

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

Quantifizierung des Effekts von topisch appliziertem Voltaren  
auf die Mikrozirkulation der Haut am Unterarm mittels 02C-  
Gerät

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
van der Merwe, Ulrike Christiane  
geb. Misselhorn

2018

Dekan: Professor Dr. med. I.B. Autenrieth

1.Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. M.Held

2.Berichterstatter: Prof.Dr.rer.nat K.Schenke-Layland

Tag der Disputation: 05.12.2018

Meiner Familie

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Diagrammverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Studienhintergrund	1
1.2 Aufbau und Durchblutung der Haut am beugeseitigen Unterarm ...	2
1.2.1 Die Mikrozirkulation der Haut	4
1.2.2 Aufnahme von Topika über die Haut	7
1.3 Distorsionen	8
1.3.1 Aufbau der Gelenkkapsel	8
1.3.2 Pathophysiologie einer Distorsion und Heilungsprozess	9
1.4 Behandlung von Distorsionen	10
1.5 Topisch angewandtes Diclofenac zur Behandlung von Distorsionen	10
1.6 Studienziel und Hypothesen	12
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>14</b>
2.1 Studienpopulation und Studiendesign	14
2.1.1 Ausschluss und Abbruchkriterien	15
2.2. Verblindungs- und Randomisierungsprozess	15
2.3 Messapparatur	15
2.3.1 CardioDock® und ThermoDock® von Medisana	16
2.3.2 02C-Gerät von LEA	16
2.4 Salben	19
2.4.1 Voltaren® (Diclofenac, Diethylaminsalz)	19
2.4.2 Bepanthen®	20
2.5 Studienablauf	21
2.5.1 Vorbereitung	21
2.5.2 Messung	22

2.6 Auswertung der Ergebnisse.....	23
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>25</b>
3.1 Studienpopulation.....	25
3.2 Temperatur , Blutdruck und Puls.....	26
3.3 Voltaren® Emulgel® in Relation gesetzt zum cremefreien Ausgangswert sowie verglichen mit Bepanthen® Creme über die Messdauer von 180 min.....	27
3.3.1 Sauerstoffsättigung (SO <sub>2</sub> ).....	28
3.3.2 Relative Hämoglobinmenge (rHb) .....	30
3.3.3 Blutfluss/Verteilung im Gewebe (flow).....	33
3.3.4 Blutflussgeschwindigkeit (Velocity).....	35
3.4 O <sub>2</sub> C Werte 120 min pi.....	38
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>40</b>
4.1 Ergebnisse.....	42
4.2 Literaturvergleich.....	43
4.3 Limitationen der Studie.....	46
4.3.1 Methode.....	46
4.3.2 Studiendesign.....	47
4.4 Schlussfolgerung.....	48
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>49</b>
6 Literaturverzeichnis.....	50
7 Erklärung zum Eigenanteil.....	60
8 Danksagung.....	61

## Abbildungsverzeichnis

- Abb.1        Der schematische Querschnitt durch die Haut
- Abb.2        Aufbau der Dermis
- Abb.3        Anordnung der Plexus der Haut
- Abb.4        Diffusionsweg von topischem Diclofenac durch die Haut bis in tiefere betroffene Strukturen.
- Abb.5        O2C Gerät der Firma LEA
- Abb.6        Schema der O2C Sondenfunktion
- Abb.7        Struktur von Diclofenac
- Abb.8        Struktur von Dexpanthenol

## Diagrammverzeichnis

- Grafik 1 Alters- und Geschlechtsverteilung der Probanden 44 der 49 Studienteilnehmer (89 %) waren zwischen 18 und 35 Jahren alt.
- Grafik 2 Raumtemperatur und mittlere Temperatur an den Voltaren und Bepanthenmesspunkten während der gesamten Untersuchung
- Grafik 3 Blutdruck und Puls während der gesamten Untersuchung
- Grafik 4 Veränderung der Sauerstoffsättigung in einer Messtiefe von 2 mm (superficial)
- Grafik 5 Veränderung der Sauerstoffsättigung in einer Messtiefe von 8 mm (deep)
- Grafik 6 Veränderung der relativen Hämoglobinmenge in 2 mm Tiefe (superficial)
- Grafik 7 Veränderung der relativen Hämoglobinmenge in 8 mm Tiefe (deep)
- Grafik 8 Veränderung des Blutflusses in einer Messtiefe von 2 mm (superficial)
- Grafik 9 Veränderung des Blutflusses in einer Messtiefe von 8 mm (deep)
- Grafik 10 Veränderung der Blutflussgeschwindigkeit in einer Messtiefe von 2 mm (superficial)
- Grafik 11 Veränderung der Blutflussgeschwindigkeit in einer Messtiefe von 8 mm (deep)
- Grafik 12 Veränderung der oberflächlichen Hautdurchblutung 120 min pi von Voltaren und Bepanthen im Vergleich zu den cremefreien Ausgangswerten
- Grafik 13 Veränderung der tieferen Hautdurchblutung 120 min pi von Voltaren und Bepanthen im Vergleich zu den cremefreien Ausgangswerten

## **Tabellenverzeichnis**

Tab.1 - Mittelwerte (MW), Standardabweichung (SD) und p-Wert (zweiseitig gepaarter T-Test) der Sauerstoffsättigung für Voltaren® Emulgel® verglichen mit Bepanthen®Creme

Tab.2 - Mittelwerte (MW), Standardabweichung (SD) und p-Wert (zweiseitig gepaarter T-Test) der relativen Hämoglobinmenge für Voltaren® Emulgel® verglichen mit Bepanthen®Creme

Tab.3 - Mittelwerte (MW), Standardabweichung (SD) und p-Wert (zweiseitig gepaarter T-Test) des Blutflusses für Voltaren® Emulgel® verglichen mit Bepanthen®Creme

Tab.4 - Mittelwerte (MW), Standardabweichung (SD) und p-Wert (zweiseitig gepaarter T-Test) der Blutflussgeschwindigkeit für Voltaren® Emulgel® verglichen mit Bepanthen®Creme

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
Abb.	Abbildung
AU	arbitrary units /willkürliche Einheiten
BG Unfallklinik	Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik
bpm	beats per minute / Schläge pro Minute
ca.	circa / ungefähr
et al.	et alii/alium / und andere
etc.	et cetera / und so weiter
flow	relativer Blutfluss
IE	Internationale Einheiten
ggf.	gegebenenfalls
h	hora /Stunde
kg	Kilogramm
m	Meter
min	Minute
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
N	Nervus / Nerv
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
O2C	Oxygen To See
o.g.	oben genannt
OP	Operation
pi	post incubationem
rHb	relative Hämoglobinmenge
RR	Blutdruck nach Riva Rocci
SD	Standarddeviation / Standardabweichung
SO2	Sauerstoffsättigung
Tab.	Tabelle
UV	Ultraviolett
V	Vene
velocity	Blutflussgeschwindigkeit
z.B.	zum Beispiel

# 1 Einleitung

Die typische Behandlung von Distorsionen erfolgt durch die topische Applikation von Diclofenac (Voltaren). Lange wurde kontrovers diskutiert, ob topisch applizierbares Diclofenac eine Wirkung auf ein verletztes Gelenk oder einen verletzten Muskel haben könne, da die Eindringtiefe und auch die Halbwertszeit gar nicht ausreichen würde, um wirklich das Schmerzempfinden zu beeinflussen (1). Die Therapiekonzepte zielen allgemein auf eine Veränderung der Durchblutung. Daher richtete sich die Fragestellung dieser Studie zunächst auf eine Änderung der Durchblutung des Organs, auf das der Wirkstoff nichtinvasiv aufgebracht wurde, nämlich der Haut. Als Modell diente die Haut am Unterarm an der die Änderungen der Mikrozirkulation mittels O2C-Geräts untersucht wurden. Da Voltarensalbe durch die Beimischung von Alkoholen einen kühlenden Effekt hat, wurde von einer eher vasokonstriktorisches Wirkung ausgegangen, die ähnlich dem bewährten Eis eine Linderung der Beschwerden bewirken soll.

Nachfolgend sollen zunächst die anatomischen und physiologischen Grundlagen der Mikrozirkulation beschrieben werden, sowie die Pathophysiologie der Distorsion.

## 1.1. Studienhintergrund

Einer der häufigsten chirurgischen Notfälle, mit denen man in der Notaufnahme konfrontiert wird, ist eine Distorsion. Während es sich dabei in der Handchirurgie sehr häufig um eine Distorsion der Interphalangealgelenke handelt, ist in der Orthopädie/Traumatologie insbesondere die Distorsion des oberen Sprunggelenks zu beobachten, welche etwa 4 % aller Verletzungen ausmacht, was einer Inzidenz von etwa 7 Distorsionen pro 1000 Sportlern entspricht (3). Nach der klassischen Primärbehandlung – Kühlen und Hochlagern - wurde in den späten 1970er Jahren topisch angewandtes Diclofenac erprobt und

schließlich eingeführt (4, 5). Aktuell ist der Voltaren-Salben-Verband das Mittel der Wahl für die in der Notaufnahme zu behandelnden Distorsionen.

An der BG Unfallklinik Tübingen wurden in einem Zeitraum von 6 Jahren, vom 1.1.2010 bis 31.12.2015, insgesamt 8677 Distorsionen behandelt, davon 7943 ambulant und 734 stationär (als Haupt- oder Nebendiagnose).

In 96 % der Fälle bestand die Behandlung in der topischen Applikation von Voltaren. Häufig wird dabei, um den Kühleffekt noch zu potenzieren, die Voltarensalbe im Kühlschrank aufbewahrt. Der kühlende Effekt wird von den Patienten (wie auch Eis) als wohltuend empfunden. Gibt es ein klinisches Korrelat für diese Kühlung, hat Voltaren einen vasokonstriktorischen Einfluss auf die Mikrozirkulation der Haut? Wie ändert sich die Durchblutung im umgebenden Gewebe und wie lange hält der Effekt an?

## 1.2 Aufbau und Durchblutung der Haut am beugeseitigen Unterarm

Die menschliche Haut hat vielerlei Funktionen. Sie fungiert als Schranke für Wasser, UV-Licht, Bakterien und Keime sowie als mechanische Schranke, und hat insofern eine immunologische Funktion. Die Haut unterstützt die Homöostase durch Temperatur- und Wasserregulation und gibt sensible Empfindungen weiter (heiß/kalt, spitz/stumpf, Berührung). Sie hat eine endokrine Funktion im Vitamin-D-Haushalt sowie eine exokrine Funktion durch die Absonderung von beispielsweise Schweiß und Talg (6). Die vorherrschenden Zellen sind Keratinozyten (80 %), die in Lagen angeordnet sind. Daneben gibt es noch die einzeln verteilten dendritischen Zellen (20 %). Hierzu zählen die Langerhans'schen Zellen, die Merkelzellen sowie die Melanozyten (7). Die Haut (cutis) ist das am leichtesten zu erreichende Organ und obgleich sie die physikalische Barriere zwischen Außenwelt und Organismus darstellt, bietet sie eine ideale Möglichkeit für Medikamentengaben. Bei einem Erwachsenen beträgt die Oberfläche der Haut ca. 2 m<sup>2</sup> mit einem Gewicht von durchschnittlich 3 kg ohne subkutanes Fettgewebe und bis zu 20 kg mit subkutanem Fettgewebe (8). Um das Blutsystem zu erreichen und eine systemische Wirkung auslösen zu können muss das topisch angewandte Medikament diese Barriere durchdringen.

Dabei stellt die erste Hürde das Stratum corneum, die oberste Schicht der Epidermis, dar (9).

Die Epidermis des Unterarms hat eine Dicke von etwa 0,1-0,2 mm, im Vergleich dazu die Dicke der Epidermis des Augenlieds, die dort nur etwa 0,04 mm oder von Hand und Fußsohle, dort etwa 1,6 mm beträgt (10). Sie besteht aus den 5 Schichten – Stratum corneum, Stratum lucidum, Stratum granulosum, Stratum spinosum und Stratum basale (11). Hier, nahe an der Blutversorgung, entstehen die Keratinozyten, die vorherrschenden Zellen der Epidermis. Eine vollständige Erneuerung der Epidermis dauert im Mittel 28 Tage (10).

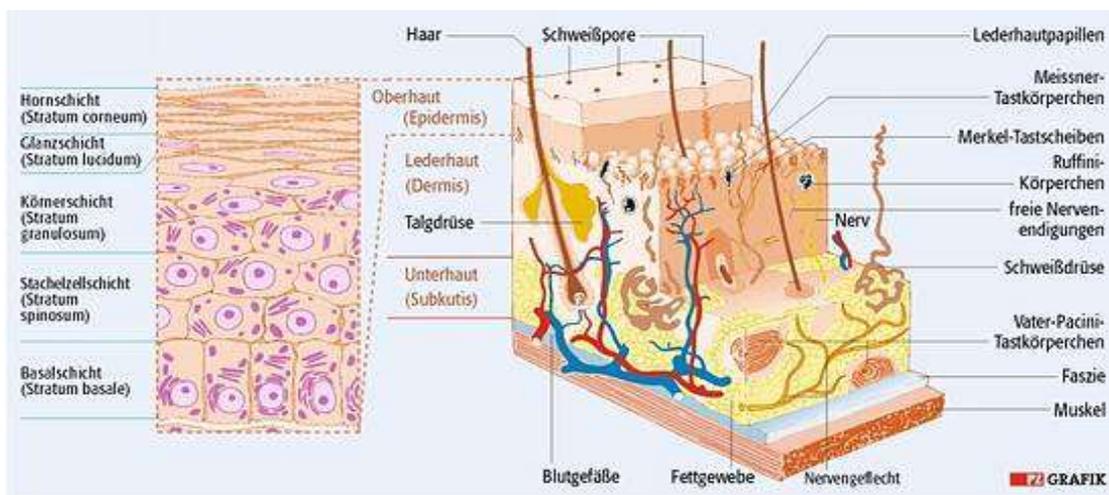


Abb. 1 Der schematische Querschnitt durch die Haut (aus Gensthaler BM, et al. Vielmehr als nur eine Hülle Pharmazeutischen Zeitung 50/2012)

Die Dermis am Unterarm ist etwa 1-4 mm dick, während sie am Augenlid 0,3 mm und am Rücken etwa 3 mm dick ist (9). Sie besteht aus zwei Schichten, dem Stratum papillare und dem Stratum reticulare (11). Die Mehrheit der Hautgefäße verläuft in der papillären Dermis und nur wenige Gefäße in den tieferen 2/3 der Dermis (12).

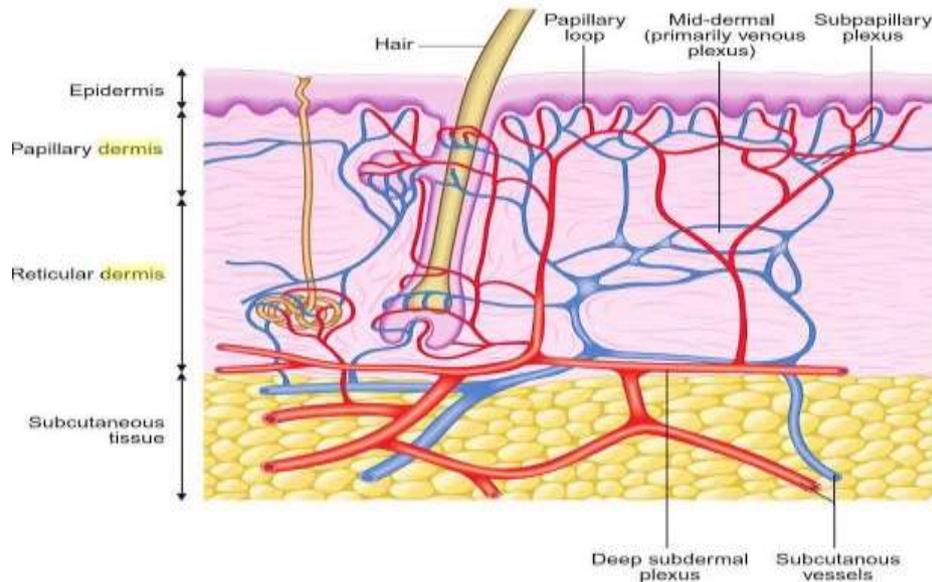


Abb. 2 Aufbau der Dermis (aus Gray's Anatomy 41st Edition 2016, Elsevier ISBN 967-0-7020-5230-9, S 153)

Die Haut des beugeseitigen Unterarmes wurde unter anderem von Yen und Braverman in einer 1976 publizierten Studie untersucht. Dabei stellten sie fest, dass die Haut hier eine sehr flache Epidermis besitzt, mit nur wenigen Papillen (12).

### 1.2.1 Die Mikrozirkulation der Haut

1661 beschrieb Marcello Malpighi als erster die Kapillaren (lat. capillus – das Haar), als Verbindung zwischen Arteriolen und Venolen und bestätigte damit William Harveys Annahme vom Blutkreislauf (13).

Die Blutgefäße der Haut wurden 1893 von Spalteholz an Kunststoffausgusspräparaten untersucht und beschrieben (115).

Zur Mikrozirkulation werden die versorgenden Arteriolen und die entsorgenden Venolen zusammen mit den für den Gewebeaustausch verantwortlichen Kapillaren sowie den Lymphgefäßen als funktionelle Einheit zusammengefasst (14).

Die segmentalen Arterien, die die Äste zur Hautdurchblutung abgeben verlaufen in der Dermis und subcutan, in der Epidermis selbst verlaufen keine Gefäße (15).

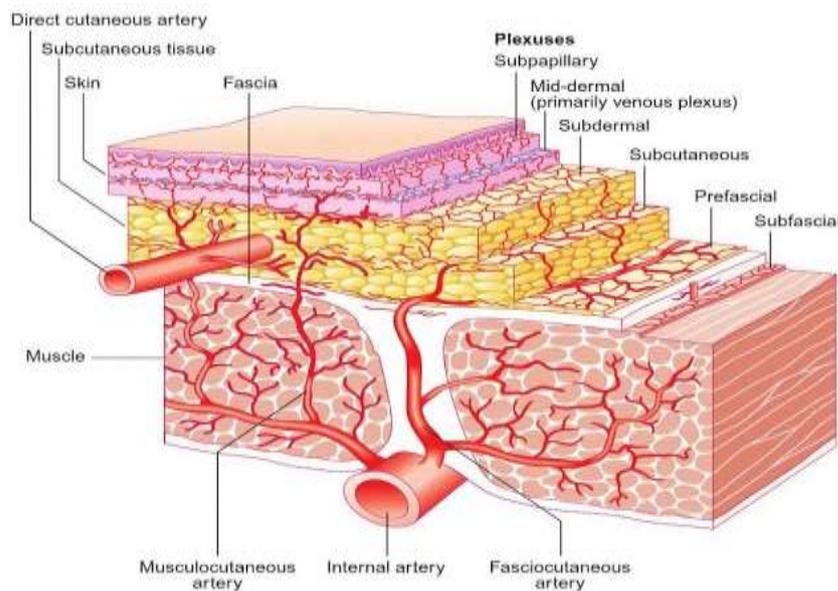


Abb.3 Anordnung der Plexus der Haut (aus Gray's Anatomy 41st Edition 2016, Elsevier ISBN 967-0-7020-5230-9, S 153)

Eine Hautarterie, die direkt von der darunter liegenden Segmentarterie abzweigt wird als Perforatorgefäß bezeichnet. Geht sie aus Stämmen zwischen den Muskelfasziern hervor, so gehört sie dem fasziokutanen System an, wenn sie ihren Ursprung in den Muskelästen hat, so gehört sie dem myokutanen System an (16).

