

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

**Effekt von capsaicinhaltiger Creme auf die
Mikrozirkulation der Haut**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Schäfer, Ruth Christine
2018

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Held

2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Borelli

Tag der Disputation 08.11.2018

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1. Einleitung	1
1.1. Studienhintergrund.....	1
1.2. Grundlagen zur Haut.....	2
1.2.1. Aufbau	3
1.2.2. Durchblutung	4
1.2.3. Thermoregulation.....	7
1.2.4. Innervation.....	7
1.3. Grundlagen zu Transplantaten der Haut	8
1.3.1. Lappenplastiken.....	8
1.3.2. Replantationen.....	10
1.3.3. Postoperative Komplikationen	10
1.3.4. Prävention und Therapie	12
1.4. Grundlagen zu angewendeten Topika.....	14
1.4.1. Aufnahme von Stoffen über die Haut.....	14
1.4.2. Capsaicin.....	14
1.5. Zielsetzung und Hypothesen.....	21
2. Material und Methoden.....	23
2.1. Studiendesign	23
2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien	23
2.1.2. Probandenkollektiv	24
2.1.3. Verblindung und Randomisierung.....	26
2.2. Messinstrumente	26
2.2.1. Messung der Temperaturen und Hautrötung.....	26

2.2.2.	Messung von Blutdruck und Puls.....	26
2.2.3.	Messung der Laser-Doppler-Flow- und Gewebespektrometrie	26
2.3.	Verwendete Externa.....	31
2.3.1.	Finalgon® CPD Wärmecreme	31
2.3.2.	Bepanthen® Creme	32
2.4.	Studienablauf und Aufbau der Messung	32
2.5.	Statistische Auswertung	35
3.	Ergebnisse	37
3.1.	Anthropometrische Daten.....	37
3.2.	Temperaturen und Hautrötung	38
3.3.	Blutdruck und Puls	39
3.4.	Parameter der Laser-Doppler-Flow- und Gewebespektrometrie	40
3.4.1.	Sauerstoffsättigung – SO ₂	41
3.4.2.	Relative Hämoglobinmenge – rHb	49
3.4.3.	Blutfluss – Flow.....	55
3.4.4.	Blutflussgeschwindigkeit – Velocity	63
4.	Diskussion.....	71
4.1.	Material und Methoden.....	71
4.2.	Ergebnisse	73
4.3.	Schlussfolgerungen.....	76
4.4.	Klinische Relevanz und Ausblick.....	77
5.	Zusammenfassung	79
6.	Literaturverzeichnis.....	81
7.	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	88
	Danksagung.....	89

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau der Haut und dermale Durchblutung	3
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Kapillarbettes	5
Abbildung 3: Modell der Angiosome	6
Abbildung 4: Permeation von Substanzen durch die Epidermis	14
Abbildung 5: Strukturformel Capsaicin	15
Abbildung 6: Schematischer Aufbau des TRPV1-Rezeptors.....	17
Abbildung 7: Wirkmechanismen von Capsaicin.....	18
Abbildung 8: Übersicht Probandenkollektiv	25
Abbildung 9: Oxygen-to-See-Gerät der Firma LEA Medizintechnik GmbH	27
Abbildung 10: Schema der Lichtausbreitung im Gewebe	28
Abbildung 11: Schema der Photonen Detektion.....	29
Abbildung 12: Definition Blutfluss	30
Abbildung 13: Hämoglobinspektren und Hämoglobin-Absorptions-Spektren .	31
Abbildung 14: Ablauf der Untersuchungen.....	34
Abbildung 15: Schematische Darstellung der Messpunkte	34
Abbildung 16: Salbeninkubation und Sondenmessung	35
Abbildung 17: Altersverteilung der Probanden	38
Abbildung 18: Body-Mass-Index der Probanden.....	38
Abbildung 19: Verlauf von Blutdruck und Puls.....	40
Abbildung 20: Geschlechtsunterschiede am Beispiel P1 in 2mm.....	41
Abbildung 21: Messverlauf SO ₂ an P1 in 2mm.....	42
Abbildung 22: Messverlauf SO ₂ an P2 in 2mm.....	43
Abbildung 23: Messverlauf SO ₂ an P3 in 2mm.....	44
Abbildung 24: Prozentuale Änderung SO ₂ an P1-3 in 2mm.....	44
Abbildung 25: Messverlauf SO ₂ an P1 in 8mm.....	45
Abbildung 26: Messverlauf SO ₂ an P2 in 8mm.....	46
Abbildung 27: Messverlauf SO ₂ an P3 in 8mm.....	47
Abbildung 28: Prozentuale Änderung SO ₂ an P1-3 in 8mm.....	47
Abbildung 29: Überblick SO ₂ an P1 in 2mm und 8mm	48
Abbildung 30: Überblick SO ₂ an P2 in 2mm und 8mm	48
Abbildung 31: Überblick SO ₂ an P3 in 2mm und 8mm.....	48
Abbildung 32: Messverlauf rHb an P1 in 2mm	49

Abbildung 33: Messverlauf rHb an P2 in 2mm	50
Abbildung 34: Messverlauf rHb an P3 in 2mm	51
Abbildung 35: Prozentuale Änderung rHb an P1-3 in 2mm	52
Abbildung 36: Prozentuale Änderung rHb an P1-P3 in 8mm.....	54
Abbildung 37: Überblick rHb an P1 in 2mm und 8mm	54
Abbildung 38: Überblick rHb an P2 in 2mm und 8mm	55
Abbildung 39: Überblick rHb an P3 in 2mm und 8mm	55
Abbildung 40: Messverlauf Flow an P1 in 2mm.....	56
Abbildung 41: Messverlauf Flow an P2 in 2mm.....	57
Abbildung 42: Messverlauf Flow an P3 in 2mm.....	58
Abbildung 43: Prozentuale Änderung Flow an P1-P3 in 2mm	58
Abbildung 44: Messverlauf Flow an P1 in 8mm.....	59
Abbildung 45: Messverlauf Flow an P2 in 8mm.....	60
Abbildung 46: Messverlauf Flow an P3 in 8mm.....	61
Abbildung 47: Prozentuale Änderung Flow an P1-3 in 8mm	62
Abbildung 48: Überblick Flow an P1 in 2mm und 8mm	62
Abbildung 49: Überblick Flow an P2 in 2mm und 8mm	63
Abbildung 50: Überblick Flow an P3 in 2mm und 8mm	63
Abbildung 51: Messverlauf Velocity an P1 in 2mm.....	64
Abbildung 52: Messverlauf Velocity an P2 in 2mm.....	65
Abbildung 53: Messverlauf Velocity an P3 in 2mm.....	66
Abbildung 54: Prozentuale Änderung Velocity an P1-P3 in 2mm.....	66
Abbildung 55: Messverlauf Velocity an P1 in 8mm.....	67
Abbildung 56: Messverlauf Velocity an P2 in 8mm.....	68
Abbildung 57: Messverlauf Velocity an P3 in 8mm.....	69
Abbildung 58: Prozentuale Änderung Velocity an P1-3 in 8mm	69
Abbildung 59: Überblick Velocity an P1 in 2mm und 8mm	70
Abbildung 60: Überblick Velocity an P2 in 2mm und 8mm	70
Abbildung 61: Überblick Velocity an P3 in 2mm und 8mm	70

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien.....	24
Tabelle 2: Anthropometrische Daten im Kollektiv	25
Tabelle 3: Anteil Raucher-Nichtraucher, Frauen-Männer	25
Tabelle 4: Definition des Signifikanzniveaus.....	36
Tabelle 5: Auswertung Anthropometrische Daten im Kollektiv	37
Tabelle 6: Messwerte der Raumtemperatur und Hauttemperatur an P1	39
Tabelle 7: Messwerte SO ₂ an P1 in 2mm	41
Tabelle 8: Messwerte SO ₂ an P2 in 2mm	42
Tabelle 9: Messwerte SO ₂ an P3 in 2mm	43
Tabelle 10: Messwerte SO ₂ an P1 in 8mm	45
Tabelle 11: Messwerte SO ₂ an P2 in 8mm	46
Tabelle 12: Messwerte SO ₂ an P3 in 8mm	46
Tabelle 13: Messwerte rHb an P1 in 2mm.....	49
Tabelle 14: Messwerte rHb an P2 in 2mm.....	50
Tabelle 15: Messwerte rHb an P3 in 2mm.....	51
Tabelle 16: Messwerte rHb an P1 in 8mm.....	52
Tabelle 17: Messwerte rHb an P2 in 8mm.....	53
Tabelle 18: Messwerte rHb an P3 in 8mm.....	53
Tabelle 19: Messwerte Flow an P1 in 2mm.....	56
Tabelle 20: Messwerte Flow an P2 in 2mm.....	57
Tabelle 21: Messwerte Flow an P3 in 2mm.....	57
Tabelle 22: Messwerte Flow an P1 in 8mm.....	59
Tabelle 23: Messwerte Flow an P2 in 8mm.....	60
Tabelle 24: Messwerte Flow an P3 in 8mm.....	61
Tabelle 25: Messwerte Velocity an P1 in 2mm.....	64
Tabelle 26: Messwerte Velocity an P2 in 2mm.....	64
Tabelle 27: Messwerte Velocity an P3 in 2mm.....	65
Tabelle 28: Messwerte Velocity an P1 in 8mm.....	67
Tabelle 29: Messwerte Velocity an P2 in 8mm.....	67
Tabelle 30: Messwerte Velocity an P3 in 8mm.....	68

Abkürzungsverzeichnis

AU	Arbitrary Units
Bepanthen®	Bepanthen® Creme
BG Unfallklinik	Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik
bpm	Schläge pro Minute
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
DBF	Dermaler Blutfluss
et al.	und andere
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
Finalgon®	Finalgon® CPD Wärmecreme
Flow	Mikrovaskulärer Blutfluss
h	Stunde
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l/min	Liter pro Minute
m	Meter
min	Minute
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MW	Mittelwert
MW(%)	Prozentuale Änderung zum Ausgangsmittelwert
O ₂ C	Oxygen To See
rHb	relative Hämoglobinmenge
RR	Blutdruck nach Riva Rocci
SD	Standardabweichung
SO ₂	Sauerstoffsättigung
TRPV	Transient Receptor Potential Vanilloid Kationen Kanal
Velocity	Blutflussgeschwindigkeit

1. Einleitung

1.1. Studienhintergrund

Zu den Herausforderungen der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie gehört im Bereich der Defektdeckung zum Beispiel nach Tumoroperation, Verbrennung oder Trauma die lappenplastische Deckung. Hier kann es im postoperativen Verlauf zu Störungen der Mikrozirkulation insbesondere im Bereich der Lappenperipherie kommen. Zur Verbesserung der Durchblutung können Substanzen mit dem Ziel der Gefäßerweiterung, der Verbesserung der Flusseigenschaften des Blutes, der Lyse von Thromben oder der Förderung der Angiogenese eingesetzt werden. Medikamente können systemisch oder topisch angewendet werden. Zur Minderung systemischer Nebenwirkungen der Präparate sind topische Anwendungen zu bevorzugen. Auf der Suche nach geeigneten Substanzen zur Verbesserung der Erfolgsrate für das Überleben von lokalen sowie freien Lappenplastiken oder Replantationen wurden im Rahmen einer weiter angelegten Studie die Änderungen der Durchblutung nach Applikation verschiedener Externa an gesunden Probanden untersucht. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse könnten in einem nachfolgenden Schritt einer klinischen Anwendung zugänglich gemacht werden und hierfür Referenzwerte liefern.

In der vorliegenden Arbeit wird der Einfluss von capsaicinhaltiger Creme auf die gesunde Haut, insbesondere auf die Mikrozirkulation in den hautnahen Gefäßen und Kapillaren, genauer untersucht und ausgewertet.

Im folgenden werden die Grundbegriffe dieser Arbeit, der dermale Blutfluss, Lappenplastiken in der plastischen Chirurgie, Capsaicin, seine Wirkungsweise und der aktuelle Forschungsstand zum Einfluss von Capsaicin auf die Hautdurchblutung behandelt. In Kapitel 2 werden die Kollektive charakterisiert sowie Aufbau und Durchführung der Studie beschrieben. Anschließend erfolgt die Erläuterung der Auswertungsverfahren. Die Ergebnisse werden in Kapitel 3 vorgestellt. Diskussion, klinische Bedeutung und Zusammenfassung bilden den Abschluss dieser Arbeit.

Zu Gunsten eines besseren Leseflusses werden in dieser Arbeit im Regelfall Ausdrucksformen männlichen Geschlechtes wie Proband verwendet. Dabei sind immer auch Probandinnen gemeint.

1.2. Grundlagen zur Haut

Die menschliche Haut ist das größte Organ des Körpers; sie macht circa 15% des gesamten Körpergewichtes aus und erstreckt sich über fast 2m^2 mit einer durchschnittlichen Dicke von 1 bis 2mm. Die Haut bildet eine mechanische Barriere, um die Körperoberfläche vor Flüssigkeitsverlust, UV-Strahlung, Einfluss von Bakterien oder Toxinen zu schützen. Sie ist unter anderem an sensibler Perzeption, dem Vitamin-D-Stoffwechsel, Entzündungsreaktionen, Hämostase und Wundheilung beteiligt. Des Weiteren spielt sie eine wesentliche Rolle in der Thermoregulation. (1, 2)

Der dermale Blutfluss (DBF) dient zu circa 20% der Sauerstoffversorgung des Gewebes. Eine Hauptaufgabe des Blutflusses zur Haut betrifft Funktionen der Thermoregulation. In Ruhe beträgt der DBF zu thermoregulatorischen Funktionen um $0,3\text{l}/\text{min}$. Er kann bei Kälte gedrosselt und bei körperlicher Anstrengung sowie bei Hitze bis auf $8\text{l}/\text{min}$ gesteigert werden. Dies entspricht bis zu 50% des kardialen Outputs. (3, 4)

In den vergangenen Jahren wurde die Mikrozirkulation der Haut intensiv untersucht. Messungen dazu können nichtinvasiv mit einfachen Versuchsanordnungen erfolgen. Als gut verfügbares dynamisches Modell wird der DBF auch als generalisiertes Modell für mikrovaskuläre Funktionen im Körper herangezogen. So konnten Korrelationen der Gefäßreaktionen mit verschiedenen Kapillar-Betten, zum Beispiel auch den Koronarien nachgewiesen werden (5). Reguliert wird der DBF durch zentral vermittelte neurogene Mechanismen sowie durch humorale Mediatoren. Lokal spielt das Endothel eine Schlüsselrolle in der Regulation des Gefäßtonus. Die endotheliale Regulation erfolgt durch Freisetzung vasodilatativer Substanzen, die eine direkte Relaxation der glatten Muskulatur der Kapillaren hervorrufen. Trotz intensiver Forschung sind die Mechanismen noch nicht vollständig entschlüsselt. (6)

Aus klinischer Sicht ist es ein wichtiges Ziel, die Mechanismen und

Interaktionen der endothelialen Vasodilatation eingehend zu betrachten und die Endothelfunktion in der Mikrozirkulation der menschlichen Haut zu verstehen, um endotheliale Dysfunktionen erkennen und frühzeitig therapeutisch eingreifen zu können. Ein Mediator der Vasodilatation ist Capsaicin, ein aus Chillischoten gewonnenes Alkaloid - seit Jahrtausenden der Menschheit bekannt und medizinisch eingesetzt.

1.2.1. Aufbau

Die Haut besteht aus zwei Schichten, der Epidermis und der Dermis, die auf der fetthaltigen subkutanen Schicht aufbauen. Die Epidermis entsteht in der vierten Woche der embryonalen Entwicklung überwiegend aus der Oberfläche des Ektoderms, mit Kolonisationen von Melanozyten, Merkel Zellen und Langerhans Zellen aus der Neuralleiste. Die Dermis entsteht aus dem Mesoderm und enthält Kollagen, elastische Fasern, Fibroblasten, Blutgefäße und sensible Strukturen. Abbildung 1 zeigt den Aufbau der Haut und die dermale Durchblutung in den Schichten.

