

Aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik

Klinik für Hand-, Plastische, Rekonstruktive  
und Verbrennungschirurgie an der Universität Tübingen

**Die Wirkung von topischen Lokalanästhetika auf die  
Mikrozirkulation der Haut**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Kersten, Anabel Karin**

**2021**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter Professor Dr. M. Held  
2. Berichterstatter Professor Dr. C. Garbe

Tag der Disputation: 06.08.2021

Meinen Eltern

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis .....	IV
Tabellenverzeichnis .....	VII
Abbildungsverzeichnis .....	VIII
Abkürzungsverzeichnis .....	X
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Hintergrund .....	1
1.2 Die Haut .....	3
1.2.1 Hautaufbau .....	3
1.2.2 Epidermis .....	4
1.2.3 Dermis .....	5
1.2.4 Subkutis .....	5
1.2.5 Gefäßversorgung der Haut .....	5
1.3 Lappenplastiken .....	6
1.3.1 Geschichte .....	6
1.3.2 Lappenklassifikation: Entfernung zum Defekt .....	7
1.3.3 Einteilung der Lappenplastiken nach ihrer Gefäßversorgung .....	8
1.3.4 Postoperatives Monitoring und Komplikationen freier Lappenplastiken .....	10
1.4 Remote Ischemic Conditioning .....	11
1.5 Lokalanästhetika .....	11
1.6 Fragestellung und Hypothese .....	12
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>14</b>
2.1 Allgemeine Informationen zur Studie .....	14
2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien .....	14
2.3 Verblindungs- und Randomisierungsprozess .....	15
2.4 Messgeräte .....	15

2.4.1	O2C-Messgerät.....	15
2.4.2	ThermoDock® und CardioDock® 2.....	17
2.5	Externa.....	18
2.5.1	Emla® Creme.....	19
2.5.2	Dolocupin® Creme.....	19
2.5.3	Bepanthen® Salbe .....	20
2.6	Datenerhebung .....	20
2.7	Messpunkte.....	21
2.8	Studienablauf .....	22
2.9	Datenerfassung und Statistik .....	24
3.	Ergebnisse.....	25
3.1	Demographie der Studienkohorte .....	25
3.1.1	Blutdruck und Puls im Erhebungszeitraum.....	26
3.1.2	Raumtemperatur .....	27
3.1.3	Hauttemperatur .....	28
3.2	Emla® und Dolocupin® Creme vs. Bepanthen® Salbe im Zeitverlauf	29
3.2.1	Sauerstoffsättigung (superficial SO2).....	30
3.2.2	Relative Hämoglobinmenge (superficial rHb).....	32
3.2.3	Blutfluss (superficial Flow).....	35
3.2.4	Sauerstoffsättigung (deep SO2).....	38
3.2.5	Relative Hämoglobinmenge (deep rHb) .....	40
3.2.6	Blutfluss (deep Flow).....	42
3.3	Gruppenvergleiche für Emla® und Dolocupin® Creme.....	45
3.3.1	Emla® Creme.....	45
3.3.2	Dolocupin® Creme.....	48
4.	Diskussion .....	52
4.1	Literaturvergleich.....	53
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	56
4.3	Diskussion der Methodik und Limitationen .....	60
4.4	Schlussfolgerung.....	62
5.	Zusammenfassung .....	64

6. Literaturverzeichnis .....	65
7. Erklärung zum Eigenanteil .....	71
8. Danksagung.....	72

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Demographische Beschreibung der Studienkohorte .....	25
<b>Tabelle 2:</b> Übersicht der oberflächlichen Sauerstoffsättigung im Vergleich von Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe .....	31
<b>Tabelle 3:</b> Übersicht der oberflächlichen relativen Hämoglobinmenge im Vergleich von Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe .....	34
<b>Tabelle 4:</b> Übersicht des superficial Flow im Vergleich von Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe .....	37
<b>Tabelle 5:</b> Übersicht der deep Sauerstoffsättigung im Vergleich von Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe .....	39
<b>Tabelle 6:</b> Übersicht der deep relativen Hämoglobinmenge im Vergleich von Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe .....	41
<b>Tabelle 7:</b> Übersicht des deep Flow im Vergleich von Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe .....	44
<b>Tabelle 8:</b> Messwerte für Emla® Creme im Zeitvergleich bei Start, 60, 90 und 180 min. ....	46
<b>Tabelle 9:</b> Messwerte für Dolocupin® Creme im Zeitvergleich bei Start, 60, 90 und 180 min....	48

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Die „plastisch-rekonstruktive Stufenleiter“ von Mathes und Nahai [2].	1
<b>Abbildung 2:</b> Hautaufbau mit Epidermis, Dermis und Subkutis.	4
<b>Abbildung 3:</b> Die Gefäßplexus der Haut.	6
<b>Abbildung 4:</b> Zufallsversorgte Lappenplastik.	9
<b>Abbildung 5:</b> Axial-pattern-flap.	9
<b>Abbildung 6:</b> Messprinzip des O2C-Messgerätes.	17
<b>Abbildung 7:</b> ThermoDock® von Medisana®.	18
<b>Abbildung 8:</b> ThermoDock® Messung und Messergebnis der Hauttemperatur in der Smartphone-Ansicht.	18
<b>Abbildung 9:</b> linker Unterarm mit Messpunkten A-E (Bild vom Autor erstellt)	21
<b>Abbildung 10:</b> 60-minütige Inkubationszeit der Salben am linken Unterarm	23
<b>Abbildung 11:</b> Durchschnittlicher systolischer und diastolischer Blutdruck der Studienteilnehmer über den Erhebungszeitraum von 180 Minuten.	26
<b>Abbildung 12:</b> Durchschnittliche Herzfrequenz der Studienteilnehmer über den Erhebungszeitraum von 180 min.	27
<b>Abbildung 13:</b> Mittelwerte der Raumtemperatur über den Erhebungszeitraum von 180 min. ..	28
<b>Abbildung 14:</b> Mittelwerte der Hauttemperatur unter Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe über den Erhebungszeitraum von 180 min.	29
<b>Abbildung 15:</b> Superficial Sauerstoffsättigung unter Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe im Zeitverlauf von 180 min in Prozent.	30
<b>Abbildung 16:</b> Superficial relative Hämoglobinmenge unter Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe im Zeitverlauf von 180 min in Prozent.	33
<b>Abbildung 17:</b> Superficial Flow unter Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe im Zeitverlauf von 180 min in Prozent.	35
<b>Abbildung 18:</b> Deep Sauerstoffsättigung unter Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe im Zeitverlauf von 180 min in Prozent.	38
<b>Abbildung 19:</b> Deep relative Hämoglobinmenge unter Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe im Zeitverlauf von 180 min in Prozent.	40
<b>Abbildung 20:</b> Deep Flow unter Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe im Zeitverlauf von 180 min in Prozent.	43
<b>Abbildung 21:</b> Box-Whisker-Plot für Emla® Creme für den Messparameter superficial rHb mit den Zeitvergleichen Start vs. 60 min., Start vs. 90 min. und Start vs. 180 min.	47

**Abbildung 22:** Box-Whisker-Plot für Emla® Creme für den Messparameter deep rHb mit den Zeitvergleichen Start vs. 60 min., Start vs. 90 min. und Start vs. 180 min. .... 47

**Abbildung 23:** Box-Whisker-Plot für Dolocupin® Creme für den Messparameter superficial SO<sub>2</sub> mit den Zeitvergleichen Start vs. 60 min., Start vs. 90 min. und Start vs. 180 min. .... 49

**Abbildung 24:** Box-Whisker-Plot für Dolocupin® Creme für den Messparameter superficial rHb mit den Zeitvergleichen Start vs. 60 min., Start vs. 90 min. und Start vs. 180 min. .... 50

**Abbildung 25:** Box-Whisker-Plot für Dolocupin® Creme für den Messparameter superficial Flow mit den Zeitvergleichen Start vs. 60 min., Start vs. 90 min. und Start vs. 180 min. .... 50

**Abbildung 26:** Box-Whisker-Plot für Dolocupin® Creme für den Messparameter deep SO<sub>2</sub> mit den Zeitvergleichen Start vs. 60 min., Start vs. 90 min. und Start vs. 180 min. .... 51

**Abbildung 27:** Box-Whisker-Plot für Dolocupin® Creme für den Messparameter deep rHb mit den Zeitvergleichen Start vs. 60 min., Start vs. 90 min. und Start vs. 180 min. .... 51

## Abkürzungsverzeichnis

AU	Arbitrary Units
Bepanthen®	Bepanthen® Salbe
BG Unfallklinik	Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik
BMI	Body-Mass-Index
Bpm	beats per minute, Schläge pro Minute
DIEP-Flap	Deep Inferior Epigastric Perforator Flap
Dolocupin®	Dolocupin® Creme
Emla®	Emla® Creme
Flow	relativer Blutfluss
g	Gramm
M	Mittelwert
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
N	Anzahl Gesamt-/Teilstichprobe
nm	Nanometer
O2C	Oxygen to see (Firma LEA Medizintechnik)
rHb	relative Hämoglobinmenge
RIC	Remote Ischemic Conditioning
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
SD	Standardabweichung
SO2	Sauerstoffsättigung
t	Zeit in Minuten
Velocity	Blutflussgeschwindigkeit
W	Watt
z.B.	zum Beispiel

# 1. Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Das Fachgebiet der heutigen plastischen Chirurgie kann in die vier folgenden Hauptdisziplinen untergliedert werden: Rekonstruktive Chirurgie, Handchirurgie, ästhetische Chirurgie und der Verbrennungschirurgie [1]. Die Subdisziplin der rekonstruktiven Chirurgie beschäftigt sich mit der Wiederherstellung von Form und Funktion des Körpers [1], unter anderem nach einem Unfall, nach der Entfernung von Haut- und Weichteiltumoren oder nach einer malignen Erkrankung. Um Form und Funktion der betroffenen Körperregion möglichst vollumfänglich zu erhalten ist eine optimale chirurgische Versorgung des betroffenen Areals von zentraler Bedeutung. Um zu entscheiden wie ein Defekt chirurgisch versorgt wird, kann in der plastischen Chirurgie die „plastisch-rekonstruktive Stufenleiter“ von Mathes und Nahai angewandt werden [2] (vgl. Abbildung 1).



**Abbildung 1:** Die „plastisch-rekonstruktive Stufenleiter“ von Mathes und Nahai [2]. Abbildung entnommen aus [3]. (Till Fischborn, H.-E.S. Plastische Chirurgie in der Behandlung von Weichteilsarkomen des Bewegungsapparates, Trillium Krebsmedizin Ausgaben 2014, Heft 4/2014.p197)

Die Stufenleiter beginnt mit einem primären Wundverschluss auf der untersten Stufe und nimmt an Komplexität hinsichtlich der Wundversorgung im Verlauf der höheren Stufen zu. Die höchste Stufe der Leiter bildet die Wiederherstellung mittels freier Lappenplastiken. In der Praxis wird das optimale rekonstruktive Verfahren individuell für den Patienten in Zusammenschau von Lokalisation, Größe des zu deckenden Defektes, Gewebetiefe, Alter und Allgemeinzustand des Patienten sowie funktionell- und ästhetische Aspekte und etwaigen Begleiterkrankungen gewählt. Hierbei stellt die Rekonstruktion mittels freier Lappenplastiken wie oben erwähnt die höchste und komplexeste Versorgungsstufe dar.

Ein zentrales Thema für das Überleben von freien Lappenplastiken ist die Durchblutung. Die Überlebensrate von freien Lappenplastiken liegt heutzutage bei >90% [4], jedoch ist eine der Hauptkomplikationen die Lappennekrose. In der Literatur existieren diverse Studien, die den Einsatz von Medikamenten hinsichtlich der Vermeidung eines postoperativen Lappen(teil)verlusts untersuchen. Zu den untersuchten Substanzen zählen dabei unter anderem Vasodilatoren, Sympatholytika, Calciumantagonisten, Prostaglandininhibitoren und Antikoagulantien [5-9].

In einigen Studien wurde der positive Effekt von der systemischen Gabe von Nifedipin auf das postoperative Überleben von Lappenplastiken dargestellt [10-12].

Da gerade die systemische Gabe von Medikamenten zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen kann, existieren weitere Studien, die sich speziell auf die Applikation und Verwendung von topischen Externa zur Verbesserung der Überlebensraten von freien Lappenplastiken konzentrieren [13, 14]. In einer Studie von *Rohrich et al* wurde der positive Effekt von topisch applizierter Nitroglyzerin Salbe auf das postoperative Überleben von Lappenplastiken im Tiermodell beschrieben [13]. Eine weitere Studie bewies den positiven Effekt von Emla® Creme auf das Überleben von Lappenplastiken im Tiermodell [15]. Die Vasoaktivität von Emla® Creme ist bereits bekannt, jedoch noch nicht ausreichend quantifiziert worden. An diesem Punkt möchte die vorliegende Studie ansetzen.

Der klinische Hintergrund dieser Studie ist, im weiteren Verlauf noninvasiv die lokale Durchblutung von freien Lappenplastiken beeinflussen zu können. Dies könnte durch das Auftragen von topischen Externa, welche einen Einfluss auf die lokale Durchblutung haben jedoch mit geringem Risiko von systemischen Nebenwirkungen, erreicht werden.

Die vorliegende Doktorarbeit beschäftigt sich deshalb mit der Auswirkung von topischen Lokalanästhetika auf die Mikrozirkulation der Haut.

## 1.2 Die Haut

Die Haut eines Erwachsenen hat eine Oberfläche von 1,5-2,0 m<sup>2</sup>. Sie ist das Grenzorgan zwischen Umgebung und Organismus und das größte Organ des Menschen [16]. Sie wiegt 3-4 kg, mit Fettgewebe ergibt sich ein Gesamtgewicht von 10-20 kg [17]. Zu den Funktionen der Haut gehören Schutz vor Umwelteinflüssen und mechanischer Schutz, Durchblutung, Wärmeregulierung, Aufnahme von topischen Substanzen, Energiespeicher, immunologischer Schutz, Vitamin D<sub>3</sub>-Synthese und Sinneswahrnehmung.

### 1.2.1 Hautaufbau

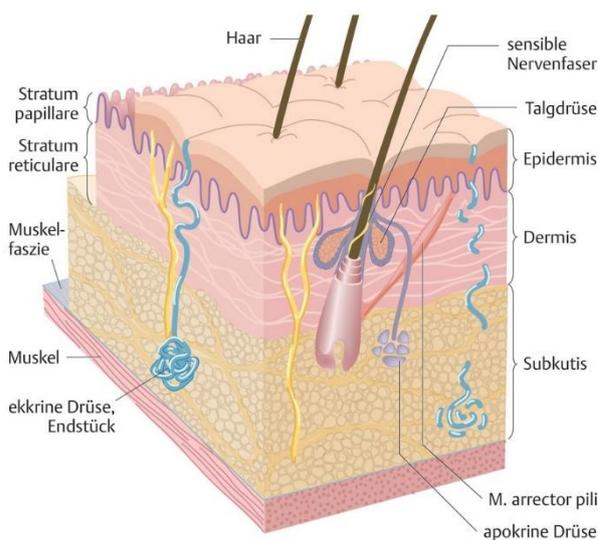
Die Haut besteht aus der Epidermis (Oberhaut) und Dermis (Lederhaut), sowie der darunterliegenden Subkutis (Unterhaut). Als Hautanhangsgebilde werden Haare, Nägel, Talg-, Duft- und Schweißdrüsen bezeichnet.

Epidermis und Dermis bilden zusammen die Cutis und liegen über der Subcutis. Unterschiedliche Körperregionen haben unterschiedlich angepasste Haut- dazu gehören die Leisten- und Felderhaut. Die in dieser Doktorarbeit getätigten klinischen Versuche wurden an Felderhaut durchgeführt, welche hauptsächlich den menschlichen Körper bedeckt. Sie wird auch als dünne, behaarte Haut bezeichnet, enthält Drüsen und ist 75-150 µm dick. Die Leistenhaut hingegen bedeckt Hand- und Fußflächen und wird als dicke, unbehaarte Haut bezeichnet. Ihre Dicke misst 400-600 µm.

### 1.2.2 Epidermis

Die Epidermis ist die Oberhaut und stellt somit die Grenzschicht zwischen Haut und Umgebung dar. Die Oberhaut entsteht aus dem Ektoderm. Histologisch besteht die Epidermis aus mehrschichtig, verhorntem Plattenepithel, welches zu über 90% aus Keratinozyten besteht. Die restlichen <10% machen Melanozyten, Merkel-Zellen und Langerhans-Zellen aus. Dieser Hautabschnitt enthält keine Gefäße, jedoch freie Nervenendigungen. Im Schnitt regeneriert sich die Epidermis in circa 28 Tagen neu.

Die Epidermis (Oberhaut) setzt sich aus den 5 Hautschichten zusammen. Aus der obersten Hautschicht- das Stratum corneum-, dem Stratum lucidum, welches nur in der Leistenhaut an Händen und Füßen auftritt. Anschließend folgt das Stratum granulosum, in dem Hornmaterial gebildet wird, das Stratum spinosum und das Stratum basale. Das Stratum basale enthält die Stammzellen der Oberhaut. In dieser Schicht sind die Keratinozyten mittels Hemidesmosomen mit der Basalmembran verbunden. Zusätzlich enthält diese Schicht Melanozyten und Merkel-Zellen. Melanozyten synthetisieren Melanin und geben Melaninkörperchen über Zellfortsätze an Keratinozyten ab. Merkel-Zellen sind neuroendokrine Zellen und dienen als Mechanorezeptoren.



**Abbildung 2:** Hautaufbau mit Epidermis, Dermis und Subkutis. (Stery et al., Checkliste Dermatologie, Thieme, p4, 2010)

Diese fünf Hautschichten werden von der Dermis durch eine Basalmembran (Membrana Basalis) getrennt.

### 1.2.3 Dermis

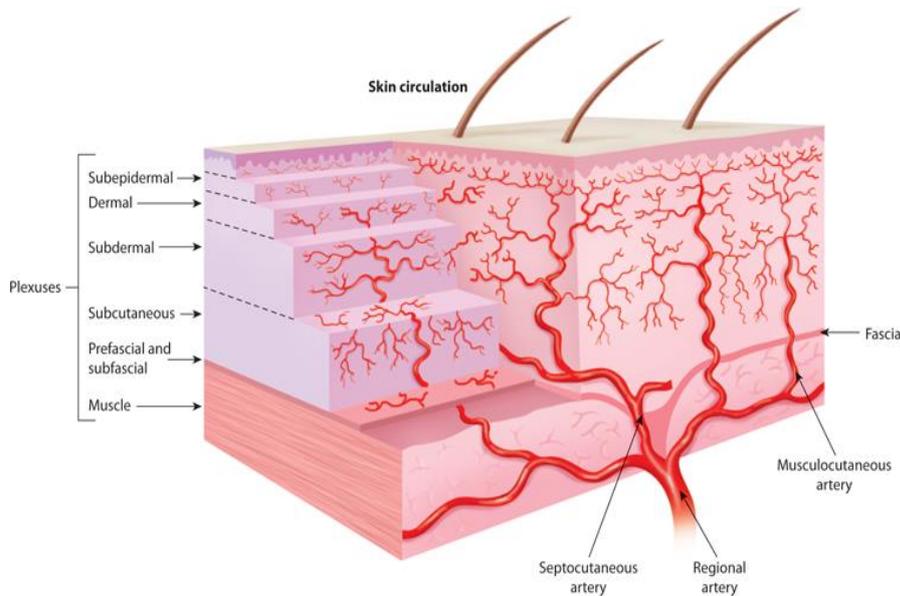
Die Dermis setzt sich aus zwei Schichten zusammen. Dazu gehören das Stratum papillare, welches 20% der Dermis ausmacht und das Stratum reticulare. Das Stratum papillare ist die obere Schicht der Lederhaut. Die Dermis entstand entwicklungs-technisch aus dem Mesoderm und enthält im Gegensatz zur Epidermis, Gefäße und Nerven.

### 1.2.4 Subkutis

Die Subkutis grenzt an die Dermis und an die oberflächliche Körperfaszie. Sie enthält Fett- und Bindegewebe, diese garantieren eine gute Verschieblichkeit der Haut.

### 1.2.5 Gefäßversorgung der Haut

Die Epidermis enthält keine Gefäße und Nerven und wird von den Gefäßen in der Dermis mittels Diffusion mit Nährstoffen versorgt. Die Dermis enthält zwei horizontal liegende Gefäßplexus, welche untereinander in Verbindung mittels vertikallaufender Arteriolen und Venolen stehen. Der subepidermale Gefäßplexus befindet sich 1-1,5 mm unter der Hautoberfläche im Stratum papillare und der tiefe dermale Gefäßplexus (Plexus profundus) liegt an der Grenze zur Subkutis. Der subepidermale Gefäßplexus dient der Diffusion der Nährstoffe und von Sauerstoff in die Epidermis mittels Kapillarschleifen. Der Plexus profundus entsteht durch die Gefäße des subkutanen Fettgewebes und der Muskulatur und dient der Wärme- und Druckregulation.



Source: Rose L. Hamm: *Text and Atlas of Wound Diagnosis and Treatment*: [www.accessphysiotherapy.com](http://www.accessphysiotherapy.com)  
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

**Abbildung 3:** Die Gefäßplexus der Haut. Abbildung entnommen aus [18]. (Hamm, R., et al., *Text and Atlas of Wound Diagnosis and Treatment*, edited by Rose Hamm, published by McGraw Hill. 2, p54,2015).

### 1.3 Lappenplastiken

*„Als Lappenplastik wird eine körpereigene Gewebeeinheit bezeichnet, welche eine autonome Blutversorgung besitzt.“* [19]

Lappen enthalten im Gegensatz zu Hauttransplantationen nicht nur Epidermis und Dermis, sondern auch Subkutis und gegebenenfalls Muskel, Faszie oder Knochen [20].

#### 1.3.1 Geschichte

Der vaskulär gestielte Schwenklappen ist die älteste überlieferte Lappenplastik. Sie wurde schon vor Christus bis heute zur Wiederherstellung der Nase genutzt und wird auch „indische Nasenplastik“ genannt [20]. Im 16. Jahrhundert beschäftigte sich der italienische Arzt Gaspare Tagliacozzi mit der Rhinoplastik. Er nutzte Fernlappen zur Wiederherstellung der Nase.

Die rekonstruktive Mikrochirurgie ist ein zentraler Pfeiler der plastischen Chirurgie. Hier kam es insbesondere in den 1960er Jahren zu einem Aufschwung. Im Jahr 1965 wurde die erste Daumenreplantation von Komatsu

und Tamai in Japan durchgeführt [21]. Die erste freie Lappenplastik wurde im Jahr 1973 von den Australiern Taylor und Daniel durchgeführt [22].

#### Verschiedene Lappenklassifikationen

Für Lappenplastiken gibt es verschiedene Klassifikationsmöglichkeiten. Zum einen können sie durch die Entfernung zum Defekt eingeteilt werden. Eine andere Klassifikation teilt Lappenplastiken nach ihrer Gefäßversorgung ein und wieder eine andere teilt Lappenplastiken nach ihrer Gewebezusammensetzung ein. Dazu gehören kutane, fasziokutane, myokutane, osteokutane oder osteomyokutane Lappen.

#### 1.3.2 Lappenklassifikation: Entfernung zum Defekt

Nach ihrer Entfernung zum zu deckenden Defekt werden Lappen folgendermaßen eingeteilt: lokale Lappenplastiken, regionale und Fernlappen.

##### 1.3.2.1 Lokale Lappenplastik

Bei der Nahlappenplastik, auch lokale Lappenplastik genannt, kommt das Gewebe aus dem direkten defektangrenzenden Gebiet [23]. Es kann Haut, Subkutis und Muskelfaszie enthalten. Der Nahlappen bleibt an einem Areal mit der Körperregion verbunden, wodurch die Gefäßversorgung des Lappens gewährleistet wird. Um diese Art der Plastik umzusetzen, muss jedoch in der Umgebung des zu deckenden Areals überschüssige Haut vorhanden sein [20]. Als Beispiel ist hier die V-Y-Plastik zu nennen, die auch im Gesichtsbereich angewandt wird.

##### 1.3.2.2 Regionale Lappenplastik

Die regionale Lappenplastik befindet sich in der Nähe des zu deckenden Defekts, jedoch nicht unmittelbar an den Defekt grenzend. Als Beispiel kann hier der Glabellalappen genannt werden.