Zwei Plexus aus Arteriolen und Venolen bestimmen die Mikrozirkulation der Haut:

1. der Plexus superficialis (oder subpapillaris), zwischen dem Stratum reticulare und dem Stratum papillare der Dermis in 1-2 mm Tiefe,
2. der Plexus profundus zwischen Dermis und Subcutis (17).

Der Plexus superficialis gibt Schlingen in die Papillarschicht der Dermis in Form von aufsteigenden Arteriolen und absteigenden Venolen ab. Die aufsteigenden Arteriolen ziehen unregelmäßig alle 1,5-7 mm in Richtung Epidermis (18), wobei gewöhnlich eine Schlinge eine Papille der Epidermis versorgt (19). Außerdem kommuniziert der Plexus superficialis über die Vasa communicantia mit dem Plexus profundus (17, 18).

Das Gewebe der Haut wird nutritiv über diese Kapillaren versorgt, deren Besonderheit die häufigen arterio-venösen Anastomosen sind, die die Kapillarstrombahn umgehen und zur Thermoregulation beitragen.

Zweifach beschrieb in den 1940er und 1950er Jahren in diversen Arbeiten die Besonderheit der mesenterialen Mikrozirkulation in der Form, dass hier neben Arteriolen und Venolen auch Metarteriolen auftreten und zur Regulation des Blutflusses präkapilläre Sphinktere vorkommen (20-22). Metarteriolen verbinden die Arteriolen mit den Kapillaren. Sie besitzen eine besondere Muskelschicht, die als präkapillärer Sphinkter bezeichnet wird, über die Vasokonstriktion (adrenerg) und Vasodilatation (cholinerg) durchgeführt werden können (23).

Sakai und Hosoyamada bezweifeln in ihrem 2013 veröffentlichten Review das Auftreten von Metarteriolen und präkapillären Sphinktere im gesamten Organismus. Sie gehen davon aus, dass die anfänglichen Studien der Mikrozirkulation des Mesenteriums im Lauf der Zeit auf den ganzen Organismus übertragen wurden (24). McCuskey bezweifelte das allgemeine Auftreten der präkapillären Sphinktere bereits 1971 (25).

Bravermann, der die Mikrozirkulation der Haut in diversen Arbeiten beschrieben hat, erwähnt hier weder Metarteriolen noch präkapilläre Sphinktere (12, 17, 18, 26). Er beschreibt den tiefen und den oberflächlichen Plexus, bei denen letzterer die Kapillaren versorgt und dadurch zur Thermoregulation beiträgt und der tiefe die Schweißdrüsen und Haarbälge (24, 26). Eine Störung der Mikrozirkulation kann zur Entstehung von Krankheiten, wie beispielsweise Diabetes mellitus, führen (27).

Die Mikrozirkulation ist unter anderem für die Ernährung der Haut von großer Bedeutung. Dabei bewirkt eine Gefäßdilataion der Arteriolen eine Steigerung des hydrostatischen Druckes in den Kapillaren, wodurch wiederum die Auswärtsdiffusion ins Gewebe und der Stoffaustausch gesteigert wird. Durch Vasokonstriktion wird das Filtrationsgleichgewicht aufgehoben, da die Stoffe praktisch nur den Intravasalraum infiltrieren (28). Gewebephysiologisch spielt die Mikrozirkulation bei der Nutrition folglich eine große Rolle (29).

## 1.2.2 Aufnahme von Topika über die Haut

Arzneimittel können auf zwei Wegen über die Haut aufgenommen werden: transfollikulär und transglandulär (30). Der Transport durch die Poren ist vernachlässigbar, kann jedoch in Körperregionen mit erhöhter Porendichte einen Einfluss auf diesen haben. Hier ist insbesondere in der Anfangsphase der Aufnahme eines Medikamentes die Möglichkeit der Beeinflussung gegeben (31).

Durch das Stratum corneum gibt es zwei Transportwege:

- Den überwiegend trans- oder intrazellulären Transportweg, der für hydrophile Substanzen fälschlicherweise lange in Diskussion stand,
- Den überwiegend interzellulären Transportweg, der heute nicht nur für die lipophilen, sondern auch für die hydrophilen Substanzen angenommen wird (32, 33).

Das Stratum corneum als primäre Barriere hat man über die Jahre unterschiedlich beschrieben. Wurde es zunächst als eine Art Mauer angesehen, mit den Korneozyten umgeben von einer Lipidmatrix aus überwiegend Säuren, Ceramiden, Cholesterol und Cholesterolsulfat (34), beschrieb Norlén es in seinen 2001-13 publizierten Arbeiten eher als Membran mit doppelagiger Lipidmatrix aus Ceramiden mit Cholesterolmolekülen (35-37).

Die Speicherung von topisch angewandten Medikamenten in den oberen Schichten des Stratum corneums, während die unteren Schichten die Barrierefunktion übernehmen, wurde bereits 1973 von Zesch et al. beschrieben (38). Um durch die Haut zu gelangen, müssen topische Substanzen ein molares Gewicht unter 500 g/mol besitzen (39). Nur wenige Substanzen können direkt über die Haut aufgenommen werden. Es hängt im Allgemeinen von der Permeabilität der Trägersubstanz ab, wie gut die Stoffe aufgenommen werden können. Dabei scheinen Gele einen Vorteil gegenüber Sprays oder Microemulsionen zu haben (40).

### 1.3 Distorsionen

Distorsion (aus dem Lateinischen von *distorsio*, Gen. -onis – die Verdrehung, Verrenkung) betrifft den Kapsel-Band-Apparat und kann, der American Medical Association zufolge in drei Grade eingeteilt werden:

1. Grades – eine Zerrung oder Distension der Ligamente,
2. Grades eine Teilruptur und
3. Grades eine komplette Ruptur der Ligamente.

Die Inzidenz der Distorsionen ist – nicht nur im Sport – sehr häufig. Aufgrund der, im Vergleich zu anderen Verletzungen doch verhältnismäßig kurzen Behandlungswürdigkeit, ist die Ziffer derer, die nicht in Krankenhäusern oder bei Ärzten erfasst werden sehr hoch, man schätzt etwa 55 % (41, 42). Die Problematik, die sich aus einer Gelenkdistorsion ergibt, ist neben anhaltenden Schmerzen auch eine Schwellung, für deren Behandlung nach wie vor Kühlung der Standard ist (43). Dabei nimmt, neben Eis, Voltarensalbe einen wichtigen Stellenwert ein.

Die Behandlung der gelenkstabilisierenden Strukturen, wie beispielsweise der Bänder oder der Gelenkkapsel, stellt einen wichtigen Bestandteil unserer Tätigkeit dar.

#### 1.3.1 Aufbau der Gelenkkapsel

Die Gelenkkapsel besteht aus zwei Schichten:

- Der äußeren Schicht: *Membrana fibrosa*, die vorrangig aus straffem Bindegewebe besteht, welches wiederum zusammengesetzt ist aus Kollagenen (in der Mehrheit Kollagen Typ I) mit wenigen elastischen Fasern (43). Diese strahlen ins Periost ein und bestimmen das Bewegungsausmaß (44).

Zwischen den kollagenen Fasern finden sich Mechanorezeptoren, die auf die Spannung der Kapsel oder die Längenänderung hin agieren und die Informationen an das Gehirn weiterleiten (45).

- Die innere Schicht: Membrana synovialis besteht wiederum aus zwei Schichten, der Intima mit einer Dicke von 1-4 Synovialzellen und dem größeren, dickeren Teil der Subintima, der vorrangig aus lockerem, gefäßreichem Bindegewebe besteht (45).

In beiden Schichten, hauptsächlich jedoch in der Membrana fibrosa, finden sich zusätzlich zahlreiche Nervendigungen – Nozizeptoren – die der Schmerzweitergabe dienen (47).

Die Kollagenfibrillen, als kleinerer Baustein der Kollagenfasern, sind von einer extrafibrillären Matrix umgeben, die aus Wasser (65-70 % des Gesamtgewichts), Elastin (5-7 % des Trockengewichtes), Proteoglykanen und Glykolipiden besteht (46, 48).

### 1.3.2 Pathophysiologie einer Distorsion und Heilungsprozess

Bei einer Distorsion wird das Fasernetz überdehnt. Dabei kann es entweder zu einer Gefäßruptur und dadurch bedingt zu einer schnellen Schwellung eines Gelenks kommen, oder aber es bildet sich ein Reizerguss, der in der Entstehung deutlich langsamer ist (49).

Die Heilung gestaltet sich wie bei allen Bindegewebsverletzungen und wird in unterschiedliche Phasen eingeteilt, die sich zum Teil auch überlappen (50):

- Phase I – initiale Blutung in die entstandenen Zwischenräume mit Hämostase innerhalb von Sekunden bis zu 72 Stunden nach dem Unfall. Ein Hämatom verbindet die zerrissenen Enden miteinander. Es strömen Entzündungszellen in das verletzte Gewebe wie Monozyten, Leukozyten oder Makrophagen die Zytokine und Wachstumsfaktoren ausströmen, die den Heilungsprozess einläuten.
- Phase II – die zelluläre Proliferationsphase hier überwiegen die Entzündungsreaktion und Granulation. Fibroblasten besiedeln das

verletzte Gewebe, die hauptsächlich Kollagen Typ III, aber auch Typ I synthetisieren.

- Phase III - durch Zellproliferation und Matrixablagerung wird ein neues durchblutetes Band gebildet.
- Phase IV – das kollagene Gewebe wird entlang der Funktionsachse des Ligaments gelagert und ein höherer Anteil von Kollagen Typ I wird gebildet, das langfristig in das Narbengewebe umbaut wird (51).

## 1.4 Behandlung von Distorsionen

Das Behandlungs-Mittel der Wahl bei Distorsionen sind nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), mit Vorzug von Diclofenac/Voltaren, und frühe Belastung (52). Obgleich in diversen Studien der letzten Jahre auch andere Stoffe erfolgreich und mit vergleichbarem Resultat getestet wurden, wie Traumeel (53) oder Paracetamol (54).

Voltaren ist weltweit das am häufigsten verschriebene NSAR (55). Seit seiner Einführung auf den Markt 1973 wurde es bis heute kontinuierlich weiterentwickelt um die Nebenwirkungen zu vermindern und die Wirkungen zu verbessern (56).

## 1.5 Topisch angewandtes Diclofenac zur Behandlung von Distorsionen

Anders als bei oral applizierten NSAR ist die Wirkung der topischen Form „Voltaren Emulgel“ auf die großen Gelenke nicht nachgewiesen, allerdings kann es in die periartikulären Schichten eindringen und dort zu einer Schmerzlinderung führen (57). Die Wirksamkeit und Dauer desselben beim einzelnen Patienten kann unterschiedlich ausfallen (58). Untersucht wurde ebenfalls der Placebo-Effekt, der in Größenordnungen von 40-60 % ausfiel. Man führt dies unter anderem auf die Massage der Haut beim Einreiben, sowie die Zusatzstoffe in den Gels und Cremes zurück, (56, 57) wobei NSAR 2003 durch die European League

Against Rheumatism (EULAR) für die Behandlung der schmerzhaften Kniegelenksarthrose auf der vierstufigen Skala der evidenzbasierten Medizin mit Stufe I die höchste Evidenz erhielt (59). In verschiedenen Übersichtsarbeiten konnte auch eine deutlich positive Wirkung der topisch applizierten NSAR im Vergleich zu Placebos belegt werden (60-64). Der Cochrane-Review (65) über die Wirksamkeit von NSAR bei muskuloskelettalen Schmerzen, beurteilt diese als erwiesen. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass es inter-individuelle Schwankungen in der Aufnahme von Diclofenac über die Haut gibt, wie bereits bei Studien über die Hautgängigkeit von Voltaren-Gel festgestellt werden konnte (66).

Der Effekt den Voltaren dabei klinisch hat ist abhängig von der Permeabilität durch die Haut, der Ansammlung in ausreichender Konzentration in der gewünschten Gewebeschicht, sowie der Wirkdauer vor Ort (67). Allerdings kann man topisch applizierbares Diclofenac nicht generalisieren, denn, wie Roth SH 2011 darlegte, liegt Diclofenac in unterschiedlichen Zusammensetzungen vor. Und zwar in Verbindung mit Diethylaminsalz – wie in dem von uns genutztem Voltaren Emulgel – oder in Verbindung mit Dimethylsulfoxid (68).

Diclofenac, welches Diethylaminsalz als Träger nutzt, ist hydrophil und gelangt insofern nur erschwert durch das keratin- und lipidhaltige, hydrophobe Stratum corneum in die Dermis. Anders verhält es sich mit Diclofenac in Verbindung mit Dimethylsulfoxid, welches die Fette im Stratum Corneum dahingehend ändert, dass „Wasserporen“ gebildet werden, die den Transport des Diclofenac durch die Haut ermöglichen (69).

Bei dem durch uns genutzten Voltaren Emulgel (Novartis) hat der hohe Wassergehalt den Vorteil, dass aufgrund von Verdunstungskälte zusätzlich ein kühlender Effekt hervorgerufen wird. Durch weitere alkoholische Beimengungen wird die Kühlung auch noch verstärkt. Zusätzlich verbessern die Alkohole, gemeinsam mit Wasser, die Durchlässigkeit durch das Stratum Corneum, indem sie eine Fluidisierung der Lipidstruktur bewirken (70).

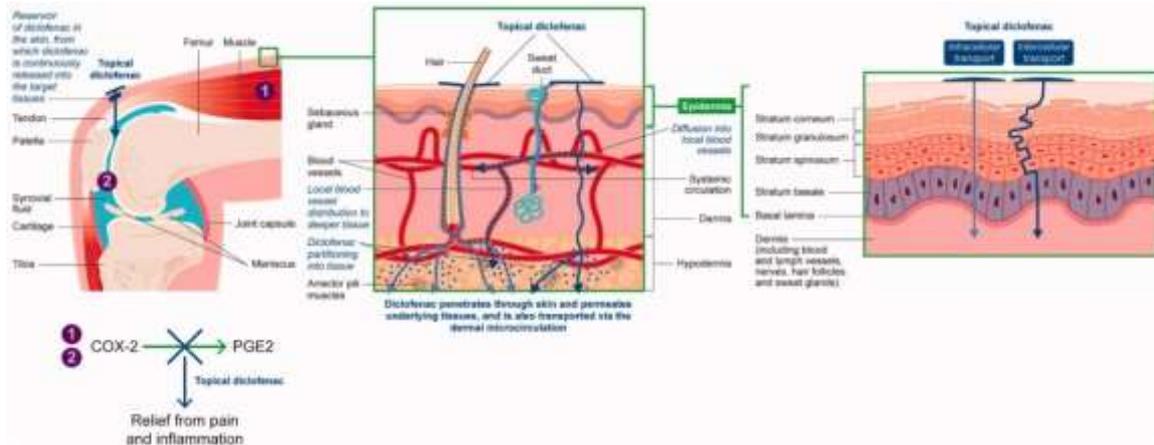


Abb. 4 Diffusionsweg von topischem Diclofenac durch die Haut bis in tiefere betroffene Strukturen. (aus M.Hagen, *Curr Med Res Opin.* 2017 Sep;33(9):1623-1634)

Die Aufnahme von topisch appliziertem Diclofenac im Gewebe scheint vorrangig im Subkutangewebe zu erfolgen, weniger durch die umgebende Muskulatur, noch weniger durch das Synovialgewebe und am Wenigsten durch Gelenkflüssigkeit und Plasma (71). Die Diffusion erfolgt größtenteils durch passive Diffusion gemäß dem Fick'schen Gesetz (72). Im geringeren Maß kann das topisch applizierte Diclofenac über Haarbälge und Schweißdrüsen aufgenommen werden (72, 73). Aktive Transportprozesse wurden bisher noch nicht untersucht oder beschrieben, scheinen jedoch auch möglich zu sein (39).

## 1.6 Studienziel und Hypothesen

Es wurden bereits zahlreiche Studien zur Wirksamkeit von topisch appliziertem Voltaren in Bezug auf Schmerzreduktion und Abschwellung durchgeführt (40, 62-67, 70), auch wurde verglichen, inwieweit sich die Wirksamkeit ändert bei einmalig im Vergleich zu mehrfach topisch angewandtem Voltaren (75, 76). Scheuplein beschrieb bereits 1965, dass die Penetration von der Dicke der Haut und auch von der Menge der Substanz abhängt die appliziert wird (74).

Gondolph-Zink et al. und Rademacher et al. untersuchten in unterschiedlichen Studien, wie viel des Wirkstoffs in artikulären und periartikulären Geweben nach kutaner Anwendung ankam (77, 78). In beiden Studien zeigte es sich, dass keine therapeutisch wirksamen Konzentrationen intraartikulär zu messen waren, jedoch im periartikulären Gewebe therapeutische Mengen erreicht werden konnten, wenngleich nur ein Bruchteil der Konzentrationen im Plasma erreicht wurden (77, 78)

In nahezu allen veröffentlichten Studien wird außerdem darauf hingewiesen, dass es interindividuelle starke Schwankungen in den Messungen gab, die Konzentrationen des perfundierenden Diclofenacs nicht einschätzbar waren und unter anderem von den Hauteigenschaften der einzelnen Personen abhingen (40, 74, 75-77, 80).

Diese Studie war Teil einer größer angelegten Untersuchung, die die Wirkung verschiedener Substanzgruppen auf die Mikrozirkulation der Haut untersuchte.

Als Arbeitshypothese wurde hierbei angenommen, dass (1.) aufgrund der Zusammensetzung der aktiven Wirkstoffe von Voltaren ein kühlender Effekt durch das aufgetragene Gel auf die Haut ausgeübt wird und es dadurch zu einer Vasokonstriktion der kleinen Gefäße kommt, die sich in einer verminderten Blutflussgeschwindigkeit und auch einer Verminderung der Diffusion in das Gewebe widerspiegeln würde. Des Weiteren wurde untersucht, ob (2.) der Effekt im Umgebungsgewebe für eine festgelegte Zeit nachgewiesen werden konnte. Da in der 2010 publizierte Studie von Yanchick et al. eine Wirkung ab 1,27 h nach Applikation nachgewiesen werden konnte (79), wurde als Messzeitraum 3 h, etwas mehr als der doppelte Zeitraum gewählt, um einen Effekt nachzuweisen.

## 2 Material und Methoden

Nachfolgend wird genauer auf das Studiendesign, die verwendeten Apparate und die Ein- / bzw. Ausschlusskriterien der Probanden, sowie Ethikantrag und die Studiendurchführung eingegangen.

