

Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen
Abteilung Dermatologie (Allgemeine Dermatologie mit Poliklinik)
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Röcken

**Veränderung der akralen Blutperfusion durch
Lokalanästhetika mit und ohne Adrenalinzusatz bei der
Leitungsanästhesie**

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

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

vorgelegt von
Ute Theresa Kathrin Schmid
aus Böblingen

2008

//

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Breuninger

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Eltzhig

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Motivation zur Durchführung dieser Studie	7
1.2	Geschichte der Lokalanästhesie	9
1.3	Wirkungsweise von Lokalanästhetika	11
2	Material und Methoden	13
2.1	Probandenkollektiv	13
2.2	Ablauf der Studie	13
2.3	Zielgrößen	16
2.4	Verwendete Lokalanästhetika und Lösungen	16
2.4.1	Ropivacain 0,75 %	17
2.4.2	Lidocain 1 %	19
2.4.3	Lidocain 1 % mit Adrenalinzusatz von 1: 200 000	20
2.4.4	Physiologische Kochsalzlösung ohne Lokalanästhetikum	21
2.5	Messapparatur und Auswertung	23
2.5.1	Laser Doppler Fluxmetrie	23
2.5.2	Elektronische Datenverarbeitung	27
2.5.3	Statistik	28
3	Ergebnisse	29
3.1	Mittlere Hautdurchblutung in zeitlicher Abhängigkeit bei Oberst´scher Leitungsanästhesie mit Ropivacain 0,75 %	29
3.1.1	Schmerzprovokation	33
3.2	Mittlere Hautdurchblutung in zeitlicher Abhängigkeit bei Oberst´scher Leitungsanästhesie mit Lidocain 1 %	34

3.2.1	Schmerzprovokation	38
3.3	Mittlere Hautdurchblutung in zeitlicher Abhängigkeit bei Oberst´scher Leitungsanästhesie mit Lidocain 1 % mit Adrenalin 1: 200 000	39
3.3.1	Schmerzprovokation	43
3.4	Mittlere Hautdurchblutung in zeitlicher Abhängigkeit bei Oberst´scher Leitungsanästhesie mit NaCl 0,9 %	44
3.4.1	Schmerzprovokation	48
3.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	49
4	Diskussion	57
4.1	Beeinflussung der Perfusion bei Injektion von Ropivacain	57
4.1.1	Zusammenfassung	62
4.2	Beeinflussung der Perfusion bei Injektion von Lidocain	64
4.3	Beeinflussung der Perfusion bei Injektion von Lidocain mit Adrenalinzusatz an den Akren	66
4.3.1	Zusammenfassung	76
5	Schlussfolgerung	78
6	Literaturverzeichnis	81

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
cAMP	cyclisches Adenosinmonphosphat
cc	Kubikzentimeter (=ml)
Ccm	Kubikzentimeter
CWT	kontinuierliche Wavelet Transformation
D II	Digitus, Digiti (lat.) Finger (Zeigefinger)
D IV	Digitus, Digiti (lat.) Finger (Ringfinger)
d.h.	das heißt
EKG	Elektrokardiogramm
FFT	Fast Fourier Transformation
GX	Glycinxylidid
h	Stunde
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxyd
Hz	Hertz
IR	Inter Quartile Menge
l	Liter
LDF	Laser Doppler Flux
M	mol/ Liter
MEGX	Monoethylglycinxylidid
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mMol	Millimol
mW	Megawatt
NaCl 0,9 %	physiologische Kochsalzlösung
nm	Nanometer
PC	Personalcomputer
pK	Konstante; negativer dekadischer Logarithmus der Dissoziationskonstanten eines Elektrolyten
POR 8	Ornipressin
PPX	Pipicoloxylidide
PU	Perimed Units (arbitrarische Einheiten)
®	geschütztes Warenzeichen
SD	einfache Standardabweichung
Sec.	Sekunden
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Motivation zur Durchführung dieser Studie

Vaskuläre Effekte von Lokalanästhetika sind für den Bereich der dermatologischen Chirurgie von großem Interesse. Bei operativen Eingriffen, insbesondere an den Akren, muss eine ausreichende Durchblutung gewährleistet sein, damit operative Manipulationen vaskulär kompensiert werden können. Sind die dynamischen Veränderungen der Effekte von Lokalanästhetika und von Adrenalinzusatz bekannt, können kritische Zeitzonen besser gemonitort werden, als dies bisher der Fall war.

Bei dem klinischen Einsatz von Lokalanästhetika ist von Bedeutung, die vaskulären Effekte der Wirkstoffe auf makro- und mikrozirkulatorischer Ebene zu analysieren. Da sich eine Vasokonstriktion sowohl bei der Gefäßpunktion als auch bei Hauttransplantationen ungünstig auswirken kann, ist es notwendig, den zeitlichen Verlauf der vaskulären Effekte nach Applikation eines Lokalanästhetikums zu kennen [39]. Die zu diesem Thema vorhandenen Arbeiten wurden zumeist mit den schon seit langer Zeit verwendeten Lokalanästhetika vom Amidtyp Lidocain und Prilocain durchgeführt [14;31;32;51;53;63;84]. Genaue Betrachtungen der menschlichen akralen Blutperfusion über eine längere Applikationsdauer sind jedoch von Interesse, um Zusammenhänge zwischen dem verwendeten Lokalanästhetikum, der Anwendungsdauer und der Durchblutungsveränderung zu erarbeiten, insbesondere da in der Literatur die vaskulären Effekte unterschiedlich beschrieben werden [36;47;62].

Das Lokalanästhetikum Ropivacain wurde für diese Studie gewählt, da dessen Wirkdauer zwischen 6 – 8 Stunden bei einer Leitungsanästhesie beträgt und dies in der klinischen Anwendung erhebliche Vorteile bietet. Das Lokalanästhetikum Lidocain wurde in die Studie aufgenommen, da es eines der am häufigsten verwendeten Anästhetika darstellt, jedoch eine sehr begrenzte

Anästhesiedauer besitzt [37]. Lidocain mit und ohne Adrenalinzusatz werden im Verlauf der Studie untersucht. Als weitere Injektions-Substanz wurde physiologische Kochsalzlösung (Synonym: NaCl), 0,9 % gewählt. Sie dient bezüglich der Schmerzwahrnehmung als Placebomittel und zur Untersuchung der Auswirkungen der reinen Flüssigkeitsapplikation in das Gewebe ohne anästhesierende oder vasoaktive Zusätze.

Der Adrenalinzusatz bietet den Vorteil längerer Wirkdauer, geringerer Toxizität und insbesondere den Vorteil eines blutärmeren, übersichtlicheren Operationsgebietes [25;72]. Weiterhin ist ein Adrenalinzusatz notwendig bei der subkutanen Infusionsanästhesie, die keine Aspirationsmöglichkeit bietet und somit bei intravasaler Injektion das Adrenalin als Indikatorsubstanz benötigt [17;18;61]. Die Anwendung der Kombination aus Adrenalin und einem Lokalanästhetikum soll nach landläufiger Auffassung eine Kontraindikation an den Akren darstellen. Hintergrund für diese Einschränkung ist die adrenerge Rezeptorenverteilung im Bereich der akralen Arterien. Die übermäßige Aktivierung dieser Rezeptoren durch die künstliche Zufuhr von Adrenalin durch die Injektion, soll möglicherweise zu einer so starken Vasokonstriktion führen, die nicht mehr reversibel ist. Folge davon wären akrale Nekrosen. Ein klinisches Korrelat, oder eine Fallbeschreibung einer Fingergangrän gibt es jedoch in der Weltliteratur nicht [83].

Systematische Untersuchungen der akralen Durchblutung bei einer Leitungsanästhesie ohne oder mit Adrenalinzusatz gibt es keine, lediglich Fallberichte. Klinische Erfahrungen an der Hautklinik in Tübingen bezüglich der Anwendung von Adrenalin an den Akren an mehr als 10.000 Patienten und über 5.000 Hautlappenplastiken, die lediglich durch den tiefen Hautplexus arteriell versorgt werden, zeigten keine einzige Komplikation, die auf Adrenalin zurückzuführen wäre. Einige Studien zur Verwendung von Adrenalin an den Akren wurden bereits in veränderter Form durchgeführt [7;76;83]. Dies impliziert, dass ein Adrenalinzusatz auch an den Akren verwendet werden kann. Hieraus folgte die Motivation zur Durchführung dieser Studie.

1.2 Geschichte der Lokalanästhesie

Bereits Hippokrates forderte „divinum est sedare dolorem“, doch konnten die praktizierenden Ärzte dieser Maxime bis Mitte des 19. Jahrhunderts nicht nachkommen [4]. So riet beispielsweise Lorenz Heister (1683-1785), ein Wegbereiter der wissenschaftlichen Chirurgie in Deutschland, seinen Kollegen: *„Er soll ... unerschrocken seyn, und wo es nöthig, unbarmherzig: damit er sich durch das Schreyen des Patienten nicht hindern lasse...“*

Als Tag des Beginns der modernen Anästhesie gilt der 16. Oktober 1846. An diesem Datum führte der Arzt William Thomas Green Morton (1811-1868) die erste öffentliche Äther-Narkose am Massachusetts General Hospital in Boston durch. Es folgten erste Äther-Narkosen in Deutschland im Januar 1847 durch den Chirurgen Johann Ferdinand Heyfelder in Erlangen und die Zahnärzte Heinrich Eduard Weickert und Carl Friedrich Obenaus in Leipzig.

Auch durch intravenöse Techniken wurde versucht, Schmerzfreiheit zu erreichen. Nach ersten Versuchen mit Chloralhydrat wurde ab 1932 auf das Barbiturat „Evipan“ zurückgegriffen. Die Entwicklung neuer intravenöser Anästhetika und Verfahren setzt sich bis heute fort.

Da die verschiedenen Formen der Vollnarkose mit erheblichen Risiken verbunden waren, wurde nach Alternativen gesucht. Dies führte zu Verfahren wie Umschnürung von Extremitäten, Nervenkompression und Kälte-Applikation. Erst als im Jahre 1884 der Wiener Arzt Carl Koller (1857-1944) eine schmerzfreie Augenoperation durchführte, bei der er zuvor die Cornea mit einer als „Cocain“ bezeichneten Substanz behandelt hatte, war der Durchbruch erreicht. In Zusammenarbeit mit dem Begründer der Psychologie, Sigmund Freud, und dem Chemiker Albert Niemann war das Cocain aus den Blättern der Koca-Pflanze isoliert worden. Die Verwendung des Cocains verbreitete sich schnell. Der Berliner Chirurg Carl Ludwig Schleich stellte 1892 das von ihm erarbeitete Verfahren der „Infiltrationsanästhesie“ mit stark verdünnten Kokain-Lösungen vor. Als Weiterentwicklung folgte durch den Chirurgen Maximilian

Oberst (1849-1925) im Jahr 1888 die Leitungsanästhesie nach Oberst. Die akute Intoxikations- und hochgradige Suchtgefahr des Cocain führte zur Entwicklung hochwirksamer synthetischer Ersatzstoffe. So stellte im Jahre 1905 der Chemiker Alfred Einhorn erstmals das noch heute verwendete Anästhetikum Procain her. Mitte der 1940er Jahre folgte Lidocain.

Als Antwort auf die zunehmenden Herausforderungen im Bereich der Anästhesiologie wurde im Jahre 1953 in Deutschland der Facharzt für Anästhesie eingeführt [4].

1.3 Wirkungsweise von Lokalanästhetika

Nach ihrer molekularen Struktur unterscheidet man Lokalanästhetika vom Estertyp und vom Amidtyp. Ropivacain und Lidocain sind dem Amidtyp zuzuordnen. Lokalanästhetika rufen eine lokal begrenzte, reversible Hemmung der Schmerzempfindung hervor. Durch regionale Blockade der Na⁺-Kanäle von intrazellulär werden Erregungsentstehung und –fortleitung bei erhaltenem Bewußtsein gehemmt. Da der Natriumeinstrom inhibiert wird, kann keine Depolarisation erfolgen, d.h. es kann kein Aktionspotential mehr fortgeleitet werden.

Lokalanästhetika sind tertiäre Amine und liegen als schwache Base vor. Das Molekül besteht aus drei charakteristischen Abschnitten: einem aromatischen Rest, der die lipophilen Eigenschaften charakterisiert; einem substituierten Aminostickstoff, der je nach Protonisierung das Verhältnis von kationischer zu basischer Form bestimmt und einer Zwischenkette, welche durch ihre Länge und Ausprägung die Wirkintensität, den Abbauvorgang im Plasma und die Zuordnung zur Ester- oder Amidgruppe bestimmt. Die meisten Lokalanästhetika bestehen aus Molekülen mit stereoisomeren Eigenschaften. Prinzipiell ist von gleichen pharmakologischen Wirkungsweisen beider Isomere auszugehen. Es fanden sich teilweise unterschiedliche Auswirkungen auf kardiale Natriumkanäle und neuronale Ionenkanäle. Als schwach basische Amine sind Lokalanästhetika lipophil, reagieren als saures Salz hingegen hydrophil. In der wäßrigen Injektionslösung bildet sich ein Gleichgewicht aus zwischen dem dissoziierten, wasserlöslichen Kation und der nichtdissoziierten, lipidlöslichen Base.

Die Konzentration der undissoziierten, lipidlöslichen Base ist entscheidend für die Anreicherung in der Lipidmembran der Nervenzelle. Bei dem physiologischen pH-Wert von 7,4 liegt nur ein geringer Teil der Lokalanästhetika (pK_a 7,7-9) undissoziiert vor, ca. 30–40 %. Je höher der pK_a-Wert einer Substanz ist, umso niedriger ist der beim physiologischen pH- Wert

vorliegende Anteil freier Basen. Moderne Lokalanästhetika wie beispielsweise Ropivacain, besitzen einen pKa-Wert von 8,05, was einen etwas späteren Wirkungseintritt und eine lange Wirkdauer hervorruft.

Die Konzentration des dissoziierten, hydrophilen Kations bestimmt die Blockade der Erregungsleitung. In „saurem“ Entzündungsgewebe (niedriger pH-Wert) ist eine Infiltrationsanästhesie somit schlecht wirksam, weil die undissoziierte, lipidlösliche Base in zu niedriger Konzentration in die Nervenendigungen vordringt. In der undissoziierten Form sind Lokalanästhetika ZNS-gängig, daher kann man bei diesen mit zentralnervösen Nebenwirkungen rechnen. Zur Nervenblockade ist eine von der Nervendicke abhängige minimale Konzentration des Lokalanästhetikums erforderlich: je dicker die Nervenfasern, desto höher die zur Blockade erforderliche minimale Lokalanästhetika-Konzentration.

Nervenfasern werden nach Durchmesser und Funktion in die Gruppen A bis C klassifiziert (nach abnehmendem Durchmesser und abnehmender Leitungsgeschwindigkeit geordnet):

A: myelinisierte somatische Nerven für Motorik (α), Berührung, Druck, schnelle Schmerzfasern (δ); Größenordnung 1 bis 20 μm .

B: myelinisierte sympathische präganglionäre Fasern für den Gefäßtonus.

C: nichtmyelinisierte Nerven für Temperatur, langsame Schmerzfasern; Größenordnung 1 bis 3 μm .

Die zeitliche Abfolge der Regionalanästhesie beginnt mit Sympathikusblockade und einhergehender Vasodilatation, darauf folgt die Hemmung von Temperatur- und Schmerzempfindung und der Verlust von Berührungs- und Druckempfinden, zuletzt der Motorik. Die Rückkehr der Eigenschaften erfolgt in umgekehrter Reihenfolge; die zeitliche Reihenfolge einer Regionalanästhesie erklärt sich aus der Beziehung zwischen Nervendurchmesser und benötigter Lokalanästhetikum-Konzentration zur Blockade [37;52].

2 Material und Methoden

2.1 Probandenkollektiv

Im Zeitraum zwischen November 2004 und Juli 2005 nahmen an dieser Studie 20 gesunde Probanden teil. Die Messungen wurden an der Universitäts-Hautklinik Tübingen, Abteilung Dermatologie durchgeführt. Das Durchschnittsalter betrug 22,9 Jahre, bei einer Altersspanne zwischen 19 und 27 Jahren. Die Geschlechterverteilung war ausgeglichen.

Vor Ablauf der Messungen füllte jeder Proband einen Anamnesebogen aus, der Aufschluss über Geschlecht, Alter, Allgemeinerkrankungen, eventuelle Medikation und Nikotinkonsum gab.

2.2 Ablauf der Studie

Nach erfolgter schriftlicher und mündlicher Aufklärung wurden anamnestisch vaskuläre Erkrankungen wie die periphere arterielle Verschlusskrankheit, diabetische Mikro- oder Makroangiopathie, Autoimmundermatosen aus dem Formenkreis der Kollagenosen und die Thrombangiitis obliterans ausgeschlossen. Die Durchführung eines Allan-Tests verlief jeweils unauffällig. Während der gesamten Untersuchungen befanden sich die Probanden in liegender Körperposition.

Für die Laser Doppler Flux Messung kam das Modell Perimed PF2b (Perimed, Stockholm, Schweden) und das Modell Perimed Master 4001 (Perimed, Stockholm, Schweden) mit je zwei Kanälen zum Einsatz. Der Helium-Neon-Laser besitzt eine Wellenlänge von 780 nm, mit einer Leistung von 1 mW [1].

Vor den Aufzeichnungen wurden an die entsprechenden vier Finger (Zeigefinger und Mittelfinger der rechten und linken Hand, Synonym D II und D IV rechts oder links) die Mess-Sonden angebracht.

Die Faseroptiksonden des Laser Doppler Fluximeter wurden mit speziellen Sondenhaltern an den Außenseiten der Finger, unterhalb des Nagelbettes befestigt. An den Fingerkuppen wurden die Sonden des Photoplethysmographen platziert, siehe hierzu Abbildung 1.



Abb. 1 Platzierung der Sonden des Photoplethysmographen an den Fingerkuppen. Befestigung des Sondenhalters der Faseroptiksonden des Laser-Doppler- Fluximeters an den Außenseiten der Finger.

Nach einer Akklimatisationszeit von ca. 15 Minuten wurden die Perfusionmessungen gestartet. Nach weiteren 5 Minuten erfolgten die Injektionen der verschiedenen Lösungen gemäß der Oberst'schen Leitungsanästhesie am Fingergrundgelenk. Pro Finger wurden 6 ml injiziert. Dies entspricht 1,5 ml pro Quadrant. Die Wahl der verwendeten Studienmedikation sowie die Applikation der Substanzen verlief doppelverblindet. Die Durchblutungswerte wurden über einen Zeitraum von 60 Minuten durchgehend gemonitort. Die Laser Doppler Flux Daten wurden simultan von einem PC aufgezeichnet, die Sampling Frequenz betrug 50 Hz.

Verwendet wurde die auf Windows® basierende Software Diadem® Vs. 8.0 (National Instruments, Austin, Texas). Pro Kanal wurden 180.000 Einzeldaten erfasst.

Der Fingerumfang wurde vor und nach der Injektion im Bereich der Phalanxmitte an der Fingerfalte manuell gemessen. Außerdem wurde an den Zeitpunkten 16 Minuten, 32 Minuten und 48 Minuten zur Bewertung der Analgesie eine Schmerzprovokation mittels eines spitzen, hölzernen Applikator-Stäbchens durchgeführt. Hierfür wurde eine visuelle Analogskala verwendet mit den Werten von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (starke Schmerzen, sehr unangenehm). Nach 6 Stunden und nach 24 Stunden wurden die analogen Perfusionmessungen über einen Zeitraum von 5 Minuten wiederholt und Schmerzprovokationen an den einzelnen Fingern anhand der Analogskala erfasst.

Zur Dokumentation wurden vor den Durchblutungsmessungen digitale Farbaufnahmen der Finger in Übersicht erstellt, wie in Abbildung 2 beispielhaft dargestellt.

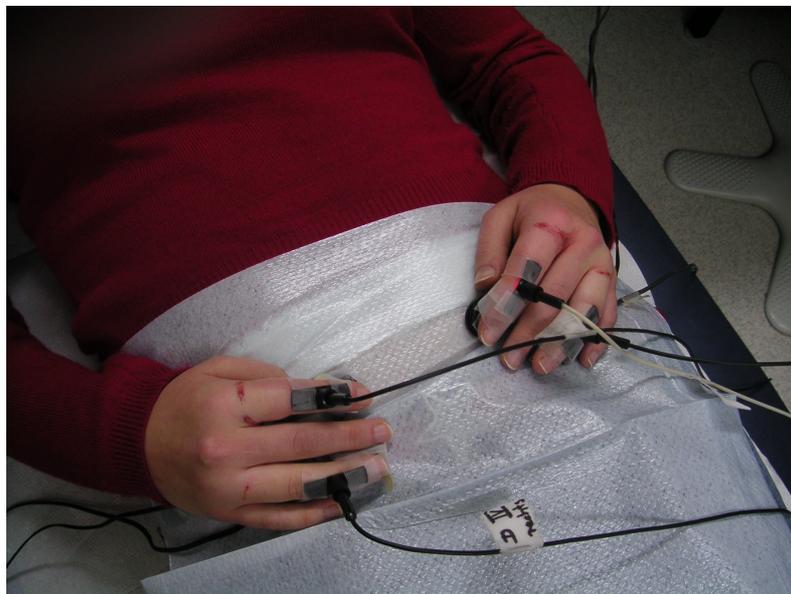


Abb. 2 Digitale Übersichtsaufnahme der Hände eines Probanden/einer Probandin bei laufender Messung direkt nach Injektion

2.3 Zielgrößen

Primäre Zielgrößen sind die Perfusionveränderungen nach Injektion der Lösungen im zeitlichen Verlauf. Es soll erarbeitet werden, ob das verwendete Lokalanästhetikum, oder allein die Umfangsveränderung der Finger durch die Injektion von Volumen ins Gewebe statistisch signifikante Einflussgrößen auf die Gefäßreaktionen darstellt. Außerdem wird die Anästhesiedauer der einzelnen Injektionslösungen untersucht.

2.4 Verwendete Lokalanästhetika und Lösungen

In der vorliegenden Studie wurden den einzelnen Probanden bei randomisierter Verteilung auf die vier Finger (Zeige- und Ringfinger jeder Hand, entsprechend DII und DIV rechts und links) doppelverblindet folgende Anästhetika und Lösungen injiziert:

- Ropivacain 0,75 %
- Lidocain 1 % ohne Adrenalinzusatz
- Lidocain 1 % mit Adrenalinzusatz 1: 200 000
- Physiologische Kochsalzlösung 0,9 % ohne Lokalanästhetikum und ohne Adrenalin

2.4.1 Ropivacain 0,75 %

Ropivacain gehört zu den verbreiteten Lokalanästhetika vom Amidtyp, dargestellt in Abbildung 3. Es setzt sich zusammen aus dem Wirkstoff Ropivacaini hydrochloridum monohydricum und enthält als Hilfsstoffe Natriumchloridum, Aqua q. s. ad solutionem pro 1 ml. Die Injektionslösung ist mit kleinen Mengen von Natriumhydroxyd und Salzsäure versehen, welche der pH-Einstellung von 4,0-6,0 dienen [54].

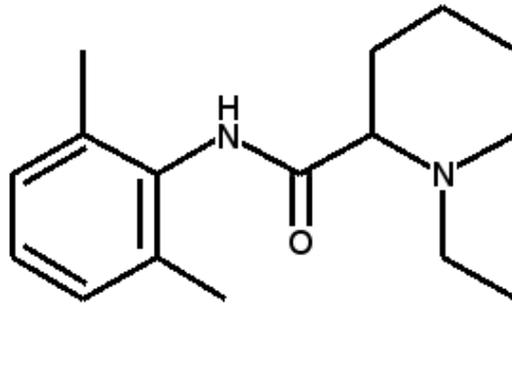


Abb. 3 Das Lokalanästhetikum Ropivacain, (-)-1-Propyl-2',6'-dimethyl-2-piperidylcarboxyanilid, C₁₇H₂₆N₂O, Molekulargewicht 274,405, pKa-Wert 8,05

Ropivacain wurde als weniger kardiotoxische Alternative zum Bupivacain 1997 in die Klinik eingeführt. Als vorteilhaft werden eine effiziente und ausgedehnte Anästhesiedauer und ein verringertes Nebenwirkungsrisiko aufgrund verminderter Toxizität aufgeführt. Die längere Wirkungsdauer macht ein Nachanästhesieren überflüssig und verhindert eine damit einhergehende eventuelle Überdosierung der Substanz [13;17;18;48;70].

