vergleich mit einem langwirksamen Lokalanästhetikum statt. Ebenfalls in zwei Studien zeigten die Ergebnisse eine geringere Analgetikanachfrage in den Mixed Gruppen (68, 82). Die Vergleichsgruppen waren einmal ein kurzwirksames Lokalanästhetikum (82) und einmal ein pH-Wert optimiertes langwirksames Lokalanästhetikum (68). Vier Studien erhoben keinen Analgetikabedarf oder konnten dies, aufgrund des Studiendesigns, nicht (77, 80, 83, 84) und zwei Arbeiten zeigten keinen Unterschied bei der Nachfrage nach zusätzlichen Analgetika (78, 81).

Die Arbeit von Guevara-López et al. (81) hatte keine Anschlagszeiten und Dauer der Wirkung als Zielkriterium festgelegt. Lidocain, Bupivacain und eine Mixed Gruppe wurden in der Arbeit beschrieben. Bei der Gruppe mit Bupivacain kam es bei dem verwendeten Cervical Plexusblock in 92,3% zu einer kompletten Motorblockade. Die Lidocain Gruppe erreichte hierbei 36,7% und die Mixed Gruppe 65,5%. Bei den aufgenommenen Nebenwirkungen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

4 Diskussion

Diese Diplomarbeit ist nach unserem Wissen die erste systematisch durchgeführte Übersichtsarbeit über die gleichzeitige Verwendung kurz- und langwirksamer Lokalanästhetika bei regionalanästhesiologischen Verfahren. Die Ergebnisse unserer Hypothese, ob die Verwendung von kurz- und langwirksamen Lokalanästhetika in der Regionalanästhesie einen klinischen Vorteil gegenüber der Verabreichung von einzelnen Lokalanästhetika Dosen mit sich bringt, sollen für die klinisch tätige Ärztin und klinisch tätigen Arzt eine Entscheidungshilfe für die Auswahl der passenden Lokalanästhetika darstellen. Vor allem Anschlagszeiten und Wirkungsdauer spielen bei unserer Beurteilung eine gewichtige Rolle.

4.1 Beurteilung der Arbeiten

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es für alle in den Ergebnissen beschriebenen klinischen Studien keine eindeutige gemeinsame Schlussfolgerung geben kann. Dafür waren die eingeschlossenen Arbeiten zu heterogen bei den Fragestellungen, bei der Verwendung der Lokalanästhetika und der Adjuvantien. Aber es zeigt sich ein Trend, dass Mixturen von Lokalanästhetika zu einem gemittelten pharmakologischen Wirkungsprofil führen, welches zwischen den Werten der beiden einzelnen Lokalanästhetika liegt. Dieses Erkenntnis findet sich auch in anderen nicht in unserm Studiendesign eingeschlossenen Arbeiten anderer Autorinnen und Autoren wieder (86, 87). Die 5 Studien die unsere Hypothese unterstützend eingeordnet wurden, sind über die verschiedenen regionalanästhesiologischen- und chirurgischen Verfahren verteilt (Tab. 6). Dies lässt vermuten, dass die angewendeten anästhesiologischen und chirurgischen Verfahren keinen Einfluss auf die pharmakologischen Effekte haben.

4.1.1 Toxizität

Die untersuchten Studien zeigen bei den verwendeten Dosierungen keine Hinweise für erhöhte Risiken für regionale und/oder systemisch toxische Nebenwirkungen. Dabei muss erwähnt werden, dass trotz unterschiedlicher Dosierungen zwischen den Studien, in jedem einzelnen Studiendesign die Dosis für die Mixturen im Vergleich zur Einzelgabe um meist die Hälfte reduziert wurde. Durch die geringere Dosis der zwei gemischten

Lokalanästhetika wird verhindert, dass durch den additiven Effekt von Lokalanästhetika (3, 9-11, 88) in den toxischen Bereich vorgestoßen wird. Nur die Studie von Cuvillon et al. empfiehlt für den klinischen Gebrauch die verwendeten hohen Dosierungen, von 100mg Bupivacain mit 400mg Lidocain bzw. 150mg Ropivacain mit 400mg Lidocain (Tab. 6), weiter zu reduzieren (79). Zusammenfassend lassen sich aus unseren Ergebnissen additive jedoch keine potenzierten Nebenwirkungseffekte ableiten, wie dies auch von de Jong et al. bereits vermutet wurde (8).

4.1.2 Adjuvantien

Adrenalin wurde in zwei der 10 Arbeiten als adjuvantes Mittel verabreicht (77, 79). Die Studie von Laur et al. (77) verwendete das Adrenalin nicht gleichmäßig in allen Gruppen. Lediglich das kurzwirksame Mepivacain und die Mixed Gruppe aus Mepivacain und Bupivacain bekamen zusätzliche Einheiten Adrenalin, nicht jedoch die Gruppe, welche mit dem langwirksamen Bupivacain behandelt wurde. Die Wirkung des Adrenalin lässt sich im Allgemeinen durch eine Wirkungsverlängerung zusammenfassen. Dennoch beschrieb die Studie von Laur ähnliche Wirkungslängen wie vergleichbarer Studien ohne Adrenalin (78). Die Anschlagszeit, welche in Laur's Studie als primäre Zielgröße definiert war, wurde durch die Adrenalin Gabe nicht verändert. Die zweite Studie von Cuvillon et al., welche Adrenalin als Zusatz verwendete, zeigte längere Wirkungen aller verwendeten Lokalanästhetika als anderen Studien ohne Adrenalin. Es lässt sich nicht beurteilen, ob diese Verlängerung durch eine höhere Dosis als in anderen Studien oder durch das Adrenalin erreicht wurde. Zu vermuten wäre allerdings eine Kombination aus der relativ hohen Dosierung in dieser Studie (Tab. 6) und der Verwendung von Adrenalin. Interessant ist, dass die Studie von Laur das Adrenalin aufgrund ethischer Bedenken verwendete. Für Laur kam eine Durchführung der Studie ohne das Adjuvants Adrenalin nicht in Frage um die Patientinnen und Patienten vor Nebenwirkungen zu schützen. Die zweite Studie mit Adrenalin von Cuvillon verwendete eine sehr hohe Dosierung der Lokalanästhetika (89), sodass die Autorinnen und Autoren Adrenalin als notwendig erachteten um die systemische Aufnahme und Toxizität zu reduzieren.