### 2.1 Studienpopulation und Studiendesign

Von Mai 2013 bis Februar 2014 wurden 49 gesunde Probanden für diese prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie untersucht. Sie hatten sich freiwillig nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung durch den Studienarzt zur Teilnahme an der Studie bereit erklärt und keine finanzielle Entschädigung dafür erhalten. Kein Unternehmen und keine Firma sponserte diese Studie durch finanzielle oder materielle Zuwendungen.

Im Vorfeld wurde das Studienprotokoll durch die Ethikkommission in Tübingen geprüft (Antragsnummer 496/2013BO1) und die Durchführung genehmigt. Ein Studienarzt führte gemeinsam mit einem Medizinstudenten der Eberhard-Karls-Universität Tübingen die Messungen durch. Wie in 2.2 aufgeführt, wurde der Verblindungs- und Randomisierungsprozess sowie die Betreuung durch den Studienleiter durchgeführt.

Diese Studie ist Teil einer umfangreichen Untersuchung, bei der mehrere unterschiedliche Substanzen, die auch verschiedenen Substanzklassen angehören, auf den beiden Unterarmen und am Rücken aufgetragen wurden, um zu untersuchen, welchen Einfluss sie dabei jeweils auf die Durchblutung der Haut haben. Es handelte es sich für diese Studie um die Stoffe – Voltaren (Diclofenac) und Bepanthen-Salbe, die auf die Unterarme appliziert wurden. Im Folgenden wird auf die untersuchungsrelevanten Daten eingegangen.

### 2.1.1 Ausschluss und Abbruchkriterien

Es wurden für die Studie nur volljährige Probanden eingeschlossen, die auch geistig in der Lage waren, die Studie und ihre Voraussetzungen zu verstehen. Ferner durften die Probanden keine Allergien gegen die Substanzen haben oder an einer systemischen Erkrankung oder Hauterkrankung leiden.

Traten während der Applikation der Medikamente unerwartete Hautreaktionen auf, wurde die Studie abgebrochen. Da die Untersuchungen in den Räumlichkeiten der BG Unfallklinik stattfanden und durch einen Studienarzt durchgeführt wurden, war die Sicherheit der Probanden während der gesamten Studie gewährleistet.

## 2.2 Verblindungs- und Randomisierungsprozess

Vor der Studie vollzog der Studienleiter mit den in der Studie verwendeten Salben einen Verblindungsprozess. Die Salben wurden je in handelsübliche 2 ml-Spritzen abgefüllt und mit Nummern versehen. Die Nummern wurden auf eine Liste übertragen, die für den Verlauf der Studie in einem abschließbaren Schrank verwahrt wurde.

Nach Abschluss der Studie wurden anhand der Liste die Salben den jeweiligen Nummern wieder zugeordnet, damit die Datenauswertung erfolgen konnte.

Die Reihenfolge der Studiensubstanzen wurde bei jedem Studienteilnehmer individuell randomisiert festgelegt. Dafür wurde ein webbasiertes Programm verwendet – Research Randomizer (<http://www.randomizer.org>). Durch die Randomisierung wurde die Verblindung der Studienärzte, Studenten und auch Probanden in Bezug auf Substanz und Position während des Studiendurchlaufs gesichert.

## 2.3 Messapparatur

Nachfolgend werden die Apparate, die für die Studie erforderlich waren und genutzt wurden beschrieben.

### 2.3.1 CardioDock® und ThermoDock® von Medisana

Nachdem zuerst die persönlichen Daten der Probanden aufgenommen wurden, wie Alter, Größe, Gewicht, sowie Raucher oder Nichtraucher, wurden während der Messungen mit dem CardioDock®2 von Medisana auch der Blutdruck und Puls, durch Koppelung an ein iPhone, kontinuierlich aufgenommen.

Mit dem Infrarotthermometer ThermoDock® von Medisana wurde die Raumtemperatur wie auch die Hauttemperatur an jedem Messpunkt des Unterarmes (zu den viertelstündigen Messzeitpunkten während der Untersuchung) gemessen.

Aus dem Internet wurde dafür gratis die dazugehörige App VitaDock® heruntergeladen (<https://itunes.apple.com/de/app/vitadock/id402405989?mt=8>). Beide Geräte sind - entsprechend der Richtlinie MDD93/42/EWG – zertifizierte Medizinprodukte.

### 2.3.2 O2C-Gerät der Firma LEA

Es wurden die folgenden Durchblutungswerte über die Hautoberfläche durch spezielle Sonden gemessen:

- (1) Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>)
- (2) Relative Hämoglobinmenge (rHb)
- (3) Relativer Blutfluss (flow)
- (4) Blutflussgeschwindigkeit (velocity)

Zum Messen dieser Werte wurde das Gerät O2C der Firma LEA genutzt. Hierbei wird durch Weißlicht die Gewebespektrometrie und durch Laserlicht die Doppler-Flowmetrie, mittels einer Flachsonde, die auf die Haut aufgelegt wird, ermittelt.



Abb.5 O2C-Gerät der Firma LEA

Die Flachsonde sendet die beiden oben erwähnten unterschiedlichen Lichtarten - Weißlicht und Laserlicht- ins Gewebe. Dieses wird oberflächlich, in ca. 2 mm Tiefe (superficial) und tief, in ca. 8 mm Tiefe (deep) auf verschiedene Arten absorbiert oder reflektiert und die reflektierten Strahlen werden von der Sonde wieder aufgezeichnet.

Durch das Gerät werden die aufgezeichneten Signale in verwertbare Werte umgewandelt.

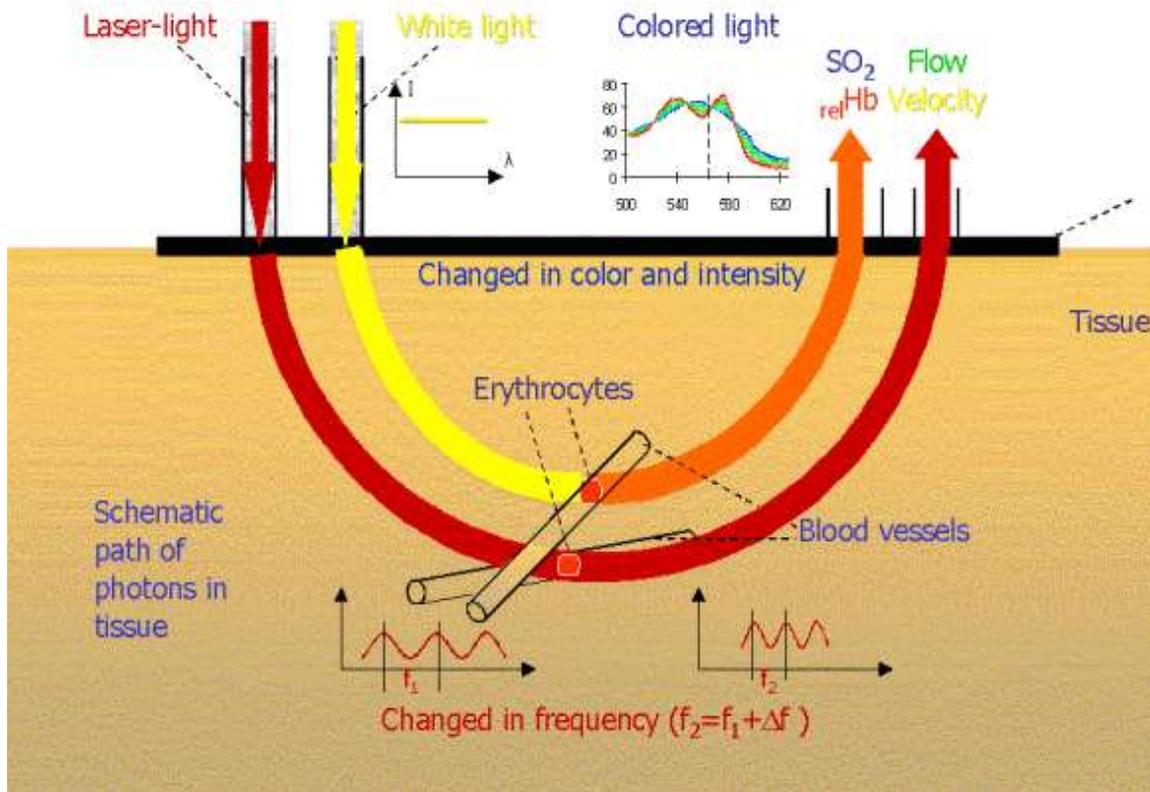


Abb. 6 Schema der O2C Sondenfunktion (aus der Betriebsanleitung des O2C-Gerätes der Firma LEA)

Auf diese Art und Weise konnten die o.g. Werte der Mikrozirkulation auf nichtinvasive Weise gemessen werden.

Aufgezeichnet wird die kapillarvenöse Sauerstoffsättigung [%]. Da sich im Kapillarbett der Haut das meiste Blut im venösen Schenkel befindet, kann die Hypoxie des Gewebes über diese Messung bestimmt werden. Durch die relative Hämoglobinmenge [arbitrary units] wird der Füllzustand der Gefäße beschrieben und ein venöser Stau kann aufgezeichnet werden. Die Ischämie oder Hyperämie des Gewebes wird durch den relativen Blutfluss [AU] und die daraus errechnete Blutflussgeschwindigkeit [AU] bestimmt. Hierbei beschreibt der Flow, vereinfacht ausgedrückt, die Anzahl der bewegten Erythrozyten wodurch man auf die Versorgung des Gewebes schließen kann. Der Gefäßtonus wird berücksichtigt. Die velocity beschreibt die mittlere Geschwindigkeit der Erythrozyten, sagt dabei jedoch nichts über die Blutversorgung des Gewebes aus.

(Siehe hierzu auch <http://www.lea.de/deu/txPhysio.html>).

## 2.4 Salben

Es folgt eine kurze Beschreibung der beiden, für diese Studie genutzten Substrate.

### 2.4.1 Voltaren® (Diclofenac, Diethylaminsalz)

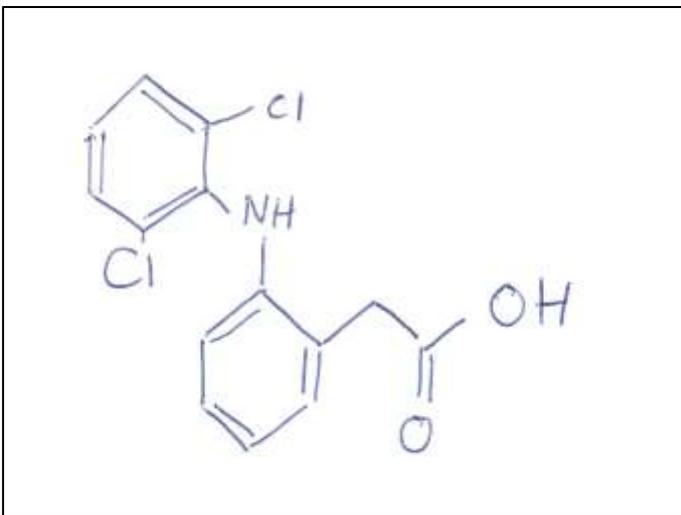


Abb.7 Struktur von Diclofenac

2-{2-[(2,6-Dichlorphenyl)amino]phenyl}essigsäure - der chemische Name des Hauptwirkstoffes - gab Voltaren seinen Namen. Diclofenac ist von Alfred Sallmann und Rudolf Pfister in den 1970er Jahren in der Firma J.R.Geigy (heute in Novartis aufgegangen) synthetisiert worden (81).

Es hat eine antipyretische analgetische antiphlogistische und antirheumatische Wirkung durch Inhibition der Cyclooxygenasen (COX-1 und COX-2). Die Wirkmechanismen wurden bereits in zahlreichen Studien untersucht und nachgewiesen (82-86). Diclofenac ist ein kleines Molekül (296 g/mol), was die Diffusion durch das Stratum corneum erleichtert (87).

In der folgenden Studie soll ausschließlich der Einfluss auf die Hämorheologie (im Sinne der Hautdurchblutung) von Voltaren untersucht werden. Dafür wurde Voltaren® Emulgel® 1,16 % Gel der Firma Novartis (Nürnberg, Deutschland) appliziert.

#### 2.4.2 Bepanthen®

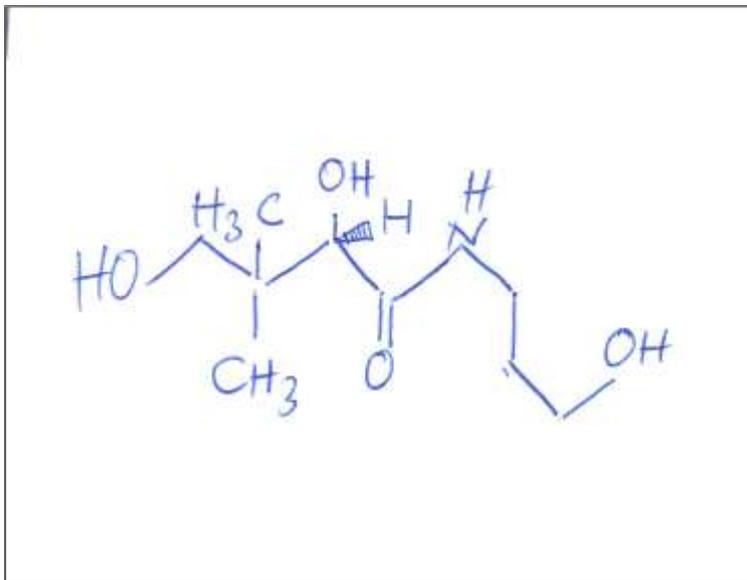


Abb.8 Struktur von Dexpanthenol

Bepanthen®Creme der Firma Bayer Ag (Deutschland, Berlin) diente der Studie als Kontrolle.

1943 synthetisierte Hilde Pfaltz in der Firma Hoffmann – La Roche in Basel Panthenol und brachte es unter dem Warenzeichen „Bepanthen“ 1944 auf den Markt (88, 89).

Der Inhaltsstoff Dexpanthenol, ein Pro-Vitamin, welches über die Hautoberfläche aufgenommen wird, wird hier in Vitamin B5 (Pantothensäure) umgewandelt. Vit. B5 spielt im Hautstoffwechsel eine Rolle als einer der Bestandteile von Coenzym A. 50 mg Dexpanthenol (5 %) sind in 1 g Bepanthen®Creme enthalten.

In einer randomisierten, Placebo kontrollierten Doppelblind-in-vivo-Studie wurde 2000 von Gehring und Gloor ein stabilisierender Effekt des Dexpanthenols auf die Barrierefunktion der Haut aufgezeigt (90). Dexpanthenol ist der stabile Alkohol der Pantothenensäure und als solcher kann er die Hautbarriere besser passieren. Im Organismus wird das Molekül zur Pantothenensäure zurückgeführt, indem die OH Gruppe durch zweifache Oxidation zur Carboxylgruppe umgewandelt wird. Die Pantothenensäure wird dann unverändert wieder ausgeschieden (91). Natürliche Pantothenensäure kommt in allen Säugetierzellen vor (92). Sie wurde 1931 von Roger J Williams entdeckt und erhielt ihren Namen 1933 durch Williams und Saunders um ihr ubiquitäres Vorkommen in der Natur zu beschreiben (93-96).

## 2.5 Studienablauf

Der Ablauf der Studie erfolgte in 2 Phasen, der Vorbereitung und der Messung. Diese werden in den beiden nachfolgenden Abschnitten ausführlicher erläutert.

### 2.5.1 Vorbereitung

In einem Vorgespräch wurde jedem Probanden die Studie erklärt. Er/Sie wurde über die Hintergründe, den Ablauf und das Ziel aufgeklärt und hatte die Möglichkeit seine Zustimmung zur Teilnahme zu geben oder die Teilnahme abzulehnen. Des Weiteren wurde per Gespräch abgeklärt, ob es Allergien gegen die Inhaltsstoffe oder aber Herz/Kreislaufkrankungen oder Hauterkrankungen gab, die zum Ausschluss führten. Erst nach Abklärung und Einwilligung wurden die Termine zur Untersuchung vereinbart. Am Untersuchungstag trugen die Probanden bequeme, lockere Kleidung. Sie wurden gebeten, vor der Untersuchung keinen Kaffee, Kakao, Schokolade oder andere systemisch wirkende Nahrungsmittel zu sich zu nehmen, die einen Einfluss auf die

Durchblutung hätten haben können. Die Raucher durften bis maximal 4 Stunden vor Untersuchungsbeginn Nikotin konsumieren.

Alle Messungen wurden von einem Studienarzt und einer Medizinstudentin vollzogen, die sich zuvor strikt auf die Aufgabenbereiche geeinigt hatten. Die Bereiche wurden während der Studie nicht geändert um nicht Gefahr zu laufen, dass systematische Fehler, durch individuelle Unterschiede in der Nutzung der Messinstrumente, begangen würden.

Am Untersuchungstag erhielt jeder Proband dann nochmal eine Aufklärung in mündlicher und schriftlicher Form, wobei er die schriftliche Form als Einverständniserklärung zu unterzeichnen hatte.

Nach den Formalitäten konnte die Untersuchungsposition eingenommen werden und musste so auch während der gesamten Untersuchung beibehalten werden. Hierbei saß der Proband – bei gleichbleibender Raumtemperatur – vor einer gepolsterten Untersuchungsliege, auf welche er die Arme bequem ablegte.

An der Unterarminnenseite rechts – die zuvor mit Desinfektionsmittel gereinigt worden war (störende Haare wurden mit einem Clipper entfernt) wurden alle Messungen vollzogen, am linken Oberarm fanden regelmäßige Blutdruckmessungen statt.

## 2.5.2 Messung

Nach Reinigung des Unterarmes legte der Proband ihn locker mit der Innenseite nach oben auf die Untersuchungsliege. Jetzt wurden aus einer 20 cm langen Tegaderm™Folie (Fresenius Kabi Deutschland GmbH in Bad Homburg) 2 2x1 cm große Rechtecke im Abstand von 3 cm herausgeschnitten und die Folie dann auf dem Unterarm fest angebracht.

Dadurch wurde versucht die Salbe auf dem vorgesehenen Punkt zu halten und eine Vermischung zu verhindern. Dann wurde von der Ellenbeuge Richtung Handgelenk an jedem Messpunkt die Hauttemperatur gemessen und die O2C Sonde aufgelegt um die Hautdurchblutung zu erfassen. Gleichzeitig wurden am anderen Arm Blutdruck und Puls aufgezeichnet, sowie die Raumtemperatur

gemessen. Dadurch wurden die Ausgangswerte erfasst. Alle darauf folgenden Messungen wurden im Verlauf in Relation zu diesen Werten gesetzt (siehe auch unter Auswertung). Es wurden je 0,4 ml Bepanthen®Creme (Bayer, Berlin, Deutschland) oder Voltaren® Emulgel® (Novartis, Nürnberg, Deutschland) - dem oben genannten Randomisierungsprozess folgend – in je eine Folienaussparung aufgetragen. Die Salben wurden dann mit einem Streifen der Tegaderm™Folie überdeckt und für die kommende Stunde so inkubiert.