##### 1.3.2.3 Fernlappen

Bei der Fernlappenplastik wird zur Defektdeckung weit entferntes Gewebe benutzt, welches jedoch mit seiner ursprünglichen Lokalisation verbunden ist und mit den Gefäßen der Entnahmestelle verbunden ist. Somit ist die

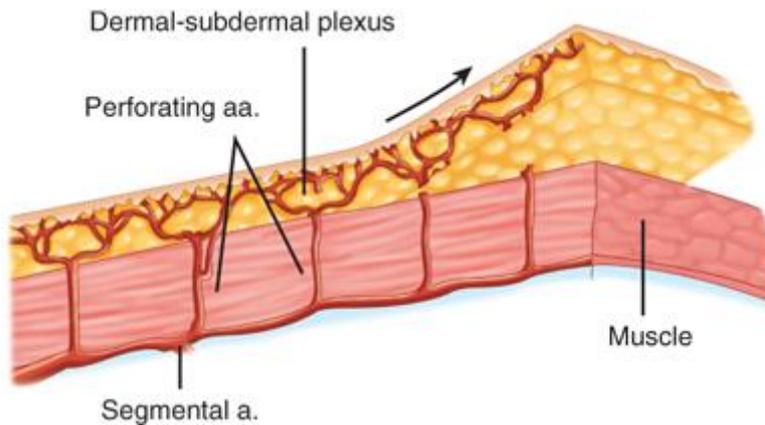
Gefäßversorgung im Fernlappen gewährleistet [19, 20]. Der Fernlappen braucht 3-4 Wochen zur Einheilung, danach kann in einem zweiten operativen Eingriff die Verbindung zwischen Entnahmestelle und Defektdeckung durchtrennt werden. Als Beispiel ist hier der Leistenlappen zu nennen, welcher z.B. zur Defektdeckung an der Hand verwendet werden kann [20].

### 1.3.3 Einteilung der Lappenplastiken nach ihrer Gefäßversorgung

Lappenplastiken können auch nach ihrer Gefäßversorgung eingeteilt werden. Die Grundlage der Lappendurchblutung stellt das Angiosomen-Modell dar. Ein Angiosom ist ein dreidimensionaler Gewebeblock, der sich aus Haut, Fett, Muskulatur und Knochen zusammensetzt und von einer zuführenden Arterie und Vene versorgt wird [24, 25]. Die verschiedenen Angiosomen sind untereinander durch sog. Choke-vessels verbunden.

#### 1.3.3.1 Zufallsversorgte Lappenplastik (Random-pattern-Flap)

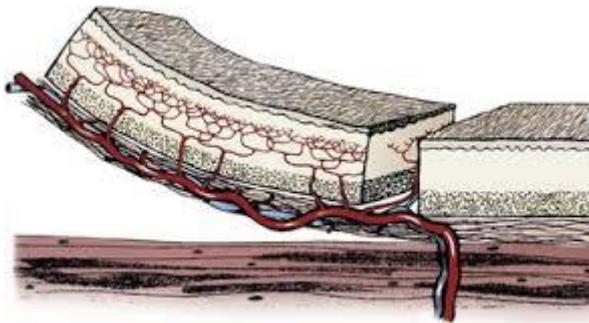
Diese Art der Lappenplastik hat eine zufällige Gefäßversorgung. Die Durchblutung wird über die Kapillaren des subepidermalen und dermalen Gefäßplexus gewährleistet, welche wiederum über Gefäße aus dem muskulokutanen oder fasziokutanen Bereich versorgt werden. Bei Random-pattern-flaps sollte ein Längen-Breiten-Verhältnis von 2:1 nicht überschritten werden um die Perfusion der Lappenspitze nicht zu gefährden, ansonsten kann es zu Nekrosen kommen [19]. Als Beispiele dieser Lappenplastik sind die Z-Plastik, V-Y-Lappen, Verschiebeschwenklappenplastik und der Bi-lobed flap zu nennen [20].



**Abbildung 4:** Zufallsversorgte Lappenplastik. Abbildung entnommen aus [18]. (Hamm, R., et al., Text and Atlas of Wound Diagnosis and Treatment, edited by Rose Hamm, published by McGraw Hill. 2, p245, 2015).

#### 1.3.3.2 Axial versorgte Lappenplastik (Axial pattern flap)

Bei dieser Art der Lappenplastik ist die Perfusion durch ein oder mehrere GefäÙe gewährleistet. Im Gegensatz zur Random-pattern-Lappenplastik muss nicht auf ein Längen-Breiten-Verhältnis geachtet werden, sondern auf die Größe des Areals, welches durch diesen Gefäßstiel durchblutet werden kann [23]. Zum Beispiel gehören der Glabellalappen und Gastrocnemiuslappen zu den axial-pattern-flaps.



**Abbildung 5:** Axial-pattern-flap. Abbildung entnommen aus [26]. (Pavletic, M.M., Canine axial pattern flaps, using the omocervical, thoracodorsal, and deep circumflex iliac direct cutaneous arteries. Am J Vet Res, 1981. 42(3): p. 391-406).

#### 1.3.3.3 Freie Lappenplastik

Bei der freien Lappenplastik wird Gewebe zur Defektdeckung verwendet, welches von der Entnahmestelle vollständig entfernt und an der Stelle des

Defektes mikrochirurgisch mit den Empfängergefäßen anastomosiert wird. Zum Beispiel gehört hierzu der DIEP-Flap zur Rekonstruktion der weiblichen Brust.

#### 1.3.4 Postoperatives Monitoring und Komplikationen freier Lappenplastiken

Obwohl die Überlebensrate von freien Lappenplastiken heutzutage bei über 90% liegt, stellt die Lappennekrose als eine der Hauptkomplikationen nach wie vor ein relevantes klinisches Problem dar [4].

Die ersten 72h postoperativ sind entscheidend für das Überleben der freien Lappenplastiken [27]. Klinisch erfolgt ein regelmäßiges Monitoring der freien Lappenplastik im Hinblick auf Farbe, Schwellung, Temperatur und Rekapillarisierungszeit [28]. Als Hilfsmittel für das Monitoring kann hierbei ein Dopplergerät zum Einsatz kommen, welches Hinweise auf eine vaskuläre Komplikation geben kann [29]. Eine gesunde freie Lappenplastik zeigt sich im klinischen Eindruck rosig, blasst auf Druck ab und besitzt eine Rekapillarisierungszeit < 2 Sekunden. Abweichungen bzw. Veränderungen der genannten Normwerte können Hinweis auf einen Anastomosenverschluss geben. Diese postoperative Komplikation zieht einen sofortigen Handlungsbedarf nach sich. Zeigt sich die freie Lappenplastik klinisch blass, kalt und mit einer verzögerten Rekapillarisierungszeit, so kann dies als Hinweis auf eine arterielle Komplikation gedeutet werden. Ursächlich kann eine Thrombose oder ein Vasospasmus sein. Bei Auftreten eines arteriellen Verschlusses muss eine Anastomosenrevision erfolgen. Insbesondere bei vaskulären Komplikationen ist eine zeitnahe Detektion selbiger entscheidend für das weitere Überleben der freien Lappenplastik [27].

Im Gegensatz hierzu kann ein geschwollener, zyanotischer Lappen mit verkürzter Rekapillarisierungszeit als Ausdruck einer venösen Komplikation gewertet werden. Als ursächlich muss meist eine Thrombose oder eine Verdrehung bzw. Abknickung eines Gefäßstiels angenommen werden. Therapeutisch kann zur Reduktion der Schwellung zunächst ein Hochlagern sowie die Entfernung einzelner Nähte erfolgen. Beim Verdacht auf eine

Thrombose oder Abknickung des Gefäßstiels muss auch hier eine sofortige operative Revision erfolgen.

#### 1.4 Remote Ischemic Conditioning

Ein experimenteller Ansatz die o.g. Komplikationen zu vermeiden ist das Remote Ischemic Conditioning (RIC). Remote Ischemic Conditioning (RIC) ist ein Phänomen, bei dem mit kurzen, reversiblen Episoden von Ischämie und Reperfusion eine Gewebekonditionierung hervorgerufen wird [30]. Wie im Abschnitt Komplikationen freier Lappenplastiken beschrieben, kommt es insbesondere durch lokale Mikrozirkulationsprobleme zu Schäden der Lappenplastiken.

Es gibt mehrere Studien, die ein positives Outcome für Lappenplastiken durch Remote Ischemic Conditioning im Tiermodell darstellen, sowie eine Studie von 2016 von *Kolbenschlager et al.* die einen verbesserten Blutfluss und Sauerstoffsättigung in gestielten und freien Lappenplastiken durch RIC am Menschen zeigt [31-35]. Möglicherweise könnten die vasokonstriktiven Eigenschaften von Emla® Creme als non-invasive und schmerzlose Methode zu einem Remote Ischemic Conditioning führen.

#### 1.5 Lokalanästhetika

Topische Lokalanästhetika werden in der Dermatochirurgie für klein chirurgische Eingriffe, für kleine Exzisionen, Debridements, Shaveverfahren und Hautverpflanzungen verwendet [36, 37]. Insbesondere werden sie in der Pädiatrie vor Anlage einer Braunüle bei Kindern verwendet [38].

Topische Lokalanästhetika werden auf die Hautoberfläche aufgetragen und diffundieren zu den sensiblen Nervenfasern, um den für die Erregung notwendigen Natrium-Einstrom zu hemmen. Das Ziel der topischen Lokalanästhetika ist die Dermis der Haut, in der sich die Gefäßversorgung sowie die freien Nervenenden befinden [39]. Es gibt zwei mögliche Wege der Aufnahme von Stoffen über die Haut. Entweder durch Diffusion über das Stratum corneum oder eine Aufnahme über die Hautanhangsgebilde [40, 41]. Die Aufnahme über die Hornschicht kann entweder interzellulär oder

transzellulär erfolgen [42]. Die Aufnahme über die Hautanhangsgebilde hat eine eher untergeordnete Rolle, da sich an der Oberfläche der Haut circa 0,1-1% Talg- und Schweißdrüsen und Haarfollikel befinden, je nach Porendichte.

Ein perfektes topisches Lokalanästhetikum führt schnell zu einer örtlichen Analgesie, hat eine lange Wirkdauer und minimale Nebenwirkungen [39].

Die Wirkdauer eines Lokalanästhetikums hängt von der lokalen Konzentration und vom Blutfluss der betreffenden Nervenfasern ab. Eine hohe Lipidlöslichkeit geht mit einer verlängerten Wirkdauer einher.

In dieser Arbeit kamen Emla®- das im klinischen Alltag am häufigsten verwendete- und Dolocupin® Creme als topische Lokalanästhetika zum Einsatz.

Emla® Creme setzt sich aus Lidocain (25 mg/g) und Prilocain (25 mg/g) zusammen und führt zu einer örtlichen Betäubung der Haut [43]. Dolocupin® Creme besteht aus Lidocain (40 mg/g).

Die aktuelle Studienlage zu Emla® Creme zeigt, dass es nach topischer Applikation zu einer biphasischen Gefäßreaktion kommt [38]. *Bjerring et al* zufolge kommt es nach 1,5-stündiger Applikation von Emla® Creme zu einer Abblässung der Haut und Vasokonstriktion, mit anschließender Vasodilatation und Erythem nach Applikationszeiten von mind. 3h [44]. Zu Lidocain finden sich je nach Konzentration im Plasma Studien, die eine Vasokonstriktion oder eine Vasodilatation zeigen [45, 46]. Bei Nachweis von mehr als  $10^4$  µg/ml im Plasma kommt es zu einer Vasodilatation, darunter zu einer Vasokonstriktion [45].

## 1.6 Fragestellung und Hypothese

In der vorliegenden Arbeit soll die Mikrozirkulation der Haut nach topischer Applikation von Lokalanästhetika untersucht werden. Studien deuten auf einen positiven Effekt auf die Hautdurchblutung und somit möglicherweise die Überlebensrate von Lappenplastiken hin. Durch das Auftragen von zwei im Handel befindlichen topischen Lokalanästhetika soll in einer Referenzgruppe

von gesunden Probanden eine Änderung von Hautdurchblutungsparametern nachgewiesen werden. Die Studie konzentriert sich auf die Erhebung von Referenzwerten bei gesunden Probanden zur Quantifizierung des vasoaktiven Effekts für mögliche künftige Studien an Patienten mit freien Lappenplastiken.

Als Hypothese wird angenommen, dass (1) Dolocupin® Creme eine vasodilatatorische Wirkung zeigt und es unter Emla® Creme zu einer Vasokonstriktion kommt. Des Weiteren wurde (2) angenommen, dass Dolocupin® einen verstärkten vasoaktiven Effekt zeigt durch die höhere Konzentration an Lidocain im Vergleich zu Emla® Creme.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Allgemeine Informationen zur Studie

An dieser klinischen, prospektiven, placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie nahmen 50 gesunde Probanden freiwillig teil. Von den 50 Probanden musste einer bei hypertensiver Entgleisung ausgeschlossen werden (N=49). Die Probanden wurden aus Studierenden der Eberhard-Karls-Universität und Mitarbeitern der BG Unfallklinik Tübingen ausgewählt. Alle Teilnehmer wurden vor der Studie vom Studienarzt über das Wesen der Studie und Risiken aufgeklärt. Des Weiteren wurde ihnen ein Informationsblatt zum Studienaufbau und Ablauf ausgehändigt. Anschließend konnten weitere Fragen beantwortet werden. Jeder Proband dokumentierte seine Einwilligung zur Studienteilnahme durch Unterschrift. Es war jedem Teilnehmer möglich jederzeit und ohne Angabe von Gründen die Studie abzubrechen.

Das Studiendesign wurde im Vorfeld durch die Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt (Projekt-Nummer: 496/2013BO1). Die Messungen fanden von Mai 2013 bis Februar 2014 statt. Die Studie war Teil einer größer angelegten Untersuchung, in der 3 verschiedene Substanzklassen von topischen Externa auf die Haut appliziert wurden und die Mikrozirkulation der Haut untersucht wurde. In dieser Studie geht es um die applizierten Lokalanästhetika auf den linken Unterarm.

Die Probandendaten wurden anonymisiert und in einem Computerdokument bei der Studienärztin aufbewahrt. Die Einwilligungszettel, sowie Datenzettel werden in einem abschließbaren Schrank in der BG Unfallklinik Tübingen gelagert.

### 2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden gesunde, erwachsene Probanden in einem Alter von 18-65 Jahren, die geistig dazu in der Lage waren den Sinn der Studie nachzuvollziehen, eingeschlossen. Zu den Ausschlusskriterien gehörten bekannte Allergien gegen Inhaltsstoffe der aufzutragenden Salben, offene Wunden oder bekannte Gefäß-, System- und Hauterkrankungen (z.B. Thrombose, Sklerodermie, atopisches Ekzem etc.). Die Teilnehmer wurden im Vorfeld darüber informiert, dass 4 h vor

Beginn der Studie Schokoladen- oder Kakaokonsum, Getränke und Speisen mit Koffein und vorheriges Rauchen zu vermeiden ist.

### 2.3 Verblindungs- und Randomisierungsprozess

Vor Beginn der Studie wurden die verwendeten Salben verblindet, in dem die Externa in eine 2 ml Spritze gefüllt und mit einer Zahl beschriftet wurden. Die entsprechenden Zahlen wurden in einer Liste dokumentiert, um eine anschließende Zuordnung zu ermöglichen. Die entsprechenden Dokumente wurden während der Studie in einem abschließbaren Schrank in der BG -Klinik aufbewahrt. Nach Abschluss der Datenerhebung, im Rahmen der Auswertung, erfolgte eine erstmalige Zuordnung der verwendeten Externa zu den entsprechenden Nummern.

Zusätzlich erfolgte vor Studienbeginn eine Randomisierung der Reihenfolge der Applikation der zu verwendenden Salbe beim Probanden. Diese Randomisierung erfolgte mittels eines web-basiertem Programm (<http://www.randomizer.org>).

### 2.4 Messgeräte

Im Folgenden wird die verwendete Messapparatur dieser Studie aufgeführt und beschrieben.

#### 2.4.1 O2C-Messgerät

Folgende vier Parameter wurden mittels O2C-Messgerät (LEA Medizintechnik GmbH Gießen, Deutschland) erhoben:

1. Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>)
2. relative Hämoglobinmenge (rHb)
3. Blutfluss (Flow)
4. Blutflussgeschwindigkeit (Velocity)

Das O2C-Gerät (Oxygen to See) besitzt seit 2002 die CE Zertifizierung. Das Messgerät verwendet die zwei Verfahren Gewebespektrometrie und Laser-Doppler- Messung. Die Gewebespektrometrie erfasst die Parameter Sauerstoffsättigung des Hämoglobins (%) und die relative Hämoglobinmenge

(AU= arbitrary units), während die Laser- Doppler- Messung die Parameter Blutfluss Flow (AU) und Blutflussgeschwindigkeit Velocity (AU) berechnet.

#### 2.4.1.1 Gewebespektrometrie

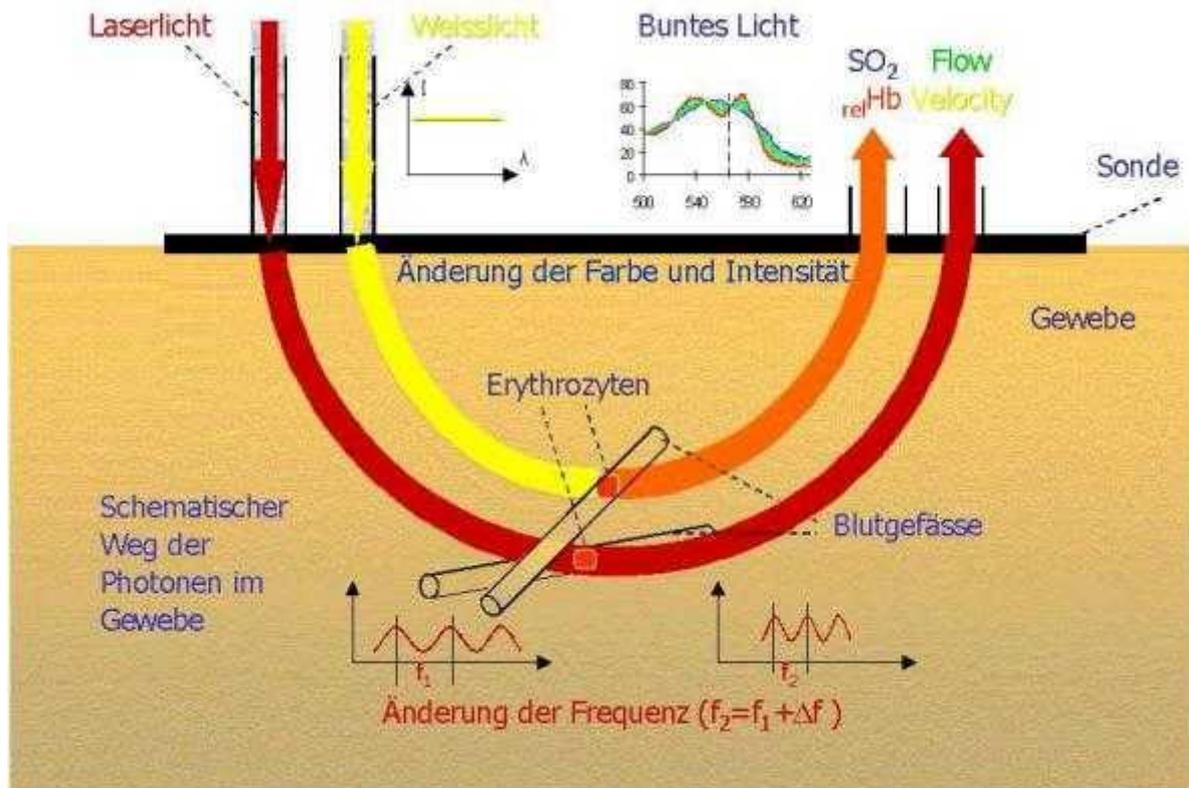
Die Gewebespektrometrie misst die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins und die relative Hämoglobinmenge in 2 mm (superficial) und 8 mm (deep) Messtiefe. Zur Erhebung der Messdaten wird eine Glasfasersonde verwendet, die Weißlicht von 20W mit Hilfe einer Halogenlampe aussendet.

Das Weißlicht wird in das Hautgewebe gesendet und dort gestreut. Das zurückgestreute Weißlicht wird an der Hautoberfläche von der Glasfasersonde detektiert und ausgewertet. Im Hautgewebe trifft das Weißlicht auf Erythrozyten, welche das Licht absorbieren und ändern. Diese Farbänderung wird von dem Gerät erkannt und je nach Farbspektrum legt es die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins in Prozent fest. Je nach Sauerstoffbeladung hat Blut eine distinktive Farbe: arterielles Blut besitzt eine hellrote Farbe, während venöses Blut violett ist.

Die relative Hämoglobinmenge wird anhand der Weißlichtabsorption bestimmt. Je mehr Hämoglobin in der Mikrozirkulation vorhanden ist, desto mehr Weißlicht wird absorbiert und desto weniger Licht wird von der Sonde detektiert.

#### 2.4.1.2 Laser-Doppler-Spektroskopie

Mit der Doppler Methodik wird die Blutflussgeschwindigkeit und der Blutfluss berechnet. Das Laserlicht hat eine Wellenlänge von 820 nm und trifft mit dieser auf sich bewegende Erythrozyten. Es erfährt eine Frequenzverschiebung, welche vom O2C-Messgerät erkannt und in die relative Blutflussgeschwindigkeit umgerechnet wird. In Abbildung 6 ist das Messprinzip des O2C-Gerätes dargestellt.



**Abbildung 6:** Messprinzip des O<sub>2</sub>C-Messgerätes. Man erkennt Weißlicht und Laserlicht, die beide aus der Sonde entsendet werden. Das Weißlicht misst die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins und die relative Hämoglobinmenge, während das Laserlicht mit Hilfe des Laser-Doppler-Verfahrens die Blutflussgeschwindigkeit Velocity detektiert und den Flow berechnet. Abbildung entnommen aus [47]. (O<sub>2</sub>C- Messprinzip. Available from: <http://www.lea.de/deu/fro2chd.htm> (Abgerufen am 16.02.2021)).

#### 2.4.2 ThermoDock® und CardioDock® 2

Das ThermoDock® Thermometer von Medisana® wurde in der Studie zur Messung von Raumtemperatur- und Hauttemperatur verwendet (Abbildung 7). CardioDock® 2 wurde zur Blutdruck- und Pulsmessung verwendet. Beide Produkte sind CE zertifizierte Medizinprodukte. Vor Nutzung der Messgeräte musste die VitaDock® App kostenlos auf das iPhone® geladen werden. Zur Raumtemperaturmessung wurde eine Live-Messung gestartet und das Thermometer mit dem Infrarotstrahl musste bei jeder Messung auf die gleiche Stelle im Raum zeigen (Abbildung 8). Die Haut- und Raumtemperatur wurden alle 15 Minuten gemessen. Zur Messung der Hauttemperatur wurde ein Goniometer als gleichbleibender Abstandshalter zwischen ThermoDock® und Haut verwendet. Eine Temperaturmessung dauerte ca. 4 Sekunden. Der Messbereich im Körpermodus liegt bei 34-42,2 °C und im Livemodus liegt er bei 0-100°C. Zur Blutdruckmessung wurde im Sitzen und in Ruhe am rechten

Oberarm die Blutdruckmanschette angelegt. Die Unterkante der Blutdruckmanschette lag circa 1-2cm oberhalb der rechten Ellenbeuge. Anschließend wurde die Messung mittels VitaDock® App gestartet.



**Abbildung 7:** ThermoDock® von Medisana®. Abbildung entnommen aus [48]. (MEDISANA®. ThermoDock® Infrarot- Thermometer- Modul Gebrauchsanweisung. Available from: [https://www.medisana.de/out/pictures/media/manual/76156\\_thermодockinternational.pdf](https://www.medisana.de/out/pictures/media/manual/76156_thermодockinternational.pdf) (Abgerufen am 01.02.2021)).



**Abbildung 8:** ThermoDock® Messung und Messergebnis der Hauttemperatur in der Smartphone-Ansicht. Im linken Bild ist eine Raumtemperaturmessung zu sehen. Im mittleren und rechten Bild sieht man eine Hauttemperaturmessung mit Ergebnis. Abbildung entnommen aus [49]. (Angetestet: Medisana ThermoDock – Aufsteckbares Infrarot-Thermometer für iOS-Geräte. Available from: <https://www.iphone-ticker.de/medisana-thermodock-iphone-test-27478/> (Abgerufen am 01.02.2021)).

