

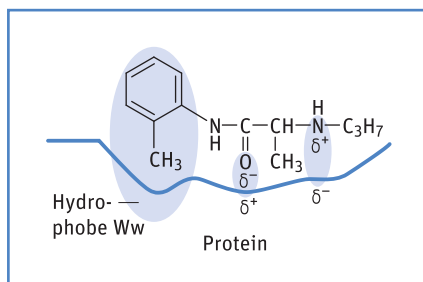
## 2.1.2 Molekular-pharmakologische Wirkmechanismen

Lokalanästhetika hemmen örtlich begrenzt in reversibler Form die afferente Schmerzbahn durch Blockade der Nozizeptoren und/oder durch Unterbrechung der Fortleitung von Aktionspotentialen über die Nervenfasern, was eine Ausschaltung der Schmerzempfindung ohne Bewusstseinsverlust zur Folge hat.

Mit steigender Konzentration des Lokalanästhetikums an einem Nerv nehmen die Häufigkeit und das Ausmaß der lokalen Depolarisation ab. Somit wird, konzentrationsabhängig vom Wirkstoff am Nerv, sowohl die Repolarisationsrate vermindert als auch die Erregungsleitungsgeschwindigkeit bei verlängerter Refraktärperiode verzögert. Ab einer für den Wirkstoff typischen Konzentration, der minimalen Hemmkonzentration, wird der Schwellenwert der Depolarisation nicht mehr überschritten, sodass es zur kompletten Blockade der Informationsübertragung kommt. Diese Wirkung beruht auf molekularer Ebene in erster Linie auf der vom Lokalanästhetikum ausgelösten Hemmung des Natriumeinstroms. Die Lokalanästhetika treten jedoch nicht nur mit den spannungsgesteuerten schnellen Natriumkanälen, sondern ebenso mit Calcium- und verschiedenen Kaliumkanälen in Wechselwirkung, wobei letztere Effekte weniger spezifisch sind.

Eine wichtige Modellsubstanz für die Erforschung der molekularen neurophysiologischen und pharmakologischen Mechanismen ist die Substanz Tetrodotoxin, die in der Leber, den Ovarien und in der Haut von Kugelfischen der Gattung *Fugu* vorkommt. Tetrodotoxin bewirkt eine Blockade des peripheren Nervensystems über eine vollständige und hochspezifische Blockade des Natriumkanals von außen ohne gleichzeitige Hemmung des transmembranösen Transportes von Kalium- und Calciumionen. Lokalanästhetika hemmen ebenso den Natriumioneneinstrom und, so glaubte man früher, agieren ähnlich dem toxischen Tetrodotoxin. Gestützt wurde diese Überlegung zunächst durch Experimente unter Verwendung von Lidocainderivaten, welche als permanente Kationen vorlagen. Sie zeigten im Vergleich zur Ausgangssubstanz Lidocain einen gleich starken Effekt, aber nur dann, wenn sie auf der Innenseite der Nervenmembran appliziert wurden. Daraus wurde u. a. gefolgert, dass die kationische Form der Lokalanästhetika für die Bindung an den Membranrezeptor verantwortlich ist. Dem entsprechend (und auch dafür wurden experimentelle Beweise geliefert) ist die basische (nichtionische) Form für die Penetration durch das Gewebe (Diffusion zum Rezeptor) verantwortlich.

Nach dem heutigen Kenntnisstand muss man davon ausgehen, dass *allein* das ungeladene Molekül in der Lage ist, durch die lipophilen Barrieren des Gewebes, die Nervenscheiden und die Lipoproteinstruktur der Membran zum Rezeptorfeld des Natriumkanals zu



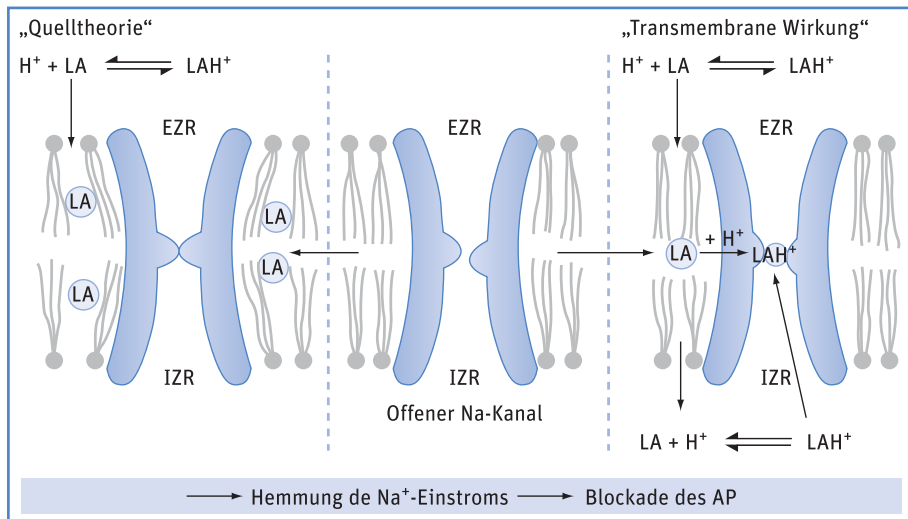
**Abb. 2.6** Bindung des Lokalanästhetikums am Wirkort. Die Bindung an den Natriumkanal wird durch hydrophobe Wechselwirkungen (Ww) und durch einen Dipolcharakter des Lokalanästhetikums gewährleistet.

gelangen, welches sich im Inneren des Kanals befindet (Abb. 2.4 b, Abb. 2.6). Jedoch ist die Interaktion mit dem Rezeptor nicht nur von der Membrannenseite aus möglich, sondern im Prinzip auch durch den geöffneten Kanal. (An einem aktivierten Nerv liegen proportional die Kanäle häufiger in offener Form vor, wodurch die Wirkstoffmoleküle direkt durch den Kanal ins Rezeptorfeld gelangen können.)

### Theorien zum pharmakodynamischen Wirkprinzip

Zur Frage, welche Veränderungen durch das Lokalanästhetikum am Natriumkanal verursacht werden, liegen gegenwärtig 4 Erklärungsmodelle vor:

**1. Rezeptortheorie.** Nach dieser Theorie blockieren Lokalanästhetika den Natriumeinstrom durch Interaktion mit dem Rezeptorfeld am Natriumkanal, das für die spannungsbedingten Änderungen zuständig ist. Die exakte Lokalisation des „Lokalanästhetikumrezeptors“ innerhalb des Ionenkanals konnte bisher nicht mit absoluter Sicherheit bestimmt werden, weshalb man vorsichtiger vom „Rezeptorfeld“ spricht. Das bereits erwähnte Tetrodotoxin blockiert bevorzugt eine äußere Bindungsstelle, da es aufgrund seiner Struktur nicht in der Lage ist, die Zellmembran zu penetrieren. Die klinisch verwendeten Lokalanästhetika interagieren jedoch offenbar mehr mit einem an der Innenseite der Axonmembran gelegenen Rezeptorbereich. Offenbar gelangt die ungeladene Form des Lokalanästhetikums durch die Zellmembran von extrazellulär nach intrazellulär an die Innenseite des Natriumkanals. An dieser Stelle erfolgt entsprechend dem  $pK_a$ -Wert der Substanz eine Überführung in den kationischen Zustand, bevor eine Wechselwirkung mit dem Rezeptorfeld des Ionenkanals erfolgen kann (Abb. 2.7, rechter Teil).



**Abb. 2.7** Überlegungen zur molekularen Wirkung von Lokalanästhetika (Einzelheiten im Text); EZR = Extrazellulärraum, IZR = Intrazellulärraum, AP = Aktionspotenzial, LA = Lokalanästhetikum

**2. Theorie des modulierten Rezeptors.** Hier geht man davon aus, dass sich der Rezeptor für das Lokalanästhetikum weder außer- noch innerhalb der Axonmembran am Ionenkanal befindet, sondern im Ionenkanal selbst. Damit können die geladenen vorliegenden Lokalanästhetika nur über den geöffneten Kanal zum hauptsächlich intrazellulär gelegenen Rezeptorfeld gelangen. Klinisch eingesetzte Lokalanästhetika wie Lidocain können sogar über zwei Wege zum intramembranös gelegenen Rezeptorfeld des Ionenkanals vorstoßen: entweder als ungeladene Base direkt durch die Lipidmembran oder als geladenes Kation über den geöffneten Ionenkanal (vgl. Abb. 2.4 a, b). Für die Richtigkeit dieser Überlegungen gibt es einige experimentelle und klinische Hinweise.

**3. Oberflächenladungstheorie.** Diese Theorie postuliert, dass der lipophile Anteil des Lokalanästhetikums mit dem lipophilen Anteil der Zellmembran direkt reagiert. Die dabei nach extrazellulär ausgerichteten positiven Ladungen sollen in der Lage sein, das an der Membran anliegende Spannungspotenzial während der Depolarisation durch ein benachbartes Aktionspotenzial aufrecht zu erhalten. Dadurch wird eine weitere Depolarisation verhindert, sodass es zur Blockade der Informationsübertragung kommt. Es gibt aber gegenwärtig nur sehr wenige klinisch-experimentelle Daten, die für diese Überlegung sprechen.