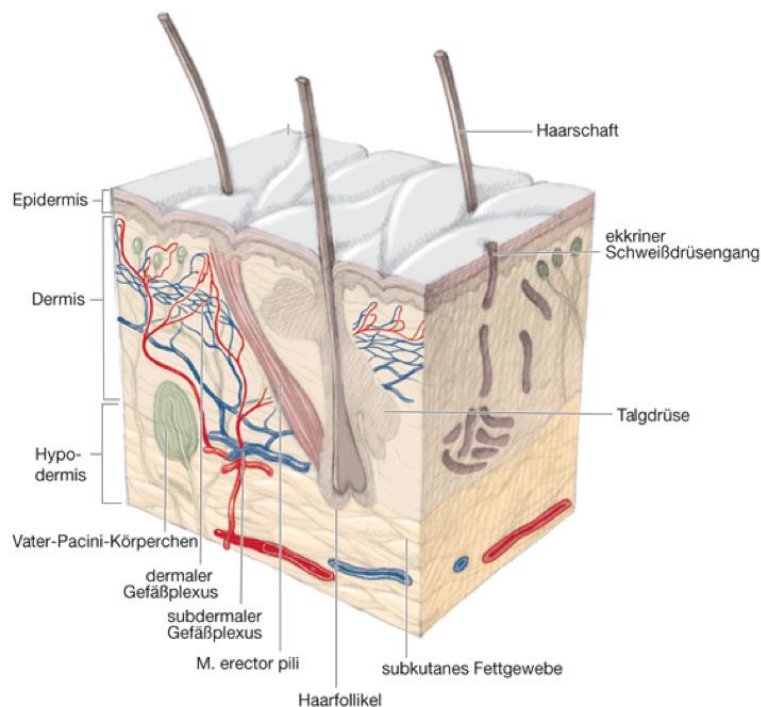


Abbildung 1: Aufbau der Haut und dermale Durchblutung (aus Zwipp H et al. Weichteile: Verletzungen und chronische Schäden. In: Tscherne Unfallchirurgie. Springer, Berlin, Heidelberg 2014 (7))

Die Dermis ist aus der oberflächlichen papillären Dermis und der darunter liegenden retikulären Dermis aufgebaut. In der dünneren papillären Dermis

finden sich in lockerem Bindegewebe eingebettet Kapillaren, der dermale Plexus, umgeben von elastischen, retikulären und Kollagen-Fasern. Die retikuläre Dermis enthält kräftigere Gefäße sowie höher vernetzte elastische Fasern und parallel zur Haut laufende Kollagenfaserbündel. Hier finden sich auch Fibroblasten, Mastzellen, Nervenendigungen sowie epidermale Hautanhangsgebilde und Lymphgefäße. In Richtung subkutanes Fettgewebe zeigt sich die Dermis irregulär und trägt so zur Polsterung der Haut bei. Die Dicke der Dermis ist unterschiedlich. Das Corium weist meist eine Schichtdicke um 1 bis 2mm auf, am Rücken kann sie bis 4mm dick sein. (8)

1.2.2. Durchblutung

Der dermale Plexus, das Geflecht aus oberflächlichen Kapillaren und Lymphgefäßen, liegt senkrecht orientiert in der papillären Dermis. Diese Mikrogefäße können einen Durchmesser zwischen 10 bis 35µm aufweisen, meist beträgt er 17 bis 22µm. Eine Gefäßlänge um 0,2 bis 0,4mm versorgt durchschnittlich eine Hautoberfläche von 0,04 bis 0,27mm². Durch das enge Geflecht entsteht eine wesentliche Vergrößerung der kapillären Austauschfläche für Sauerstoff und Nährstoffe sowie für die Thermoregulation. Eine enge Verbindung besteht zum subdermalen Plexus der Kapillaren. Diese Verbindungen der dermalen und subdermalen Kapillaren ermöglichen klinisch das Überleben von randomisierten Hautlappen in der Chirurgie (9, 10). In apikalen Hautgebieten wie den Händen, Füßen, Lippen, Nase und Ohren finden sich in dem Geflecht des subdermalen Plexus arterio-venöse Anastomosen. Diese sind mit einer kräftigen glatten Muskulatur ausgestattet und erhalten eine reiche Innervation sympathischer Nervenfasern (11). Die Plexus haben großen Anteil an Immunreaktion und Infektabwehr und spielen eine wichtige Rolle in der Wundheilung.

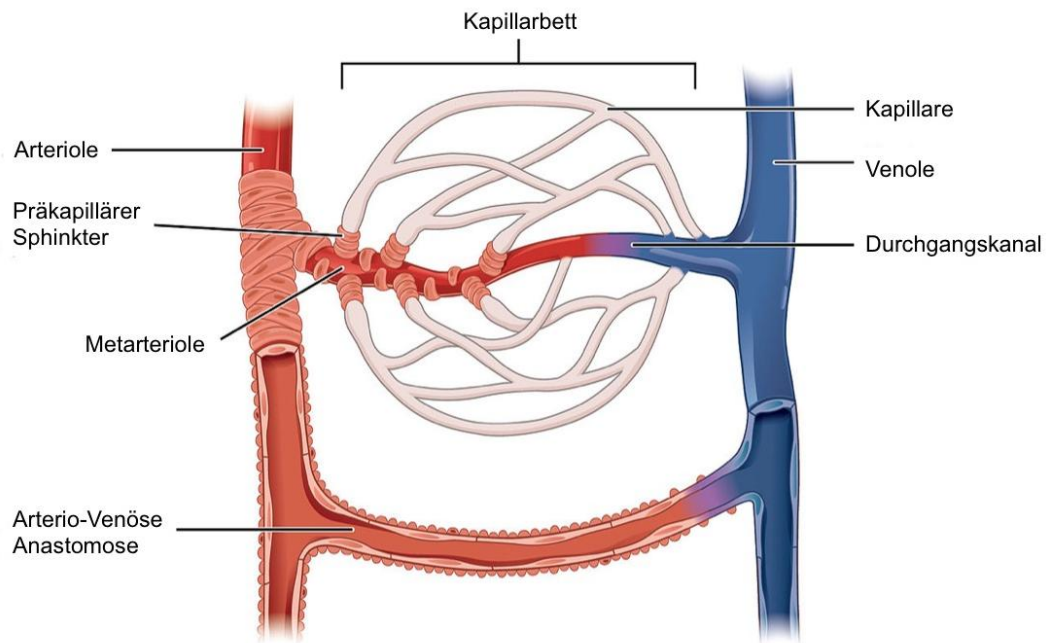


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Kapillarbettes (nach OpenStax, *Anatomy & Physiology*. OpenStax CNX. 30. Juli 2014. [Internet]. 2018. Available from [https://cnx.org/contents/FPtK1z mh @6.27:WNsszrPZ@4/Structure-and-Function-of-Bloo \(12\)\)](https://cnx.org/contents/FPtK1z mh @6.27:WNsszrPZ@4/Structure-and-Function-of-Bloo (12)))

Ein zuführendes Gefäß versorgt ein Angiosom, ein dreidimensionales Gebiet der darüber liegenden Region der Haut. Angiosome sind über superfizielle Gefäße verbunden. Diese können kaliberstabile Anastomosen sein oder eine Kaliberreduktion des Gefäßes ermöglichen, sogenannte Choke-Vessels. Die Metarteriolen des papillären Gefäßplexus wirken als Kurzschlussgefäße. Bei erhöhter Körpertemperatur können sich diese erweitern und eine Rötung der Haut auslösen (1, 13). Die zuführenden Arterien eines Angiosoms können direkt aus der Ursprungsarterie abgehen, septokutane oder fasziokutane Perforatoren. Alternativ können die Arterien eines Angiosoms aus Muskelgefäßen terminieren, muskulokutane Perforatoren.

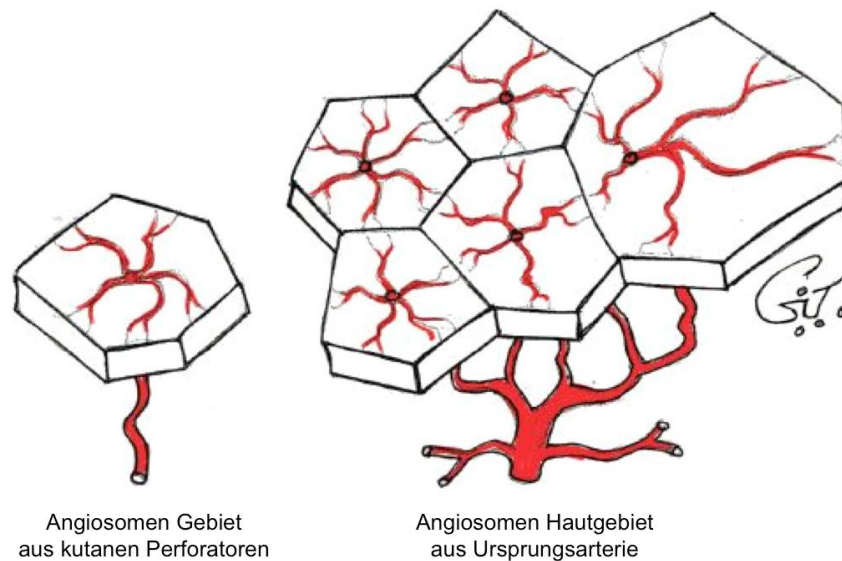


Abbildung 3: Modell der Angiosome (nach Taylor GI et al. *Principles, Techniques, and Basic Science, Plastic Surgery, Part I, Chapter 4 The Blood Supply of the Skin and Skin Flaps* [Internet]. 2018. Available from <https://doctorlib.info/surgery/plastic/4.html> (14))

Als wichtiger Teil des kardiovaskulären Systems, ist der DBF periodischen Änderungen unterworfen. Anpassungen an Orthostase, körperliche Belastung und thermoregulatorische Herausforderungen müssen vorgenommen werden. Eine freie Regulation und Einstellung des Blutflusses ist nötig, um allen Anforderungen zu entsprechen. Diese erfolgen vorwiegend über nervale Regulation und nur zu geringen Anteilen durch lokale Faktoren wie das vaskuläre Endothel und lokale Modulatoren. Die Kapillarreaktivität unterliegt aufgrund einer Abhängigkeit von Progesteron Schwankungen des zirkadianen Rhythmus sowie des Menstruationszyklus. (15)

Aufgrund der Anatomie der Mikrozirkulation der Haut, erfolgt die Steuerung über zwei Kontrollmechanismen:

1. Alle Hautgefäße an behaarter und unbehaarter Haut sind durch sympathische, vasokonstriktive Nervenendigungen innerviert, die über Noradrenalinausschüttung eine tonische Vasokonstriktion der Hautgefäße erzeugen und den Ruhetonus aufrechterhalten. Dies geschieht mit einer Frequenz von 1 bis 3 Impulsen pro Sekunde. So kann über Impulsregulation eine Vasokonstriktion und -dilatation ausgelöst werden. (2, 16)

2. An unbehaarter Haut besteht ein zusätzliches System aktiver, cholinerg Vasodilatation das ebenso über sympathische Fasern innerviert wird. Nach aktuellen Hypothesen vermittelt Acetylcholin gemeinsam mit Kotransmittern diese Vasodilatation. Mögliche Kandidaten sind intestinale Peptide, Substanz P, Histamin, Prostanoiden und Stickstoffmonoxid. (11, 17, 18)

Neben den neuronalen Mechanismen beeinflussen lokale Kontrollmechanismen den DBF. Durch diese Mechanismen kontrollieren einzelne Organe ihre arteriöle Resistenz unabhängig von nervalem Tonus und Hormonstatus. Klassische Vasodilatoren sind ein verminderter Sauerstoffpartialdruck im Gewebe sowie lokale Metabolite wie Adenosin, Wasserstoffionen und erhöhte Kaliumkonzentration. Die Rolle des vaskulären Endothels als Regulator des Gefäßtonus und somit des DBF wird in der Literatur aktuell als äußerst relevant für den DBF diskutiert. (17, 18)

1.2.3. Thermoregulation

Zusätzlich zur natürlichen Wärmeleitfähigkeit der Haut und dem Wärmeverlust durch Verdunsten von Schweiß ist die Konvektion des dermalen Plexus eine essentielle Komponente der Thermoregulation. Das Temperaturzentrum im ventralen Hypothalamus kontrolliert Vasokonstriktion und -dilatation des dermalen Plexus über das sympathische Nervensystem.

Die ersten Mechanismen der Temperaturregulation des Körpers betreffen die Vasokonstriktion und -dilatation der apikalen Haut. Hier wird kein direkter Wasserverlust oder Energieverlust verzeichnet, wie beim Schwitzen oder Kältezittern. Der Blutfluss der Finger kann so beispielsweise um 500% gesteigert werden. Die genauen Mechanismen insbesondere der Sensorik der Umgebungstemperatur sind noch weitgehend ungeklärt. (13)

1.2.4. Innervation

Die sensible Innervation der Haut dient dem Schutz des Körpers vor thermalen und mechanischen Verletzungen sowie dem Tast- und Druckempfinden. Neurophysiologisch werden diese Reize über α - und δ -Fasern vermittelt. Diese weisen Durchmesser kleiner einem Mikrometer auf. Sie entspringen den Ganglien der dorsalen Wurzel, folgen den Gefäßverläufen, reichen durch die

Dermis und Basalmembran und enden am Stratum granulosum der Epidermis. Merkelzellen der Epidermis dienen als Mechanorezeptoren, Meissner Körperchen vermitteln Tastempfinden, Vater Pacini Körperchen liegen im subkutanen Gewebe und detektieren Vibration. Schmerzfasern sind freie, nicht myelinisierte Nervenendigungen die im Stratum basale der Haut enden. Krause Endkolben sind für Kälte- und mechanische Reize verantwortlich, Ruffini-Körperchen erkennen Zug- und Scherkräfte und dienen als Dehnungsrezeptoren, ihnen wird auch die Fähigkeit der Wärmedetektion zugeschrieben. (11,13)

Sensorische Empfindungen werden in zwei Gruppen unterteilt: epikritische, diskriminatorische Sensibilität, die für Druck-, Tast- und Vibrationsempfinden, sowie für die Zweipunktgediskrimination verantwortlich ist, und die protopathische Sensibilität, die potentiell bedrohliche Empfindungen wie Schmerz, Juckreiz und Hitze vermittelt. (19)

1.3. Grundlagen zu Transplantaten der Haut

Wunden des menschlichen Körpers entstehen durch verschiedene Ursachen. Wenn ein direkter Wundverschluss nicht möglich ist, bietet die plastische Chirurgie Möglichkeiten zur Defektdeckung. Eine Bedeckung der Wunde mit gut durchblutetem Gewebe, dessen Entnahme nur einen geringen Hebedefekt verursacht, stellt die ideale Versorgung dar. Exakte Kenntnisse über die Gefäßnetze der Haut und die Perforatorgefäße mit zugehörigen Angiosomen sind für eine gute Versorgung essentiell. Die Einteilung der Lappenplastiken erfolgt nach Komplexität, Gewebzusammensetzung und Gefäßversorgung. (20, 21)

1.3.1. Lappenplastiken

Lokale Lappenplastiken

Zur Deckung von kleinen Defekten insbesondere an Gesicht und Kopf eignen sich lokale Lappenplastiken. Sie haben den Vorteil der Ähnlichkeit der Hautqualität, bzw. Behaarung zum Beispiel an der Kopfhaut. Sie werden entwickelt durch Befreiung einer Gewebeschicht, vornehmlich der Haut, und Dehnung oder Rotation des Gewebes in den Defekt unter Belassung einer Basis als Gewebebrücke zur Sicherung der Lappendurchblutung. Das

transponierte Gewebe, das zur Defektdeckung dient, grenzt unmittelbar an den Defekt an. Die Durchblutung des Gewebes erfolgt hierbei randomisiert, das heisst ohne ein definiertes Gefäß oder Angiosom. Um Durchblutungsstörungen zu vermeiden sollte daher das Verhältnis der Lappenlänge zu –breite stets kleiner 2:1 sein. Im Gesicht kann aufgrund der hohen Dichte des papillären Gefäßplexus und seiner Anastomosen ein Längen zu Breiten Verhältnis von bis zu 6:1 erreicht werden. Zu den lokalen Lappen gehören alle Advancement Lappen, Rotationslappenplastiken sowie Transpositions-lappen wie der Limberg-Lappen oder der Bilobed-Lappen. (22)