Nach 60 Minuten wurden Salben und Folie wieder vom Arm entfernt. Dabei wurde aufgepasst, dass kein Druck auf den Arm/ die Haut ausgeübt wurde. Zudem wurden für beide Salben unterschiedliche Tücher zum Abwischen verwendet, um keine Verfälschung der Ergebnisse zuzulassen. Hiernach wurden alle oben genannten Messungen erneut durchgeführt (60 min post incubationem – pi). und wurden dann bis 3 Stunden nach Auftragen der Salben jede Viertelstunde wiederholt (75-180 min pi).

## 2.6 Auswertung der Ergebnisse

Alle Daten wurden in einer Excel-Tabelle aufgelistet: Zunächst die probandenbezogenen Daten (Geschlecht, Gewicht, Alter, Körpergröße, Raucher/Nichtraucher), dann die Messdaten von jedem der Messzeitpunkte: Blutdruck, Puls, Raum- und Hauttemperatur an den jeweiligen Messpunkten. Als Nächstes wurden noch die Daten des O2C-Gerätes aufgelistet (SO<sub>2</sub>, rHB, flow, velocity – jeweils superficial-oberflächlich und deep-tief). Die Verblindung der Salben durch Zuordnung zu der jeweiligen Nummer wurde aufgehoben und die Daten anonymisiert. Bei der Auswertung wurde mit Mittelwertberechnung und Standardabweichung begonnen. Zusätzlich wurden die statistischen Auswertungen durch zweiseitig gepaarte T-Tests in einem Konfidenzintervall von 95 % durchgeführt. Hierfür wurde „Excel for Mac 2008“ (Microsoft, Deutschland) verwendet.

Bei intervallskalierten Daten wird mittels dem gepaarten T-Test überprüft, ob sich in zwei miteinander verbundenen Stichproben die mittlere Differenz der

Messwerte unterscheidet. Die Messeinheiten [AU] wurden letztendlich mit den Ausgangsmesswerten in Relation gesetzt und alle Veränderungen der Hautdurchblutung in Prozent zum Ausgangswert berechnet.

Durch eine Fehlfunktion des O2C-Gerätes kam es in 0,4 % der Messungen zu fehlenden Werten. In diesen Fällen wurden Mittelwerte der Messungen aller anderen Probanden eingesetzt (8 von 2000 Messungen – d.h. 0,4 %).

### 3 Ergebnisse

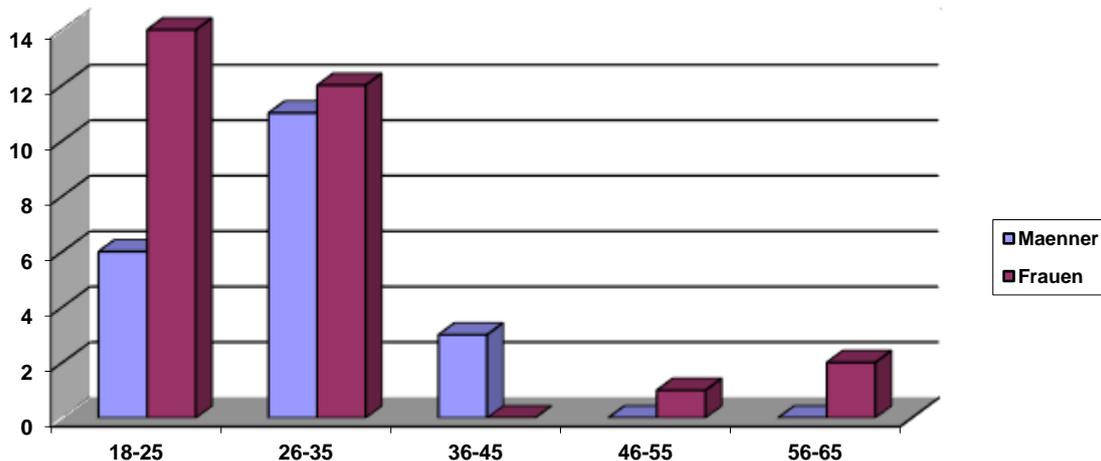
Nachfolgend werden die Ergebnisse einzeln aufgeschlüsselt erläutert.

#### 3.1 Studienpopulation

Insgesamt nahmen 49 Personen an der Studie teil, 20 Männer und 29 Frauen. Das Durchschnittsalter betrug  $29 \pm 8,85$  Jahre. Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) betrug  $22,4 \pm 3,0$ .

20,4 % der Gruppe waren Raucher – 6 der Männer und 4 der Frauen, ihre Ergebnisse zeigten im Vergleich keine Abweichung zu den Ergebnissen der Nichtraucher.

Alle Probanden waren zum Zeitpunkt der Studie gesund, keiner zeigte allergische oder andere Hautreaktionen. An allen Probanden konnten alle Messungen bis zum Ende durchgeführt werden.

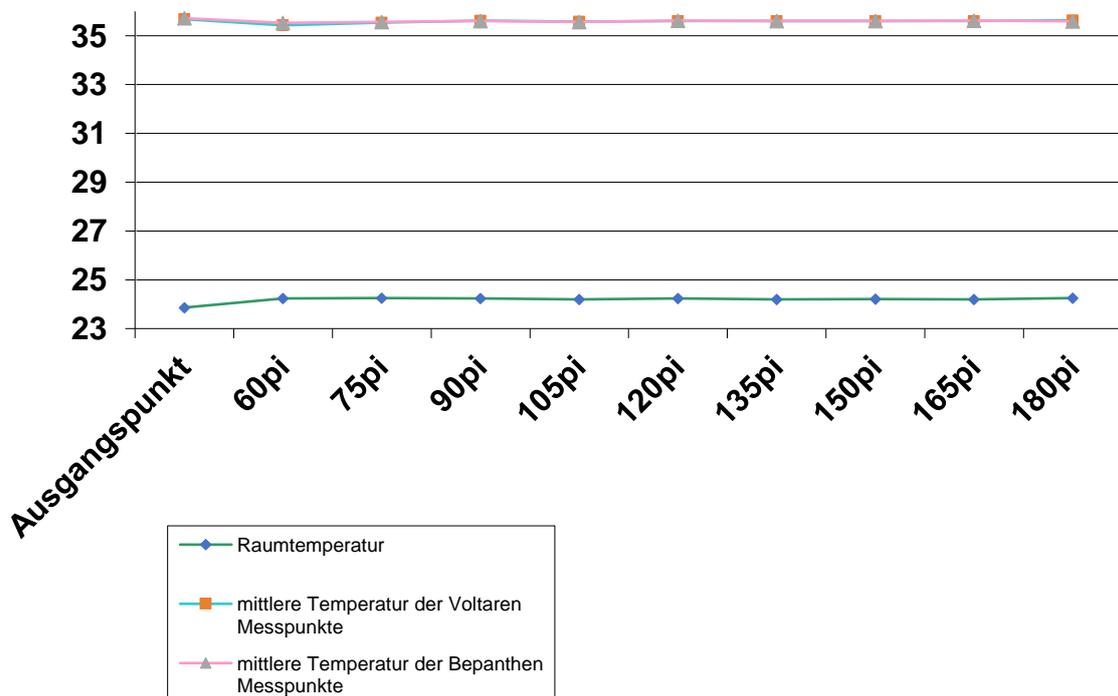


Grafik 1 – Alters- und Geschlechtsverteilung der Probanden 44 der 49 Studienteilnehmer (89 %) waren zwischen 18 und 35 Jahren alt. (Horizontale Achse: Altersgruppen, Vertikale Achse: Anzahl)

### 3.2 Temperatur, Blutdruck und Puls

Die Raumtemperatur betrug im Mittel 23,86 °C. Sie schwankte bis  $\pm 0,4$  °C, was jedoch zu keiner Zeit eine statistische Relevanz zeigte.

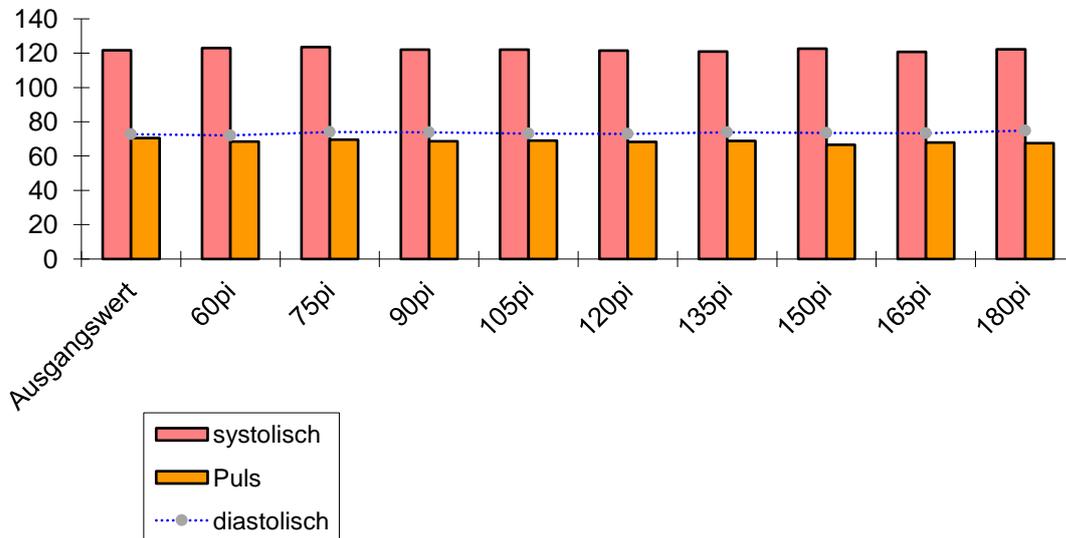
Die Hauttemperatur hielt sich an den verschiedenen Messpunkten während der ganzen Untersuchung konstant bei  $35,54$  °C  $\pm 0,05$  °C.



Grafik 2 Raumtemperatur und mittlere Temperatur an den Voltaren und Bepanthenmesspunkten während der gesamten Untersuchung (pi- post incubationem) dabei gibt die vertikale Achse die Temperatur und die horizontale Achse die verstrichene Zeit wieder.

Die durchschnittliche Herzfrequenz – gemessen als Puls - sowie der systolische und diastolische Blutdruck der Probanden waren während der gesamten

Messung konstant bei 122 mmHg und 53,4 bpm mit einer Schwankungsbreite von  $\pm 0,83$  und  $\pm 1,09$ .



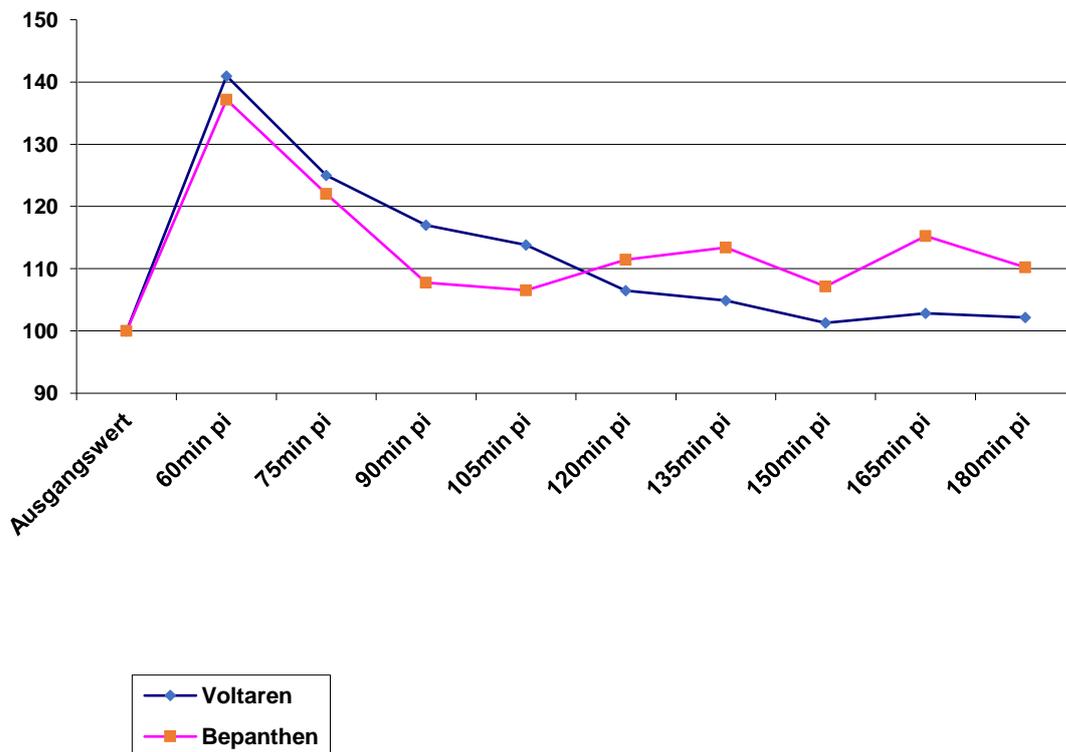
Grafik 3 Durchschnittlicher Blutdruck und Puls während der gesamten Untersuchung dabei gibt die vertikale Achse die mmHg und die horizontale Achse die verstrichene Zeit wieder.

### 3.3 Voltaren® Emulgel® in Relation zum cremefreien Ausgangswert sowie verglichen mit Bepanthen®Creme über die Messdauer von 180 min

Mit dem O2C-Gerät wurden alle Messwerte in zwei Messtiefen erfasst: bei ca. 2 mm und bei ca. 8 mm Tiefe. Nachfolgend wurden entsprechend die Auswirkungen von Voltaren im Vergleich zum cremefreien Ausgangswert und im Vergleich zu Bepanthen als Kontrolle in jeweils 2 mm und 8 mm Tiefe über den Verlauf von 3 Stunden bzw. 180 min pi (post incubationem) festgehalten.

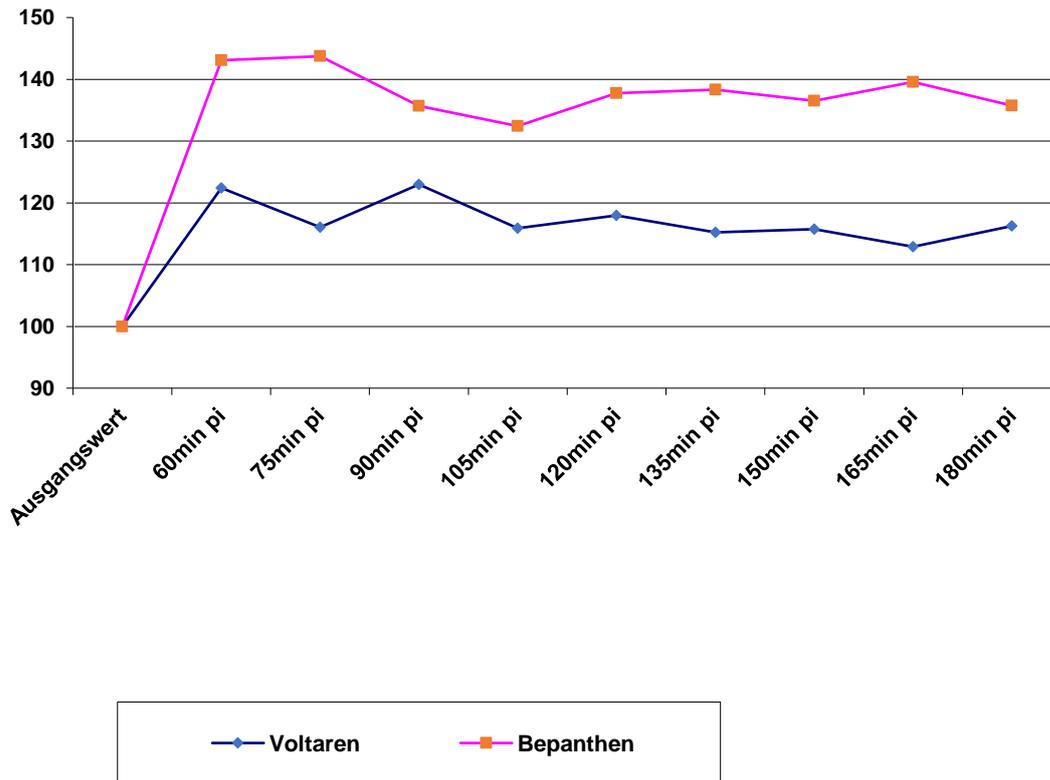
### 3.3.1 Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>)

Die Sauerstoffsättigung im Gewebe stieg zunächst in 2 mm Messtiefe im Vergleich zum Ausgangswert. Bei Voltaren auf 140,97 % und Bepanthen auf 137,16 %. Anschließend sanken beide Werte, bis bei Bepanthen nach 90 min, bei Voltaren nach 150 Minuten, ein Plateau erreicht wurde (Grafik 4).



Grafik 4 Veränderung der Sauerstoffsättigung in einer Messtiefe von 2 mm (superficial) Vertikale Achse: % und horizontale Achse: Zeit (pi- post incubationem)

Anders verhielt es sich in der Detektionstiefe von 8 mm (Grafik 5). Hier wurde nach Erreichen des Peaks – bei Voltaren von 122,38 %, bei Bepanthen von 143,07 % des Ausgangswertes - mit nur wenigen Schwankungen ein hohes Plateau beibehalten. Hierbei zeigten sich für beide Substanzgruppen ähnliche Werte in der Sauerstoffsättigung des Gewebes.



Grafik 5 Veränderung der Sauerstoffsättigung in einer Messtiefe von 8 mm (deep) Vertikale Achse: % und horizontale Achse: Zeit (pi- post incubationem)

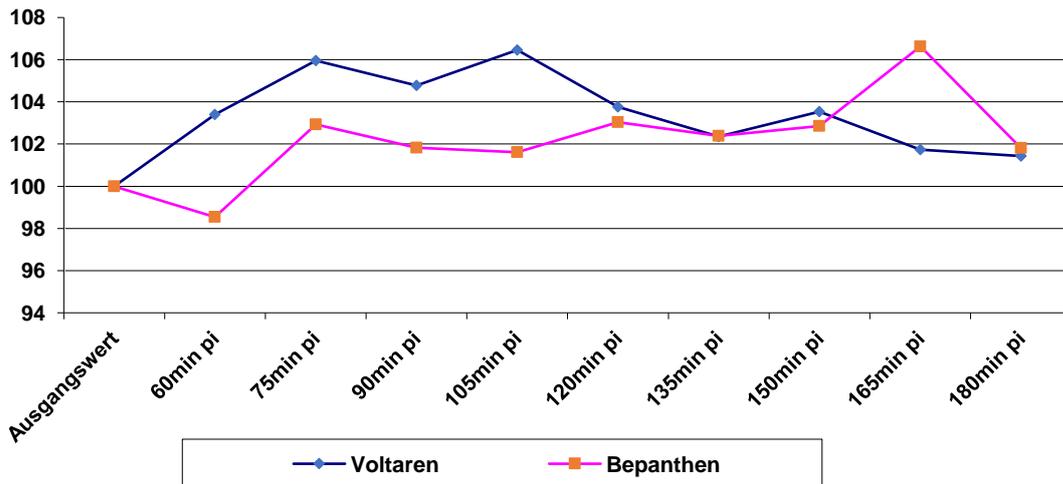
Bei oberflächlicher und tiefer Messung ergaben sich für Voltaren und Bepanthen sehr ähnliche Werte, die insgesamt bis auf einen Messwert keinen statistisch-signifikanten Unterschied ergaben. Nur nach 165 min post incubationem ergab sich bei der tiefen Messung ein p-Wert von 0,04 (Tab 1), welcher als statistischer Ausreißer gewertet werden kann. Hierbei erfolgte die Berechnung des p-Wertes mittels der arithmetischen Mittelwerte mit zweiseitig gepaartem T-Test.