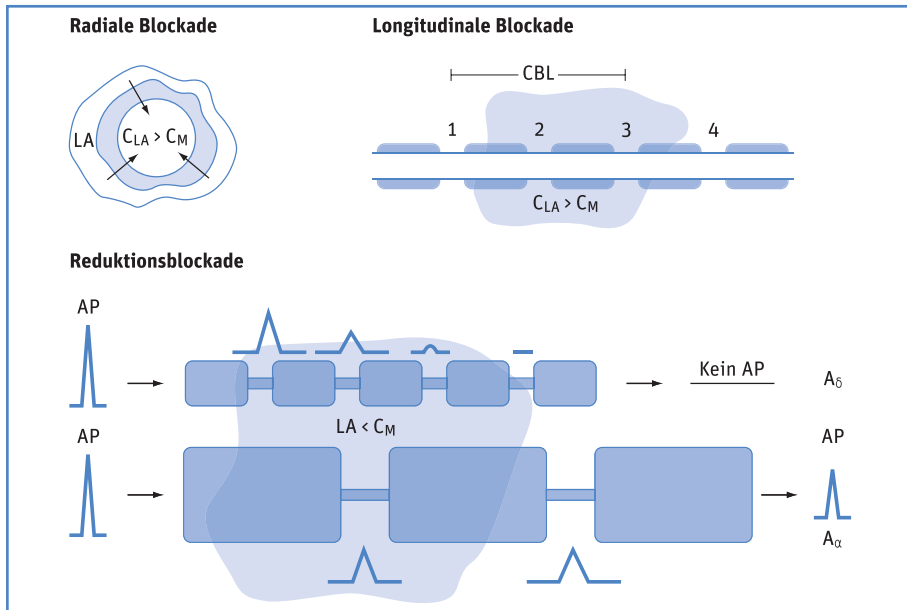
**4. Membranexpansionstheorie.** Sie wird auch Quelltheorie genannt und geht aus von einer Interaktion zwischen dem relativ hydrophilen Lokalanästhetikum und den Membranlipiden. Dadurch kommt es zu Einlagerung in die Membran, die eine Art Quelleffekt bewirkt und somit durch Druck von außen den Natriumkanal verschließen könnte (Abb. 2.7, linker Teil). Diese Überlegung scheint aber nur auf die Wirkungsweise des permanent ungeladenen Lokalanästhetikums Benzocain gut anwendbar zu sein.

## Leitungsanästhesie

### Radialer, longitudinaler und Reduktionsblock

Ein in die Umgebung einer Nervenfasers appliziertes Lokalanästhetikum wird dem Konzentrationsgradienten folgend zentripetal in die Faser diffundieren. Wird dabei überall in der Nervenfasers die minimale Hemmkonzentration überschritten, kommt es zum **radialen Block** (Abb. 2.8, linke Seite). Ein Lokalanästhetikum wirkt aber auch in longitudinaler Richtung entlang der Nervenfasers, bei der eine kritische Blockadelänge überschritten werden muss. Sie entspricht dem Abstand zwischen dem 1. und 3. Ranvier-Schnürring (Abb. 2.8, rechte Seite), da das Aktionspotenzial einen Schnürring überspringen kann. Dies führt beispielsweise bei A $\alpha$ -Fasern mit ihrem internodalen Abstand von ca. 1,4 mm dazu, dass die minimale Hemmkonzentration auf einer Länge von mindestens 3 mm gegeben sein muss, um zu einer sicheren Blockade zu gelangen. Auch bei diesem **longitudinalen Block** muss in dem die Nervenfasers umgebenden Gewebe die minimale Hemmkonzentration erreicht werden. In der Praxis tritt meist eine Mischform dieser beiden Mechanismen auf: Wird bei der radialen Blockade die minimale Hemmkonzentration nicht überall erreicht, kann immer noch eine longitudinale Blockade eintreten.

Eine dritte Blockademöglichkeit ist der **Reduktionsblock** (Abb. 2.8, unten). In diesem Fall ist in der Umgebung der Nervenfasern die erreichte Konzentration des Lokalanästhetikums geringer als die minimale Hemmkonzentration. Dadurch wird nur ein Teil der Natriumkanäle blockiert, das Aktionspotenzial nimmt von Schnürring zu Schnürring ab und



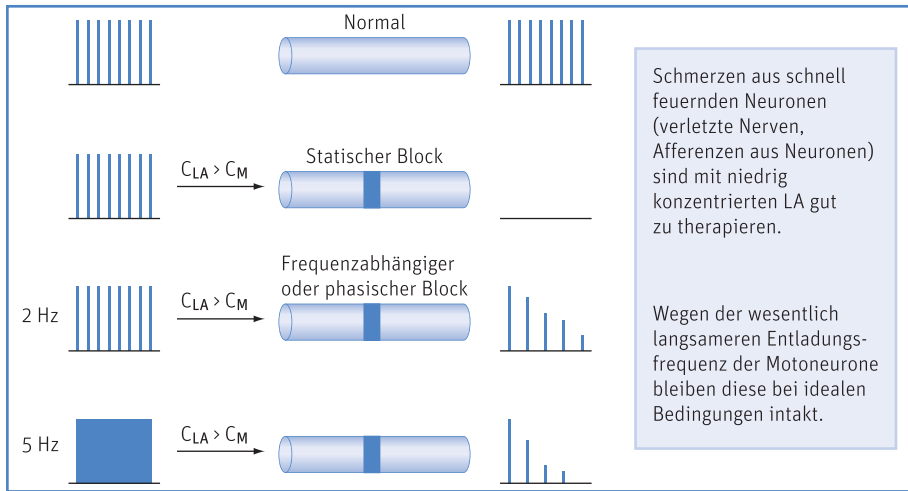
**Abb. 2.8** Blockadeformen einer Nervenfasers. Radiale (oben links), longitudinale (oben rechts) und Reduktionsblockade (unten). Die grau dargestellte Fläche symbolisiert das Infiltrationsgebiet des Lokalanästhetikums (LA). CBL = kritische Blockadelänge,  $C_{LA}$  = Konzentration des Lokalanästhetikums,  $C_M$  = minimale Hemmkonzentration, AP = Aktionspotential,  $A_\alpha$ : bei  $A_\alpha$ -Faser,  $A_\delta$ : bei  $A_\delta$ -Faser

erlischt schließlich im Fall der  $A_\delta$ -Faser. Daraus resultiert an der motorischen Endplatte eine verminderte Freisetzung von Acetylcholin, klinisch resultiert also eine abgeschwächte Motorik bei erloschener Schmerzempfindung.

### Statische und phasische Nervenblockade

Ein **statischer Block** einer Nervenfasers entwickelt sich immer, wenn die Faser eine ausreichend lange Zeit einer genügend hohen Konzentration von Lokalanästhetikum ausgesetzt ist (Abb. 2.9, oberer Teil). Daneben gibt es den **phasischen** (oder auch frequenzabhängigen) **Block** (Abb. 2.9, unterer Teil). Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass es eine Abhängigkeit der Natriumleitfähigkeit von der Reizfrequenz gibt: Je höher die Reizfrequenz ist, desto kleiner wird die Natriumleitfähigkeit. Bei einer ausreichend hohen Frequenz wird nun eine vollständige Blockade möglich. Zweifelsfrei werden bei dieser Form der Blockade die Natriumkanäle im offenen oder inaktiven Zustand besetzt, und, je nach Frequenz, trifft das folgende Aktionspotential auf eine absolut oder relativ refraktäre Nervenmembran. Daraus resultiert entweder eine Verlangsamung der Impulsübertragung oder eine Abschwächung der Aktionspotenziale.

Welche Art der Blockade, ob statisch oder phasisch, bevorzugt stattfindet, hängt zum einen von der applizierten Konzentration des Lokalanästhetikums und zum anderen von seinen physikochemischen Eigenschaften ab. Die phasische Blockade tritt unter der minimalen Hemmkonzentration auf, darüber kommt es in aller Regel zur statischen Blockade. Der experimentelle Nachweis der frequenzabhängigen Blockadeform ist ein wichtiger Be-



**Abb. 2.9** Statische und phasische (frequenzabhängige) Blockade der Nervenfasern. LA = Lokalanästhetikum,  $C_{LA}$  = Konzentration des Lokalanästhetikums,  $C_M$  = minimale Hemmkonzentration, Hz = Hertz

leg für die bereits diskutierte Theorie des modulierten Rezeptors: Die Affinität von Lokalanästhetika für den Natriumkanal ist von dessen aktuellem Zustand abhängig. Im offenen oder inaktivierten Zustand ist die Bindung deutlich stärker als im geschlossenen. Weil die Dissoziation in der Phase der Repolarisation relativ langsam erfolgt, kumuliert die Zahl der besetzten Natriumkanäle im offenen oder inaktiven Zustand. Aus diesem Grund stehen dann immer weniger Natriumkanäle während einer Depolarisationsphase zur Verfügung, was bedeutet, dass es während einer Depolarisation offenbar zu einer Konformationsänderung des Rezeptorfeldes (Rezeptormodulation) kommt, die eine Bindung des Lokalanästhetikums begünstigt. Eine Hyperpolarisation der Membran stabilisiert die Ruheform des Natriumkanals und wirkt somit antagonistisch zur phasischen Nervenblockade.