Drei Studien (20, 68, 82) benutzten für die Kataraktoperationen zusätzlich Hyaluronidase als Adjuvants. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Hyaluronidase die pharmakologischen Effekte beim Mischen mit Lokalanästhetika verändert (41-43).

Zwei inkludierte Studien benutzten pH-Wert optimierte Lokalanästhetika (20, 68). Dabei konnte Sharma et al. (20) zeigen, dass die Alkalisierung vom langwirksamen Bupivacain die Anschlagszeit soweit reduziert, dass sie laut Angaben der Autorinnen und Autoren keinen klinischen Unterschied zur Mixed Gruppe mehr hat. Die Wirkungsdauer ist darüber hinaus durch die pH-Wert Erhöhung nicht direkt beeinflusst, sodass die längere Wirkung von Bupivacain im Vergleich zur Mixed Gruppe einen deutlichen Vorteil darstellt auch was postoperative Schmerzen und subjektive Qualität des Nervenblocks betrifft. Sharma resümiert deshalb, dass die Alkalisierung von Bupivacain der Mixtur vorzuziehen ist. Sarvela et al. hingegen konnte keine ausreichende Anschlagszeitverbesserung und Qualitätsverbesserung durch pH-Wert optimiertes Bupivacain herausfinden (68). Die Anschlagszeiten und Blockerfolgsraten vom pH-Wert erhöhtem Bupivacain in der Studie von Sarvela widersprechen anderen Studien mit vergleichbarem Studiendesign (20, 67, 90, 91). Sarvela selbst vermutet eine Verfälschung seiner Ergebnisse durch die bis zu drei Stunden alte und nicht frische Zubereitung der pH-Wert optimierten Lösungen. Dennoch präferiert er in seiner Studie die Gabe der Mixtur aus Bupivacain und Lidocain gegenüber einer pH-Wert optimierten Bupivacain Gabe.

4.1.3 Schmerzen und Analgetikabedarf

Die Bewertung der Schmerzen und des Analgetika Bedarfs für die in unserer Studienanordnung eingeschlossenen Arbeiten, war nicht möglich. Zu viele Studien erhoben Schmerzen und Analgetikabedarf unterschiedlich oder gar nicht. Aus den vorliegenden Ergebnissen lässt sich unserer Meinung nach kein Trend für Vor- oder Nachteile bezüglich der Schmerzvariabilität von gemischten kurz- und langwirksamen Lokalanästhetika ablesen.

4.1.4 Streuung der Wirkungsdauer

In einer älteren Studie wurde bereits diskutiert, dass Mixturen von Lokalanästhetika eine unvorhersehbare Wirkung haben sollen (5). Die Aussagen der aktuelleren Studien aus unserem Studiendesign versuchen entweder ihr Ergebnisse dementsprechend zu interpretieren (77) oder sie widersprechen dieser Meinung (78). Die Studie von Laur (77) vermutet eine weniger aussagekräftige Vorhersage der Wirkung von Lokalanästhetika

Mixturen. Denn die Studie zeigt, dass die verwendete Mischung bei der Dauer motorischer Nervenblockaden zwar mittig zwischen dem kurz- und dem langwirksamen Lokalanästhetikum liegt, dabei aber eine wesentlich breitere Streuung der Wirkungsdauer aufweist als die der einzelnen Lokalanästhetika (77). Die Studie von Gadsden (78), aus unseren inkludierten Arbeiten, widerspricht entschlossen dieser weiten Streuungsbreite. Er beschreibt, dass der Mangel an Übereinstimmungen in vorherigen Arbeiten nur durch Unterschiede in den Methoden, Adjuvantien, Konzentrationen, Evaluationen und Administrationsarten hervorgerufen wird. Seine Studie zeigt keine breitere Streuung der Wirkungsdauer der verwendeten Mischung. Ebenso unterstützen 6 weitere inkludierten Arbeiten die These, dass es zu keiner breiteren Streuung der Wirkungen kommt (20, 68, 78, 79, 82, 84). Gadsden begründet dies durch die exakte Ultraschall gesteuerte Nervenblockade in dieser Studie, welche in vorangegangenen Studien nicht durchgeführt worden seien. Nur durch eine gezielte Lokalisation des Nervenplexus ließen sich genauere und reproduzierbare Ergebnisse mit weniger Streuung erreichen. Die einzige Arbeit aus unseren finalen Suchergebnissen, welche eine breite Streuung der Wirkungsdauer und damit ungenaue Wirkungsvorhersage beschreibt, ist die Veterinärstudie an Schafen (83). Hier wurde eine weitgehend ungezielte perineurale Injektion durchgeführt.

Es ist davon auszugehen, dass bei gezielter Nervenlokalisierung durch die Verwendung einer Lokalanästhetika Mischung keine Nachteile bezüglich der Berechenbarkeit der Wirkungsdauer vorliegen.