Ropivacain ist bezüglich des chemischen Aufbaus und Wirkungsspektrums dem Bupivacain verwandt. Ropivacain ist die N-Propyl-Form des Bupivacain. So ist die Butyl-Gruppe (-C₄H₉) des Bupivacain durch eine Propyl-Gruppe (-C₃H₇) ersetzt, was die Fettlöslichkeit vermindert [9;77].

Das arrhythmogene Potential von Ropivacain bezüglich Bupivacain ist geringer und die Spanne zwischen konvulsiver und letaler Dosis breiter [48]. Die verminderte Kardiotoxizität wird auf die geringere Fettlöslichkeit zurückgeführt und darauf, dass Ropivacain ein reines optisches S(-)-Isomer und kein Razemat ist. So besitzt die S(-)-Form nach bisherigem Kenntnisstand durch stereoselektive Bindung eine geringere Wirkung auf den schnellen kardialen Natrium-Kanal, und vermindert die kardiale Toxizität [4;77]. Insgesamt ist die Höhe des maximalen Blutplasmawertes nach Injektion bei Ropivacain niedriger als bei Bupivacain [6;85]

Zur Anwendung kommt Ropivacain in erster Linie bei Anästhesien in der Chirurgie, wie Epiduralanästhesie [22], Kaiserschnitt, Plexusblockaden, Leitungs- und Infiltrationsanästhesien. Ebenso dient es der Behandlung akuter Schmerzzustände und dem postoperativen Schmerzmanagement [5;43;44;60]. Im Bereich der dermatologischen Chirurgie findet das langwirkende Lokalanästhetikum Ropivacain insbesondere Anwendung bei der subkutanen Infusionsanästhesie (Auto-TLA) als 0,2%ige Lösung aus Fertiginfusionsflaschen in Kombination mit Lidocain und Adrenalin oder als Mischung aus Ropivacain und Prilocain. Im Fall der Leitungsanästhesie bei Eingriffen an Fingern, Zehen und dem Penis kommt es konventionell ohne Adrenalinzusatz zur Anwendung [17;18].

Bei Epiduralanästhesie verursacht Ropivacain eine Analgesie von ca. 7 Stunden und eine motorische Blockade von ca. 4 Stunden, bei Plexusanästhesien eine Anästhesie von 9-17 Stunden, bei Infiltrationsanästhesien 5-23 Stunden und bei peripheren Nervenblockaden in der Schmerztherapie 2-6 Stunden [48]. Studien mit subkutaner Infusionsanästhesie zeigen, dass Ropivacain mit Adrenalinzusatz (0,1 % Ropivacain und Adrenalin 1:100 000) im Mittel eine Unterdrückung des Schmerzreizes von 15,6 Stunden verursacht [17].

2.4.2 Lidocain 1 %

Lidocain wird dem Amidtyp zugeordnet und ist das am häufigsten verwendete Lokalanästhetikum, dargestellt in Abbildung 4. Es enthält als Wirkstoff Lidocaini hydrochloridum anhydricum, Methyl-4-hydroxybenzoat (1 mg) zur Konservierung, Natriumchlorid, Natriumhydroxyd und Salzsäure zur pH-Wert-Einstellung, sowie H₂O. Der pH-Wert der wässrigen Lösung des Hydrochloridsalzes liegt bei 6,5.

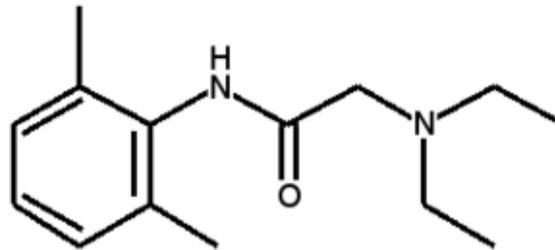


Abb. 4 Das Lokalanästhetikum Lidocain, 2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl)-acetamid, C₁₄H₂₂N₂O, Molkulargewicht 234,341, pK_a-Wert 7,9

Die Anästhesiedauer des mittellang wirkenden Lokalanästhetikums beläuft sich je nach Anwendung und Konzentration auf 1 bis 2 Stunden [3;10;57]. Lidocain gehört zu den Lokalanästhetika mit mittlerer relativer Toxizität [15]. Im Vergleich zu Procain kommt es zu einem rascheren Wirkungseintritt und einer stärkeren und längeren Blockade [4]. Das Lokalanästhetikum Lidocain wird in der Praxis sehr häufig verwendet und von praktizierenden Ärzten als überdurchschnittlich gut bewertet [54]. Ein besonderer Anwendungsbereich des Lidocains ist die Verwendung als eutektische Mischung von 2,5%igem Lidocain und 2,5%igem Prilocain als topisches Lokalanästhetikum mit der Bezeichnung EMLA® [32;33;59;63;69]. Die beiden Substanzen, welche in Pulverform vorliegen, bilden nach Mischung ein Öl. Hinzugefügt werden Dickungsmittel (Carbopol 934®), ein Emulgator (Arlatone®) und destilliertes Wasser. So liegt EMLA® als Öl-in-Wasser-Emulsion vor, in der beide Anästhetika zu 80 % in der Basenform vorkommen, was die Hautpenetration deutlich verbessert [82].

2.4.3 Lidocain 1 % mit Adrenalinzusatz von 1: 200 000

Inhaltsstoffe des Lokalanästhetikums Lidocain (1 ml) mit Adrenalinzusatz sind Lidocaini hydrochloridum anhydricum (10 mg/20 mg), Epinephrinhydrogentartrat (0,005 mg Epinephrin), als Konservierungsmittel Methyl-4 hydroxybenzoat (1 mg), Natriummetabisulfid (0,5 mg) als Antioxydans bezüglich des Epinephrins, sowie Natriumchlorid, Natriumhydroxyd und Salzsäure zur Einstellung des pH- Wertes von 3,3- 5,0, sowie Aqua ad solutionem pro 1 ml [3;11].

In mehreren Veröffentlichungen wird darauf hingewiesen, dass ein Zusatz von Adrenalin zu Lokalanästhetika eine Vasokonstriktion und eine damit einhergehende Minderperfusion auslöst. Dies führt durch einen pharmakokinetischen Effekt zu einer verzögerten Absorption der Substanzen, was einen positiven Effekt auf Anästhesiedauer und -tiefe ausübt. Kommen Lokalanästhetika mit vasokonstriktorisches Zusätzen wie Adrenalin, Noradrenalin oder Ornipressin zum Einsatz, wird die lokale Perfusion vermindert und die Wirkungsdauer des Anästhetikums deutlich verlängert. Außerdem ist die Plasmakonzentration der Substanzen um 30- 50 % verringert, was die systemische Toxizität deutlich vermindert [12;57;58;64].

Sinnott et al [73] befassen sich mit der Wirkung von Adrenalinzusätzen bei Lokalanästhesie direkt am Nerven. In ihrer Studie injizieren sie Ratten 0,1 ml Lidocain (0,5 %) mit und ohne Adrenalinzusatz (1: 100 000) und messen die Anästhetikakonzentration am post Injektionem entfernten Nervus ischiadicus zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Von Beginn, bis Minute 10 erhöht der Adrenalinzusatz die Menge an intraneuralem Lidocain nicht. Zwischen 10 und 60 Minuten nach Injektion ist der intraneurale Lidocaingehalt relativ konstant und vervierfacht im Vergleich zu Lidocain ohne Zusatz. Nach Beendigung der Anästhesiewirkung beläuft sich der intraneurale Gehalt an Anästhetikum in beiden Gruppen auf 2- 3 nmol/mg (feucht), was für einen pharmakokinetischen Effekt des Epinephrins spricht. Außerdem zeigt sich, dass gleiche intranervale Lidocainkonzentrationen beider Lösungen (mit und ohne Epinephrin) zu

unterschiedlichen Zeitpunkten verschiedene Anästhesietiefen mit sich bringen. Die Autoren erklären die erhöhte Anästhetikakonzentration im Nerv bei Adrenalinzusatz mit einem zu Beginn verlangsamten Abtransport des Anästhetikums; dies bringt ein tieferes Eindringen von mehr Anästhetika in Richtung Axon mit sich. Zweifellos erhöht ein Adrenalinzusatz Dauer und Tiefe der Anästhesie.

Palmer et al [68] zeigen anhand einer in vivo Studie an Ratten unter Narkose (Isofluran) mittels der „radiolabeled microsphere technique“ Durchblutungsverläufe am Nervus Ischiadicus, periischiadischem Muskelgewebe und Musculus Masseter nach Injektion verschiedener Substanzen. Pures Lidocain (2, 10, und 20 mg/ml) sowie pures Epinephrin (10 µg/ml oder 1: 100 000) bringen keine Durchblutungsänderung in einem der drei Gewebe. Injektion von Lidocain (10 mg/ml) mit Epinephrin (10 µg/ml) führt lediglich zu einem reduzierten Blutfluss des Nervus ischiadicus, was zum Zeitpunkt 30 Minuten signifikant gezeigt werden kann. Das Alphasympathomimetikum Phenylephrin hingegen (10 µg/ml) in Kombination mit Lidocain (10 mg/ml) führt zu einer signifikanten Vasokonstriktion in allen drei Geweben. Die Autoren schlussfolgern, dass zum Teil spezifische Vorgänge direkt am Nerv, z.B. Vasokonstriktion innerhalb der Nervenscheide, zu dem anästhesieverlängernden Effekt des Epinephrin führen.

2.4.4 Physiologische Kochsalzlösung ohne Lokalanästhetikum

Als Placebo-Lösung ohne Zusätze von Substanzen mit anästhesierender Wirkung wurde physiologische Kochsalzlösung verwendet mit einem NaCl-Gehalt von 0,9 %.

Physiologische oder isotone Kochsalzlösung besteht aus einer 0,9%igen Natriumchloridlösung, wobei 9 g NaCl in 1000 ml Wasser gelöst werden. Dies entspricht einer Konzentration von 154 mMol pro Liter. Sie wird ebenfalls als

plasmaisotonische Lösung oder isoosmotische Lösung bezeichnet, da ihr osmotischer Druck dem des Blutplasmas entspricht (7,5 bar). Dies erlaubt die Verwendung bei intravenösen Injektionen. Zum klinischen Einsatz kommt sie bei Verlust eines großen Blutvolumens und kann ohne konzentrationsbedingte Reizung venös zugeführt werden. Außerdem findet sie vielfach Anwendung als Spülflüssigkeit [2].

In mehreren Studien dient die Injektion von physiologischer Kochsalzlösung als Kontroll- und Vergleichsmedium gegenüber der Injektion von vasoaktiven Substanzen [23;35;38;55].

2.5 Messapparatur und Auswertung

2.5.1 Laser Doppler Fluxmetrie

Die Laser Doppler Fluxmetrie ist ein nicht-invasives, reproduzierbares, vielseitiges, problemlos anzuwendendes und auch für kleinste Gewebeabschnitte geeignetes Verfahren zur Messung der Mikrozirkulation. Per definitionem ist Blutfluss bewegtes Volumen (Blut in ml) pro Zeiteinheit (min) und pro Gewebeeinheit (z.B. 100 g) [24;65] [67].

Ursprünglich wird das Doppler-Prinzip 1843 von dem österreichischen Physiker Christian Doppler (1803-1853) beschrieben. Auf ihm beruht das Postulat, dass Licht- oder Schallwellen, die auf einen bewegten Gegenstand treffen, einer Frequenzverschiebung unterzogen und phasenverschoben reflektiert werden. Diese theoretische Grundlage wurde apparativ weiterentwickelt. 1972 bestätigte Riva im Tierversuch die Durchführbarkeit von Perfusionsmessungen retinaler Gefäße mithilfe des Laser Doppler Verfahrens. 1974 hatte Tanaka [78] das Verfahren soweit optimiert, dass in vivo Messungen an humanen Retinagefäßen durchgeführt werden konnten. Hierbei diente durch Glasröhren strömendes Blut der Kalibrierung. 1975 erfasste Stern [75] die lokale Gewebedurchblutung der Fingerspitze mittels Helium- Neon- Laser der Leistung 15 mW. Mehrere Provokationsmanöver wie Blutstauung oder Einnahme von Ethanol als vasodilatorische Komponente zeigten, dass die Hautdurchblutung ebenfalls erfolgreich aufgezeichnet werden konnte.

Das heutige klinische Anwendungsspektrum ist sehr breit und reicht von Erkrankungen wie peripherer arterieller Verschlusskrankheit, chronisch venöser Insuffizienz, Diabetes mellitus und Psoriasis über Kontrolle von Hauttransplantaten und Hautirritantentests [45]. Außerdem kommt es zum Einsatz bei Aufzeichnung hämodynamischer Veränderungen unter Stress oder nach Injektion von Lokalanästhetika mit Adrenalinzusatz [34]. Hinzuzufügen sind Untersuchungen von thermoregulativem und nutritivem Blutfluss bei

Provokationstests, beispielsweise bei Kälteexposition von Patienten mit Raynaud- Phänomen [42].

Das Funktionsprinzip des Laser Doppler Fluxmetrie Verfahrens beruht darauf, dass monochromatisches und hochfrequentes Licht eines Helium-Neon-Lasers, in diesem Falle 780 nm, mit niedriger Leistung (1 bis 2 mW) über den flexiblen Lichtleiter eines Sondenkopfes auf die Hautoberfläche treffen. Dort wird die Strahlung je nach vorhandenen Strukturen absorbiert, gebrochen oder größtenteils wieder reflektiert. Die reflektierte Strahlung wird vom Sondenkopf phasenverschoben wieder empfangen (Doppler-Shift) und an Photodetektoren in elektrische Signale umgewandelt [45;71].

Die Doppler Verschiebung resultiert aus der Interaktion der Protonen mit sich bewegenden Gewebestrukturen, wobei die roten und weißen Blutzellen den größten Anteil darstellen. Die Bewegungsrichtung der Zellen stellt keinen entscheidenden Faktor dar. Das Laser Doppler Signal korreliert linear mit der Gewebepfusion, definiert als dem Produkt aus Gewebehämatokrit und mittlerer Partikelgeschwindigkeit [65].

Das Ausgangssignal kann folgendermaßen dargestellt werden:

$$V_{out} = K_0 \frac{1}{n} \int_{\omega_1}^{\omega_2} \omega P(\omega) d\omega + \frac{q}{\pi TLI} \cdot \int_{\omega_1}^{\omega_2} \omega \cdot d\omega . \quad (1)$$

Dabei ist K_0 = Gerätekonstante, n = Anzahl der Interferenzareale auf der Detektoroberfläche, $P(\omega)$ = Leistungsdichtespektrum des Photonenstroms, TLI = Gesamtlichtintensität, q = Elektronenladung, ω_1 und ω_2 = Frequenzverschiebungsintervall [71].

Einige Faktoren müssen beim Einsatz der Laser Doppler Fluxmetrie berücksichtigt werden:

Messgrößen:

Das gemessene Signal kann nur als relativer Messwert in % oder mV angegeben werden. In die als „Flux“ bezeichnete relative richtungslose Messgröße gehen hierbei Blutflussgeschwindigkeit und Volumen der sich im Messbereich befindlichen Teilchen ein. Sie wird in perimetrischen (Perimed Units = PU) oder arbitrarisches (arbitrary Units = AU) Einheiten angegeben, welches einem analogen output von 10 mV entspricht. Ein Flux von 0% wird gleichgesetzt mit der Reflexion an einer weißen, unbewegten Fläche [24;45]. Vor Benutzung muss das verwendete Gerät standardisiert kalibriert werden. Dies erfolgt über den Motility Standard des Menues, wobei die Sonde über einen Halter in eine kolloidale Suspension von Latexpartikeln eingetaucht wird [1].

Eindringtiefe:

Die Eindringtiefe des Laserlichtes ist abhängig von der Haut- und Kapillarbett-Struktur und Dichte, der Wellenlänge des Laserlichtes und dem Faserabstand der Sonde. Bei Verwendung von Oberflächensonden nimmt die Sensitivität nahezu exponentiell mit der Eindringtiefe ab. Der hier verwendete Laser besitzt eine Eindringtiefe von 0,5 bis 1,5 mm [1;67]. Nur ca. 15% der Blutmenge der Hautmikrozirkulation wird verwendet, um metabolische und nutritive Funktionen über die Kapillaren-Schlingen aufrechtzuerhalten. 85% fließen in tiefer gelegenen temperaturregulierenden Gefäßen. Dies impliziert, dass das Laser-Doppler-Signal hauptsächlich die Perfusion der tiefer gelegenen Gefäße darstellt [41;45]. Vergleichende Studien von Laser- Doppler- Fluxmetrie und Kapillarmikroskopie bestätigen dies [80]. Öberg [67] fügt hinzu, dass mit dieser Methode nicht zwischen thermoregulativem und nutritivem Blutfluss unterschieden werden kann. Weitere Einflussparameter sind Hautstruktur, pathologische Hautveränderungen und Hauttemperatur [41].

Artefakte:

Berücksichtigt werden sollte die Anfälligkeit des LDF für Bewegungsartefakte und die starke Lokalisationsabhängigkeit des Mess-Signals. Anatomische und strukturelle Gewebeeigenschaften sind oft sehr individuell und führen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die Mess-Sonden sollten ohne Druck angebracht werden, um artifizielle Durchblutungsveränderungen zu vermeiden. Somit ist eine strenge Standardisierung der Messbedingungen unabdingbar [71].

„Biological Zero“ (biologischer Nullwert):

In der Literatur wird beschrieben, dass das aufgezeichnete Doppler-Signal in einem Hautareal mit komplett gestauter Blutung größer ist als das instrumentelle Nullsignal. Tenland [79] nannte dieses Signal „biological zero“ und empfahl, diesen Wert vom ursprünglichen „output“-Signal abzuziehen. Caspary et al [21] beschreiben 1988 in ihrer Studie, dass undurchblutete Haut ein positives Doppler-Signal hervorruft, welches temperaturabhängig ist. Sie bezeichnen das Phänomen des „biological zero“ als abhängig vom Ort der Messung (Gewebefaktoren wie beispielsweise Pigmentierung), der technischen Ausrüstung und der Temperatur. Letzteres hängt mit der Braunschen Molekularbewegung von Molekülen innerhalb der Gewebe (Erythrozyten, Membran-, Muskelfaser- und Makromolekülbewegungen), erhaltener Vasomotion und Zellsedimentationsvorgängen zusammen [71].

Bei Mikrozirkulationsmessungen werden üblicherweise nach einer bestimmten arteriellen Stauzeit LDF-Signale erhoben und von den im Rahmen der eigentlichen Messung erhobenen Werten abgezogen. Hierbei ist noch nicht eindeutig geklärt, ob die unter den Bedingungen eines sistierenden Blutflusses erhobenen Daten genau den Signalen entsprechen, die unter physiologischen Perfusionsbedingungen die Messung beeinflussen, oder ob sie erst durch die arterielle Stauung hervorgerufen werden. Da es sich bei den Messungen dieser Arbeit um relative Durchblutungsgrößen handelt, konnte auf einen Abzug des „biological zero“ verzichtet werden.

2.5.2 Elektronische Datenverarbeitung

Die Datenerfassung des Laser Doppler Flux Signals erfolgte mit Hilfe der Windows®-basierten Software Diadem® Vs. 8.0 (National Instruments, Austin, Texas).

Die Messdaten wurden mit einer Frequenz von 50 Hz über eine Dauer von 50 Minuten (bei den weiteren Messungen von jeweils 5 Minuten) mittels eines internen A/D-Wandlers erfasst. Die Auswertung wurde ebenfalls mit Diadem® vorgenommen.

Diadem® ermittelt die LDF Signale und Durchschnittswerte für definierte Zeitpunkte innerhalb des Messzyklus automatisiert. Dank der Möglichkeit, Autosequenzen innerhalb von Diadem® zu definieren, kann sowohl die Datenerfassung als auch die abschließende Datenauswertung, abhängig von der Aufgabenstellung, fast vollständig automatisiert werden.

Vorteilhaft ist, dass die Messdaten während einer Messung oder wahlweise auch vor der Datenaufzeichnung auf dem Bildschirm in einer individuell zu gestaltenden zeitlichen Auflösung sichtbar sind. Durch die elektronische Datenerfassung wird das Problem der Trägheit von konventionellen Schreibern gelöst, so dass Minimal- und Maximalwerte vor allem während dynamischer Messanordnungen ohne zeitliche Verzögerung und Dämpfungseffekte erfasst werden können. Dies impliziert, dass unterschiedliche Untersuchungsmethoden synchron aufgezeichnet werden können. So sind die zeitliche Zuordnung und die Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Methoden zur Studienfragestellung möglich. Die Einzeldaten (180.000 pro Kanal) wurden als Dateien zu jeder Messung auf Festplatte abgelegt.

2.5.3 Statistik

Zur deskriptiven statistischen Auswertung der Messergebnisse und deren graphischen Darstellung wurden die Programme Diadem[®] Vs. 8.0 (National Instruments, Austin, Texas) und Jmp[®] Vs. 3.1.5 (SAS Institute, Cary, NC, USA.) verwendet. Als Berechnungsgrundlage dienten die Mittelwerte und die einfache Standardabweichung (SD). Es wurde mittels Tukey-Kramer Test bestimmt, ob systematische Unterschiede der Messergebnisse in Abhängigkeit zum beobachteten Finger vor Durchführung der Messung vorlagen.

Mittels Student-Test für gepaarte Beobachtungen wurde geprüft, ob sich die Messergebnisse „LDF [PU]“, „Schmerzprovokation [visuelle Analogskala]“ und „Fingerumfang [mm]“ vor der Applikation der Substanzen systematisch zu den Zeitpunkten nach der Applikation veränderten.

Zur übersichtlichen Präsentation wird die mittlere prozentuale Perfusionsveränderung jeweils zum Ausgangswert ohne Applikation einer Substanz berechnet und dargestellt. Die Schmerzprovokation wird verdeutlicht anhand von „box- and- whisker“ Diagrammen und zeigt die Durchschnittswerte, das höchste und niedrigste 95 %- Konfidenzintervall, sowie Extremwerte.

Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0.01$ verwendet.

Die statistischen Berechnungen erfolgten in Absprache mit Herrn PD Dr. M. Eichner, Institut für Medizinische Biometrie, Eberhard Karls Universität Tübingen, Direktor Prof. Dr. K. Dietz.

3 Ergebnisse

3.1 Mittlere Hautdurchblutung in zeitlicher Abhängigkeit bei Oberst'scher Leitungsanästhesie mit Ropivacain 0,75 %

Nach Randomisierung wurde Ropivacain 0,75% am gesamten Probandenkollektiv an D II links fünf Mal appliziert, an D IV links zwei Mal, an D II rechts sechs Mal und an D IV rechts sieben Mal.

Die mittlere Hautdurchblutung vor Applikation des Lokalanästhetikums betrug 25,2 PU SD 22,1 PU. Ein statistisch signifikanter Unterschied der mittleren Hautdurchblutung in Abhängigkeit zum beobachteten Finger konnte nicht gezeigt werden (Tukey-Kramer Test). Der mittlere Fingerumfang betrug vor der Durchführung der Leitungsanästhesie 66,6 mm SD 5,9 mm.

Nach Oberst'scher Leitungsanästhesie kommt es initial zu einer Zunahme der mittleren Fingerperfusion. Die mittlere Fingerdurchblutung in zeitlicher Abhängigkeit ist in Abbildung 5 dargestellt. Die Zahlenwerte mit einfacher Standardabweichung sind in Tabelle 1 dargestellt. Die p-Werte wurden mittels zweiseitigem Student'schen T-Test für verbundene Stichproben errechnet und beziehen sich jeweils auf die Hautdurchblutung ohne Leitungsanästhesie. In Abbildung 6 ist die mittlere prozentuale Durchblutungsveränderung bezogen auf die Ruhedurchblutung ohne Leitungsanästhesie dargestellt. Initial nach der Injektion ist tendenziell eine Durchblutungszunahme um 21,8 % zu beobachten. Diese steigt, abgesehen von einer minimalen Abnahme am Zeitpunkt 16 Minuten, bis zum Zeitpunkt 32 Minuten auf eine prozentuale Zunahme von 104,4 % an. Nach 48 Minuten ist eine Steigerung der akralen Blutperfusion von 155,2 % zu verzeichnen. Auch nach 6 Stunden ist die Durchblutung noch signifikant um 146,0 % erhöht, nach 24 Stunden tendenziell um ca. 50 %.

Zur weiteren Erklärung der Perfusionsveränderung wurde vor der Leitungsanästhesie der Fingerumfang am Fingergrundgelenk bestimmt. Dieser nahm von initial 66,6 mm SD 5,9 mm auf 75,8 mm SD 5,6 mm unmittelbar nach Applikation der Lokalanästhesie zu ($p < 0,001$). Dies entspricht einer mittleren prozentualen Umfangszunahme von 14,4 %.