### Differentieller Block

Schmerzen aus „schnell feuernden“ Neuronen, wie z. B. aus verletzten Nerven, sind mit einem niedrig konzentrierten Lokalanästhetikum gut zu therapieren. Wegen der wesentlich langsameren Entladungsfrequenz der Motoneurone oder Lage- und Berührungreferenzen bleiben diese bei unveränderter Konzentration des Lokalanästhetikums in der Regel intakt (differenzieller Block). Dieser ist also gekennzeichnet durch eine unterschiedlich starke Blockade motorischer und sensorischer Eigenschaften durch ein Lokalanästhetikum. Außer durch unterschiedliche Entladungsfrequenzen verschiedener Neurone kann ein differenzieller Block auch durch Konzentrationen des Lokalanästhetikums in longitudinaler oder radialer Ausbreitung erreicht werden, durch die die minimale Hemmkonzentration für einzelne Fasern unterschritten wird, sowie durch die erhöhte Affinität einzelner Substanzen zu bestimmten Fasern.

Für den Differenzialblock spielen der Faserdurchmesser und Myelinisierungsgrad der Nervenfasern eine entscheidende Rolle. Während die Motorik überwiegend durch schnell leitende, dünne, myelinreiche A $\alpha$ - und A $\beta$ -Neurone gesteuert wird, werden Schmerzempfindungen durch geringgradig myelinisierte A $\delta$ - und myelinfreie C-Fasern zum Zentral-

nervensystem geleitet. Für den Ausfall der einzelnen neuronalen Qualitäten ergibt sich demnach folgende Reihe:

Vasokonstriktion (postganglionäre sympathische Fasern) > Schmerz > Kälte > Wärme > Berührung > Druck > Motorik

Therapeutisch genutzt werden kann ein Differenzialblock für den Fall, dass die Motorik bei Ausschaltung der Sensorik möglichst uneingeschränkt erhalten bleiben soll. Klinische Beispiele hierfür ist die postoperative bzw. chronische Schmerztherapie (kontinuierliche periphere Nervenblockade mittels Kathetertechnik), da hier ein optimal mobilisierbarer, schmerzfreier Patient das primäre therapeutische Ziel ist. Bevorzugt werden dafür lang wirkende Lokalanästhetika eingesetzt. Dies sind in der Regel sehr lipophile Substanzen, die sich in myelinisierten Fasern anreichern können.

Noch vor der sensiblen und motorischen Blockade tritt ein postganglionärer sympathischer Block ein, der zu einer peripheren Vasodilatation mit Wärmeempfindung führt. Genutzt werden kann diese Sympathikusblockade sowohl diagnostisch (Diagnose des sympathisch unterhaltenen Schmerzes in der Schmerztherapie) als auch therapeutisch (z. B. Blockade des Ganglion pterygopalatinum bei Trigeminusneuralgie). Sie beruht u. a. auf der Blockade von B-Fasern, die geringfügig myelinisiert sind.

### 2.1.3 Lokalanästhetika in der Zahnheilkunde

Die Anforderungen an ein „ideales“ Lokalanästhetikum sind:

- chemische Stabilität, Wasserlöslichkeit und Sterilisierbarkeit;
- universelle Anwendbarkeit als Oberflächen-, Infiltrations- bzw. Leitungsanästhetikum;
- schnell einsetzende, ausreichend lange anhaltende und reversible Schmerzausschaltung;
- geringgradige bzw. langsame systemische Resorption bei schneller Inaktivierung zur Vermeidung toxischer Wirkungen;
- Fehlen von schädigenden Effekten an Nervenstrukturen und umliegenden Geweben;
- Fehlen unerwünschter Wirkungen am Zentralnervensystem, am Herz-Kreislauf-System und an der Muskulatur;
- Fehlen von Überempfindlichkeitsreaktionen;
- eigene gefäßverengende Wirkung bzw. Kompatibilität mit Vasokonstriktoren und physiologischer Kochsalzlösung.

#### Strukturmerkmale

Die derzeit in der Klinik genutzten Wirkstoffe sind das Ergebnis ausgedehnter Studien zur Struktur-Wirkungs-Beziehung (Tab. 2.3). Alle zur Verfügung stehenden Lokalanästhetika besitzen nach dem Löfgren-Schema (Abb. 2.10 a)

- eine Aminogruppe, zumeist als tertiäres, seltener als sekundäres Amin;
- eine intermediäre Gruppierung (Zwischenkette) mit polarem Carboxylsauerstoff im definierten Abstand zum Stickstoff des Aminorestes;
- ein aromatisches Ringsystem (eine aromatische oder heterocyclische Gruppe).

Amin und Carboxylsauerstoff bestimmen die eigentliche lokalanästhetische Aktivität. Der übrige Teil des Moleküls beeinflusst die physikochemischen Eigenschaften, die für die

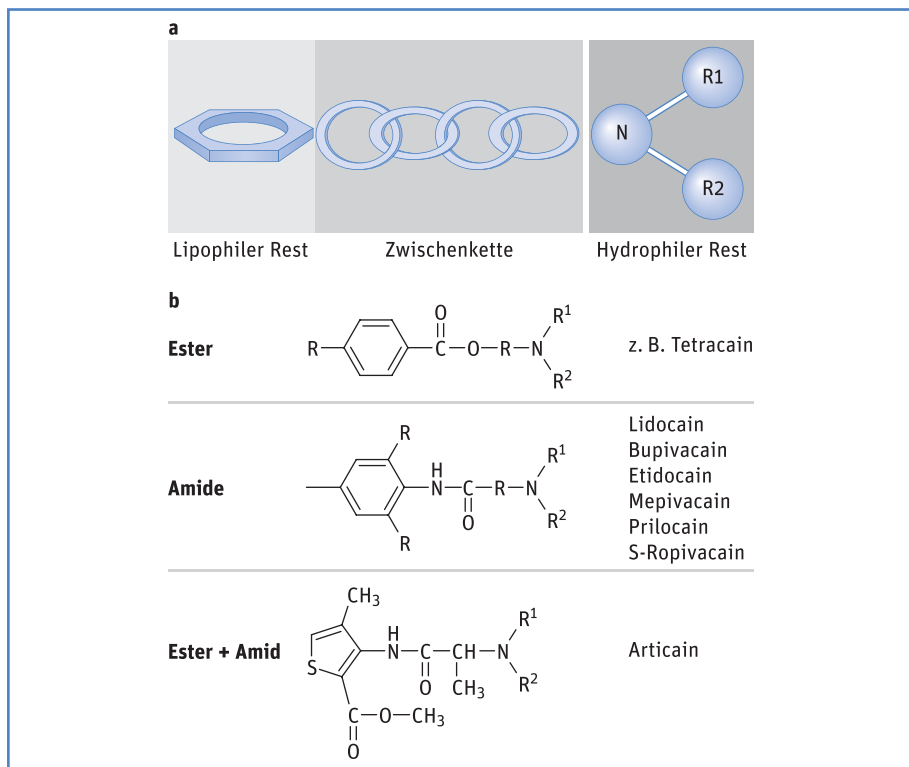
**Tab. 2.3** Pharmakologie der Pipecoloxylidid-Derivate

Parameter	Mepivacain	Ropivacain	Bupivacain
Alkylrest der Aminogruppe	Methyl-	Propyl-	Butyl-
Molekulargewicht	246	247	288
pK <sub>a</sub> -Wert	7,6	8,07	8,1
Lipidlöslichkeit <sup>1</sup>	0,8	6,1	27,5
Plasmabindung [%]	77,5	94	96
Verteilungsvolumen [l]	84	59	73
Halbwertszeit [min]	114	111	162

1 Verteilungskoeffizient (Öl/Puffer)

Wirkstärke, Wirkdauer, Pharmakokinetik und die systemische Toxizität von entscheidender Bedeutung sind.