		Voltaren			Bepanthen	
		MW[%]	SD	P	MW[%]	SD
SO2 superficial	Ausgangswert	100	0,00	-	100	0,00
	60 min pi	140,97	49,30	0,31	137,16	52,18
	75 min pi	125,0	36,11	0,34	122,02	46,98
	90 min pi	117,02	31,28	0,08	107,78	40,91
	105 min pi	113,81	31,69	0,16	106,53	45,27
	120 min pi	106,49	34,24	0,24	111,45	40,55
	135 min pi	104,90	33,57	0,11	113,43	45,59
	150 min pi	101,32	31,88	0,19	107,17	43,85
	165 min pi	102,85	31,03	0,04	115,24	50,42
	180 min pi	102,17	38,01	0,14	110,24	47,92
SO2 deep	Ausgangswert	100	0,00	-	100	0,00
	60 min pi	122,38	33,01	0,12	143,07	122,05
	75 min pi	116,07	75,71	0,08	143,73	138,48
	90 min pi	122,98	95,24	0,27	135,71	132,31
	105 min pi	115,91	67,65	0,2	132,45	134,14
	120 min pi	117,98	79,25	0,16	137,76	133,96
	135 min pi	115,21	76,21	0,13	138,30	139,83
	150 min pi	115,73	72,79	0,15	136,51	137,97
	165 min pi	112,92	65,51	0,11	139,56	144,02
	180 min pi	116,26	81,81	0,16	135,76	136,85

Tab.1 Mittelwerte (MW), Standardabweichung (SD) und p-Wert (zweiseitig gepaarter T-Test) der Sauerstoffsättigung für Voltaren® Emulgel® verglichen mit Bepanthen®Creme

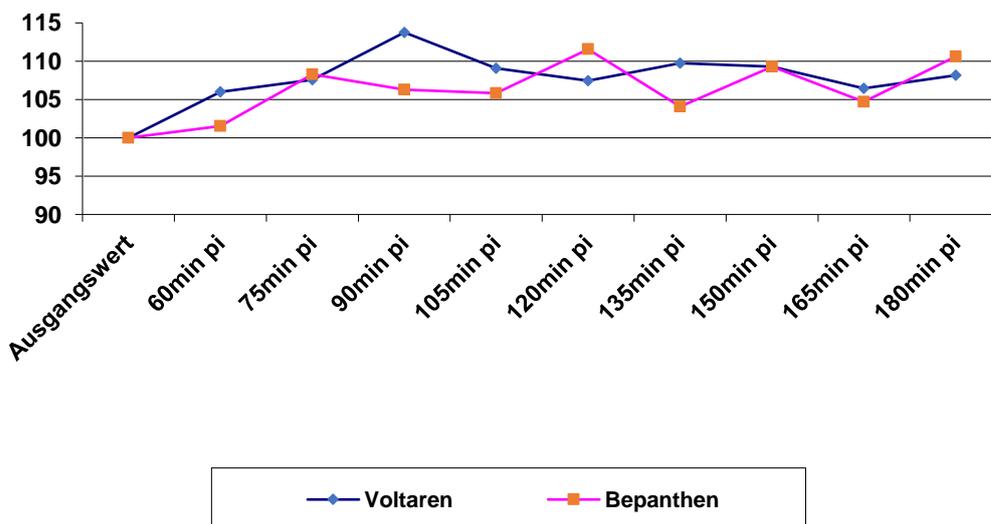
### 3.3.2 Relative Hämoglobinmenge (rHb)

Bei der relativen Hämoglobinmenge, durch welche die Füllung der Gefäße angegeben wird, zeigte sich weder bei der oberflächlichen, noch bei der tiefen Messung eine wesentliche Änderung, weder zwischen den Substanzen, noch im Vergleich zum Ausgangswert. Ausreißer, im Sinne von statistisch signifikanten Unterschieden, zeigten sich nach 105 und 165 min post incubationem in der oberflächlichen Messung. Wobei Voltaren nach 105 min und Bepanthen nach 165 min den erhöhten Wert zeigte, bei ansonsten wenig schwankenden Werten.



Grafik 6 Veränderung der relativen Hämoglobinmenge in 2 mm Tiefe (superficial) Vertikale Achse: % und horizontale Achse: Zeit (pi- post incubationem)

Bei den tiefen Messwerten, bei 8 mm, zeigte sich die maximale Erhöhung bei Voltaren nach 90 Minuten post incubationem mit 113,76 % des Ausgangswertes und bei Bepanthen nach 120 Minuten post incubationem mit 111,56 % des Ausgangswertes. Insgesamt war keiner der Werte statistisch signifikant.



Grafik 7 Veränderung der relativen Hämoglobinmenge in 8 mm Tiefe (deep) Vertikale Achse: % und horizontale Achse: Zeit (pi- post incubationem)

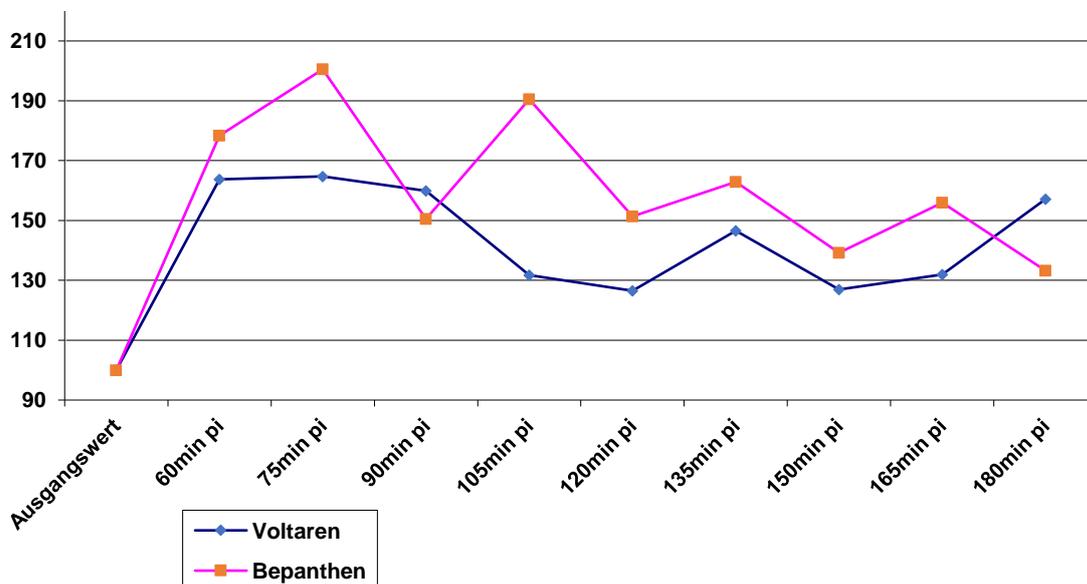
Bei einer statistischen Signifikanz von  $p < 0,05$  konnte bei der Messung der relativen Hämoglobinmenge von Voltaren im Vergleich zu Bepanthen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Tab.2).

		Voltaren			Bepanthen	
		MW[%]	SD	P	MW[%]	SD
rHb superficial	Ausgangswert	100	0,00	-	100	0,00
	60 min pi	103,40	18,81	0,6	98,54	17,54
	75 min pi	105,96	21,99	0,17	102,93	20,93
	90 min pi	104,78	23,20	0,19	101,82	19,57
	105 min pi	106,46	21,00	0,05	101,61	18,03
	120 min pi	103,77	22,93	0,41	103,04	20,22
	135 min pi	102,35	21,96	0,5	102,37	18,46
	150 min pi	103,54	20,91	0,41	102,86	21,34
	165 min pi	101,74	19,84	0,05	106,63	18,83
	180 min pi	101,43	20,04	0,45	101,81	16,41
rHb deep	Ausgangswert	100	0,00	-	100	0,00
	60 min pi	105,99	32,8	0,19	101,52	24,83
	75 min pi	107,57	40,61	0,45	108,3	28,64
	90 min pi	113,76	37,61	0,06	106,3	28,66
	105 min pi	109,06	29,25	0,28	105,83	27,2
	120 min pi	107,44	37,36	0,27	111,56	37,36
	135 min pi	109,75	35,5	0,14	104,07	22,77
	150 min pi	109,27	35,68	0,5	109,27	28,0
	165 min pi	106,45	28,27	0,39	104,7	23,04
	180 min pi	108,18	32,18	0,68	110,62	26,94

Tab.2 Mittelwerte (MW), Standardabweichung (SD) und p-Wert (zweiseitig gepaarter T-Test) der relativen Hämoglobinmenge für Voltaren® Emulgel® verglichen mit Bepanthen® Creme

### 3.3.3 Blutfluss/Verteilung im Gewebe (flow)

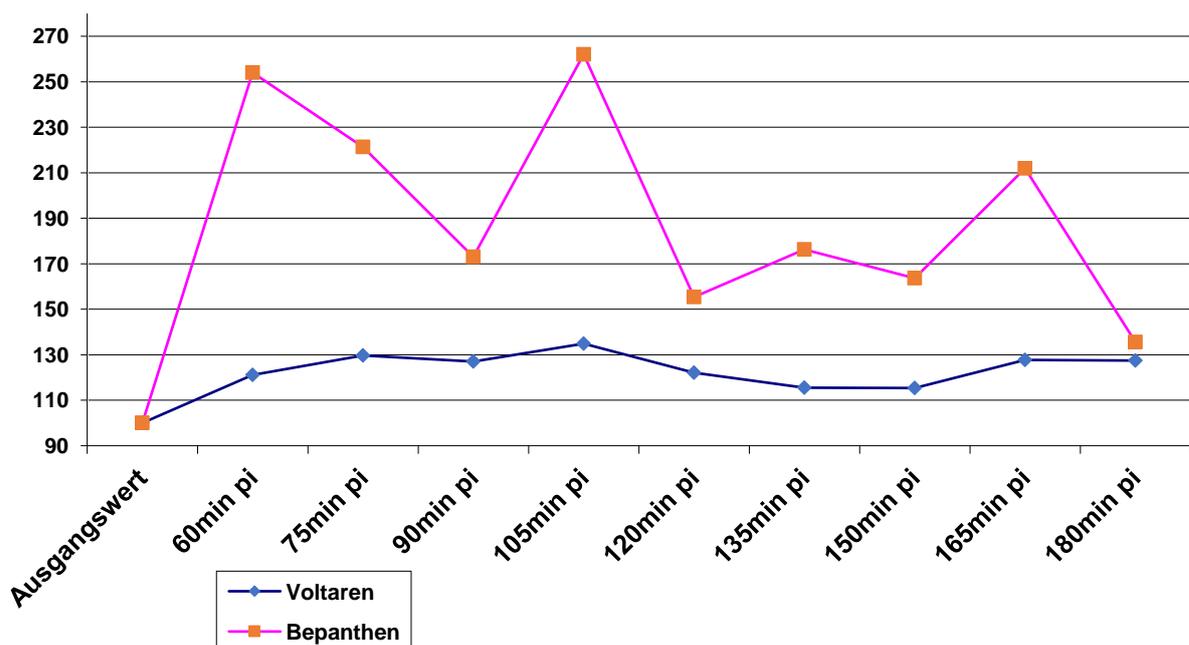
Nach einstündiger Inkubation zeigte sich sowohl bei Voltaren (auf 163,72 % des Ausgangswertes) als auch bei Bepanthen (auf 178,34 % des Ausgangswertes) ein deutlicher Anstieg des Blutflusses in einer Messtiefe von 2 mm, wobei Bepanthen dann weiter bis zu seinem Spitzenwert von 200,51 % des Ausgangswertes nach 75 min post incubationem und Voltaren weniger aber doch ebenfalls bis zur 75. Minute post incubationem auf seinen Spitzenwert von 164,74 % des Ausgangswertes anstiegen. Insgesamt zeigten sich in beiden Substanzgruppen starke Schwankungen im Verlauf, mit jedoch lediglich einem signifikanten Unterschied nach 105 min post incubationem, der ebenfalls wieder als Ausreißer gewertet werden kann.



Grafik 8 Veränderung des Blutflusses in einer Messtiefe von 2 mm (superficial) Vertikale Achse: % und horizontale Achse: Zeit (pi- post incubationem)

Anders verhielt es sich in einer Messtiefe von 8 mm. Hier stieg der Blutfluss bei Voltaren langsam bis zur 105 min post incubationem auf 134,87 % des Ausgangswertes an, sank dann bis zur 150 min post incubationem langsam auf 115,36 % des Ausgangswertes ab, um dann erneut aufzusteigen. Bepanthen im Gegensatz bewirkte einen starken Anstieg des Blutflusses bis zu 253,95 % des Ausgangswertes, sank dann wieder, wodurch sich in der 75. Minute post incubationem der erste signifikante Unterschied zeigte. Der Blutfluss sank dann weiter bis zur 90. Minute post incubationem auf 172,98 % ab, um dann erneut auf 262,06 % anzusteigen, wo sich der zweite signifikante Unterschied im Sinne einer deutlichen Hyperämie zeigte (Tab.3).

Es folgte ein erneutes Absinken auf 155,3 % des Ausgangswertes und wiederum, anders als bei Voltaren, ein Anstieg, dieses Mal auf 176,27 % des Ausgangswertes, wodurch sich der 3. signifikante Unterschied zu Voltaren zeigte (Tab.3).



Grafik 9 Veränderung des Blutflusses in einer Messtiefe von 8 mm (deep) Vertikale Achse: % und horizontale Achse: Zeit (pi- post incubationem)

Voltaren führte also insgesamt zu einer geringeren Hyperämie des Gewebes als Bepanthen, aber zu einem, nicht signifikantem, vermehrten Flow im Vergleich zum Ausgangswert.

		Voltaren			Bepanthen	
		MW[%]	SD	P	MW[%]	SD
Flow superficial	Ausgangswert	100	0,00	-	100	0,00
	60 min pi	163,72	110,57	0,29	178,34	155,44
	75 min pi	164,74	122,8	0,09	200,51	157,44
	90 min pi	159,9	131,19	0,36	150,57	132,68
	105 min pi	131,77	76,64	0,02	190,51	190,82
	120 min pi	126,5	78,69	0,14	151,36	150,01
	135 min pi	146,57	106,54	0,23	162,91	143,64
	150 min pi	126,98	87,24	0,34	139,22	101,73
	165 min pi	132	73,68	0,05	155,95	110,95
	180 min pi	157,16	178,88	0,20	133,2	101,1
flow deep	Ausgangswert	100	0,00	-	100	0,00
	60 min pi	121,09	84,43	0,05	253,95	546,15
	75 min pi	129,71	74,78	0,03	221,27	332,78
	90 min pi	126,97	89,33	0,13	172,98	272,95
	105 min pi	134,87	85,79	0,04	262,06	510,74
	120 min pi	122,11	99,26	0,18	155,3	232,71
	135 min pi	115,45	61,42	0,03	176,27	226,24
	150 min pi	115,36	86,39	0,09	163,61	241,89
	165 min pi	127,76	88,26	0,05	211,86	350,74
	180 min pi	127,42	82,18	0,37	135,52	151,12

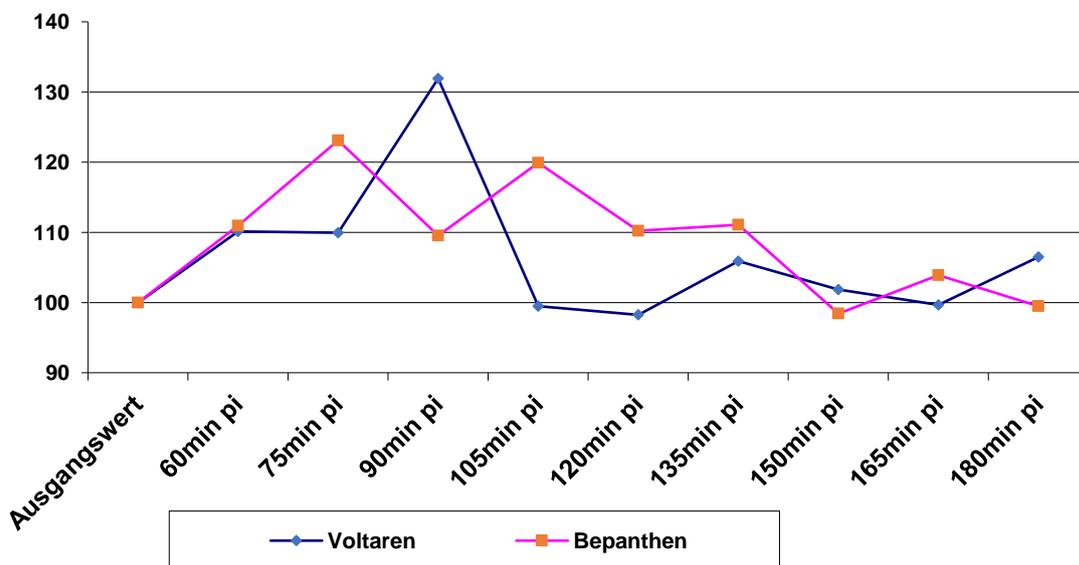
Tab.3 Mittelwerte (MW), Standardabweichung (SD) und p-Wert (zweiseitig gepaarter T-Test) des Blutflusses für Voltaren® Emulgel® verglichen mit Bepanthen®Creme

### 3.3.4 Blutflussgeschwindigkeit (velocity)

Aus den velocity-Werten kann letztendlich die Geschwindigkeit des Blutflusses errechnet werden und auch hier zeigte sich ein sehr schwankender Verlauf. Während bei Voltaren die Blutflussgeschwindigkeit zunächst bis 60 min post incubationem anstieg, dann bis 75 min stagnierte um dann weiter anzusteigen,

bis sie 90 min post incubationem ihre schnellste Geschwindigkeit bei 131,92 % des Ausgangswertes erreicht hatte. Danach wurde sie nach 105 min post incubationem langsamer als zum Ausgangs- oder Kontrollzeitpunkt und stieg ab der 120 min wieder auf 105,88 %. Nachfolgend sank sie erneut ab.