LDF
[PU]

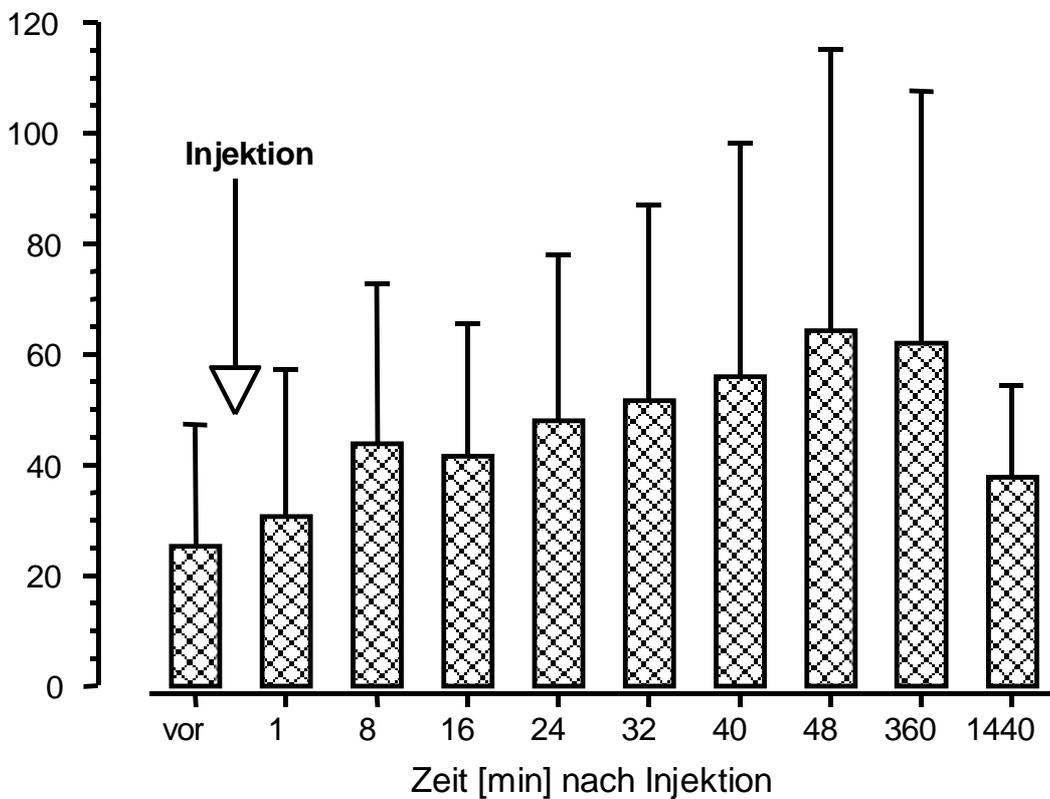


Abb. 5 Dargestellt sind die Mittelwerte der Hautdurchblutung an den Fingergliedern nach Leitungsanästhesie mit Ropivacain 0,75 %. Nach 48 Minuten ist eine Verdoppelung der Durchblutung erreicht, die mindestens 6 Stunden anhält.

Zeitpunkt [min]	LDF [PU]	SD	p-Wert	Zunahme [%]
vor Injektion	25,2	22,1		0
1	30,7	26,5	0,48	21,8
8	43,7	29,2	<0,03	73,4
16	41,5	24,0	<0,002	64,7
24	47,9	30,2	<0,02	90,1
32	51,5	35,5	<0,02	104,4
40	55,9	42,2	0,07	122,0
48	64,3	50,8	0,05	155,2
360	61,9	45,7	<0,001	146,0
1440	37,7	16,6	0,06	49,6

Tabelle 1:

Mittelwerte, einfache Standardabweichung (SD), p-Wert und prozentuale Zunahme der Hautdurchblutung im zeitlichen Verlauf nach Gabe von 6 ml Ropivacain 0,75 %.

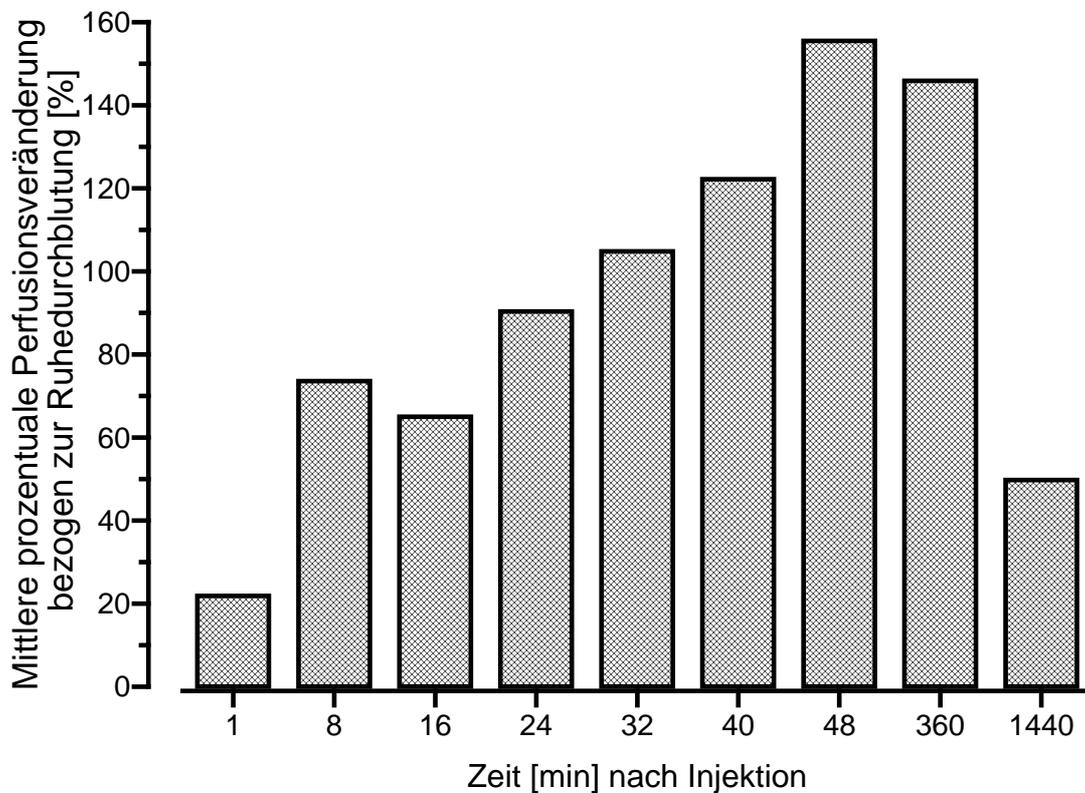


Abb. 6 Nach 48 Minuten ist eine mittlere Perfusionszunahme von 156 % zu verzeichnen. Initial kommt es durch die Applikation der Volumina von 6 ml Anästhetikum zu einer Fingerumfangszunahme von 9,2 mm am Grundgelenk. Durch diesen Volumeneffekt kommt es nicht zur Perfusionsverminderung, im Gegenteil, selbst unmittelbar nach Durchführung der Leitungsanästhesie kann bei der Verwendung von Ropivacain 0,75 % eine mittlere Perfusionszunahme von 22 % gezeigt werden.

3.1.1 Schmerzprovokation

Anhand einer visuellen Analogskala wurde die Analgesie an der Fingerbeere geprüft. Nach 16 Minuten betrug der mediane Schmerzscore in einer Skala zwischen 0 (kein Schmerz) – 10 (starke Schmerzen, sehr unangenehm):

0 IR 0/0, nach 6 Stunden 0 IR 0/0,38 und nach einem Tag 5 IR 4/6 (Abbildung 7).

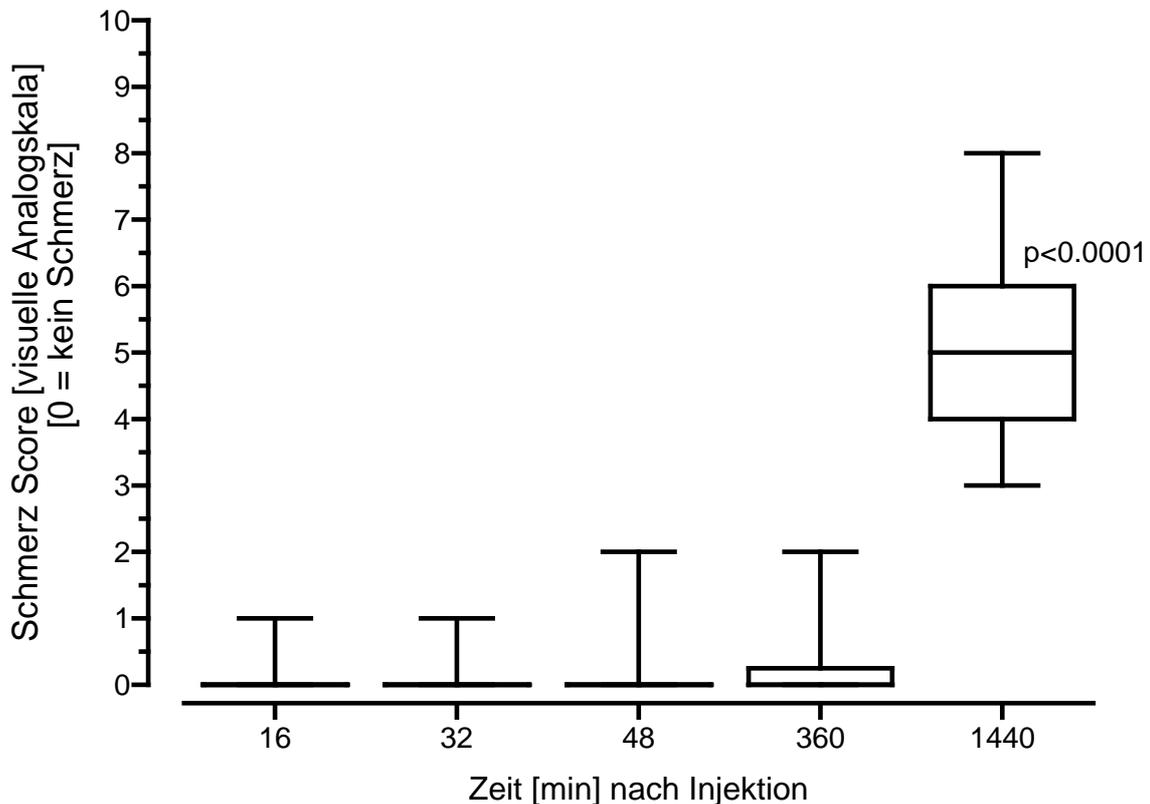


Abb. 7 Medianer Schmerzscore, gemessen auf einer visuellen Analogskala von 0 bis 10. Zahlenwerte gegen Null bezeichnen keinen gefühlten Schmerz, Zahlenwerte gegen Zehn einen stark spürbaren Schmerz. Bei Gabe von Ropivacain 0,75 % besteht eine komplette Analgesie an den Zeitpunkten 16, 32, 48 und 360 Minuten. Nach 24 Stunden ist die Schmerzwahrnehmung wieder signifikant vorhanden

3.2 Mittlere Hautdurchblutung in zeitlicher Abhängigkeit bei Oberst'scher Leitungsanästhesie mit Lidocain 1 %

Nach Randomisierung wurde Lidocain 1% am gesamten Probandenkollektiv an D II links vier Mal appliziert, an D IV links acht Mal, an D II rechts vier Mal und an D IV rechts vier Mal.

Die mittlere Hautdurchblutung vor Applikation des Lokalanästhetikums betrug 30,4 PU SD 23,7 PU. Ein statistisch signifikanter Unterschied der mittleren Hautdurchblutung in Abhängigkeit zum beobachteten Finger konnte nicht gezeigt werden (Tukey-Kramer Test). Der mittlere Fingerumfang betrug vor der Durchführung der Leitungsanästhesie 64,0 mm SD 5,0 mm.

Nach Oberst'scher Leitungsanästhesie kommt es initial zu einer Abnahme der mittleren Fingerperfusion. Die Fingerdurchblutung in zeitlicher Abhängigkeit ist in Abbildung 8 dargestellt. Die Zahlenwerte mit einfacher Standardabweichung sind in Tabelle 2 aufgelistet. Die p-Werte wurden mittels zweiseitigem Student'schen T-Test für verbundene Stichproben errechnet und beziehen sich jeweils auf die Hautdurchblutung ohne Leitungsanästhesie.

In Abbildung 9 ist die mittlere prozentuale Durchblutungsveränderung bezogen auf die Ruhedurchblutung ohne Leitungsanästhesie dargestellt. Initial kommt es zu einer mittleren Abnahme der Perfusion von -27 %. Dieser folgt ein signifikanter Anstieg der Perfusion, welcher beim Zeitpunkt 16 Minuten 45 % und beim Zeitpunkt 24 Minuten tendenziell 100 % beträgt. Über den Zeitpunkt 32 Minuten hinweg bleibt die Erhöhung der Perfusion von 100 % bestehen und vermindert sich bis zum Zeitpunkt 40 Minuten auf 62 %. Nach 48 Minuten steigt die Perfusion wieder auf den Wert von 80 %. Nach 6 Stunden liegt die Perfusion tendenziell noch 24,3 % über der Ruhedurchblutung, nach 24 Stunden ebenfalls erhöht bei 71,7 %.

Zur weiteren Erklärung der Perfusionsveränderung wurde vor der Leitungsanästhesie der Fingerumfang am Fingergrundgelenk bestimmt. Dieser nahm von initial 64,5 mm SD 5,2 mm auf 75,4 mm SD 5,8 mm unmittelbar nach Applikation des Lokalanästhetikums zu ($p < 0,001$). Dies entspricht einer mittleren prozentualen Umfangszunahme von 17,6 %.

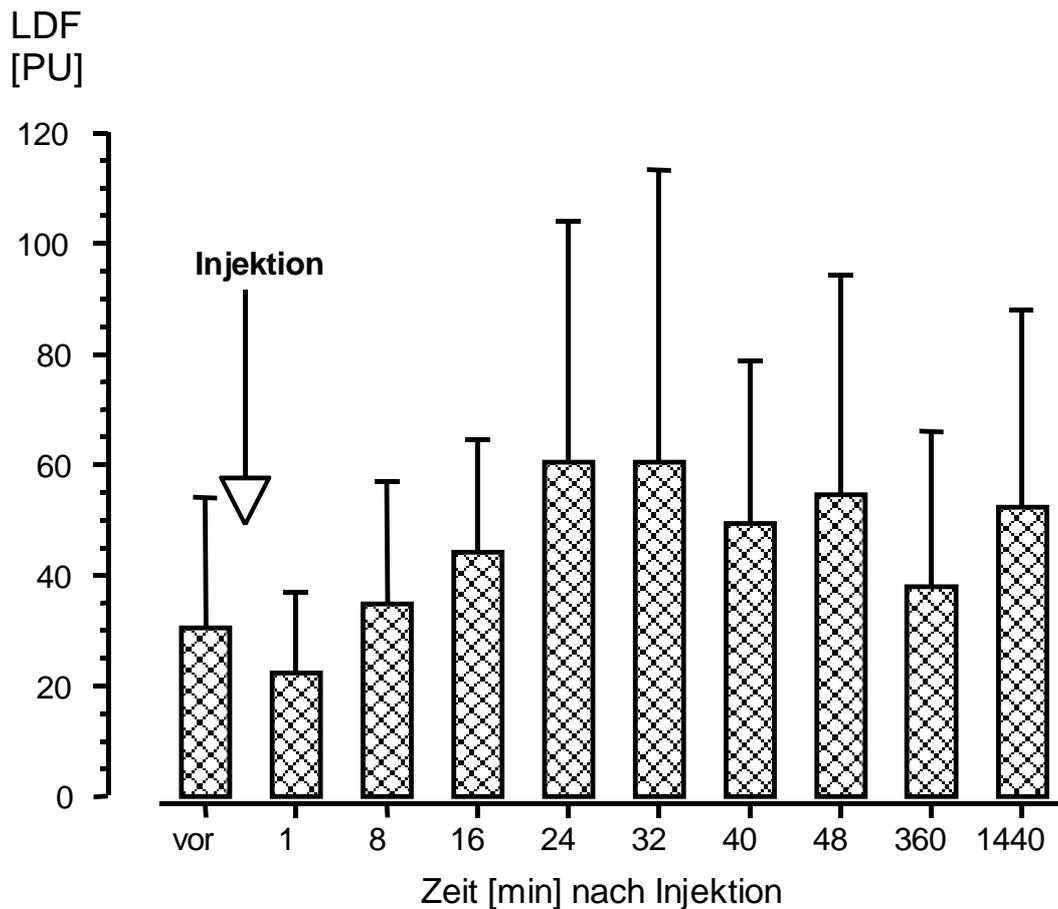


Abb. 8 Dargestellt sind die Mittelwerte der Hautdurchblutung an den Fingergliedern nach Leitungsanästhesie mit Lidocain 1 %. Initial kommt es zu einer Minderperfusion. Die signifikanteste Perfusionssteigerung war nach 16 Minuten erreicht.

Zeitpunkt [min]	LDF [PU]	SD	p-Wert	Zunahme [%]
vor Injektion	30,4	23,7		0
1	22,3	14,6	0,57	-26,6
8	34,8	22,1	0,07	14,5
16	44,1	20,5	<0,01	45,1
24	60,3	43,7	<0,02	98,4
32	60,4	52,9	0,09	98,7
40	49,4	29,3	0,12	62,5
48	54,5	39,9	0,43	79,3
360	37,8	28,2	<0,05	24,3
1440	52,2	35,7	0,19	71,7

Tabelle 2:

Mittelwerte, einfache Standardabweichung (SD), p-Wert und prozentuale Zunahme der Hautdurchblutung im zeitlichen Verlauf nach Gabe von 6 ml Lidocain 1 %.

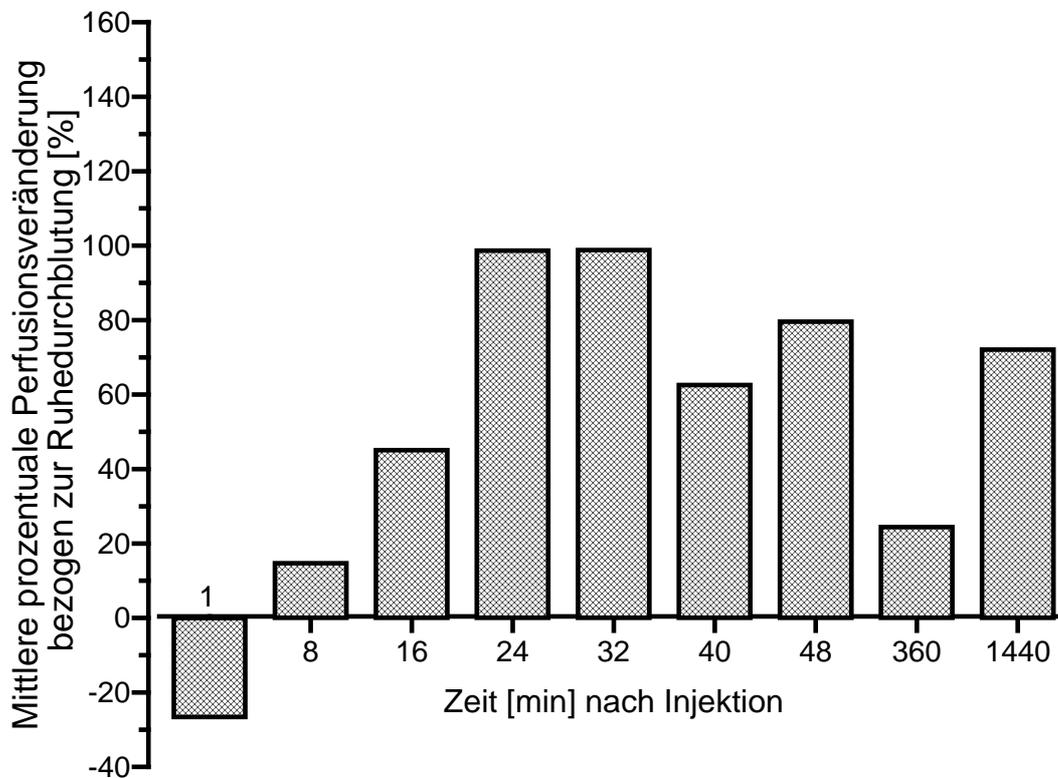


Abb. 9 Initial kommt es nach Leitungsanästhesie mit Lidocain zu einer mittleren Abnahme der Perfusion von 27 %. Nach 48 Minuten ist eine mittlere Perfusionszunahme von 80 % zu verzeichnen. Initial kommt es durch die Applikation der Volumina von 6 ml Anästhetikum zu einer mittleren Fingerumfangszunahme von 11,2 mm am Grundgelenk. Zur Erklärung der initialen Perfusionsabnahme wurden die Differenzen von „Umfang am Fingergrundgelenk nach Anästhesie minus Umfang am Fingergrundgelenk vor Anästhesie“ mit den Differenzen „LDF nach Anästhesie minus LDF vor Anästhesie“ korreliert. Der Pearsonsche Korrelationskoeffizient betrug $-0,23$, $p=0,35$. Eine hinreichende Erklärung für die initiale Perfusionsabnahme ist der Volumeneffekt demnach nicht.

3.2.1 Schmerzprovokation

Auf einer visuellen Analogskala wurde die Analgesie an der Fingerbeere geprüft. Nach 16 Minuten betrug der mediane Schmerzscore in einer Skala zwischen 0 (kein Schmerz) – 10 (starke Schmerzen, sehr unangenehm):

0 IR 0/0 IR, nach 6 Stunden 5 IR 5/5,8 und nach einem Tag 5 IR 5/6 (Abbildung 10).

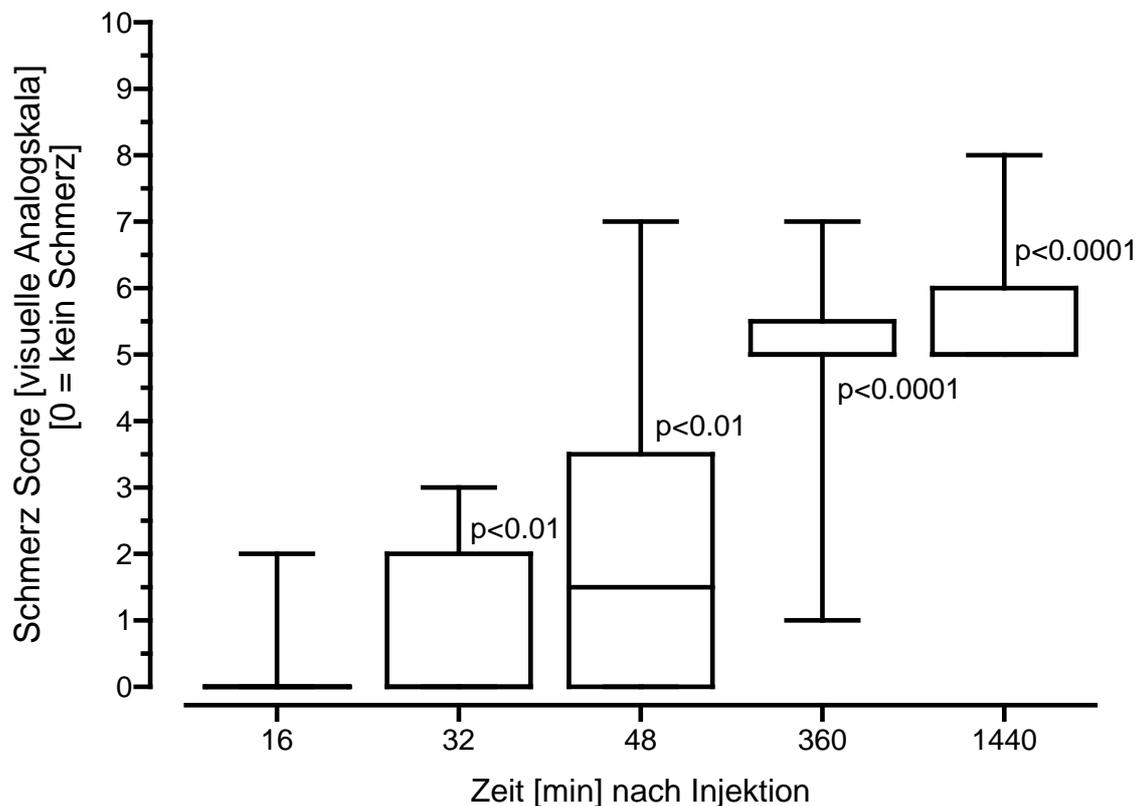


Abb. 10 Medianer Schmerzscore, gemessen auf einer visuellen Analogskala von 0 bis 10. Zahlenwerte gegen Null bezeichnen keinen gefühlten Schmerz. Bei der Verwendung von Lidocain 1 % ist am Zeitpunkt 16 eine vollständige Anästhesie vorhanden. Bereits nach 32 Minuten beginnt die Anästhesietiefe signifikant nachzulassen. Nach 6 Stunden ist keine anästhesierende Wirkung mehr festzustellen.