4.1.5 Mögliche weitere Studien

Durch diese systematische Übersichtsarbeit ergeben sich interessante weitere Verbesserungsmöglichkeiten der Wirkungsprofile von Lokalanästhetika. PH-Wert optimierte Lokalanästhetika und Adjuvantien wie Adrenalin sind sehr gute Alternativen für eine Anschlagzeit und Wirkungsdauer optimierte Verwendung von Lokalanästhetika in der Regionalanästhesie. Um zu validieren, ob diese Methoden zusammen mit einer Mischung aus kurz- und langwirksamen Lokalanästhetika weitere Vorteile bringen können, sollten zukünftig weitere klinische Studien dazu durchgeführt werden.

In einer interessanten Studie an Ratten von Elliot et al. aus dem Jahr 2009 (92) wurde die klassische Mixtur eines kurz- und langwirksamen Lokalanästhetikums um bereits bekannte Wirkungsprofil verändernde Adjuvantien erweitert. Die Studie kommt zu dem Schluss, dass die zusätzliche Gabe von Adrenalin und Bicarbonat zu einer Mixtur aus kurz- und langwirksamen Lokalanästhetika die Anschlagzeit weiter verringern kann und zusätzlich die Wirkungsdauer erhöht. Genau solche Mischungen könnten das Wirkungsprofil von Lokalanästhetika-Mixturen für die Klinikerin und den Kliniker entscheidend verbessern. Bicarbonat alkalisiert die Mixtur, was dazu führt das mehr Lokalanästhetika in nicht ionisierter Form vorliegen. Nicht ionisierte Lokalanästhetika können nun leichter die Zellmembran passieren und so die Anschlagzeit verkürzen (61, 66). Der Nachteil, der nicht ionisierten Lokalanästhetika innerhalb der Zelle, welche die Wirkungsdauer herabsetzen würden, wird durch die zusätzliche Gabe von z.B. Adrenalin überkompensiert. Aufgrund der vasokonstriktorisches Fähigkeiten des Adrenalin wird der Abtransport der Lokalanästhetika verlangsamt und deshalb kann die Wirkung verlängert werden (93). Allerdings sind auch mögliche Nachteile bei solchen Wirkstoffmixturen zu beachten. Die Herstellung wird mit jedem weiteren Wirkstoff komplexer und fehleranfälliger bei der Zubereitung. Das Risiko für Arzneimittelinteraktionen nimmt zu, das Volumen der Injektion wird größer und Risiken für allergische Reaktionen auf Bestandteile erhöhen sich.

4.1.6 Qualität der Studien

Die methodische Qualität der inkludierten Studien hatte nach unserem Ermessen ein ausreichendes Niveau. Die Objektivierung mithilfe des Jadad Score stütze unsere Einschätzung. Die Qualität war ausreichend für eine Beurteilung im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit.

4.2 Einschränkungen der Arbeit

Eine Metaanalyse über Anschlagszeit und Wirkungsdauer wurde bereits vor Studienbeginn wegen der sehr heterogenen Studienlage ausgeschlossen. Die Studien sind nicht einheitlich genug und umfassen unterschiedliche Spezies, Behandlungen, chirurgische Operationen und Adjuvantien. Außerdem wurden verschiedene Zielgrößen festgelegt und die Dosierung und das Spektrum der verwendeten Lokalanästhetika waren zu weitläufig.

4.2.1 Einschränkungen der elektronischen Suche

Aufgrund von beschränkter Personalsituation im Rahmen dieser Diplomarbeit konnten die Suchkriterien nicht so angelegt werden, dass mehrere zehntausend oder mehr Arbeiten im Abstract Screening und Volltext-Screening durch zu lesen waren. Es ist möglich, dass trotz sorgfältiger Durchsicht und Wissen über entsprechend wichtige Artikel durch unsere strengere Limitation der Suchkriterien in MEDLINE und EMBASE einige passende wissenschaftliche Arbeiten nicht aufgenommen wurden.

Diese systematische Übersichtsarbeit inkludierte aufgrund des Studiendesigns nur Arbeiten mit einem regionalanästhesiologischen Verfahren. Allerdings ist die Frage berechtigt, inwiefern andere anästhesiologische Verfahren mit gleichzeitiger Gabe von lang- und kurzwirksamen Lokalanästhetika aufgrund desselben Wirkmechanismus nicht ebenfalls eine passende Erweiterung der Suchkriterien gewesen wären. Vergleichende Arbeiten finden sich dazu aus der Dermatologie, welche zu ähnlichen Ergebnissen kommen, wie die vorliegende systematische Literaturrecherche bei regionalanästhesiologischen Verfahren(86).

Die Eingrenzung der in den Methoden festgehaltenen Suchparameter gestaltete sich anfangs sehr schwer. Sensibilität und Spezifität der Suchergebnisse mussten ständig manuell überprüft werden. Entweder wurden die zwingend für die systematische Übersichtsarbeit vorgesehenen Arbeiten nicht in den Ergebnissen gefunden oder die Ergebnisse zeigten zu viele Treffer die nicht der Thematik entsprachen. Einige notwendige Änderungen am Suchbaum konnten erst nach Sichtung der ersten Abstracts durchgeführt werden. So hatten wir beispielsweise über 100 Arbeiten zum Thema "EMLA" (Eutectic Mixture of Local Anesthetics) in unseren ersten Probesuchergebnissen - einer topischen

Anwendung von Lokalanästhetika Mischungen - welche wir nicht in unserem Studiendesign eingeschlossen hatten. Erst danach schlossen wir mit dem Booleschen Operator "NOT" die Studien zum Thema EMLA aus. Nach einer ersten Durchsicht der Titel der gefundenen Arbeiten verfeinerten wir die Suchkriterien durch den Ausschluss des Begriffes „peribulbar“. Wir stuften die peribulbären Injektionen als nicht regionalanästhesiologische Verfahren ein, aber inkludierten retrobulbäre Injektionen. Diese Entscheidung ist durchaus kritisch zu hinterfragen, denn die Einteilung ob es sich beim peribulbären Block um ein regionalanästhesiologisches Verfahren handelt oder einer lokalen Infiltration entspricht, kann unterschiedlich ausgelegt werden.