## 2.5 Externa

In dieser Studie wurden Emla® Creme und Dolocupin® Creme als topische Lokalanästhetika verwendet im Vergleich zur Kontroll- Salbe Bepanthen®. Im Weiteren werden die verwendeten Externa beschrieben.

### 2.5.1 Emla® Creme

1g Emla® Creme enthält: 25mg Lidocain, 25mg Prilocain, 19mg Macrogolglycerolhydroxystearat, Carbomer, Natriumhydroxid, gereinigtes Wasser.

Emla® steht für „eutectic mixture of local anaesthetics“. Emla® 5%-Creme ist eine Öl/Wasser-Emulsion, welche Lidocain und Prilocain im Verhältnis 1:1 enthält. Es ist das in der Medizin am häufigsten verwendete topische Lokalanästhetikum [38]. Es wird häufig für klein chirurgische Eingriffe verwendet, z.B. Venenpunktionen bei Kindern, Hautbiopsien und Debridements [46, 50-52]. Die Bestandteile Lidocain und Prilocain sind Lokalanästhetika aus der Gruppe der Amid-Lokalanästhetika und wirken über eine Hemmung des Natrium-Einstroms im Bereich der sensiblen Nervenfasern [53]. Lidocain ist eines der am häufigsten eingesetzten Lokalanästhetika und wird auch als Antiarrhythmikum verwendet [53]. Lokalanästhetika haben eine vasodilatatorische Wirkung je nach Konzentration [54]. Darüber hinaus konnte in einer Studie gezeigt werden, dass eine subkutane Injektion von Lidocain im Vergleich zu einer Kontrollgruppe in Ratten zu einem verbesserten Überleben von Lappenplastiken führt [55]. Prilocain wird hauptsächlich für Infiltrations- und Leitungsanästhesien verwendet, wenn topisch appliziert dann in Kombination mit Lidocain [54]. Als Nebenwirkung kann Prilocain eine Methämoglobinämie auslösen [56].

### 2.5.2 Dolocupin® Creme

1g Dolocupin® Creme enthält: 40mg Lidocain, 75mg Propylenglycol, gereinigtes Wasser, hydriertes Sojalecithin, Benzylalkohol, Polysorbat 80, Carbomer 940, Trolamin, Cholesterol.

Im Gegensatz zu Emla® Creme enthält es nur Lidocain und eine höhere prozentuale Konzentration an Lidocain (4% im Gegensatz zu 2,5%). In Studien wurde die analgesierende Wirkung von 4% Lidocain haltiger Creme im Vergleich zu Emla® Creme dargestellt [57-59]. Das Lidocain in Dolocupin® Creme wird mittels Liposomen, welche als Trägersubstanz fungieren, in die Haut aufgenommen [59]. Die Liposomen fördern die Aufnahme von Lidocain in die Dermis und schützen den Wirkstoff vor sofortigem Abbau, sodass

Dolocupin® Creme schon nach 30 Minuten ohne Okklusion die gleiche analgesierende Wirkung im Vergleich zu Emla® Creme zeigt [59, 60].

### 2.5.3 Bepanthen® Salbe

Bepanthen® Salbe besteht hauptsächlich aus Dexpanthenol, welches sich, wenn es auf die Haut aufgetragen wird, intrazellulär zu Pantothenensäure umwandelt und ein Bestandteil von Coenzym A ist [61, 62]. In der vorliegenden Studie wird Bepanthen® Salbe als Kontrollsubstanz verwendet.

Dexpanthenolhaltige Salben gehören zu den Basistherapeutika und werden bei entzündeter, wunder Haut angewandt [63]. Die Anwendung von dexpanthenolhaltigen Salben führt zu einer Reduktion des transepidermalen Wasserverlustes, sowie zu einem vermehrten Wassergehalt im Stratum corneum [64]. Dexpanthenol hat eine entzündungshemmende Wirkung und führt zu einer Aktivierung der Fibroblastenproliferation [65]. Es ist ein vielfach angewandter topischer Wirkstoff mit minimalem Risiko einer Hautirritation und ansonsten sehr guten Verträglichkeit [65].

1g Bepanthen® Salbe enthält: 50mg Dexpanthenol, gebleichtes Wachs, dickflüssiges Paraffin, dünnflüssiges Paraffin-weißes Vaseline-Ceresin-Glycerolmonooleate-Wollwachsalkohole-Gemisch, gereinigtes Wasser, Cetylalkohol, Mandelöl, Stearylalkohol, weißes Vaseline, Wollwachs.

## 2.6 Datenerhebung

Zusätzlich zu den persönlichen Daten der Probanden wurden in dieser Studie folgende Parameter erhoben:

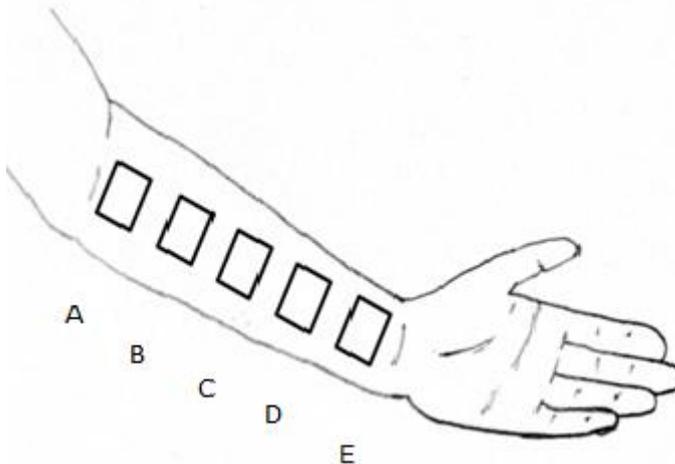
1. Alter
2. Gewicht
3. Geschlecht
4. Größe
5. Body Mass Index (BMI)
6. Raucher, Nicht- Raucher
7. Blutdruck (RR)
8. Puls

9. Raumtemperatur
10. Hauttemperatur (pro Messpunkt)
11. Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>)
12. relative Hämoglobinmenge (rHb)
13. Blutfluss (Flow)
14. Blutflussgeschwindigkeit (Velocity)

Die Daten Alter, Gewicht, Geschlecht, Größe und Raucherstatus beruhen auf Eigenangaben der Probanden. Die O<sub>2</sub>- Sättigung, rHb, Flow und Velocity wurden mittels O2C-Gerät erhoben (LEA Medizintechnik GmbH Gießen, Deutschland). Blutdruck und Puls wurden mit dem CardioDock®2 von Medisana® ermittelt. Raum- und Hauttemperatur wurden mit dem ThermoDock® von Medisana® erhoben.

## 2.7 Messpunkte

Für die Studie wurde die linke Unterarminnenseite verwendet. Es wurden 5 Messpunkte von 2x1 cm Größe in einem Abstand von 3 cm zueinander eingezeichnet (Abbildung 9). Im Rahmen eines größeren Projektes wurden fünf verschiedene Externa verwendet. In dieser Studie konzentrieren wir uns jedoch lediglich auf 3 der applizierten Externa am linken Unterarm.



**Abbildung 9:** linker Unterarm mit Messpunkten A-E (Bild vom Autor erstellt)

## 2.8 Studienablauf

Den Probanden wurde als erstes der Studienaufbau und Ablauf durch einen anwesenden Studienarzt erläutert. Die Teilnehmer erhielten ein Informationsblatt über die Studie, welches die Studiendurchführung, Risiken und Nebenwirkungen, Abbruchkriterien und Informationen zum Datenschutz enthielt. Es war den Probanden jederzeit möglich Fragen zu stellen oder die Teilnahme an der Studie zu verweigern.

Bei Einwilligung an der Studie teilzunehmen, wurde nach möglichen Allergien oder Vorerkrankungen gefragt und die Teilnehmer wurden aufgeklärt am Untersuchungstag keine koffeinhaltigen Speisen, Getränke, Schokolade, Kakao, Zigaretten, etc. zu sich zu nehmen. Den Nikotinkonsumenten wurde angeraten mind. 4h vor Untersuchung nicht mehr zu rauchen. Anschließend wurde ein Untersuchungstermin vereinbart.

Am Untersuchungstag wurde der Proband erneut über die Studie aufgeklärt und musste anschließend sein schriftliches Einverständnis geben. Im Folgenden wurde der Proband auf einem Stuhl vor der Untersuchungsliege platziert und musste seinen linken, nackten Arm mit der Innenseite nach oben schauend auf der Untersuchungsliege ablegen. Bei Männern mit starker Behaarung, wurden störende Haare am Arm vorher mittels Einmalrasierer entfernt.

Eine zugeschnittene Tegaderm™-Folie -mit fünf 2x1 cm großen Rechtecken alle 3 cm- wurde auf die linke Unterarminnenseite geklebt.

Vor Studienbeginn wurde die Aufgabenteilung entschieden- ob sich der Studienarzt oder Medizinstudent um den Blutdruck, Puls, Raumtemperatur oder die Bedienung vom O2C-Messgerät kümmert.

Nach Aufkleben der Tegaderm™-Folie an der linken Unterarminnenseite, wurde an allen 5 Messpunkten die oberflächliche Hauttemperatur mit dem ThermoDock® von Medisana® erhoben, sowie an allen 5 Messpunkten eine Ausgangsmessung mit dem O2C-Messgerät getätigt. Zur Bewahrung des immer gleichen Messgerät- Haut Abstandes wurde ein Goniometer parallel zur 2 cm langen Tegaderm™- Öffnung auf die Folie gesetzt und der ThermoDock® wurde auf dem Goniometer platziert. Für die Ausgangsmessung mittels O2C in 2 und 8mm Messtiefe wurde die O2C-Sonde in die 2x1cm großen Rechtecke der

Tegaderm™-Folie gelegt und die Messung wurde per Fußdruck gestartet. Die Sonde wurde pro Proband immer von einer Person bedient, um Messfehler zu vermeiden.

Parallel zur Messung der oberflächlichen Hauttemperatur und Hautdurchblutung, wurden Blutdruck, Puls und Raumtemperatur gemessen. Blutdruck und Puls wurden am rechten Oberarm gemessen.

Anschließend wurden 0,2 ml Salbe gleichmäßig mit einer 1ml Spritze auf die 2x1cm großen Messpunkte aufgetragen. Die Reihenfolge der Salben wurde dem Studienprotokoll entnommen.

Anschließend wurden die Salben mit einer zusätzlichen Tegaderm™-Folie für 60 Minuten okkludiert (Abbildung 10). In dieser Zeit musste sich der Proband ruhig verhalten.



**Abbildung 10:** 60-minütige Inkubationszeit der Salben am linken Unterarm (Bild vom Autor erstellt)

Nach 60 Minuten Inkubationszeit wurden alle Tegaderm™-Folien am linken Unterarm vorsichtig entfernt. Die Salbenreste wurden mit Papiertaschentüchern entfernt, wobei bei jedem Messpunkt ein neues Tuch verwendet wurde und nur in eine Richtung abgewischt wurde.

Anschließend wurde die oberflächliche Hauttemperatur gemessen, es erfolgte eine superficial (2mm) und deep (8mm Messtiefe) O2C-Messung, sowie die Erhebung von Blutdruck, Puls und Raumtemperatur. Alle 15 Minuten wurden die Messungen wiederholt bis zu 2h nach Inkubationszeit.

## 2.9 Datenerfassung und Statistik

Die probandenbezogenen Daten (Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht und Nikotinabusus ja/nein), Blutdruck, Puls, Raum- und Hauttemperatur wurden handschriftlich in das Studienprotokoll eingetragen und anschließend in eine Excel Tabelle übertragen. Die Daten rHb, SO<sub>2</sub>, Flow und Velocity wurden automatisch durch die O2C Software gespeichert und im Anschluss mit einem USB-Stick von dem Messgerät auf einen Laptop transferiert und in die Excel Tabelle eingefügt. Anschließend wurde die Verblindung der verwendeten Salben mittels der Zuordnungslisten aufgehoben und die Daten der Probanden anonymisiert.

Die Auswertung der Daten erfolgte in Microsoft Excel 2010. Es wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Mittels des Least Significant Difference Test (LSD Test) erfolgte der Vergleich, welche Mittelwerte sich signifikant voneinander unterscheiden. Da die Analyse der Blutflussgeschwindigkeit für die Fragestellung in der vorliegenden Arbeit unerheblich war, wurde diesbezüglich im Ergebnisteil keine Auswertung vorgenommen.

Die erhobenen Messdaten mit dem O2C-Gerät werden in AU (arbitrary units) angegeben. Zum Zwecke der Vergleichbarkeit und der Auswertung der Daten wurden die erhobenen Messwerte des O2C-Gerätes unter Salbenapplikation zu den jeweiligen Ausgangsmesswerten (Zustand ohne Salbenapplikation) in Bezug gesetzt. Die Messwerte sind daher in Prozent dargestellt und in Bezug zum Ausgangsmesswert zu verstehen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Demographie der Studienkohorte

Von den insgesamt 50 untersuchten Probanden konnten nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien insgesamt 49 Probanden in die Berechnungen eingeschlossen werden. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die demographischen Merkmale der Studienkohorte.

**Tabelle 1:** Demographische Beschreibung der Studienkohorte

<b>Faktor</b>	<b>Wertebereich</b>	<b>Verteilung in der Gesamtkohorte</b>
Geschlecht	männlich	N= 20 (41,0%)
	weiblich	N= 29 (59,0%)
Alter in Jahren	18 - 63	M= 28,9; SD= 8,78
Gewicht in kg	48 - 105	M=68,8; SD=12,78
Größe in cm	158 - 190	M=175; SD=0,08
BMI	17,9 -33,1	M=22,4; SD=2,94
Nikotinkonsum	weiblich +	N=4
	weiblich -	N=25
	männlich +	N=6
	männlich -	N= 14

N= Anzahl; M= Mittelwert; SD= Standardabweichung

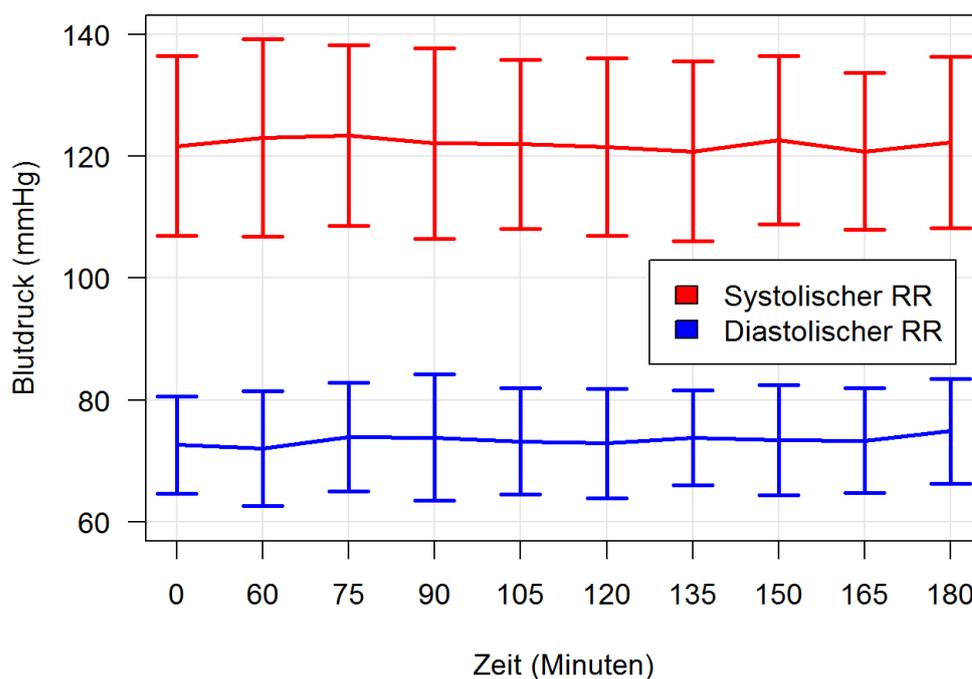
Von den 49 Studienteilnehmern konnten N=20 (41%) als männlich und N=29 (59%) als weiblich identifiziert werden. Die Altersspanne zeigte ein Minimum von 18 Jahren und ein Maximum von 63 Jahren. Das mittlere Alter der Untersuchungskohorte lag bei 28,9 Jahren (SD=8,78). Das Gewicht der Studienteilnehmer lag im Mittel bei 68,8 kg (SD= 12,78), wobei in der Gesamtheit Körpergewichte von minimal 48 kg bis maximal 105 kg gemessen werden konnten. Die Größe der Probanden wies einen Wertebereich von 158-190 cm auf. Im Mittel waren die Teilnehmer der Untersuchungskohorte 175 cm (SD=0,08) groß. Der Faktor Body-Mass-Index (BMI) zeigte einen Wertebereich von 17,9-33,1 mit einem Mittelwert von 22,4 (SD=2,94). Von den insgesamt 20 männlichen Probanden konnten 6 Personen als Raucher und 14 Personen als Nicht-Raucher identifiziert werden. Bei den 29 untersuchten weiblichen Probanden der

Studienkohorte zeigte sich hinsichtlich der Betrachtung des Nikotinkonsums eine Verteilung von 4 Rauchern zu 25 Nicht-Rauchern.

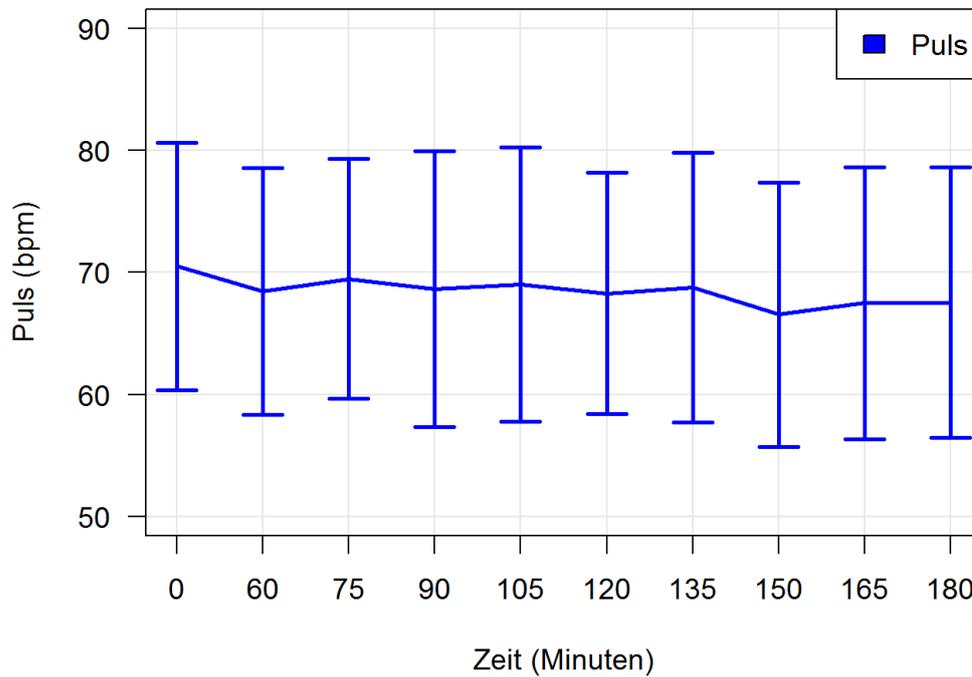
### 3.1.1 Blutdruck und Puls im Erhebungszeitraum

Im Rahmen der Untersuchung wurden die Parameter Blutdruck und Puls der Probanden über einen Zeitraum von 180 min erhoben. Die ersten Messungen erfolgten am Ausgangspunkt (0 min) gefolgt von einer Messung nach 60 min. Danach erfolgte alle 15 min eine Messung in ruhiger Umgebung, im Sitzen.

Abbildung 11 zeigt graphisch den durchschnittlichen systolischen und diastolischen Blutdruck der Studienteilnehmer über einen Zeitverlauf von 180 Minuten. In Abbildung 12 wird die durchschnittliche Herzfrequenz der Studienteilnehmer in bpm über den Erhebungszeitraum dargestellt.



**Abbildung 11:** Durchschnittlicher systolischer und diastolischer Blutdruck der Studienteilnehmer über den Erhebungszeitraum von 180 Minuten. Blutdruckwerte in mmHg. Zeit in Minuten. Jede Zeitangabe markiert einen Blutdruck-Messpunkt. RR= Blutdruck.

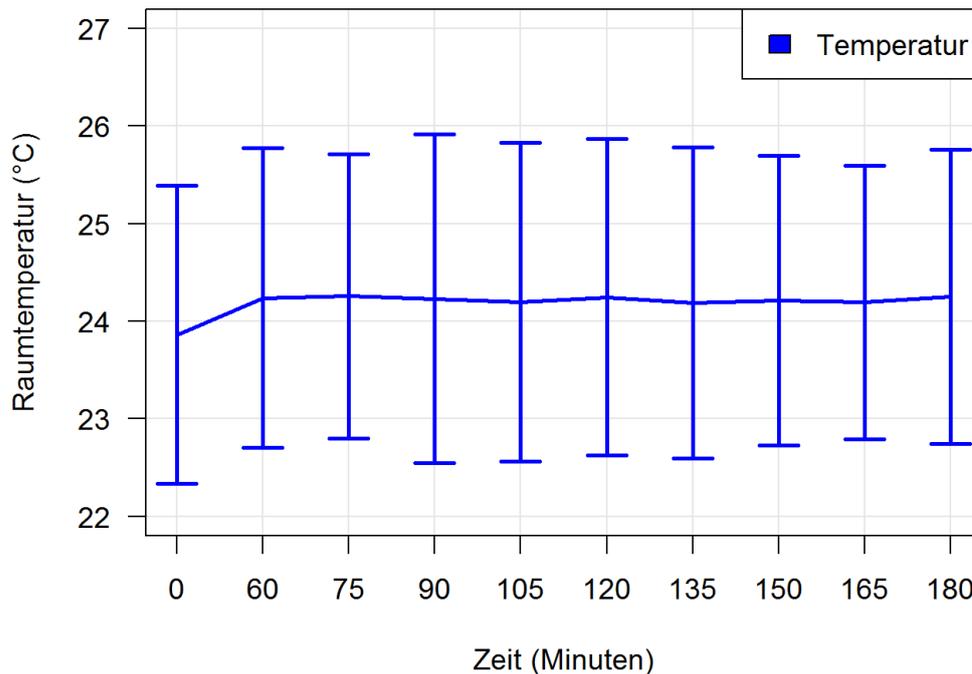


**Abbildung 12:** Durchschnittliche Herzfrequenz der Studienteilnehmer über den Erhebungszeitraum von 180 min. Herzfrequenz in beats per minute (bpm) angegeben. Zeit in Minuten. Jede Zeitangabe markiert einen Messpunkt der Herzfrequenz.

Der durchschnittliche systolische Blutdruck lag bei 122,1 mmHg, mit minimal 91,0 mmHg und maximal 180,0 mmHg. Der diastolische Blutdruck betrug im Durchschnitt 73,4 mmHg, mit minimal 52,0 mmHg und maximal 107,0 mmHg. Der durchschnittliche Puls betrug 68,5 bpm.

### 3.1.2 Raumtemperatur

Die Raumtemperatur wurde über einen Zeitraum von 180 min gemessen. Die ersten Messungen erfolgten zu Beginn der Untersuchung (0 Minuten) und nach 60 Minuten. Ab der 60. Minute wurde im 15 Minuten-Abstand gemessen. In Abbildung 13 sind die Mittelwerte der Raumtemperatur über den Erhebungszeitraum von 180 Minuten dargestellt.