Gestielte Lappenplastiken

Bei gestielten Lappenplastiken erfolgt die Präparation des zu mobilisierenden Gewebes gestielt an einem bestimmten Gefäß. Die Lappenplastik liegt nicht zwingend direkt angrenzend an den Defekt sondern kann auch als Insellappenplastik in die Wunde eingebracht oder tunneliert werden. Es können Perforatoren verwendet werden, die ausschließlich eine Hautinsel und darunterliegendes Fettgewebe versorgen, wie bei dem Suralis-Lappen, jedoch auch muskulokutane Perforatoren wie der TRAM-Lappen des Abdomens (transverse rectus abdominis myocutaneous flap) oder der Latissimus dorsi Lappen. Ebenso können reine gestielte Muskellappen ohne zugehörige Hautinsel verwendet werden, wie bei dem gestielten Musculus gracilis Lappen oder der Gastrocnemius Lappenplastik. (23, 24)

Weiter ist die Unterscheidung gestielter regionaler Lappen und gestielter Fernlappenplastiken zu machen. Bei fehlenden Möglichkeiten anderer Defektdeckungen kann beispielsweise bei ausgedehnten Handverletzungen eine Lappenplastik der Haut über der Leiste, an der Arteria circumflexa iliaca superficialis gestielt, aufgebracht werden. Nach Einsprossung lokaler Gefäße kann dann in der Regel 3 Wochen postoperativ eine Durchtrennung des Gefäßstieles erfolgen. Weitere Beispiele sind der Stirnlappen oder der Cross-Finger Lappen. (25, 26)

Freie Lappenplastiken

Um Gewebsdefekte zu decken in deren Umgebung nicht genügend Gewebe zur Verschiebung zur Verfügung steht, kann die Möglichkeit der mikrochirurgischen Transplantation von körpereigenem Gewebe genutzt

werden. Dies wird mit den Begriffen freie Lappenplastik, freier autologer Gewebetransfer und freier mikrovaskulärer Gewebetransfer beschrieben. Das Gewebe wird an einer definierten Gefäßversorgung gestielt, am Ort der Lappenhebung komplett herausgelöst, die versorgenden Gefäße abgesetzt und mittels Anastomosierung der Arterie und Vene an in der Empfängerregion vorhandene Gefäße angeschlossen. Es besteht auch hier, abhängig von der Gewebezusammensetzung, eine Unterteilung der freien Lappen. Rein adipokutane Lappen werden über der darunter liegenden Faszien- und Faszienschicht, an oberflächlichen Perforansgefäßen gestielt, gehoben. Fasziokutane Lappen oder myokutane Lappen beinhalten die stabilen und gut durchbluteten Schichten der Faszien oder der Muskulatur. Wie bereits bei den gestielten Lappenplastiken beschrieben, kann auch ein rein muskulärer Lappen verwendet werden. Des Weiteren können Knochen, Knorpel, Darmanteile oder Lymphknoten, abhängig von den Angiosomen der Spenderregion, in den Lappen integriert werden. (23, 27, 28)

1.3.2. Replantationen

Die Replantation ist definiert als das chirurgische Wiederanbringen eines komplett abgetrennten Körperteils, meist von Fingern, der Hand oder des Armes (29). Das Ziel ist, die funktionelle Integrität der verletzten Extremität wiederherzustellen. Bei Kindern bestehen besonders gute Erfolgsaussichten, und selbst weit distale Verletzungen können zu erfolgreichen Replantationen führen. Bei fortgeführtem Nikotinabusus sowie bei stumpfen Verletzungen sinken die Erfolgsraten deutlich, Vorerkrankungen spielen keine wesentliche Rolle. (30, 31)

1.3.3. Postoperative Komplikationen

Präoperative Erwägungen

Die Vorbereitung der Operation und des Patienten sind eine essentielle Komponente einer erfolgreichen Lappenplastik oder Replantation. Wichtig ist eine ausreichende Analyse der Empfängerstelle insbesondere im Hinblick auf eine suffiziente arterielle und venöse Durchblutung. Die Auswahl der Lappenhebestelle sowie die entstehenden Defekte inklusive der Hebemorbidity müssen mit dem Nutzen abgewogen werden. Um eine korrekte Patientenselektion für das beste Ergebnis zu treffen, ist auch der klinische

Status des Patienten entscheidend. (26, 32) Ein Nikotinabusus sollte zur Vermeidung von Vasokonstriktion, Hypoxie und Thrombogenese sistiert werden. (33, 34)

Die Defektzone muss nach Größe, Tiefe und Lokalisation analysiert, und das umgebende Gewebe auf Begleitverletzungen untersucht werden. Insbesondere die Gefäße im Bereich einer Trauma-, Infekt- oder Bestrahlungszone sollten auf ausreichenden Blutfluss geprüft werden, damit ein Transplantat ernährt werden kann.

Während mikrochirurgischer Lappenplastiken oder Replantationen wird standardmäßig Heparinlösung zum Spülen der Gefäßlumina verwendet. Bei Gefäßspasmen kommt eine 4% Xylocainlösung oder Papaverin zur topischen Vasodilatation zum Einsatz. Eine Bolusgabe von bis zu 5000 Einheiten Heparin parenteral bei Gefäßanastomose kann die Lappenverlustrate reduzieren (35, 36). In einigen Fällen, vor allem bei Replantationen, erfolgt der Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern über 6 Wochen postoperativ.

Postoperatives Monitoring

Der Goldstandard der postoperativen Lappenkontrollen ist die regelmäßige klinische Evaluation, zunächst im stündlichen Rhythmus. Die Farbe des transplantierten Gewebes, kapilläre Füllung, Rekapillarisationszeit, Temperatur, Vorhandensein kleiner Blutungen und der Turgor werden kontrolliert (37). Apparative Hilfsmittel dienen der Objektivierung der klinischen Erscheinung. Hier kommen Doppleruntersuchungen zur akustischen Beurteilung der Anastomose und die Pulsoximetrie zur Messung der Sauerstoffsättigung des Gewebes zum Einsatz. Laser-Doppler-Flowmetrie Geräte sowie implantierbare Dopplersonden, welche direkt in die Koppler Anastomose der Vene eingebracht werden, tragen zur Sicherheit bei (38). Mittels dieser Maßnahmen können postoperative Komplikationen frühzeitig erkannt werden, und ein rasches Eingreifen kann erfolgen, um das Überleben des Transplantates zu sichern (39).

Komplikationen

80% der Komplikationen nach freiem mikrovaskulären Gewebettransfer treten in den ersten beiden postoperativen Tagen auf. Werden diese umgehend erkannt und prompt, innerhalb von sechs Stunden, behandelt, haben die

Lappenplastiken eine Überlebensrate von 75%. Arterielle Komplikationen wie Gefäßspasmen und arterielle Thromben führen zu einem verminderten Bluteinstrom und zu einer Hypoxie. Das Gewebe zeigt sich blass, kühl, die Rekapillarisationszeit verzögert, Blutungen am Wundrand sistieren. Bei Auftreten einer arteriellen Insuffizienz muss die Anastomosenrevision erfolgen. (40, 41)

Wesentlich häufiger kommt es zu venösen Insuffizienzen des Transplantates mit livider bläulicher Verfärbung des Lappens, Schwellungen und gespanntem Aussehen sowie Epitheliolysen. Die Rekapillarierungszeit zeigt sich beschleunigt, es kommt zu vermehrten Blutungen (42). Hochlagerung und Eröffnung von Nähten kann eine Entspannung ergeben. Medizinische Blutegel können zum Abfluss beitragen. (43, 44, 45)

Regelhaft können diese Massnahmen allerdings eine thrombosierte Vene nicht wieder durchgängig machen, sodass eine Revision mit Anastomosenneuanlage notwendig wird.

Hämatome unter dem Lappen oder Transplantat, Gewebeswellungen und Mobilisierung können arterielle und venöse Gefäße abdrücken oder zu Verschiebungen und Abknicken der Gefäßstiele führen. Dies ist in allen Situationen eine Indikation zur operativen Revision. (26, 28, 32)

1.3.4. Prävention und Therapie

Zur Komplikationsvermeidung erfolgt ein konsequentes postoperatives Regime nach freien Lappenplastiken. Eine strenge Bettruhe wird abhängig von der Lokalisation in der Regel bis zu 5 Tage postoperativ eingehalten, um eine Lagerung des Lappens oder Replantates gut gepolstert auf Herzhöhe zu gewährleisten. Das Gewebe wird locker wattiert und warm gelagert, um eine regelmäßige Kontrolle zu ermöglichen. Der Patient wird gut hydriert. Die Schmerztherapie sollte konsequent erfolgen, um eine adrenerge vasokonstriktive Antwort zu vermeiden. Vasoaktive Genussmittel werden sistiert, insbesondere ist auf eine strikte Nikotinkarenz zu achten. Weitere Restriktionen können Kaffee, Schokolade oder andere koffeinhaltige Getränke betreffen. Genaue Studienergebnisse dazu sind jedoch noch ausstehend.

Die systemische Gabe von Vasoaktiva und Antikoagulantien gehört zu den medikamentösen Kontrollmöglichkeiten. Bei sehr kleinen Anschlußgefäßen

werden gelegentlich bestimmte Blutdruckwerte als Ziel definiert, der Patient invasiv überwacht, und eine Erhöhung des Blutdruckes gegebenenfalls mittels Katecholaminen angestrebt, um einen geeigneten Perfusionsdruck zu gewährleisten ohne Ödembildung des Gewebes durch vermehrte Volumengabe. Im Gegenzug kann zur Vermeidung von postoperativen Blutdruckspitzen und somit zur Hämatomprophylaxe eine α_1 -Adrenozeptor-Blockade erfolgen. (46)

Eine Thromboembolieprophylaxe mit niedermolekularem Heparin wird bereits bei dem mikrochirurgischen Anschluss des Gefäßes durchgeführt und postoperativ bis zur Mobilisierung des Patienten fortgeführt. Insbesondere nach Revaskularisationen kommen auch Thrombozytenaggregationshemmer zum Einsatz. Prospektive randomisierte Daten zu deren Nutzen liegen jedoch nicht vor. (34, 47)

Sympathische Blockaden durch Anlage eines Plexuskatheters an der Hand oder eines Ischiadikus Katheters können insbesondere postoperative Vasospasmen verhindern (48).

Aus den vorstehenden ausführlichen Betrachtungen zur Gewebeverschiebung und -transplantation ist die äusserst komplexe Vorgehensweise mit den zahlreichen Möglichkeiten einer Beeinflussung des Ergebnisses bei entsprechenden chirurgischen Eingriffen ersichtlich. Die oben beschriebenen Methoden greifen meist direkt auf die Anastomosen zu und sind somit mehr oder weniger invasiv. Zu Lappenteilnekrosen kommt es, wenn nicht alle Bereiche des Lappens gleich gut perfundiert werden, entweder weil beispielsweise die Angiosome nicht weit genug reichen oder dazwischenliegende choke vessels unzureichend für den benötigten Fluss sind. In solchen Fällen, in denen die größeren Gefäße der Makrozirkulation gut angeschlossen und durchlässig sind, könnte eine Verbesserung der Mikrozirkulation direkt an der Lappenperipherie zu einem verbesserten Lappenüberleben beitragen. Hier ist an die Anwendung von verschiedenen Topika in der postoperativen Phase zu denken. In Tierversuchen konnten bereits zuverlässige Ergebnisse gezeigt werden. Eine Übertragung der Ergebnisse aus den Modellen auf den Menschen steht noch aus. (49, 50, 51)

1.4. Grundlagen zu angewendeten Topika

1.4.1. Aufnahme von Stoffen über die Haut

Die Aufnahme von Substanzen nach topischer Applikation erfolgt im Sinne einer Permeation der Moleküle unter Durchwandern der Epidermis, Diffusion in die Dermis und Resorption der Substanz in das Gefäßsystem. Die Penetration kann über Adnexen der Haut, den physiologischen Lücken in der Schutzmembran Haut, erfolgen. Dieser Weg kann transglandulär oder transfollikulär erfolgen. Der alternative Resorptionsweg führt Moleküle transzellulär oder interzellulär durch das Stratum corneum der Haut. In den letzten Jahrzehnten wurde der interzelluläre Penetrationsweg durch lipophile Domänen als bedeutungsvollster etabliert. Nach Durchdringung der obersten Hautschichten können die Stoffe in Endothelzellen aufgenommen werden. Dabei werden lipophile Substanzen leichter durch die Zellmembranen transportiert als hydrophile Substanzen. Des Weiteren spielt die Größe der Moleküle eine wesentliche Rolle. Bos et al. konnten zeigen, dass Substanzen die Haut nur durchdringen können, wenn ihr Molekulargewicht unter 500 Dalton liegt (52). (53, 54, 55)

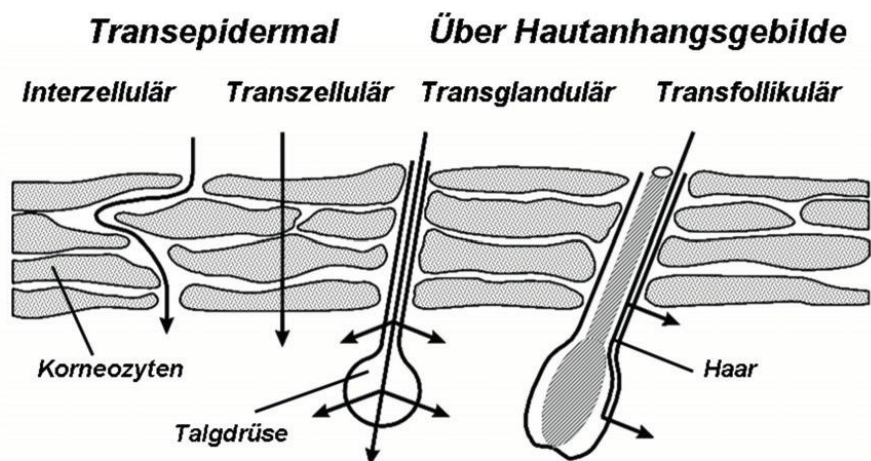


Abbildung 4: Permeation von Substanzen durch die Epidermis (aus Lippold BC. Biopharmazie. Eine Einführung zu den wichtigsten Arzneiformen. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 1984 (56))

1.4.2. Capsaicin

Capsaicin wurde erstmals 1816 von Christian Bucholz aus der Frucht von *Capsicum annuum*, dem Cayennepfeffer, isoliert. Die chemische Zusammensetzung wurde erstmals 1919 aufgeklärt, die Wege der Biosynthese

in den 1960er Jahren verstanden. Capsaicin und die verwandten Capsacinoide sind Alkaloide, die in Pflanzen der Gattung *Capsicum* aus der Familie der Nachtschattengewächse enthalten sind. Vertreter dieser Pflanzenfamilie sind unter anderem Paprika, Chilli und Cayennepfeffer. Als lipophile Substanz kann Capsaicin in Fett, Öl oder Alkohol gelöst werden. Die Strukturformel von Capsaicin zeigt Abbildung 5. (57)

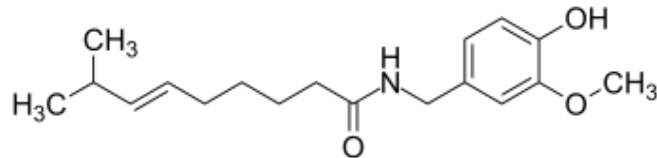


Abbildung 5: Strukturformel Capsaicin: *Trans-8-methyl-N-vanillyl-6-Nonenamid* (aus Wikipedia Capsaicin [Internet]. 2018. Available from <https://de.wikipedia.org/wiki/Capsaicin> (57))

Anwendungen und Nebenwirkungen

Seit seiner Entdeckung wurde Capsaicin vornehmlich in der Homöopathie zur Schmerztherapie mit dem Konzept eingesetzt, Gleiches mit Gleichem zu behandeln. Bereits 1850 gab es erste Berichte über schmerzerleichternde Wirkung bei brennenden und juckenden Missempfindungen. Seither werden verschiedene Darreichungsformen zur Behandlung multipler Erkrankungen, insbesondere chronischer Schmerzsyndrome, verwendet. Zu den Therapiefeldern gehören: nichtdiabetische neuropathische Schmerzen, post-herpetische Neuralgien, Arthroseschmerzen, chronische muskuloskeletale Schmerzen, post-Mastektomie-Schmerzsyndrom, hyperaktive Blase, Gastropathien, postoperative Nausea, Burning Mouth Syndrome und Juckreiz, sowie die Verbesserung der Hustenreflexe bei Patienten mit Dysphagie oder Schluckstörungen. (58, 59)