Durch die Hinterlegung des Such-Filters "only full text" in der MEDLINE Datenbank fand sich eine wichtige klinische Studie von Keckeis A. und Hofmockel R. (94) nicht in den primären Suchergebnissen wieder. Diese Arbeit wäre eine sinnvolle Ergänzung der vorliegenden Arbeit gewesen, jedoch wurde diese Studie erst bei der Referenz Durchsicht einer inkludierten Studie entdeckt. Die Studie von Keckeis war für uns lediglich als Abstrakt verfügbar und wurde folglich auch nicht in die systematische Übersichtsarbeit aufgenommen. Es ist möglich, dass weitere Artikel, welche der Thematik wichtige Erkenntnisse beisteuern könnten, durch die nicht Verfügbarkeit im Volltext in den entsprechenden Datenbanken, in unseren Primärtreffern nicht auftauchen und somit auch keine Berücksichtigung in dieser Arbeit finden.

4.2.2 Einschränkungen durch Adjuvantien

Erschwerend bei der Auswertung kam hinzu, dass einige der bearbeiteten Studien zusätzliche Adjuvantien zu den Lokalanästhetika verabreichten. Dies ist problematisch, weil einige Zusätze eine Auswirkung auf die pharmakologischen Eigenschaften und das Wirkungsprofil des Lokalanästhetikums verursachen können.

4.3 Schlussfolgerung

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit über die gleichzeitige Verwendung von kurz- und langwirksamer Lokalanästhetika konnte zeigen, dass durch die Kombination zweier Lokalanästhetika meist eine Anschlagszeit erreicht wird, welche zwischen dem Wirkungseintritt des langwirksamen- und des kurzwirksamen Lokalanästhetikum anzusiedeln ist. Es konnte auch gezeigt werden, dass die Dauer der Wirkung der Mixturen bei allen klinischen Studien länger war als die Dauer des kurzwirksamen Wirkstoffes, aber meistens kürzer als die Dauer des langwirksamen Lokalanästhetikums alleine. Beide Erkenntnisse sind möglicherweise durch die konkurrierende Beanspruchung der Na⁺ Kanal Rezeptoren an den Innenseite der Nervenzellen zu erklären. Die Beziehungen sind dosisabhängig und zusätzliche Adjuvantien können den Effekt verschleiern. Ob dieses veränderte Wirkungsprofil einen Vorteil in der täglichen Routine der klinisch tätigen Ärztin und klinisch tätigen Arztes bringt, kann nur für den Einzelfall entschieden werden. Die Entscheidung für die Verwendung einer Mixtur kann getroffen werden, wenn ein rascherer Wirkungseintritt erreicht werden soll als bei einem langwirksamen Lokalanästhetikum zu erwarten ist, aber die vermutete Dauer des Eingriffes länger ist als die zu erwartende Wirkungsdauer eines kurzwirksamen Lokalanästhetikums alleine.

Aufgrund der geringen Datendichte kann eine generelle Empfehlung für die Verwendung von Lokalanästhetika Mixturen nur bedingt ausgesprochen werden. Die pharmakologischen Vorteile, welche eine Mixturen aus kurz- und langwirksamen Lokalanästhetika mit sich bringen sind gering und die frische Zubereitung von Mixturen ist in der klinischen Praxis aufwendiger und fehleranfälliger (95). Die Lokalanästhetika müssen aus verschiedenen Ampullen aufgezogen und per Hand gemischt werden. Bei jedem Arbeitsschritt sind somit individuelle Fehler möglich.

Conflict of Interest:

Es wurde kein Interessenskonflikt der an dieser Arbeit beteiligten Personen festgestellt. Es gab keine finanzielle Unterstützung für diese Studie.