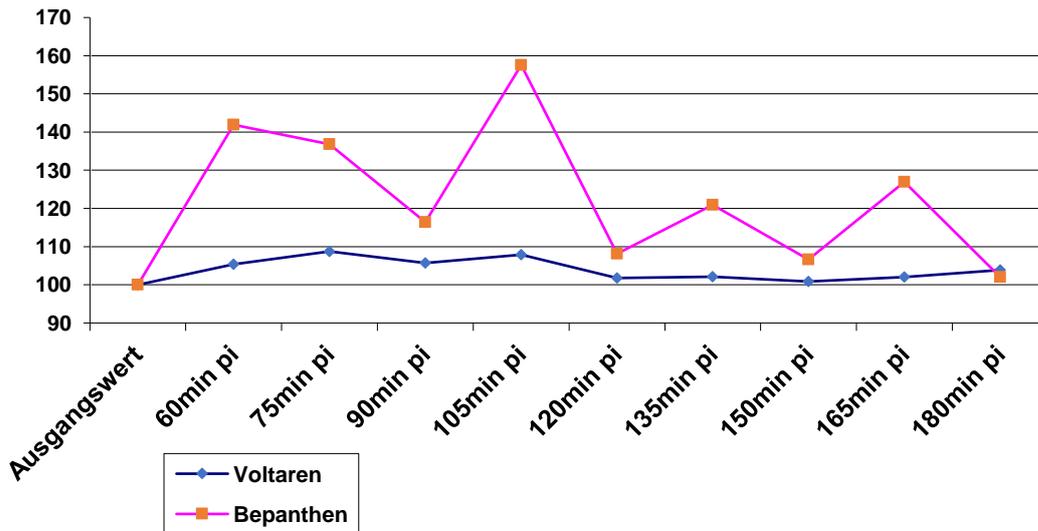
Bei Bepanthen sah der Verlauf anders aus. Die Blutflussgeschwindigkeit steigerte sich bis zur 75. Minute post incubationem, sank wieder ab und steigerte sich weiter bis zur 105. Minute post incubationem, wo sich der einzig signifikante Unterschied zwischen den Substanzen in dieser Messreihe fand. Sie weiter steigend und zum nächsten Messzeitpunkt wieder absenkend schwankten die Werte bis zur 180. Minute post incubationem.



Grafik 10 Veränderung der Blutflussgeschwindigkeit in einer Messtiefe von 2 mm (superficial) Vertikale Achse: % und horizontale Achse: Zeit (pi- post incubationem)

Ähnlich wie beim Blutfluss und Verteilung des Blutes im Gewebe verhielt es sich auch bei der Blutflussgeschwindigkeit in der Tiefe. Voltaren führte nur zu einer geringen Erhöhung der Geschwindigkeit, die insgesamt unter 110 % blieb und ihre schnellste Geschwindigkeit mit 108,74 % in der 75 min hatte.

Bepanthen hingegen zeigte erneut stark schwankende Werte. Die Geschwindigkeit steigerte sich zunächst auf 141,89 % 60 min pi, sank dann wieder ab, um seinem Spitzenwert von 157,57 % 105 min pi zu erreichen. Dies war auch der einzig signifikant unterschiedliche Wert zwischen beiden Gruppen.



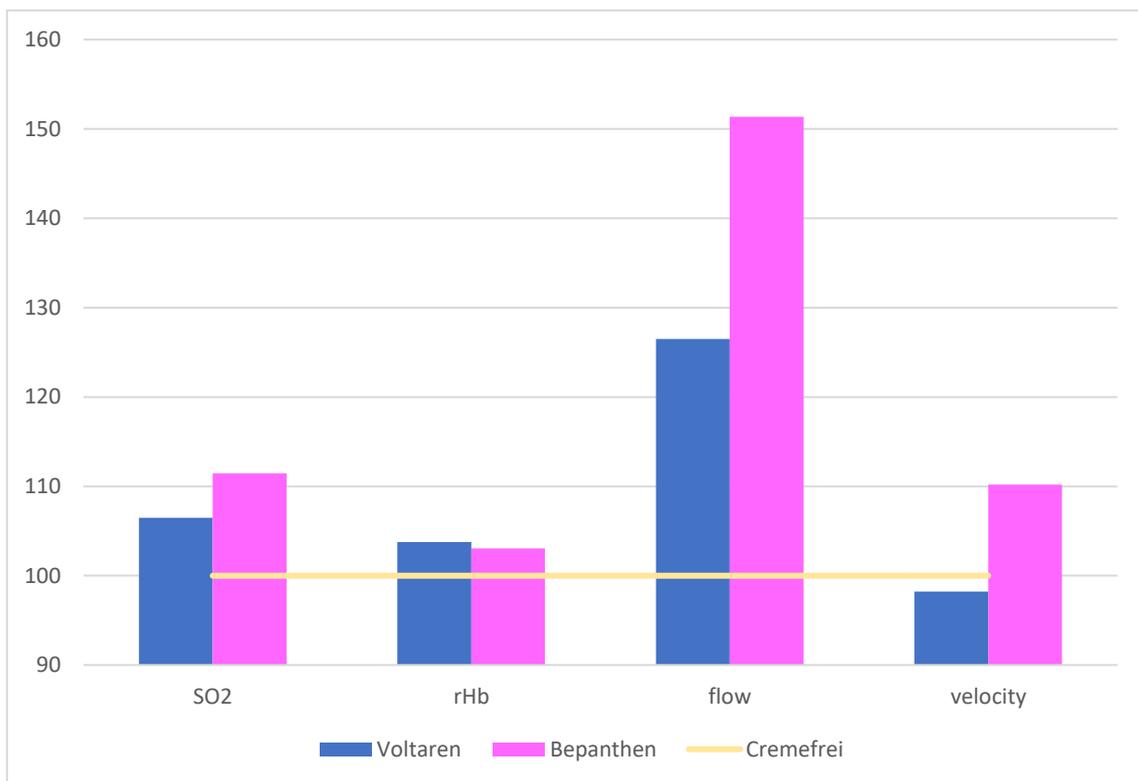
Grafik 11 Veränderung der Blutflussgeschwindigkeit in einer Messtiefe von 8 mm (deep) Vertikale Achse: % und horizontale Achse: Zeit (pi- post incubationem)

		Voltaren			Bepanthen	
		MW[%]	SD	P	MW[%]	SD
velocity superficial	Ausgangswert	100	0,00	-	100	0,00
	60 min pi	110,14	33,01	0,45	110,96	44,70
	75 min pi	109,93	38,54	0,09	123,1	60,45
	90 min pi	131,92	164,11	0,18	109,54	52,37
	105 min pi	99,48	30,76	0,03	119,92	71,52
	120 min pi	98,24	24,91	0,11	110,21	70,44
	135 min pi	105,88	33,75	0,27	111,1	54,40
	150 min pi	101,86	34,45	0,27	98,42	31,44
	165 min pi	99,67	25,77	0,5	103,88	37,62
	180 min pi	106,48	42,91	0,19	99,49	39,09
velocity deep	Ausgangswert	100	0,00	-	100	0,00
	60 min pi	105,39	46,19	0,14	141,89	227,43
	75 min pi	108,74	42,01	0,04	136,83	102,03
	90 min pi	105,69	39,15	0,22	116,44	98,60
	105 min pi	107,88	38,95	0,08	157,57	246,17
	120 min pi	101,79	47,06	0,31	108,12	80,44
	135 min pi	102,11	28,98	0,07	120,94	88,36
	150 min pi	100,86	45,46	0,31	106,65	74,21
	165 min pi	102,02	41,55	0,09	126,95	127,09
	180 min pi	103,85	40,62	0,42	102,05	54,04

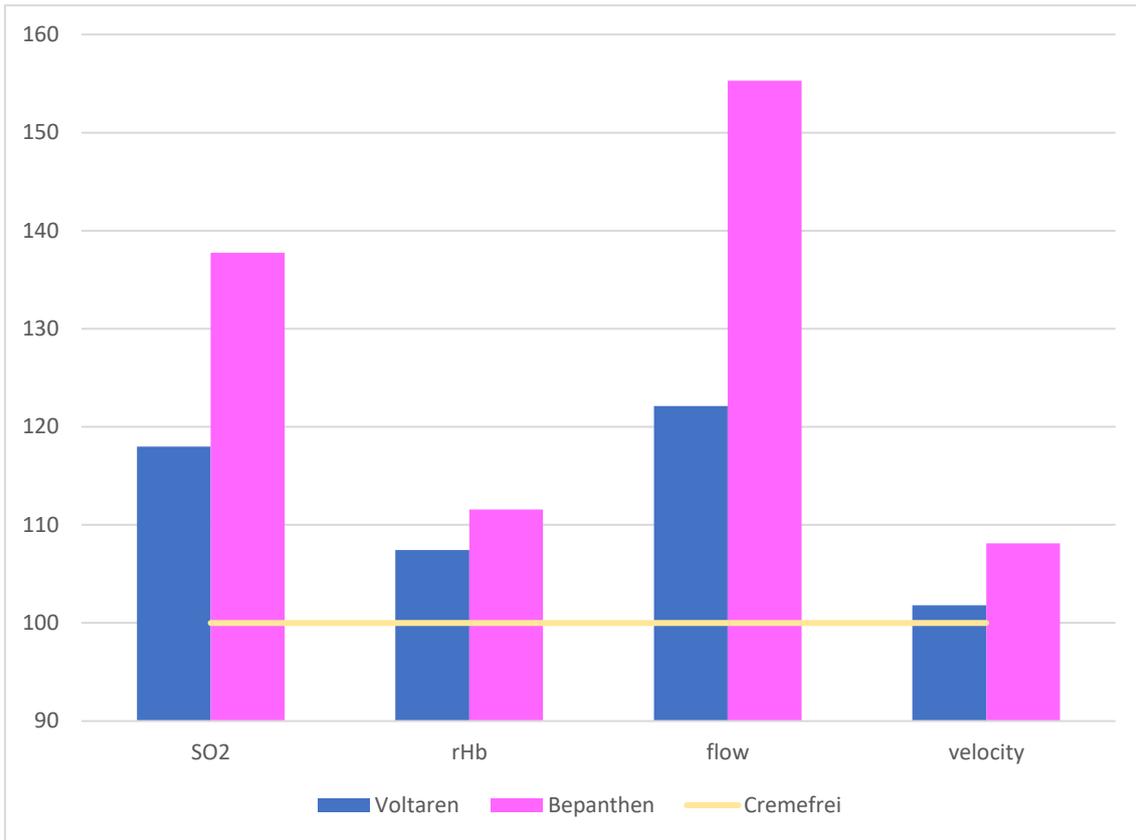
Tab.4 Mittelwerte (MW), Standardabweichung (SD) und p-Wert (zweiseitig gepaarter T-Test) der Blutflussgeschwindigkeit für Voltaren® Emulgel® verglichen mit Bepanthen® Creme

### 3.4. O2C Werte 120 min post incubationem

Die höchsten Werte wurden im Schnitt direkt nach 60 min Inkubation erzielt. Der Arm war in den bemessenen Arealen durchweg durch Plastikfolie bedeckt. Eine Stunde nach Abnahme des Plastiks sowie auch der Creme (120 min pi) waren diese Areale ebenso lange nicht mehr bedeckt, wie sie zuvor bedeckt gewesen waren. Die Werte wurden daher explizit noch einmal separat herausgegriffen und in der folgenden Grafik dargestellt. Der Vergleich zwischen Voltaren und Bepanthen zu den cremefreien Anfangsmessungen soll hiermit nochmals aufgezeigt werden.



Grafik 12 Veränderung der oberflächlichen Hautdurchblutung 120 min pi von Voltaren und Bepanthen im Vergleich zu den cremefreien Ausgangswerten



*Grafik 13 Veränderung der tieferen Hautdurchblutung 120 min pi von Voltaren und Bepanthen im Vergleich zu den cremefreien Ausgangswerten*

## 4 Diskussion

Über den Perfusionsweg von Voltaren im Gewebe ist bisher wenig bekannt, es konnte aber in verschiedenen Studien im Synovialgewebe der betroffenen Gelenke nachgewiesen werden (71, 110, 114). Lange ging man davon aus, dass Diclofenac nur über eine lokale Eindringtiefe von 3-4 mm in die Haut verfügt (116), was im Gegensatz zu den Studien steht, die Diclofenac nach topischer Applikation im Organismus nachweisen konnten (71, 110, 114). Ein nichtinvasiver Ansatz den unmittelbaren Effekt von topisch appliziertem Voltaren nachzuweisen stellte die Reaktion der Endstrombahn der Haut und das umgebende Gewebe dar.

Das Ziel der vorgestellten Untersuchung war somit, eine Änderung der Hautmikrozirkulation nach topischer Applikation von Voltarensalbe darzustellen und diese Änderung anhand des Vergleichs mit Bepanthenalbe hervorzuheben. Diese Änderungen sollten mittels Messungen durch ein O2C-Gerät über einen vorgegebenen Zeitraum erfasst werden. Die klinische Studie wurde an 49 gesunden Patienten durchgeführt. Sie wurde prospektiv, randomisiert, Placebo kontrolliert und doppelt verblindet geplant.

Je 2 Personen führten die Messungen standardisiert durch um die Reliabilität zu erhöhen, die Fehlerquellen zu minimieren und einen hohen Evidenzgrad der Ergebnisse zu erzielen. Es wurden äußere Störquellen eliminiert, indem Raumtemperatur, Hauttemperatur und Vitalparameter mit den Messungen zusammen aufgezeichnet wurden. Konstante Werte bestätigen hier den genauen Ablauf (Grafik 2+3).

Das Kollektiv der Probanden zeigte sich bei der Durchsicht von Studien mit ähnlicher Thematik durchaus vergleichbar, sowohl in der Geschlechtsverteilung (41 % f, 59 % m), als auch im Altersdurchschnitt (Ø 29 Jahre) (97-99). Aufgrund der enorm wichtigen Rolle, die die Mikrozirkulation bei Lappenplastiken spielt, wurden bis dato bereits zahlreiche Studien zur Wirkung verschiedener topischer Externa in ähnlicher Weise, mit der Fragestellung nach der Auswirkung auf die Mikrozirkulation der Haut, durchgeführt (97-99).

Die Möglichkeit mit Hilfe des O2C Gerätes an die erwünschten Daten zu gelangen ist einfach und für den Probanden respektive dem Patienten extrem tolerabel. Die Handhabung des Gerätes ist schnell zu erlernen und die Computerausarbeitung der Daten erfordert kein Hinzuziehen eines Spezialisten, wenn auch das Auswerten der Daten Erfahrung im Umgang mit Statistiken zugrunde legt. Mittels dem O2C Gerät konnte die Mikrozirkulation der Haut über verschiedene Parameter auf eindruckliche Weise visualisiert und quantitativ analysiert werden. Tatsächliche Reaktionen der Endstrombahn auf sowohl Voltaren als auch Bepanthen-Salben zeigten sich in den gemessenen Daten.

Seit Entwicklung topisch applizierbarer NSAR wurden diese zum Mittel der Wahl bei Distorsionen. Über die genauen Transportwege durch die Haut und die Bioverfügbarkeit ist noch wenig bekannt. Gab es früher nur eine Darreichungsform hat man heute über Generika und Zusammensetzung unterschiedliche Möglichkeiten. In diesem Zusammenhang stellt das Gel eine ideale Option dar, da durch spezielles Augenmerk auf die Endstrombahn der Haut ein direkter Parameter gegeben ist, um die Präsenz der Substanz im Organismus und ihre Auswirkungen zu visualisieren. Die Mikrozirkulation der Haut, als Verantwortliche für die Ernährung des Gewebes und den Stoffaustausch, stellt die beste Möglichkeit für eine Substanz dar, diese an den gewünschten Ort zu transportieren, im Falle einer Verletzung die betroffene Muskulatur oder das betroffene Gelenk. Obgleich in allen bisher publizierten Studien nach topischer Applikation nur eine sehr geringe Menge Diclofenacs im Plasma nachgewiesen werden konnte, war die anfängliche Hypothese, durch eine Reaktion des Gewebes indirekt einen Effekt der Substanz nachweisen zu können. Ein Großteil der Mikrozirkulation der Haut dient der Thermoregulation (99), daher entstand die Überlegung, dass ein kühlender Effekt von topisch appliziertem Voltaren sich in einer Reaktion der Gefäße zeigen könnte.

Was das Ziel der Studie betrifft, handelte es sich hier um eine Darstellung der kurzfristigen Auswirkungen von topisch appliziertem Voltaren auf die intakte, kutane Mikrozirkulation. Rückschlüsse auf die Wirkung am verletzten Organ können durch Messungen der Mikrozirkulation nicht gezogen werden.

## 4.1 Ergebnisse

Der Goldstandard bei Distorsionsverletzungen und Zerrungen ist die topische Applikation von Diclofenac. Da dieses auch einen kühlenden Effekt aufweist, war die Anfangshypothese, dass es zu einer Vasokonstriktion in den Endstromgefäßen kommen müsse. Bei der Durchführung dieser Studie stellte sich das Gegenteil heraus. Sowohl Voltaren, als auch Bepanthen führten bei Betrachtung der Werte und Grafiken eher zu einer Vasodilatation der kleinen Gefäße, auch wenn diese statistisch nicht signifikant wurden.

Wenn man bedenkt, dass nur etwa 7 % des topisch applizierten Voltarens im Gesamtorganismus ankommt und davon das wenigste im Blut (110, 71), wurde vorrangig nicht von einer Reaktion in der Blutbahn, sondern vielmehr von einer Reaktion im versorgten Gewebe ausgegangen. Es kam nach topischer Applikation von Voltaren zu keiner signifikanten Reaktion bezüglich der Mikrozirkulation der Haut. Die Anfangshypothese einer Vasokonstriktion der Gefäße und einer Minderperfusion im Umgebungsgewebe wurde zu keiner Zeit der Studie bestätigt und folglich konnte auch kein anhaltender Effekt nachgewiesen werden. Eine Stunde nach Abnahme der Plastikfolie und Entfernung der Creme waren die Ausgangswerte nahezu erreicht, leicht differierende Werte können auch durch intraindividuelle Schwankungen der Mikrozirkulation erklärt werden.

Voltaren hat nach oraler Gabe im Blutplasma nur eine sehr kurze Halbwertszeit von 1-2 Stunden (113). Da über die Aufnahmemechanismen und Bioverfügbarkeit nach topischer Applikation noch nicht viel bekannt ist, könnten die im Verhältnis doch sehr gering ausfallenden Reaktionen in der Mikrozirkulation der Haut in der vorliegenden Studie daran liegen, dass das aktive Zeitfenster nicht getroffen wurde. Neue Studien haben gezeigt, dass Voltaren bei topischer Anwendung erst nach vielen Stunden im Organismus nachgewiesen werden kann, wobei es nach nur einmaliger Gabe deutlich schlechter nachweisbar war, als nach regelmäßiger Gabe (111, 112).

Interessanter Weise waren die Ergebnisse für Voltaren und Bepanthen sehr ähnlich, obgleich sowohl die Aufnahme des Wirkstoffes in den Organismus als auch die Bioverfügbarkeit sehr unterschiedlich ist. Während Bepanthen zum Teil sogar in die Haut miteingebaut wird und eher lipidhaltig ist, ist Voltaren, wie bereits oben aufgeschlüsselt, eher hydrophil und im Plasma selbst nur in sehr geringer Konzentration nachweisbar.

Die, wenn zwar nicht statistisch signifikanten, doch beim Betrachten der Grafiken erhöhten Blutflussgeschwindigkeiten sowie die vermehrte Verteilung im Gewebe, nach Nutzung von Bepanthen im Vergleich mit Voltaren, sind möglicherweise auch dieser vermehrten Fetthaltigkeit der Salbe geschuldet.