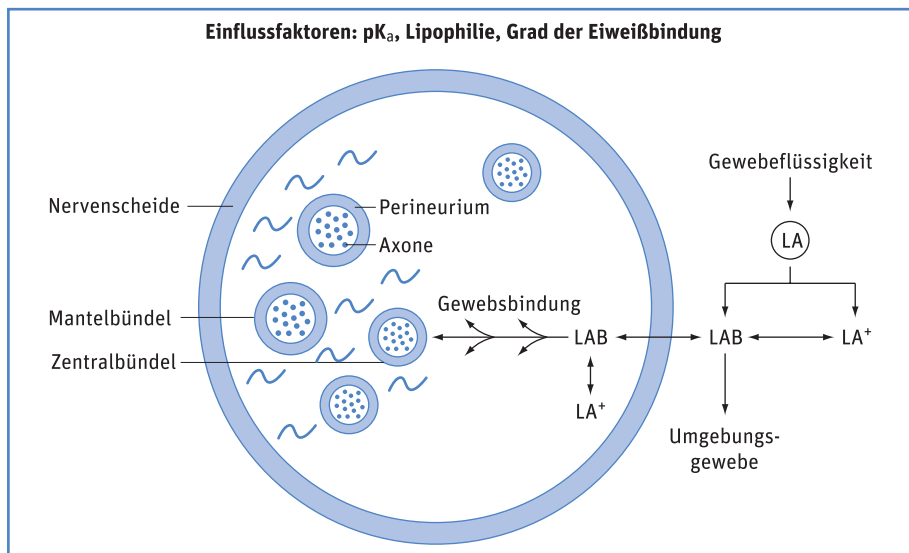
Die Protonierung des substituierten Aminostickstoffs bestimmt das Verhältnis von positiv geladener kationischer zur ungeladenen basischen Form; im positiv geladenen Zustand bildet der Aminostickstoff das hydrophile Ende des Moleküls. Lokalanästhetika sind

**Abb. 2.10 a)** Grundstruktur der Lokalanästhetika

**b)** Prinzipielle Strukturen der Ester- und Amid-Lokalanästhetika. Das in der Zahnmedizin häufig verwendete Articain ist Ester und Säureamid zugleich. R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = Kohlenstoffglieder

als freie Base nicht, in Salzform dagegen gut wasserlöslich. In den verfügbaren Handelspräparaten liegen die Wirkstoffe daher meist als Hydrochloride vor und bilden in Lösung ein Gleichgewicht zwischen protonierter kationischer Form und nichtprotonierter, ungeladener Base. Das sich einstellende Gleichgewicht zwischen den beiden Zustandsformen hängt sowohl vom  $pK_a$ -Wert der Verbindung als auch vom pH-Wert des Milieus ab. Der  $pK_a$ -Wert einer chemischen Verbindung entspricht nach der Gleichung von Henderson-Hasselbalch zahlenmäßig dem pH-Wert, bei welchem die protonierte und die nichtprotonierte Form zu jeweils 50 % vorliegen. Als schwache Basen besitzen Lokalanästhetika  $pK_a$ -Werte, die über dem physiologischen pH-Wert des Gewebes liegen. Injektionslösungen aus den wasserlöslichen Salzen der Wirkstoffe reagieren sauer (pH 4–6), was zu einer höheren Stabilität des Lokalanästhetikums und des ggf. zugesetzten Vasokonstriktors führt. Bei dieser Wasserstoffionenkonzentration liegen die Lokalanästhetika mit Ausnahme des Benzocains (wegen seines niedrigen  $pK_a$ -Wertes) überwiegend in hydrophiler kationischer Form vor. Da nur die ungeladene, lipophile Form des Wirkstoffs zur Diffusion durch Nervenscheiden und durch die Nervenmembranen in der Lage ist, hängt jedoch die Wirkstärke und speziell die Zeit bis zum Einsetzen der Wirkung von der beim physiologischen Gewebe-pH vorliegenden Konzentration der basischen lipophilen Form ab (Abb. 2.11). Bei diesem pH-Wert sinkt entsprechend der Gleichung von Henderson-Hasselbalch mit steigendem  $pK_a$ -Wert des Wirkstoffs der Basenanteil, der Kationenanteil steigt entsprechend an. Unter den Bedingungen der Entzündung sinkt der pH-Wert im Gewebe ab. Die Folge ist eine weitere Verminderung des Anteils der basischen Wirkform; mehrfaches Nachinjizieren erhöht unter diesen Bedingungen lediglich die Systemtoxizität ohne die lokalanästhetische Wirkung zu verbessern.

Von der Länge der Kette zwischen aromatischem Rest und substituierter Aminogruppe hängt die Wirkstärke ab. Mit Zunahme der Kohlenstoffglieder kommt es zu einem Anstei-



**Abb. 2.11** Einflussfaktoren auf die Konzentration des Lokalanästhetikums am Wirkort. LA = Lokalanästhetikum, LA<sup>+</sup> = geladene Form des Lokalanästhetikums, LAB = basische, also ungeladene Form



gen der Wirkung, wobei ab einem Maximum von vier C-Gliedern eine weitere Längenzunahme wieder zu einem Wirkverlust führt. Die Kette bestimmt auch die Zuordnung der Substanz zum Ester- bzw. Amidtyp (s. u.), der den Abbauweg des Lokalanästhetikums im Körper bedingt.

Der aromatische Rest ist überwiegend für die lipophilen Eigenschaften der Substanz verantwortlich. Änderungen an der chemischen Struktur des aromatischen Restes oder der Substituenten der Aminogruppe bestimmen die physikochemischen Eigenschaften mit. Wird beim Mepivacain die Methylgruppe mit einem länger-kettigen Alkylrest ausgetauscht (z. B. Bupivacain, Tab. 2.3), so nehmen die Lipidlöslichkeit der Verbindung und die Plasmapbindung erheblich zu. Klinisch ist diese Veränderung mit einer Zunahme der analgetischen Potenz und der Wirkdauer, aber auch mit einem Anstieg der systemischen Toxizität verbunden. Ist der Alkylrest länger als 4 C-Atome (z. B. Pentyl-), stehen die günstigen Effekte nicht mehr in einem akzeptablen Verhältnis zum Nebenwirkungsrisiko, da die Toxizität solcher Moleküle sprunghaft ansteigt und diese damit für die klinische Anwendung ausscheiden.

Bis auf das nur noch in wenigen Fällen als Oberflächenanästhetikum benutzte Kokain sind alle derzeit gebräuchliche Lokalanästhetika synthetischer Herkunft. Die Lokalanästhetika rekrutieren sich hauptsächlich aus zwei Substanzklassen (Abb. 2.10 b):

- Lokalanästhetika vom **Estertyp**: Carbonsäurealkyl- und -aminoalkylester (z. B. Procain, Tetracain), bei denen aromatischer Rest und Aminogruppe über eine Esterbindung verknüpft sind;
- Lokalanästhetika vom **Amidtyp**: Carbonsäureamide (z. B. Lidocain, Prilocain, Mepivacain, Bupivacain), bei denen Amidbindungen die beiden Molekülkomponenten verknüpfen.

Eine **Ausnahme** bildet das Articain, welches sowohl Ester- als auch Amidstruktur aufweist.

Der Vollständigkeit halber soll erwähnt werden, dass einige wenige Alkohole und Alkylether als stickstofffreie Verbindungen lokalanästhetisch wirksam sind, ebenso wie einige Aminoalkohole, -alkylketone, -alkylether, Urethane sowie Amidine und Guanidine (z. B. Antiarrhythmika, Antihistaminika,  $\beta$ -Rezeptorantagonisten), die aber als Lokalanästhetika für die Zahnmedizin keine praktische Bedeutung erlangt haben.

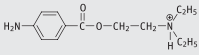
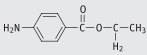
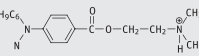
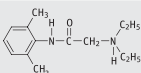
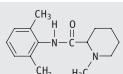
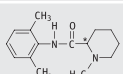
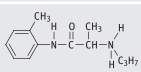
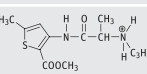
## Wirkstoffe

Nicht alle verfügbaren Lokalanästhetika sind für die Zahnmedizin zugelassen und routinemäßig gebräuchlich. Eine Zusammenstellung der klinisch relevanten Substanzen bezüglich ihrer Anwendung in der Zahnmedizin sowie Limitierungen durch Vorerkrankungen geben die Tabellen 2.4, 2.5 und 2.6. Bezüglich der zu Beginn von Abschnitt 2.1.3 zusammengestellten Anforderungen an ein ideales Lokalanästhetikum erkennt man, dass es dieses nicht gibt.

Das typische Profil eines Lokalanästhetikums für die Zahnmedizin ist durch folgende Größen gekennzeichnet:

- Anflutzeit = Zeit von der Injektion bis zum Erreichen einer ausreichenden Anästhesie,
- therapeutische Nutzzeit = Dauer der therapeutisch nutzbaren Anästhesiewirkung,
- Abflutzeit = Zeit von der Abnahme der maximalen Anästhesiewirkung bis zum Erreichen der individuellen Wahrnehmungsschwelle.

Tab. 2.4 Struktur und Eigenschaften zahnmedizinisch relevanter Lokalanästhetika

Wirkstoff	Strukturformel	Analgese- Potenz (Procain = 1)	pKa (25 °C)	Lipid- Löslich- keit <sup>1</sup>	Pro- tein- bin- dung [%]	Wirk- dauer [h]	Systeme- Toxizität (Procain = 1)
Procain		1,0	9,05	0,02	5	0,5–1	1,0
Benzocain		1	3,5	0,02	6 %	0,5–1	
Tetracain		16	8,46	80	75	2–4	8,0
Lidocain		4,0	7,91	2,9	64	1–2	2,0
Mepivacain		3,5	7,76	0,8	77,5	1,5–3	2,0
Bupivacain		16,0	8,16	27,5	96	1,5–8	8,0
Prilocain		3,5	7,90	0,9	55	1–3	1,8
Articain		5,0	7,80	0,04	95	1	1,5

1 Verteilungskoeffizient (Öl/Puffer)

In der Regel bezieht sich die therapeutische Nutzzeit auf die Dauer der Pulpaanästhesie, da die Pulpa mit ihrem A $\delta$ - und C-Fasern überwiegend das Erfolgsorgan der zahnmedizinischen Schmerztherapiemaßnahmen ist. Alle drei Zeiträume werden von den physikochemischen Eigenschaften des Lokalanästhetikums beeinflusst (Tab. 2.3).