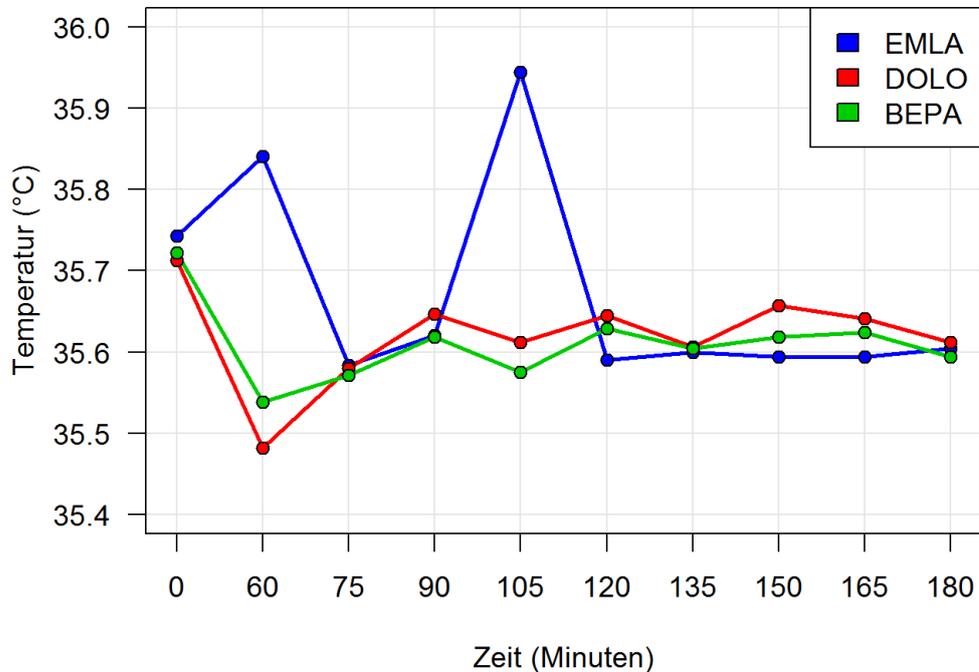
**Abbildung 13:** Mittelwerte der Raumtemperatur über den Erhebungszeitraum von 180 min. Angaben zur Raumtemperatur in Grad Celsius (°C). Zeit in Minuten. Jede Zeitangabe markiert einen Messpunkt der Raumtemperatur.

Die Ausgangstemperatur lag bei 23,9°C. Die maximale Raumtemperatur lag bei 24,3° C. Somit ergab sich eine Raumtemperaturschwankung von +/- 0,4°C über den Messzeitraum.

### 3.1.3 Hauttemperatur

Die Hauttemperatur wurde an jedem Messpunkt am linken Unterarm am Startpunkt 0 Minuten, nach 60 Minuten und ab da alle 15 Minuten gemessen. In Abbildung 14 werden die Mittelwerte der Hauttemperatur unter Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe aufgezeigt.

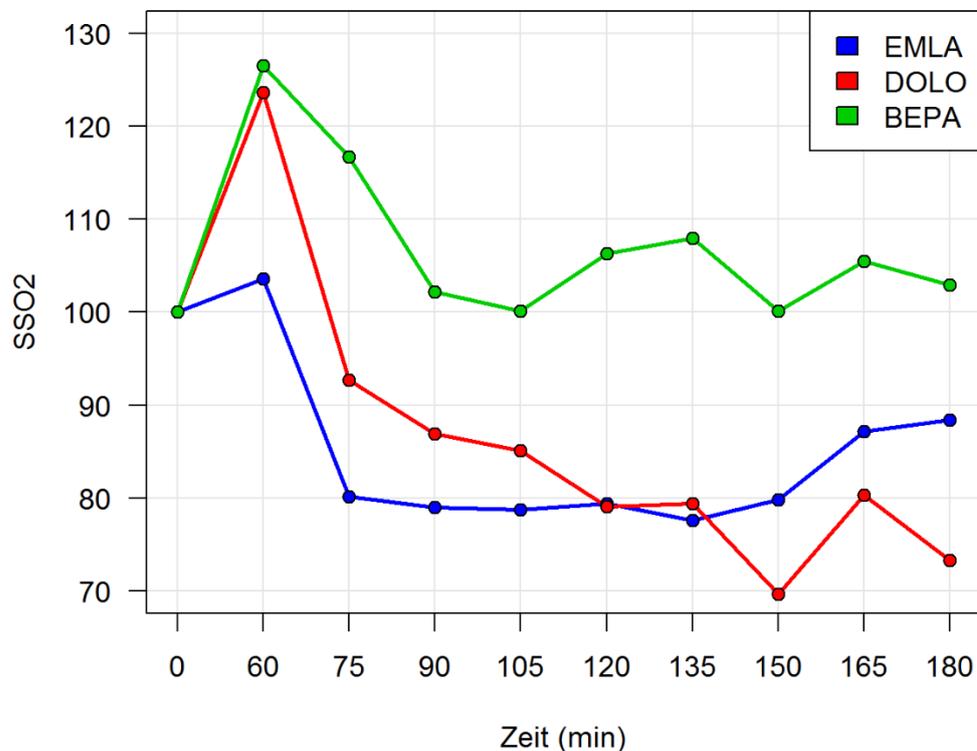
Die durchschnittliche Hauttemperatur unter Emla® Creme lag bei 35,6°C, mit einer Maximaltemperatur von 35,9°C und einer Minimaltemperatur von 35,6°C. Die durchschnittliche Hauttemperatur unter Dolocupin® Creme lag bei 35,6°C, mit einer Maximaltemperatur von 35,7°C und einer Minimaltemperatur von 35,5°C. Unter Bepanthen® Salbe zeigte sich eine Durchschnittshauttemperatur von 35,6°C, mit minimal 35,5°C und maximal 35,7°C.



**Abbildung 14:** Mittelwerte der Hauttemperatur unter Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe über den Erhebungszeitraum von 180 min. Angaben zu Hauttemperatur in Grad Celsius (°C). Zeit in Minuten. Jede Zeitangabe entspricht einem Messpunkt der Hauttemperatur. EMLA= Emla®, DOLO= Dolocupin® Creme, BEPA= Bepanthen® Salbe.

### 3.2 Emla® und Dolocupin® Creme vs. Bepanthen® Salbe im Zeitverlauf

Die gemessenen Parameter Sauerstoffsättigung, relative Hämoglobinmenge und Blutfluss unter Einfluss von Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe sind im nachfolgenden Abschnitt in verschiedenen Abbildungen über einen Erhebungszeitraum von 180 Minuten dargestellt. Zunächst werden in den Abbildungen 15-17, sowie in den begleitenden Tabellen 2-4 die erhobenen Daten in einer Messtiefe von 2mm präsentiert. Im Anschluss daran werden selbige Mess-Parameter in einer Messtiefe von 8mm dargestellt.

3.2.1 Sauerstoffsättigung (superficial SO<sub>2</sub>)

**Abbildung 15:** Superficial Sauerstoffsättigung unter Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe im Zeitverlauf von 180 min in Prozent. SSO<sub>2</sub>= Sauerstoffsättigung in Prozent im Vergleich zur 1. Messung/Ausgangswert vor Behandlung angegeben. Jeder Punkt der Abbildung entspricht einem Messzeitpunkt der Sauerstoffsättigung in 2mm Tiefe. EMLA= Emla®, DOLO= Dolocupin® Creme, BEPA= Bepanthen® Salbe.

Die Abbildung 15 zeigt die gemessene Sauerstoffsättigung in 2mm Tiefe unter Emla®, Dolocupin® Creme in Prozent im Zeitverlauf von 180 min gegenüber der Kontroll- Salbe Bepanthen® in Prozent. Tabelle 2 liefert ergänzend hierzu Informationen über Mittelwerte und Standardabweichungen der Sauerstoffsättigung zu den einzelnen Messzeitpunkten sowie Ergebnisse von Signifikanztestungen der einzelnen Externa im Vergleich. Die Kurve unter Emla® Creme beginnt bei 100% bei Startpunkt 0 min, anschließend zeigt sich ein Anstieg auf 103,6% bei 60 min. Danach sinkt die Kurve auf 80,2% bei 75 min, mit weiterer Regredienz auf 79,0% bei 90 min und weiterem Absinken auf 78,8% bei 105 min. Im weiteren Verlauf zeichnet sich ein tendenzieller Anstieg ab, beginnend mit 79,4% bei 120 min. Bei 135 min zeigt sich ein Abfall auf 77,6%, mit einem weiteren Anstieg auf 79,8% bei 150 min.

Die oberflächlich gemessene Sauerstoffsättigung steigt danach auf 87,2% bei 165 min und auf 88,4% bei 180 min. Die Kurve der superficial SO<sub>2</sub> unter Dolocupin® Creme beginnt bei 100% bei 0 min und steigt auf 123,6% bei 60 min, mit folgendem Absinken auf 92,7% bei 75min. Bei 90 min zeigt sich weiter ein Abfall auf 86,9%, bei 105 min liegt die Sauerstoffsättigung bei 85,1% und bei 120 min liegt sie bei 79,1%. Anschließend folgt ein kleiner Aufstieg auf 79,4% bei 135 min, mit nachfolgender Regredienz auf den Prozentsatz von 69,7% bei 150 min. Im weiteren Verlauf erkennt man bei 165 min eine Steigerung auf 80,3% und bei 180 min ein erneuter Abfall auf 73,3%. Die Kurve von Bepanthen® Salbe beginnt bei 100% bei Zeitpunkt 0 min und steigt nach 60 min auf den Maximalwert von 126,5% an. Anschließend sinkt die Kurve auf 116,7% nach 75 min, sowie weiter auf 102,2% bei 90 min. Im weiteren Verlauf kommt es zu leichten Anstiegen und Abfällen, bis auf einen Endwert von 102,9% bei 180 min.

**Tabelle 2:** Übersicht der oberflächlichen Sauerstoffsättigung im Vergleich von Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe

superficial SO <sub>2</sub>	Emla® Creme	Dolocupin® Creme	Bepanthen® Salbe	EMLA vs Dolo	EMLA vs Bepa	Dolo vs Bepa
t=Minuten						
0	M=100,0% SD=-	M=100,0% SD=-	M=100,0% SD=-	p=1	p=1	p=1
60	M=103,6% SD=153,9	M=123,6% SD=44,2	M=126,5% SD=52,2	p=0,432	p=0,368	p=0,908
75	M=80,2% SD=162,5	M=92,7% SD=34,0	M=116,7% SD=47,0	p=0,633	p=0,165	p=0,361
90	M=79,0% SD=131,0	M=86,9% SD=40,2	M=102,2% SD=40,9	p=0,714	p=0,283	p=0,479
105	M=78,8% SD=126,5	M=85,1% SD=40,8	M=100,1% SD=45,3	p=0,766	p=0,318	p=0,483
120	M=79,4% SD=127,4	M=79,1% SD=33,7	M=106,3% SD=40,5	p=0,989	p=0,196	p=0,191
135	M=77,6% SD=126,7	M=79,4% SD=29,2	M=108,0% SD=43,9	p=0,946	p=0,245	p=0,273
150	M=79,8% SD=126,7	M=69,7% SD=29,2	M=100,1% SD=43,9	p=0,627	p=0,328	p=0,144
165	M=87,2% SD=167,5	M=80,3% SD=38,7	M=105,5% SD=50,4	p=0,800	p=0,500	p=0,354
180	M=88,4% SD=144,8	M=73,3% SD=28,1	M=102,9% SD=47,9	p=0,520	p=0,538	p=0,209

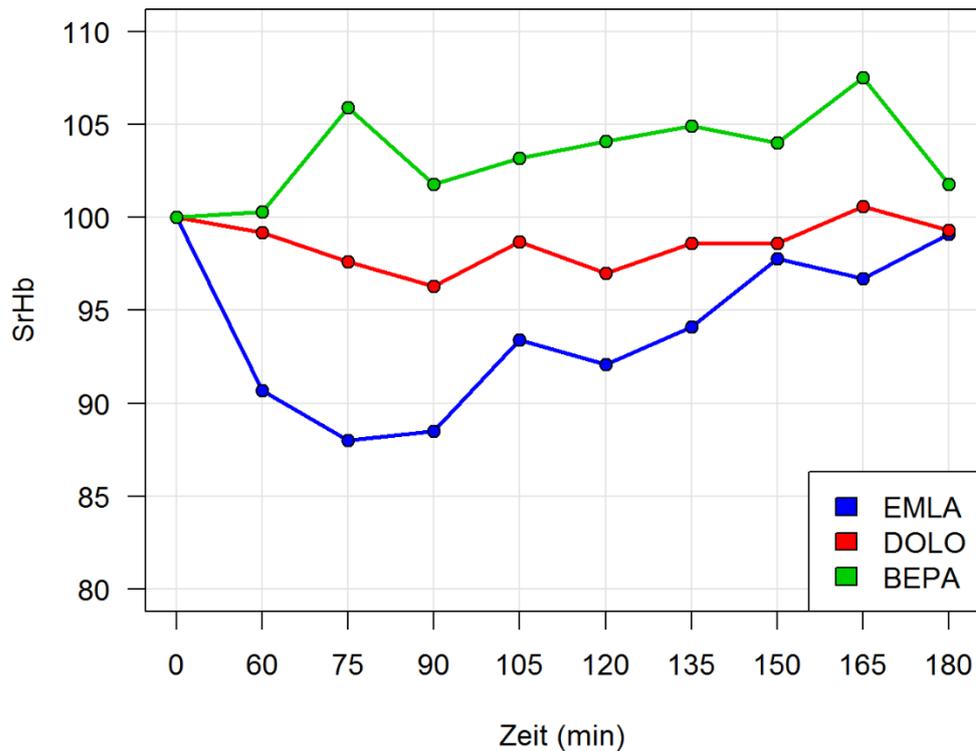
M= Mittelwert; SD= Standardabweichung

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Mittelwertverteilung der einzelnen Salben in Prozent über den Zeitverlauf. Zudem wurden die Mittelwerte der einzelnen Salben mittels LSD Test für jeden untersuchten Messzeitpunkt miteinander verglichen, ob sich ein signifikanter Unterschied ergibt. Die Ergebnisse dieser Testung sind ebenfalls Tabelle 2 zu entnehmen.

Es ist ersichtlich, dass keiner der Mittelwertvergleiche ein signifikantes Ergebnis liefert, d.h. dass die oberflächlich gemessene Sauerstoffkonzentration zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe aufweist. Tendenziell ist die Sauerstoffkonzentration in der Gruppe Bepanthen® Salbe höher als in den anderen 2 Gruppen. Zu den Gruppenvergleichen, die der Signifikanz noch am nächsten kommen zählt der Vergleich von Emla® Creme mit Bepanthen® Salbe bei 75 min mit  $p=0,165$ , wobei Bepanthen® Salbe tendenziell höhere  $SO_2$ -Werte als Emla® Creme aufweist. Weiterhin nennenswert ist der Vergleich von Dolocupin® Creme mit Bepanthen® Salbe zum Zeitpunkt 120 min mit  $p=0,191$ . Auch hier zeigen sich für Bepanthen® Salbe höhere Werte als für Dolocupin® Creme. Ebenfalls zeigen sich bei 150 min für Bepanthen® Salbe tendenziell höhere Werte als für Dolocupin® Creme ( $p=0,144$ ).

### 3.2.2 Relative Hämoglobinmenge (superficial rHb)

Abbildung 16 zeigt die relative Hämoglobinmenge in einer gemessenen Tiefe von 2mm unter Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe über 180 Minuten in Prozent. Die Tabelle 3 liefert darüber hinaus ergänzende Informationen zu Mittelwerten und Standardabweichungen, sowie zu Ergebnissen von Signifikanztestungen der einzelnen Externa im Vergleich.



**Abbildung 16:** Superficial relative Hämoglobinmenge unter Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe im Zeitverlauf von 180 min in Prozent. SrHb= Superficial relative Hämoglobinmenge, Angabe in Prozent im Vergleich zur 1. Messung/Ausgangswert vor Behandlung. Jeder Punkt der Abbildung entspricht einem Messzeitpunkt der relativen Hämoglobinmenge in 2mm Tiefe. EMLA= Emla®, DOLO= Dolocupin® Creme, BEPA= Bepanthen® Salbe.

Die gemessene oberflächliche relative Hämoglobinmenge unter Emla® Creme beginnt bei Zeitpunkt 0 min bei 100,00 Prozent, sinkt bei 60 min auf 90,7% bis auf den niedrigsten Punkt bei 75 min auf 88,0%. Im weiteren Zeitverlauf steigt die superficial rHb unter Emla® Creme auf 88,5% bei 90 min an, weiter auf 93,4% bei 105 min, sinkt dann leicht bei 120 min auf 92,1% und steigt anschließend leicht auf 94,1% bei 135 min an. Bei 150 min liegt die relative Hämoglobinmenge unter Emla® Creme bei 97,8%, bei 165 min zeigt sich erneut eine leichte Regredienz auf 96,7%, bis die superficial rHb zuletzt bei 180 min auf 99,1% ansteigt. Die Kurve von Dolocupin® Creme beginnt bei 100% bei Startpunkt 0 min mit anschließender Regredienz auf 99,2% bei 60 min. Im weiteren Verlauf kommt es zu einem Absinken auf 97,6% bei 75 min, mit anschließendem Rückgang auf 96,3% bei 90 min. Bei 105 min liegt die relative Hämoglobinmenge unter Dolocupin® Creme bei 98,7%, bei 120 min kommt es zu einem leichten Fall

auf 97,0%. Bei 135 und 150 Minuten bleibt die relative Hämoglobinmenge unter Dolocupin® Creme gleich bei 98,6%.

Die superficial rHb Kurve von Bepanthen® Salbe beginnt bei Zeitpunkt 0 min bei 100,00% und steigt leicht auf 100,3% bei 60 min. Von 75 bis 150 min variieren die Werte nur wenig. Bei 165 min erreicht die Menge des rHb den höchsten Wert mit 107,5% und sinkt bei 180 min wieder ab auf 101,8%.

**Tabelle 3:** Übersicht der oberflächlichen relativen Hämoglobinmenge im Vergleich von Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe

superficial rHb	Emla® Creme	Dolocupin® Creme	Bepanthen® Salbe	EMLA vs Dolo	EMLA vs Bepa	Dolo vs Bepa
t=Minuten						
0	M=100,0% SD=-	M=100,0% SD=-	M=100,0% SD=-	p=1	p=1	p=1
60	M=90,7% SD=17,3	M=99,2% SD=16,8	M=100,3% SD=17,5	p=0,053	<b>p=0,029</b>	p=0,796
75	M=88,0% SD=16,4	M=97,6% SD=15,5	M=105,9% SD=20,9	<b>p=0,033</b>	<b>p=0,000</b>	p=0,067
90	M=88,5% SD=14,5	M=96,3% SD=17,6	M=101,8% SD=20,0	p=0,077	<b>p=0,003</b>	p=0,205
105	M=93,4% SD=15,9	M=98,7% SD=17,4	M=103,2% SD=18,0	p=0,237	<b>p=0,028</b>	p=0,306
120	M=92,1% SD=15,9	M=97,0% SD=14,6	M=104,1% SD=20,2	p=0,257	<b>p=0,006</b>	p=0,104
135	M=94,1% SD=17,2	M=98,6% SD=14,4	M=104,9% SD=18,5	p=0,288	<b>p=0,012</b>	p=0,138
150	M=97,8% SD=14,2	M=98,6% SD=14,6	M=104,0% SD=21,3	p=0,855	p=0,144	p=0,201
165	M=96,7% SD=15,2	M=100,6% SD=16,3	M=107,5% SD=18,8	p=0,360	<b>p=0,013</b>	p=0,112
180	M=99,1% SD=14,9	M=99,3% SD=15,2	M=101,8% SD=16,4	p=0,948	p=0,487	p=0,529

M= Mittelwert; SD= Standardabweichung

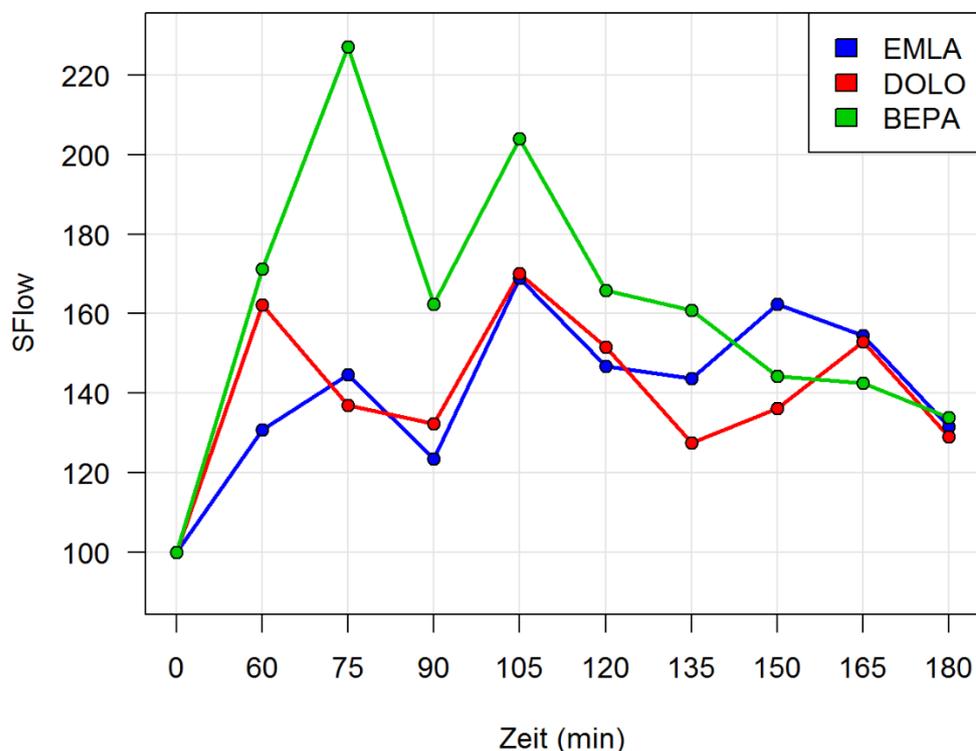
In der Tabelle 3 sind für die oberflächliche relative Hämoglobinmenge die Mittelwerte in Prozent, die Standardabweichung sowie die p-Werte für Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe im Zeitverlauf von 180 min dargestellt. Die p-Werte wurden mittels LSD Test berechnet.

Es zeigt sich, dass die rHb-Werte sich zu mehreren Zeitpunkten signifikant zwischen den drei Gruppen unterscheiden. Das auffälligste Ergebnis von Tabelle

3 besteht darin, dass Emla® zu fast allen Zeitpunkten signifikant niedrigere rHb-Werte aufweist als die Bepanthen®-Salbe. Dies ist der Fall bei den Messzeitpunkten 60 min ( $p < 0,05$ ), 75 min ( $p < 0,01$ ), 90 min ( $p < 0,01$ ), 105 min ( $p < 0,05$ ), 120 min ( $p < 0,01$ ), 135 min ( $p < 0,05$ ) sowie 165 min ( $p < 0,05$ ). Dieses Ergebnis spricht somit deutlich dafür, dass rHb bei Emla® in der Regel signifikant niedrigere Werte aufweist als bei Bepanthen®-Salbe. Weiterhin zeigt sich bei 75 min, dass die Gruppe Dolocupin® Creme ein signifikant höheres rHb aufweist als die Gruppe Emla® ( $p < 0,05$ ).

### 3.2.3 Blutfluss (superficial Flow)

Abbildung 17 zeigt den gemessenen Blutfluss in einer Messtiefe von 2mm unter Emla®, Dolocupin® Creme im Vergleich zu Bepanthen® Salbe als Kontrolle im Zeitverlauf von 180 min in Prozent. In nachfolgender Tabelle 4 sind Angaben zu Mittelwerten, Standardabweichungen und vergleichenden Signifikanztestungen für die einzelnen Salben im Hinblick auf den oberflächlichen Blutfluss angegeben.



**Abbildung 17:** Superficial Flow unter Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe im Zeitverlauf von 180 min in Prozent. SFlow= Superficial Flow, Angabe in Prozent im Vergleich zur 1. Messung/Ausgangswert vor Behandlung. Jeder Punkt der Abbildung entspricht einem

Messzeitpunkt des Blutflusses in 2mm Tiefe. EMLA= Emla®, DOLO= Dolocupin® Creme, BEPA= Bepanthen® Salbe.

Die Kurve des superficial Flow unter Emla® Creme startet bei 100,00% bei 0 min und steigt auf 130,8% bei 60 min an sowie auf 144,7 bei 75 min an. Anschließend kommt es bei 90 min zu einem Abfall auf 123,6% bei 90 min. Dann gibt es einen Anstieg auf 168,9% bei 105 min. Danach kommt es zu einer Regredienz bis auf 143,7% bei 135 min, mit direktem Anstieg auf 162,4% bei 150 min bis auf einen Prozentsatz von 154,5% bei 165 min. Bei 180 min liegt der oberflächliche Blutfluss in Prozent bei 131,7%.