5 Literaturverzeichnis

1. Tetzlaff JE. Clinical pharmacology of local anesthetics. Boston, Mass. ; Oxford: Butterworth-Heinemann; 2000.
2. Strichartz GR, Sanchez V, Arthur GR, Chafetz R, Martin D. Fundamental properties of local anesthetics. II. Measured octanol:buffer partition coefficients and pKa values of clinically used drugs. *Anesth Analg.* 1990;71(2):158-70.
3. Cunningham NL, Kaplan JA. A rapid-onset, long-acting regional anesthetic technique. *Anesthesiology.* 1974;41(5):509-11.
4. Raj PP, Rosenblatt R, Miller J, Katz RL, Carden E. Dynamics of local-anesthetic compounds in regional anesthesia. *Anesth Analg.* 1977;56(1):110-7.
5. Defalque RJ, Stoelting VK. Latency and duration of action of some local anesthetic mixtures. *Anesth Analg.* 1966;45(1):106-16.
6. Galindo A, Witcher T. Mixtures of local anesthetics: bupivacaine-chloroprocaine. *Anesth Analg.* 1980;59(9):683-5.
7. Moore DC, Bridenbaugh LD, Bridenbaugh PO, Thompson GE, Tucker GT. Does compounding of local anesthetic agents increase their toxicity in humans? *Anesth Analg.* 1972;51(4):579-85.
8. de Jong RH, Bonin JD. Mixtures of local anesthetics are no more toxic than the parent drugs. *Anesthesiology.* 1981;54(3):177-81.
9. Kytta J, Heavner JE, Badgwell JM, Rosenberg PH. Cardiovascular and central nervous system effects of co-administered lidocaine and bupivacaine in piglets. *Reg Anesth.* 1991;16(2):89-94.
10. Mets B, Janicki PK, James MF, Erskine R, Sasman B. Lidocaine and bupivacaine cardiorespiratory toxicity is additive: a study in rats. *Anesth Analg.* 1992;75(4):611-4.
11. Lefrant JY, Muller L, de La Coussaye JE, Lalourcey L, Ripart J, Peray PA, et al. Hemodynamic and cardiac electrophysiologic effects of lidocaine-bupivacaine mixture in anesthetized and ventilated piglets. *Anesthesiology.* 2003;98(1):96-103.
12. Jafari S, Kalstein AI, Nasrullah HM, Hedayatnia M, Yarmush JM, SchianodiCola J. A randomized, prospective, double-blind trial comparing 3% chloroprocaine followed by 0.5% bupivacaine to 2% lidocaine followed by 0.5% bupivacaine for interscalene brachial plexus block. *Anesth Analg.* 2008;107(5):1746-50.

13. Duggan E, El Beheiry H, Perlas A, Lupu M, Nuica A, Chan VW, et al. Minimum effective volume of local anesthetic for ultrasound-guided supraclavicular brachial plexus block. *Reg Anesth Pain Med.* 2009;34(3):215-8.
14. Gadsden J, Shariat A, Hadzic A, Xu D, Patel V, Maliakal T. The sequence of administration of 1.5% mepivacaine and 0.5% bupivacaine does not affect latency of block onset or duration of analgesia in ultrasound-guided interscalene block. *Anesthesia and Analgesia.* 2012;115(4):963-7.
15. Lawal FM, Adetunji A. A comparison of epidural anaesthesia with lignocaine, bupivacaine and a lignocaine-bupivacaine mixture in cats. *Journal of the South African Veterinary Association.* 2009;80(4):243-6.
16. Magee DA, Sweet PT, Holland AJ. Epidural anaesthesia with mixtures of bupivacaine and lidocaine. *Canadian Anaesthetists' Society journal.* 1983;30(2):174-8.
17. Seow LT, Lips FJ, Cousins MJ, Mather LE. Lidocaine and bupivacaine mixtures for epidural blockade. *Anesthesiology.* 1982;56(3):177-83.
18. Striebel HW. *Die Anästhesie: Band I Grundlagen - Formen der Allgemeinanästhesie - Lokal- und Regionalanästhesie - Besonderheiten - Narkoseprobleme Band II Nebenerkrankungen - Fachspezifische Anästhesie - Aufwachraum - Lebensrettende Sofortmaßnahmen - Anhang: Schattauer; 2013.*
19. Salazar CH, Espinosa W. Infraclavicular brachial plexus block: variation in approach and results in 360 cases. *Reg Anesth Pain Med.* 1999;24(5):411-6.
20. Sharma T, Gopal L, Shanmugam MP, Bhende P, George J, Samanta TK, et al. Comparison of pH-adjusted bupivacaine with a mixture of non-pH-adjusted bupivacaine and lignocaine in primary vitreoretinal surgery. *Retina (Philadelphia, Pa).* 2002;22(2):202-7.
21. Lucas DN, Ciccone GK, Yentis SM. Extending low-dose epidural analgesia for emergency Caesarean section. A comparison of three solutions. *Anaesthesia.* 1999;54(12):1173-7.
22. Howell P, Davies W, Wrigley M, Tan P, Morgan B. Comparison of four local extradural anaesthetic solutions for elective caesarean section. *Br J Anaesth.* 1990;65(5):648-53.
23. Kaukinen S, Kaukinen L, Eerola R. Epidural anaesthesia with mixtures of bupivacaine-lidocaine and etidocaine-lidocaine. *Annales chirurgiae et gynaecologiae.* 1980;69(6):281-6.

24. Roberman D, Arora H, Sessler DI, Ritchey M, You J, Kumar P. Combined versus sequential injection of mepivacaine and ropivacaine for supraclavicular nerve blocks. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2011;36(2):145-50.
25. Clerc S, Vuilleumier H, Frascarolo P, Spahn DR, Gardaz JP. Is the effect of inguinal field block with 0.5% bupivacaine on postoperative pain after hernia repair enhanced by addition of ketorolac or S(+) ketamine? *Clinical Journal of Pain*. 2005;21(1):101-5.
26. Fanelli G, Casati A, Magistris L, Berti M, Albertin MSA, Torri G. Fentanyl does not improve the nerve block characteristics of axillary brachial plexus anaesthesia performed with ropivacaine. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2001;45(5):590-4.
27. Magistris L, Casati A, Albertin A, Deni F, Danelli G, Borghi B, et al. Combined sciatic-femoral nerve block with 0.75% ropivacaine: Effects of adding a systemically inactive dose of fentanyl. *European Journal of Anaesthesiology*. 2000;17(6):348-53.
28. Sarsu S, Mizrak A, Karakurum G. Tramadol use for axillary brachial plexus blockade. *Journal of Surgical Research*. 2011;165(1):e23-e7.
29. Langlois G, Estebe JP, Gentili ME, Kerdiles L, Mouilleron P, Ecoffey C. The addition of tramadol to lidocaine does not reduce tourniquet and postoperative pain during iv regional anesthesia. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2002;49(2):165-8.
30. Movafegh A, Razazian M, Hajimaohamadi F, Meysamie A. Dexamethasone added to lidocaine prolongs axillary brachial plexus blockade. *Anesthesia and Analgesia*. 2006;102(1):263-7.
31. Vieira PA, Pulai I, Tsao GC, Manikantan P, Kelle B, Connelly NR. Dexamethasone with bupivacaine increases duration of analgesia in ultrasound-guided interscalene brachial plexus blockade. *European Journal of Anaesthesiology*. 2010;27(3):285-8.
32. Persec J, Persec Z, Kopljar M, Zupcic M, Sakic L, Zrinjscak IK, et al. Low-dose dexamethasone with levobupivacaine improves analgesia after supraclavicular brachial plexus blockade. *International Orthopaedics*. 2014;38(1):101-5.
33. Singh SP, Singh V, Kaushal D, Jafa S. Effect of alkalized bupivacaine and fentanyl mixture in supraclavicular brachial plexus block-a randomised double blind controlled trial. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2009;25(1):25-8.
34. Cherng CH, Yang CP, Wong CS. Epidural fentanyl speeds the onset of sensory and motor blocks during epidural ropivacaine anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*. 2005;101(6):1834-7.