Die Wirkstoffapplikation erfolgt mittels Cremes und Lotionen, Pflaster oder intradermalen Injektionen. Es gibt auch orale Darreichungsformen sowie subcutane und intravenöse Injektionen. Moderne Applikationen beinhalten die Aufnahme über Liposome sowie Nanotechnologie-vermittelte Drug-Delivery-Systeme. (60)

Nebenwirkungen sind vor allem lokale Irritationen wie Erytheme, Juckreiz, brennende Schmerzen und Ödeme, Hauttrockenheit. Systemische Reaktionen können Hypertonie, allergische Papeln, Juckreiz, Nausea, Nasopharyngitis,

Sinusitis oder auch Bronchitis sein. Selten sind Nebenwirkungen wie Husten, Schwindel, Kopfschmerzen, Hypästhesien, periphere generalisierte Ödeme oder periphere sensible Neuropathie. Bei Kontakt mit mukösen Membranen sowie den Augen können massive Schwellungen, starkes Brennen und Photophobie oder verschwommenes Sehen auftreten. Bei Inhalation kann es zu Hustenanfällen, Bronchospasmus und Atemnot kommen. Bei oraler Überdosierung wurden Durchfall sowie abdominale Krämpfe beschrieben. Relative Kontraindikationen ergeben sich aus den Nebenwirkungen, dazu gehören: Asthma bronchiale (61). Absolute Kontraindikationen zur Anwendung von Capsaicin bestehen nach aktueller Lage der Forschung nicht. (58, 62)

Therapeutische Dosen für die topische und orale Anwendung von Capsaicin sind nicht erforscht, genaue Empfehlungen liegen nicht vor. Überdosierungen können gemäss Tierversuchen respiratorische Paralysen auslösen sowie karzinogen auf Prostata, Magen, Duodenum und Leber wirken (62). Ein Antidot ist nicht bekannt. Zur Behandlung von Intoxikation oder übermäßiger Exposition können an mukösen Membranen Öl-Bäder angewendet werden. Petroleum Gel kann zur Anwendung kommen, bei Ingestion kann Polyethylenglycol oder kalte Milch eingenommen werden. Bei Hautexposition wird das Waschen mit Fettemulgatoren und das anschliessende Wasserspülen empfohlen. (63)

Pharmakodynamik

Capsaicin bindet in polymodalen Neuronen an ein Membranprotein, den TRPV1-Rezeptor, Transient Rezeptor Potential Vanilloid Kationen Kanal Typ 1. Dieser besteht aus vier gleichen TRPV1-Einheiten, die zusammen mit zwei weiteren Untereinheiten einen Kationenkanal bilden, welcher ohne Ligandenbindung geschlossen ist. In Abbildung 6 ist der schematische Aufbau des TRPV1-Rezeptors zu sehen. (58, 64)

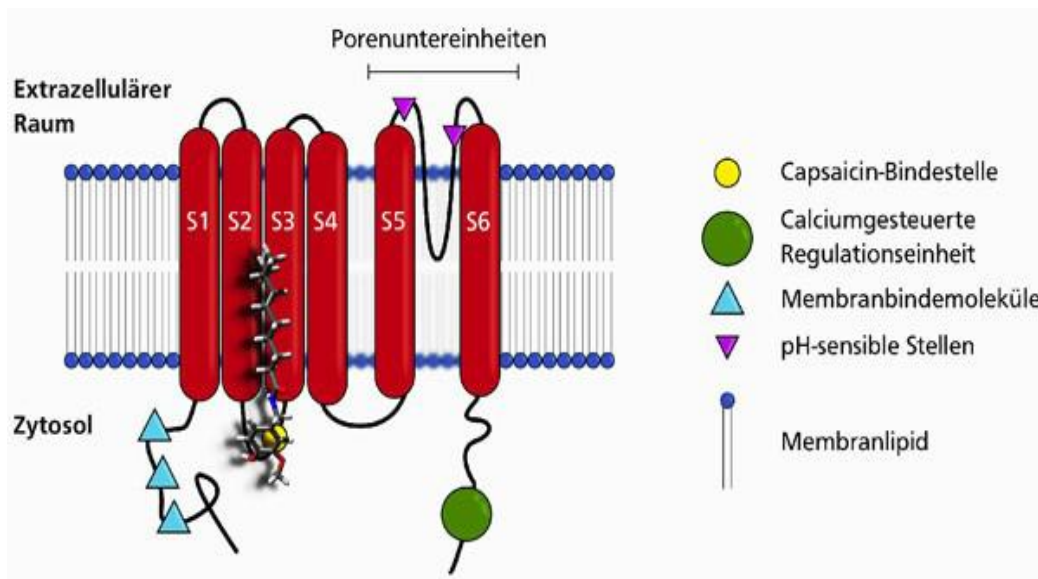


Abbildung 6: Schematischer Aufbau des TRPV1-Rezeptors (aus Marquardt S et al. Schärfe, Schmerz – Drei reizen den Rezeptor. Die Aktuelle Wochenschau der GDCh-Fachgruppe Biochemie. 2013 [Internet]. 2018 Available from archiv.aktuellewochenschau.de/druck/2013/wochenschau04_2013.pdf (64))

Durch Bindung vanilloider Wirkstoffe wie Capsaicin verändert sich die Rezeptorstruktur und öffnet einen zentralen Kationenkanal. Es kommt zum Kationeneinstrom, meist Kalzium-Ionen, und zur Zelldepolarisation. Das entstehende Aktionspotential wird über die Nervenbahnen zum Gehirn weitergeleitet. Der Rezeptor ist vornehmlich auf polymodalen Neuronen, den C- und A- δ -Fasern, sowie an Mastzellen exprimiert. Neben chemischen Liganden kann auch eine Temperatur von $>43^{\circ}$ Celsius eine Kanalöffnung auslösen, da die offene Form des Rezeptors thermodynamisch begünstigt ist. Diese verursacht eine brennende Schmerzübermittlung und ein Hitzegefühl. Auch niedrige pH-Werte im Gewebe wie sie bei Entzündungen auftreten führen zur Kanalöffnung und somit zu Auslösung des Schmerzreizes. (58)

Über axonale Reflexe der Hautgefäße bewirkt Capsaicin eine Ausschüttung von Calcitonin-Gen-Related Peptid (CGRP) und Substanz P und vermittelt eine lokale Vasodilatation und Hyperämie der Haut. Durch die Gefäßerweiterung der Haut und die Zunahme der Hautdurchblutung, die mit einem langanhaltenden Wärmegefühl einhergehen, wird die Durchblutung des darunter liegenden Gewebes erhöht, die Gefäße weiten sich, und der Stoffwechsel im Gewebe wird beschleunigt. (65)

In Abbildung 7 sind die Wirkmechanismen von Capsaicin nach topischer Applikation dargestellt.

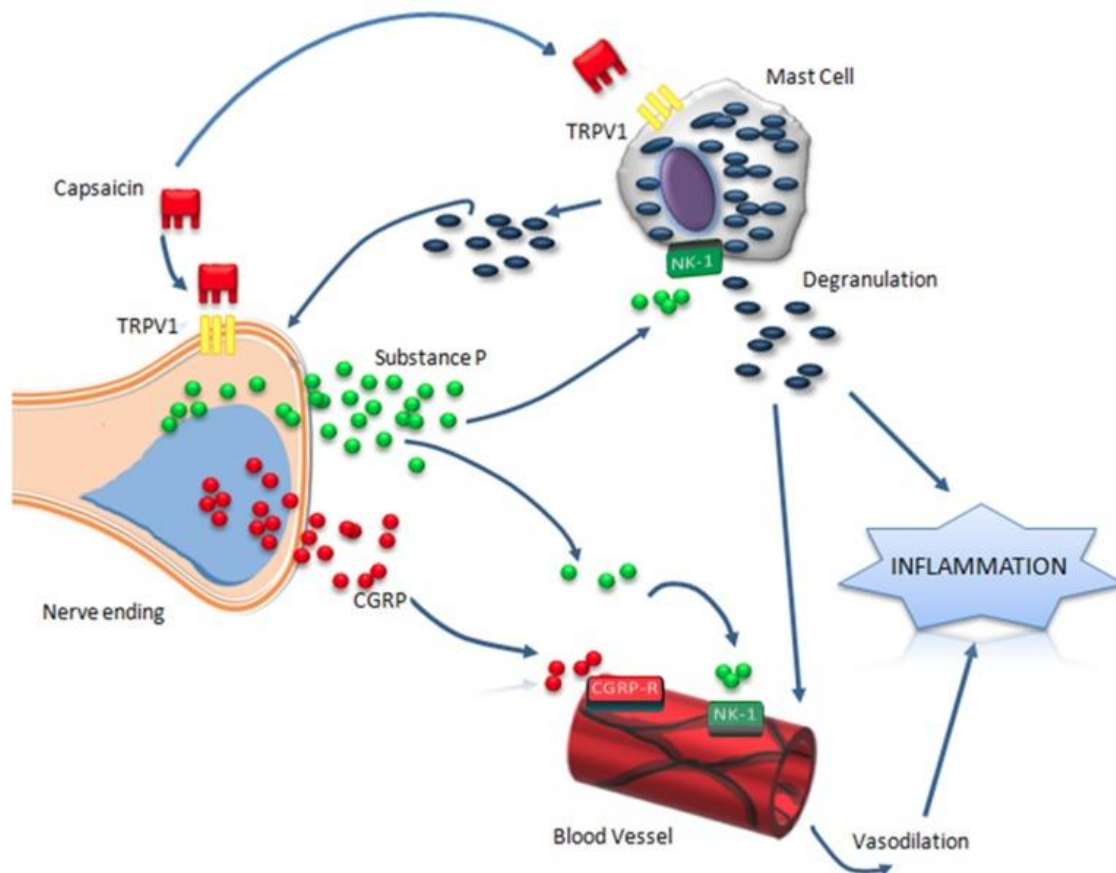


Abbildung 7: Wirkmechanismen von Capsaicin an Nervenendigungen, Blutgefäßen und Mastzellen (nach Georgescu SR et al. Capsaicin: Fried or foe in skin cancer and other related malignancies? *Nutrients*. 2017 Dec; 9(12):1365 (65))

Klinische Anwendung

Capsaicin wird häufig in der Behandlung von Schmerzen eingesetzt. Niedrig konzentrierte Cremes, Lotionen und Pflaster mit einer Dosierung um 0,025 bis 0,1% Capsaicin werden als Topika angewendet. In klinischen Studien wurde bei 3 bis 5-maliger Applikation pro Tag ein Benefit bei multiplen Schmerzsyndromen nachgewiesen. Unter anderem bei post-herpetischen Neuralgien, HIV Neuropathie, diabetischen Neuropathien und bei chronischen muskuloskelettalen Schmerzen. Bei hochkonzentrierten Pflastern, 8%, wurde in Studien eine Effizienz vergleichbar mit Pregabalin nachgewiesen. Die Wirkung erfolgt über die Depolarisation der TRPV1 tragenden Neuronen, die zu einer Desensibilisierung der sensiblen afferenten Axone führen. Des Weiteren führt die Stimulation der Substanz P Ausschüttung durch Capsaicin nach wiederholter

Appikation zu einer Depletion des Neuropeptids und einer Verminderung der Reakkumulation. Eine weitere Hypothese der analgetischen Wirkung des Capsaicins ist die Kalzium-induzierte Zytotoxizität in TRPV1 tragenden Zellen. (58, 66, 67)

Zu den weiteren Effekten des Capsaicin zählt die anorexigene Wirkung. Die genauen Mechanismen sind nicht bekannt. Vermutlich werden über zentrale sympathisch vermittelte Aktivitäten sowie über Glukagon-like-Peptid 1 ein erhöhter Energieumsatz sowie eine Appetitminderung vermittelt. (68, 69)

Eine systemische Zufuhr von Capsaicin schwächt die postprandialen Insulinspitzen in gesunden Erwachsenen ab und verringert die postprandiale Hyperglykämie in Patientinnen mit Gestationsdiabetes. Über die Aktivierung von CGRP sowie über den Signalweg der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) konnte eine antihypertensive Wirkung beschrieben, sowie eine Verzögerung des Schlaganfallrisikos in Ratten nachgewiesen werden. (72, 73)

Zusätzliche kardioprotektive Eigenschaften konnten nach Langzeitstimulation des TRPV1 Rezeptors durch Senkung der Lipidspeicherung und Minderung arteriosklerotischer Plaques in Mäusen beobachtet werden (74).

Eine Hemmung der Thrombozytenaggregation konnte 2009 von Adams et al. In vitro beschrieben werden (75). Diese Wirkung wird der Viskositätsänderung der Plättchenmembran zugeschrieben und scheint TRPV1-Rezeptor unabhängig. Um die anti-hämostatischen Wirkungen des Capsaicin zu entschlüsseln, wird weitere Forschung nötig sein. (76, 77)

In den letzten Jahrzehnten wurde Capsaicin aufgrund seiner karzinomhemmenden Wirkung intensiv untersucht. Dabei fielen auch karzinogene Wirkungen auf. Etliche Studien beschrieben Effekte einer proapoptischen Wirkung an 40 verschiedenen Krebszelllinien. Weitere Studien beschrieben eine antiangiogene Wirkung. Über die Aktivierung des TRPV1- und TRPV6-Kanals induziert Capsaicin einen kalziuminduzierten mitochondrialen Schaden. Bei topischer Capsaicinapplikation gemeinsam mit 7,12-Dimethylbenzo[a]anthracen (DMBA), einem potenten Karzinogen, wurde das Wachstum eines bestehenden Tumors deutlich beschleunigt. (78, 79, 80)

Lokale Vasodilatation

Neben der Wirkung auf die Nervenendigungen zeigt Capsaicin eine lokal vasodilatative Wirkung, die mit einer Hyperämie einhergeht. Diese Eigenschaft könnte durch eine Verbesserung der Gewebepfusion interessante Perspektiven zu einer erhöhten Überlebensrate von Lappenplastiken beitragen. Studien in Tierversuchen und am Menschen zeigen nach topischer Applikation eine schnelle Aufnahme des Capsaicins durch die Haut. Eine maximale vasodilatative Antwort wird bereits nach 30 bis 34 Minuten (min) beschrieben. (81, 82, 83, 84)

In Ratten und Hasen konnte CGRP als wichtigster Mediator der Capsaicin induzierten Vasodilatation identifiziert werden (85, 86). Hershey et al. zeigten, dass Capsaicin eine zeit- und dosisabhängige Vasodilatation auslöst, welche mittels Laser-Doppler-Perfusions-Bildgebung detektiert und quantifiziert werden kann. Eine Antagonisierung des CGRP inhibierte die Capsaicin induzierte Steigerung des DBF, jedoch mit deutlichen Schwankungen der nötigen Dosen bei Ratten und Rhesusaffen. (87)

Auch für Substanz P wird eine Rolle in der Capsaicin induzierten Vasodilatation vermutet, wie Tierversuche nahelegen. Untersuchungen für den menschlichen Stoffwechsel sind aktuell noch nicht abgeschlossen. (88)

Wirkung auf lokale Lappenplastiken

Die Wirkung des Capsaicins auf das Überleben lokaler Lappen zeigte in Tierversuchen deutliche Tendenzen. Inuma et al. führten ein signifikant verbessertes Überleben lokaler Lappen auf dem Rücken von Ratten auf einen aggregationshemmenden Effekt des Capsaicins auf Thrombozyten zurück (49). Hier erfolgte nach Lappenhebung, auf dem Rücken von Ratten, ein Aufbringen eines capsaicinhaltigen Gels über eine Inkubationszeit von 6 Tagen. In der Folge führten Miyawaki et al (89) eine Erhöhung der Lappenviabilität durch Capsaicin auf die Wirkung vasodilatativer Neuropeptide sowie eine erhöhte Neovaskularisation zurück. In den Versuchen konnte gezeigt werden, dass das Lappenüberleben nach der Applikation von topischem Capsaicin um die Lappenhebestelle signifikant zunahm, bei einer etwas geringeren Verbesserung des Lappenüberlebens bei direkter Auftragung auf die Lappenplastik. Eine Übertragung dieser, für Komplikationen nach Lappenplastiken so

aussichtsreichen Erkenntnisse auf den Menschen, steht bislang noch aus. (49, 90, 91)

1.5. Zielsetzung und Hypothesen

Aufgrund der aktuellen Kenntnisse über die Wirkung von Capsaicin wurde als Arbeitshypothese angenommen, dass Capsaicin die Hautdurchblutung steigert und dadurch zu einer erhöhten Sauerstoffkonzentration des Gewebes führt. Bisherige Methoden zur Prävention und Behandlung von Komplikationen bei lokalen und freien Lappenplastiken haben immer auch systemische (Neben)wirkungen. Bei kutanen Lappenplastiken liegen die Probleme in der Sauerstoff- und Nährstoffverfügbarkeit im dermalen Plexus. Dieser ist lipophilen Substanzen wie Capsaicin gut zugänglich und kann durch topisch angewendete Präparate behandelt werden.