Esterpräparate werden wegen des im Vergleich zu Amidwirkstoffen höheren Allergierisikos (vgl. Elimination) in der modernen Zahnmedizin nur noch selten eingesetzt. Von

## 3.2 Perioperative Endokarditisprophylaxe

PD Dr. Holger Sigusch

### 3.2.1 Bakteriämie bei zahnärztlichen Eingriffen

Eine Bakteriämie tritt infolge zahnärztlicher und zahnärztlich-chirurgischer Eingriffe häufig auf. Bei Eingriffen, die den Zahnsulkus betreffen (Zahnextraktionen, Zahnsteinentfernungen, Parodontalkürettagen, parodontal-chirurgische Eingriffe, Wurzelbehandlungen, sonstige zahnchirurgische Operationen) wird sie regelhaft nachgewiesen. So variieren die Angaben über die Häufigkeit einer Bakteriämie bei solchen Eingriffen zwischen 10 und 100 %. Allein normales Kauen der Nahrung kann in bis zu 50 % der Fälle eine Bakteriämie verursachen. Für ein gesundes Immunsystem stellen diese in die Blutbahn gelangten Bakterien kein Problem dar. Eine Vielzahl der im Mundhöhlenbereich vorhandenen grampositiven Erreger ist in der Lage, am vorgeschädigten Endothel zu adhären. Da der Zahnsulkus eine besonders hohe Keimzahl aufweist, erreichen im Vergleich zu anderen medizinischen Manipulationen besonders hohe Keimmengen evtl. vorhandene prädisponierende Veränderungen an den Herzklappen.

### 3.2.2 Endokarditis, Myokarditis und Perikarditis

Unter Endokarditis versteht man eine Infektion der endothelialen Oberfläche des Herzens. Man unterscheidet infektiöse und nichtinfektiöse Formen (im Rahmen von Autoimmunerkrankungen). Die Endokarditis kann native und künstliche Herzklappen befallen. Unbehandelt führt die Erkrankung zum Tode. Auch bei rechtzeitiger Diagnosestellung beträgt die Mortalität in Abhängigkeit vom Erreger 15–70 %. Da Endokarditiden zwar selten nach zahnärztlichen Eingriffen auftreten, beim Auftreten aber stets ein lebensbedrohliches Krankheitsbild darstellen, müssen alle Anstrengungen unternommen werden, diese nach zahnärztlichen Eingriffen durch eine entsprechende Prophylaxe zu vermeiden.

Myokarditis und Perikarditis müssen von einer Endokarditis abgegrenzt werden: Definitionsgemäß handelt es sich bei **Myokarditis** um eine Entzündung des Herzmuskels.

Die **Perikarditis** ist ein entzündungsbedingtes Syndrom des Perikards, welches durch thorakale Schmerzen, ein perikarditisches Reibegeräusch und serielle EKG-Veränderungen charakterisiert ist. Im Gegensatz zur Endokarditis sind Myokarditis und Perikarditis meist nichtbakterielle und häufig viral bedingte Erkrankungen.

In Tabelle 3.4 sind die Erreger von Endokarditiden nach ihrer Häufigkeit geordnet. Insbesondere die am häufigsten nachgewiesenen *Streptococcus* ssp. können durch zahnärztliche Manipulationen Endokarditiden an vorgeschädigten Herzklappen hervorrufen.

**Tab. 3.4** Endokarditiserreger beim Erwachsenen (native Herzklappen)

Erreger	Häufigkeit [%]
<i>Streptococcus</i> ssp.	30–60
Enterokokken	5–15
<i>Staphylococcus aureus</i>	25–40
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3–8
Gramnegative Bakterien (HACEK-Gruppe <sup>1</sup> )	4–8
Pilze	1
Kulturnegativ	3–10

1 HACEK-Gruppe = *Haemophilus* ssp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella* und *Kingella*

### 3.2.3 Prädisposition in Risikogruppen

Normales Endokard der Herzklappen und das Endothel der herznahen großen Gefäße ist relativ resistent gegenüber der Besiedelung mit Mikroorganismen. Bestimmte angeborene und erworbene Herzerkrankungen hingegen prädisponieren, an einer Endokarditis zu erkranken. Tabelle 3.5 gibt an, bei welchen Patientengruppen eine Endokarditisprophylaxe empfohlen wird. In Zweifelsfällen kann es immer hilfreich sein, mit dem behandelnden Internisten/Kardiologen des Patienten Kontakt aufzunehmen, um strittige Fragen zu besprechen.

**Tab. 3.5** Erkrankungen, bei denen eine Endokarditisprophylaxe empfohlen wird

Erkrankung	Patientenauswahl
Herzklappenersatz	Patienten mit Klappenersatz (mechanisch und biologisch)
	Patienten mit rekonstruierten Klappen unter Verwendung von alloprothetischem Material in den ersten 6 Monaten p.o.
Endokarditis	Patienten mit überstandener Endokarditis
Herzfehler	Patienten mit angeborenen Herzfehlern
	Zyanotische Herzfehler, die nicht oder palliativ mit systemisch-pulmonalem Shunt operiert sind
	Operierte Herzfehler mit Implantation von künstlichen, gefäßartigen Verbindungen (mit oder ohne Klappe) oder residuellen Defekten, d. h. turbulenter Blutströmung im Bereich des prothetischen Materials
	Alle operierten oder interventionell unter Verwendung von prothetischem Material behandelten Herzfehler in den ersten 6 Monaten nach der Operation
Herztransplantation	Herztransplantierte Patienten, die eine Valvulopathie entwickeln

### 3.2.4 Prophylaxe von Endokarditiden bei zahnärztlichen Eingriffen

Die Anwendung periinterventioneller Mundspülungen mit Antiseptika kann die Bakteriämiefrequenz reduzieren, aber die prophylaktische Gabe von Antibiotika nicht ersetzen. Sind mehrere Eingriffe notwendig, muss jeweils eine Prophylaxe erfolgen. Um einer Resistenzentwicklung gegenzusteuern, sollten komplexe Behandlungen zu einem gemeinsamen Behandlungstermin durchgeführt werden, oder es sollte zwischen den Behandlungen eine Unterbrechung von mindestens 14 Tagen eingehalten werden.

Nach zahnärztlichen Eingriffen findet man mehr als 15 Minuten nach der auslösenden Manipulation keine Bakteriämie mehr, sodass eine Einmalgabe eines Antibiotikums per os ausreichend ist. Da bei zahnärztlichen Manipulationen vor allem grampositive Keime zu einer Bakteriämie führen, setzt man Antibiotika mit besonderer Wirkung im grampositiven Bereich ein. Das konventionelle Penicillin G beinhaltet in seinem antibakteriellen Spektrum nahezu alle Keime, mit Ausnahme von Enterokokken (s. Tab. 3.1, S. 87). Aus diesem Grund wird **Amoxicillin** empfohlen, z. B. Amoxicillin AbZ 1000 mg Filmtabletten, ein Mittelspektrumpenicillin mit 100 %iger oraler Bioverfügbarkeit (zur exakten Dosierung s. Tab. 3.6). Bei Penicillinallergie bietet sich **Clindamycin** als Alternative an, z. B. Clindamycin – 1A Pharma® 600 mg Filmtabletten.

#### Kernaussagen

- Die Endokarditis ist auch in der heutigen Zeit eine lebensbedrohliche Erkrankung.
- Bakteriämien, wie sie bei zahnärztlichen und zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen regelhaft auftreten, können bei entsprechender Prädisposition eine Endokarditis auslösen.
- Bei ausgewählten Patienten, welche durch bestimmte Herzerkrankungen ein hohes Endokarditisrisiko haben, wird deshalb eine Endokarditisprophylaxe empfohlen. Diese wird mit der einmaligen oralen oder intravenösen Verabreichung von Antibiotika vor dem Eingriff durchgeführt.
- Die Anwendung periinterventioneller Mundspülungen kann die Bakteriämiefrequenz reduzieren, die prophylaktische Gabe von Antibiotika jedoch nicht ersetzen.