35. Sindjelic RP, Vlajkovic GP, Davidovic LB, Markovic DZ, Markovic MD. The addition of fentanyl to local anesthetics affects the quality and duration of cervical plexus block: A randomized, controlled trial. *Anesthesia and Analgesia*. 2010;111(1):234-7.
36. Fletcher D, Kuhlman G, Samii K. Addition of fentanyl to 1.5% lidocaine does not increase the success of axillary plexus block. *Regional Anesthesia*. 1994;19(3):183-8.
37. Dobrydnjov I, Axelsson K, Samarutel J, Holmstrom B. Postoperative pain relief following intrathecal bupivacaine combined with intrathecal or oral clonidine. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46(7):806-14.
38. Ivani G, De Negri P, Conio A, Amati M, Roero S, Giannone S, et al. Ropivacaine-clonidine combination for caudal blockade in children. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2000;44(4):446-9.
39. Bernard JM, Macaire P. Dose-range effects of clonidine added to lidocaine for brachial plexus block. *Anesthesiology*. 1997;87(2):277-84.
40. Reinhart DJ, Wang W, Stagg KS, Walker KG, Bailey PL, Walker EB, et al. Postoperative analgesia after peripheral nerve block for podiatric surgery: Clinical efficacy and chemical stability of lidocaine alone versus lidocaine plus clonidine. *Anesthesia and Analgesia*. 1996;83(4):760-5.
41. Sarvela J, Nikki P. Hyaluronidase improves regional ophthalmic anaesthesia with etidocaine. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 1992;39(9):920-4.
42. Lange W, von Denffer H, Honis M. [Comparison of the effect of 0.75% bupivacaine with 0.75% bupivacaine/2% mepivacaine in retrobulbar anesthesia and the effect of adding hyaluronidase]. *Fortschritte der Ophthalmologie : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 1989;86(4):312-5.
43. Nicoll JM, Treuren B, Acharya PA, Ahlen K, James M. Retrobulbar anesthesia: the role of hyaluronidase. *Anesth Analg*. 1986;65(12):1324-8.
44. Lee AR, Yi HW, Chung IS, Ko JS, Ahn HJ, Gwak MS, et al. Magnesium added to bupivacaine prolongs the duration of analgesia after interscalene nerve block. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2012;59(1):21-7.
45. Reuben SS, Reuben JP. Brachial plexus anesthesia with verapamil and/or morphine (Retraction in: *Anesthesia and Analgesia* (2009) 108:4 (1350)). *Anesthesia and Analgesia*. 2000;91(2):379-83.

46. Movafegh A, Nouralishahi B, Sadeghi M, Nabavian O. An ultra-low dose of naloxone added to lidocaine or lidocaine-fentanyl mixture prolongs axillary brachial plexus blockade. *Anesthesia and Analgesia*. 2009;109(5):1679-83.
47. Sakura S, Sumi M, Morimoto N, Saito Y. The addition of epinephrine increases intensity of sensory block during epidural anesthesia with lidocaine. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 1999;24(6):541-6.
48. Longnecker DE. *Anesthesiology*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2012. 1748 p. p.
49. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker ; mit 305 Tabellen. 11., überarb. Aufl. ed. München: Elsevier; 2013. XXVIII, 1187 S. p.
50. Brunton LL, Chabner B, Knollman BrC, Goodman LSPbot. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 12th ed. / editor, Laurence L. Brunton ; associate editors, Bruce A. Chabner, Bjorn C. Knollmann. ed. New York, N.Y. ; London: McGraw-Hill; 2011.
51. Kalant H, Grant DM, Mitchell J. *Principles of medical pharmacology*. 7th ed. ed. Toronto: Saunders Elsevier; 2007.
52. Strichartz G. Molecular mechanisms of nerve block by local anesthetics. *Anesthesiology*. 1976;45(4):421-41.
53. Die Anästhesiologie allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin ; [mit Filmen im Web]. 3., komplett aktualisierte und erw. Aufl. ed. Berlin u.a.: Springer; 2012. XXII, 1758 S. p.
54. Strichartz GR. The inhibition of sodium currents in myelinated nerve by quaternary derivatives of lidocaine. *The Journal of general physiology*. 1973;62(1):37-57.
55. Gissen AJ, Covino BG, Gregus J. Differential sensitivities of mammalian nerve fibers to local anesthetic agents. *Anesthesiology*. 1980;53(6):467-74.
56. Fink BR, Cairns AM. Lack of size-related differential sensitivity to equilibrium conduction block among mammalian myelinated axons exposed to lidocaine. *Anesth Analg*. 1987;66(10):948-53.
57. Kochs E, Adams H-A. *Anästhesiologie*. 2., vollst. überarb. Aufl. ed. Stuttgart u.a.: Thieme; 2009. XXVI, 1318 S. p.