Die superficial Flow Kurve unter Dolocupin® Creme beginnt bei 100,00% bei 0 min und klimmt auf 162,2% bei 60 min, mit anschließendem Abfall auf 137,0% bei 75 min. Weiter steigt die Kurve bis auf den höchsten Prozentsatz von 170,1% bei 105 min an. Im weiteren Verlauf sinkt die Kurve bis auf 136,2% bei 150 min, danach steigt sie auf 152,9% bei 165 min und fällt auf 129,2% bei 180 min ab. Die Kurve von Bepanthen® Salbe als Kontrolle startet bei 100,00% beim Messpunkt 0 min und geht auf einen Wert von 171,2% bei 60 min. Danach steigt die Kurve auf den Maximalwert von 227,0% bei Messpunkt 75 min und sinkt bei 90 Minuten auf 162,4%. Bei 105 min kommt es erneut zu einem Anstieg auf 203,9%. Im weiteren Verlauf sinken die Werte tendenziell wieder ab bis auf einen Endwert von 134.0% bei 180 Minuten.

**Tabelle 4:** Übersicht des superficial Flow im Vergleich von Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe

superficial Flow	Emla® Creme	Dolocupin® Creme	Bepanthen® Salbe	EMLA vs Dolo	EMLA vs Bepa	Dolo vs Bepa
t=Minuten						
0	M=100,0% SD=-	M=100,0% SD=-	M=100,0% SD=-	p=1	p=1	p=1
60	M=130,8% SD=99,7	M=162,2% SD=76,4	M=171,2% SD=155,4	p=0,296	p=0,181	p=0,767
75	M=144,7% SD=105,9	M=137,0% SD=80,2	M=227,0% SD=157,4	p=0,796	<b>p=0,007</b>	<b>p=0,003</b>
90	M=123,6% SD=96,3	M=132,3% SD=89,3	M=162,4% SD=132,7	p=0,750	p=0,154	p=0,267
105	M=168,9% SD=117,8	M=170,1% SD=130,6	M=203,9% SD=190,8	p=0,976	p=0,366	p=0,382
120	M=146,8% SD=154,4	M=151,6% SD=115,0	M=165,9% SD=150,0	p=0,896	p=0,601	p=0,695
135	M=143,7% SD=111,6	M=127,6% SD=94,1	M=160,8% SD=143,6	p=0,596	p=0,575	p=0,276
150	M=162,4% SD=150,7	M=136,2% SD=101,7	M=144,3% SD=101,7	p=0,391	p=0,554	p=0,790
165	M=154,5% SD=141,4	M=152,9% SD=142,8	M=142,5% SD=110,9	p=0,963	p=0,731	p=0,765
180	M=131,7% SD=102,8	M=129,2% SD=91,3	M=134,0% SD=101,1	p=0,922	p=0,929	p=0,852

M= Mittelwert; SD= Standardabweichung

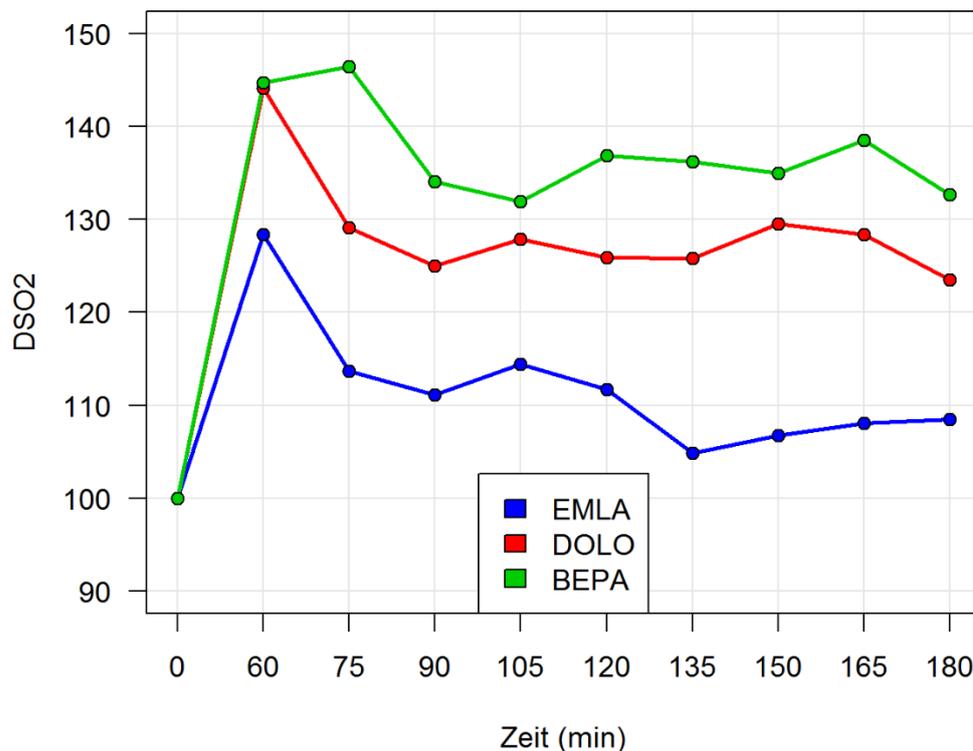
In der Tabelle 4 werden die Mittelwerte in Prozent, die Standardabweichung und die errechneten p-Werte vom Blutfluss gezeigt.

Für den superficial Flow zeigen sich zwei signifikante Unterschiede zum Messzeitpunkt 75 Min: Zu diesem Zeitpunkt sind die Werte des superficial Flow der Emla® Creme Gruppe signifikant niedriger als die der Bepanthen®-Gruppe ( $p < 0,01$ ). Ebenso ist der superficial Flow in der Gruppe Dolocupin® signifikant niedriger als in der Gruppe Bepanthen®-Salbe ( $p < 0,01$ ). Die restlichen Gruppenvergleiche zeigen sämtlich kein signifikantes Ergebnis. Insgesamt betrachtet zeigen die Gruppen Emla® und Dolocupin® Creme einen sehr ähnlichen Verlauf über die Messzeitpunkte hinweg. Die superficial Flow-Werte der Bepanthen®-Gruppe sind vor allem zu den früheren Messzeitpunkten bis 135

min höher als die der beiden anderen Gruppen, wobei die Unterschiede wie bereits erwähnt zumeist nicht signifikant sind.

### 3.2.4 Sauerstoffsättigung (deep SO<sub>2</sub>)

In Abbildung 18 wird die Sauerstoffsättigung in einer Messtiefe von 8mm unter Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe über einen Erhebungszeitraum von 180 Minuten in Prozent dargestellt.



**Abbildung 18:** Deep Sauerstoffsättigung unter Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe im Zeitverlauf von 180 min in Prozent. DSO<sub>2</sub>= Sauerstoffsättigung in Prozent im Vergleich zur 1. Messung/Ausgangswert vor Behandlung. Jeder Punkt der Abbildung entspricht einem Messzeitpunkt der Sauerstoffsättigung in 8mm Tiefe. EMLA= Emla®, DOLO= Dolocupin® Creme, BEPA= Bepanthen® Salbe.

Alle 3 Kurven beginnen bei 100% beim Startpunkt 0 min. Für Emla® und Dolocupin® Creme erreichen die Werte bei 60 min ihr Maximum mit 128,4% bzw. 144,1%, während die Werte der Bepanthen® Salbe bei 75 min ihren Maximalwert von 146,4% erreichen. Danach sinken alle drei Kurven im Zeitverlauf ab, wobei das Absinken für Emla® am stärksten ausfällt gefolgt von Dolocupin® Creme, während die Werte für Bepanthen®-Salbe am schwächsten absinkt. Nach 180

min liegt der Prozentsatz bei 132,7% für Bepanthen®-Salbe, bei 123,5% für Dolocupin® Creme sowie bei 108,5% für Emla® Creme.

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Mittelwerte der Sauerstoffsättigung in 8mm Messtiefe in Prozent, sowie die Standardabweichung und die errechneten p-Werte.

**Tabelle 5:** Übersicht der deep Sauerstoffsättigung im Vergleich von Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe

deep SO2 t=Minute n	Emla® Creme	Dolocupin® Creme	Bepanthen® Salbe	EMLA vs Dolo	EMLA vs Bepa	Dolo vs Bepa
0	M=100,0% SD=-	M=100,0% SD=-	M=100,0% SD=-	p=1	p=1	p=1
60	M=128,4% SD=196,6	M=144,1% SD=173,5	M=144,7% SD=122,0	p=0,718	p=0,708	p=0,999
75	M=113,7% SD=131,3	M=129,1% SD=167,0	M=146,4% SD=138,5	p=0,688	p=0,394	p=0,651
90	M=111,1% SD=132,3	M=125,0% SD=166,6	M=134,1% SD=132,3	p=0,713	p=0,544	p=0,811
105	M=114,4% SD=154,9	M=127,9% SD=156,6	M=131,9% SD=134,1	p=0,728	p=0,652	p=0,918
120	M=111,7% SD=136,8	M=125,9% SD=145,5	M=136,9% SD=134,0	p=0,695	p=0,488	p=0,763
135	M=104,9% SD=81,8	M=125,8% SD=129,7	M=136,2% SD=139,8	p=0,506	p=0,318	p=0,506
150	M=106,8% SD=105,0	M=129,5% SD=180,2	M=135,0% SD=138,0	p=0,548	p=0,456	p=0,884
165	M=108,1% SD=95,1	M=128,4% SD=170,0	M=138,5% SD=144,0	p=0,580	p=0,409	p=0,785
180	M=108,5% SD=100,4	M=123,5% SD=161,9	M=132,7% SD=136,9	p=0,672	p=0,494	p=0,795

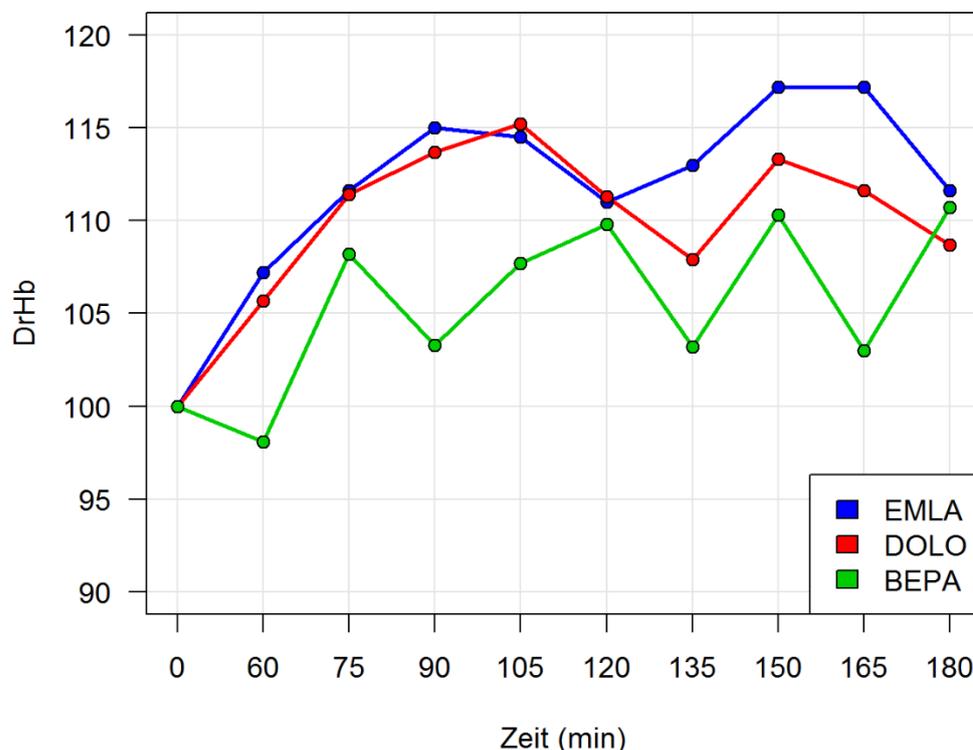
M= Mittelwert; SD= Standardabweichung

Für die Variable deep SO2 ist in Tabelle 5 erkennbar, dass keiner der Gruppenvergleiche ein signifikantes Ergebnis zeigt, d.h. diese Variable unterscheidet sich zu keinem Zeitpunkt zwischen den drei Gruppen. Tendenziell ist der deep-SO2 Wert in der Gruppe Emla® Creme durchgehend niedriger als in den anderen beiden Gruppen. Die Gruppe Bepanthen® Salbe weist über den

gesamten Zeitverlauf hinweg die höchsten Werte von deep SO<sub>2</sub> auf. Die Kurve der Dolocupin®-Gruppe weist durchgehend mittlere Werte des deep SO<sub>2</sub> und verläuft somit zwischen den anderen beiden Kurven.

### 3.2.5 Relative Hämoglobinmenge (deep rHb)

In Abbildung 19 wird die relative Hämoglobinmenge in einer Messtiefe von 8mm unter Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe über den Erhebungszeitraum vom 180 min dargestellt. Tabelle 6 stellt Mittelwerte, Standardabweichungen und Ergebnisse der Signifikanztestungen im Hinblick auf die relative Hämoglobinmenge dar.



**Abbildung 19:** Deep relative Hämoglobinmenge unter Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe im Zeitverlauf von 180 min in Prozent. DrHb= relative Hämoglobinmenge in Prozent im Vergleich zur 1. Messung/Ausgangswert vor Behandlung. Jeder Punkt der Abbildung entspricht einem Messzeitpunkt der relativen Hämoglobinmenge in 8mm Tiefe. EMLA= Emla®, DOLO= Dolocupin® Creme, BEPA= Bepanthen® Salbe

Die Kurve unter Emla® Creme steigt von 100,00% beim Startpunkt 0 min auf 107,2% bei 105 min an. Danach folgt ein Anstieg auf 111,0% bei Messpunkt 120 min, mit nachfolgender erneuter Steigung auf 117,2% bei 165 Minuten. Dann

zeigt sich eine Regredienz auf 111,6% bei Messpunkt 180 min. Die Kurve unter Dolocupin® Creme beginnt ebenso mit einem Anstieg von 100,00% vom Ausgangspunkt auf 105,7% bei Messpunkt 90 min. Im weiteren Verlauf steigt die Kurve auf 115,2% bei 105 Minuten und sinkt wieder auf 107,9% bei Messpunkt 135 min. Die Kurve endet bei 180 min mit einer relativen Hämoglobinmenge von 108,7%. Die Kurve unter Bepanthen® Salbe sinkt vom Ausgangswert von 100,00% bei 0 min auf 98,1%, um danach auf 109,8% bei Messpunkt 120 min anzusteigen. Anschließend fällt die relative Hämoglobinmenge unter Bepanthen® Salbe auf 103,2% bei 135 min, um direkt wieder anzusteigen auf 110,3% bei 150 min. Zum Messpunkt 180 min ist die Kurve unter der Kontroll-Salbe Bepanthen® auf einem ähnlichen Stand von 110,7%.

**Tabelle 6:** Übersicht der deep relativen Hämoglobinmenge im Vergleich von Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe

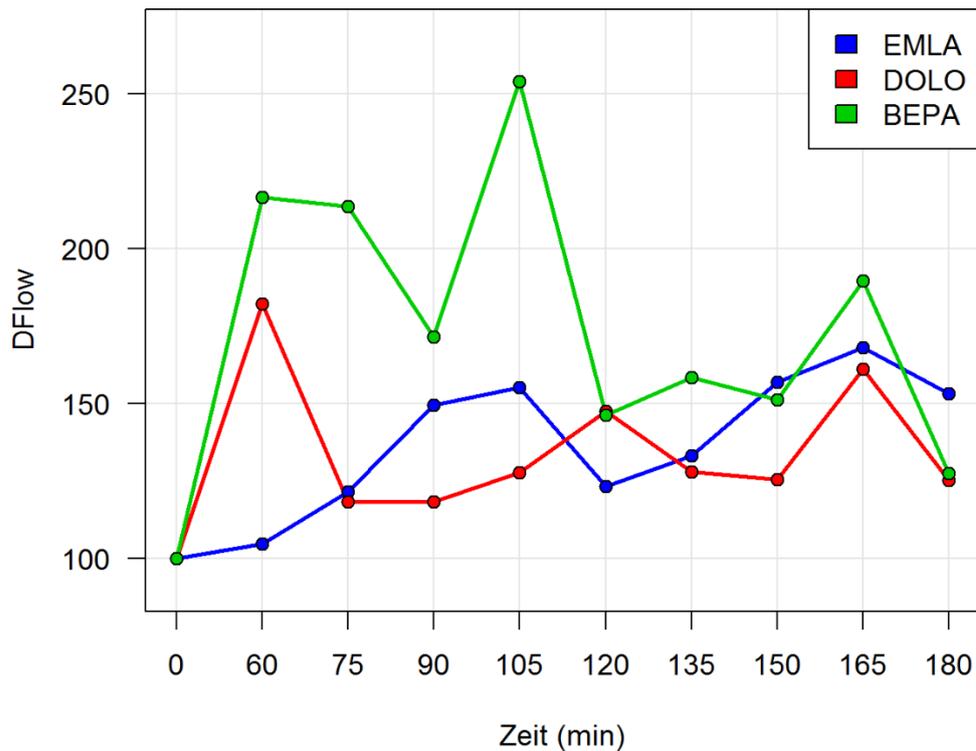
deep rHb t=Minute n	Emla® Creme	Dolocupin® Creme	Bepanthen® Salbe	EMLA vs Dolo	EMLA vs Bepa	Dolo vs Bepa
0	M=100,0% SD=-	M=100,0% SD=-	M=100,0% SD=-	p=1	p=1	p=1
60	M=107,2% SD=24,5	M=105,7% SD=25,8	M=98,1% SD=24,8	p=0,810	p=0,158	p=0,240
75	M=111,6% SD=29,8	M=111,4% SD=27,4	M=108,2% SD=28,6	p=0,967	p=0,641	p=0,671
90	M=115,0% SD=30,7	M=113,7% SD=28,3	M=103,3% SD=28,7	p=0,863	p=0,123	p=0,170
105	M=114,5% SD=30,8	M=115,2% SD=28,5	M=107,7% SD=27,2	p=0,925	p=0,355	p=0,309
120	M=111,0% SD=18,9	M=111,3% SD=26,9	M=109,8% SD=37,4	p=0,966	p=0,864	p=0,831
135	M=113,0% SD=21,4	M=107,9% SD=25,9	M=103,2% SD=22,8	p=0,400	p=0,109	p=0,443
150	M=117,2% SD=26,6	M=113,3% SD=25,3	M=110,3% SD=28,0	p=0,564	p=0,305	p=0,653
165	M=117,2% SD=33,2	M=111,6% SD=23,0	M=103,0% SD=23,0	p=0,413	<b>p=0,039</b>	p=0,210
180	M=111,6% SD=22,2	M=108,7% SD=24,4	M=110,7% SD=26,9	p=0,640	p=0,874	p=0,756

M= Mittelwert; SD= Standardabweichung

In Tabelle 6 wird eine Übersicht der Mittelwerte in Prozent, Standardabweichung, sowie der p-Werte der relativen Hämoglobinmenge in einer Messtiefe von 8mm dargestellt. In Tabelle 6 ist ersichtlich, dass nur einer der Gruppenvergleiche für die Variable deep rHb ein signifikantes Ergebnis zeigt: Zum Zeitpunkt 165 min weist die Gruppe Emla® Creme signifikant niedrigere Werte von deep rHb auf als die Kontrollgruppe Bepanthen®-Salbe mit einem p-Wert von  $p < 0,05$ . Es finden sich keine weiteren signifikanten Ergebnisse. Bei Betrachtung des gesamten Zeitverlaufes fällt auf, dass die Gruppen Emla® und Dolocupin® Creme im Bereich 0 min bis 120 min einen nahezu identischen Verlauf zeigen. Im Zeitraum 135 min bis 180 min sind die deep rHb Werte unter Emla® Creme etwas höher als unter Dolocupin® Creme. Die deep rHb-Werte unter Bepanthen®-Salbe sind dagegen fast über den gesamten Zeitraum hinweg niedriger als in den beiden anderen Gruppen.

### 3.2.6 Blutfluss (deep Flow)

Abbildung 20 zeigt den Blutfluss in einer Messtiefe von 8mm unter dem Einfluss von Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe über einen Messzeitraum von 180 Minuten.



**Abbildung 20:** Deep Flow unter Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe im Zeitverlauf von 180 min in Prozent. DFlow= Blutfluss in Prozent im Vergleich zur 1. Messung/Ausgangswert vor Behandlung. Jeder Punkt der Abbildung entspricht einem Messzeitpunkt des Blutflusses in 8mm Tiefe. EMLA= Emla®, DOLO= Dolocupin® Creme, BEPA= Bepanthen® Salbe.

Der tiefe Blutfluss in Prozent unter Emla® Creme steigt von 100,00% bei 0 min auf 104,7% bei 90 min. Danach steigt die Kurve auf 155,1% bei Messpunkt 105 min, um direkt wieder auf 123,3% bei 120 min anzusteigen. Im weiteren Verlauf fällt und steigt die Kurve wieder, um mit 153,2% bei Messpunkt 180 min zu enden. Die Kurve unter Dolocupin® Creme steigt direkt auf 182,1% bei 60 Minuten, anschließend fällt die Kurve wieder auf 118,3% bei 90 Minuten. Danach kommt es erneut zu einem Anstieg, mit folgendem Ab- und Anstieg, um bei Messpunkt 180 min mit 125,2% zu enden. Die Kurve unter Bepanthen® Salbe beginnt bei 100,00% bei 0 min und steigt auf 216,4% bei Messpunkt 60 min. Im Folgenden kommt es zu einem Anstieg des tiefen Blutflusses auf den Höchststand von 253,8% bei Messpunkt 105 min. Danach zeigen sich abwechselnd An- und Abstieg der Kurve, wobei der Endstand zum Messpunkt 180 min bei 127,5% liegt.

**Tabelle 7:** Übersicht des deep Flow im Vergleich von Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe

deep Flow t=Minute n	Emla® Creme	Dolocupin® Creme	Bepanthen® Salbe	EMLA vs Dolo	EMLA vs Bepa	Dolo vs Bepa
0	M=100,0% SD=-	M=100,0% SD=-	M=100,0% SD=-	p=1	p=1	p=1
60	M=104,7% SD=70,3	M=182,1% SD=205,9	M=216,4% SD=546,2	p=0,386	p=0,211	p=0,701
75	M=121,6% SD=68,2	M=118,3% SD=75,9	M=213,6% SD=332,8	p=0,951	p=0,084	p=0,074
90	M=149,5% SD=137,5	M=118,3% SD=114,7	M=171,5% SD=272,9	p=0,523	p=0,652	p=0,276
105	M=155,1% SD=109,7	M=127,6% SD=218,1	M=253,8% SD=510,7	p=0,746	p=0,247	p=0,140
120	M=123,3% SD=91,1	M=147,5% SD=246,9	M=146,3% SD=232,7	p=0,650	p=0,666	p=0,982
135	M=133,2% SD=102,1	M=127,9% SD=276,0	M=158,4% SD=226,2	p=0,926	p=0,655	p=0,589
150	M=156,9% SD=122,3	M=125,5% SD=111,5	M=151,1% SD=241,9	p=0,473	p=0,894	p=0,559
165	M=168,1% SD=152,5	M=161,0% SD=335,6	M=189,6% SD=350,7	p=0,926	p=0,777	p=0,708
180	M=153,2% SD=258,6	M=125,2% SD=152,6	M=127,5% SD=151,1	p=0,580	p=0,611	p=0,963

M= Mittelwert; SD= Standardabweichung

In Tabelle 7 sind die Mittelwerte, Standardabweichungen sowie die p-Werte der Gruppenvergleiche für die Variable deep Flow dargestellt. Es wird deutlich, dass keiner der p-Werte unter 0,05 liegt und somit keiner der Tests einen signifikanten Gruppenunterschied aufzeigt. Recht nahe an der Signifikanz sind die Gruppenvergleiche bei 75 min, wo der deep Flow in der Gruppe Emla® tendenziell niedriger ist als in der Gruppe Bepanthen® (p=0,084), ebenso in der Gruppe Dolocupin® tendenziell niedriger als in der Gruppe Bepanthen® (p=0,074). Insgesamt zeigen Emla® und Dolocupin® Creme einen ähnlichen Verlauf. Der deep Flow in der Gruppe Bepanthen® Salbe ist fast zu allen Zeitpunkten höher als in den beiden anderen Gruppen, wobei diese Unterschiede jedoch nicht signifikant sind.