**Tab. 3.6** Empfehlungen zur Auswahl von Antibiotika und zur Durchführung der Endokarditisprophylaxe. Nach Horstkotte 1999

Patient	Keine Penicillinallergie	Penicillinallergie
Erwachsene	Amoxicillin, 2 g (< 70 kg KG) oder 3 g (> 70 kg KG), oral 1 h vor dem Eingriff	Clindamycin, 600 mg, oral 1 h vor dem Eingriff
Kinder	Amoxicillin, 50 mg/kg KG, oral 1 h vor dem Eingriff	Clindamycin, 15 mg/kg KG, oral 1 h vor dem Eingriff

PD Dr. Florentine Jahn, PD Dr. Franz Worek

## 8.1 Physiologie

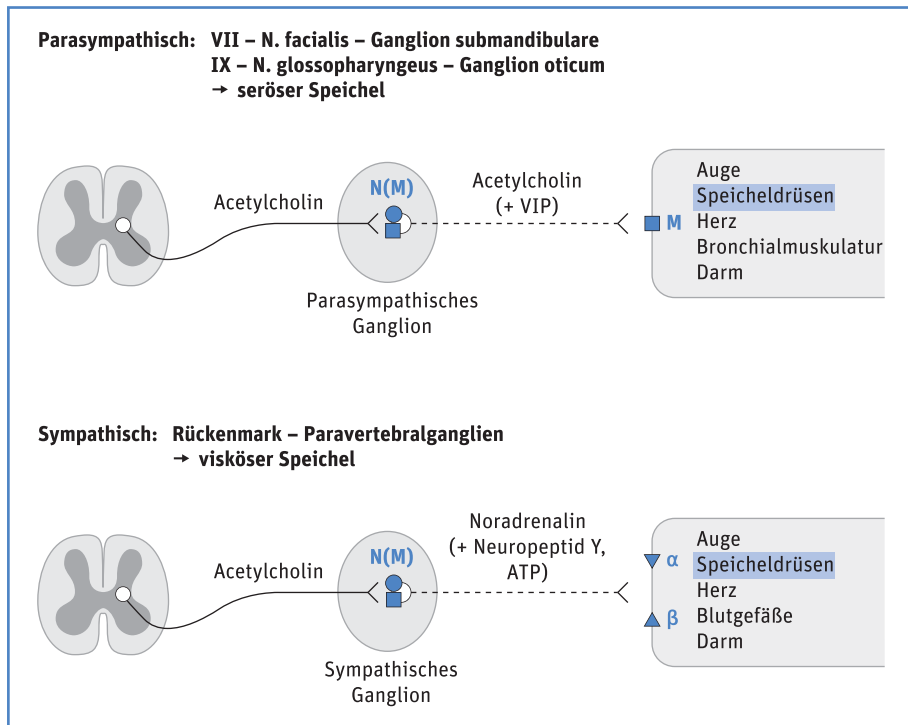
Die durchschnittliche Speichelproduktion der drei großen paarigen Speicheldrüsen (Glandula parotis, Glandula submandibularis und Glandula sublingualis) sowie der ca. 400 kleinen Speicheldrüsen der Mundschleimhaut beträgt 1–1,5 l innerhalb von 24 Stunden. Alle Speicheldrüsen werden über das autonome (vegetative) Nervensystem innerviert. Die Speichelsekretion wird vorwiegend über cholinerge Rezeptoren des parasympathischen Nervensystems gesteuert. Die präganglionären parasympathischen Fasern verlassen das zentrale Nervensystem in Form des Nervus facialis und Nervus glossopharyngeus. Im Ganglion submandibulare und Ganglion oticum erfolgt die Umschaltung auf die postganglionären parasympathischen Neurone. Überträgerstoff in den Ganglien und am Erfolgsorgan ist Acetylcholin. Acetylcholin reagiert im Erfolgsorgan mit muscarinergen Rezeptoren und bewirkt die Sekretion von viel serösem Speichel.

Die Stimulation muscarinergere Rezeptoren führt zu einer vermehrten Bildung von proteinarmem, serösem Speichel.  $M_3$ -Rezeptoren wurden als vorherrschender Subtyp im Speicheldrüsengewebe identifiziert, andere Muscarinrezeptorsubtypen,  $M_1$  und  $M_4$ , scheinen aber auch an der Speichelbildung beteiligt zu sein. Weiterhin wird die Speichelproduktion zu einem geringen Ausmaß durch das sympathische Nervensystem beeinflusst.

Die präganglionären sympathischen Fasern verlassen das zentrale Nervensystem in den Rückenmarkssegmenten  $Th_1$ – $L_3$ . Die Umschaltung erfolgt hier in den Prävertebralganglien und im Ganglion cervicale superius. Am Erfolgsorgan Speicheldrüse ist Noradrenalin Überträgerstoff. Die Wirkung wird weitestgehend über  $\alpha_1$ -Rezeptoren vermittelt. Eine Erregung des Sympathikus bewirkt die Verminderung der Sekretion von serösem Speichel (Abb. 8.1).

Letztlich sind die Wirkungen des parasympathischen und sympathischen Nervensystems auf die Speichelproduktion gegenläufig zu sehen. Cholinerge Stimulation erhöht und adrenerge Stimulation erniedrigt die Speichelproduktion. Auf der Basis dieser physiologischen Mechanismen lassen sich erwünschte, aber auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen ableiten. Eine vermehrte Speichelproduktion ist mit direkten oder indirekten Muscarinagonisten über eine Erhöhung des cholinergen Tonus bzw. mit zentralen oder peripheren Adrenorezeptorantagonisten über einen reduzierten adrenergen Tonus zu erwarten.

Neben den großen Speicheldrüsen existieren kleine Speicheldrüsen, die sich vorwiegend am Gaumen befinden. Es ist denkbar, dass die Speichelproduktion der kleinen Speicheldrüsen einer humoralen Regulation unterworfen ist.



**Abb. 8.1** Innervation der großen Speicheldrüsen. N = Nikotinrezeptoren, M = Muscarinrezeptoren, VIP = vasoaktives intestinales Polypeptid, ATP = Adenosintriphosphat,  $\alpha$  =  $\alpha$ -Rezeptoren,  $\beta$  =  $\beta$ -Rezeptoren

## 8.2 Pathophysiologie und Therapie

### 8.2.1 Pathologisch erhöhte Speichelproduktion (Sialorrhö)

Die Speichelflussrate ist von verschiedenen Parametern abhängig (z. B. Alter, Stimulationsreize, Körperlage) und unterliegt deutlichen Schwankungen. Unter Berücksichtigung derartiger Einflussgrößen kann von einer Sialorrhö bei einem Ruhespeichelfluss von mehr als 1 ml/min oder nach Stimulation von mehr als 3,5 ml/min ausgegangen werden. Ätiologisch können zahlreiche Faktoren eine erhöhte Speichelproduktion erzeugen. Neben neurodegenerativen Erkrankungen (z. B. M. Parkinson) können Infektionen, Fehlbildungen und Operationen eine Sialorrhö hervorrufen. Auch Vergiftungen durch Schwermetalle (Quecksilber, Arsen, Thallium), Organophosphate, Giftpilze (z. B. Fliegenpilz) und Drogen (z. B. Phencyclidin) verursachen eine erhöhte Speichelproduktion.

Daneben kann eine Sialorrhö als **unerwünschte Arzneimittelwirkung** (UAW) zahlreicher Medikamente in Erscheinung treten (Tab. 8.1). Besonders häufig wird eine vermehrte Speichelproduktion bei der Behandlung mit dem Neuroleptikum **Clozapin** beobachtet. Aufgrund einer direkten (**Pilocarpin, Bethanechol**) oder indirekten Stimulation muscarinergere Rezeptoren durch Acetylcholinesterasehemmstoffe (z. B. **Pyridostigmin, Rivastigmin**) können cholinerge Agonisten eine Sialorrhö verursachen. Davon abzugrenzen ist eine arzneimittelinduzierte Sialorrhö, die durch Dopaminantagonisten (Neuroleptika) oder sedierende Medikamente in hoher Dosierung (z. B. Benzodiazepine, Antikonvulsiva) hervorgerufen werden kann. Bei diesen Medikamenten steht nicht eine erhöhte Speichelproduktion sondern ein verminderter Abtransport des Speichels im Vordergrund.

#### Medikamentöse Beeinflussung der erhöhten Speichelsekretion

Für die medikamentöse Beeinflussung der Speichelsekretion stehen einige Arzneimittel, in erster Linie Muscarinantagonisten, zur Verfügung (Tab. 8.2). Dabei ist zwischen der akuten Reduktion der Speichelsekretion vor diagnostischen und therapeutischen Eingriffen und der langfristigen Behandlung der Sialorrhö zu unterscheiden.

Der Muscarinantagonist **Glycopyrroniumbromid** steht in Deutschland zur Verfügung als Injektionslösung (0,2 mg/ml) für die Indikation „Herabsetzung des Speichelflusses vor Operationen“. Empfohlen wird die i.v.- oder i.m.-Gabe von 0,2–0,4 mg (Kinder bis 0,005 mg/kg KG) 30–60 min vor Anästhesieeinleitung. In gleicher Weise kann **Atropin-**

**Tab. 8.1** Arzneimittelinduzierte Sialorrhö

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff (Auswahl)
Neuroleptika	Clozapin
Direkte cholinerge Agonisten	Pilocarpin, Bethanechol
Indirekte cholinerge Agonisten	Pyridostigmin, Physostigmin, Neostigmin, Rivastigmin, Donepezil, Galantamin



**Tab. 8.2** Arzneimittel zur Reduktion des Speichelflusses

Wirkstoff	Fertigarzneimittel	Dosierung	Nebenwirkung
Glycopyrroniumbromid	Robinul® zur Injektion i. v. oder i. m.	0,2–0,4 mg, Kinder bis 0,005 mg/kg KG	Abnahme der Schweißdrüsensekretion, Hautrötung, zentralnervöse Störungen (z. B. Unruhe, Halluzinationen), Akkomodationsstörungen, Glaukomauslösung (Engwinkelglaukom), Mundtrockenheit, Tachykardie, Miktionsbeschwerden
Atropinsulfat	Atropinsulfat B. Braun® i. m. oder s. c.	0,5 mg, Kinder 0,02 mg/kg KG	
Ipratropiumbromid	Atrovent® LS sublingual	2 Hübe bis zu 3 × täglich	
Pirenzepin	Gastrozepin® i. v.	10–100 mg/Tag	
Scopolamin	Scopoderm TTS®, transdermales Pflaster	1 Pflaster alle 72 Stunden	
Botulinumtoxin A	Botox® Injektion in Speicheldrüsen	10–40 Einheiten in jede Speicheldrüse	

sulfat i. m. oder s. c. (i. v.) in der Dosierung von 0,5 mg (Kinder 0,02 mg/kg KG) angewendet werden.