58. Gerner P, Binshtok AM, Wang CF, Hevelone ND, Bean BP, Woolf CJ, et al. Capsaicin combined with local anesthetics preferentially prolongs sensory/nociceptive block in rat sciatic nerve. *Anesthesiology*. 2008;109(5):872-8.
59. Brummett CM, Padda AK, Amodeo FS, Welch KB, Lydic R. Perineural dexmedetomidine added to ropivacaine causes a dose-dependent increase in the duration of thermal antinociception in sciatic nerve block in rat. *Anesthesiology*. 2009;111(5):1111-9.
60. Tucker GT, Mather LE. Clinical pharmacokinetics of local anaesthetics. *Clinical pharmacokinetics*. 1979;4(4):241-78.
61. Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin für Studium und Ausbildung ; mit 78 Tabellen. 8., vollst. überarb. und erw. Aufl. ed. Stuttgart: Schattauer; 2013. XII, 659 S. p.
62. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology*. 1998;88(4):1071-5.
63. Kalichman MW, Moorhouse DF, Powell HC, Myers RR. Relative neural toxicity of local anesthetics. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 1993;52(3):234-40.
64. Zink W, Graf BM. Local anesthetic myotoxicity. *Reg Anesth Pain Med*. 2004;29(4):333-40.
65. Khan EI, Mustafa J, McAdoo J, Shorten G. Efficacy of sub-Tenon's block using an equal volume of local anaesthetic administered either as a single or as divided doses. A randomised clinical trial. *BMC Anesthesiology*. 2009;9(2).
66. Ritchie JM, Ritchie B, Greengard P. The effect of the nerve sheath on the action of local anesthetics. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1965;150(1):160-4.
67. Zahl K, Jordan A, McGroarty J, Gotta AW. pH-adjusted bupivacaine and hyaluronidase for peribulbar block. *Anesthesiology*. 1990;72(2):230-2.
68. Sarvela PJ, Paloheimo MPJ, Nikki PH. Comparison of pH-adjusted bupivacaine 0.75% and a mixture of bupivacaine 0.75% and lidocaine 2%, both with hyaluronidase, in day-case cataract surgery under regional anesthesia. *Anesthesia and Analgesia*. 1994;79(1):35-9.
69. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.

70. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009;62(10):e1-34.
71. Katcher BS. *MEDLINE : a guide to effective searching in PubMed and other interfaces*. 2nd ed. San Francisco: Ashbury Press; 2006. xi, 136 p. p.
72. U.S. National Library of Medicine RP, Bethesda, MD 20894 Mesh Browser - 2015 2015 [updated February 04, 2015; cited 2015 February 04, 2015]. Available from: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html.
73. Higgins JPT, Green S, Cochrane Collaboration. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester, England ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2008. xxi, 649 p. p.
74. Kranke P. Evidence-based practice: how to perform and use systematic reviews for clinical decision-making. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27(9):763-72.
75. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled clinical trials*. 1996;17(1):1-12.
76. Jadad AR, Haynes RB, Hunt D, Browman GP. The Internet and evidence-based decision-making: a needed synergy for efficient knowledge management in health care. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2000;162(3):362-5.
77. Laur JJ, Bayman EO, Foldes PJ, Rosenquist RW. Triple-blind randomized clinical trial of time until sensory change using 1.5% mepivacaine with epinephrine, 0.5% bupivacaine, or an equal mixture of both for infraclavicular block. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2012;37(1):28-33.
78. Gadsden J, Hadzic A, Gandhi K, Shariat A, Xu D, Maliakal T, et al. The effect of mixing 1.5% mepivacaine and 0.5% bupivacaine on duration of analgesia and latency of block onset in ultrasound-guided interscalene block. *Anesthesia and Analgesia*. 2011;112(2):471-6.
79. Cuvillon P, Nouvellon E, Ripart J, Boyer JC, Dehour L, Mahamat A, et al. A comparison of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of bupivacaine, ropivacaine (with epinephrine) and their equal volume mixtures with lidocaine used for femoral and sciatic nerve blocks: A double-blind randomized study. *Anesthesia and Analgesia*. 2009;108(2):641-9.