3.3 Mittlere Hautdurchblutung in zeitlicher Abhängigkeit bei Oberst'scher Leitungsanästhesie mit Lidocain 1 % mit Adrenalin 1: 200 000

Nach Randomisierung wurde Lidocain 1 % mit Adrenalin 1:200 000 am gesamten Probandenkollektiv an D II links vier Mal appliziert, an D IV links acht Mal, an D II rechts vier Mal und an D IV rechts vier Mal.

Die mittlere Hautdurchblutung vor Applikation des Lokalanästhetikums betrug 39,0 PU SD 26,6 PU. Ein statistisch signifikanter Unterschied der mittleren Hautdurchblutung in Abhängigkeit zum beobachteten Finger konnte nicht gezeigt werden (Tukey-Kramer Test). Der mittlere Fingerumfang betrug vor der Durchführung der Leitungsanästhesie 64,8 mm SD 4,9 mm.

Nach Oberst'scher Leitungsanästhesie kommt es initial zu einer Abnahme der mittleren Fingerperfusion. Die Fingerdurchblutung in zeitlicher Abhängigkeit ist in Abbildung 11 dargestellt. Die Zahlenwerte mit einfacher Standardabweichung sind in Tabelle 3 dargestellt. Die p-Werte wurden mittels zweiseitigem Student'schen T-Test für verbundene Stichproben errechnet und beziehen sich jeweils auf die Hautdurchblutung ohne Leitungsanästhesie.

In Abbildung 12 ist die mittlere prozentuale Durchblutungsveränderung bezogen auf die Ruhedurchblutung ohne Leitungsanästhesie dargestellt. Initial bis zum Zeitpunkt 16 Minuten kommt es zu einer statistisch signifikanten Abnahme der Perfusion, welche an den Zeitpunkten 1 Minute, 8 Minuten und 16 Minuten minus 55 % und minus 58 % beträgt. Anschliessend ist an den Zeitpunkten 24 Minuten und 32 Minuten mit Werten von minus 48 % und minus 38 % ein leichter Anstieg der Durchblutung im Vergleich zu den drei vorhergehenden Zeitpunkten zu verzeichnen. Dies bedeutet, dass die Wirkung des Adrenalins ab 24 Minuten bereits wieder reversibel ist. Eine völlige Einstellung der Durchblutung wurde in keinem Fall beobachtet. Nach 48 Minuten kann der vasokonstringierende Effekt nicht mehr gezeigt werden. Am

Zeitpunkt 24 Stunden kann eine tendenzielle Durchblutungserhöhung von 61,7 % beobachtet werden.

Zur weiteren Erklärung der Perfusionsveränderung wurde vor der Leitungsanästhesie der Fingerumfang am Fingergrundgelenk bestimmt. Dieser nahm von initial 64,8 mm SD 4,9 mm auf 74,3 mm SD 4,9 mm unmittelbar nach Applikation der Lokalanästhesie zu ($p < 0,001$). Dies entspricht einer mittleren prozentualen Umfangszunahme von 14,9 %.

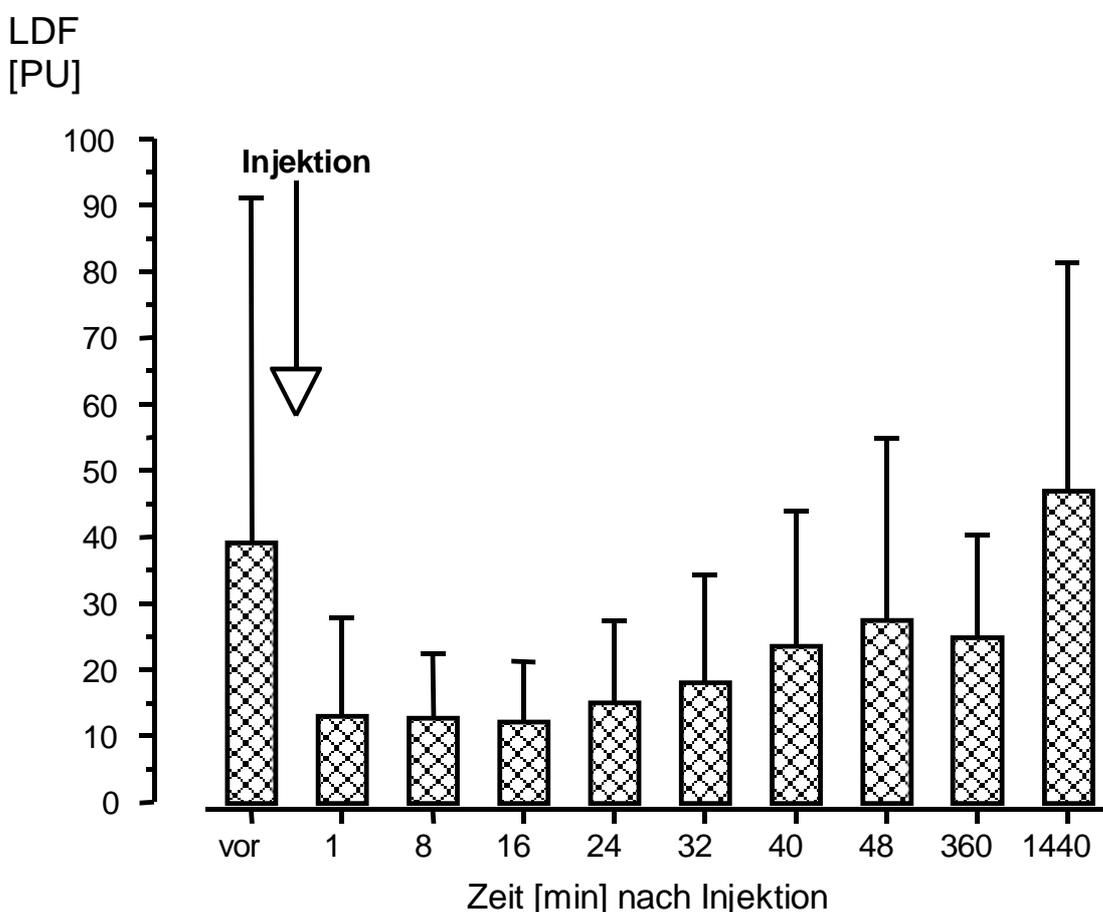


Abb. 11 Dargestellt sind die Mittelwerte der Hautdurchblutung an den Fingergliedern nach Leitungsanästhesie mit Lidocain 1 % und Adrenalin 1:200 000. Bis zum Zeitpunkt 16 Minuten kommt es zu einer statistisch signifikanten Minderperfusion. Danach scheint der vasokonstringierende Effekt von Adrenalin irrelevant zu sein.

Zeitpunkt [min]	LDF [PU]	SD	p-Wert	Zunahme [%]
vor Injektion	29,0	26,6		0
1	12,9	14,9	<0,005	-55,5
8	12,7	9,7	<0,01	-56,2
16	12,0	9,2	<0,01	-58,6
24	15,0	12,4	<0,02	-48,3
32	18,0	16,3	<0,03	-37,9
40	23,4	20,6	0,14	-19,3
48	27,4	27,5	0,23	-5,5
360	24,7	15,6	0,53	-14,8
1440	46,9	34,5	0,15	61,7

Tabelle 3:

Mittelwerte, einfache Standardabweichung (SD), p-Wert und prozentuale Zunahme der Hautdurchblutung im zeitlichen Verlauf nach Gabe von 6 ml Lidocain 1 % mit Adrenalin 1:200 000.

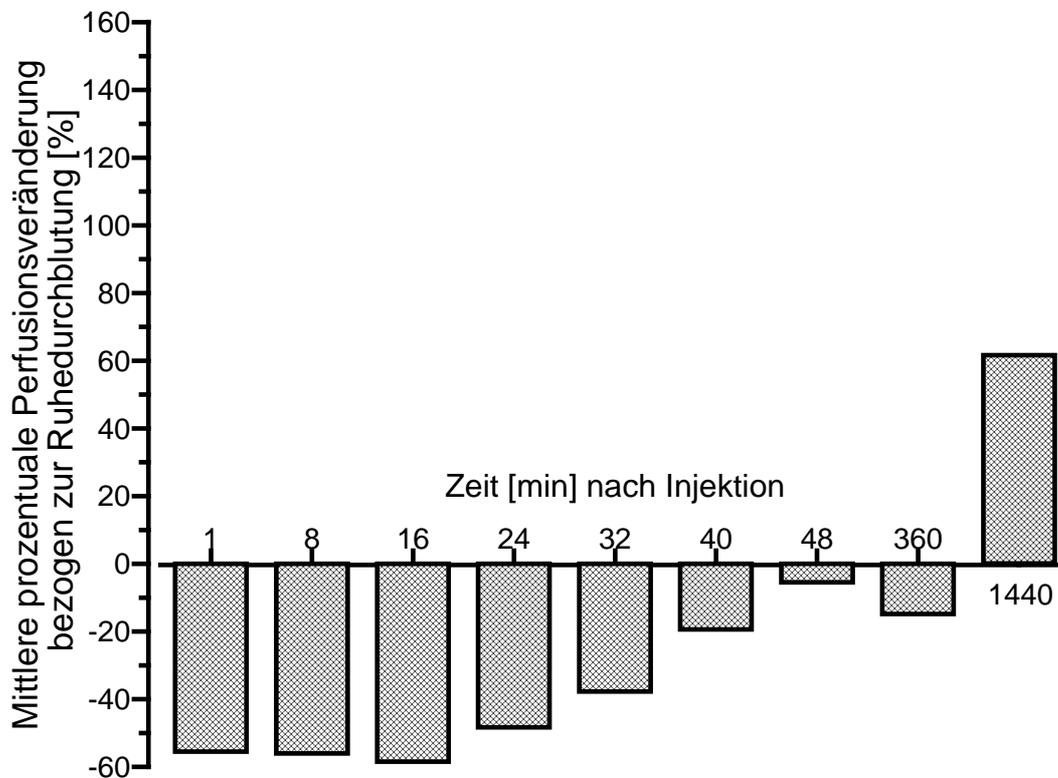


Abb. 12 Unmittelbar nach der Leitungsanästhesie mit Lidocain 1% und Adrenalin 1:200 000 kommt es zu einer statistisch signifikanten Perfusionsabnahme von initial -55.5% . Die Abnahme der Hautdurchblutung bleibt bis zum Zeitpunkt 16 Minuten statistisch signifikant und ist zum Zeitpunkt 24 Minuten bereits wieder reversibel. Der vasokonstringierende Effekt kann nach 48 Minuten nicht mehr gezeigt werden.

Zur weiteren Erklärung der initialen Perfusionsabnahme wurde die Differenzen von „Umfang am Fingergrundgelenk nach Anästhesie minus Umfang am Fingergrundgelenk vor Anästhesie“ mit den Differenzen „LDF nach Anästhesie minus LDF vor Anästhesie“ korreliert. Der Pearsonsche Korrelationskoeffizient betrug $-0,26$, $p=0,28$. Eine hinreichende Erklärung für die initiale Perfusionsabnahme ist der Volumeneffekt demnach nicht.

3.3.1 Schmerzprovokation

Auf einer visuellen Analogskala wurde die Analgesie an der Fingerbeere geprüft. Nach 16 Minuten betrug der mediane Schmerzscore in einer Skala zwischen 0 (kein Schmerz) – 10 (starke Schmerzen, sehr unangenehm):

0 IR 0/0 IR, nach 6 Stunden 0 IR 0/2,75 und nach einem Tag 5 IR 5/6 (Abbildung 13).

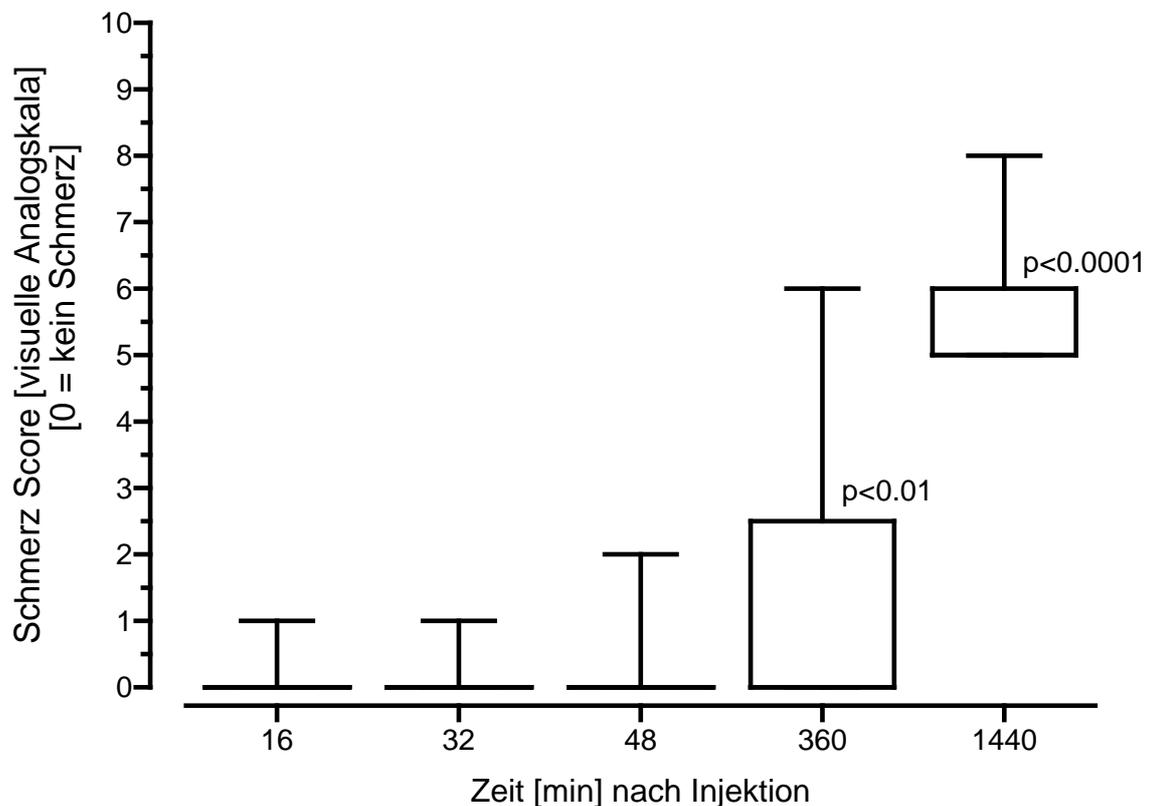


Abb. 13 Medianer Schmerzscore, gemessen auf einer visuellen Analogskala von 0 bis 10. Zahlenwerte gegen Null bezeichnen keinen gefühlten Schmerz. Bei der Verwendung von Lidocain 1 % mit Adrenalin 1: 200 000 ist bis zum Zeitpunkt 48 Minuten die Analgesie gewährleistet. Nach 6 Stunden ist noch eine geringe anästhesierende Wirkung festzustellen.

3.4 Mittlere Hautdurchblutung in zeitlicher Abhängigkeit bei Oberst'scher Leitungsanästhesie mit NaCl 0,9 %

Nach Randomisierung wurde NaCl 0,9 % als Placebo am gesamten Probandenkollektiv an D II links sieben Mal appliziert, an D IV links zwei Mal, an D II rechts fünf Mal und an D IV sechs Mal.

Die mittlere Hautdurchblutung vor Applikation des Lokalanästhetikums betrug 30,4 PU SD 32,4 PU. Ein statistisch signifikanter Unterschied der mittleren Hautdurchblutung in Abhängigkeit zum beobachteten Finger konnte nicht gezeigt werden (Tukey-Kramer Test). Der mittlere Fingerumfang betrug vor der Durchführung der Leitungsanästhesie 65,7 mm SD 4,0 mm.

Nach Injektion gemäß Oberst'scher Leitungsanästhesie kommt es initial zu einer Abnahme der mittleren Fingerperfusion. Die Fingerdurchblutung in zeitlicher Abhängigkeit ist in Abbildung 14 dargestellt. Die Zahlenwerte mit einfacher Standardabweichung sind in Tabelle 4 dargestellt. Die p-Werte wurden mittels zweiseitigem Student'schen T-Test für verbundene Stichproben errechnet und beziehen sich jeweils auf die Hautdurchblutung ohne Leitungsanästhesie.

In Abbildung 15 ist die mittlere prozentuale Durchblutungsveränderung bezogen auf die Ruhedurchblutung ohne Leitungsanästhesie dargestellt. Initial bis zum Zeitpunkt 48 kommt es tendenziell zu einer Abnahme der Blutperfusion. Diese beträgt initial als Tendenz betrachtet minus 37,2 % und verändert sich zum Zeitpunkt 48 Minuten hin auf minus 6,9 %. Statistisch signifikante Werte sind jedoch nicht festzustellen. An den Zeitpunkten 360 Minuten (6 Stunden) und 1440 Minuten (24 Stunden) ist eine tendenzielle Perfusionszunahme auf 57,2 % und 34,9 % zu beobachten, die ebenfalls nicht das Signifikanzniveau von $>0,01$ erreicht.

Zur weiteren Erklärung der Perfusionsveränderung wurde vor der Leitungsanästhesie der Fingerumfang am Fingergrundgelenk bestimmt. Dieser nahm von initial 65,7 mm SD 4,0 mm auf 74,9 mm SD 4,1 mm unmittelbar nach Applikation der Lokalanästhesie zu ($p < 0,001$). Dies entspricht einer mittleren prozentualen Umfangszunahme von 14,0 %.

LDF
[PU]

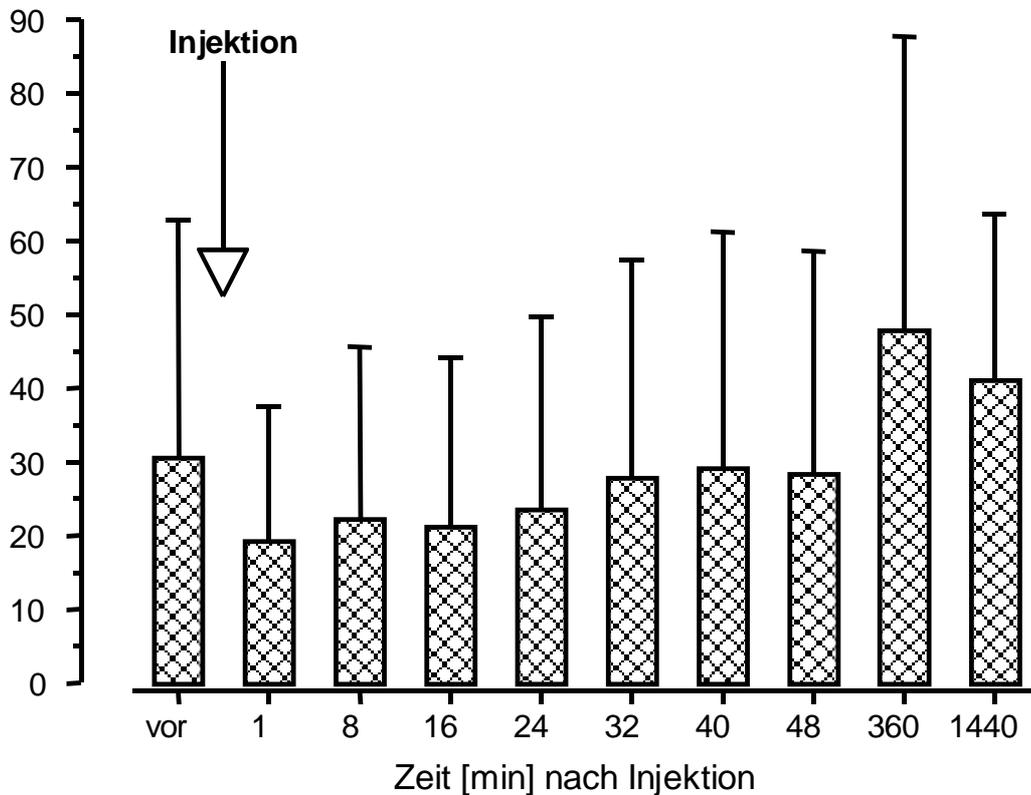


Abb. 14 Dargestellt sind die Mittelwerte der Hautdurchblutung an den Fingergliedern nach Leitungsanästhesie mit NaCl 0,9 %. Initial kommt es zwar tendenziell zu einer Minderperfusion, diese ist jedoch an keinem der Zeitpunkte statistisch signifikant.

Zeitpunkt [min]	LDF [PU]	SD	p-Wert	Zunahme [%]
vor Injektion	30,4	32,4		0
1	19,1	18,4	0,11	-37,2
8	22,2	23,4	0,07	-27,0
16	21,1	23,0	0,06	-30,6
24	23,4	26,3	0,13	-23,0
32	27,8	29,5	0,42	-8,6
40	29,1	32,1	0,25	-4,3
48	28,3	30,3	0,09	-6,9
360	47,8	39,9	<0,04	57,2
1440	41,0	22,6	0,18	34,9

Tabelle 4:

Mittelwerte, einfache Standardabweichung (SD), p-Wert und prozentuale Zunahme der Hautdurchblutung im zeitlichen Verlauf nach Gabe von 6 ml NaCl 0,9 %.

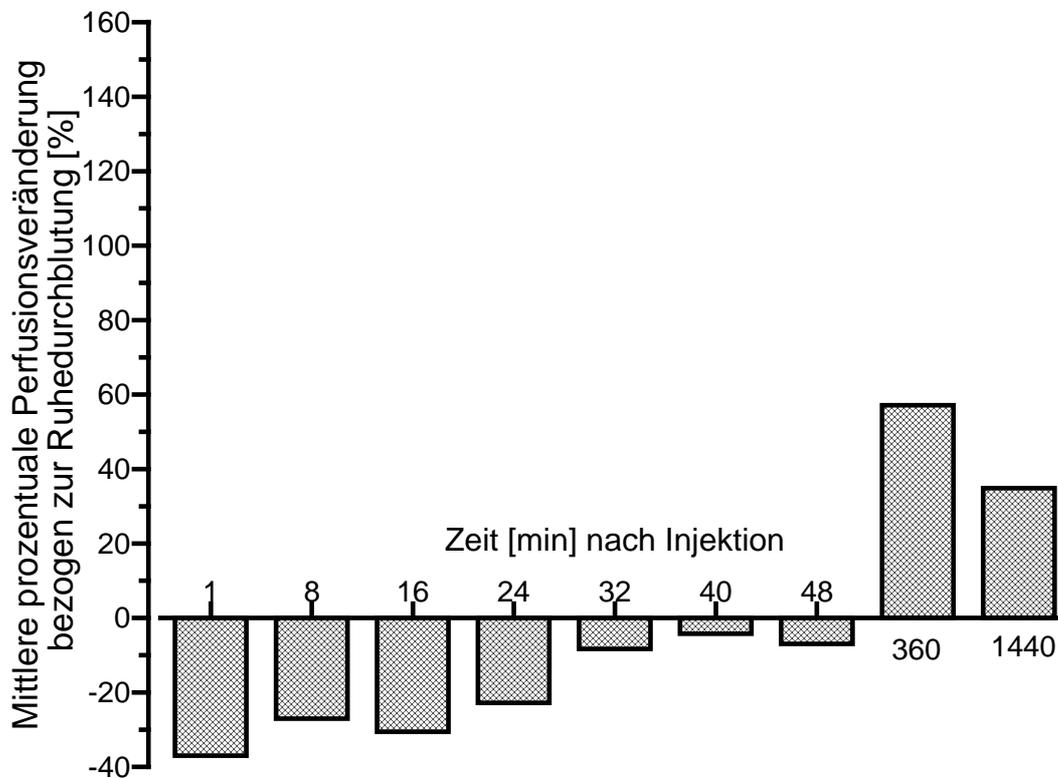


Abb. 15 Unmittelbar nach der Leitungsanästhesie mit NaCl 0,9 % kommt es zu allen Zeitpunkten lediglich zu einer tendenziellen Perfusionsabnahme. Das Signifikanzniveau von $p < 0,01$ wurde jeweils nicht erreicht.