## 4.2 Literaturvergleich

Mikrozirkulatorische Veränderungen an der Haut wurden schon nach Auftragung zahlreicher Externa versucht zu quantifizieren (97, 99, 102-106). Der Wirkungsgrad vasoaktiver Substanzen ist größer, als der Wirkungsgrad von Substanzen, die im Stoffaustausch zur Verfügung gestellt werden. Etwa 80 % des funktionellen Blutflusses der Haut dienen der Thermoregulation und nur etwa 20 % sind nutritiv. Abhängig von Betätigung oder Umgebungstemperatur können Schwankungen von 0-8 l/min im Blutfluss auftreten, während er thermoneutral im Schnitt etwa 0,3 l/min beträgt (100). In diesem Zusammenhang ebenfalls wichtig zu beachten ist, dass es intraindividuelle natürliche Unterschiede im Blutfluss der Haut gibt, wie Tenland et al 1983 in ihrer Studie „Spatial and temporal variations in human skin blood flow“ nachweisen konnten (107).

Rothenberger et al. untersuchten in ihrer 2016 publizierte Studie den Effekt von Polyhexanid, Octenidine Dihydrochlorid und Teebaumöl auf die Mikrozirkulation der Haut mit Hilfe eines O2C Gerätes (99). Die durchweg nicht rauchenden Probanden wurden hier nicht am Unterarm, sondern an den Fingerspitzen verschiedener Finger untersucht. Der Raum wurde abgedämmt, es wurde für Ruhe gesorgt und die Temperatur auf 21 °C gehalten. Dabei wurde die erste oder

Basismessung nach 5 Minuten ruhigem Liegen in Rückenlage auf einem OP Tisch, mit ausgelagertem rechtem Arm durchgeführt. Nach einer 10 minütigen Pause wurde dann randomisiert an jedem der Finger 2-5 der rechten Hand eine unterschiedliche Lösung getestet, wobei an einem Finger NaCl verwendet wurde. In der Auswertung zeigte Teebaumöl, als einzig ölige Substanz einen deutlichen Anstieg des Blutflusses, die anderen Substanzen Polyhexanid und Octenidine Dihydrochlorid wiesen einen, wenn auch geringeren, Anstieg des Blutflusses auf (99).

Auch Craigland und Alexander fanden in ihrer 2016 veröffentlichten Studie, dass topisch angewandtes Menthol den Blutfluss steigert (108). Sie verwendeten dafür einen moorFLPI Blutfluss-Imager der die Laser-Speckle-Methode für die Abbildung des Blutflusses im Gewebe in Echtzeit mit hoher Orts- und Zeitauflösung nutzt und testeten die Substanzen auf dem linken Unterarm. Hier wurde der Patient in eine halb liegende Ruheposition gebracht. Die Studie wurde doppelverblindet und randomisiert. Neben Menthol wurde ein Mateextrakt (aus der Pflanze *Ilex paraguariensis*) verwendet, sowie ein Placebo in Form eines den übrigen Substanzen entsprechenden Gels, dem der Wirkstoff Menthol, Ilex oder der Kombination aus beiden entzogen wurde. Gemessen wurde zunächst der Blutfluss, dann wurde der linke Unterarm mit einer Plastikfolie versehen und nachfolgend wurde der Blutfluss erneut für 15 Minuten gemessen, bevor jedem der Probanden nach Abnahme der Plastikfolie randomisiert verblindet eines der 4 Gele auf den Arm appliziert wurde (Placebo, Menthol, Ilex oder Menthol und Ilex). Über dem Gel wurde die Plastikfolie erneut platziert und der Blutfluss gemessen, bis mindestens ein 15 minütiger stabiler Blutflusswert erreicht wurde. An jedem Probanden wurde jedes Gel getestet mit einer Karenz von jeweils 24 Stunden zum Erreichen eines unbeeinflussten Blutflusses in der Haut.

Nachdem sie herausgefunden hatten, dass Menthol zu einer Steigerung des Blutflusses führte, wurden in einem 2. Test Menthole verschiedener Stärken getestet 0,04 %, 0,4 %, 1 %, 2 %, 4 %, 7 % und 8 %. Auch dieser Test verlief randomisiert und doppelt verblindet. Bei jedem Durchgang wurden 4 der Gele getestet, in gleicher Menge, wie bei dem ersten Test und auch hier wurde über

das Gel eine Plastikfolie gezogen. In einem dritten Test wurden schließlich die Mechanismen untersucht die zur Vasodilatation der Hautgefäße führen. Die Resultate zeigten, dass Menthol, zu einer Steigerung des Blutflusses führte. Dabei war die Reaktion der Gefäße umso deutlicher, je höher dosiert das Menthol war. Erwartungsgemäß führte das Placebo zu keiner Veränderung der Durchblutung, während auch Ilex keine nennenswerte Reaktion hervorrief.

Die Durchsicht bisheriger Studien zu der aus Südamerika stammenden und viel verwendeten Ilex paraguariensis oder Maté berichteten eher von einer vasodilatativen Wirkung (109).

Dennoch bleibt unter Berücksichtigung von Artefakten die Tendenz zur Vasodilatation in den Arteriolen und Venolen nach Gebrauch von topisch applizierten Substanzen bestehen.

In der vorliegenden Studie wurde davon ausgegangen, dass Voltaren-Salbe einen eher kühlenden Effekt auf die aufgetragenen Areale hat und insofern zu einer Vasokonstriktion der betroffenen Gefäße führen würde. Bei Bepanthen wurde angenommen, dass es zu keiner, beziehungsweise eher einer vasodilatativen Reaktion kommt. Beide führten jedoch bei diesem Versuchsaufbau zu einer ähnlichen Erweiterung der Gefäße und vermehrten Durchblutung.

Ercan Sagnak hat 2015 in seiner Dissertation eine „Untersuchung zur Penetration von topisch appliziertem Diclofenac-Natrium 4 % Sprüh-Gel in Synovialgewebe, Synovialflüssigkeit und Plasma bei Patienten mit geplantem Kniegelenkersatz“ durchgeführt (114). Hier wurden jedoch invasiv Ergebnisse ermittelt, indem dem Patienten zunächst Blut entnommen wurde, um einen Basismesswert der Diclofenac Plasmakonzentration zu haben. Das Voltarenspray sollte dann 3 Tage vor der OP angewandt werden, zuletzt spätestens 8 Stunden vor OP. Synovialgewebe, Synovialflüssigkeit und eine Blutprobe wurden während der OP entnommen und die darin enthaltene Diclofenac Konzentration mittels Flüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung bestimmt. Wie auch Hagen et al. 2017 in ihrer Studie über die Penetration von Voltaren durch die Haut zeigten, gelangte auch Sagnac zu der Erkenntnis, dass das topisch aufgetragene Voltaren 10 bis 20 fach

mehr vom Synovialgewebe, als von der Synovialflüssigkeit oder dem Blutplasma aufgenommen wurde. (71, 114)

### 4.3 Limitationen der Studie

Obwohl diese Studie lang und sorgfältig geplant wurde, traten Einschränkungen auf, auf die eingegangen werden sollte.

#### 4.3.1 Methode

Auch wenn es sich um eine einfach durchführbare und leicht reproduzierbare Methode handelt, muss man davon ausgehen, dass aufgrund eines nicht verhinderbaren Druckes, der auf die Haut an den Messpunkten durch Aufsetzen der Messsonde ausgeübt werden muss, Artefakte entstehen können. Ebenfalls können allein schon durch Schwankungen im Druck beim Aufsetzen der Messsonde, obwohl das Gerät nicht übermäßig sensibel ist, fehlerhafte Messungen aufgezeichnet werden.

Die Haut am Unterarm ist, wie bereits oben beschrieben 1-4 mm dick, damit liegt der tiefe Messpunkt (8 mm) faktisch nicht mehr in der Haut, sondern je nach Messpunkt (und auch je nach der Dicke des subkutanen Fettgewebes des Probanden) im Unterhautfettgewebe, bzw. in der darunter liegenden Muskulatur. Dadurch, dass die Haut in unterschiedlichem Maß von Poren besetzt ist, zu denen jeweils, wie oben beschrieben, eine Gefäßschlinge zieht, kann ein auch nur diskret versetzter Messpunkt zu deutlich unterschiedlichen Ergebnissen führen.

Die Messungen wurden am gesunden Probanden durchgeführt und die Kombination verschiedener pathophysiologischer Prozesse mit bisher nicht erforschten Transportvorgängen können möglicherweise am kranken Patienten zu unterschiedlichen Ergebnissen führen.

### 4.3.2 Studiendesign

Zunächst muss darauf aufmerksam gemacht werden, dass die primär als Placebo verwendete Bepanthen-Salbe per se kein solches ist, da es einen eigenen Wirkstoff enthält, der auf seine Weise hätte gewertet werden müssen. Um ein wirkliches Placebo zu nutzen, hätten die Wirkstoffe von Voltaren, in diesem Fall Diclofenac und Diethylaminsalz extrahiert und lediglich die Trägersubstanz genutzt werden müssen. Allerdings wurde vor Auftragen der Salben eine Messung an der Haut durchgeführt, die zudem als Kontrollpunkt genommen und gegen den ausgewertet wurde.

Eine Verblindung scheint auch insofern erschwert, als dass sowohl Voltaren Emulgel als auch Bepanthen Salbe einen recht leicht identifizierbaren Eigengeruch haben, der sowohl dem Arzt, als auch den meisten Patienten bekannt sein dürfte. Wobei der Versuch ohne eine Verblindung voraussichtlich nicht andere Ergebnisse gezeigt hätte.

Die Ergebnisse zwischen Voltaren und Bepanthen zeigten keinen signifikanten Unterschied aber dennoch signifikant höher in beiden Gruppen als der Kontrollmesspunkt oder Ausgangswert vor Applikation des jeweiligen Externums am Anfang jeder Messung. Durch die nachfolgend näher erläuterten Parameter müssen selbst die bestehenden Veränderungen in Hinblick auf den Kontrollpunkt in Frage gestellt werden.

Bei der Versuchsdurchführung führte zunächst das Reinigen der Haut mit Desinfektionsmittel, da es alkoholhaltig ist, bereits zu einer Vasodilatation (100). Des Weiteren kann man davon ausgehen, dass auch die Abklebung, der mit Salben versehenen Unterarme, zu einer Änderung der Mikrozirkulation beitrug, da es zu einer Erwärmung der jeweiligen Areale führte. Eine Kontrollmessung hätte zunächst an dem mit Plastikfolie abgeklebten Arm stattfinden müssen, bevor man die Salbe aufgetragen hätte, wie auch durch Craigland und Alexander durchgeführt (108).

Betrachtet man die Ergebnisse, so muss gesagt werden, dass die Veränderung der Mikrozirkulation aufgrund der geringen Varianz nicht als signifikant zwischen den beiden Gruppen eingestuft werden konnte.

Dabei wurde zum Einen ein grundsätzliches Problem bei dieser Art Untersuchungen außer Acht gelassen - die intraindividuelle Variabilität der Ruhedurchblutung (96), zum Anderen führte bislang die überwiegende Mehrheit der untersuchten Externa in vergleichbaren Studien zu einer temporären Erhöhung des Blutflusses und der Gewebsdurchblutung, was als Reaktion des Organismus auf einen äußeren Reiz gewertet werden kann.

#### 4.4 Schlussfolgerung

Voltaren hat, im Gegensatz zur Hypothese, keinen relevanten Einfluss auf die Mikrozirkulation der Haut. Ein unmittelbarer Effekt auf die Mikrozirkulation der Haut oder das umgebende Gewebe konnte nicht nachgewiesen werden. Da jedoch die Anreicherung von Diclofenac eher im synovialen Gewebe und am Wenigsten im Blut stattfindet, wie in mehreren aktuellen Studien beschrieben wurde, wäre in Bezug auf Voltaren eine Studie, die die Reaktion des Gelenkgewebes untersucht hier zielführender.

## 5 Zusammenfassung

In der aufgeführten prospektiven, placebokontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie wurden die Auswirkungen auf die Hautdurchblutung von Voltaren Emulgel im Vergleich zu Bepanthen-Salbe als Kontrollgruppe gemessen, um einen unmittelbaren Effekt durch das topisch applizierte Voltaren auf nichtinvasive Weise nachzuweisen. Um diese Studie durchzuführen, wurden die Substrate auf die Haut am rechten Unterarm bei 49 Probanden aufgetragen und zwischen 60 min nach Auftragung und 180 min nach Auftragung im Viertelstundentakt mit einem O<sub>2</sub>C (Oxygen to see) Gerät der Firma LEA, Deutschland gemessen. Dabei wurden Sauerstoffsättigung (SO<sub>2</sub>), Relative Hämoglobinmenge (rHb), Relativer Blutfluss (flow) und Blutflussgeschwindigkeit (velocity) aufgezeichnet, zusammen mit der Zimmertemperatur, Hauttemperatur, Blutdruck und Puls. Bei der Auswertung wurde mit Mittelwertberechnung und Standardabweichung begonnen. Zusätzlich wurden die statistischen Auswertungen durch zweiseitig gepaarte T-Tests in einem Konfidenzintervall von 95 % durchgeführt.

Zwischen beiden Substanzgruppen zeigte sich keine Signifikanz in Hinblick auf die Auswirkungen auf die Mikrozirkulation der Haut. Eine vasokonstriktive Wirkung konnte nach Inkubation weder für Bepanthen noch für Voltaren nachgewiesen werden und somit auch kein anhaltend vasokonstriktiver Effekt, wie in der zu Beginn postulierten Hypothese. Somit müssen beide Annahmen verworfen werden.

Beide Substanzen führten zu einer nicht signifikanten vermehrten Durchblutung des Gewebes mit erhöhtem Blutfluss. Dieses Resultat findet sich bei der Mehrheit der bislang in unterschiedlichen Studien eingesetzten Externa auf die Mikrozirkulation der Haut. Somit konnte eine direkte Reaktion des Körpers, am untersuchten Organ, nicht nachgewiesen werden.

Da die Aufnahme von Voltaren vorrangig im Subkutangewebe erfolgt und am Wenigsten durch Plasma sollten weitere Untersuchungen der Auswirkungen direkt am Gelenk und weniger an der Haut erfolgen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Hewitt PG, Poblete N, Wester RC, Maibach HI, Shainhouse JZ. In vitro cutaneous disposition of a topical diclofenac lotion in human skin: effect of a multi-dose regimen. *Pharm Res.* 1998 Jul;15(7):988-92.
2. Efe T, Sagnak E, Roessler PP, Getgood A, Patzer T, Fuchs-Winkelmann S, Peterlein CD, Schofer MD. Penetration of topical diclofenac sodium 4 % spray gel into the synovial tissue and synovial fluid of the knee: a randomised clinical trial *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014 Feb;22(2):345-50.
3. Doherty, C., Delahunt, E., Caulfield, B. et al. *The Incidence and Prevalence of Ankle Sprain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Epidemiological Studies* *Sports Med* 2014; 44: 123.
4. Nihon Yakurigaku Zasshi. *Evaluation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) intended for use as topical anti-inflammatory drugs* 1982 Jun;79(6):461-85.
5. Riess W, Schmid K, Botta L, Kobayashi K, Moppert J, Schneider W, Sioufi A, Strusberg A, Tomasi M. *The percutaneous absorption of diclofenac* *Arzneimittelforschung.* 1986 Jul;36(7):1092-6.
6. Yousef H; Sharma S, *Anatomy, Skin (Integument), Epidermis*, 2018, StatPearls Publishing LLC.ID: NBK470464
7. Prost-Squarcioni C, *Histologie de la peau et des follicules pileux*, *Med Sci (Paris)*, 2006; 22 2 131-137
8. Berliner D, *Untersuchungen der Mikrozirkulation bei diabetischen Patienten mittels Laser-Doppler-Flowmetrie und Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdrucks unter besonderer Berücksichtigung der Limited Joint Mobility*, *Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen* 2008
9. Bouwstra JA, Honywell-Nguyen PL, Gooris GS, Ponc M. Structure of the skin barrier and its modulation by vesicular formulations. *Prog Lipid Res.* 2003 Jan; 42 (1): 1-36
10. Fore J. A Review of Skin and the Effects of Aging on Skin Structure and Function. *Osteotomy Wound Manage.* 2006 Sep;52(9):24-35;

11. Langton AK, Graham HK, McConnell JC, Sherratt MJ, Griffiths CE, Watson RE. Organisation of the dermal matrix impacts the biomechanical properties of skin. *Br J Dermatol.* 2017 Jan 28.
12. Yen A, Braverman IM. Ultrastructure Of The Human Dermal Microcirculation The Horizontal Plexus Of The Papillary Dermis. *The Journal of Investigative Dermatology* 1976, 66(3): 131 – 142
13. Malpighi M (ed.: Fulton J, Wilson LG. (1966) Malpighi M. 1661. de pulmonibus Observaciones Anatomicae. Selected readings in the History of Physiology. 2. ed., 61-67 Illinois, Springfield, Thomas.
14. Illig L Die terminale Strombahn. Kapillarbett und Mikrozirkulation. 1961; Springer Verlag, Berlin.
15. Manchot C, Die Hautarterien des menschlichen Körpers 1889
16. Dragu A, Jeffries J, Bach A, Horch R. Prinzipien der Lappenplastiken: Eine Übersicht. CAZ 2008: 9:59-66
17. Braverman IM, The Cutaneous Microcirculation, *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2000 Dec;5(1):3-9
18. Braverman IM, Schechner JS. Contour Mapping of the Cutaneous Microvasculature by Computerized Laser Doppler Velocimetry. *J Invest Dermatol.* 1991 Dec;97(6):1013-8
19. Moretti G, The blood vessels of the skin 1968
20. Zweifach BW, Thomas L, *The relationship between the vascular manifestations of shock produced by endotoxin, trauma and haemorrhage* J Exp Med. 1957 Sep 1; 106 (3): 385–401.
21. Chambers R, Zweifach BW *Topography and function of the mesenteric capillary circulation.* Am J Anat 1944; 75:173–205
22. Zweifach BW *Basic mechanisms in peripheral vascular homeostasis.* In: *Zweifach BW (ed) Factors regulating blood pressure. Transactions of the third conference* 1950; May 5–6, 1949, Josiah Macy, Jr. Foundation, New York, NY, pp 13–52
23. Champion RH, Gillman T, Rook AJ, Sims RT *An Introduction to the biology of the skin* 1970
24. Sakai T, Hosoyamada Y, *Are the precapillary sphincters and metarterioles universal components of the microcirculation? An historical review* J Physiol Sci. 2013; 63(5): 319–331.