In der vorliegenden Arbeit wird eine allgemein gebräuchliche capsaicinhaltige Creme, Finalgon[®], verwendet, und der Effekt auf die Hautdurchblutung gemessen. In der klinischen Praxis wird zur Pflege der Haut und von Narben häufig Bepanthen[®] verwendet. Da Bepanthen[®] wie auch Finalgon[®] über eine Wollwachsbasis verfügt, wurde dieses in der vorliegenden Arbeit als Kontrollsubstanz verwendet.

Auf Basis der vorangegangenen Überlegungen lassen sich für die vorliegende Arbeit folgende Hypothesen ableiten:

- Finalgon[®] zeigt im Vergleich zu Bepanthen[®] eine lokal durchblutungssteigernde Wirkung auf die Haut, im Bereich der Applikation, wie auch in der Umgebung.
- Der Effekt von Finalgon[®] ist anhaltend und langsam abklingend.
- Nach Applikation von Finalgon[®] zeigt sich durch eine vermehrte Durchblutung auch eine erhöhte Sauerstoffversorgung im umgebenden Gewebe.

Zu den oben formulierten Alternativhypothesen wird zu statistischen Zwecken jeweils eine dazugehörige, die jeweilige Hypothese logisch ausschließende, Nullhypothese als Gegenteil oder Verneinung dieser Hypothese angenommen.

Als Teil einer größer angelegten Studie mit Messungen der Auswirkung unterschiedlicher Substanzgruppen auf die Mikrozirkulation der Haut, soll in dieser Arbeit die Änderung des DBF nach topischer Finalgon® Applikation an gesunden Probanden quantitativ erfasst und ausgewertet werden, um Referenzwerte für eine klinische Umsetzung am Patienten zu schaffen und geeignete Monitoring Systeme zu etablieren.

Es wird angenommen, dass die Durchblutung der Haut bei chirurgischen Interventionen durch Auftragen von Finalgon® positiv beeinflusst werden kann.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um einen Ausschnitt einer prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie, in der verschiedene Präparate und deren Einfluss auf die Durchblutung der Haut untersucht wurden. (92)

Die Akquirierung der Probanden erfolgte innerhalb eines Zeitraums von Mai 2013 bis Juli 2016. Vor der Untersuchung wurden alle Probanden vor ihrer schriftlichen Einwilligung ausführlich über die Studie informiert. Das Studiendesign wurde durch die medizinische Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt (Antragsnummer: 496/2013BO1) und folgte den Bestimmungen der Helsinki Deklaration von 1964 und ihrer späteren Ergänzungen (93).

Die Verblindung und Randomisierung erfolgte durch den Studienleiter. Die Messungen wurden gemeinsam durch einen Arzt und eine Assistenzperson durchgeführt. Die Durchführung der Messung, die Erhebung der anthropometrischen Daten sowie die Anamnese der Probanden erfolgten in den Räumlichkeiten der BG Unfallklinik Tübingen. Die Probanden wurden während der Studie immer durch einen Arzt beaufsichtigt.

2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

Es wurden weibliche und männliche Probanden im Altersbereich zwischen 18 und 40 Jahren untersucht. Probanden mussten volljährig sein, sowie körperlich und geistig fähig sein, das Wesen der Untersuchungen zu verstehen und die sitzende Körperposition während dem Untersuchungsverlauf zu halten.

Ausschlusskriterien

Probanden wurden ausgeschlossen, wenn sie nicht in der Lage waren, für den Untersuchungszeitraum zu sitzen. Ausgeschlossen wurden auch Probanden mit bekannten Allergien gegen einen Inhaltsstoff der angewendeten Cremes oder mit systemischen Erkrankungen, wie beispielsweise eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, Thrombose, Sklerodermie oder andere Durchblutungs- oder Empfindungsstörungen. Weitere Ausschlusskriterien waren

Medikamenteneinnahmen mit Einfluss auf das Gefäßsystem. Alle Ein- und Ausschlusskriterien werden zur Übersicht in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Probanden
Alter zwischen 18-40 Jahren	☐
Sitzen über den Zeitraum von 3 Stunden	☐
Geistige Fähigkeit zur Einwilligung	☐
Ausschlusskriterien	Probanden
Systolischer Blutdruck	≥ 180 mm Hg
BMI	≥ 35
Allergien gegen Inhaltsstoffe der Salben	☐
Sklerodermie, Morbus Raynaud, Vaskulitiden, Kollagenosen	☐
pAVK, Z.n. Thrombose	☐
Diabetes mellitus	☐
Koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz	☐
Konsum koffein- und kakaohaltiger Genußmittel am Untersuchungstag	☐
Nikotinkonsum 4 h vor Untersuchung	☐
versagte Einverständniserklärung	☐

Als Studienabbruch wurde ein Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen, insbesondere von Hautreaktionen festgelegt. Die Sicherheit der Probanden während der Messungen wurde durch den stets anwesenden Studienarzt in den Räumlichkeiten der BG Unfallklinik sichergestellt.

2.1.2. Probandenkollektiv

Insgesamt wurden 51 Probanden ohne bekannte Vorerkrankungen voruntersucht. Von diesen 51 Probanden wurde 1 Proband aufgrund hypertensiver Entgleisung während der Eingangsmessung der Vitalparameter ausgeschlossen. 4 weitere Personen wurden aufgrund ihres Alters ausgeschlossen, da eine altersabhängige Änderung der Mikrozirkulation der Haut nachgewiesen ist (94, 95). Auch die Effekte von Capsaicin wurden durch Munce et al. als altersabhängig beschrieben (96). Aufgrund dieser Erkenntnisse, wurde eine Begrenzung der Altersgruppen eingeführt.

Es konnten 29 Frauen und 17 Männer in die Studie eingeschlossen werden. Abbildung 8 zeigt den Studiengruppenverlauf der vorliegenden Arbeit.

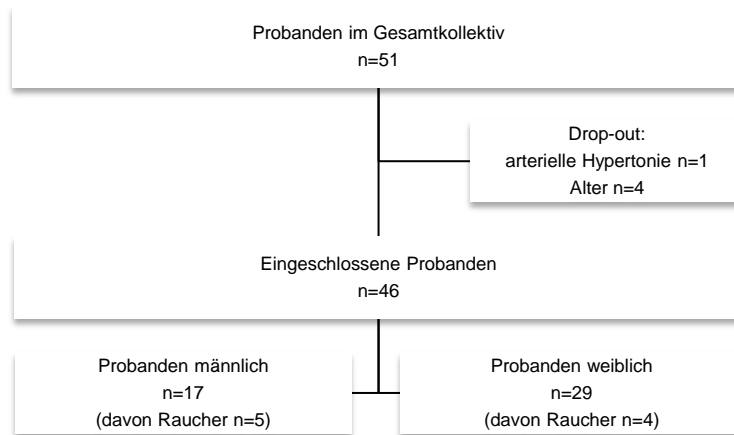


Abbildung 8: Übersicht Probandenkollektiv

Die Probanden hatten ein Durchschnittsalter von 26,5 Jahren. Der BMI befand sich mit einem Mittelwert von 22,4kg/m² definitionsgemäß im Bereich des Normalgewichts (97). Da bei adipösen Patienten eine Funktionseinbuße der Mikrozirkulation bekannt ist, wurden diese ausgeschlossen (98). Bei allen Probanden konnten die Messungen bis zum Ende durchgeführt werden. Es traten keine allergischen Hautreaktionen oder andere Nebenwirkungen auf.

Die anthropometrischen Daten der Probandengruppe sind in Tabelle 2 ersichtlich.

Tabelle 2: Anthropometrische Daten im Kollektiv

Parameter	Probanden n=46	
	Mittelwert	Bereich
Alter, Jahre	26,5	18-40
Gewicht, kg	67,9	48-105
Größe, cm	174,0	158-190
BMI, kg/m ²	22,4	17,9-33,1

Im Probandenkollektiv fanden sich 9 Raucher, davon 5 Männer und 4 Frauen. Dies entspricht 19,6% der Probanden. Einschränkungen der Hautdurchblutung durch chronischen Nikotinabusus konnten in Studien bereits ausgeschlossen werden (99). Tabelle 3 zeigt den Anteil an Männern, Frauen sowie Rauchern und Nichtrauchern in der Probandengruppe.

Tabelle 3: Anteil Raucher-Nichtraucher, Frauen-Männer

Parameter	Probanden	Frauen	Männer
Anzahl, n (%)	46 (100%)	29 (63%)	17 (37%)
Raucher, n (%)	9 (19,6%)	4 (8,7%)	5 (10,9%)
Nichtraucher, n (%)	37 (80,4%)	24 (52,2%)	13 (28,3%)

2.1.3. Verblindung und Randomisierung

Vor Durchführung der Messung wurden die verwendeten Cremes durch den Studienleiter einem Verblindungsprozess unterzogen. Sie wurden hierzu in 2ml Injekt[®]Solo Spritzen der Firma B. Braun, Melsungen, abgefüllt und mit einer Nummer gekennzeichnet. Die dazugehörige Zuordnungsliste wurde separat vom Studienleiter gesichert. Nach Beendigung der Studie erfolgte anhand der Liste die Zuordnung der Cremes zu den erhobenen Messwerten. Die Randomisierung wurde mittels eines internetbasierten Programms, Research Randomizer, festgelegt (100). So wurde eine individuelle Probandenzuordnung zu der Reihenfolge der Cremeapplikation erstellt. Die an der Datenerhebung beteiligten Untersucher sowie Probanden waren somit bezüglich der Position der Präparate im Untersuchungsablauf verblindet.

2.2. Messinstrumente

2.2.1. Messung der Temperaturen und Hautrötung

Die Raumtemperatur und Hauttemperatur wurden mittels ThermoDock[®] von Medisana gemessen. Hierbei handelt es sich um ein Infrarot-Thermometer. Die Temperatur wurde an den Messpunkten am Rücken durchgängig erfasst. (101) Nach Auftragung der Cremes wurden die lokalen Reaktionen der Haut beobachtet, und die maximale Rötung um den Auftragungspunkt der Finalgon[®] Creme mit einem durchsichtigen Lineal in Zentimetern gemessen.

2.2.2. Messung von Blutdruck und Puls

Die instrumentelle Messung der Vitalparameter, Blutdruck und Puls, erfolgte während der Messung mittels CardioDock[®]2 von Medisana. (101)

Die Geräte von Medisana wurden an ein iPhone angeschlossen und über das dazugehörige Programm VitaDock[®]App bedient. Bei beiden Geräten handelt es sich um zertifizierte Medizinprodukte nach der Richtlinie MDD 93/42/EEC. (101)

2.2.3. Messung der Laser-Doppler-Flow- und Gewebespektrometrie

Zur Charakterisierung des DBF wurden als Messparameter der mikrovaskuläre Blutfluss, die Blutflussgeschwindigkeit, die postkapilläre Sauerstoffsättigung und die relative Hämoglobinmenge herangezogen. Dabei repräsentiert die relative Hämoglobinmenge den Füllzustand und die Dichte der Gefäße. (102)

O2C-Gerät

Zur Messung der oben genannten Durchblutungsparameter wurde das Oxygen-to-See-Gerät LW1/2-1/2 (O2C) der Firma LEA Medizintechnik GmbH, Giessen verwendet. Auf der Hautoberfläche wird über eine Flachsonde (LF-2) des Gerätes die postkapilläre Sauerstoffsättigung (SO₂), die relative Hämoglobinmenge (rHb), der mikrovaskuläre Blutfluss (Flow) und die Blutflussgeschwindigkeit (Velocity) gemessen. Das Gerät entspricht der Richtlinie 93/42/EWG für Medizinprodukte.



Abbildung 9: Oxygen-to-See-Gerät der Firma LEA Medizintechnik GmbH (aus LEA Medizintechnik GmbH Giessen. [Internet]. 2018 Available from <http://www.lea.de/deu/indexd.html> (103))

Gemessen wird durch ein kombiniertes Verfahren der Gewebespektrometrie: Einerseits mittels Licht eines kontinuierlichen Spektrums an Wellenlängen, so wird mittels Weisslichtspektrometrie die Sauerstoffsättigung und die relative Hämoglobinmenge gemessen. Andererseits wird mit dem Licht einer spezifischen Wellenlänge, in Laser-Doppler Technik, die Blutflussgeschwindigkeit bestimmt. Das in das Gewebe gesendete Licht wird an den Mitochondrien gestreut und ändert die Ausbreitungsrichtung. Die Remission kann mit Signaldetektion parallel zur Lichteinstrahlung gemessen werden. Durch die Streuung wird dabei lediglich die Lichtintensität nicht aber die Farbe verändert. Zusätzlich wird das Licht abhängig von der Wellenlänge

von den Blutfarbstoffen, vor allem Hämoglobin, in Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung absorbiert und dadurch auch die Farbe des Lichtes verändert.

Licht, das an einer oberflächlichen Stelle des Gewebes eingestrahlt wird, kann abgeschwächt und farblich verändert wieder detektiert werden. Dabei definiert der Abstand zwischen Einstrahlungs- und Detektionsstelle maßgeblich die Detektionstiefe des Lichtes. Dieser Abstand wird auch als Separation bezeichnet. In Abbildung 10 ist ein Schema des Messprinzipes des O₂C-Gerätes ersichtlich. (102)

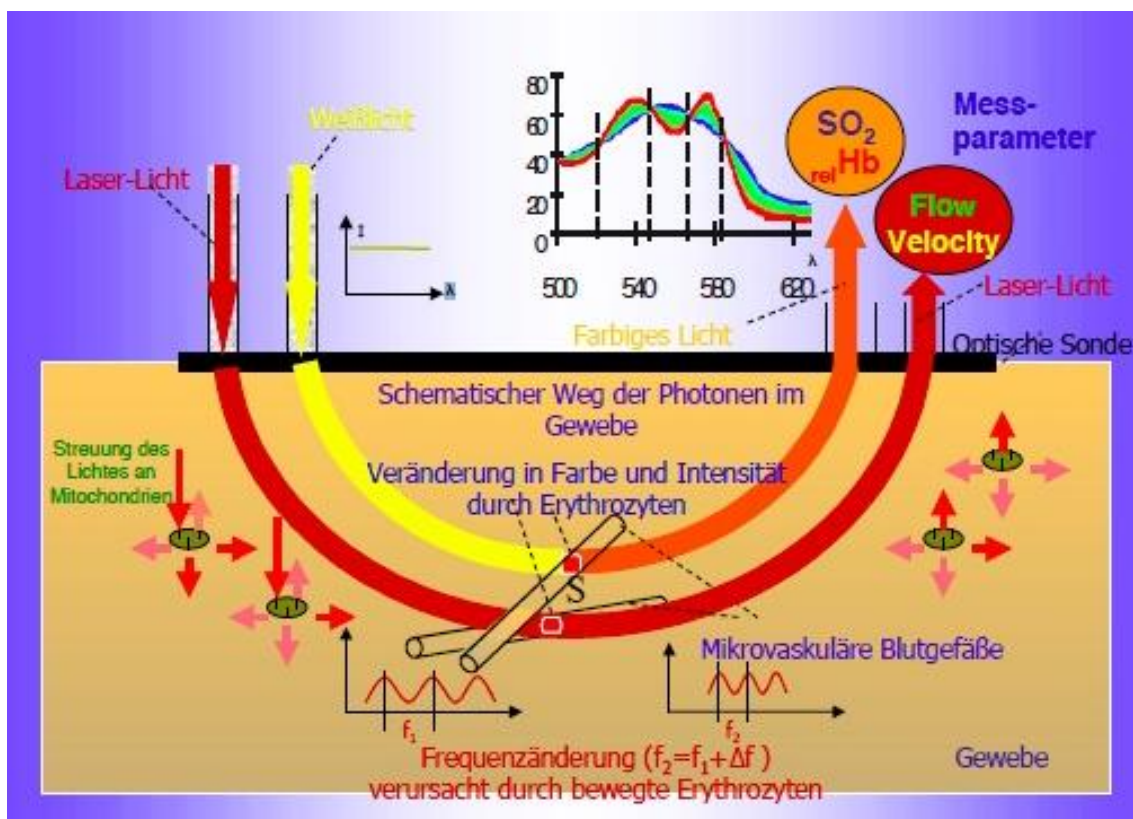


Abbildung 10: Schema der Lichtausbreitung im Gewebe (aus Krug A. LEA Medizintechnik GmbH 2006 [Internet]. 2018 Available from <http://www.syco-medata.de/files/o2c-messprinzipien.pdf> (102))

Durch eine Vergrößerung des Abstandes zwischen Illumination und Detektion, kann das Licht aus einer größeren Tiefe gemessen werden. Ein Schema dazu ist in Abbildung 11 gegeben.