Zur weiteren Erklärung der initialen Perfusionsabnahme wurden die Differenzen von „Umfang am Fingergrundgelenk nach Anästhesie minus Umfang am Fingergrundgelenk vor Anästhesie“ mit den Differenzen „LDF nach Anästhesie minus LDF vor Anästhesie“ korreliert. Der Pearsonsche Korrelationskoeffizient betrug $-0,27$, $p = 0,25$. Eine hinreichende Erklärung für die initiale Perfusionsabnahme ist der Volumeneffekt demnach nicht.

3.4.1 Schmerzprovokation

Auf einer visuellen Analogskala wurde die Analgesie an der Fingerbeere geprüft. Nach 16 Minuten betrug der mediane Schmerzscore in einer Skala zwischen 0 (kein Schmerz) – 10 (starke Schmerzen, sehr unangenehm):

0 IR 0/3,5 IR, nach 6 Stunden 2,5 IR 0/5 und nach einem Tag 5 IR 5/6 (Abbildung 16).

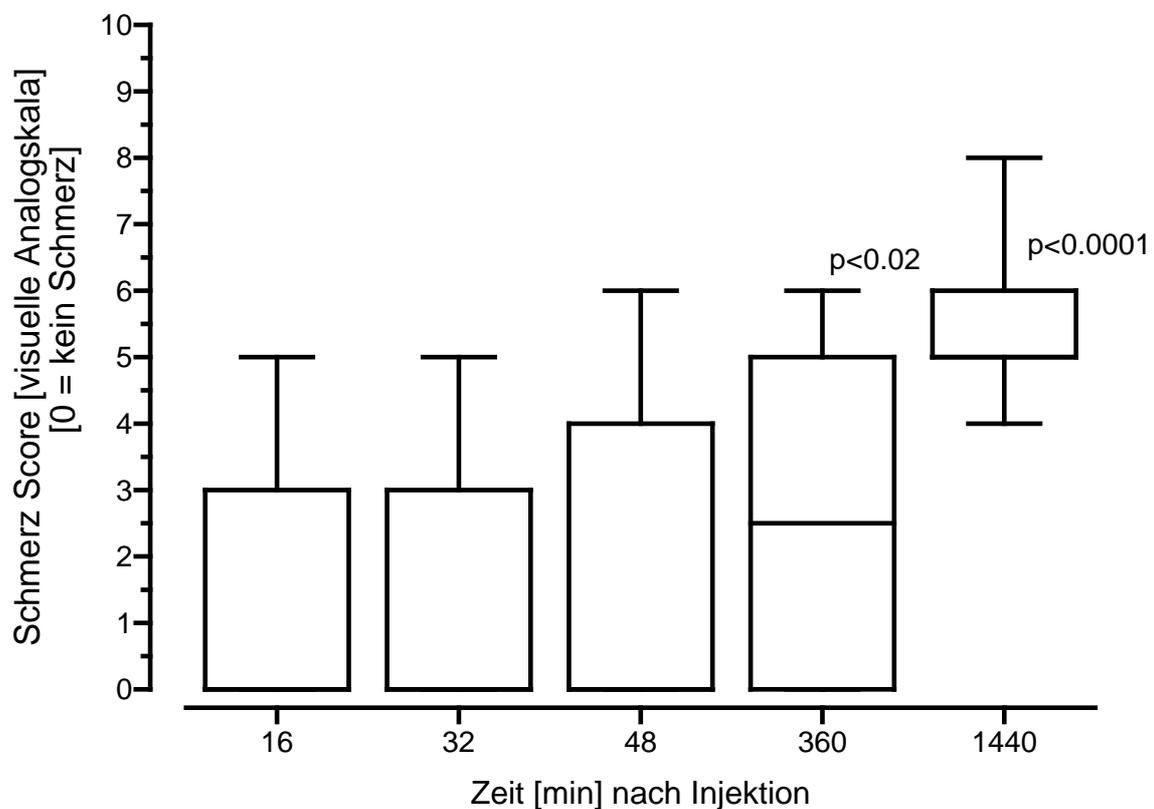


Abb. 16 Medianer Schmerzscore, gemessen auf einer visuellen Analogskala von 0-10. Zahlenwerte gegen Null bezeichnen keinen gefühlten Schmerz. Bei der Verwendung von NaCl 0,9 % ist an den Zeitpunkten 16 Minuten und 32 Minuten tendenziell eine leicht verminderte Schmerzwahrnehmung zu beobachten. Dies gilt weniger ausgeprägt ebenso für den Zeitpunkt 48 Minuten. Das Signifikanzniveau wird bei allen drei Zeitpunkten nicht erreicht. Erst beim Zeitpunkt 12 Stunden ist signifikant nachzuweisen, dass die Schmerzprovokation einen durchschnittlichen gefühlten Schmerz hervorruft.

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die in dieser Studie aufgezeichneten Ergebnisse zeigen die unterschiedlichen Durchblutungsverläufe verschiedener Lokalanästhetika mit und ohne Adrenalinzusatz und der Substanz NaCl 0,9 %. Die verschiedenen Lösungen wurden gemäß Oberst'scher Leitungsanästhesie an Zeige- und Ringfinger der rechten und linken Hand 20 gesunder Probanden mit einem Durchschnittsalter von 22,9 Jahren injiziert. Die randomisierte Verteilung auf die einzelnen Finger ist in Tabelle 5 im Überblick dargestellt. Ein statistisch signifikanter Unterschied der mittleren Hautdurchblutung in Abhängigkeit zum beobachteten Finger kann nicht gezeigt werden (Tukey-Kramer Test). Die Daten beziehen sich auf die Zeitpunkte vor der Injektion, nach der Injektion (1 Minute), 8 Minuten, 16 Minuten, 24 Minuten, 32 Minuten, 40 Minuten und 48 Minuten, sowie 6 Stunden und 24 Stunden nach der Injektion. Zusammenfassend kommt es nach Gabe von Ropivacain 0,75 % initial zu einer Zunahme der Perfusion, während bei den anderen Substanzen initial eine Perfusionsabnahme beobachtet wird. Tabellarische Darstellung der Einzelwerte siehe Tabelle 6.1 und 6.2, Übersicht der Durchblutungsverläufe im Schaubild siehe Abbildung 17.

	D II links	D IV links	D II rechts	D IV rechts
Ropivacain 0,75%	5	2	6	7
Lidocain 1%	4	8	4	4
Lidocain 1% mit Adrenalin 1:200 000	4	8	4	4
0,9% NaCl	7	2	5	6

Tabelle 5: Verteilung der applizierten Substanzen auf die jeweiligen Finger. In doppelblindem Versuchsaufbau wurden jeweils sechs ml dieser Substanzen (1,5ml pro Quadrant) in randomisierter Verteilung an den Fingergrundgelenken als Leitungsanästhesie appliziert.

Im Falle des Lokalanästhetikums Ropivacain 0,75 % kann eine deutliche Durchblutungszunahme beobachtet werden, die von initial nach der Injektion bei +21,8 %, nach 16 Minuten signifikant bei +64% liegt, auf ein Maximum von +155,2 % zum Zeitpunkt 48 Minuten ansteigt und selbst nach 24 Stunden noch +49,6 % beträgt.

Bei Gabe von 1%igem Lidocain kommt es initial zu einer mittleren Abnahme der Perfusion von -27 %. Dieser folgt ein signifikanter Anstieg der Perfusion, welcher am Zeitpunkt 16 Minuten 45 % beträgt und an den Zeitpunkten 24 Minuten und 32 Minuten tendenziell mit +100 % verdoppelt ist. Die Perfusion geht bis zum Zeitpunkt 40 Minuten leicht zurück auf +62 %. Nach 48 Minuten steigt die Blutperfusion wieder auf den Wert von +80 % bezüglich der Ruhedurchblutung an. Nach 6 Stunden liegt die Perfusion tendenziell noch

+24,3 % über der Ruhedurchblutung, nach 24 Stunden ebenfalls erhöht bei +71,7 %.

Nach Injektion von 1%igem Lidocain mit Adrenalinzusatz 1: 200 000 ist initial bis zum Zeitpunkt 16 Minuten eine statistisch signifikante Abnahme der Blutperfusion zu beobachten. Diese beträgt am Zeitpunkt 16 Minuten -58 %. Anschliessend ist an den Zeitpunkten 24 Minuten und 32 Minuten mit Werten von -48 % und -38 % tendenziell ein leichter Anstieg der Durchblutung im Vergleich zu den drei vorhergehenden Zeitpunkten zu verzeichnen. Dies impliziert, dass die Wirkung des Adrenalins ab dem Zeitpunkt 24 Minuten reversibel ist und nach dem Zeitpunkt 48 Minuten nicht mehr gezeigt werden kann. Es war bei allen Probanden immer eine messbare Durchblutung vorhanden. Nach 40 Minuten ist die Perfusionsverminderung lediglich tendenziell erkennbar, dies gilt ebenso für den Zeitpunkt 6 Stunden. Am Zeitpunkt 24 Stunden kann eine tendenzielle Durchblutungserhöhung von +61,7 % beobachtet werden.

Auf die Injektion von NaCl 0,9 % folgt eine tendenzielle, nicht statistisch signifikant nachweisbare Minderperfusion. Sie stellt sich initial mit -37,2 % dar und verringert sich bis zum Zeitpunkt 48 Minuten auf -6,9 %. Nach 6 Stunden kann tendenziell eine Durchblutungssteigerung auf +57,2 % beobachtet werden, am Zeitpunkt 24 Stunden liegt diese bei +34,9 %.

Der Fingerumfang nimmt im Vergleich von vor und nach der Injektion von 6 ml Flüssigkeit bei Oberst'scher Leitungsanästhesie zu. Nach Injektion von Ropivacain 0,75 % wurde ein um 14,4 % vergrößerter Fingerumfang gemessen, bei 1%igem Lidocain belief er sich auf einen Zuwachs von 17,6 %, nach Injektion von 1%igem Lidocain mit Adrenalinzusatz 1: 200 000 lag die Umfangszunahme bei 14,9 % und nach Injektion von NaCl 0.9 % bei 14,0 %.

Eine Auswirkung des Volumeneffekts der injizierten Flüssigkeitsmenge auf den Durchblutungsverlauf mittels Pearsonschem Korrelationskoeffizient kann nicht festgestellt werden.

Zeitpunkt [min]	Ropivacain 0,75%				Lidocain 1%.			
	LDF [PU]	SD	p-Wert	Veränderung [%]	LDF [PU]	SD	p-Wert	Veränderung [%]
vor Injektion	25,2	22,1		0	30,4	23,7		0
1	30,7	26,5	0.48	21,8	22,3	14,6	0.57	-26,6
8	43,7	29,2	<0.03	73,4	34,8	22,1	0.07	14,5
16	41,5	24,0	<0.002	64,7	44,1	20,5	<0.01	45,1
24	47,9	30,2	<0.02	90,1	60,3	43,7	<0.02	98,4
32	51,5	35,5	<0.02	104,4	60,4	52,9	0.09	98,7
40	55,9	42,2	0.07	122,0	49,4	29,3	0.12	62,5
48	64,3	50,8	0.05	155,2	54,5	39,9	0.43	79,3
360	61,9	45,7	<0.001	146,0	37,8	28,2	<0.05	24,3
1440	37,7	16,6	0.06	49,6	52,2	35,7	0.19	71,7

Tabelle 6.1: Dargestellt sind Mittelwerte der akralen Perfusion und einfache Standardabweichung mit den Signifikanzniveaus im zeitlichen Verlauf.

	Lidocain 1% mit Adrenalin 1:200 000				NaCl 0,9%			
Zeitpunkt [min]	LDF [PU]	SD	p-Wert	Veränderung [%]	LDF [PU]	SD	p-Wert	Veränderung [%]
vor Injektion	29,0	26,6		0	30,4	32,4		0
1	12,9	14,9	<0.005	-55,5	19,1	18,4	0.11	-37,2
8	12,7	9,7	<0.01	-56,2	22,2	23,4	0.07	-27,0
16	12,0	9,2	<0.01	-58,6	21,1	23,0	0.06	-30,6
24	15,0	12,4	<0.02	-48,3	23,4	26,3	0.13	-23,0
32	18,0	16,3	<0.03	-37,9	27,8	29,5	0.42	-8,6
40	23,4	20,6	0.14	-19,3	29,1	32,1	0.25	-4,3
48	27,4	27,5	0.23	-5,5	28,3	30,3	0.09	-6,9
360	24,7	15,6	0.53	-14,8	47,8	39,9	<0.04	57,2
1440	46,9	34,5	0.15	61,7	41,0	22,6	0.18	34,9

Tabelle 6.2: Dargestellt sind Mittelwerte der akralen Perfusion und einfache Standardabweichung mit den Signifikanzniveaus im zeitlichen Verlauf.

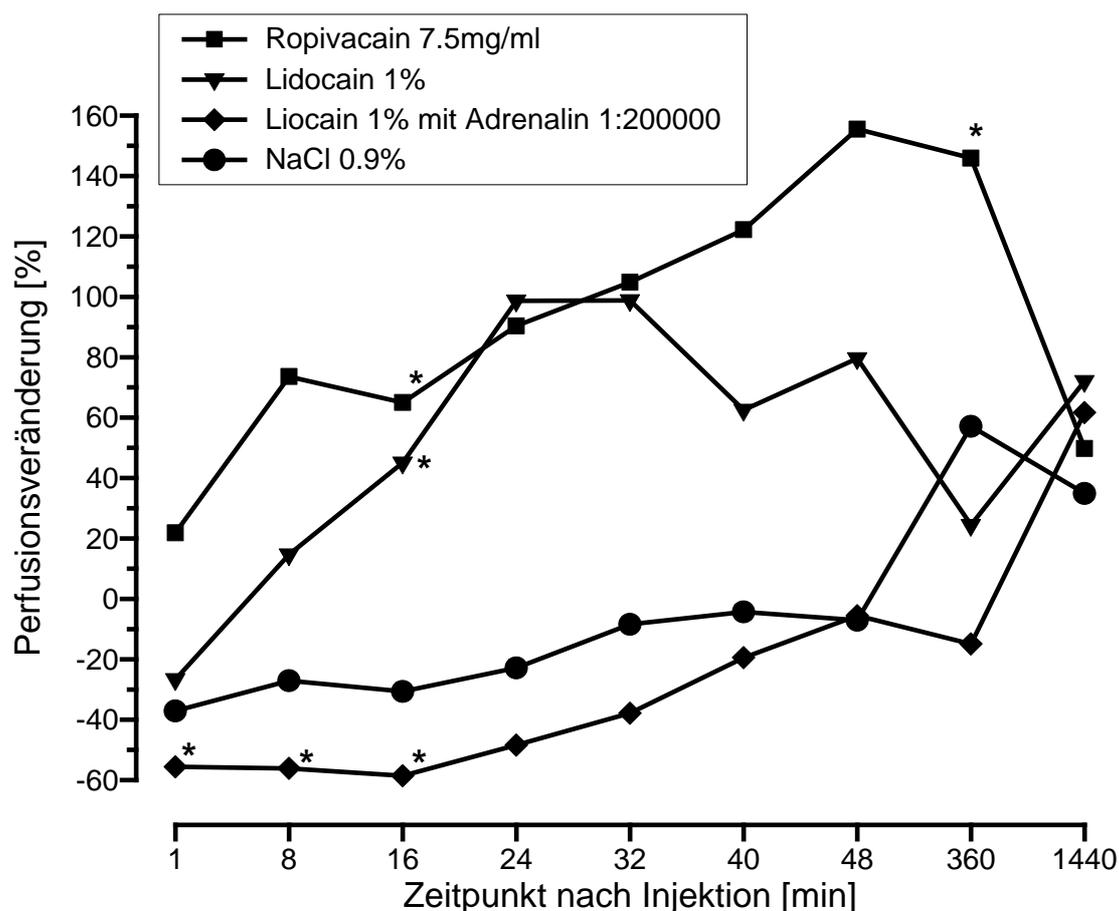


Abb. 17 Mittlere prozentuale Perfusionsveränderung bezogen auf den Ruhewert ohne Durchführung einer Leitungsanästhesie. Bei Gabe von Ropivacain 0,75 % kommt es zu einer langandauernden Perfusionszunahme, die noch nach 360 Minuten statistisch signifikant ist. Bei Gabe von Lidocain 1 % mit Adrenalin 1:200 000 kommt es initial zu einer statistisch signifikanten Perfusionsabnahme von 60 %, die jedoch nach 24 Minuten bereits wieder reversibel ist. Der vasokonstringierende Effekt kann jedoch nach 48 Minuten nicht mehr gezeigt werden.

Die analgetische Wirkung der Substanzen wurde mittels Schmerzprovokation durch einen spitzen Gegenstand bestimmt. Die Probanden gaben anhand einer Tabelle die von 0 (kein Schmerz) bis 10 (starker Schmerz/sehr unangenehm) reichte, den gefühlten Schmerz an. Übersicht der Schmerzprovokationen sind in Abbildung 18 dargestellt.

Beim Lokalanästhetikum Ropivacain liegt die längste und ausgeprägteste analgetische Wirkung vor. Es kann beobachtet werden, dass bis zum Zeitpunkt 6 Stunden eine tiefe analgesierende Wirkung besteht. Bezüglich des Lokalanästhetikums Lidocain wird festgestellt, dass bereits nach 32 Minuten die Anästhesietiefe signifikant nachlässt. Nach 6 Stunden ist keine anästhesierende Wirkung mehr vorhanden. Bei Gabe von Lidocain mit Adrenalinzusatz 1: 200 000 ist die analgetische Wirkung deutlich verlängert. Bis zum Zeitpunkt 48 Minuten ist die Analgesie gewährleistet. Nach 6 Stunden ist nur noch eine geringe anästhesierende Wirkung festzustellen. Bei der Verwendung von NaCl 0,9% ist an den Zeitpunkten 16 Minuten und 32 Minuten tendenziell eine leicht verminderte Schmerzwahrnehmung zu beobachten. Dies gilt weniger ausgeprägt ebenso für den Zeitpunkt 48 Minuten. Das Signifikanzniveau wird bei allen drei Zeitpunkten nicht erreicht. Erst beim Zeitpunkt 1440 Minuten (24 Stunden) ist signifikant nachzuweisen, dass die Schmerzprovokation einen durchschnittlichen gefühlten Schmerz hervorruft.

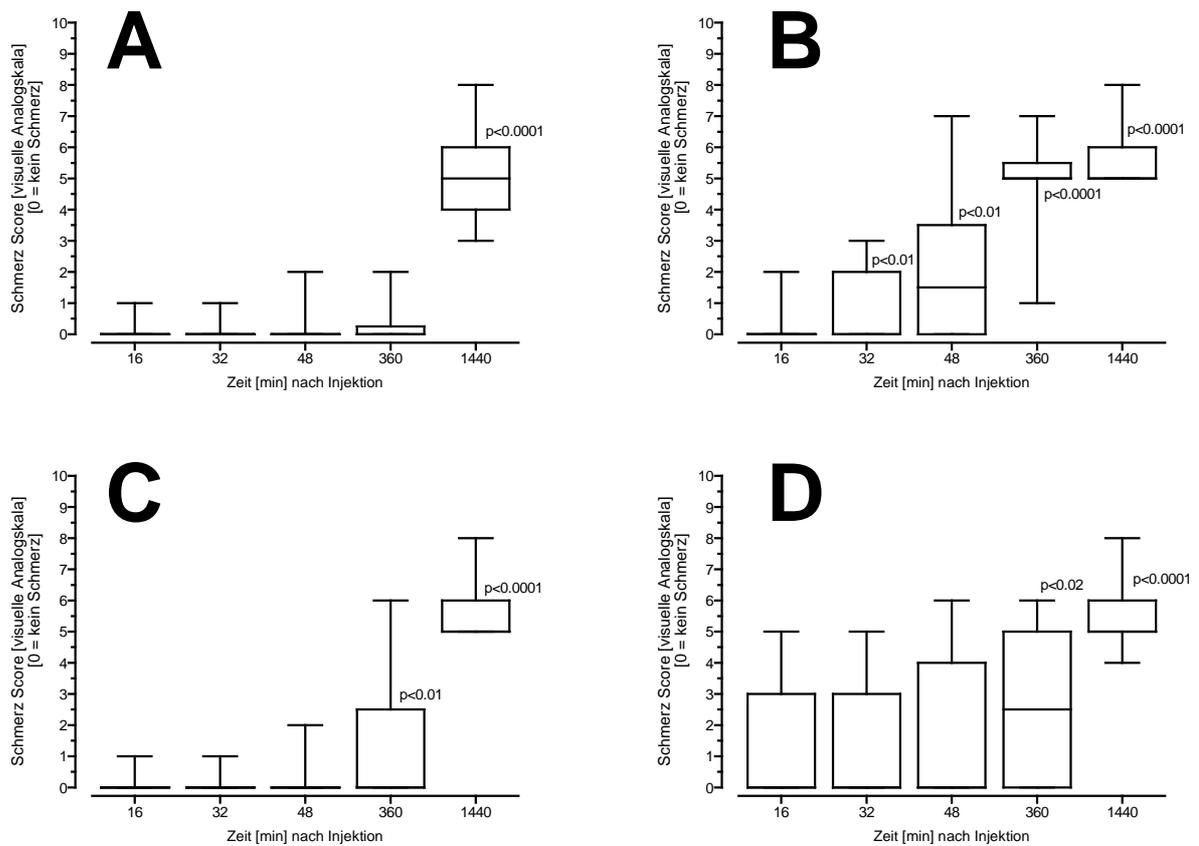


Abb. 18 Box and Whiskers Plots der analgetischen Wirkung der unterschiedlichen Substanzen. Die längste analgetische Wirkung wird bei der Verwendung von Ropivacain 0,75 % erreicht (A). Die analgetische Wirkung von Lidocain 1% (B) wird durch den Adrenalinzusatz (C) deutlich verlängert. Eine geringe analgetische Wirkung wird auch durch die Applikation von NaCl 0,9% erreicht (D).

4 Diskussion

4.1 Beeinflussung der Perfusion bei Injektion von Ropivacain

Bezüglich des Lokalanästhetikums Ropivacain 0,75 % (7,5 mg/ml) wurden in der vorliegenden Studie folgende Ergebnisse erzielt: es kann eine deutliche Durchblutungszunahme beobachtet werden, die von initial nach der Injektion von +21,8 % auf ein Maximum von +155,2 % zum Zeitpunkt 48 Minuten ansteigt und selbst nach 24 Stunden noch +49,6 % beträgt.

Auswirkungen von Ropivacain auf die Durchblutung werden in der Literatur unterschiedlich beschrieben. Burmester et al [20] stellen in ihrer Studie dar, dass die langwirkenden Lokalanästhetika Bupivacain und Ropivacain eine enantioselektive Wirkung auf die koronaren Widerstandsgefäße ausüben. Am isolierten Herzen von Guinea-Schweinen weisen sie nach, dass racemisches Bupivacain und R(+)-Bupivacain einen vasodilatorischen Effekt auf die Koronargefäße aufweisen. Verwendet werden sukzessiv steigende Dosen bis 100 µmol. S(-)-Bupivacain, S(-)-Ropivacain und R(+)-Ropivacain hingegen wirken vasokonstriktiv. Hierbei wird der vasokonstriktorische Einfluss von S(-)-Bupivacain bei der Konzentration von 100 µmol zu einer Vasodilatation. Außerdem ist die vasokonstriktorische Aktivität des R(+)-Ropivacain deutlich geringer als bei S(-)-Ropivacain und ändert sich bei höheren Konzentrationen ebenfalls zu einer schwachen Vasodilatation.

In ihrer 1991 veröffentlichten Studie berichten Guinard et al [38] über die Auswirkungen der Injektion von Ropivacain und Bupivacain mit und ohne Adrenalinzusatz auf die Hautperfusion und das Blutungsverhalten. Bei mit Thiopental und Methohexital narkotisierten Schweinen wurde an verschiedenen Stellen jeweils 10 ml Ropivacain und Bupivacain 0,25 % (3 mg/kg) mit und ohne Adrenalinzusatz von 5 µg/ml (1: 200 000) sowie physiologische Kochsalzlösung injiziert. Die Perfusion wurde mittels Laser Doppler Verfahren (Medpacific LD 5000) aufgezeichnet und die austretende Blutmenge nach

Inzision der Dermis aufgenommen. Pures Ropivacain und Bupivacain erhöhen den Blutfluss in ähnlichen Größenordnungen (12,7 % und 25,6 %). Im Gegensatz hierzu verändert sich die Perfusion durch Einsatz von physiologischer Kochsalzlösung nicht. Bei Zusatz von Epinephrin kann 10 Minuten post injektionem eine signifikante Reduktion der Perfusion festgestellt werden (-60,4 % und -48 %). Ebenfalls besteht die Tendenz eines geringeren Blutverlustes bei Zusatz von Adrenalin, der jedoch nicht statistisch signifikant nachweisbar ist. Bei Verwendung von purem Ropivacain sind keine reduzierenden Auswirkungen auf den Blutverlust ersichtlich. Die Autoren schlussfolgern, dass 0,25%iges Ropivacain keine vorteilhaften Auswirkungen bezüglich der Reduktion des Blutverlustes aufweist im Vergleich zu 0,25%igem Bupivacain. Daraus folgt, dass die Verwendung von Adrenalinzusätzen ein Weg sein könnte, um operativen Blutaustritt zu reduzieren.