In kleinen Patientenkollektiven konnte eine Reduktion einer durch Clozapin erhöhten Speichelsekretion durch den Muscarinantagonisten **Ipratropiumbromid** gezeigt werden. Die sublinguale Anwendung einer Ipratropiumbromid-Lösung, z. B. 2 Hübe entsprechend 0,5 mg Wirkstoff, führte bei der Mehrzahl der Patienten zu einer raschen Reduktion der Speichelsekretion (Freudenreich et. al. 2004).

Die Muscarinantagonisten **Pirenzepin** (bis zu 100 mg/Tag) und **Scopolamin** in Form eines transdermalen Systems sind vorwiegend für die Langzeitbehandlung der Sialorrhö geeignet.

Bei der Beeinflussung der Speichelsekretion durch Muscarinantagonisten sind aufgrund des Wirkungsmechanismus **zahlreiche unerwünschte Arzneimittelwirkungen** möglich (Tab. 8.2). Neben der erwünschten Mundtrockenheit können Tachykardie, Miktionsstörungen, Akkomodationsstörungen, Wärmestau und Glaukomauslösung auftreten. Insbesondere die tertiären Ammoniumverbindungen Atropin und Scopolamin überwinden leicht die Blut-Hirn-Schranke und können ausgeprägte zentralnervöse Nebenwirkungen hervorrufen (Unruhe, kognitive Einbußen, Halluzinationen). Im Gegensatz dazu liegen die quartären Ammoniumverbindungen Glycopyrroniumbromid und Ipratropiumbromid in ionisierter Form vor, was eine Penetration der Blut-Hirn-Schranke und somit zentralnervöse Wirkungen weitgehend verhindert.

Noch hauptsächlich experimentellen Charakter hat die lokale Injektion von Botulinumtoxin A in die großen Speicheldrüsen. Aufgrund der langen Wirkdauer, 2–4 Monate, und der fehlenden anticholinergen systemischen Nebenwirkungen ist die Hauptindikation in der Behandlung der therapieresistenten Sialorrhö bei multimorbiden Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen zu sehen.

## 8.2.2 Pathologisch erniedrigte Speichelproduktion

Die Xerostomie zeichnet sich klinisch durch eine trockene, matte, atrophische Schleimhaut mit Desquamationen aus, die ein pergamentartiges Aussehen hat. Dies führt sekundär zu Schluckbeschwerden, Schwierigkeiten beim Sprechen, Veränderung der Geschmacksperezeption, Halitosis, häufigerem Auftreten von Zahnhalskaries und Prothesenunverträglichkeiten.

Vielfältige Ursachen können einer erniedrigten Speichelproduktion (Sialopenie, Xerostomie) zugrunde liegen (Tab. 8.3). Neben Autoimmunerkrankungen (Sjögren-Syndrom, Sarkoidose) und Infektionen (HIV, Hepatitis C, HTLV-1) sind vor allem iatrogene Ursachen, wie Strahlentherapie der Kopf-Hals-Region, für eine Sialopenie verantwortlich. Besondere Bedeutung kommt der medikamenteninduzierten Sialopenie zu. Bei einer Vielzahl von Arzneimitteln unterschiedlicher Indikationsgebiete kann eine Sialopenie als unerwünschte Wirkung auftreten (Tab. 8.4). Hervorzuheben sind vor allem Medikamente mit anticholinergen Wirkungen wie tricyclische Antidepressiva, Neuroleptika und Anticholinergika, aber auch Histaminrezeptorenblocker, Antihypertensiva und Diuretika.

**Tab. 8.3** Ursachen der Sialopenie/Xerostomie

Pathologische Veränderung	Ursache
Sialadenosen	Neurogen (Verletzungen des N. facialis oder N. glossopharyngeus)
	Endokrin (Diabetes mellitus, Gravidität, Hypophysen- oder Schilddrüsenerkrankungen)
	Metabolisch-dystrophisch (Mangelernährung oder Alkoholkrankheit)
Emotionale oder psychogene Xerostomie	Stress, Depressionen, Psychosen
Unkonditionierte Reflexe	Verminderte Geschmacksperezeption (z. B. durch totale Prothesen, im hohen Lebensalter)
	Beeinträchtigung der Kaufunktion
Mechanische Abflussbehinderung	Sialolithiasis
Operative Entfernung der Speicheldrüsen	Lymphknotendissektion
Radioxerostomie	Maligne Tumorerkrankungen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich
Sjögren-Syndrom	Autoimmunerkrankung mit Xerostomie, Arthritis und Keratokonjunktivitis
Sialadenitis	Bakteriell oder viral
Speicheldrüsentumore	Benigne und maligne Tumore
Aplasie der Speicheldrüsen	Häufig Fehlbildungen

**Tab. 8.4** Sialopenie/Xerostomie induzierende Wirkstoffe

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff (Auswahl)
Cholinerge Antagonisten	Atropin, Scopolamin, Ipratropium, Biperiden
Antidepressiva	Amitriptylin, Desipramin, Imipramin, Citalopram, Paroxetin, Sertralin, Mirtazapin
Neuroleptika	Haloperidol, Chlorpromazin, Olanzapin, Quetiapin
Antihypertensiva	Captopril, Enalapril, Lisinopril, Clonidin, Methyldopa
Sedativa/Anxiolytika	Diazepam, Lorazepam, Flurazepam, Temazepam, Triazolam
Antihistaminika	Diphenhydramin, Chlorphenamin, Loratadin, Azelastin, Fexofenidin
Opioide	Morphin, Codein, Pentazocin, Tramadol, Methadon
Diuretika	Furosemid, Hydrochlorothiazid, Triamteren
Muskelrelaxanzien	Baclofen, Tizanidin
Stimulanzien	Methylphenidat, Amfetamin
Aknemittel	Isotretinoin

### Medikamentöse Beeinflussung der erniedrigten Speichelsekretion

Die Therapie richtet sich hauptsächlich nach den Ursachen, die zur Xerostomie geführt haben. Spielen dabei Arzneimittel eine Rolle, so sollte die Anzahl der Medikamente reduziert werden oder diejenigen mit einer reduzierten Speichelsekretion (Sialopenie/Xerostomie) als unerwünschte Arzneimittelwirkung durch andere ohne diese Begleiterscheinung ersetzt werden. Als wesentlich ist eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme anzusehen. Wasser ist als Ersatz für Speichel nicht geeignet. Zu den Mahlzeiten wird Milch empfohlen. Hilfreich erscheint das mehrfache Abtupfen der Mundschleimhaut mit Olivenöl.

Bei leicht- bis mittelgradigen Salivationsverminderungen kann durch das Kauen von xylithaltigen Kaugummis eine mastikatorische und gustatorische Speicheldrüsenstimulation erreicht werden. Durch Kauen werden Rezeptoren in der Kaumuskulatur, dem Kiefergelenk, dem Ligamentum periodontale und in der Mukosa stimuliert. Dies führt zu einer Stimulation der Nuclei salivatorii und einer Erhöhung der parasymphatischen sekretomotorischen Funktion. Die Stimulation ist bei Xerostomie größer als bei normaler Salivation.

Eine mastikatorische und gustatorische Speicheldrüsenstimulation kann auch durch Ernährung mit hohem Anteil an fester Kost, Obst und Gemüse erreicht werden.

Da bei erniedrigter Speichelsekretion eine erhöhte Kariesanfälligkeit besteht, wird zur Kariesprophylaxe eine sorgfältigste Mundhygiene und eine regelmäßige Fluoridierung empfohlen.

Bei noch ausreichender vorhandener Restfunktion können auch Sialogoga zum Einsatz kommen (Tab. 8.5).

Der Muscarinagonist **Pilocarpin** steht für die Behandlung der ausgeprägten Sialopenie zur Verfügung, besonders bei Sjögren-Syndrom und beim Zustand nach Strahlentherapie. Empfohlen wird die bis zu 4-mal tägliche Einnahme von 5 mg Pilocarpin. Allerdings können ausgeprägte periphere und zentralnervöse Nebenwirkungen (Tab. 8.5) auftreten, die eine Therapie mit Pilocarpin nur bei schwerer Xerostomie vertretbar erscheinen lassen.