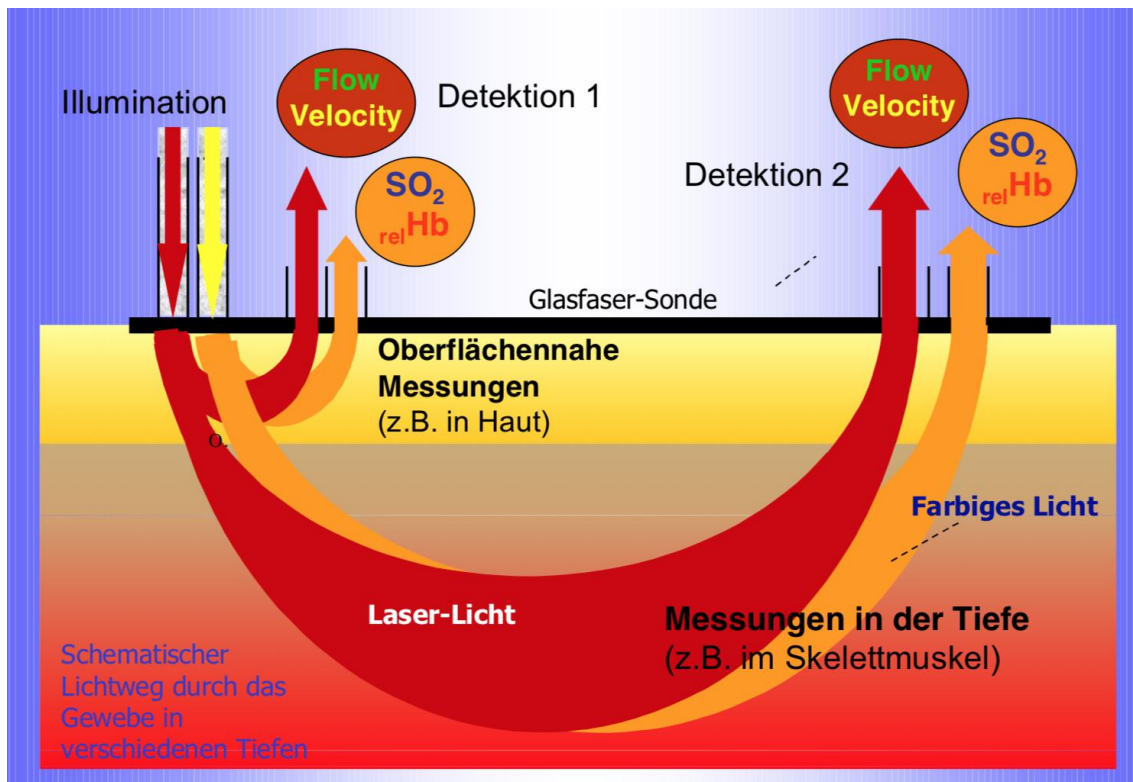


Abbildung 11: Schema der Photonen Detektion (aus Krug A. LEA Medizintechnik GmbH 2006 [Internet]. 2018 Available from <http://www.syco-medata.de/files/o2c-messsprinzipien.pdf> (102))

Durch Auswahl einer Separation und eines geeigneten Wellenlängenbereiches lassen sich verschiedene Detektionstiefen definieren, sodass mit geeigneten Sonden nicht invasiv gearbeitet werden kann. In dieser Arbeit wurde eine Sonde zur Messung der Haut in 2mm Tiefe und zur Messung in 8mm Tiefe verwendet.

Laser-Doppler-Flowmetrie

Im O2C-Gerät wird Laserlicht, das durch eine einzige Wellenlänge, Frequenz, gekennzeichnet ist, verwendet. Wenn das Laserlicht auf einen bewegten Erythrozyten trifft, werden die Wellen in ihrer Frequenz verschoben – ein als Doppler-Shift bekanntes Phänomen. Aus der Frequenzverschiebung lässt sich die Geschwindigkeit der Erythrozyten messen. Aus der Höhe der detektierten Lichtintensität kann zudem die Anzahl der bewegten Erythrozyten bestimmt werden. „Das Produkt aus Geschwindigkeit (v_i) multipliziert mit der Anzahl der Erythrozyten mit dieser Geschwindigkeit (N_i) summiert über alle auftretenden Erythrozytengeschwindigkeiten (\sum_i) definiert den Blutfluss in der Mikrozirkulation“ (102). Dies ist Abbildung 12 zu entnehmen. (102)

$\sum_i v_i \cdot N_i = \text{Blutfluss}$

Abbildung 12: Definition Blutfluss (aus Krug A. LEA Medizintechnik GmbH 2006 [Internet]. 2018 Available from <http://www.syco-medata.de/files/o2c-messprinzipien.pdf> (102))

Gewebespektrometrie

Mit der im O2C-Gerät integrierten Weisslichttechnologie, die Licht einer Vielzahl von Wellenlängen nach Abgleich in annähernd gleicher Intensität verwendet, kann in das Gewebe eingestrahlt Licht nach Streuung im Gewebe an der Oberfläche wieder detektiert werden. Auf dem Weg durch das Gewebe wird das Licht in seiner Farbe verändert und liefert somit eine Information über die Farbe, zum Beispiel des Blutes.

Die Blutfarbe ist durch die Sättigung des Blutes mit Sauerstoff bestimmt. Zu 100% gesättigtes Hämoglobin ist hellrot. Je geringer die Sauerstoffsättigung, desto dunkler wird die rote Farbe. Aus der an der Oberfläche detektierten Farbe des Lichtes kann die Sauerstoffsättigung des Blutes bestimmt werden, da die Farbverläufe die Oxygenierungsveränderung widerspiegelt.

Zudem kann mit der Weisslichttechnologie die lokale Hämoglobinmenge bestimmt werden. Dazu wird die durch das Hämoglobin verursachte Absorption, gemessen. So ist es möglich, die lokale Blutmenge in den mikrovaskulären Gefäßen zu bestimmen. Die relative Hämoglobinmenge wird dabei in AU, arbitrary units, angegeben. Zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung und der relativen Hämoglobinmenge bis in etwa 2mm Tiefe der Haut, oberflächlich, wird in der Regel der sichtbare Wellenlängenbereich von 500 bis 630nm ausgewertet. In Abbildung 13 sind beispielhaft die Farbverläufe von verschiedenen Hämoglobinspektren unterschiedlicher Blutmengen im Gewebe und Hämoglobin-Absorptions-Spektren dargestellt. (102)

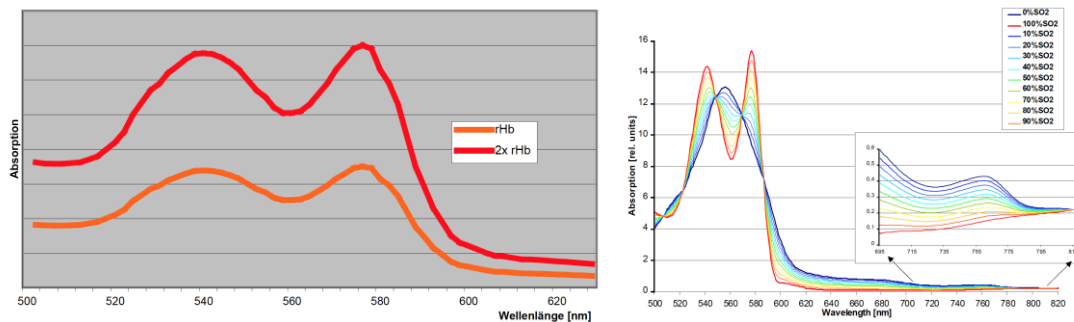


Abbildung 13: Beispiel: Hämoglobinspektren unterschiedlicher Blutmengen und Hämoglobin-Absorptions-Spektren im Gewebe (aus Krug A. LEA Medizintechnik GmbH 2006 [Internet]. 2018 Available from <http://www.syco-medata.de/files/o2c-messsprinzipien.pdf> (102))

Messwerte

Die Detektion aller Signale des O2C-Gerätes erfolgt mit derselben Sonde, somit können nicht-invasive Messwerte der Mikrozirkulation erhoben werden (99, 105).

Im Kapillarbett verteilt sich das meiste Blut in den venösen Anteilen, sodass bei den beschriebenen Messungen die kapillar-venöse Sauerstoffsättigung in Prozent bestimmt wird. Diese ist ein sehr guter Marker für Gewebehypoxie in den letzten Wiesen von Lappenplastiken oder Transplantaten. Die relative Hämoglobinmenge, gemessen in arbitrary units (AU), entspricht einer Absolutmessung nach Kalibrierung des Gerätes und beschreibt den Füllzustand der Gefäße im dermalen Plexus. Eine erhöhte relative Hämoglobinmenge kann durch eine erhöhte kapilläre Rekrutierung oder einen venösen Stau des dermalen Plexus verursacht werden. Der mikrovaskuläre Blutfluss, Flow, gemessen in AU, und die Blutflussgeschwindigkeit, Velocity (AU), zeigen Ischämie und Hyperämie des Gewebes an.

In den letzten Jahren hat sich die Technik der Laser-Doppler-Flowmetrie als Goldstandard in der Evaluation der Mikrozirkulation und seiner Änderungen etabliert. (104)

2.3. Verwendete Externa

2.3.1. Finalgon® CPD Wärmecreme

Es wurde Finalgon® CPD Wärmecreme der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, im folgenden Finalgon® bezeichnet, zur

Untersuchung des durchblutungssteigernden Effektes verwendet. Finalgon® enthält den Wirkstoff Cayennepfeffer-Dickextrakt. 100g Creme enthalten 0,6627 bis 1,8292g Dickextrakt aus Cayennepfeffe entsprechend 53mg Capsaicinoide berechnet als Capsaicin. Weitere nicht arzneilich wirksame Bestandteile der Creme sind: dickflüssiges Paraffin, gereinigtes Wasser, Propylenglycol, Wollwachs, sprühgetrockneter Glucosesirup, mittelkettige Triglyceride, Dimeticon, Carbomer 980, Rosmarinöl, Phenoxyethanol, Natriumhydroxid, Cetylstertylalkohol, Glycerolmono/di-(palmitat/sterat)-Natriumstearat. (105)

In der vorliegenden Arbeit soll die Hyperämie, welche durch Capsaicin in der Haut ausgelöst wird, quantitativ erfasst und die so entstehenden Veränderungen beschrieben werden.

2.3.2. Bepanthen® Creme

Als Kontrolle für die Finalgon® Applikation wurde in der vorliegenden Arbeit Bepanthen® Creme der Firma Bayer AG Austria, im folgenden Bepanthen®, bezeichnet, verwendet. Bepanthen® Creme enthält den Wirkstoff Dexpanthenol. Dexpanthenol ist ein Provitamin welches im Körper zu Vitamin B5 umgewandelt wird (106). Pantothenensäure ist für den Stoffwechsel essentiell und für den Aufbau und die Regeneration von Haut und Schleimhaut unentbehrlich. Panthothensäure spielt über den Einbau in Coenzym A unter anderem eine Rolle im Zitratzyklus, bei der Biosynthese von Steroidhormonen, ist Teil der Entgiftungsfunktion der Leber und nötig für die normale Funktion der Haut sowie deren Regenerationsprozesse und Wundheilung (107, 108). In 1g Bepanthen® sind 50mg Dexpanthenol (5%) enthalten. Weitere nicht arzneilich wirksame Salbenbestandteile sind: 2-Hydroxy-3,3-dimethylbutyrolacton, Phenoxyethanol, Amphisol K, Cetylalkohol, Cetylsterylalkohol, Wollwachs (E913), Propylenglykol und gereinigtes Wasser. (109)

2.4. Studienablauf und Aufbau der Messung

Die einzelnen Teilschritte der Messung für die vorliegende Studie folgten stets einem festen Schema. Zunächst erfolgte die ausführliche Information zur Studie, sowie das Einholen der mündlichen und schriftlichen Einwilligung der Probanden. Im nächsten Schritt wurde die Anamnese erfasst und Allergien ausgeschlossen. Die Probanden wurden zu Nikotinkarenz über mindestens 4

Stunden vor der Studienteilnahme instruiert. Am Tag der Untersuchung wurde der Genuss von Kaffee, Kakao, Tee, Schokolade und anderen koffeinhaltigen Getränken untersagt, und die Einhaltung vor Versuchsbeginn abgefragt. Es folgten die nötigen Voruntersuchungen zur Überprüfung möglicher Ausschlusskriterien.

Die Datenerhebung erfolgte durch einen Arzt und einen Assistenten mit fester Aufgabenverteilung über den gesamten Verlauf der Messungen, um die Entstehung systematischer Fehler durch interindividuelle Schwankung der Gerätehandhabung auszuschließen.

Der Proband nahm bequem sitzend Platz, um die Untersuchungsposition über die gesamte Dauer der Messungen nicht zu verändern. Die Raumtemperatur wurde über alle Messungen hinaus konstant gehalten. Von jedem Probanden wurden neben der Messung von Hauttemperatur am Punkt der Cremeapplikation und Parameter der Hautdurchblutung die Vitalparameter Blutdruck und Puls jeweils am linken Arm erfasst. Vor Beginn der Messungen erfolgte die Entfernung eventuell störender Haare im Untersuchungsbereich am Rücken mit einem Clipper sowie eine vorsichtige Reinigung der Haut mit Octenisept® (Schülke und Mayr GmbH, Norderstedt, Deutschland) um eine möglichst geringe Beeinflussung der Mikrozirkulation durch das Desinfektionsmittel sicher zu stellen (16).

Nach diesen Vorbereitungen wurde die eigentliche Untersuchung mit Messung der Hautdurchblutung mittels O2C-Gerät durchgeführt. Zunächst wurde der Ausgangswert an der unbehandelten Haut an allen Messpunkten ermittelt, dann erfolgte die 15 minütige Inkubation wie in Abbildung 16 zu erkennen. Einen Überblick über die einzelnen Teilschritte der Messung gibt Abbildung 14.