### 3.3 Gruppenvergleiche für Emla® und Dolocupin® Creme

Für die Variablen superficial und deep SO<sub>2</sub>, rHb und Flow wird jeweils getrennt für Emla® - und Dolocupin® Creme ein Vergleich der Zeitpunkte Start mit 60 min, Start mit 90 min sowie Start mit 180 min vorgenommen. Diese Zeitpunkte wurden gewählt, da es nach der 60-minütigen Okklusionszeit, sowie nach 90 Minuten zu den größten Veränderungen kam. Der letzte Zeitpunkt wurde mit 180 Minuten gewählt, um den Langzeitverlauf und den Endpunkt unserer Studie darzustellen. Da es sich hierbei um einen Vergleich einer Variablen zwischen zwei Zeitpunkten handelt, liegen verbundene Stichproben vor. Als Analysemethode wird somit der t-Test für verbundene Stichproben angewandt. Dieser Test entspricht bei verbundenen Stichproben dem LSD-Test, der im letzten Teil der Analyse angewandt wurde. Die folgende Tabelle enthält die Ergebnisse der t-Tests für Emla® Creme. Für jeden Zeitpunkt sind in der Tabelle Median und Standardabweichung enthalten. Für die Zeitpunkte 60, 90 und 180 ist zusätzlich der p-Wert des Tests zum Vergleich mit dem Startzeitpunkt dargestellt.

#### 3.3.1 Emla® Creme

Für Emla® Creme ergeben sich die folgenden signifikanten Effekte:

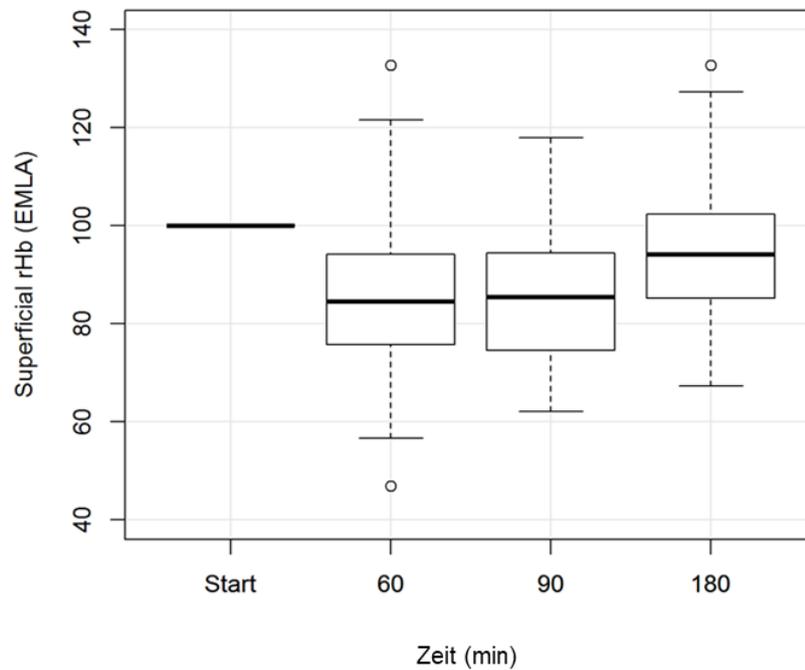
- Superficial rHb ist zu den Zeitpunkten 60 ( $p < 0,001$ ), 90 ( $p < 0,001$ ) und 180 ( $p = 0,028$ ) jeweils signifikant niedriger als beim Start.
- Deep rHb ist zu den Zeitpunkten 90 ( $p = 0,003$ ) und 180 ( $p = 0,001$ ) signifikant höher als beim Startzeitpunkt.

**Tabelle 8:** Messwerte für Emla® Creme im Zeitvergleich bei Start, 60, 90 und 180 min.

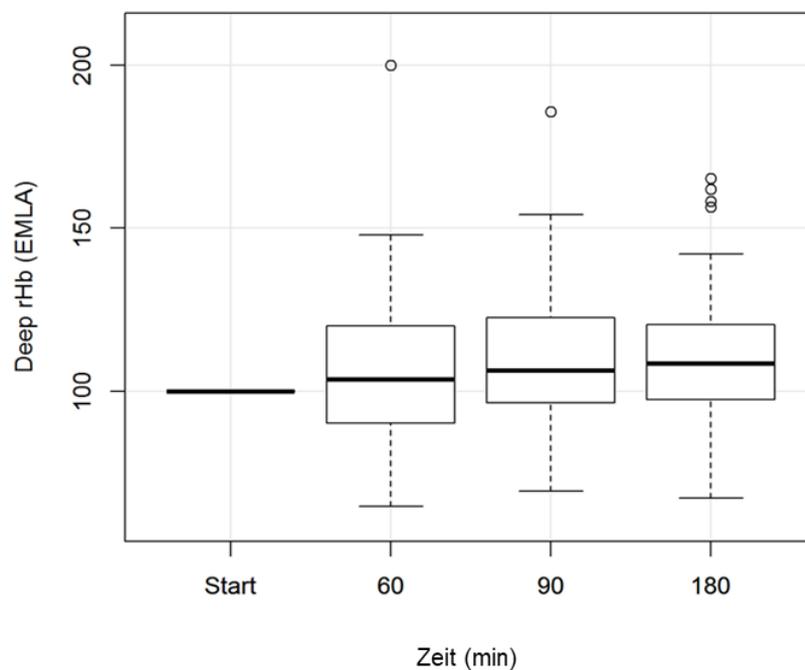
EMLA®	Start	60	90	180
Superficial SO2	M=100.0	M=112.0	M=90.5	M=100.5
		SD=153.9	SD=131.0	SD=144.7
		p=0.588	p=0.614	p=0.983
Superficial rHb	M=100.0	M=86.1	M=86.5	M=95.2
		SD=17.3	SD=14.5	SD=14.9
		<b>p&lt;0.001</b>	<b>p&lt;0.001</b>	<b>p=0.028</b>
Superficial Flow	M=100.0	M=126.2	M=113.3	M=127.6
		SD=99.7	SD=96.3	SD=102.8
		p=0.072	p=0.337	p=0.066
Deep SO2	M=100.0	M=132.2	M=115.1	M=110.9
		SD=196.6	SD=132.3	SD=100.4
		p=0.257	p=0.428	p=0.452
Deep rHb	M=100.0	M=106.6	M=113.5	M=111.1
		SD=24.5	SD=30.7	SD=22.2
		p=0.067	<b>p=0.003</b>	<b>p=0.001</b>
Deep Flow	M=100.0	M=102.3	M=127.2	M=152.4
		SD=70.3	SD=137.5	SD=258.6
		p=0.821	p=0.172	p=0.163

M= Median in %, SD= Standardabweichung

Die restlichen Gruppenvergleiche sind nicht signifikant. Die folgenden zwei Graphiken zeigen je einen Box-Whisker-Plot von superficial rHb und deep rHb zu allen vier Zeitpunkten. Die waagerechte dicke Line gibt in dieser Art von Plot den Median an. Die viereckige Box kennzeichnet die Lage der mittleren 50% der Werte. Anhand der Mediane und der Boxen ist in den Graphiken erkennbar, dass superficial rHb vom Start zum Zeitpunkt 60 min um ca. 20% stark absinkt und danach wieder etwas ansteigt, jedoch auch zum Zeitpunkt 180 mit ca. 95% unter dem Ausgangsniveau liegt. Der Deep rHb hingegen zeigt über alle Zeitpunkte hinweg einen langsamen kontinuierlichen Anstieg.



**Abbildung 21:** Box-Whisker-Plot für Emla® Creme für den Messparameter superficial rHb mit den Zeitvergleichen Start vs. 60 min., Start vs. 90 min. und Start vs. 180 min.



**Abbildung 22:** Box-Whisker-Plot für Emla® Creme für den Messparameter deep rHb mit den Zeitvergleichen Start vs. 60 min., Start vs. 90 min. und Start vs. 180 min.

### 3.3.2 Dolocupin® Creme

Die Testergebnisse für die Gruppe Dolocupin® Creme sind in folgender Tabelle dargestellt:

**Tabelle 9:** Messwerte für Dolocupin® Creme im Zeitvergleich bei Start, 60, 90 und 180 min.

Dolocupin®	Start	60	90	180
Superficial SO <sub>2</sub>	M=100.0	M=124.7	M=92.1	M=75.1
		SD=44.2	SD=40.2	SD=28.1
		<b>p&lt;0.001</b>	p=0.174	<b>p&lt;0.001</b>
Superficial rHb	M=100.0	M=96.2	M=94.6	M=97.6
		SD=16.8	SD=17.6	SD=15.2
		p=0.117	<b>p=0.038</b>	p=0.266
Superficial Flow	M=100.0	M=146.3	M=141.9	M=129.6
		SD=76.4	SD=89.3	SD=91.3
		<b>p&lt;0.001</b>	<b>p=0.002</b>	<b>p=0.028</b>
Deep SO <sub>2</sub>	M=100.0	M=155.5	M=135.0	M=137.6
		SD=173.5	SD=166.6	SD=161.9
		<b>p=0.030</b>	p=0.148	p=0.111
Deep rHb	M=100.0	M=103.5	M=110.9	M=106.4
		SD=25.8	SD=28.3	SD=24.4
		p=0.354	<b>p=0.010</b>	p=0.074
Deep Flow	M=100.0	M=152.2	M=118.2	M=118.1
		SD=205.9	SD=114.7	SD=152.5
		p=0.082	p=0.272	p=0.411

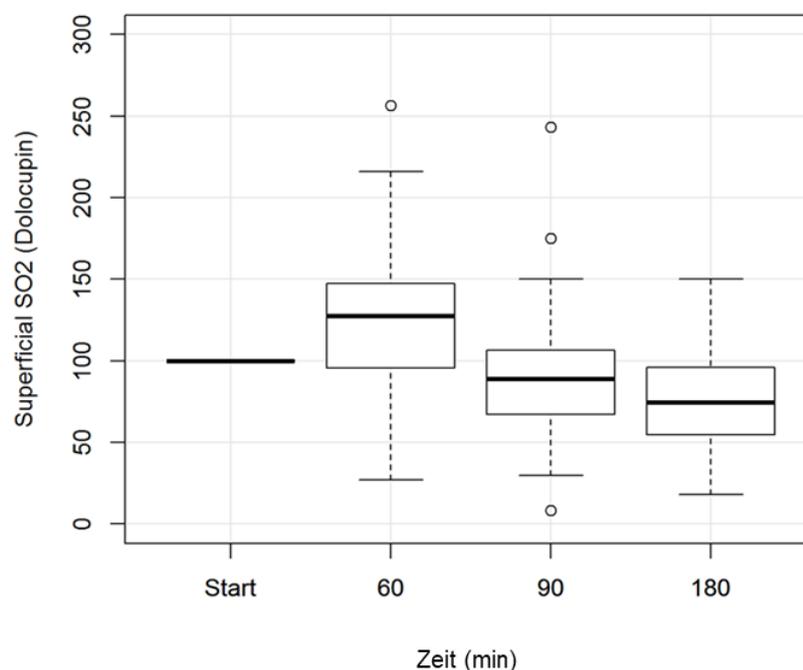
M= Median in %, SD= Standardabweichung

Für die Zeitpunkte 0 – 60 – 90 – 180 zeigen sich die folgenden signifikanten Effekte:

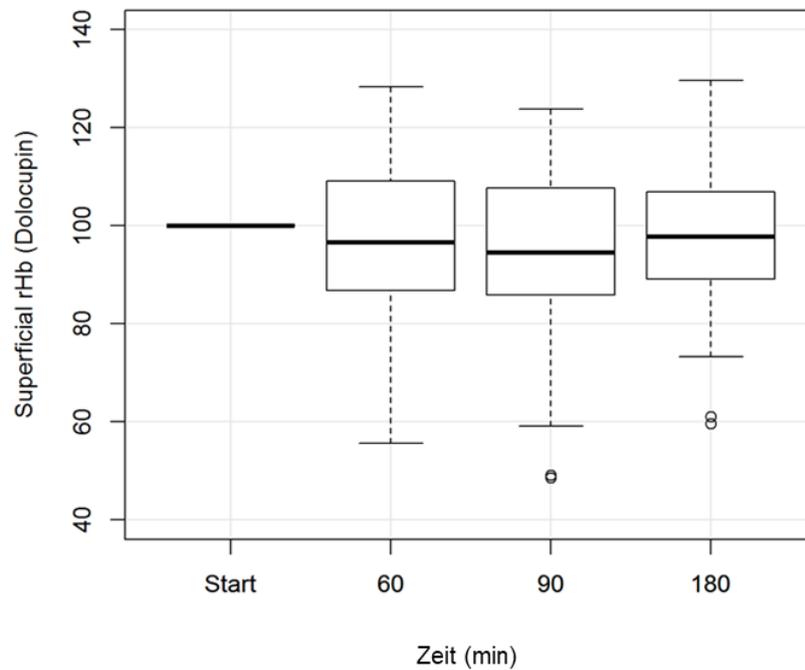
- Superficial SO<sub>2</sub> ist zu t=60 signifikant höher als zu Beginn, während es zum Zeitpunkt t=180 signifikant niedriger ausfällt als zu Beginn.
- Superficial rHb ist zum Zeitpunkt 90 signifikant niedriger als zu Beginn.
- Superficial Flow ist zu allen drei Zeitpunkten 60, 90 und 180 signifikant höher als zum Startzeitpunkt.
- Deep SO<sub>2</sub> ist zum Zeitpunkt 60 signifikant höher als zu Beginn.
- Deep rHb ist zum Zeitpunkt 90 signifikant höher ausgeprägt als zum Startzeitpunkt.

Die folgenden Boxplots stellen den Zeitverlauf der 5 genannten Variablen dar, bei denen ein signifikanter Effekt festgestellt wurde:

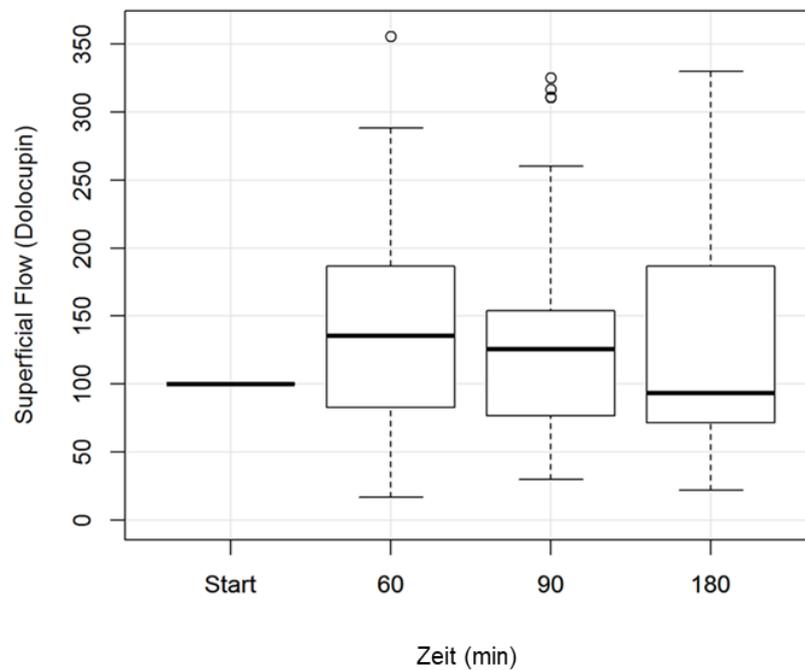
- Die Variable Superficial SO<sub>2</sub> steigt bis zum Zeitpunkt 60 um circa 25% an und sinkt dann bis zum Zeitpunkt 180 auf ca. 75% ab. Zu den Zeitpunkten 90 und 180 liegen die Mediane unterhalb des Ausgangsniveaus.
- Die Variable Superficial rHb bleibt durchgängig unter dem Ausgangsniveau.
- Für die Variable Superficial Flow zeigt zunächst einen ca. 50% Anstieg bis zum Zeitpunkt 60. Im weiteren Zeitverlauf sinkt Superficial Flow wieder ab und erreicht beim Zeitpunkt 180 wieder in etwa ihr Ausgangsniveau.
- Deep SO<sub>2</sub> steigt bis zum Zeitpunkt 60 um ca. 50% an und sinkt danach wieder auf ihr Ausgangslevel ab.
- Deep rHb zeigt einen langsamen kontinuierlichen Anstieg über circa 10% über alle Zeitpunkte.



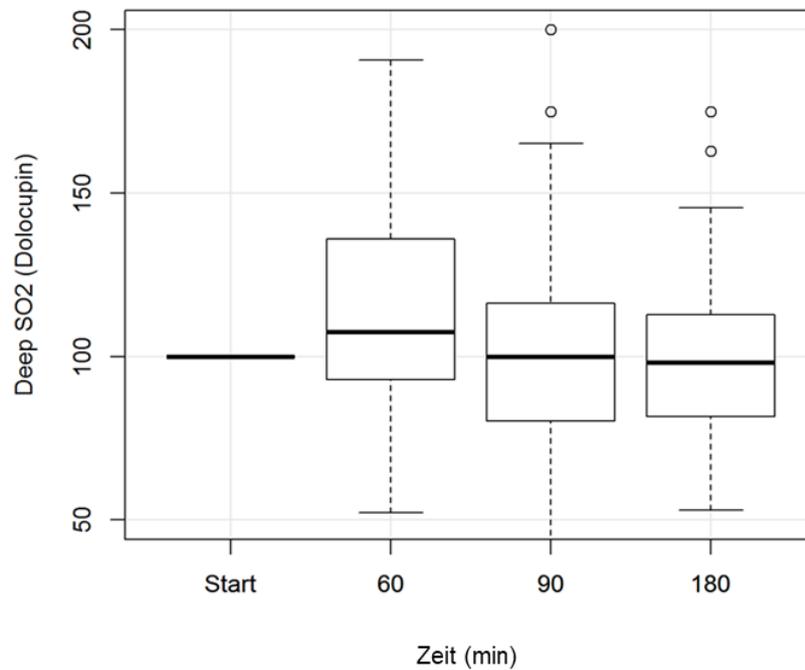
**Abbildung 23:** Box-Whisker-Plot für Dolocupin® Creme für den Messparameter superficial SO<sub>2</sub> mit den Zeitvergleichen Start vs. 60 min., Start vs. 90 min. und Start vs. 180 min.



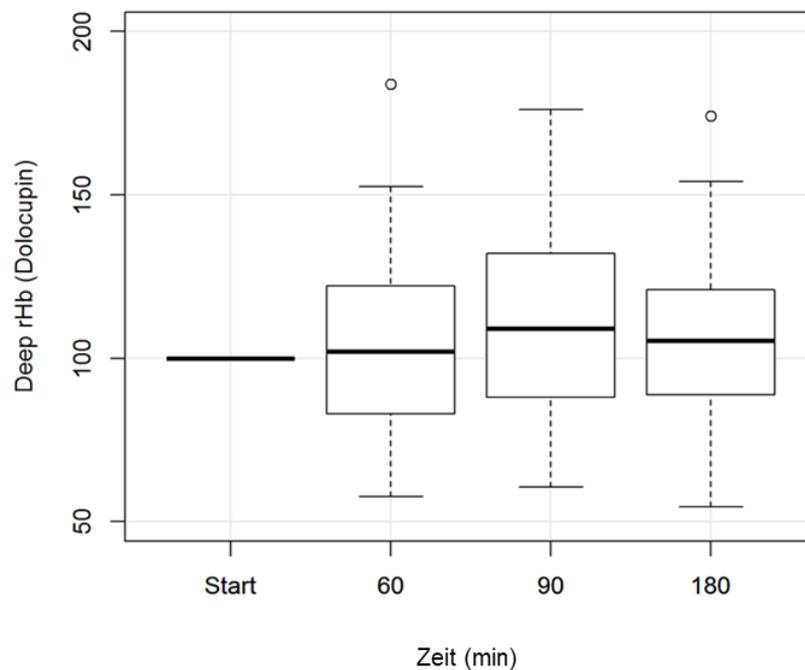
**Abbildung 24:** Box-Whisker-Plot für Dolocupin® Creme für den Messparameter superficial rHb mit den Zeitvergleichen Start vs. 60 min., Start vs. 90 min. und Start vs. 180 min.



**Abbildung 25:** Box-Whisker-Plot für Dolocupin® Creme für den Messparameter superficial Flow mit den Zeitvergleichen Start vs. 60 min., Start vs. 90 min. und Start vs. 180 min.



**Abbildung 26:** Box-Whisker-Plot für Dolocupin® Creme für den Messparameter deep SO2 mit den Zeitvergleichen Start vs. 60 min., Start vs. 90 min. und Start vs. 180 min.



**Abbildung 27:** Box-Whisker-Plot für Dolocupin® Creme für den Messparameter deep rHb mit den Zeitvergleichen Start vs. 60 min., Start vs. 90 min. und Start vs. 180 min.

## 4. Diskussion

Ein zentrales Thema der plastischen Chirurgie ist das Überleben von freien Lappenplastiken. Die Überlebensrate liegt heute bei >90% [4]. Eine der Hauptkomplikationen postoperativ ist der Lappen(teil)verlust. *Kerrigan* hat die Ursachen für Lappenverluste in intrinsische und extrinsische Ursachen eingeteilt [66]. Die extrinsischen Ursachen werden eingeteilt in systemische Ursachen, z.B. Hypotonie, Infektion, Arteriosklerose, Unterernährung, und in die lokalen Ursachen, z.B. Thrombose oder Spannung [66]. Die einzige intrinsische Ursache für den Lappenverlust ist ein nicht ausreichender Blutfluss in der freien Lappenplastik [66].

Mehrere Studien haben sich mit dem Thema der Überlebensrate von freien Lappenplastiken beschäftigt, sowie mit der Anwendung von topischen Externa, um den Blutfluss in freien Lappenplastiken zu steigern [15]. Laut *Rohrich et al* sollte der ideale pharmakologische Wirkstoff, um die Überlebensrate von freien Lappenplastiken zu steigern, folgende 9 Kriterien erfüllen: 1) klinische Verfügbarkeit, 2) einfache Anwendung, 3) ein hoher therapeutischer Index (Sicherheit), 4) Reproduzierbarkeit von wirksamen Ergebnissen, 5) postoperative Durchführung, 6) Kosteneffektivität, 7) bekannter Wirkmechanismus, 8) Bioverfügbarkeit und 9) reduzierter Lappen(teil)verlust [13]. Aktuell existiert noch kein pharmakologischer Wirkstoff, der alle diese Kriterien erfüllt. Die in dieser Studie untersuchten topischen Lokalanästhetika erfüllen fast alle der genannten Kriterien.

Wie in der Einleitung schon beschrieben, gibt es mehrere Studien, die den Einsatz von Medikamenten untersuchen um einen postoperativen Lappen(teil)verlust zu vermeiden. Bisher wurden unter anderem Vasodilatoren, Sympatholytika, Calciumantagonisten, Prostaglandininhibitoren und Antikoagulantien untersucht [5-9].

Da gerade die systemische Gabe von Medikamenten zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen kann, gibt es weitere Studien, die sich auf die Applikation von topischen Externa konzentrieren [14].

Diese Arbeit sollte deshalb einen Beitrag zur Erforschung der Auswirkungen von topisch applizierten Lokalanästhetika auf die Mikrozirkulation der Haut leisten und diese quantitativ über einen Zeitraum von 3 Stunden untersuchen. Die gewonnenen Erkenntnisse über die Mikrozirkulation der Haut unter Anwendung von Emla® und Dolocupin® Creme an gesunden Probanden könnten in zukünftigen Studien an Patienten mit freien Lappenplastiken als Vergleich herangezogen werden, um langfristig lokaltherapeutische Behandlungsoptionen und Präventionsstrategien zu entwickeln und die Rate an Lappenverlusten weiter zu senken.

#### 4.1 Literaturvergleich

Für Lidocain konnte in Studien eine vasodilatatorische Wirkung in hohen Konzentrationen, in niedrigen Konzentrationen eine Vasokonstriktion gezeigt werden [67, 68].

Der Bestandteil Prilocain in Emla® Creme hat eine deutlich geringere vasodilatatorische Aktivität im Vergleich zu Lidocain. Bei intradermalen Injektionen wurde eine konzentrationsabhängige Vasoaktivität nachgewiesen mit lokaler Hyperämie in 50% der Fälle bei hoher Konzentration bzw. lokaler Abblassung in 30% der Probanden [69].