Ishiyama et al [47] untersuchen tierexperimentell anhand parietaler kranialer operativer Fenster an 24 mit Pentobarbital betäubten Hunden die Durchblutung von „pialen“ Blutgefäßen. Im ersten Teil applizierten sie topisch Ropivacain in einer Konzentration von 10^{-7} bis 10^{-3} mol/l. Es kommt zu einer signifikanten Vasokonstriktion der „pialen“ Arterien, die konzentrationsabhängig bei 10^{-3} mol/l am höchsten und bei 10^{-7} mol/l am geringsten ausfällt. Kleine Venen wurden nur bei einer Dosis von 10^{-3} mol/l konstringiert. Die topische Applikation von Ropivacain bringt keine Veränderung der physiologischen Parameter wie rektale Temperatur, Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidpartialdruck, mittlerer arterieller Blutfluss und Herzrate. Die Autoren schließen somit einen indirekten systemischen Effekt des Ropivacains aus. Versuche mit dem Alpharezeptorenblocker Yohimbin machen deutlich, dass Ropivacain keinen Einfluss auf die α_2 -Rezeptoren besitzt. Die Autoren schlussfolgern, dass Ropivacain in hohen Konzentrationen somit direkt die Gefäßdurchblutung beeinflussen könnte. Intravenöse Gabe von Ropivacain führt zu einer Vasokonstriktion bei einer Konzentration von 4 mg/kg, nicht aber bei Gabe von 1 mg/kg Ropivacain. Dabei verkleinert sich die Herzrate bei konstantem mittlerem arteriellem Blutdruck.

Kopacz et al [55] postulieren 1989 einen vasokonstriktorisches Effekt von Ropivacain. In ihrer Studie untersuchen sie die kutane Durchblutung von 6 narkotisierten Schweinen (Thiamylal, Methohexital) mittels Laser Doppler Methode (Medpacific LD 5000). Sie injizieren an mehreren Stellen Ropivacain und Bupivacain jeweils 0,25 % und 0,75 % sowie physiologische Kochsalzlösung mit und ohne Adrenalinzusatz (5 µg/ml, insgesamt 40 mg Lokalanästhetikum). Daraus resultiert eine beobachtete Minderperfusion bezüglich Verwendung von Ropivacain um maximal 52 % (± 11 % bei 0,25 %) und 54 % (± 14 % bei 0,75 %). Bupivacain hingegen führt zu einer Durchblutungszunahme von jeweils maximal 90 % (± 32 %) und 82 % (± 48 %). Bei physiologischer Kochsalzlösung wird die Durchblutung um 32 % (± 17 %) gesteigert. Signifikant geringer bezüglich Bupivacain-Injektion, NaCl-Injektion und Kontrollstelle ohne Injektion ist die Perfusion nach Verwendung von Ropivacain. Ropivacain 0,25 % mit Adrenalinzusatz reduziert die Perfusion noch zusätzlich minimal, bei Bupivacain und NaCl mit Adrenalinzusatz ist dieser Effekt deutlicher ausgeprägt.

Beobachtet wurde ein signifikant geringerer Blutverlust post operationem bei Infiltration mit Ropivacain [13]. Auch wurden mehrere Fälle von bleichen Hautarealen im Endstromgebiet nach Verwendung von Ropivacain beschrieben [19;22].

Gherardini et al [36] beschreiben die Wirkung verschiedener Konzentrationen von Ropivacain und Lidocain auf isolierte Ringe humaner interner Mamma-Arterien und radialer Arterien in vitro. Bei Zusatz von niedrigen Konzentrationen der Anästhetika ($1,5 \times 10^{-5}$ M– $1,5 \times 10^{-3}$ M) kommt es zu einer Vasokonstriktion, die bei höheren Konzentrationen ($> 1,5 \times 10^{-3}$ M) zurückgeht. Zwischen den beiden Substanzen kann kein signifikanter Unterschied bezüglich der Kontraktilität festgestellt werden, tendenziell sind die vasokonstriktorisches Effekte des Ropivacain schwächer. Auch bei entferntem Endothel bleiben die kontraktile Einflüsse beider Anästhetika gleich hoch wie mit Endothel. Die Autoren schlussfolgern, dass Ropivacain kein stärkerer Vasokonstriktor ist als Lidocain.

Bei Verwendung von Ropivacain für Epiduralanästhesien wurde festgestellt, dass Ropivacain im Vergleich zu Bupivacain den epiduralen Blutfluss vermindert. Dahl et al [26] untersuchen die epidurale Perfusion mittels ^{133}Xe Clearance Technik. Dabei erhöht sich der Blutfluss bei 8 von 10 Patienten um 17% bei Bupivacaingabe und vermindert sich bei 9 von 10 Patienten um 37% bei Ropivacaingabe.

Nakamura et al [62] beschreiben die Änderung der vaskulären Spannung an isolierten Arteriae und Venae femorales von Hunden. Die maximale Gefäßkontraktion wird durch eine Ropivacainkonzentration von 10^{-3} mol/l erreicht. Ropivacain wird als Anästhetikum mit potenten vasokonstriktorisches Eigenschaften bezeichnet, das allerdings bei Konzentrationen von 10^{-2} mol/l, was ungefähr 0,25% entspricht, schwach ausgeprägt ist. Unterschiedliche Angaben in der Literatur bezüglich vasokonstriktorisches Eigenschaften von Ropivacain nach subkutaner Injektion kommentiert er als abhängig von Konzentration und Volumen der Anästhesielösung und von lokalen Gegebenheiten wie Injektionstechnik oder venösem Spannungszustand vor Injektion.

Cederholm et al [23] befassen sich mit dem Einfluss von Ropivacain in verschiedenen Konzentrationen mit und ohne Adrenalinzusatz bei intradermaler Injektion am Unterarm auf die Hautdurchblutung mittels Laser Doppler Flowmetry (Perimed, Stockholm, Schweden). Als Kontrolle messen sie die Perfusion nach injizierter physiologischer Kochsalzlösung, welches zu einer Perfusionszunahme führt. Ebenso verfahren wird in einem Gebiet ohne Injektion, wo die Perfusion konstant bleibt. Sie stellen fest, dass Ropivacain 1 % einen Durchblutungsverlauf ähnlich der physiologischen Kochsalzlösung, also eine Perfusionszunahme hervorruft. Hingegen kommt es bei Injektion von Ropivacain 0,5 %, 0,375 %, 0,125 % und 0,063 % zu einer reduzierten Perfusion im Vergleich zu NaCl, was die niedrigsten Konzentrationen am deutlichsten zeigen. Zusätzlich führt die alleinige Injektion von Adrenalin 1: 200 000 zu einem deutlich reduzierten Blutfluss im Vergleich zu NaCl, der ungefähr demjenigen der Kontrolle ohne Injektion entspricht. Ropivacain 1 %,

0,5 % und 0,25 % mit Adrenalin 1: 200 000 senken den Blutfluss im Vergleich zu NaCl, zum Zeitpunkt 20 Minuten ist er jedoch größer als bei Verwendung von Adrenalin ohne Anästhetikum. Auffällig ist, dass Ropivacain 0,063 % ohne Adrenalinzusatz einen ähnlichen Effekt besitzt wie Adrenalin 1: 200 000 ohne Anästhetikum, ungefähr in gleicher Höhe wie die Kontrolle ohne Injektion. Die Autoren schlussfolgern, dass die Verwendung von Ropivacain mit Adrenalinzusatz den vasokonstriktiven Effekt des Adrenalins vermindert. Sie mutmaßen, dass in diesem Fall auch die Anästhesiedauer des Ropivacains vermindert würde. Einen Einfluss des pH-Wertes der verschiedenen Lösungen auf die Durchblutung schließen die Autoren nach eigenen Erfahrungen aus.

1994 beschreiben Cederholm et al [22] Unterschiede in Anästhesiedauer und Hautverfärbung von Ropivacain und Bupivacain mit und ohne Adrenalinzusatz. Sie injizierten am Unterarm von 10 Probanden jeweils 0,1 ml Ropivacain 1%, 0,75% , 0,5% und 0,25% und Bupivacain 0,75%, 0,5% und 0,25% mit und ohne Adrenalinzusatz von 5 µg/ml (1: 200 000). Aus ihrer Studie geht hervor, dass sowohl Ropivacain als auch Bupivacain bereits eine Minute nach Injektion eine komplette Analgesie verursachen. Alle Konzentrationen von Ropivacain führen zu einer länger dauernden Anästhesie als die korrespondierende Bupivacainkonzentration (Ropivacain: 30 Minuten bei 0,25%, 60 Minuten bei 0,5%, 120 Minuten bei 0,75%, Bupivacain durchgehend 10 Minuten). Ausnahme ist 1%iges Ropivacain, welches nur so lange anästhesiert wie 0,5%iges Ropivacain. Der Zusatz von Adrenalin verlängert die Anästhesiedauer signifikant. In diesem Fall liegt die Anästhesiedauer bei beiden Anästhetika und allen Konzentrationen gleich (180 bis 210 Minuten), Ropivacain 1% mit Adrenalinzusatz wirkt signifikant länger mit 240 Minuten. Eine Bleichfärbung der Finger tritt bei Ropivacain ohne Adrenalinzusatz häufiger auf als bei Bupivacain. In einigen Injektionsgebieten kommt es zu gleichzeitiger mittiger Rötung und peripherer Bleichung. Bei Zusatz von Adrenalin fällt eine initiale Rötung bis Minute 10, gefolgt von dominierender Bleichung bei beiden Lösungen auf. Die Kontrollstelle mit physiologischer Kochsalzlösung ergibt nur selten eine Bleichung. Ein Unterschied im Auftreten von Hämatomen ist bei den verschiedenen Lösungen nicht festzustellen. Auffällig ist, dass die Autoren

aufgrund früherer Forschungen zwar davon ausgehen, dass 1%ige Ropivacainlösung eine Vasodilatation verursacht [23], es nach Injektion dieser Lösung aber zu ähnlichen Bleichungseffekten kommt wie bei den anderen Konzentrationen.

4.1.1 Zusammenfassung

Die Angaben bezüglich der Durchblutungsverläufe von Ropivacain divergieren und sind aufgrund der unterschiedlichen Studienfragestellungen- und Aufbauten nur unbefriedigend zu vergleichen.

Ishiyama [47] beschreibt eine Vasokonstriktion bei Ropivacainkonzentrationen von 10^{-7} bis 10^{-3} mol/l. Bei Nakamura [62] findet sich ebenso eine ausgeprägte Vasokonstriktion bei Ropivacain Konzentrationen von 10^{-3} mol/l, welche bei 10^{-2} mol/l deutlich schwächer ausfällt. Kopacz [55] berichtet von starker Vasokonstriktion bei Verwendung von 0,25%igem und 0,75%igem Ropivacain. Die Ergebnisse beziehen sich allerdings auf Untersuchungen an narkotisierten Schweinen, welches einen gewissen beeinflussenden Faktor darstellen könnte.

Cederholm [23] berichtet von gemessener Vasokonstriktion bei Konzentrationen von 0,5%, 0,375%, 0,125% und 0,063%. Bei 1%iger Ropivacainlösung trat eine Vasodilatation auf. Burmester [20] beobachtet eine leichte Vasodilatation ungefähr ab einer R(+)-Ropivacain- Konzentration von 100 μ mol. S(-)-Bupivacain, S(-)-Ropivacain und R(+)- Ropivacain hingegen wirken vasokonstriktiv. Die als Anästhetikum verwendete Form ist allerdings die S(-)-Form des Ropivacain. Guinard [38] berichtet nach Injektion von nur 0,25%igem Ropivacain von einer leichten 12%igen Vasodilatation. Auch in diesem Fall wurden die Versuche an narkotisierten Schweinen durchgeführt.

Deutlich wird, dass vasodilative Effekte tendenziell vermehrt höheren Konzentrationen von 1%igen Lösungen zuzuschreiben sind. Vasokonstriktionen werden eher in Zusammenhang mit niedrigen Konzentrationen unter 0,75%igen Lösungen gebracht. Dies wird von der vorliegenden Studie eindeutig bestätigt

und darüber hinaus bei 0,75%igem Ropivacain eine weitaus größere Vasodilatation gemessen, als bisher angenommen.

Auffällig ist die von mehreren Autoren unabhängig beobachtete Bleichfärbung der Haut nach Ropivacaininjektion, beispielsweise von Cederholm nach Injektion von 1%iger Ropivacainlösung an den Akren. Der Effekt einer Bleichfärbung eines Hautareals nach Injektion eines Lokalanästhetikums ohne gemessene begleitende Vasokonstriktion wird bereits von Fruhstorfer 1993 im Falle von Mepivacain beschrieben [35]. Er führt dies zurück auf unterschiedliche Auswirkungen des Lokalanästhetikums auf die Perfusion präkapillärer und postkapillärer Gefäße. So könnte Mepivacain in der bei ihm angegebenen Konzentration von 0,25 % einen größeren vasokonstriktiven Effekt auf die oberflächlichen Venen als auf die Arterien des präkapillären Sphinkters besitzen.

Analog finden sich kontroverse Angaben bezüglich eines Zusatzes von Adrenalin zu Ropivacain. Bei Guinard findet man eine signifikante Reduktion der Perfusion nach Injektion von 0,25%igem Ropivacain mit Adrenalinzusatz von 1:200 000. Cederholm formuliert, dass Ropivacain die vasokonstriktorische Wirkung des Adrenalins aufheben könnte. Der Zusatz von Adrenalin verlängert die Anästhesiedauer von Ropivacain jedoch signifikant.

4.2 Beeinflussung der Perfusion bei Injektion von Lidocain

In der vorliegenden Studie kann gezeigt werden, dass es nach Injektion von Lidocain 1 % zu einer initialen Minderperfusion kommt. Im weiteren zeitlichen Verlauf steigt die Durchblutung allerdings im Vergleich zur Ruhedurchblutung signifikant an. Am Zeitpunkt 16 Minuten beläuft sich dies auf +45%, an den Zeitpunkten 24 und 32 Minuten auf ca. +100%. Es liegt eine deutliche Vasodilatation vor, welche bereits in der Literatur beschrieben wurde [39]. Aps et al [8] beschrieben 1976 den Zusammenhang von beobachteter Vasodilatation und steigenden Anästhetikakonzentrationen. Durch Beurteilung der Hautverfärbung ordnen sie niedrige Konzentrationen wie 0,5%ige Lidocainlösung der Vasokonstriktion zu. Höhere Konzentrationen wie 2%ige Lidocainlösung führen zu Vasodilatation.

Johns et al [49] untersuchten Durchblutungsveränderungen nach Verabreichung von Lidocain anhand einer in vivo Studie an Ratten mit präpariertem Musculus Cremaster durch Videomikroskopie. Verwendet wurde eine Lidocain-Hydrochlorid-Lösung, die auf den Muskel aufgebracht wurde, um Konzentrationen entsprechend einer Infiltrationsanästhesie zu erreichen. Applikation einer Konzentration von 10^0 , 10^1 , 10^2 und 10^3 $\mu\text{g/ml}$ führen zu einer Vasokonstriktion auf $88,9 \pm 0,9$ %, $79,1 \pm 1,3$ %, $67,5 \pm 2,4$ % und $60,1 \pm 3,4$ % gegenüber der Kontrollgruppe. Bei Verabreichung einer Konzentration von 10^4 $\mu\text{g/ml}$ (1 %), welche beispielsweise bei Infiltrationsanästhesien, Nervenblockaden oder Epiduralanästhesie vorkommt, wird eine Vasodilatation auf 127,1 % bezüglich der Kontrollgruppe beschrieben. Die Plasmakonzentration von Lidocain liegt bei Applikation von 10^3 $\mu\text{g/ml}$ bei $0,60 \pm 0,02$ $\mu\text{g/ml}$ und bei einer Konzentration von 10^4 $\mu\text{g/ml}$ bei $1,20 \pm 0,16$ $\mu\text{g/ml}$. Intravenöse Gabe von Lidocain 1,2 mg/kg Bolus zuzüglich 0,3 mg/kg*min führen zu einer Vasokonstriktion auf $91,3 \pm 0,9$ %. Hierbei lag die mittlere Plasmakonzentration von Lidocain bei $3,61 \pm 0,47$ $\mu\text{g/ml}$, Herzrate und mittlerer arterieller Blutdruck werden bei beiden Verfahren als konstant

angegeben. Allerdings werden bei Applikation von Lidocain $10^4 \mu\text{g/ml}$ verschiedene Arten von Muskelkontraktionen des Musculus Cremaster beobachtet.

Auch Nakamura [62] berichtet bei Untersuchungen an isolierten Arterien und Venen des Hundes über keine ersichtlichen vasokonstriktorischen Effekte des Lidocains.

Die anästhesierende Wirkung von Lidocain beginnt entsprechend der Ergebnisse der vorliegenden Studie bereits nach 32 Minuten signifikant nachzulassen. Diese Eigenschaften kontraindizieren eine Verwendung bei länger dauernden und zu starken Blutungen neigenden chirurgischen Eingriffen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in der Literatur die Auswirkungen von Lidocain auf die Perfusion und Gefäßreaktion als konzentrationsabhängig beschrieben wird. Bei Konzentrationen kleiner als 1 % kommt es zu vasokonstriktorischen Reaktionen, bei höheren Konzentrationen zu vasodilatativen Reaktionen.

4.3 Beeinflussung der Perfusion bei Injektion von Lidocain mit Adrenalinzusatz an den Akren

Die vorliegende Studie zeigt nach Injektion von 1%igem Lidocain mit Adrenalinzusatz 1: 200 000 initial bis zum Zeitpunkt 16 Minuten eine statistisch signifikante Abnahme der Blutperfusion. Diese beträgt am Zeitpunkt 16 Minuten ca. -55 %. Anschliessend ist an den Zeitpunkten 24 Minuten und 32 Minuten mit Werten von -48 % und -38 % tendenziell ein leichter Anstieg der Durchblutung im Vergleich zu den drei vorhergehenden Zeitpunkten zu verzeichnen. Dies bedeutet, dass die Wirkung des Adrenalins ab 24 Minuten bereits wieder reversibel ist. Nach 40 Minuten ist die Perfusionsverminderung lediglich tendenziell erkennbar, dies gilt ebenso für den Zeitpunkt 6 Stunden. Am Zeitpunkt 24 Stunden kann eine tendenzielle Durchblutungserhöhung von +61,7 % beobachtet werden. Es war bei allen Probanden immer eine messbare Durchblutung vorhanden.

Der Einsatz von Lokalanästhetika mit vasokonstriktorisches Zusätzen bei Verwendung an den Akren wird als absolute Kontraindikation verzeichnet und gleichzeitig kontrovers diskutiert. Selbst in den meisten Lehrbüchern befinden sich warnende Hinweise [2;19;29;30]. Bei genauer Betrachtung enthält die Literatur bezüglich des Adrenalineinsatzes an den Akren mehrere befürwortende Studien.

Der in Leipzig praktizierende Oberarzt H. Braun beschäftigte sich bereits 1903 intensiv mit der Substanz Adrenalin als Zusatz zu Lokalanästhetika [16]. Nachdem er durch zahlreiche Tierversuche, Selbstversuche und Untersuchungen an Probanden Wissen über Toxizität, Wirkungsdauer und Anästhesietiefe erworben hatte, setzte er adrenalinhaltige Cocain-Lösungen auch an Patienten ein. Dabei verwendete er eine im Handel erhältliche Adrenalinlösung „welche aus 0,1 salzsaurem Adrenalin, 0,7 Kochsalz, 0,5 Acteonchloroform („Chloretone“) und 100,0 Wasser besteht“. Beschrieben wurden die Exartikulation eines Endgliedes des Daumens und die

Nagelentfernung des Mittelfingers nach Maschienerverletzung. Die ins Fingergrundglied injizierte Lösung enthielt einen Adrenalinzusatz von 10 Tropfen Adrenalinlösung in 3 ccm 1%iger Cocainlösung. Bei der Entfernung eines unguis incarnatus einer Zehe wurde eine Lösung von 4 Tropfen Adrenalinlösung in 1,5 ccm 1%ige Cocainlösung verwendet. Besonders hob Braun den Vorteil des Adrenalinzusatzes im Gegensatz zu einer oft langdauernden und schmerzhaften Abschnürung der Extremitäten hervor.

Bevor im Jahre 1904 das Anästhetikum Procain von Einhorn eingeführt wurde, stand nur die Substanz Cocain zur Verfügung. Lofgren und Lundquist entwickelten 1943 das Anästhetikum Lidocain, welches ab 1948 kommerziell mit konstantem Adrenalinzusatz zu erwerben war [29;32;33;63;69;83]. In der im Jahr 2000 veröffentlichten Studie geht Denkler et al [29] auf diese Sachlage genauer ein. Er gibt einen Literaturüberblick bezüglich positiver und negativer Fallberichte zur Verwendung von adrenalinhaltigen Lokalanästhetika an den Akren. Hierfür wurde der Index Medicus von 1880 bis 1966, die „National Library of Medicine database“ von 1966 bis 2000 und gängige Lehrbücher von 1900 bis 2000 systematisch durchsucht. Insgesamt sind in der Weltliteratur 48 Fälle von Gangränen im Bereich der Finger nach Injektion von Lokalanästhetika beschrieben. Davon wird in 21 Fällen Adrenalin als Zusatz verwendet. In 17 dieser erwähnten Fälle existiert keine konkrete Konzentrationsangabe aufgrund manueller Verdünnung und Mischung der Substanzen. In keinem der Fälle wird Lidocain mit Adrenalinzusatz verwendet, es handelt sich ausschließlich um Cocain und Procain. In einigen Beschreibungen sind die Angaben zu unkonkret oder es handelt sich nur um Fotografien, so dass eine seriöse Auswertung unterbleiben muss. In einer Vielzahl der Beschreibungen kommt es zu einer Vermischung multipler äußerer Einflüsse, wie z.B. thermische Behandlungen, enge Tourniquets, exzessiv erhöhte Dosen von Lokalanästhetika und vorliegende Infektionen, deren einzelne Auswirkungen nicht getrennt betrachtet werden können. Denkler hebt hervor, dass nach der kommerziellen Einführung von Lidocain mit Adrenalinzusatz im Jahre 1948 keine Berichte über Nekrosen der Finger im Zusammenhang mit Epinephrin existieren. Es ist festzustellen, dass im

Rahmen dieser Literaturrecherche möglicherweise nicht alle Fälle von Gangränen im Bereich der Finger beschrieben werden, da eventuell nicht in jedem Fall schriftliche Daten vorliegen. Die Autoren schlussfolgern, dass die Auswertung der gefundenen Literaturangaben nicht dafür spricht, dass die Verwendung von Lokalanästhetika mit Adrenalinzusatz an den Akren zu Nekrosen der Finger führt. Vielmehr heben sie hervor, dass die Gründe für das Entstehen einer Gangrän multifaktorieller Natur sind. Eine Verwendung von Anästhetika mit Adrenalinzusatz an den Akren kann bei kleinen Mengen und verdünnter Zugabe von Adrenalin als sicher betrachtet werden. Als Empfehlung geben die Autoren an, adrenalinhaltige Lösungen in einer Verdünnung von 1: 200 000 zu verwenden, keine zirkulären Injektionstechniken bei Blockaden der Finger vorzunehmen, diese in Höhe der *ossa metacarpi* anzusetzen, kleine Nadeln zur Vermeidung von Gefäßverletzungen zu verwenden und auf die Anwendung thermischer Therapiemöglichkeiten post operationem zu verzichten. Außerdem sollte die Anästhesielösung gepuffert sein, um keine Schäden durch saure Substanzen zu verursachen. Blutstauende Manschetten sollten nicht zu eng anliegend angebracht werden. Eine Überwachung der Patienten ist von Nöten, um im Falle einer lang andauernden Ischämie mit Phentolamin oder Nitroglyzerin gegenzusteuern. Kontraindiziert ist eine Verwendung von Anästhetika mit Adrenalinzusatz, falls die Patienten an Thrombosen oder Vasospasmen leiden oder eine ungünstige Medikation vorliegt.