80. Raman SV, Barry JS, Murjaneh S, Jacob J, Quinn A, Sturrock G, et al. Comparison of 4% articaine and 0.5% levobupivacaine/2% lidocaine mixture for sub-Tenon's anaesthesia in phacoemulsification cataract surgery: a randomised controlled trial. *The British journal of ophthalmology*. 2008;92(4):496-9.
81. Guevara-Lopez U, Barcenas-Olivares J, Gutierrez-Sougarret B, Aldrete JA, Olascoaga-Ortega G. [Cervical epidural anesthesia for upper extremity surgery using three different formulations of local anesthetics]. *Cirugia y cirujanos*. 2005;73(4):273-81.
82. Ripart J, Lefrant JY, L'Hermite J, Borzli F, Nouvellon E, Fabbro-Peray P, et al. Caruncle single injection episcleral (sub-Tenon) anesthesia for cataract surgery: Mepivacaine versus a lidocaine-bupivacaine mixture. *Anesthesia and Analgesia*. 2000;91(1):107-9.
83. Lizarraga I, Janovyak E, Beths T. Comparing lidocaine, bupivacaine and a lidocaine-bupivacaine mixture as a metacarpal block in sheep. *Veterinary Journal*. 2013;197(2):515-8.
84. Eckert S, Standl T. A comparison of a 0.5% isobaric bupivacaine - 4% hyperbaric mepivacaine mixture and 0.5% hyperbaric bupivacaine for single-dose spinal anaesthesia. [German]. *Anaesthesist*. 1997;46(2):121-5.
85. Stelter K, Hiller J, Hempel JM, Berghaus A, Hagedorn H, Andratschke M, et al. Comparison of two different local anaesthetic infiltrations for postoperative pain relief in tonsillectomy: a prospective, randomised, double blind, clinical trial. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2010;267(7):1129-34.
86. Kim JM, Goto H, Arakawa K. Duration of bupivacaine intradermal anesthesia when the bupivacaine is mixed with chlorprocaine. *Anesth Analg*. 1979;58(5):364-6.
87. Luduena FP. Duration of local anesthesia. *Annual review of pharmacology*. 1969;9:503-20.
88. Mulroy MF. *Regional anesthesia : an illustrated procedural guide*. 2nd ed. ed. Boston ; London: Little, Brown; 1996.
89. Rosenberg PH, Veering BT, Urmey WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med*. 2004;29(6):564-75; discussion 24.

90. Lewis P, Hamilton RC, Brant R, Loken RG, Maltby JR, Strunin L. Comparison of plain with pH-adjusted bupivacaine with hyaluronidase for peribulbar block. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie*. 1992;39(6):555-8.
91. Sarvela PJ. Comparison of regional ophthalmic anesthesia produced by pH-adjusted 0.75% and 0.5% bupivacaine and 1% and 1.5% etidocaine, all with hyaluronidase. *Anesth Analg*. 1993;77(1):131-4.
92. Yung E, Lahoti T, Jafari S, Weinberg JD, Schianodicola JJ, Yarmush JM, et al. Bicarbonate plus epinephrine shortens the onset and prolongs the duration of sciatic block using chloroprocaine followed by bupivacaine in sprague-dawley rats. *Reg Anesth Pain Med*. 2009;34(3):196-200.
93. Schulte am Esch J. *Anästhesie Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie ; mit 232 Tabellen*. 4. vollständig überarb. und erweiterte Aufl. ed. Stuttgart: Thieme; 2011. XIV, 677 S. p.
94. Keckeis A, Hofmockel R. [Mixtures of different local anesthetics for subaxillary plexus anesthesia]. *Anaesthesiologie und Reanimation*. 1994;19(2):32-6.
95. Parshuram CS, To T, Seto W, Trope A, Koren G, Laupacis A. Systematic evaluation of errors occurring during the preparation of intravenous medication. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2008;178(1):42-8.

Appendix

Email Korrespondenz

Date: 29.01.2015
To: custserv@nlm.nih.gov
implementation date of MesH terms in Pubmed?

To whom it may concern,

I am writing to enquire about the implementation date of the MesH terms in Pubmed. Since im searching for a systematic review with MesH Terms, I'd like to know up to which date i could find papers with my MesH criteria.

kind regards

Jakob Busch

medical university of Graz

Antwort:

Date: 02.02.2015

Dear Mr. Busch,

We received a message you sent to the U.S. National Library of Medicine (NLM) about the implementation date of MesH terms in PubMed. You want to know up to which date you could find papers with your MesH criteria.

You could use the MeSH database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>) or the MeSH browser (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) to find the entry record for the MeSH term to find information about the year introduced/ date of entry.

The year introduced/ date of entry is the date the term was added to MeSH. If more than one year is shown, the term was available for indexing back to the earliest year noted. Articles are indexed using the vocabulary in place at the time of indexing, therefore, the year introduced/ date of entry for a term and the date of publication of a citation indexed with that term may not agree.

If you only use MeSH terms in your search, you may miss newer citations that have not yet been indexed with MeSH terms, citations that are not indexed for MEDLINE, or citations that are indexed but have not been assigned a specific MeSH term. I recommend using both keywords and MeSH terms in your search. For instance: neoplasms [mesh] OR cancer [tiab]

Thanks for your interest in NLM products and services.

Sincerely

Curriculum Vitae

Jakob Busch



Nationality

German

Education

2005 - 2015

Studies at the Medical University of Graz, Austria (human medicine)

2004

ASB – Landesschule Köln, Germany (qualification as ambulance man)

1992 - 2004

Rudolf-Steiner Schule, Lüneburg - Abitur (German general qualification for university entrance)

1991 - 1992

Waldorf Schule Flensburg, Germany

Work experiences

Mai-June 2011

practical training with general practitioner Dr. Wendler, Graz, Austria

October- December 2010

practical training at the LKH Hospital, Deutschlandsberg, Austria (anaesthesiology)

July- August 2010

practical training at the Qasr al Aini Hospital, Kairo, Egypt (anaesthesiology)

September 2009

practical training at the Universitätsklinikum Marburg, Marburg, Germany (child and adolescent psychiatry)

February 2009

practical training at the LKH Hospital, Graz, Austria (oncology)

September 2008

practical training at the LKH Hospital, Bad Aussee, Austria (surgical department)

August 2007

practical training at the acute LKH Hospital Lienz, Austria (Hematology)

2004 - 2005

alternative civilian service, ASB accident ambulance, Lüneburg, Germany

August 2005

Community hospital, Lüneburg, Germany (assistant)

August 2003

EADS Airbus, Hamburg, Germany (industrial placement)

(Jakob Busch)