EMLA® Creme erzeugt einen biphasischen vaskulären Verlauf [44]. In einer Studie von *Bjerring, Andersen und Arendt-Nielsen* wurden 2,5g Emla® Creme am Unterarm unter Okklusion aufgebracht, mit Applikationszeiten bis zu 6h, im Vergleich zu einer Placebo und Feuchtigkeitscreme [44]. Es erfolgte die Erhebung eines Erythem Indexes, sowie die Messung des Blutflusses mit einem Laserdoppler-Gerät. Die Ergebnisse zeigen, dass es initial zu einem Erblässen der Haut, sowie zu einer Vasokonstriktion kommt bei einer Applikationsdauer von bis zu 1,5h [44]. Nach einer Applikationsdauer von mehr als 3h kommt es zu einem Erythem und einer Vasodilatation [44]. In Rahmen unserer Studie konnte der Trend der Vasokonstriktion unter Emla® Creme über einen Zeitraum von 180min dargestellt werden. Somit können die in der hier vorliegenden Studie

dargestellten Ergebnisse mit den Ergebnissen von *Bjerring, Andersen und Arendt-Nielsen* in Einklang gebracht werden, die eine Reduktion des Blutflusses auf 62,3% im Vergleich zum Ausgangswert feststellten, wobei in unserer Untersuchung die Reduktion des rHb lediglich bei 90,7% lag (superficial rHb 60, M=90.7, SD=17.3). Bei dem Vergleich ist jedoch die unterschiedliche Okklusionsdauer zu beachten, welche in dieser Arbeit bei 60min, wohingegen die Okklusionsdauer in der Studie von *Bjerring, Andersen und Arendt-Nielsen* bei 1,5h liegt [44].

In einer Studie von *M.D. Wiles et al.* konnte gezeigt werden, dass die topische Applikation von Emla® Creme unter einer 60-minütigen Okklusion allerdings keinen signifikanten Effekt auf den Blutfluss hat [70]. In der Studie wurden 1,5g Emla® Creme topisch an der Unterarminnenseite appliziert und für 60min okklusiv belassen [70]. Anschließend erfolgte die Messung des Blutflusses mit einem Laserdoppler-Gerät. In den Ergebnissen stellte sich kein signifikanter Effekt auf den Blutfluss nach 60min dar, was sich auch mit den Ergebnissen dieser Studie deckt (superficial Flow 60, M=130.8%, SD=99,7).

In einer weiteren Studie wurde aufgezeigt, dass die Applikation von 2ml Emla® Creme unter Okklusion über 6 Tage auf Lappenplastiken in Ratten, zu einem verbesserten Überleben von Lappenplastiken führt [15]. Als Ursache hierfür wird vermutet, dass eine pharmakologische ischämische Präkonditionierung mit initialer Vasokonstriktion und anschließender Vasodilatation für das verbesserte Gesamtüberleben der Lappenplastiken verantwortlich sei [15]. Zwei der Unterschiede zu dieser Studie sind einerseits die Okklusionsdauer von 6 Tagen im Vergleich zu 60min, andererseits die verwendete Menge von 2 ml Emla® Creme im Vergleich zu 0,2 ml [15].

Die empfohlene Dosierung und Einwirkdauer von Emla® Creme hängt vom geplanten Eingriff und dem Ort des Eingriffes an der Haut ab. Laut Fachinformation wird eine Dosierung bei Erwachsenen von normalerweise 1-2g/10 cm<sup>2</sup> empfohlen. Da in dieser Studie eine Menge von 0,2ml pro Testfeld gewählt wurde, kann es zu einer niedrigeren Konzentration des topischen Lokalanästhetikums in der Haut kommen.

EMLA® Creme sollte unter Okklusion (z.B. Tegaderm™) appliziert werden, um eine bessere Diffusion in die Haut zu ermöglichen- wie in dieser Studie verwendet [71]. Weitere Verfahren, um eine bessere Aufnahme von topischen Lokalanästhetika in die Dermis zu bewirken, sind die Nutzung von Wärme und der Iontophorese [72, 73]. Eine weitere Möglichkeit besteht in der vorherigen Entfernung des Stratum corneum mittels Laserablation und Tesafilm-Abriss [74, 75]. Die Dicke des Stratum corneum beeinflusst, ob und wie schnell eine Aufnahme des topisch applizierten Lokalanästhetikum erfolgt [76].

Die empfohlene Applikationsdauer von EMLA® Creme beträgt mindestens 1h, sollte jedoch bei einer Spalthauttransplantation 2h betragen [77]. Weiterhin wirkt EMLA® Creme auf erkrankter Haut (z.B. atopische Dermatitis) schneller und kürzer als im Vergleich zu normaler, gesunder Haut [78]. EMLA® Creme bildet unter Okklusion ein Depot im Stratum corneum und bewirkt somit eine weiter wirkende Analgesie bis zu 15-60 min nach Entfernung des topischen Lokalanästhetikums [79]. Das Einsetzen der analgesierenden Wirkung und der Wirkungsdauer von EMLA® Creme hängt vom Ort der Applikation ab. Im Gesicht und an den Oberschenkeln kommt es nach <25 min zu einer analgesierenden Wirkung [80]. Im Bereich der Genitalschleimhäute kommt es nach circa 5-15 min zu einem Wirkungseintritt ohne Okklusion [81].

Je nach Applikationsdauer von EMLA® Creme zeigen sich unterschiedliche Wirtktiefen in mm. Bei einer Applikationsdauer von 60 min ergibt sich eine Wirtktiefe von 3 mm [82]. Bei einer Applikationsdauer von 120 min ergibt sich eine Wirtktiefe von 5 mm [82]. In einer weiteren Studie von *Wahlgren und Quiding* konnte gezeigt werden, dass es nach einer Applikationsdauer von 60 min zu einer ausreichenden Analgesie in einer Wirtktiefe von 1-2 mm kommt, nach 120 min bis zu 2-3 mm und nach 3-4 h zu einer Analgesie bis zu 6mm [83]. Die genannten Studien beschreiben die analgesierende Wirkung von Emla® Creme, nehmen jedoch keinen Bezug auf die Vasoaktivität.

In Studien konnte für Dolocupin® Creme eine analgesierende Wirkung nach bereits 30 min ohne Okklusion im Vergleich zu Emla® Creme nach 60 min mit Okklusion nachgewiesen werden [59]. Für Dolocupin® Creme (Literatursuche

auch unter ELA-max/LMX 4% Cream) gibt es wenig Literatur und wenn bezieht sich diese auf die analgesierende Wirkung im Vergleich zu anderen topisch applizierten Lokalanästhetika und nicht auf die Vasoaktivität, wie in dieser Studie.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

### **Diskussion der Gruppenvergleiche**

Im durchgeführten Gruppenvergleich mit Emla® Creme kann man erkennen, dass es bei dem Parameter superficial rHb jeweils bei 60, 90 und 180 min ein statistisch signifikantes niedrigeres Ergebnis im Vergleich zum Startpunkt gibt (rHb 60,  $p < 0.001$ ; rHb 90,  $p < 0.001$ ; rHb 180,  $p = 0.028$ ). Ein signifikant niedrigerer rHb deutet auf eine Vasokonstriktion hin und würde unsere Arbeitshypothese, dass es unter Emla® Creme anfangs zu einer Vasokonstriktion kommt, bestätigen. In Studien wurde für Emla® Creme erst nach 180 min Applikationszeit eine Vasodilatation beschrieben [44]. Im Vergleich dazu kann bei der Variable deep rHb zu den Zeitpunkten 90 und 180 min ein statistisch signifikantes höheres Ergebnis im Vergleich zum Start dargestellt werden. Die Daten deuten auf eine Zunahme der relativen Hämoglobinmenge hin, somit auf eine Vasodilatation. In einer Studie wird beschrieben, dass Emla® Creme nach einer Inkubationszeit von 60 min eine analgetische Wirtiefe von 3mm hat, jedoch wird nicht auf die Vasoaktivität Bezug genommen [82]. Die Messung in 8mm Tiefe misst die relative Hämoglobinmenge in tieferem Gewebe, z.B. Muskel und nicht mehr in der Epidermis oder Dermis [84]. Die Frage ist, ob Emla® Creme in einer Tiefe von 8mm noch einen Einfluss auf die Vasoaktivität hat und ob unsere verwendete Menge an Creme (0,2ml) ausreichend war, um in die Tiefe vorzudringen. Unsere Ergebnisse sprechen gegen eine Wirkung in der Tiefe, da die erhobenen Daten auf eine Vasodilatation hindeuten. *Ghazanfari et al.* hat beim Menschen in tieferen Gewebeschichten (8mm) erhöhte Blutflusswerte detektiert und sie mit einer erhöhten Kapillardichte und erhöhten Stoffwechselrate erklärt [85].

In dem Gruppenvergleich mit Dolocupin® Creme werden einige statistisch signifikante Ergebnisse dargestellt. Bei superficial SO<sub>2</sub> kann man bei  $t = 60$  ein signifikant höheres Ergebnis im Vergleich zum Start sehen (SO<sub>2</sub> 60,  $M = 124.7$ ,  $SD = 44.2$ ,  $p < 0.001$ ). Dies spricht für eine Zunahme der oberflächlichen

Sauerstoffsättigung in den ersten 60 min. Ursächlich könnte die Okklusion sein, welche zu einer Zunahme von Wärme und Feuchtigkeit in der okklusiven Kammer führt. Bei dem Parameter superficial Flow zeigt sich zu den Zeitpunkten 60, 90 und 180 min ein signifikant höheres Ergebnis für Dolocupin® Creme im Vergleich zum Messpunkt 0 min (Flow 60,  $p < 0.001$ ; Flow 90,  $p = 0.002$ ; Flow 180,  $p = 0.028$ ). Diese Daten deuten auf eine Vasodilatation hin. Für Lidocain gibt es in der Literatur je nach gemessener Konzentration im Plasma Daten, die eine Vasokonstriktion oder eine Vasodilatation beschreiben [45]. Da in Dolocupin® Creme Lidocain 4% enthalten ist im Vergleich zu 2,5% Lidocain in Emla® Creme sollte es, wie in unserer Hypothese angenommen, zu einem verstärkten vasoaktiven Effekt unter Dolocupin® Creme im Vergleich zu Emla® Creme kommen. Eine statistische Signifikanz lässt sich für superficial rHb zum Zeitpunkt 90 min aufzeigen (rHb 90,  $M = 94.6$ ,  $SD = 17.6$ ,  $p = 0.038$ ). Hier sieht man ein signifikant niedrigeres Ergebnis im Vergleich zum Start. Dies könnte für eine Vasokonstriktion sprechen, jedoch ist bei nur einer statistischen Signifikanz im gesamten Zeitverlauf eher von einem Ausreißer auszugehen.

### **Superficial SO<sub>2</sub>**

Im Vergleich der Externa untereinander konnten keine signifikanten Ergebnisse für den Parameter superficial SO<sub>2</sub> festgestellt werden. Es kann lediglich ein möglicher Trend erkannt werden. In der Graphik der oberflächlichen Sauerstoffsättigung zeigt sich unter Emla® und Dolocupin® Creme ein Anstieg der venösen Sauerstoffsättigung in den ersten 60 min, was für eine Hyperoxie sprechen könnte (SO<sub>2</sub> Emla® t=60,  $M = 103.6\%$ ; SO<sub>2</sub> Dolocupin® t=60,  $M = 123.6\%$ ). Jedoch kommt es auch unter Bepanthen® Salbe zu einer Zunahme der Gewebe-Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub> Bepanthen® t=60,  $M = 126.5\%$ ), welches für eine Hyperoxie sprechen könnte. Die oberflächlich gemessene Sauerstoffkonzentration weist zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe auf. Die Feuchtigkeit und Wärme unter der verwendeten okklusiven Folie könnte bei allen drei verwendeten Externa zu einer Zunahme der Gewebe-Sauerstoffsättigung führen. Insgesamt zeigt sich für Emla® und

Dolocupin® Creme nach 60 min eine Abnahme der oberflächlichen Sauerstoffsättigung, was für eine Hypoxie spricht. Unter Emla® Creme zeigt sich ein Abfall der superficial SO<sub>2</sub> um ca. 20% im Vergleich zu ca. 30% unter Dolocupin® Creme, jedoch ohne statistische Signifikanz.

### **Superficial rHb**

Im Ergebnisteil konnte gezeigt werden, dass Emla® zu fast allen Zeitpunkten signifikant niedrigere superficial rHb-Werte aufweist im Vergleich zu Bepanthen®-Salbe. Unter Emla® Creme kommt es zu einem Abfall von max. 12% bei t=75, sowie zu einem Anstieg unter Bepanthen®-Salbe auf maximal 107,5% bei t=165. Signifikante Ergebnisse zeigen sich bei den Messzeitpunkten 60 min ( $p < 0,05$ ), 75 min ( $p < 0,01$ ), 90 min ( $p < 0,01$ ), 105 min ( $p < 0,05$ ), 120 min ( $p < 0,05$ ), 135 min ( $p < 0,05$ ) sowie 165 min ( $p < 0,05$ ). Diese signifikanten Ergebnisse sprechen für eine Vasokonstriktion von Emla® Creme im Vergleich zur Kontrolle bis 165 min. Diese Ergebnisse können mit der Literatur in Einklang gebracht werden. Laut einer Studie von von *Bjerring et al* kommt es unter einer 1,5 h Applikation von Emla® Creme zu einer Vasokonstriktion [44]. Der Unterschied zu dieser Arbeit ist die Okklusionsdauer von 60 min im Vergleich zu 1,5 h in der Arbeit von *Bjerring et al.*[44]. Ergänzend hierzu berichtet *Tucker* von dem direkten Effekt von Emla® Creme auf die vaskuläre glatte Muskulatur, die zu einer Vasokonstriktion führt [86].

Weiterhin zeigt sich bei 75 min, dass die Gruppe Dolocupin® Creme ein signifikant höheres rHb aufweist als die Gruppe Emla® Creme (rHb t=75, M=97.6%, SD=15.5,  $p=0.033$ ). Da dies jedoch die einzige Signifikanz über den gesamten Zeitverlauf von 180 Minuten ist, wird sie als Ausreißer bewertet.

Insgesamt zeigt sich ein Trend für Emla® und Dolocupin® Creme über den Zeitverlauf. Unter Emla® Creme kommt es zu einer deutlich ausgeprägteren Vasokonstriktion im Vergleich zu Dolocupin® Creme. Dieser Unterschied könnte an der unterschiedlichen Zusammensetzung der Externa liegen. Dolocupin® Creme enthält nur Lidocain, welches in der Literatur als vasodilatativ beschrieben wird je nach Konzentration. In einer niedrigen Konzentration im Plasma kommt es unter Lidocain zu einer Vasokonstriktion [45]. Dieser Trend kann in dieser

Arbeit aufgezeigt werden. Möglicherweise kommt es durch eine zu kleine Menge an verwendetem Dolocupin® zu einer Vasokonstriktion. Prilocain, welches zusätzlich in Emla® Creme enthalten ist, hat eine deutlich geringere vasodilatative Eigenschaft. Somit könnte der gezeigte Trend mit der Literatur in Einklang gebracht werden.

Auch in der Kurve zu superficial rHb kommt es unter Emla® Creme ab 120 min zu einem Anstieg der Kurve bis sie nahezu den Ausgangswert bei 180 Minuten erreicht. Dieser Verlauf deutet auf eine zunehmende Abnahme der Vasokonstriktion hin.

Bezüglich der Kontrolle Bepanthen® zeigen sich im Zeitverlauf über 180 Minuten keine signifikanten Ergebnisse. Es konnte lediglich ein Trend derart gezeigt werden, dass es unter der Anwendung von Bepanthen® Salbe zu einer Zunahme der oberflächlichen relativen Hämoglobinmenge kommt. Diese Beobachtung könnte als Ausdruck einer vorherrschenden Vasodilatation interpretiert werden. Ein möglicher Erklärungsansatz für diese Beobachtung könnte in diesem Zusammenhang die Anwendung einer okklusiven Kammer einhergehend mit vermehrter Feuchtigkeit und Wärme sein.

### **Superficial Flow**

Für den superficial Flow wurden zwei signifikante Ergebnisse dargestellt. Nach 75 min sind die Werte für Emla® Creme signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrolle Bepanthen® Creme ( $p < 0,05$ ). Ebenso ist der Blutfluss in der Gruppe Dolocupin® Creme signifikant niedriger als in der Bepanthen® Gruppe ( $p < 0,01$ ). In der Graphik zeigt sich jedoch ein insgesamt Trend der Zunahme des superficial Flow über 180 min für alle 3 Substanzen.

Die signifikanten Ergebnisse deuten auf eine Zunahme des Blutflusses unter der Kontrolle hin. In einer Studie konnte eine Zunahme im Blutfluss unter Dexpanthenol im Tiermodell gezeigt werden [87]. Möglicherweise kommt es durch die Anwendung einer okklusiven Kammer zu vermehrter Feuchtigkeit und Wärme, welches zu einer Hyperämie mit vermehrtem Blutfluss führt.

### **Diskussion der Deep Parameter**

In 8mm Hauttiefe zeigt sich für alle 3 erhobenen Parameter jeweils unter Emla®, Dolocupin® Creme und Bepanthen® Salbe ein Anstieg der erhobenen Daten, was für eine Hyperämie und Hyperoxie spricht.

In 8mm Hauttiefe kommt es bei der Sauerstoffsättigung unter Dolocupin® Creme zu einem maximalen Anstieg von circa 44% bei t=60, sowie zu einem Anstieg von circa 46% unter Bepanthen®-Salbe bei t=75. Unter Emla® Creme kommt es zu einem maximalen Anstieg von circa 28% bei t=60. Diese Daten deuten auf eine Hyperoxie hin, sind jedoch ohne statistische Signifikanz.

Bezüglich der deep rHb kommt es zu einem maximalen Anstieg auf 117,2% unter Emla® Creme bei t=150, auf 115,2% unter Dolocupin® Creme bei t=115,2%, sowie auf maximal 110,7% unter Bepanthen®-Salbe bei t=180. Eine statistische Signifikanz der topischen Lokalanästhetika im Vergleich zu Bepanthen® Salbe als Kontrolle in 8 mm Hauttiefe konnte nur vereinzelt dargestellt werden und lässt somit keine genauen Aussagen zu. Insgesamt lässt sich jedoch der Trend der Vasodilatation für die erhobenen deep Parameter darstellen. Ein möglicher Erklärungsansatz ist, dass die beiden verwendeten topischen Lokalanästhetika in 8mm Hauttiefe keine Wirkung erzielen. Möglicherweise ist auch die verwendete Menge an Creme zu gering gewesen und die Okklusionsdauer von 60 min zu kurz. Die Messung in 8mm Tiefe misst die Parameter in tieferem Gewebe, z.B. Muskel und nicht mehr in der Epidermis oder Dermis [84].

### **4.3 Diskussion der Methodik und Limitationen**

In dieser Arbeit handelt es sich um eine klinische, prospektive Doppelblind-Studie. Die 50 Studienteilnehmer wurden vor Beginn der Datenerhebung über den Studienaufbau und Ablauf informiert. Es wurden kontinuierlich Blutdruck, Puls, Raum- und Hauttemperatur mit CE zertifizierten Medizinprodukten gemessen, um eine mögliche Beeinflussung der Studiendaten durch nicht geprüfte Geräte zu vermeiden. Darüber hinaus wurden Blutdruck, Puls, Raum- und Hauttemperatur zu den Messzeitpunkten vom selben Untersucher ermittelt, um einem Bias durch unterschiedliche Untersucher entgegenzuwirken. Insgesamt konnten durch diese Maßnahmen für die Parameter Blutdruck, Puls,

Raum- und Hauttemperatur (bis auf Emla® Creme bei 105 min) konstante Werte dargestellt werden. Somit konnte eine Verfälschung der erhobenen Daten deutlich reduziert werden. Der Ablauf war standardisiert: Es musste dieselbe Sitzposition, sowie Position der zu messenden Unterarme eingenommen werden. Es wurden bei jeder Untersuchung die gleichen Materialien und Geräte verwendet. Durch einen standardisierten Ablauf und dieselben Untersucher kann von einer deutlich reduzierten Beeinflussung auf die erhobenen Daten der Mikrozirkulation ausgegangen werden.

Als Limitation dieser Studie ist eine kleine Probandenzahl von insgesamt 49 eingeschlossenen Teilnehmern sowie ein junges mittleres Alter von 28,9 Jahren der Probanden anzusehen. Es wurden mehr Daten bei weiblichen Studienteilnehmern erhoben.

Die Parameter Blutfluss, Blutflussgeschwindigkeit, relative Hämoglobinmenge und Sauerstoffsättigung wurden mittels nicht-invasiver Messung mit dem O2C-Gerät erhoben. Mittels Sonden Auflage auf die Haut wurde diese vier Parameter in 2 Hauttiefen gemessen. Die Platzierung der Sonde auf der Haut erfordert einen gleichmäßigen Druck, da es bei zu starkem Druck zu einer Verringerung des gemessenen Blutflusses kommen kann. In dieser Studie erfolgte die Platzierung der Sonde jeweils durch den gleichen Untersucher, sodass eine Verfälschung des erhobenen Blutflusses durch übermäßigen Druck so gering wie möglich gehalten wurde.

Die erhobenen Daten der Sauerstoffsättigung mittels O2C-Messgeräts werden in Prozent angegeben. Die Parameter Blutfluss, Blutflussgeschwindigkeit und relative Hämoglobinmenge werden in „Arbitrary Units“ (= willkürliche Einheiten) angegeben. Als Limitation des Gerätes ist eine nicht mögliche Vergleichbarkeit der erhobenen Parameter mit anderen Messtechniken anzusehen, da es keine festgelegten Maßeinheiten gibt.

Weitere Limitationen sind die Dauer der Datenerhebung von 180 min. Laut Literaturvergleich kommt es nach einer Applikation von 3h von Emla® Creme zu einer Vasodilatation [44]. Für zukünftige Studien sollte aufgrund der genannten Studie die Erhebungsdauer auf z.B. 6 h ausgeweitet werden. Die Menge der verwendeten Externa von 0,2 ml pro Testfeld, sollte bei einer möglichen

zukünftigen Studie erhöht werden. Hierzu kann auf eine Studie von *Metzler-Wilson et al.* verwiesen werden, die eine Menge von 1g pro Testfeld verwendet haben [88]. In einer weiteren Studie von *Bjerring et al.* wurden 2,5g pro Testfeld verwendet [44]. Weiterhin sollte man in einer zukünftigen Studie eine Kontrollsalbe verwenden, die die gleichen Inhaltsstoffe enthält wie die verwendeten Lokalanästhetika, nur ohne den Wirkstoff. Die verwendete Bepanthen® Salbe in dieser Studie als Kontrolle enthält unterschiedliche Inhaltsstoffe im Vergleich zu den verwendeten topischen Lokalanästhetika.

Eine weitere Limitation der Studie ist, dass keine Messung an einem Testfeld nur mit Okklusion und ohne Substanz erfolgt ist, um den okklusiven Effekt einzeln zu beurteilen.

Insgesamt ist zu sagen, dass man durch die Applikation von topischen Externa keine Wunder in der Verbesserung des Lappenüberlebens/Verlustes erwarten darf, da am häufigsten der mechanische Verschluss (z.B. Thrombose) ursächlich für eine Minderperfusion/Verlust der freien Lappenplastik ist.

#### 4.4 Schlussfolgerung

In dieser Studie sollte die Veränderung der Mikrozirkulation der Haut nach Applikation von Emla® und Dolocupin® Creme im Vergleich zu Bepanthen® Salbe über 180 min beurteilt werden und Referenzwerte an gesunden Probanden erhoben werden. Durch die in Kapitel 1 dargestellten Eigenschaften war initial von einer Vasodilatation unter Dolocupin® Creme auszugehen. Entgegen dieser Annahme zeigte sich keine signifikante Durchblutungssteigerung im Vergleich zur Kontrolle. Dies kann mehrere Ursachen haben, die zum Teil im Studiendesign liegen könnten. So ist möglicherweise die diffundierte Konzentration der Wirkstoffe zu gering gewesen. Die Zeitachse sollte ausgedehnt werden, da positive Auswirkungen der kutanen Lokalanästhetika Applikation auf die Hautdurchblutung alle erst nach längerer Zeit beobachtet wurden. Zudem kam es bereits in der Kontrollgruppe zu stärkeren Veränderungen in der Mikrozirkulation, sodass auch die relativ kleine Probandenzahl aufgrund der hohen Standardabweichung eindeutige Aussagen verhindern könnte. Auf jeden Fall sollten in einer zukünftigen Studie die Kontrollen für Emla® Creme und

Dolocupin® Creme der gleichen Salbengrundlage, nur ohne Wirkstoff, entsprechen, sowie eine Kontrolle mit Tegaderm® Folie.