Wilhelmi et al [83] veröffentlichten im Jahr 2000 ebenfalls eine Studie, die eine Verwendung von adrenalinhaltigem Anästhetikum an den Akren forciert. Eine ausführliche Literaturrecherche ergab, dass keine Berichte über Gangrän an Fingern vorliegen, die ausschließlich auf die Verwendung von Adrenalinzusätzen beruht. Vielmehr stellten die Autoren fest, dass die Ursachen der Gangrän beschrieben werden durch thermische Verletzung der noch anästhesierten Finger oder auf Injektion von exzessiven Volumina der Lokalanästhetika zurückzuführen sind. Außerdem birgt die zirkuläre Injektionstechnik im Vergleich zur dorsal angewandten Technik eher das Risiko, mehrere Gefäße zu verletzen. Als Kontraindikationen zur Verwendung

von Adrenalin geben die Autoren Hyperthyreose, schwere Hypertension, Phäochromozytom, Herzerkrankungen und periphere vaskuläre Erkrankungen an. Die Autoren schlussfolgern, dass in der Literatur kein Fall einer Fingergangrän beschrieben wird, der auf die Verwendung von Adrenalinzusätzen in Lokalanästhetika zurückzuführen ist

Die Recherchen von De Monaco et al [27] decken sich weitgehend mit den oben genannten von Denkler und Wilhelmi. Die Autoren stellen dar, dass in der Literatur seit 1889 24 Fälle von Fingernekrosen nach Anwendung von Lokalanästhetikum mit und ohne Adrenalinzusatz an den Akren dokumentiert wurden, hauptsächlich in der ersten Hälfte des letzten Jahrhunderts datiert. Ursprünglich angenommene auslösende Faktoren wie die Verwendung unsteriler Anästhetika, allergische Reaktionen und Zusammenhänge mit systemischen Angiopathien haben sich nicht bestätigt. Auch die Verwendung von adrenalinhaltigen Anästhetika sehen die Autoren aufgrund mehrerer veröffentlichter Studien nicht als Ursache von Nekrosen. Dies gilt ebenso für die Verwendung eines Tourniquets oder Gummibandes zur Blutstauung. Auch konnte bisher kein Zusammenhang der mechanischen Einwirkung der Flüssigkeits-Volumina auf das Gewebe und auftretender Durchblutungsstörungen bewiesen werden. Hervorzuheben ist, dass die meisten der beschriebenen Nekrosen in Zusammenhang mit Infektionen der zu behandelnden Fingern stehen. Anhand zweier aktueller selbst dokumentierter Fallbeispiele von Nekrosen der Fingerspitze bei Verwendung von Lidocain 1 % ohne Adrenalinzusatz und ohne Tourniquet wird diese seltene Komplikation analysiert. Genaue Ursachen können auch hier nicht festgestellt werden. Vermutet wird lediglich im ersten Fall ein Zusammenhang mit der Verwendung eines Lasers und im zweiten Fall mit der Diagnose Sklerodermie. Die Autoren schlussfolgern, dass akrale Nekrosen nach Verwendung von Anästhetika mit und ohne Adrenalinzusatz multifaktorieller Natur sind und beispielsweise auch Folge eines sehr traumatischen Eingriffes sein können. Sie empfehlen, bei entzündlichen Prozessen auf Plexus-Anästhesie oder Narkoseverfahren auszuweichen. Die Indikation, adrenalinhaltige Lokalanästhetika zu verwenden sehen sie prinzipiell nicht.

Bereits im Jahre 1971 beschrieben Steinberg et al [74] ihre positiven Erfahrungen bei der Anwendung von maximal 6 ml Lidocain 1 % bis 2 % mit einem Adrenalinzusatz von 1: 100 000 bis 1: 200 000. In ihrer 50jährigen Praxiserfahrung verwendeten sie diese Mischung bei Nervenblockaden und Infiltrationsanästhesien an Fingern, Fußsohle, Zehen und im Bereich von fibula und tibia bei über 200.000 Injektionen. Dabei wurden keine Fälle von Nekrosen, sonstigen Schädigungen der Finger oder systemischen Reaktionen beobachtet. Es wird aber von Nekrosen im Bereich der Zehen berichtet, bei denen Lokalanästhetika ohne Adrenalinzusatz verwendet wurde, dafür aber ein Tourniquet zum Einsatz kam. Ebenso kam es zu Nekrosen bei bereits vorgeschädigtem Gewebe von Patienten mit Diabetes, Arteriosklerose oder Thrombangiitis obliterans. Die Autoren empfehlen demnach bei der Verwendung von Adrenalin, Patienten mit den oben genannten Krankheiten auszuschließen. Dies gilt ebenso für Krankheiten wie die Hyperthyreose oder allgemeine Sensitivität bzw. Allergie gegenüber Zusatzstoffen von Adrenalin. Außerdem sollte die Injektion sehr langsam erfolgen, die Menge des Anästhetikums auf 6 ml begrenzt sein und eine intravasale Abgabe unbedingt vermieden werden. Das Vorkommen von gangränösem oder nekrotischem Gewebe halten die Autoren für verursacht durch übermäßige Anwendung von Tourniquets, falsche Konzentrationen von Anästhetikum und Adrenalinzusatz durch inadäquate Mischungsmethoden, Kontaminationen durch Sterilisationsvorgänge oder Hautdesinfektionsmittel, falsche Injektionstechniken sowie ungenügende anamnestische Ausschlüsse von Patienten. Bei Einhaltung dieser Regeln halten die Autoren die Verwendung von Adrenalin an den Akren für empfehlenswert.

In dem 1998 erschienenen Beitrag berichten Syliadis und Logan [76] von ihren Erfahrungen der Verwendung von Lidocain 2 % mit Zusatz von Adrenalin 1: 80 000 bei Fingerblöcken für operative Eingriffe. Die Finger werden anästhesiert mit je 2 ml Anästhetika pro Nerv des Fingers und zusätzlichen 0,5 ml am dorsalen Teil der proximalen Phalanx. In einer Vielzahl der Fälle wird zusätzlich das Band einer Penrose-Drainage als Tourniquet verwendet. An 100 Patienten messen sie mittels Doppler Sonde den systolischen Blutdruck der

Brachial- und der Fingerarterien vor der Leitungsanästhesie mit 132 mmHg (SD 16,9) und 123 mmHg (SD 21), was einem mittleren digital-brachialen Index von 0,93 (SD 0,1) entspricht. Die mittlere Fingertemperatur liegt bei 30,9 °C (SD 3,1). Postoperativ liegen die Werte bei 126 mmHg (SD 17,7) und 94 mmHg (SD 23,7). Der mittlere digital-brachialen Index beträgt 0,75 (SD 0,14), die mittlere Temperatur der Finger 31,7 °C (SD 2,9). Dies bedeutet einen Abfall des systolischen Blutdrucks der Brachial- und Fingerarterien um -19 % (SD 14,6) und eine Zunahme der Fingertemperatur um 0,8 °C (SD 2,3). Bei zehn Patienten wurde mittels Duplex Scanner der digitale arterielle Blutfluss über 60 Minuten gemessen. Hier zeigt sich ein initialer Abfall des Blutflusses während der ersten 5 bis 10 Minuten, gefolgt von einer stetigen Zunahme bis hin zum Erreichen der Ausgangsdurchblutung nach einer Stunde. Die Autoren schlussfolgern, dass der Adrenalinzusatz des Lokalanästhetikums zu einer intensiven Vasokonstriktion am Ort der Injektion führt. In allen vorliegenden Fällen bleibt die Perfusion jedoch erhalten. Fälle von Vasospasmen der digitalen Arterien oder digitale ischämische Nekrosen treten nicht auf. Sie beschreiben die Verwendung von 2% igem Lidocain mit Adrenalin 1: 80 000 an den Akren als sicher und heben den positiven anästhesieverlängernden Effekt des Adrenalins hervor.

Wilhelmi et al [83] induzierten im Jahr 2000 eine prospektive, randomisierte, doppelt verblindete Studie in der 60 Nervenblockaden für operative Eingriffe an den Fingern durchgeführt wurden. Den Patienten der Kontrollgruppe wurde durch dorsale Injektionstechnik 7 ml Lidocain 1 % injiziert, den Patienten der Versuchsgruppe 7 ml Lidocain 1 % mit Adrenalinzusatz von 1: 200 000. Beobachtet wurde dabei, dass aus der Versuchsgruppe nur ein Patient eine zusätzliche Injektion benötigte, wobei in der Kontrollgruppe 5 der 29 Patienten eine zweite Injektion erhielten. Ein Tourniquet zur Blutungskontrolle kam in 20 Fällen der 29 Patienten der Kontrollgruppe zur Anwendung. Aus der Versuchsgruppe wurde nur bei 9 der 31 Patienten ein Tourniquet benutzt. Bei Injektion von Lidocain mit Adrenalinzusatz wurden keine Komplikationen beobachtet. Die Autoren schlussfolgern, dass durch die Verwendung von Adrenalin, auch und gerade an den Akren, das Risiko der Verwendung eines

Tourniquets zur Blutungsverminderung in den meisten Fällen umgangen werden kann. Zusätzlich entfallen Nachinjektionen; postoperative Schmerzen sind aufgrund der länger dauernden Anästhesie deutlich vermindert. Abschließend sind die Autoren der Meinung, das lange bestehende Dogma der Kontraindikation bei Verwendung von Adrenalinzusatz an den Akren widerlegt zu haben.

Nodwell und Lalonde [66] befassen sich in ihrer 2003 erschienenen Studie mit der digitalen Injektion von adrenalinhaltigem Lidocain und den Auswirkungen von späterer Injektion von Phentolamin. An 17 Probanden injizieren sie in einen Finger jeweils der rechten und linken Hand 5,4 ml 2%iges Lidocain mit Adrenalinzusatz 1: 100 000. Nach einer Stunde wird randomisiert und verblindet in einen Finger 3 ml (3 mg) Phentolamin, in den anderen 3 ml physiologische Kochsalzlösung injiziert. Bei den anästhesierten Fingern mit anschließender Phentolamingabe kann nach 85 Minuten ein Wiedererlangen der normalen Färbung beobachtet werden. Im Falle von NaCl-Gabe dauert dies 320 Minuten. Die Autoren heben hervor, dass durch regelmäßige klinische kapilläre Nagelbettuntersuchung immer ein „refill“ mit Blut vorhanden war. Somit wurde ein erniedrigter, jedoch zu keinem Zeitpunkt abwesender Blutfluss beobachtet. Die Autoren schlussfolgern, dass niedrig dosiertes Adrenalin als Zusatz von Anästhetika an den Akren problemlos und routinemäßig angewendet werden kann. Dies unterstreicht besonders die in dieser Studie erreichte Wirkdauer von 2%igem Lidocain mit Adrenalinzusatz 1: 200 000 von im Mittel 549 Minuten. Sie beschreiben Phentolamin als potentes Gegenmittel im Falle einer länger andauernden Vasokonstriktion.

In der 2004 veröffentlichten Studie von Altinyazar [7] werden 24 Patienten im Rahmen von operativen Eingriffen an Fingern und Zehen mit 1,5 ml 2%iger Lidocainlösung und einem Adrenalinzusatz von 1: 100 000 lokal anästhesiert. Der Blutfluss wurde mittels Farb Doppler Ultraschall vor der Anästhesie, 10 Minuten, 60 Minuten und 90 Minuten nach Anästhesiegabe aufgezeichnet. Zum Zeitpunkt 10 Minuten zeigt sich ein signifikanter Rückgang der Perfusion, welches sich in einer reduzierten systolischen und diastolischen

Flussgeschwindigkeit (peak systolic velocity und diastolic velocity) sowie erhöhtem Widerstand (resistiv index) niederschlägt. Bei vier Patienten wird kein messbarer Blutfluss beobachtet. Zum Zeitpunkt 60 Minuten war bei allen Patienten wieder ein „normaler“ Blutfluss messbar. Systemische oder lokale Komplikationen blieben aus. Die Autoren halten die Verwendung von adrenalinhaltigen Anästhetika zur Lokalanästhesie an den Akren bei selektierten Patienten für sicher und angebracht.

Im Rahmen einer multizentrischen, prospektiven Studie untersuchten Lalonde et al [56] im Zeitraum zwischen 2002 und 2004 die chirurgischen Erfahrungen von neun praktizierenden Hand-Chirurgen. Dabei wurden Injektionen mit Adrenalinzusatz an Händen und Fingern in einer Dosis von 1: 100 000 oder geringer in 3,110 Fällen analysiert. Es wurden keine Verluste von Gewebe der Finger und keine Notwendigkeit der Gabe von Phentolamin zur Aufhebung der Vasokonstriktion beobachtet. Hier waren 1 mg/ml Phentolamin für dieselbe Injektionsstelle analog der Anästhetika-Adrenalinlösung vorgesehen. Als Vorteile führen die Autoren das Vermeiden von Operationen unter Allgemeinanästhesie und die damit verbundene Kostenreduktion und Arbeitserleichterung auf. Ebenso vermerken sie positiv, dass Tourniquets nicht mehr benötigt werden. Sie beschreiben die Blutleere mittels Adrenalinzusatz als nicht so effektiv wie unter Tourniqueteinsatz. So wird die Empfehlung ausgesprochen, bis zur Inzision ca. 30 min. zu warten, um den vasokonstriktorisches Effekt voll auszunutzen. Die Autoren schlussfolgern, dass die durch gering dosiertes Adrenalin verursachte Vasokonstriktion an den Akren reversibel ist. Die Sicherheit der Verwendung wird durch den möglichen Einsatz von Phentolamin noch erhöht.

Häfner et al [40] beschreiben in ihrer 2005 veröffentlichten Studie die Anwendung von Lokalanästhetika mit Adrenalinzusatz an Ohr und Nase. Über 10 000 Patienten wurden zwischen 1985 und 2002 durch Einsatz von Lokalanästhetika mit Adrenalinzusatz von 1: 200 000 bei Infiltrationsanästhesie und 1: 1 000 000 bei Auto-TLA (Automatisierte Tumeszens Lokalanästhesie) chirurgisch versorgt. Es wurde keine einzige adrenalinbedingte Komplikation

beobachtet. Selbst bei ausgedehnten Hautlappenplastiken und Hauttransplantationen blieb die Komplikationsrate konstant im Vergleich zu Allgemeinnarkose und Infiltrationsanästhesie ohne vasokonstriktorische Zusätze. Als zusätzliche vorteilhafte Effekte des durch Vasokonstriktion blutärmeren Operationsgebietes wird die geringere Zeitdauer der chirurgischen Eingriffe genannt. Zusätzlich beschleunigt sich der Heilungsprozess durch seltenere Benötigung von Elektrokoagulation. Besonders hervorzuheben ist, dass die Autoren bewusst auf die Beachtung vieler beschriebener Kontraindikationen verzichten. Als einzige Kontraindikation gilt hier signifikante Thrombosegefahr.

Bei der Operation von Patienten mit Dupuytren-Krankheit stellt Denkler [28] 2005 die Verwendung von Lidocain mit Adrenalinzusatz als vorteilhaft dar gegenüber der Verwendung von Lidocain unter Anwendung eines Tourniquet am Arm. Eine Gruppe von Patienten mit 43 zu operierenden Fingern wurde im Krankenhaus ambulant behandelt bei Axillarem- oder Bierblock mit Lidocain unter Tourniquet- Einsatz. Die zweite Gruppe mit 60 zu behandelnden Fingern wurde in einer Praxis operiert unter Einsatz von Lidocain mit Adrenalinzusatz von 1: 100 000 bis 1: 1 000 000. Auf eine dorsale Injektion wurde verzichtet. Die beiden Patientengruppen waren bezüglich des präoperativen Zustandes vergleichbar und wurden vom selben Operateur betreut. Postoperativ konnten keine Unterschiede im Komplikationsauftritt von Arterien- und Nervverletzungen, Infektionen und Hämatomen festgestellt werden. Auffällig ist das geringe Auftreten von Hämatomen post operationem mit 2,4 % im Vergleich zu 0 % der Lidocain-mit-Epinephrin- Gruppe. Kein Fall von Gangränen oder Nekrosen im Bereich der Finger wurde beobachtet. Der Autor betrachtet die Verwendung von Adrenalinzusätzen bei Lokalanästhesie der Akren als sicher und empfehlenswert, vor allem in Hinsicht auf die teilweise problematische Verwendung eines Tourniquet am Arm.

Einige Autoren vermuten, dass der Einsatz von Lokalanästhetika mit Adrenalinzusatz post operationem zu Nachblutungen führt, die durch eine reaktive Hyperämie oder übersehene verletzte Blutgefäße hervorgerufen

werden. Jones et al [50] beschreiben in einer Studie das Auftreten von Hämatomen nach chirurgischem Eingriff bei „Face Lift Operationen“ (cervicofacial rhytidectomy), einer der häufigsten Komplikationen bei Operationen dieser Art. Insgesamt nahmen 678 Patienten an der Studie teil, die unter Allgemeinnarkose operiert wurden und zusätzliche Injektionen mit Lokalanästhetika erhielten. Im ersten Teil wurde den Patienten als Lokalanästhetikum 40 cc einer Mischung aus 0,5 % Lidocain und 0,125 % Bupivacain und 1: 500 000 Adrenalin injiziert. Dabei wurde der Einfluss zusätzlicher Behandlung zur Vermeidung von Hämatomen mit Verbänden, Drainagen, Fibrinkleber und Tumeszenzinfusionsanästhesie untersucht. Bei sämtlichen aufgeführten zusätzlichen Behandlungsmethoden konnte kein signifikanter Einfluss auf die Häufigkeit von Hämatomen (in 4,4 % der Fälle) festgestellt werden. Im zweiten Teil der Studie wurden die Auswirkungen von Adrenalinzusatz im Lokalanästhetikum auf die Häufigkeit von Hämatomen dargestellt. Hier wurde als Lokalanästhetikum mit Adrenalinzusatz eine Lösung, bestehend aus 25 cc 0,25 % Bupivacain mit 1: 200 000 Adrenalin, 25 cc 1 % Lidocain mit 1: 200 000 Adrenalin, 0,5 cc 1: 1000 Adrenalin, 1,25 cc von 40 mg/ml Triamcinolon (fluoriertes Glucokortikoid) und 1 ml Hyaluronidase (1500 U) gelöst in 500 cc Ringer- Laktat- Lösung verwendet. Das Auftreten von Hautnekrosen, klaffenden Wunden, Haarausfall, motorischen und sensorischen Nervenschädigungen oder hypertrophen Narben war in beiden Gruppen gleich häufig. Festgestellt werden konnte eine signifikante Reduzierung des Vorkommens von Hämatomen bei Verzicht auf den Adrenalinzusatz im Anästhetikum von 4,8 % auf 0 %. Auch kam es ohne Adrenalinzusatz nicht zu größeren, den Operationsablauf störenden Blutungen. Außerdem dauerten die Operationen mit Lokalanästhetikum ohne Vasokonstringens nur ca. 5 Minuten länger. Die Autoren schlussfolgern, dass in diesem Fall eine Verwendung von Lokalanästhetika mit Adrenalinzusatz vermieden werden sollte, um das Auftreten von Hämatomen zu verringern.

4.3.1 Zusammenfassung

Die aufgeführten Literaturbeispiele, die bis in das Jahr 1903 [16] zurückgehen, verdeutlichen, dass durchaus positive Erfahrungen mit dem Einsatz von adrenalinhaltigen Lokalanästhetika an den Akren zu verzeichnen sind. Hervorzuheben ist die oft erwähnte gewebeschädigende Gefahr der Benutzung eines Tourniquet, falls keine vasokonstringierenden Substanzen verwendet werden [40;66;74;83]. Deutliche positive Argumente fallen hinsichtlich der praktischen Anwendung von adrenalinhaltigen Anästhetika im klinischen Alltag. Sie reichen von blutärmerem OP-Gebiet, längerer Wirkdauer, möglicher höherer Dosierung, Vermeidung von Nachanästhesien oder Allgemeinnarkosen bis hin zum besseren „timing“ vor und während der Operationen und zufriedenstellendem postoperativem Schmerzmanagement [17;40;54;56;76]. Postoperative Hämatome werden in manchen Publikationen seltener [28], in anderen häufiger beobachtet [50]. Optimierte Heilungsbedingungen aufgrund reduziertem Einsatz der Elektrokoagulation sind beschrieben [40]. Diskussionsbedarf besteht sicherlich bezüglich einer gewissen Selektion der Patienten und eventuellen Ausschlusses aufgrund verschiedener Begleiterkrankungen [29;40;74;83].

Durchblutungsaufzeichnungen mittels Laser Doppler Fluxmetrie bei Anwendung von adrenalinhaltigen Lokalanästhetika an den Akren gibt es kaum. Ein Beispiel ist der von Syliadis 1998 [76] erschienene Beitrag zur Anwendung von Lidocain 2 % mit Zusatz von Adrenalin 1: 80 000 bei Fingerblöcken für operative Eingriffe. Auch Altinyazar [7] beschreibt die Anwendung von 1,5 ml 2%iger Lidocainlösung und einem Adrenalinzusatz von 1: 100 000 im Rahmen von operativen Eingriffen an Fingern und Zehen. Zu bedenken ist, dass die Messbedingungen während der Operationen erschwert sind. Desweiteren liefen die Aufzeichnungen nur über 60 bis 90 Minuten, ohne Vergleichslösungen wie NaCl oder Anästhetika ohne Adrenalinzusatz und mit geringeren Injektionsvolumina. Auffällig ist, dass in beiden Publikationen die Ausgangsdurchblutung nach einer Stunde wieder erreicht war. In der

vorliegenden Studie kommt es nur bis zum Zeitpunkt 16 Minuten zu einer statistisch signifikanten Minderperfusion. Diese ist nach 24 Minuten bereits reversibel, anschließend (nach 48 Minuten) scheint der vasokonstringierende Effekt von Adrenalin irrelevant zu sein. Komplikationen traten in keiner der Studien auf. Altinyazar berichtet von vier Patienten, bei denen temporär keine Durchblutung messbar war. Dies könnte mit den unterschiedlichen apparativen Messmethoden, in diesem Fall ein Farb Doppler Ultraschall Gerät, zusammenhängen. In der vorliegenden Studie war, aufgezeichnet mittels Laser Doppler Fluxmetrie, immer eine messbare Durchblutung vorhanden.

Besondere Bedeutung im Sinne eines „Sicherheitsaspektes“ ist die Bereitstellung von Phentolamin, einem potenten Alpharezeptorenblocker, oder Nitroglycerin als Gegenmaßnahme bei eventuell auftretender länger andauernder Minderperfusion [29;56;66]. In der Literatur werden klinische Fallbeispiele zur Injektion von Phentolamin nach digitaler akkzidenteller Injektion von hochdosiertem Adrenalin (1: 1000 mittels EpiPen, einer Anaphylaxie- Spritze) angegeben [46;81]. Von den in diesem Kapitel aufgezeigten Autoren sah sich keiner zu dieser Maßnahme gezwungen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Verwendung von Adrenalinzusätzen bei Lokalanästhesie an den Akren deutliche Vorteile bietet und sicher in der Anwendung ist. Dies fällt besonders beim direkten Vergleich der Anwendung von Lidocain ohne Adrenalinzusatz ins Gewicht, da hier Anästhesiedauer und -tiefe deutlich erniedrigt, sowie die Blutungsneigung stark erhöht ist.

5 **Schlussfolgerung**

Die in dieser Studie aufgezeichneten Ergebnisse zeigen die unterschiedlichen Durchblutungsverläufe verschiedener Lokalanästhetika mit und ohne Adrenalinzusatz und der Substanz NaCl 0,9 %. Zusammenfassend kommt es nach Gabe von Ropivacain 0,75 % initial zu einer Zunahme der Perfusion, während bei den anderen Substanzen initial eine Perfusionsabnahme beobachtet wird.

Die Ergebnisse des Durchblutungsverlaufs nach Oberst'scher Leitungsanästhesie mit Ropivacain 0,75 % an Zeige- und Ringfinger der rechten und linken Hand gesunder Probanden zeigen eine deutliche und lang andauernde Vasodilatation. Hier konnte gezeigt werden, dass die Durchblutung initial nach Injektion um 21,8 % ansteigt, zum Zeitpunkt 16 Minuten signifikant bei 64,7 % liegt und anschließend weiter tendenziell bis zum Zeitpunkt 48 Minuten auf 156 % ansteigt. Sie liegt beim Zeitpunkt 360 Minuten signifikant bei 146 %. Nach 24 Stunden ist eine erhöhte Perfusion von 49,6 % vorhanden.