25. McCuskey RS, *Sphincters in the microvascular system*. *Microvasc Res* 1971; 3:428–433
26. Braverman IM *The cutaneous microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization*. *Microcirculation* 1979; 4:329–340
27. David D. Gutterman, Dawid S. Chabowski, Andrew O. Kadlec, Matthew J. Durand, Julie K. Freed, Karima Ait Aissa, Andreas M. Beyer, *The Human Microcirculation – Regulation of Flow and Beyond* *Circ Res*. 2016 January 8; 118(1): 157–172.
28. Klinke R and Silbernagl St Lehrbuch der Physiologie. 1. Auflage 1994 Stuttgart. New York., Georg Thieme Verlag
29. Fagrell B and Intaglietta M, *Microcirculation: its significance in clinical and molecular medicine*, *J Intern Med* 241[5] 1997; 349-362
30. Lippold, B.C.: *Kutane Resorption – Möglichkeiten, Modelle, Beeinflussung*. *Acta Pharm. Technol.* 1981; 21: 1-9
31. Loth, H.: *Grundlagen des intra- und transdermalen Transports von Arzneistoffen I*. *Acta Pharm. Technol.* 1986; 32: 109-114
32. Elias, P.M.: *Epidermal lipids, membranes and keratinization*. *Int. J. Dermatol.* 1981; 20: 1-19
33. Scheuplein, R.J., Blank, I.H.: *Permeability of the skin*. *Physiol. Rev.* 1971; 51: 702-747
34. Bouwstra JA, Dubbelaar FE, Gooris GS, Ponc M: *The lipid organisation in the skin barrier*. *Acta Derm Venereol Suppl* 2000; 208: 23–30.
35. Norlén L: *Skin barrier formation: the membrane folding model*. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 823–829.
36. Norlén L: *Skin barrier structure and function: the single gel phase model*. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 830–836.
37. Norlén L. (2015) *Molecular Structure and Function of the Skin Barrier*. In: Dragicevic N., Maibach H. (eds) *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement*. Springer, Berlin, Heidelberg

38. Zesch A, Schaefer H, Hoffmann W, *Barriere- und Reservoirfunktion der einzelnen Hornschichtlagen der menschlichen Haut für lokal aufgetragene Arzneimittel*, Arch. Derm. Forsch. 1973; 246: 103.
39. Brown MB, Martin GP, Jones SA, et al. Dermal and transdermal drug delivery systems: current and future prospects. *Drug Deliv* 2006;13:175-87
40. Zacher J, Altman R, Bellamy N, Brühlmann P, Da Silva J, Huskisson E, Taylor RS. *Topical diclofenac and its role in pain and inflammation: an evidence-based review*. *Curr Med Res Opin*. 2008 Apr;24(4):925-50.
41. Hertel J. Functional Anatomy, Pathomechanics, and Pathophysiology of Lateral Ankle Instability. *Journal of Athletic Training* 2002;37(4):364–375
42. Smith RW, Reischl SF. Treatment of ankle sprains in young athletes. *AmJ Sports Med*. 1986;14:465–471
43. van den Bekerom MP, Struijs, PA, Blankevoort L, Welling L, van Dijk CN, Kerkhoffs GM What Is the Evidence for Rest, Ice, Compression, and Elevation Therapy in the Treatment of Ankle Sprains in Adults? *J Athl Train*. 2012 Aug; 47(4): 435–443
44. Armbruster N. Gentherapie der Rheumatoiden Arthritis mit foamyviralen Vektoren. 2011 Biochemie Marbach/N
45. Philippon MJ. The role of arthroscopic thermal capsulorrhaphy in the hip. *Clin Sports Med*. 2001 Oct;20(4):817-29
46. Benjamin M, Ralphs JR. Entheses-the bony attachments of tendons and ligaments. *Ital J Anat Embryol*. 2001;106(2 Suppl 1):151-7
47. McDougall JJ. Arthritis and pain: Neurogenic origin of joint pain. *Arthritis Research & Therapy* 2006, 8:220
48. Ralphs JR, Benjamin M. The joint capsule: structure, composition, ageing and disease *J. Anat*. 1994; 184, pp. 503-509
49. Bray RC, Salo PT, Lo IK, Ackermann P, Rattner JB, Hart DA: Normal ligament structure, physiology and function. *Sports Medicine and Arthroscopy Review* 2005, 13(3):127-135.

50. Frank CB. Ligament structure, physiology and function. *J Musculoskeletal Neuronal Interact* 2004, 4(2):199-201
51. Hsu S-L, Liang R, Woo SLY. Functional tissue engineering of ligament healing. *Sports Medicine, Arthroscopy, Rehabilitation, Therapy & Technology* 2010, 2:12
52. Doherty C, Bleakley C, Delahunt E, Holden S. Treatment and prevention of acute and recurrent ankle sprain: an overview of systematic reviews with meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2017 Jan;51(2):113-125.
53. González de Vega C, Speed C, Wolfarth B, González J. Traumeel vs. diclofenac for reducing pain and improving ankle mobility after acute ankle sprain: a multicentre, randomised, blinded, controlled and non-inferiority trial. *Int J Clin Pract.* 2013 Oct;67(10):979-89.
54. Lyrtzis C, Natsis K, Papadopoulos C, Noussios G, Papathanasiou E. Efficacy of Paracetamol versus Diclofenac for Grade II ankle sprains. *Foot Ankle Int.* 2011 Jun;32(6):571-5.
55. McGettigan P, Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Med.* 2013;10(2):e1001388.
56. Altman R, Bosch B, Brune K, Patrignani, Young C. Advances in NSAID Development Evolution of Diclofenac Products Using Pharmaceutical Technology. *Drugs* (2015) 75:859–877
57. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Empfehlungen zur Therapie von Gelenkerkrankungen. 2008 Arzneiverordnungen in der Praxis. Band 35. Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)
58. Steinmeyer J, Kontinen YT. Oral treatment options for degenerative joint disease – presence and future. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58: 168-211
59. Jordan KM et al: EULAR recommendations 2003, an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis, report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials. *Ann Rheum Dis* 62 (2003) 1145-1155
60. Jorge LL et al: Topical preparations for pain relief. Efficacy and patient adherence. *J Pain Res* 2011, Nr. 4, 11-24
61. Barthel HR, Axford-Gatley RA: Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis. *Postgrad Med* 122 (2010) 98-106

62. Altman RD: New guidelines for topical NSAIDs in the osteoarthritis treatment paradigm. *Curr Med Res Opin* 26 (2010) 2871-2876 Seite 6 der GD-Stellungnahme vom 16. März 2015
63. Brewer AR, McCarberg B, Argoff CE. Update on the use of topical NSAIDs for the treatment of soft tissue and musculoskeletal pain. A review of recent data and current treatment options. *Phys Sportmed* 38 (2010) 62-70
64. Nair B, Taylor-Gjevre R: A review of topical diclofenac use in musculoskeletal disease. *Pharmaceuticals* 3 (2010) 1892-1908
65. Massey T et al: Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* ; (6): CD007402. doi:10.1002/14651858.CD007402.pub2.
66. Sioufi A, Pommier F, Boschet F, Godbillon J, Lavoignat D, Salliere D. Percutaneous absorption of diclofenac in healthy volunteers after single and repeated topical application of diclofenac Emulgel. *Biopharm Drug Dispos.* 1994 Aug;15(6):441-9
67. Weber M et al: Die perkutane Behandlung rheumatischer Erkrankungen mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). *Schweiz Med Forum* 2, 2002; 866-869
68. Roth SH. Letter to the Editor The Importance of Differentiating between Topical NSAIDs. *Postgraduate Medicine*, Volume 123, Issue 5, September 2011, ISSN – 0032-5481, e-ISSN – 1941-9260
69. Williams AC, Barry BW. Penetration enhancers. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004;56(5):603–618
70. Brinkmann I, Müller-Goymann CC. *Role of isopropyl myristate, isopropyl alcohol and a combination of both in hydrocortisone permeation across the human stratum corneum.* *Skin Pharmacol Physiol* 2003; 16(6): 393–404
71. Hagen M, Baker M, Skin penetration and tissue permeation after topical administration of diclofenac. *Curr Med Res Opin.* 2017 Sep;33(9):1623-1634.
72. Flynn G, Yalkowsky S, Roseman T. Mass transport phenomena and models. *J Pharm Sci* 1974;63:479-510
73. Lademann J, Knorr F, Richter H, et al. Hair follicles – an efficient storage and penetration pathway for topically applied substances. *Skin Pharmacol Physiol* 2008;21:150-5
74. Scheuplein RJ. Mechanism of percutaneous adsorption: I. Routes of penetration and the influence of solubility. *J Invest Dermatol* 1965;45:334-46

75. Taylor RS, Fotopoulos G, Maibach H. *Safety profile of topical diclofenac: a meta-analysis of blinded, randomized, controlled trials in musculoskeletal conditions*. *Curr Med Res Opin*. 2011 Mar;27(3):605-22.
76. Dehghanyar P, Mayer BX, Namiranian K, Mascher H, Müller M, Brunner M. Topical skin penetration of diclofenac after single- and multiple-dose application. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004 Jul;42(7):353-9
77. Gondolph-Zink B, Gronwald U. Wirkstoffkonzentrationen in artikulären und periartikulären Geweben des Kniegelenkes nach kutaner Anwendung von Diclofenac-Diethylammonium Emulgel. *Akt Rheumatol* 1996; 21(6): 298–304
78. Radermacher J, Jentsch D, Scholl MA, Lustinetz T, Frölich JC. Diclofenac concentrations in synovial fluid and plasma after cutaneous application in inflammatory and degenerative joint disease. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31(5): 537–41.
79. Yanchick J, Magelli M, Bodie J, Sjogren J, Rovati S. Time to significant pain reduction following DETP application vs placebo for acute soft tissue injuries. *Curr Med Res Opin*. 2010 Aug;26(8):1993-2002.
80. Müller M, Rastelli C, Ferri P, Jansen B, Breiteneder H, Eichler HG. Transdermal penetration of diclofenac after multiple epicutaneous administration. *J Rheumatol*. 1998 Sep;25(9):1833-6
81. Altman R, Bosch B, Brune K, Patrignani P, Young C *Advances in NSAID Development: Evolution of Diclofenac Products Using Pharmaceutical Technology* Drugs. 2015; 75(8): 859–877.
82. Derry P, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. *Single dose oral diclofenac for acute postoperative pain in adults*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2:CD004768.
83. Sallmann AR. *The history of diclofenac*. *Am J Med*.1986;80(4B):29–33.
84. Rainsford KD, Kean WF, Ehrlich GE. *Review of the pharmaceutical properties and clinical effects of the topical NSAID formulation, diclofenac epolamine*. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(10):2967–92.
85. Caldwell JR. *Efficacy and safety of diclofenac sodium in rheumatoid arthritis. Experience in the United States*. *Am J Med*. 1986; 80(4B):43–7.
86. Simon LS, Grierson LM, Naseer Z, Bookman AA, Zev Shainhouse J. *Efficacy and safety of topical diclofenac containing dimethyl sulfoxide (DMSO) compared with those of topical placebo, DMSO vehicle and oral diclofenac for knee osteoarthritis*. *Pain*. 2009;143(3):238–45. 174.

87. Fini A, Laus M, Orienti I, et al. Dissolution and partition thermodynamic functions of some nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Pharm Sci* 1986;75:23-5
88. Sachs M, Asskali F, Lanaras C, Förster H, Bockhorn H *Untersuchungen über den Metabolismus von Panthenol bei Patienten mit postoperativer Dermatonie*, *Z Ernährungswiss* 1990; 29: 270.
89. Pfaltz H *Die Vitaminwirkung des  $\gamma$ -Oxypropylamids der 2,4-Dioxy-3,3-dimethylbuttersäure und anderer Abkömmlinge der Pantothersäure*. *Z Vitaminforsch* 1943; 13:236–249
90. Gehring W, Gloor M, *Effect of Topically Applied Dexpanthenol on Epidermal Barrier Function and Stratum Corneum Hydration*, *Arzneimittelforschung* 2000; 50(7): 659-663
91. Proksch E, de Bony R, Trapp S, Boudon S, Topical use of dexpanthenol: a 70th anniversary article, *J Dermatolog Treat*. 2017 Dec;28(8):766-773.
92. O'Neil MJ (ed). *The Merck Index*. 15th ed. Cambridge: The Royal Society of Chemistry (RSC Publishing), 2013.
93. Kelly GS. Pantothenic acid. Monograph. *Altern Med Rev*.2011;16:263–74.
94. Lanska DJ. The discovery of niacin, biotin, and pantothenic acid. *Ann Nutr Metab*. 2012;61:246–53.
95. Dell'Acqua G, Schweikert K, Panthenyl triacetate transformation, stimulation of metabolic pathways, and wound-healing properties in the human skin. *J.Cosmet.Sci*. 2012;63:1-13.
96. Kröger K, Gröchening E, *Nichtinvasive angiologische Diagnostik*, 2007; ABW Wissenschaftsverlag Berlin, ISBN 3936072558,9783936072556
97. Wenger A, *Quantifizierung des Effekts von topisch appliziertem Heparin auf die Mikrozirkulation der Haut am Unterarm mittels O2C-Gerät*, Tübingen, Univ., Diss., 2015.
98. Held M, Medved F, Petersen W, Tolzmann DS, Rahmanian-Schwarz A, Schaller HE, Rothenberger J, *A Quantitative Analysis of Microcirculation in Skin Defects Covered with Topical Wound Dressings or a Newly Developed Collagen Matrix* *Adv Skin Wound Care*. 2017 Nov;30(11):517-521
99. Rothenberger J, Krauss S, Tschumi C, Rahmanian-Schwarz A, Schaller HE, Held M, *The Effect of Polyhexanide, Octenidine Dihydrochloride, and Tea Tree Oil as Topical Antiseptic Agents on In Vivo Microcirculation of the*

Human Skin: A Noninvasive Quantitative Analysis Wounds. 2016 Oct;28(10):341-346.

100. Lenasi H, Assessment of Human Skin Microcirculation and Its Endothelial Function Using Laser Doppler Flowmetry. Medical Imaging, ed. O. Eröndü. 2011, InTech.
101. Tikellis JI, Spillert CR, Suval W, and Lazaro EJ Beneficial effects of ethanol on experimental burns. *Am Surg* 1986 ;52[1], 53-55
102. Langer S, Sedigh Salakdeh M, Goertz O, Steinau HU, Steinstraesser L, Homann HH. The impact of topical antiseptics on skin microcirculation. *Eur J Med Res*. 2004 Sep 29;9(9):449-54.
103. Craighead DH, Alexander LM. Topical menthol increases cutaneous blood flow. *Microvasc Res*. 2016 Sep;107:39-45.
104. Stinco G, Lautieri S, Piccirillo F, Valent F, Patrone P. Response of cutaneous microcirculation to treatment with mometasone furoate in patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2009 Dec;34(8):915-9
105. Jacobi U, Kaiser M, Koscielny J, Schütz R, Meinke M, Sterry W, Lademann J. Comparison of blood flow to the cutaneous temperature and redness after topical application of benzyl nicotinate. *J Biomed Opt*. 2006 Jan-Feb;11(1):014025.
106. Goertz O, Hirsch T, Ring A, Steinau HU, Daigeler A, Lehnhardt M, Homann HH. Influence of topically applied antimicrobial agents on muscular microcirculation. *Ann Plast Surg*. 2011 Oct;67(4):407-12.
107. Tenland T, Salerud EG, Nilsson GE, Öberg PA. Spatial and temporal variations in human skin blood flow. *Int J Microcirc Clin Exp*. 1983;2(2):81-90.
108. Craighead DH, Alexander LM, Topical menthol increases cutaneous blood flow, *Microvasc Res*. 2016 September ; 107: 39–45.
109. Muccillo Baisch AL , Johnston KB, Paganini Stein FL, Endothelium-dependent vasorelaxing activity of aqueous extracts of *Ilex paraguariensis* on mesenteric arterial bed of rats, *J Ethnopharmac*, 60,1998; 133 – 139

110. A. Assandri, S. Canali, C. Giachetti Local tolerability and pharmacokinetic profile of a new transdermal delivery system, diclofenac hydroxyethylpyrrolidine plaster *Drugs Exp. Clin. Res.*, 19; 1993, pp. 89-95
111. Cordery SF, Pensado A, Chiu WS, Shehab MZ, Bunge AL, Delgado-Charro MB, Guy RH. Topical bioavailability of diclofenac from locally-acting, dermatological formulations. *Int J Pharm.* 2017 Aug 30;529(1-2):55-64
112. Drago S, Imboden R, Schlatter P, Buylaert M, Krähenbühl S, Drewe J, Pharmacokinetics of Transdermal Etofenamate and Diclofenac in Healthy Volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2017 Nov;121(5):423-429
113. Willis JV, Kendall MJ, Flinn RM, Thornhill DP, Welling PG. The pharmacokinetics of diclofenac sodium following intravenous and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1979;16:405–10.
114. Sagnak E, Dissertation Untersuchung zur Penetration von topisch appliziertem Diclofenac-Natrium 4% Sprüh-Gel in Synovialgewebe, Synovialflüssigkeit und Plasma bei Patienten mit geplantem Kniegelenksersatz, 2015 Lübeck
115. Spalteholz, W Die Verteilung der Blutgefäße in der Haut Verlag von Veit & Comp. VEIT & COMP. 1893.
116. Singh P, Roberts MS, Skin permeability and local tissue concentrations of non-steroidal anti-inflammatory drugs after topical application *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 268 1994; pp. 144-151

## 7 Erklärung zum Eigenanteil

Ich erkläre hiermit, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen zur Promotion eingereichte Arbeit mit dem Titel:

„Quantifizierung des Effekts von topisch appliziertem Voltaren auf die Mikrozirkulation der Haut am Unterarm mittels 02C-Gerät“

selbständig ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Ich versichere an Eides statt, dass diese Angaben wahr sind und dass ich nichts verschwiegen habe. Mir ist bekannt, dass die falsche Abgabe einer Versicherung an Eides statt mit einer Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit einer Geldstrafe bestraft wird.

Die Planung der Studie erfolgte durch den Studienleiter Dr.med. Oliver Lotter, in Begleitung von Dr. med. Andrea Wenger, HPRV, BG Unfallklinik Tübingen. Bei der Durchführung halfen außerdem Amro Amr aus der Plastischen Chirurgie des Marienhospitals in Stuttgart sowie Anabel Kersten aus der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen. Die statistische Auswertung und wissenschaftliche Einordnung der Daten erfolgten durch mich selbst.

Die vorgelegte Dissertation wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Mit der Arbeit wurde weder ein akademischer Grad erworben noch eine staatliche Prüfung absolviert.

Den Grad eines Dr. med. habe ich noch nicht erworben. Mir ist bekannt, dass falsche oder unvollständige Angaben zur Folge haben können, dass die Fakultät ein Verfahren zur Entziehung eines eventuell verliehenen akademischen Titels einleitet.“

Tübingen, den 1.4.2018

## 8 Danksagung

Als erstes möchte ich mich ganz herzlich bei Dr. med. Andrea Wenger bedanken, die eine groß angelegte Studie durchführte, von der diese Studie einen Teil darstellt. Prof. Dr. med. Daigeler, ohne Sie hätte ich „mit 48 meine Doktorarbeit noch nicht beendet“, daher von Herzen Danke, dass Sie mich so drängten.

Meinen Kollegen und meiner Familie die mir mit Rat und moralischer Unterstützung zur Seite standen, danke Manu, Fabian, Jens, Franz und Jonas und ganz lieben Dank meiner Mutter fürs Korrekturlesen, meinem Mann, dass er mir den Rücken frei hielt und meinen Söhnen für ihr Verständnis.