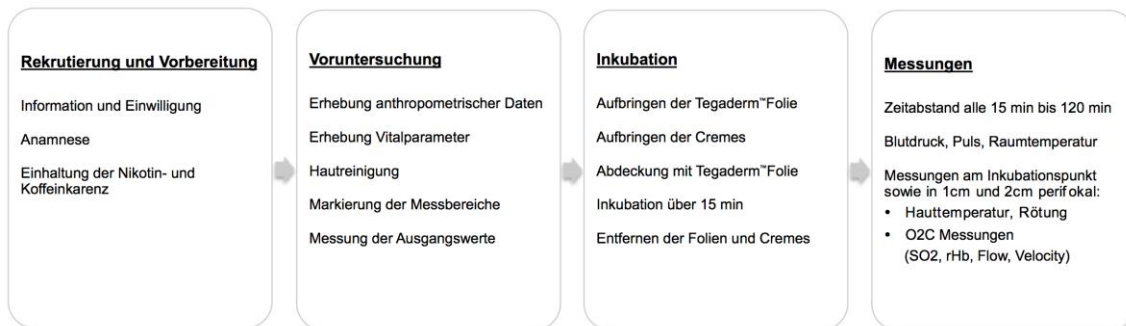


Abbildung 14: Ablauf der Untersuchungen

Zunächst wurden die Mess-Stellen auf der Haut entsprechend der Oberfläche der Sonde festgelegt. An Punkt P1 befand sich die 2x1cm große Applikationsstelle, das Zentrum der Applikation und Messung. In 1cm Entfernung direkt anschliessend die Mess-Stelle P2, ein unbehandeltes Hautareal jedoch direkt an das Behandlungsareal angrenzend, ebenfalls 2x1cm groß. Daran anschliessend befand sich die unbehandelte Mess-Stelle P3, in 2cm Entfernung von der Applikation. Abbildung 15 zeigt schematisch die Anordnung der Messpunkte. Parallel hierzu erfolgten die Messungen der Haut- und Raumtemperatur sowie Blutdruck und Pulsmessungen.

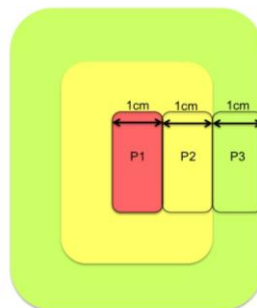


Abbildung 15: Schematische Darstellung der Messpunkte

Zur Ermittlung des Ausgangswertes (Start, 0min) erfolgte vor Auftragen der Topika die Messung der Hauttemperatur und der Hautdurchblutung mittels O2C-Messungen an jedem Messpunkt. Das Auftragen der Cremes erfolgte lokalisiert, indem eine 3M™ Tegaderm™-Folie (Fresenius-Kabi, Bad Homburg, Deutschland) von 20cm Länge auf den oberen Rücken über den Schulterblättern geklebt wurde. Zuvor wurden aus der Folie zwei 2x1cm große Rechtecke im Abstand von 6cm ausgeschnitten. Dies gewährleistete eine auf diese Stelle beschränkte Wirkung der Cremes. Auf diese Weise konnten auch Interaktionen oder ein Verteilen während der Inkubationszeit verhindert werden.

Anschließend wurden 0,4ml der in Spritzen abgefüllten und nummerierten Cremes in der für den Probanden mittels Randomisierungsprozess zuvor festgelegten Reihenfolge aufgetragen. Die Cremes wurden im Anschluss mit einem weiteren Streifen 3M™ Tegaderm™-Folie abgedeckt und für 15min inkubiert.

Nach der Einwirkzeit von 15min wurden die Folien und die Cremes entfernt. Hierbei wurde besonders darauf geachtet, keinen Druck oder Reibung auf die Haut auszuüben. Es erfolgte die Erfassung der maximalen Rötung um den Auftragungspunkt in Zentimeter. Erneut wurden die Werte der Hauttemperatur und die Parameter der Hautdurchblutung für jeden Messpunkt sowie Blutdruck, Puls und Raumtemperatur erfasst. Diese Messungen wurden alle 15min bis zum Abschluss von 120min nach Auftragen der Cremes wiederholt. Die folgende Abbildung zeigt die Salbeninkubation unter Okklusionsfixierung auf dem Rücken eines Probanden sowie die Durchführung der O2C-Messung mittels Sonde.



Abbildung 16: Salbeninkubation und Sondenmessung am Rücken eines Probanden

2.5. Statistische Auswertung

Nach Abschluss der Datenerhebung erfolgte die Zusammenstellung der Daten in einer Excel Tabelle (Microsoft® Excel® für Mac 2011, Version 14.1.0, Redmond, Vereinigte Staaten). Nun wurde die Randomisierung durch Abgleich mit der Zuordnungsliste vom Studienarzt aufgehoben, und die Datentabelle anonymisiert. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS Version 24.0.0.0 (IBM Corporation, NY, USA). Unter Verwendung des Shapiro-Wilk Tests (110) wurden die Daten auf Normalverteilung untersucht. Im Falle einer Normalverteilung erfolgte die Datenauswertung nach dem zweiseitig gepaarten T-Test bei einem Konfidenzintervall von 95%. Es erfolgte so bei

intervallskalierten Daten die Überprüfung auf Unterscheidung der mittleren Differenz der Messwerte zweier miteinander verbundenen Stichproben.

Für die anthropometrischen Daten lag keine Normalverteilung vor. Diese Daten wurden mittels deskriptiver Statistik beschrieben und das arithmetische Mittel ebenso wie die Standardabweichung (SD) berechnet.

Die Mittelwerte (MW) der Messwerte sind in den jeweiligen Tabellen und Abbildungen dargestellt. Für die dreidimensionalen Graphiken wurden die Mittelwerte der Messwerte in Relation zu den Mittelwerten der Ausgangswerte gesetzt. Dieser wurde zum Vergleich als 100% gesetzt. Es erfolgen daher die Datenangaben der Veränderungen des DBF, gemessen in SO₂, rHb, Flow und Velocity in 2mm und 8mm Tiefe, in Prozent des Ausgangswertes. Dies wird in den Tabellen als MW(%) ausgewiesen. Im Falle einer Fehlmessung oder eines Messausfalles des O2C-Gerätes wurde dieser Wert durch den Mittelwert der bei allen Probanden erhobenen Messungen ersetzt. Dies trat bei insgesamt 5 Messungen auf, dies entspricht bei rund 2.484 Messungen einem Anteil von 0,201%.

Die Interpretation der Ergebnisse erfolgte bezüglich des Signifikanzniveaus entsprechend der folgenden Tabelle 4 (111). Dabei werden signifikante Werte fett gedruckt dargestellt. Ein statistischer Trend wird zum leichteren Auffinden nur kursiv geschrieben.

Tabelle 4: Definition des Signifikanzniveaus (111, 112)

Irrtumswahrscheinlichkeit (p)	> 0,1	0,1- 0,05	< 0,05	< 0,001
Bedeutung	nicht signifikant	<i>statistischer Trend</i>	signifikant	hoch- signifikant*

3. Ergebnisse

Die Ergebnisse werden nach Untersuchungsmethoden geordnet und jeweils vergleichend für Finalgon® und Bepanthen® bearbeitet. Die im vorangegangenen Text bereits eingeführten Abkürzungen für Parameter und Messpunkte werden in diesem Kapitel gleichermaßen in den Tabellen verwendet.

3.1. Anthropometrische Daten

Von den zunächst 51 Studienteilnehmern konnten 46 Probanden in die Studie eingeschlossen werden. Eingeschlossen wurden 29 Frauen und 17 Männer mit einem durchschnittlichen Alter von 26,5 Jahren. Alle Probanden waren zwischen 18 und 40 Jahre alt. Tabelle 5 zeigt die Auswertung der zugrundeliegenden anthropometrischen Daten. Der Anteil der Frauen betrug 63%.

Tabelle 5: Auswertung Anthropometrische Daten im Kollektiv

Probandendaten	Probandenzahl n=46		Bereich
	MW	± SD	
Männer : Frauen	17 : 29		
Alter, Jahre	26,5	± 4,3	18-40
Gewicht, kg	67,9	± 13,0	48-105
Größe, cm	174,0	± 8,3	158-190
BMI, kg/m ²	22,4	± 3,0	17,9-33,1
Raucher : Nichtraucher	9 : 37		

Die erhobenen Daten wiesen in Stichproben keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede auf, sodass das Kollektiv im Ganzen ausgewertet wurde. Unter den Probanden fanden sich 9 Raucher, dies entspricht 19,6% des Kollektivs. Davon waren fünf Männer und vier Frauen. Die Abbildung 17 zeigt die Altersverteilung der Probanden.

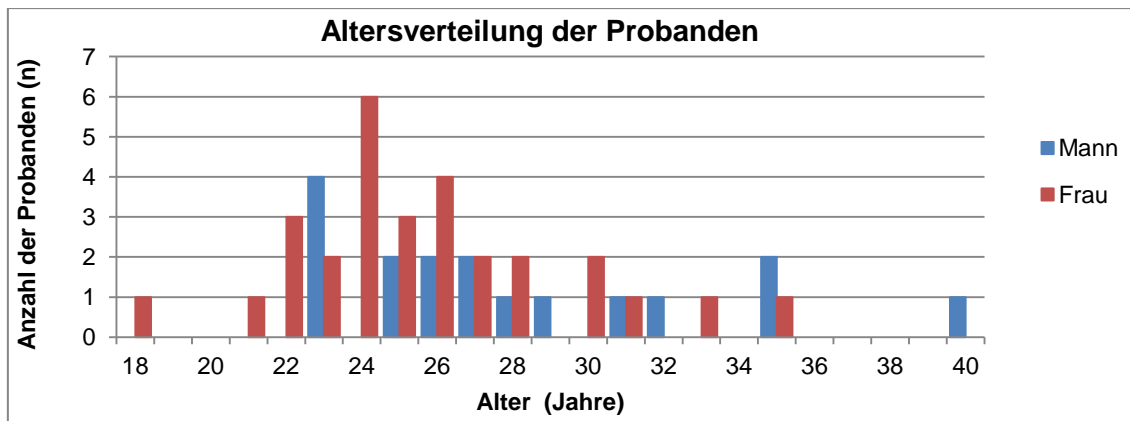


Abbildung 17: Altersverteilung der Probanden

Der BMI befand sich mit einem Mittelwert von $22,4 \pm 3,1 \text{ kg/m}^2$ im Normbereich, der Durchschnitt lag bei den Frauen mit $21,4 \pm 2,7 \text{ kg/m}^2$, etwas unter dem der Männer mit $23,7 \pm 3,2 \text{ kg/m}^2$. Abbildung 18 zeigt die Verteilung des Body Mass Index des Kollektivs.

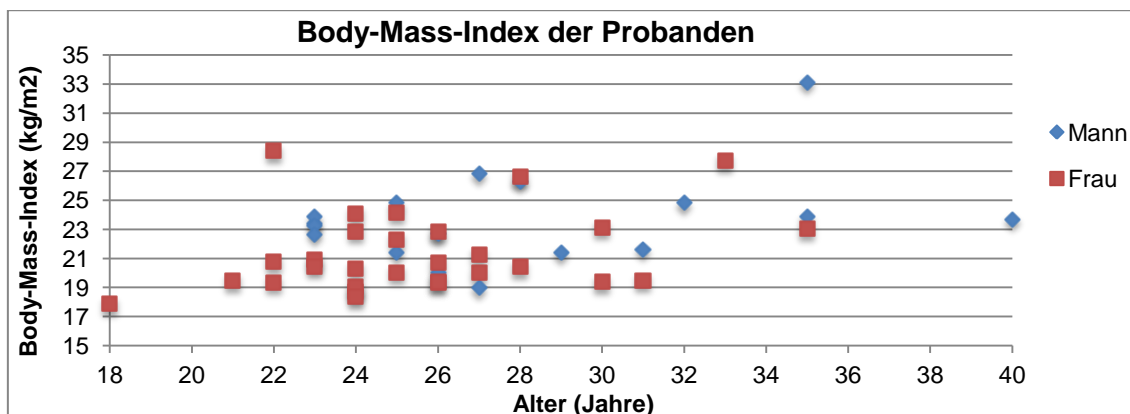


Abbildung 18: Body-Mass-Index der Probanden

3.2. Temperaturen und Hautrötung

Die Raumtemperatur im Verlauf der Messungen aller Probanden unterlag nur geringen Schwankungen von $\pm 0,3^\circ\text{C}$ und lag bei einem Mittel von $23,9^\circ\text{C}$. Die Abweichungen waren zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant. Tabelle 6 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Raumtemperatur für alle Messungen zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

Die Hauttemperatur der Probanden lag zu Beginn bei durchschnittlich $36,2^\circ\text{C}$. Auch nach Applikation von Finalgon[®] und Bepanthen[®] unterlag dieser Wert an

allen Messpunkten nur geringen, nichtsignifikanten Schwankungen. In Tabelle 6 sind beispielhaft die Messwerte der Hauttemperatur an P1 aufgeführt.

Tabelle 6: Messwerte der Raumtemperatur und Hauttemperatur an P1

Minuten	Temperaturen (°C)					
	Raumtemperatur		Hauttemperatur an P1			
	MW	± SD	Finalgon®		Bepanthen®	
	MW	± SD	MW	± SD	MW	± SD
0	23,3	± 1,46	36,2	± 0,3	36,2	± 0,36
15	23,6	± 1,46	36,3	± 0,5	36,1	± 0,36
30	23,8	± 1,47	36,3	± 0,4	36,1	± 0,36
45	23,9	± 1,41	36,2	± 0,4	36,0	± 0,35
60	24,0	± 1,33	36,1	± 0,3	36,0	± 0,36
75	24,1	± 1,13	36,0	± 0,3	36,0	± 0,37
90	24,1	± 1,09	36,0	± 0,3	36,0	± 0,33
105	24,2	± 1,12	36,0	± 0,3	36,0	± 0,35
120	24,2	± 1,19	36,0	± 0,3	36,0	± 0,33

Die entstehende Rötung um die Finalgon® Auftragsstelle, zeigte deutliche interindividuelle Schwankungen. Die maximale Ausprägung war zwischen 15 bis 45min nach Applikation in einem Radius von 2cm zu erkennen und war nach 105 bis 120min verschwunden. Nach Bepanthen® Applikation entstand keine Hautrötung.

3.3. Blutdruck und Puls

Zum Ausgangszeitpunkt sowie zu jedem Messpunkt wurden Blutdruck und Puls der Probanden gemessen. Die hier gemessenen Schwankungen um Durchschnittswerte von systolisch 120,4 ±2,7mmHg sowie diastolisch 74,9 ±1,3mmHg zeigten sich nicht signifikant. Ebenso blieben die Schwankungen des gemessenen Pulses um 70,8 ±2,1 Schläge pro Minute (bpm), nicht signifikant, siehe Abbildung 19.

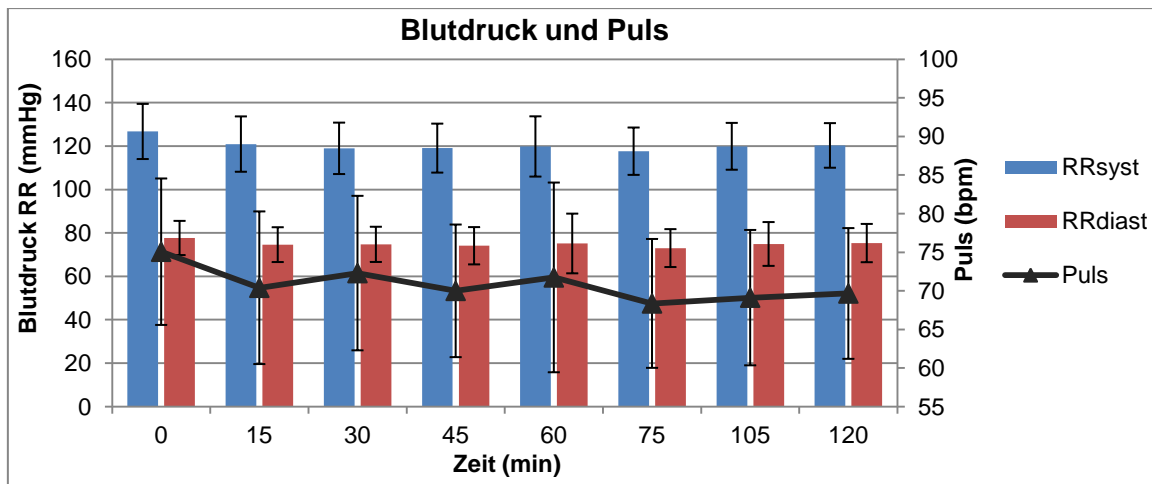


Abbildung 19: Verlauf von Blutdruck und Puls der Probanden

3.4. Parameter der Laser-Doppler-Flow- und Gewebespektrometrie

Im Folgenden wurden die erhobenen Messwerte der vier Parameter des O2C-Gerätes betrachtet und ausgewertet. Die Effekte der Finalgon® Applikation in unterschiedlicher Messtiefe, oberflächlich (2mm) und tief (8mm), wurden mit den durch Bepanthen® als Kontrolle erzielten Effekten verglichen. Die Veränderungen in 2mm und 8mm Tiefe an den Messpunkten P1 – am Auftragungsort, P2 – 1cm entfernt von der Cremeinkubation, P3 – 2cm distal zu Auftragung wurden im Zeitverlauf bis 120min nach Applikation dargestellt. Der Startwert (0min) entspricht dabei immer dem gemessenen Ausgangswert vor erfolgter Applikation der Cremes.