Die teilweise kontrastierenden Literaturangaben zeigen vermehrt, dass vasodilative Effekte von Ropivacain höheren Konzentrationen von ungefähr 0,75%igen bis 1% igen Lösungen zuzuschreiben sind. Diese Tendenz wird von der vorliegenden Arbeit unterstützt und bestätigt. Die Ergebnisse weisen sogar auf eine weitaus größere Perfusionserhöhung hin, als bisher angenommen. Bleich gefärbte Injektionsareale wurden in dieser Studie ebenfalls beobachtet, jedoch nicht notiert und statistisch verwertet.

Bezüglich eines Zusatzes von Adrenalin finden sich geteilte Meinungen. Auf der Grundlage einer vorliegenden Vasodilatation ist Ropivacain geradezu prädestiniert für einen Zusatz vasokonstringierender Substanzen. Dies würde voraussichtlich die Wirkungsdauer noch zusätzlich verlängern. Weiterführende Studien zu dieser Thematik sind von großem Interesse und klinischer Relevanz.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen die befürwortende Position zur Verwendung von Lokalanästhetika mit Adrenalinzusatz an den Akren. Bei Injektion von 1%igem Lidocain und Adrenalin 1: 200 000 durch Oberst'sche Leitungsanästhesie an Zeige- und Ringfinger der rechten und linken Hand gesunder Probanden wurden keine Komplikationen beobachtet. Vielmehr konnte gezeigt werden, dass eine statistisch signifikante Perfusionsabnahme von initial -55,6 % auftritt. Eine Unterbrechung der Durchblutung trat in keinem der Fälle auf. Die Abnahme der Hautdurchblutung bleibt nur bis zum Zeitpunkt 16 Minuten statistisch signifikant, danach pendelt sich die Durchblutung auf den Ruhewert ein und liegt tendenziell zum Zeitpunkt 48 Minuten knapp unter dem Wert der Ausgangsdurchblutung. Der vasokonstringierende Effekt von Adrenalin scheint nach dem Zeitpunkt 24 Minuten reversibel und ab dem Zeitpunkt 48 Minuten irrelevant zu sein.

Im Vergleich dazu kommt es initial nach Leitungsanästhesie mit Lidocain ohne vasokonstringierenden Zusatz tendenziell zu einer mittleren Abnahme der Perfusion von -27 %. Dieser folgt ein signifikanter Anstieg der Perfusion, welcher nach 16 Minuten +45 % beträgt und nach 24 Stunden noch messbar ist.

Ein tendenziell vasokonstringierender Effekt ist ebenso bei Injektion von 0,9 % NaCl-Lösung zu beobachten. Dies lässt vermuten, dass die relativen durchblutungsvermindernden Effekte des Adrenalins nicht so drastisch und unkalkulierbar sind wie angenommen. Zudem muss nach ca. 30 Minuten mit einem Rückgang der Minderperfusion gerechnet und dies in die Operationsplanung mit einbezogen werden. Zukünftiger Diskussionsbedarf besteht bezüglich einer gewissen Selektion der Patienten und eventuellen Ausschlusses aufgrund verschiedener Begleiterkrankungen.

Die ermittelten Ergebnisse und Literaturvergleiche machen deutlich, dass eine Verwendung von 1%igem Lidocain und Adrenalin 1: 200 000 an den Akren nicht kontraindiziert sein sollte. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Verwendung von Adrenalinzusätzen bei Lokalanästhesie an den Akren

deutliche Vorteile bietet und sicher in der Anwendung ist. Dies fällt besonders beim direkten Vergleich der Anwendung von Lidocain ohne Adrenalinzusatz ins Gewicht, da hier Anästhesiedauer und -Tiefe deutlich erniedrigt, sowie die Blutungsneigung stark erhöht ist. Große Studien zur Anwendung von adrenalinhaltigen Ropivacainlösungen an den Akren und die Untersuchung der Einflüsse von Begleiterkrankungen auf die Anwendung adrenalinhaltiger Anästhetika sind empfehlenswert.

Beim Lokalanästhetikum Ropivacain liegt mit 6 Stunden die längste und ausgeprägteste analgetische Wirkung vor. Bei Gabe von Lidocain mit Adrenalinzusatz 1: 200 000 ist die analgetische Wirkung deutlich verlängert als bei Lidocain allein. Bis zum Zeitpunkt 48 Minuten ist die Analgesie gewährleistet. Nach 6 Stunden ist nur noch eine geringe anästhesierende Wirkung festzustellen. Bei der Verwendung von NaCl 0,9% ist an den Zeitpunkten 16 Minuten und 32 Minuten ebenfalls tendenziell eine leicht verminderte Schmerzwahrnehmung zu beobachten. Dies unterstützt die Empfehlung zur Anwendung von adrenalinhaltigen Anästhetika im chirurgischen Bereich, um praktikablere und effizientere Arbeitsabläufe zu erzielen.

6 Literaturverzeichnis

- (1) PeriFlux 4001 - User´s Manual 1992.
- (2) Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch. Pschyrembel W, editor. 259, 980. 2002. Berlin, de Gruyter.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
- (3) Rote Liste. 2005. Frankfurt/ Main, Rote Liste Service GmbH.
Ref Type: Catalog
- (4) Adams H.A. Anästhesiologie. Thieme, editor. 265f. 2001. New York, Kochs E.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
- (5) Al Khalaf B, Loew F, Fichtl M, Donauer E. Prospective comparative study of the effectiveness of epidural morphine and ropivacaine for management of pain after spinal operations. *Acta Neurochir (Wien)* 2003; 145(1):11-16.
- (6) Ala- Kokko TI, Karinen J, Rähä E. Pharmacokinetics of 0.75 % ropivacaine and 0.5 % bupivacaine after ilioinguinal- iliohypogastric nerve block in children. *Br J Anaesth* 2002; 89 (3):438-441.
- (7) Altinyazar HC, Özdemir H, Koca R, Hosnuter M, Demirel CB, Gündogdu S. Epinephrine in Digital Block: Color Doppler Flow Imaging. *Dermatol Surg* 2004; 30:508-511.
- (8) Aps C, Reynolds F. The effect of concentration on vasoactivity of bupivacaine and lignocaine. *Br J Anaesth* 1976; 48:1171-1174.
- (9) Astra Zeneca AG. Naropin, Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. 1-12. 2005. Basel, Documed AG.
Ref Type: Catalog
- (10) Astra Zeneca AG. Xylocain, Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. 2005. Basel, Documed AG.
Ref Type: Catalog
- (11) AstraZeneca. Xylonest 0.5% mit Adrenalin 1:250000.
Gebrauchsinformation und Fachinformation 2002.
- (12) Bernards CM, Kopacz DJ. Effect of Epinephrine on Lidocaine Clearance In Vivo: A Microdialysis Study in Humans. *Anesthesiology* 1999; 91:962-968.

- (13) Bianconi M. The pharmacokinetics and Efficacy of Ropivacaine continuous Wound Instillation after Spine Fusion Surgery. *Anesth Analg* 2004; 98:166-72.
- (14) Bjerring P, Andersen PH, Arendt-Nielsen L. Vascular response of human skin after analgesia with Emla cream. *Br J Anaesth* 1989; 63:655-660.
- (15) Boselli E, Duflo F, Debon R, Allaouchiche B, Chassard D, Thomas L, Portoukalian J. The Induction of Apoptosis by Local Anesthetics: A Comparison Between Lidocaine and Ropivacaine. *Anaesth Analg* 2003; 96:755-756.
- (16) Braun H. Ueber den Einfluss der Vitalität der Gewebe auf die örtlichen und allgemeinen Giftwirkungen localanästhesirender Mittel und über die Bedeutung des Adrenalins für die Localanästhesie. *Archiv für klinische Chirurgie* 1903; 69:541-577.
- (17) Breuninger H, Nogova L, Hobbach PS, Schimek F. [Ropivacaine, an advantageous anesthetic for subcutaneous infusion anesthesia]. *Hautarzt* 2000; 51(10):759-762.
- (18) Breuninger H, Schimek F, Heeg P. Subcutaneous infusion anesthesia with diluted mixtures of prilocain and ropivacain. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385(4):284-289.
- (19) Burke D, Joypaul V, Thomson MF. Circumcision supplemented by dorsal penile nerve block with 0.75% ropivacaine: a complication. *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25(4):424-427.
- (20) Burmester DM, Schlueter J, Daut J, Hanley PJ. Enantioselective Actions of Bupivacaine and Ropivacaine on Coronary Vascular Resistance at Cardiotoxic Concentrations. *Anesth Analg* 2005; 100:707-712.
- (21) Caspary L, Creutzig A, Alexander K. Biological zero in laser Doppler fluxmetry. *Int J Microcirc Clin Exp* 1988; 7:367-371.
- (22) Cederholm I, Anskär S, Bengtsson M. Sensory, Motor, and Sympathetic Block During Epidural Analgesia With 0.5% and 0.75% Ropivacaine With and Without Epinephrine. *Reg Anesth* 1994; 19(1):18-33.
- (23) Cederholm I, Evers H, Lofström JB. Skin Blood Flow after Intradermal Injection of Ropivacaine in Various Concentrations with and without Epinephrine Evaluated by Laser Doppler Flowmetry. *Reg Anesth* 1992; 17:322-328.
- (24) Choi M. Laser Dopplers to Determine Cutaneous Blood Flow. *Dermatol Surg* 2003; 29(3):272-280.

-
- (25) Covino BG. Pharmacology of local anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 1986; 58:701-716.
- (26) Dahl JB, Simonsen L, Mogensen T, Henriksen JH, Kehlet H. The effect of 0.5% ropivacaine on epidural blood flow. *Acta anaesth scand* 1990; 34:308-310.
- (27) De Monaco D, De Monaco A, Kammer E, Noever G. Fingerblock-Anästhesie - über die geschichtliche Entwicklung und zwei Fälle einer Fingernekrose als seltene Komplikation. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2002; 34:59-64.
- (28) Denkler K. Dupuytren's Fasciectomy in 60 Consecutive Digits Using Lidocaine with Epinephrine and No Tourniquet. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115(3):802-810.
- (29) Denkler K. A comprehensive review of epinephrine in the finger: to do or not to do. *Plast Reconstr Surg* 2001; 108(1):114-124.
- (30) Dill- Müller D. Anästhesieverfahren in der Dermatologie. *Hautarzt* 2003; 54:1103-1124.
- (31) Egekvist H, Bjerring P. Effect of Emla on skin thickness and subcutaneous venous diameter. *JEADV* 1998; 11(Suppl.2).
- (32) Egekvist H, Bjerring P. Effect of EMLA cream on skin thickness and subcutaneous venous diameter. A randomized, placebo-controlled study in children. *Acta Derm Venereol* 2000; 80(5):340-343.
- (33) Evers H, von Dardel O, Juhlin L, Ohlsen L, Vinnars E. Dermal effects of compositions based on the eutectic mixture of lignocaine and prilocaine (Emla). *Br J Anaesth* 1985; 57:997-1005.
- (34) Fernieini EM, Bennett JD, Silverman DG, Halaszynski TM. Hemodynamic assessment of local anesthetic administration by laser Doppler flowmetry. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91:526-530.
- (35) Fruhstorfer H, Wagener G. Effects of intradermal lignocaine and mepivacaine on human cutaneous circulation in areas with histamine-induced neurogenic inflammation. *Br J Anaesth* 1993; 70(2):167-172.
- (36) Gherardini G, Samuelson U, Jernbeck J, Aberg B, Sjostrand N. Comparison of vascular effects of ropivacaine and lidocaine on isolated rings of human arteries. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39(6):765-768.
- (37) Graf BM, Niesel HC. Lokalanästhesie, Regionalanästhesie, Regionale Schmerztherapie. Niesel HC, Van Aken H, editors. 34-47. 2003. Stuttgart, Thieme Verlag.
Ref Type: Serial (Book, Monograph)

- (38) Guinard J, Carpenter RL, Owens B, Nadir B. Comparison between ropivacaine and bupivacaine after subcutaneous injection in pigs: cutaneous blood flow and surgical bleeding. *Reg Anesth* 1991; 16:268-271.
- (39) Hafner HM, Thomma SR, Eichner M, Steins A, Junger M. The influence of Emla cream on cutaneous microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc* 2003; 28(3):121-128.
- (40) Hafner H, Roecken M, Breuninger H. Epinephrine- supplemented local anesthetics for ear and nose surgery: Clinical use without complications in more than 10,000 surgical procedures. *JDDG* 2005; 3:195-199.
- (41) Hahn M. Akrale Hautthermoregulation bei Gesunden und Patienten mit Systemischer Sklerodermie - Synchrone Messungen von Kapillarfließgeschwindigkeit, Laser Doppler Flux und Hauttemperatur -. 2-49. 2000.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
- (42) Hahn M, Hahn C, Bräuer K, Jünger M. Skin thermoregulation during local cooling in healthy volunteers and patients with systemic sclerosis - synchronous assessment of capillary red blood cell velocity, laser Doppler flux and skin temperature -. *VASA* 1998; 27:3-9.
- (43) Hartmann M, Knoth H, Kohler W, Meissner W. Stability of fentanyl/ropivacain preparations for epidural application. *Pharmazie* 2003; 58(6):434-435.
- (44) Hergert M, Rosolski T, Lestin HG, Stranz G. [Postoperative epidural analgesia--current status, indications and management]. *Anaesthesiol Reanim* 2002; 27(6):152-159.
- (45) Hiller D, Albrecht H-P. Moderne Messung kutaner Mikrozirkulation- Klinische Anwendungsbeispiele. *Zeitschrift für Hautkrankheiten* 1991; 66(1):53-61.
- (46) Hinterberger JW, Kintzi HE. Phentolamine Reversal of Epinephrine- Induced Digital Vasospasm. *Arch Fam Med* 1994; 3:193-195.
- (47) Ishiyama T, Dohi S, Iida H, Watanabe Y. The effects of topical and intravenous ropivacaine on canine pial microcirculation. *Anesth Analg* 1997; 85(1):75-81.
- (48) Jankovic D. Regionalblockaden und Infiltrationstherapie. 13f. 2004. Berlin, Wissenschaftsverlag Berlin. 3. Auflage.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)

-
- (49) Johns RA, DiFazio CA, Longnecker DE. Lidocaine constricts or dilates rat arterioles in a dose-dependent manner. *Anesthesiology* 1985; 62:141-144.
- (50) Jones BM, Grover R. Avoiding hematoma in cervicofacial rhytidectomy: a personal 8-year quest. Reviewing 910 patients. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113(1):381-387.
- (51) Juhlin L, Rollmann O. Vascular Effects of a Local Anesthetic Mixture in Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venerol* 1984; 64:439-440.
- (52) Karow T, Lang R. Lokalanästhetika. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 1997: 277-282.
- (53) Klein SW, Sutherland RIL, Morch JE. Hemodynamic effects of intravenous lidocaine in man. *Can Med Assoc J* 1968; 99:472-475.
- (54) Koeppe T, Mihai A, Schneider J, Gubisch W. Current Trends in Local Anesthesia in Cosmetic Plastic Surgery of the Head and Neck: Results of a German National Survey and Observations on the Use of Ropivacaine. *Plastic and reconstructive surgery* 2005; 115:1723.
- (55) Kopacz DJ, Carpenter R.L., Mackey DC. Effect of Ropivacaine on Cutaneous Capillary Blood Flow in Pigs. *Anesthesiology* 1989; 71:69-74.
- (56) Lalonde D, Bell M, Benoit P, Sparkes G, Denkler K, Chang P. A multicenter prospective study of 3,110 consecutive cases of elective epinephrine use in the fingers and hand: the dalhousie project clinical phase. *J Hand Surg [Am]* 2005; 30 (5):1061-1067.
- (57) Larsen R. Anästhesie. 8, 185 ff, 1291 ff. 2002. München, Urban und Fischer Verlag.
Ref Type: Serial (Book, Monograph)
- (58) Lee BB, Ngan Kee WD, Plummer JL, Karmakar MK, Wong ASY. The Effect of the Addition of Epinephrine on Early Systemic Absorption of Epidural Ropivacaine in Humans. *Anaesth Analg* 2002; 95:1402-1407.
- (59) Ljunghall K, Lillieborg S. Local anaesthesia with a lidocaine/prilocaine cream (Emla) for Cautery of Condylomata acuminata on the vulval mucosa. The effect of timing of application of the cream. *Acta Derm Venerol* 1989; 69:362-365.
- (60) Mezei M, Mihalik Z, Penzes I. [Continuous postoperative epidural analgesia in abdominal surgery using ropivacain]. *Magy Seb* 2002; 55(2):87-91.

- (61) Moehrle M, Breuninger H. Dermatosurgery using subcutaneous infusion anesthesia with prilocaine and ropivacaine in children. *Pediatr Dermatol* 2001; 18(6):469-472.
- (62) Nakamura K, Toda H, Kakuyama M, Nishiwada M, Yamamoto M, Hatano Y, Mori K. Direct vascular effect of ropivacaine in femoral artery and vein of the dog. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37(3):269-273.
- (63) Nielsen JC, Arendt-Nielsen L, Bjerring P, Svensson P. The Analgesic Effect of Emla Cream on Facial Skin. *Acta Derm Venerol* 1992; 72:281-284.
- (64) Niemi G. Advantages and disadvantages of adrenaline in regional anaesthesia. *Clinical Anaesthesiology* 2005; 19(2):229-245.
- (65) Nilsson GE, Tenland T, Öberg AKE. A New Instrument for Continuous Measurement of Tissue Blood Flow by Light Beating Spectroscopy. *IEEE Trans Biomed Eng* 1980; BME 27(1):12-19.
- (66) Nodwell T, Lalonde D. How long does it take phentolamine to reverse adrenaline- induced vasoconstriction in the finger and hand? A prospective, randomized, blinded study: The Dalhousie project experimental phase. *Can J Plast Surg* 2003; 11(4):187-189.
- (67) Öberg PA. Laser Doppler Flowmetry. *Critical Reviews in Biomedical Engineering* 1990; 18(2):125-163.
- (68) Palmer GM, Cairns BE, Berkes SL, Dunning PS, Taylor GA, Berde CB. The Effects of Lidocaine and Adrenergic Agonists on Rat Sciatic Nerve and Skeletal Muscle Blood Flow In Vivo. *Anaesth Analg* 2002; 95:1080-1086.
- (69) Peschen M, Hackenjos K, Wiek K, Schöpf E, Vanscheidt W. Lidocain-Prilocain--Creme (Emla) zur Oberflächenanästhesie von venösen Ulzera vor Debridement durch CO₂-Laser. *Phlebologie* 1997; 26:120-123.
- (70) Raeder JC, Drosdahl S, Klaastad O, Kvalsvik O. Axillary brachial plexus block with ropivacaine 7.5 mg/ml: A comparative study with bupivacaine 5 mg/ml. *Acta anaesth scand* 1999; 43:794-798.
- (71) Scheffler. Klinische Methoden zur Untersuchung der Mikrozirkulation. In: Rieger S, editor. *Klinische Angiologie*. Berlin: Springer Verlag, 1998: 763-802.
- (72) Scott B. Adrenaline in local anesthetic solutions. *Acta Anaesth Belg* 1988; 39:159-161.

-
- (73) Sinnott CJ, Johnson A. On the Mechanism by Which Epinephrine Potentiates Lidocaine's Peripheral Nerve Block. *Anesthesiology* 2003; 98:181-188.
- (74) Steinberg MD, Block P. The use and abuse of epinephrine in local anesthetics. *J Am Podiatry Assoc* 1971; 61:341-343.
- (75) Stern MD. In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering. *Nature* 1975; 254:56-58.
- (76) Sylaidis P, Logan A. Digital blocks with adrenaline. An old dogma refuted. *J Hand Surg [Br]* 1998; 23(1):17-19.
- (77) Sztark F. Comparison of the Effects of Bupivacaine and Ropivacaine on Heart Cell Mitochondrial Bioenergetics. *Anesthesiology* 1998; 88 (5):1340-1349.
- (78) Tanaka T, Riva C, Ben-Sira B. Blood velocity measurements in human retinal vessels. *Science* 1974; 186:830-831.
- (79) Tenland T, Salured EG, Nilsson GE, Öberg PA. Spatial and temporal variations in human skin blood flow. *Int J Microcirc: Clin Exp* 1983; 2:81-90.
- (80) Tooke JE, Ostergren J, Fagrell B. Synchronous assessment of human skin microcirculation by laser Doppler flowmetry and dynamic capillaroscopy. *Int J Microcirc: Clin Exp* 1983; 2:277-284.
- (81) Velissariou I, Cottrell S., Berry K, Wilson B. Management of adrenaline (epinephrine) induced digital ischaemia in children after accidental injection from an EpiPen. *Emerg Med J* 2004; 21:387-388.
- (82) Wagner G, Mensing H. Perkutane Anästhesie durch Anwendung einer Lidocain-Prilocain-Creme (Emla-Creme 5%) - Erfahrungen bei der Therapie multipler Mollusca contagiosa im Kindesalter. *Akt Dermatol* 1989; 15:44-46.
- (83) Wilhelmi BJ, Blackwell SJ, Miller JH, Mancoll JS, Dardano T, Tran A, Phillips LG. Do not use epinephrine in digital blocks: myth or truth? *Plast Reconstr Surg* 2001; 107(2):393-397.
- (84) Willatts DG, Reynolds F. Comparison of the vasoactivity of amide and ester local anaesthetics. *Br J Anaesth* 1985; 57:1006-1011.
- (85) Wulf H, Behnke H, Vogel I, Schröder J. Clinical Usefulness, Safety, and Plasma Concentration of Ropivacaine 0.5% for Inguinal Hernia Repair in Regional Anesthesia. *Reg Anesth PainMed* 2001; 26:348-351.

Danksagung

Mein herzlicher Dank gebührt Prof. Dr. Martin Röcken und Prof. Dr. Helmut Breuninger für die freundliche Überlassung des Themas.

Ebenso bedanken möchte ich mich bei Dr. Hans- Martin Häfner für die wertvolle Hilfe und Begleitung in stets sehr angenehmer Atmosphäre. Am fachlichen und persönlichen Gelingen sind ebenso Dr. Annette Geyer und OA Dr. Wilfried Schippert beteiligt, denen ich an dieser Stelle meinen Dank aussprechen möchte.

Besonders gedankt sei auch Frau Annegret Einspanier und Frau Manuela Kittel für die freundliche Unterstützung im Mikrozoirkulations- Labor. Ebenso möchte ich an dieser Stelle allen weiteren Mitarbeitern der Universitäts- Hautklinik Tübingen danken, besonders an Pforte und Anmeldung, die mich unterstützt haben.

Vielen Dank auch an PD Dr. Martin Eichner für seine Bemühungen bei der statistischen Betreuung.

Nicht zu vergessen meine Eltern, denen ich für die wertvolle und ganz besondere Unterstützung während meines gesamten Studiums danken möchte. Einschließen möchte ich ebenso meine Freunde und die WG Schlossblick, besonders FR, SS, TS und DK.

Die folgenden Zeilen sind PD Dr. Hans- Martin Häfner gewidmet:

In der Germanistikvorlesung fällt der Begriff „a priori“. Der Professor bemerkt in der ersten Sitzreihe eine Studentin, die an dieser Stelle die Stirn runzelt.

Prof: „Na, junge Kommilitonin, Sie wissen wohl nicht, was das heißt?“

Studentin: „Nein.“ Prof: „Das heißt: von vorn herein!“

Studentin: „Aha, jetzt weiß ich auch, was apropos heißt...“

Lebenslauf

Name: Ute Theresa Kathrin Schmid

Geburtsdatum: 14.11.80

Geburtsort: Böblingen

Eltern: Dr. Kornelia Schleeauf- Schmid, Dr. Bruno Schmid

Geschwister: Peter Schmid

Nationalität: deutsch

September 1987 bis Juli 1991	Grundschule in Nagold- Hochdorf
September 1991 bis Juli 2000	Otto- Hahn- Gymnasium Nagold, Abitur
Oktober 2000 bis Juli 2001	Studium Generale am Leibniz Kolleg in Tübingen
Ab Oktober 2001	Beginn des Studiums der Zahnmedizin an der Eberhard Karls Universität Tübingen; Fachschaftsarbeit, Mitglied der Studienkommission Zahnmedizin
Juli 2004 bis Juli 2005	Studentisches Mitglied im Fakultätsrat
September 2005	Famulatur in Skopje, Mazedonien
Februar, März, April 2006	Famulatur in Pinar del Rio, Cuba
16.11.2007	Zahnärztliche Prüfung, Staatsexamen