Auch unter Emla® Creme konnte eine Vasokonstriktion dargestellt werden, was unserer Arbeitshypothese entspricht. Eine Vasodilatation war über den gewählten Zeitraum von 180 Minuten nicht erkennbar, jedoch der Trend der zunehmenden Abnahme der Vasokonstriktion gegen Ende des Zeitraums. Man würde annehmen, dass eine Vasokonstriktion nicht zu einem verbesserten Überleben von freien Lappenplastiken führt. Jedoch wurde bereits in mehreren Studien dargestellt, dass eine initiale Ischämie mit anschließender Reperfusion (Remote Ischemic Conditioning) zu einem verbesserten Überleben führt. Hier könnten möglicherweise die vasokonstriktiven Eigenschaften von Emla® Creme als non-invasive und schmerzlose Methode zum RIC genutzt werden. Diesbezüglich könnte man eine weitere Studie durchführen und die Daten dieser Arbeit als Grundlage dafür nutzen.

## 5. Zusammenfassung

Die Wiederherstellung von Form und Funktion nach Verbrennung oder Trauma ist zentrale Aufgabe des Fachbereichs der Plastischen, Ästhetischen und Rekonstruktiven Chirurgie. Besonderes Augenmerk bei der Behandlung gilt der Defektdeckung an der betroffenen Körperregion wobei sich das Behandlungsverfahren individuell nach den Bedürfnissen und Voraussetzungen des Patienten orientieren. Eines der komplexesten Verfahren zur Wundbehandlung stellt das Verfahren der Lappenplastik dar. Obwohl heutzutage ein Großteil der Lappen überleben, stellt der postoperative Lappenverlust weiterhin ein Problem von bedeutender klinischer Relevanz dar. Neben systemisch-medikamentöser Therapie können auch nebenwirkungsarme Lokalthérapeutika in Form vasoaktiver Salben zum Einsatz kommen. Die Anwendungsmöglichkeiten für den Menschen sind jedoch noch unzureichend erforscht. An diesem Punkt möchte die vorliegende Studie ansetzen. Ziel der Studie ist es, Daten von potenziell nützlichen Substanzen (in dieser Studie Emla® und Dolocupin® Creme) hinsichtlich der Wirkung auf die Mikrozirkulation der Haut an einem gesunden Probandenkollektiv zu testen.

Die Datengrundlage der Untersuchung bildet eine klinische Studie im Querschnittsdesign mit insgesamt 50 Teilnehmern in deren Rahmen die Lokalsubstanzen hinsichtlich der oberflächlichen und tiefen Sauerstoffsättigung, relativen Hämoglobinmenge und Blutfluss auf die Mikrozirkulation der Haut untersucht wurden.

Die gewonnenen Daten wurden beschreibend, sowie vergleichend für die genannten Salben und Cremes ausgewertet.

Im Ergebnis zeigt sich unter Dolocupin® Creme keine signifikante Durchblutungssteigerung im Vergleich zur Kontrolle Bepanthen® Salbe. Unter Emla® Creme sieht man eine Vasokonstriktion.

Die Ergebnisse der Studie könnten genutzt werden, um langfristig weitere Behandlungsoptionen im Rahmen der postoperativen Versorgung von Lappenplastiken zu implementieren.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Available from: [https://www.dgpraec.de/plastische\\_chirurgie](https://www.dgpraec.de/plastische_chirurgie) (Abgerufen am 02.01.2021).
2. Springer, H.A., *Clinical applications for muscle and musculocutaneous flaps*. By Steven J. Mathes and Foad Nahai, 733 pp, C. V. Mosby Co., St. Louis, MO, 1982. *Muscle & Nerve*, 1983. **6**(5): p. 389-389.
3. Till Fischborn, H.-E.S. *Plastische Chirurgie in der Behandlung von Weichteilsarkomen des Bewegungsapparates*, *Trillium Krebsmedizin Ausgaben 2014, Heft 4/2014*. Available from: <https://www.trillium.de/zeitschriften/trillium-krebsmedizin/archiv-trillium-krebsmedizin/trillium-krebsmedizin-ausgaben-2014/heft-42014/plastische-chirurgie-in-der-behandlung-von-weichteilsarkomen-des-bewegungsapparates/html-version.html> (Abgerufen am 20.11.2019).
4. Booi, D.I., et al., *A study of perfusion of the distal free-TRAM flap using laser Doppler flowmetry*. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2008. **61**(3): p. 282-8.
5. Kerrigan, C.L. and R.K. Daniel, *Pharmacologic treatment of the failing skin flap*. *Plast Reconstr Surg*, 1982. **70**(5): p. 541-9.
6. Sloan, G.M. and J.F. Reinisch, *Flap physiology and the prediction of flap viability*. *Hand Clin*, 1985. **1**(4): p. 609-19.
7. Pang, C.Y., C.R. Forrest, and S.F. Morris, *Pharmacological augmentation of skin flap viability: a hypothesis to mimic the surgical delay phenomenon or a wishful thought*. *Ann Plast Surg*, 1989. **22**(4): p. 293-306.
8. Nichter, L.S., M.W. Sobieski, and M.T. Edgerton, *Augmentation of critical skin flap survival following ibuprofen therapy*. *Ann Plast Surg*, 1986. **16**(4): p. 305-12.
9. Pratt, M.F., *Edmund Prince Fowler Award Thesis. Evaluation of random skin flap survival in a porcine model*. *Laryngoscope*, 1996. **106**(6): p. 700-12.
10. Baille, J.W., et al., *The effect of nifedipine on skin flap survival in rats*. *Laryngoscope*, 1994. **104**(3 Pt 1): p. 253-8.
11. Pal, S., R.K. Khazanchi, and K. Moudgil, *An experimental study on the effect of nifedipine on ischaemic skin flap survival in rats*. *Br J Plast Surg*, 1991. **44**(4): p. 299-301.
12. Hira, M., S. Tajima, and S. Sano, *Increased survival length of experimental flap by calcium antagonist nifedipine*. *Ann Plast Surg*, 1990. **24**(1): p. 45-8.
13. Rohrich, R.J., G.W. Cherry, and M. Spira, *Enhancement of skin-flap survival using nitroglycerin ointment*. *Plast Reconstr Surg*, 1984. **73**(6): p. 943-8.
14. Davis, R.E., et al., *Comparison of topical anti-ischemic agents in the salvage of failing random-pattern skin flaps in rats*. *Archives of Facial Plastic Surgery*, 1999. **1**(1): p. 27-32.
15. Karacal, N., et al., *Enhancement of dorsal random-pattern skin flap survival in rats with topical lidocaine and prilocaine (EMLA): enhancement of flap survival by EMLA*. *J Surg Res*, 2005. **124**(1): p. 134-8.

16. M.Röcken, M.S., E. Sattler, W.Burgdorf, *Taschenatlas Dermatologie*. Thieme 2010: p. 2-10.
17. G.Aumüller, G.A., A. Doll, J.Engele, J.Kirsch, S. Mense, D. Reißig, J.Salvetter, W. Schmidt, F. Schmitz, E. Schulte, K. Spanel-Borowski, W. Wolff, L. Wurzinger, H. Zilch, *Anatomie Duale Reihe*. Thieme 2007: p. 1286-1298.
18. Hamm, R., et al., *Text and Atlas of Wound Diagnosis and Treatment*, edited by Rose Hamm, published by McGraw Hill. 2015.
19. J.R. Siewert, H.J.S., *Chirurgie*. Springer, 2012. **9.**: p. 1004-1008.
20. R. Berchtold, H.H., H.-J. Peiper, H.-P.Bruch, O.Trentz, *Berchtold Chirurgie*. Elsevier, 2008. **6. Auflage**: p. 1076-1079.
21. Hadley, S.R. and J.T. Capo, *Digit Replantation The First 50 Years*. Bull Hosp Jt Dis (2013), 2015. **73**(2): p. 148-55.
22. Taylor, G.I. and R.K. Daniel, *The free flap: composite tissue transfer by vascular anastomosis*. Aust N Z J Surg, 1973. **43**(1): p. 1-3.
23. Bruns, D.H.-. *Duale Reihe Chirurgie*. Thieme, 2012. **4.**: p. 1060-1064.
24. Taylor, G.I. and J.H. Palmer, *The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications*. Br J Plast Surg, 1987. **40**(2): p. 113-41.
25. Taylor, G.I., R.J. Corlett, and M.W. Ashton, *The Functional Angiosome: Clinical Implications of the Anatomical Concept*. Plast Reconstr Surg, 2017. **140**(4): p. 721-733.
26. Pavletic, M.M., *Canine axial pattern flaps, using the omocervical, thoracodorsal, and deep circumflex iliac direct cutaneous arteries*. Am J Vet Res, 1981. **42**(3): p. 391-406.
27. Chen, K.T., et al., *Timing of presentation of the first signs of vascular compromise dictates the salvage outcome of free flap transfers*. Plast Reconstr Surg, 2007. **120**(1): p. 187-95.
28. Hosein, R.C., A. Cornejo, and H.T. Wang, *Postoperative monitoring of free flap reconstruction: A comparison of external Doppler ultrasonography and the implantable Doppler probe*. Plast Surg (Oakv), 2016. **24**(1): p. 11-9.
29. Salgado, C.J., S.L. Moran, and S. Mardini, *Flap monitoring and patient management*. Plast Reconstr Surg, 2009. **124**(6 Suppl): p. e295-302.
30. Heusch, G., et al., *Remote ischemic conditioning*. J Am Coll Cardiol, 2015. **65**(2): p. 177-95.
31. Kolbenschlag, J., et al., *Remote Ischemic Conditioning Improves Blood Flow and Oxygen Saturation in Pedicled and Free Surgical Flaps*. Plast Reconstr Surg, 2016. **138**(5): p. 1089-1097.
32. Adanali, G., K. Ozer, and M. Siemionow, *Early and Late Effects of Ischemic Preconditioning on Microcirculation of Skeletal Muscle Flaps*. Plastic and Reconstructive Surgery, 2002. **109**(4): p. 1344-1351.
33. Huang, L., *What happened if various kinds of postconditioning working on the preconditioned ischemic skin flaps*. PloS one, 2013. **8**(9): p. e72818-e72818.
34. Küntscher, M.V., B. Hartmann, and G. Germann, *Remote ischemic preconditioning of flaps: a review*. Microsurgery, 2005. **25**(4): p. 346-52.
35. Küntscher, M.V., et al., *Acute remote ischemic preconditioning on a rat cremasteric muscle flap model*. Microsurgery, 2002. **22**(6): p. 221-226.

36. Muller, C.S., et al., *Pra- und perioperative Aspekte der Versorgung dermatochirurgischer Patienten*. J Dtsch Dermatol Ges, 2017. **15**(2): p. 117-148.
37. Ohlsen, L., S. Engleson, and H. Evers, *An anaesthetic lidocaine/prilocaine cream (EMLA) for epicutaneous application tested for cutting split skin grafts*. Scand J Plast Reconstr Surg, 1985. **19**(2): p. 201-9.
38. Arildsson, M., G.E. Nilsson, and T. Stromberg, *Effects on skin blood flow by provocation during local analgesia*. Microvasc Res, 2000. **59**(1): p. 122-30.
39. Tadicherla, S. and B. Berman, *Percutaneous dermal drug delivery for local pain control*. Ther Clin Risk Manag, 2006. **2**(1): p. 99-113.
40. Scheuplein, R.J. and I.H. Blank, *Permeability of the skin*. Physiol Rev, 1971. **51**(4): p. 702-47.
41. Singh, S. and J. Singh, *Transdermal drug delivery by passive diffusion and iontophoresis: a review*. Med Res Rev, 1993. **13**(5): p. 569-621.
42. jne, *Bedeutung und Funktion des Stratum corneum*. Dtsch Arztebl International, 1998. **95**(6): p. 284-.
43. Shahid, S., I.D. Florez, and L. Mbuagbaw, *Efficacy and Safety of EMLA Cream for Pain Control Due to Venipuncture in Infants: A Meta-analysis*. Pediatrics, 2019. **143**(1).
44. Bjerring, P., P.H. Andersen, and L. Arendt-Nielsen, *Vascular response of human skin after analgesia with EMLA cream*. Br J Anaesth, 1989. **63**(6): p. 655-60.
45. Johns, R.A., C.A. DiFazio, and D.E. Longnecker, *Lidocaine constricts or dilates rat arterioles in a dose-dependent manner*. Anesthesiology, 1985. **62**(2): p. 141-4.
46. Holm, J., B. Andren, and K. Grafford, *Pain control in the surgical debridement of leg ulcers by the use of a topical lidocaine--prilocaine cream, EMLA*. Acta Derm Venereol, 1990. **70**(2): p. 132-6.
47. O2C- Messsprinzip. Available from: <http://www.lea.de/deu/fro2chd.htm> (Abgerufen am 16.02.2021).
48. MEDISANA®. ThermoDock® Infrarot- Thermometer- Modul Gebrauchsanweisung. Available from: [https://www.medisana.de/out/pictures/media/manual/76156\\_thermodockinternational.pdf](https://www.medisana.de/out/pictures/media/manual/76156_thermodockinternational.pdf) (Abgerufen am 01.02.2021).
49. Angetestet: Medisana ThermoDock – Aufsteckbares Infrarot-Thermometer für iOS-Geräte. Available from: <https://www.iphoneticker.de/medisana-thermodock-iphone-test-27478/> (Abgerufen am 01.02.2021).
50. Lillieborg, S. and L. Aanderud, *EMLA anaesthetic cream for debridement of burns: a study of plasma concentrations of lidocaine and prilocaine and a review of the literature*. Int J Burns Trauma, 2017. **7**(6): p. 88-97.
51. Santacana, E., et al., *[EMLA. A new topical anesthetic]*. Rev Esp Anesthesiol Reanim, 1993. **40**(5): p. 284-91.
52. Manner, T., et al., *Reduction of pain at venous cannulation in children with a eutectic mixture of lidocaine and prilocaine (EMLA cream): comparison*

- with placebo cream and no local premedication. Acta Anaesthesiol Scand, 1987. 31(8): p. 735-9.*
53. Gudin, J. and S. Nalamachu, *Utility of lidocaine as a topical analgesic and improvements in patch delivery systems. Postgrad Med, 2020. 132(1): p. 28-36.*
54. Crisan, D., et al., *Dermatochirurgie bei Kindern: Gegenwartiger Stand zu Indikation, Anästhesie, Analgesie und potentiellen perioperativen Komplikationen. J Dtsch Dermatol Ges, 2018. 16(3): p. 268-277.*
55. Cao, B., et al., *Effects of lidocaine on random skin flap survival in rats. Dermatol Surg, 2015. 41(1): p. 53-8.*
56. Friedman, P.M., et al., *Topical anesthetics update: EMLA and beyond. Dermatol Surg, 2001. 27(12): p. 1019-26.*
57. Tang, M.B., A.T. Goon, and C.L. Goh, *Study on the efficacy of ELA-Max (4% liposomal lidocaine) compared with EMLA cream (eutectic mixture of local anesthetics) using thermosensory threshold analysis in adult volunteers. J Dermatolog Treat, 2004. 15(2): p. 84-7.*
58. Friedman, P.M., et al., *Comparative study of the efficacy of four topical anesthetics. Dermatol Surg, 1999. 25(12): p. 950-4.*
59. Eichenfield, L.F., et al., *A clinical study to evaluate the efficacy of ELA-Max (4% liposomal lidocaine) as compared with eutectic mixture of local anesthetics cream for pain reduction of venipuncture in children. Pediatrics, 2002. 109(6): p. 1093-9.*
60. Sobanko, J.F., C.J. Miller, and T.S. Alster, *Topical anesthetics for dermatologic procedures: a review. Dermatol Surg, 2012. 38(5): p. 709-21.*
61. Proksch, E. and H.P. Nissen, *Dexpanthenol enhances skin barrier repair and reduces inflammation after sodium lauryl sulphate-induced irritation. J Dermatolog Treat, 2002. 13(4): p. 173-8.*
62. Abiko, Y., M. Tomikawa, and M. Shimizu, *Enzymatic conversion of pantothenylalcohol to pantothenic acid. J Vitaminol (Kyoto), 1969. 15(1): p. 59-69.*
63. Radtke, M.A., et al., *Patientennutzen und Anwendungsmerkmale der Behandlung irritierter Haut mit dexpanthenolhaltiger Salbe. Der Hautarzt, 2009. 60(5): p. 414-419.*
64. Gehring, W. and M. Gloor, *Effect of topically applied dexpanthenol on epidermal barrier function and stratum corneum hydration. Results of a human in vivo study. Arzneimittelforschung, 2000. 50(7): p. 659-63.*
65. Ebner, F., et al., *Topical use of dexpanthenol in skin disorders. Am J Clin Dermatol, 2002. 3(6): p. 427-33.*
66. Kerrigan, C.L., *Skin flap failure: pathophysiology. Plast Reconstr Surg, 1983. 72(6): p. 766-77.*
67. Willatts, D.G. and F. Reynolds, *Comparison of the vasoactivity of amide and ester local anaesthetics. An intradermal study. Br J Anaesth, 1985. 57(10): p. 1006-11.*
68. Aps, C. and F. Reynolds, *The effect of concentration on vasoactivity of bupivacaine and lignocaine. Br J Anaesth, 1976. 48(12): p. 1171-4.*
69. Reynolds, F., T.H. Bryson, and A.D. Nicholas, *Intradermal study of a new local anaesthetic agent aptocaine. Br J Anaesth, 1976. 48(4): p. 347-54.*

70. Wiles, M.D., S.A. Dobson, and I.K. Moppett, *The effect of a new topical local anaesthetic delivery system on forearm skin blood flow reactivity*. *Anaesthesia*, 2010. **65**(2): p. 178-83.
71. Lycka, B.A., *EMLA. A new and effective topical anesthetic*. *J Dermatol Surg Oncol*, 1992. **18**(10): p. 859-62.
72. Liu, D.R., H.L. Kirchner, and E.M. Petrack, *Does using heat with eutectic mixture of local anesthetic cream shorten analgesic onset time? A randomized, placebo-controlled trial*. *Ann Emerg Med*, 2003. **42**(1): p. 27-33.
73. Railan, D. and T.S. Alster, *Use of topical lidocaine for cosmetic dermatologic procedures*. *J Drugs Dermatol*, 2007. **6**(11): p. 1104-8.
74. Singer, A.J., et al., *Cutaneous tape stripping to accelerate the anesthetic effects of EMLA cream: a randomized, controlled trial*. *Acad Emerg Med*, 1998. **5**(11): p. 1051-6.
75. Yun, P.L., R. Tachihara, and R.R. Anderson, *Efficacy of erbium:yttrium-aluminum-garnet laser-assisted delivery of topical anesthetic*. *J Am Acad Dermatol*, 2002. **47**(4): p. 542-7.
76. Adriani, J. and H. Dalili, *Penetration of local anesthetics through epithelial barriers*. *Anesth Analg*, 1971. **50**(5): p. 834-41.
77. Lahteenmaki, T., et al., *Topical analgesia for the cutting of split-skin grafts: a multicenter comparison of two doses of a lidocaine/prilocaine cream*. *Plast Reconstr Surg*, 1988. **82**(3): p. 458-62.
78. Juhlin, L., G. Hagglund, and H. Evers, *Absorption of lidocaine and prilocaine after application of a eutectic mixture of local anesthetics (EMLA) on normal and diseased skin*. *Acta Derm Venereol*, 1989. **69**(1): p. 18-22.
79. Arendt-Nielsen, L. and P. Bjerring, *Laser-induced pain for evaluation of local analgesia: a comparison of topical application (EMLA) and local injection (lidocaine)*. *Anesth Analg*, 1988. **67**(2): p. 115-23.
80. Holmes, H.S., *Choosing a local anesthetic*. *Dermatol Clin*, 1994. **12**(4): p. 817-23.
81. Rylander, E., et al., *Local anesthesia of the genital mucosa with a lidocaine/prilocaine cream (EMLA) for laser treatment of condylomata acuminata: a placebo-controlled study*. *Obstet Gynecol*, 1990. **75**(2): p. 302-6.
82. Bjerring, P. and L. Arendt-Nielsen, *Depth and duration of skin analgesia to needle insertion after topical application of EMLA cream*. *Br J Anaesth*, 1990. **64**(2): p. 173-7.
83. Wahlgren, C.F. and H. Quiding, *Depth of cutaneous analgesia after application of a eutectic mixture of the local anesthetics lidocaine and prilocaine (EMLA cream)*. *J Am Acad Dermatol*, 2000. **42**(4): p. 584-8.
84. Braverman, I.M., *The cutaneous microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization*. *Microcirculation*, 1997. **4**(3): p. 329-40.
85. Ghazanfari, M., et al., *Reproduzierbarkeit nicht-invasiver Durchblutungsmessung mit der Laser-Doppler-Spektroskopie*. *Physikalische Medizin Rehabilitationsmedizin Kurortmedizin - PHYSIK MED REHABIL KURORTMEDI*, 2002. **12**: p. 330-336.

86. Tucker, G.T., *Pharmacokinetics of local anaesthetics*. Br J Anaesth, 1986. **58**(7): p. 717-31.
87. Seven, B., et al., *Hippophae rhamnoides L. and dexpanthenol-bepanthere on blood flow after experimental skin burns in rats using <sup>133</sup>Xe clearance technique*. Hell J Nucl Med, 2009. **12**(1): p. 55-8.
88. Metzler-Wilson, K. and T.E. Wilson, *Topical anaesthesia does not affect cutaneous vasomotor or sudomotor responses in human skin*. Auton Autacoid Pharmacol, 2013. **33**(3-4): p. 25-33.

## 7. Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde an der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen in der Abteilung für Hand-, Plastische, Rekonstruktive und Verbrennungschirurgie durchgeführt.

Die Betreuung der vorliegenden Arbeit erfolgte durch Herrn Prof. Dr. med. Hans-Eberhard Schaller. Zum Januar 2020 erfolgte eine Übernahme der Betreuung durch Herrn Prof. Dr. med. Manuel Held.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Prof. Dr. med. Hans-Eberhard Schaller und Frau Dr. med. Dr. med. univ. Andrea Wenger sowie Herrn Amro Amr.

Die durchgeführten Versuche wurden von der Autorin der hier vorliegenden Arbeit in Zusammenarbeit und unter Aufsicht von Frau Dr. med. Dr. med. univ. Andrea Wenger und Herrn Amro Amr, Plastische Chirurgie, Marienhospital durchgeführt.

Die Datenaufbereitung und die statistische Auswertung hinsichtlich der Fragestellung dieser Arbeit erfolgte ausschließlich durch die Autorin der Dissertationsschrift und wurde Herrn Prof. Dr. med. Hans-Eberhard Schaller, Frau Dr. med. Dr. med. univ. Andrea Wenger und Herrn Prof. Dr. med. Manuel Held zur Diskussion vorgestellt.

Die Verfassung der vorliegenden Dissertationsschrift erfolgte ausschließlich durch die Autorin. Alle Abbildungen oder Tabellen, die nicht als Übernahme gekennzeichnet sind, wurden von der Autorin der hier vorliegenden Arbeit selbst erstellt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Düsseldorf, 16.02.2021

\_\_\_\_\_

Anabel Kersten

## 8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Hans-Eberhard Schaller danke ich für die Möglichkeit zur Promotion, für die Betreuung meiner Arbeit und den damit verbundenen Einblick in das Fachgebiet. Nach seinem Tod im Januar 2020 hat Herr Prof. Dr. med. Manuel Held die Betreuung meiner Dissertation übernommen. Ihm danke ich deshalb für die komplikationslose, freundliche und spontane Bereitschaft und für das Engagement, die Arbeit zu einem erfolgreichen Ende zu bringen.

Frau Dr. med. Dr. med. univ. Andrea Wenger danke ich herzlich für die Unterstützung und Supervision im Rahmen der Datenerhebung. Darüber hinaus danke ich Ihr für die vielen hilfreichen, kritischen und aufmunternden Kommentare während der Datenauswertung, sowie für Ihre Geduld und Unterstützung im Rahmen der Erstellung meiner Dissertationsschrift.

Herrn Amro Amr danke ich für die Unterstützung bei der Datenerhebung und für die Hinweise zur Erstellung einer Dissertationsschrift.

Meinen Freunden, Janin Jacobi und Anja Kallfaß, danke ich für die moralische Unterstützung und Hilfe über die gesamte Studien- und Dissertationszeit hinweg. Meiner Familie, insbesondere meinem Vater, möchte ich für die Unterstützung während des Promotionsprojektes und seiner Beharrlichkeit danken.