**Tab. 8.5** Arzneimittel zur Therapie der Sialopenie/Xerostomie – Sialogoga

Wirkstoff	Fertigarzneimittel	Dosierung	Nebenwirkungen
Pilocarpin-HCl	Salagen® als Film-tabletten	3–4 × 5 mg/Tag	Kopfschmerzen, Harndrang, Übelkeit, Dyspepsie, Benommenheit, Rhinitis, Sehstörung, Schwindel
Cevimeline	Evoxac® Tabletten	3 × 30 mg/Tag	Weniger ausgeprägt als bei Pilocarpin
Anetholdithiolethion	Sulfarlem® S 25 mg	3 × 25 mg/Tag	Unverträglichkeitsreaktionen an der Haut und den Atmungsorganen
Amifostin	Ethyol®	200 mg/m <sup>2</sup> /Tag langsam i. v. 15–30 min vor Radiotherapie, 500 mg s. c. 30 min vor Radiotherapie	Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie mit Synkopen, Atemnot
Cumarin/Troxerutin	Venatol-Depot® Dragees	3 × 2 Drg. 1–4 Wochen nach Radiotherapie	Reversible Beeinflussung der Leberfunktion
Bromhexin	Bromhexin Krewel Meuselbach® Tropfen 12 mg/ml	3 × tägl. 5–13 Tropfen	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö

**Cevimeline** wirkt wie Pilocarpin über die muscarinergen Rezeptoren. Das in Deutschland bisher nicht verfügbare Medikament wirkt über M<sub>1</sub>- und M<sub>3</sub>-Rezeptoren u. a. der Speicheldrüsen. Zur Therapie werden 3-mal täglich 30 mg empfohlen. Durch die systemische Gabe treten bei Verabreichung von Cevimeline gleiche unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf wie bei Pilocarpin.

Auch für Anetholtrithion und Anetholdithiolethion konnte eine erhöhte Speichelproduktion nachgewiesen werden. **Anetholtrithion** ist ein Choleretikum. Seine stimulierende Wirkung auf die Speichelsekretion wird nicht über cholinerge Mechanismen wie bei Pilocarpin ausgelöst, sondern über nachgeschaltete Mechanismen. Somit entfallen die für Pilocarpin typischen systemischen Nebenwirkungen. **Anetholdithion** (= Anetholdithiolethion) wirkt antioxidativ und hemmt die Lipidperoxidation über eine Erhöhung der Aktivität von Katalase, Glutathionreduktase und Glutathiontransferase. Damit erhöht sich der intra- und extrazelluläre Glutathiongehalt.

Eine Behandlung mit Amifostin oder Cumarin/Troxerutin (Venatol® Depot) während der Strahlentherapie bei Tumorpatienten reduziert die strahleninduzierte Schädigung der Speicheldrüsen.

**Amifostin** wird durch alkalische Phosphatase, die in gesunden Zellen in größerer Menge vorhanden ist als in Tumorzellen, in seinen aktiven Metaboliten, ein Aminothiol umgewandelt. Thiole binden aggressive Sauerstoffradikale und stellen Wasserstoff für Reparaturen von geschädigten Molekülen zur Verfügung. Eine durch Amifostin hervorgerufene zelluläre Hypoxie verringert die Sensibilität gegenüber Strahlenschäden. **Troxerutin**, ein Derivat des Pflanzeninhaltsstoffes Rutin, gehört zu den Flavonoiden. Es verstärkt als Radi-

kalfänger das antioxidative System und schützt damit vor der schädigenden Wirkung reaktiver freier Radikale, die infolge der Strahlentherapie entstehen. Primär wird dieses Präparat zur Verbesserung der Mikrozirkulation im Bereich der Kapillaren und Venolen eingesetzt (antiödematös).

**Bromhexin**, ein Expectorans, führt reflektorisch über eine Reizung der Magenschleimhaut zu einer Vaguserregung und somit neben einer Erhöhung der Bronchialsekretion zu einer gesteigerten Speichelsekretion.

### Speichelersatzmittel

Zur Linderung der subjektiv unangenehmen Mundtrockenheit, insbesondere bei Strahlenschäden, stehen eine ganze Reihe von Speichelersatzmitteln zur Auswahl (Tab. 8.6). Als Basisstoffe werden dabei Carboxymethylcellulose, Sorbitol, tierische Muzine und auch Leinsamenöl verwendet.

**Sorbitol** dient zur Erhöhung der Oberflächenaktivität und zur Süßung. Speichelersatzmittel auf der Basis von **Muzin** befeuchten die Zahnhartsubstanz und die Mundschleimhaut besser als Präparate auf der Basis von **Carboxymethylcellulose**. Bei Letzteren besteht die Gefahr der Demineralisierung von Zahnhartgewebe. Durch Zusatz von Calcium-, Phosphat- und/oder Fluoridionen kann die demineralisierende Wirkung reduziert werden. Die künstlichen Speichellösungen auf Carboxymethylcellulose- oder Sorbitolbasis (z. B. Artisial® oder Oralube®) werden ohne Zusatzstoffe, aromatisiert zur Geschmacksverbesserung und als Ölspülungen angeboten. Ein Präparat auf **Leinölbasis** zeigte über längere Zeit eine subjektiv bessere Wirkung als Präparate auf Carboxymethylcellulosebasis.

Die Speichelersatzmittel in Form von Sprays stellen für den Patienten eine gut handhabbare Arzneiform dar und sollten mehrmals am Tage angewendet werden. Im Präparat Oralube® ist die Zusammensetzung optimal. Es enthält Sorbitol, die wichtigsten Mineralien und hat einen neutralen pH-Wert.

Im Präparat Glandosane® ist der Gehalt an titrierbarer Säure relativ hoch; gleichzeitig ist die Konzentration von Calcium und Phosphat verhältnismäßig niedrig. Es erstaunt deshalb nicht, dass in Tierexperimenten Mineralverlust der Zahnhartgewebe beobachtet wurde. Dieses Präparat ist aus diesem Grund nicht mehr zu empfehlen.

In Zukunft könnte auch ein genterapeutisches Konzept zur Anwendung kommen, bei dem das entsprechende Gen in noch intakte Streifenstückzellen der Speicheldrüsen implantiert wird.

**Tab. 8.6** Inhaltsstoffe der Speichelersatzmittel

Hauptinhaltsstoff	Fertigarzneimittel
Carboxymethylcellulose	Artisial®, Xerolube®
Muzin	Saliva Orthana®, Saliva-medac®
Sorbitol	Oralube®
Lysozym	BioXtral®
Leinsamenöl	Salinum®

### Kernaussagen

- Während eine Erregung des Parasympathikus zu einer verstärkten Speichelproduktion führt, bewirkt eine Stimulation der sympathischen Innervation eine verminderte Speichelsekretion.
- Eine Sialorrhö tritt auf, wenn der cholinerge Einfluss auf die Speichelsekretion verstärkt wird, entweder durch Verringerung der hemmenden Wirkung von Dopamin auf das cholinerge System (Neuroleptika) oder durch einen verringerten Abbau von Acetylcholin (Acetylcholinesterasehemmstoffe, Organophosphate).
- Zur akuten Reduktion der Sialorrhö werden die Muscarinantagonisten Glycopyrroniumbromid und Atropinsulfat verwendet. Zur Langzeitbehandlung eignen sich die Muscarinantagonisten Pirenzepin und Scopolamin.
- Eine Xerostomie wird beobachtet bei Autoimmunerkrankungen, Infektionen, als Folge von Strahlentherapie in der Kopf-Hals-Region und sehr häufig als Nebenerscheinung von Medikamenten mit anticholinergen Wirkmechanismen. Die Einnahme mehrerer Medikamente mit synergistischer Wirkung bei Multimorbidität verstärkt die Sialopenie.
- Zur Therapie der Xerostomie sollte in Abhängigkeit von den Ursachen u. a. die Anzahl der Medikamente in Absprache mit den entsprechenden Fachärzten reduziert werden. Wichtig ist eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr. Zur Stimulation der Speicheldrüsenfunktion eignen sich Kaugummis mit Xylitol und feste Kost.
- Als Sialogoga werden Pilocarpin, Cevimeline und Anetholtrithion empfohlen.
- Bei strahleninduzierter Schädigung der Speicheldrüsen sind Amifostin oder Cumarin/Troxerutin wirksam.
- Als Speichelersatzmittel haben sich Präparate bewährt, die einen neutralen pH-Wert haben und keine Demineralisierung hervorrufen (z. B. Oralube®).

### Literatur

- Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 10. Aufl., Urban & Fischer, München, Jena 2009
- Cassolato SF, Turnball RS. Xerostomia: Clinical aspects and treatment. Gerodontology **20**: 64–77, 2004
- Freudenreich O, Beebe M, Goff DC: Clozapine induced Sialorrhoea treated with sublingual ipratropium spray: a case series. J Clin Psychopharmacol **24**: 98–100, 2004
- Moore PA, Guggenheimer J. Medication-induced hyposalivation: etiology, diagnosis, and treatment. Compend Contin Educ Dent **29**: 50–55, 2008
- Reiss M, Reiss G. Sialorrhö – Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten. Med Monatsschr Pharm **30**: 327–332, 2007