Geschlechtsunterschiede

Die Überprüfung auf Differenzen zwischen den Geschlechtern erfolgte stichpunktartig. Repräsentativ sind in Abbildung 20 die Veränderungen des Flow in 2mm Messtiefe an P1 dargestellt. Die Hautdurchblutung zeigte sich für Frauen etwas geringer als für Männer, die Schwankungen erfolgt parallel zueinander. Die hierbei beobachteten Unterschiede wiesen jedoch keine statistische Signifikanz auf.

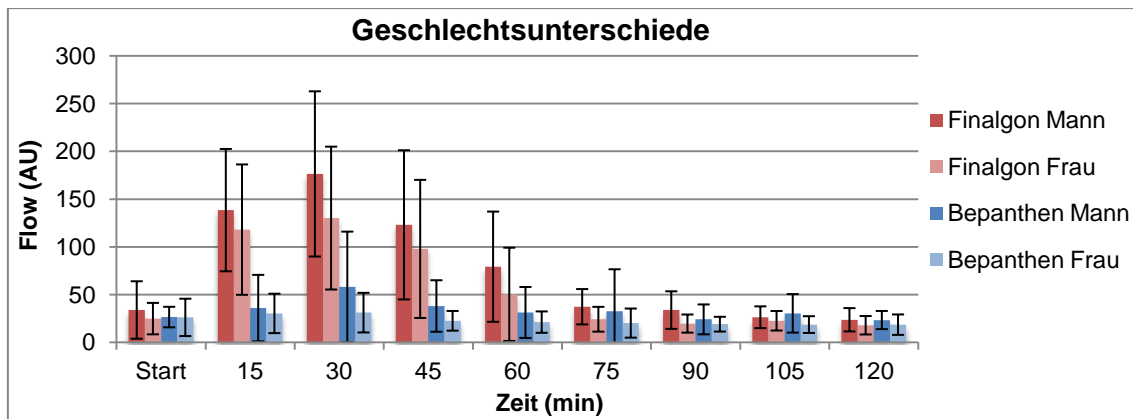


Abbildung 20: Geschlechtsunterschiede der Flowmessungen am Beispiel P1 in 2mm

3.4.1. Sauerstoffsättigung – SO₂

Oberflächliche Messungen in 2mm

Sauerstoffsättigung P1, 2mm

In der oberflächlichen Detektionstiefe zeigte sich am Applikationspunkt P1 nach Finalgon® ein signifikanter Anstieg der Sauerstoffsättigung des Gewebes mit einem Maximum nach 30min. Die Werte fielen danach langsam und kontinuierlich ab und näherten sich nach 105min den Ausgangswerten. Die Messwerte von Finalgon® waren gegenüber denjenigen von Bepanthen® im Verlauf zwischen 15min und 105min hochsignifikant bis signifikant erhöht. Die Mittelwerte der Messwerte der Sauerstoffsättigung an dem oberflächlichen Messpunkt P1 mit Signifikanzniveau sind der Tabelle 7 zu entnehmen. Der zeitliche Messverlauf wird in Abbildung 21 verdeutlicht.

Tabelle 7: Messwerte SO₂ an P1 in 2mm, mit Signifikanzniveau laut Tabelle 4

Minuten	Sauerstoffsättigung (%) an P1 oberflächlich Finalgon®		Sauerstoffsättigung (%) an P1 oberflächlich Bepanthen®		p-Wert		
	MW	± SD	MW(%)	MW		± SD	MW(%)
0	54,1	± 15,7	100,0	53,3	± 14,4	100,0	0,404
15	86,1	± 10,6	159,1	60,9	± 15,1	114,3	0,000*
30	87,5	± 11,0	161,7	58,5	± 20,0	109,8	0,000*
45	82,3	± 14,6	152,1	54,2	± 17,2	101,7	0,000*
60	74,7	± 17,4	138,1	51,8	± 18,8	97,2	0,000*
75	64,2	± 18,4	118,7	50,0	± 16,4	93,8	0,000*
90	58,8	± 14,3	108,7	50,1	± 16,2	94,0	0,004
105	55,4	± 15,5	102,4	48,7	± 17,1	91,4	0,026
120	50,9	± 13,4	94,1	48,7	± 17,8	91,4	0,257

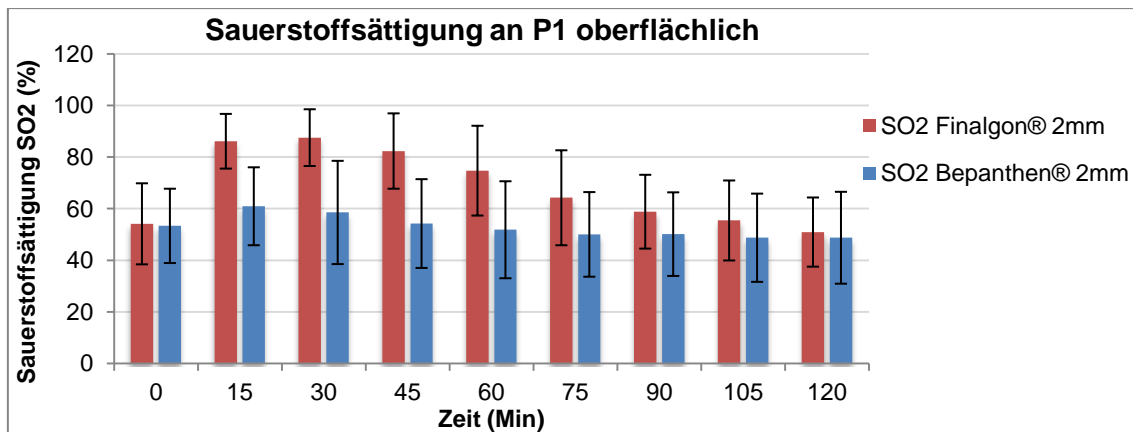


Abbildung 21: Messverlauf SO2 an P1 in 2mm

Sauerstoffsättigung P2, 2mm

Auch an dem 1cm entfernten Messpunkt P2 konnte ein Anstieg der Sauerstoffsättigung nach Finalgon® gemessen werden. Ein Maximum der Sauerstoffsättigung wurde nach 15min gemessen und sank bis 90min wieder kontinuierlich auf die Ausgangswerte ab. Die Messwerte von Finalgon® waren an P2 gegenüber denjenigen von Bepanthen® im Verlauf zwischen 15min und 60min hochsignifikant bis signifikant erhöht. Die Werte der Sauerstoffsättigung am oberflächlichen Messpunkt P2 sind der Tabelle 8 zu entnehmen. Der zeitliche Messverlauf wird in Abbildung 22 verdeutlicht.

Tabelle 8: Messwerte SO2 an P2 in 2mm, mit Signifikanzniveau laut Tabelle 4

Minuten	Sauerstoffsättigung (%) an P2 oberflächlich						
	Finalgon®			Bepanthen®			p-Wert
	MW	± SD	MW(%)	MW	± SD	MW(%)	
0	51,1	± 12,5	100,0	48,0	± 12,3	100,0	0,116
15	76,2	± 15,9	149,1	67,0	± 17,2	139,6	0,005
30	72,5	± 16,3	141,9	56,7	± 17,3	118,1	0,000*
45	63,6	± 18,8	124,5	53,1	± 18,0	110,6	0,004
60	58,1	± 18,5	113,7	51,5	± 16,0	107,3	0,034
75	54,7	± 15,3	107,0	53,0	± 16,2	110,4	0,306
90	51,3	± 17,2	100,4	51,6	± 15,9	107,5	0,462
105	51,3	± 17,0	100,4	50,2	± 16,6	104,6	0,379
120	51,1	± 14,4	100,0	53,7	± 15,2	111,9	0,200

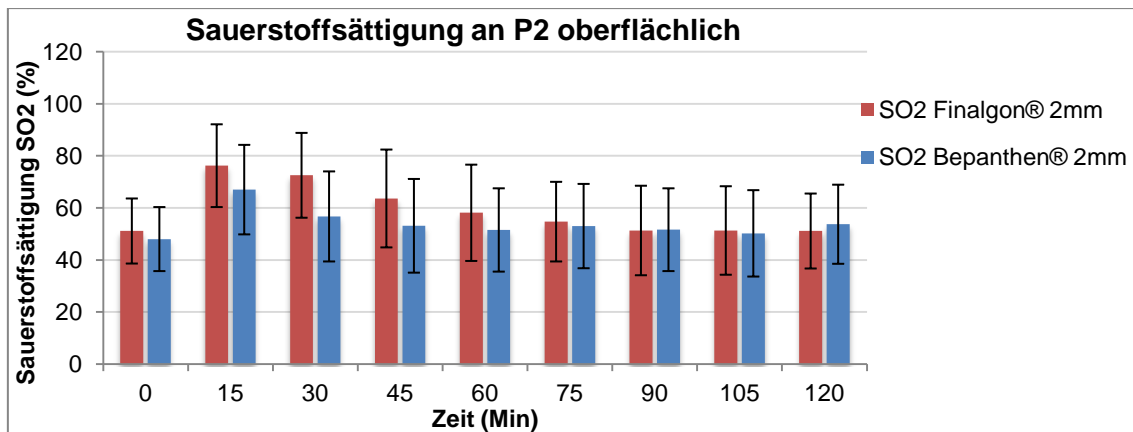


Abbildung 22: Messverlauf SO2 an P2 in 2mm

Sauerstoffsättigung P3, 2mm

Auch 2 cm distal zum Auftragungspunkt, an P3, konnte ein Anstieg der Sauerstoffsättigung nach Finalgon® mit einem Maximum nach 15min gemessen werden. Signifikant waren die Erhöhungen gegenüber Bepanthen® nach 30min, auch wenn nach Bepanthen® ebenfalls eine erhöhte Sauerstoffsättigung gemessen wurde. Die Werte der Sauerstoffsättigung am oberflächlichen Messpunkt P3 sind der Tabelle 9 zu entnehmen. Der zeitliche Messverlauf wird in Abbildung 23 verdeutlicht.

Tabelle 9: Messwerte SO2 an P3 in 2mm, mit Signifikanzniveau laut Tabelle 4

Minuten	Sauerstoffsättigung (%) an P3 oberflächlich						p-Wert
	Finalgon®			Bepanthen®			
	MW	± SD	MW(%)	MW	± SD	MW(%)	
0	51,0	± 12,8	100,0	49,1	± 11,4	100,0	0,213
15	66,4	± 18,1	130,2	64,0	± 14,9	130,3	0,227
30	61,5	± 16,7	120,6	54,9	± 14,5	111,8	0,008
45	56,5	± 15,1	110,8	52,3	± 15,4	106,5	0,064
60	52,3	± 16,0	102,5	50,1	± 16,3	102,0	0,205
75	55,4	± 13,1	108,6	51,1	± 15,0	104,1	0,055
90	52,0	± 15,6	102,0	52,0	± 15,5	105,9	0,415
105	52,6	± 14,7	103,1	47,9	± 14,8	97,6	0,078
120	49,4	± 15,2	96,9	51,1	± 16,2	104,1	0,399

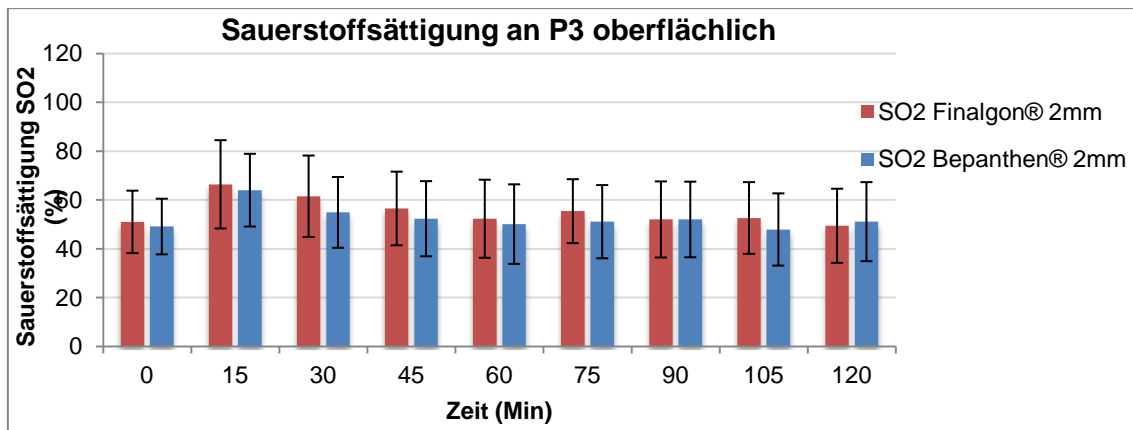


Abbildung 23: Messverlauf SO₂ an P3 in 2mm

Prozentuale Änderung der Sauerstoffsättigung, P1 bis P3, 2mm

Das Maximum der Zunahme der oberflächlichen Sauerstoffsättigung zeigte sich an P1 nach 30min bei 161,7%, an P2 nach 15min mit 149,1% und an P3 nach 15min mit 130,2%. Abbildung 24 verdeutlicht die topographische und zeitliche Änderung der Sauerstoffsättigung im oberflächlichen Bereich der Haut bei 2mm Messtiefe nach Auftragen der Cremes in einer dreidimensionalen Grafik als prozentuale Änderung bezogen auf den Ausgangswert (100%).

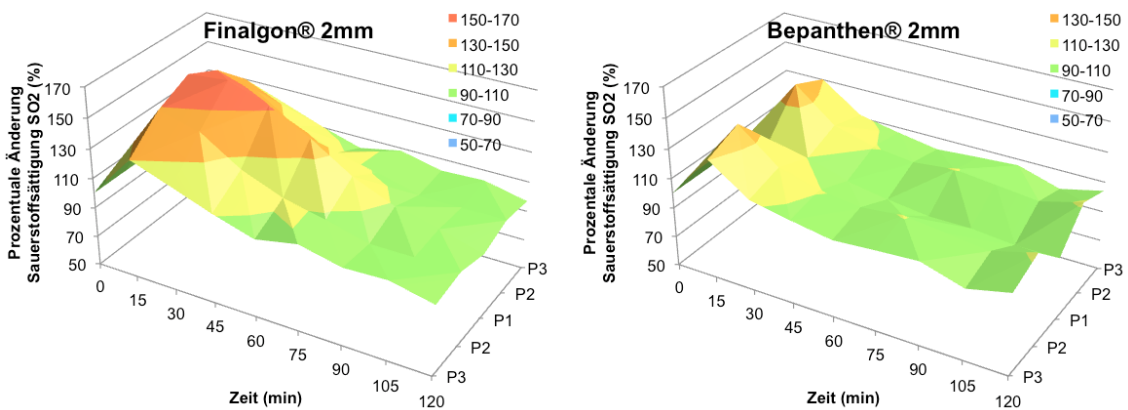


Abbildung 24: Prozentuale Änderung SO₂ an P1-3 in 2mm

Tiefe Messungen in 8mm

Sauerstoffsättigung P1, 8mm

In 8mm Messtiefe stieg die Sauerstoffsättigung im Gewebe nach Applikation von Finalgon® an P1 auf ein Maximum nach 30min, um danach kontinuierlich abzusinken. Nach 120min wurden die Ausgangswerte wieder erreicht. Die Erhöhungen waren nach 15 bis 60min hochsignifikant bis signifikant. Die

Messwerte der Sauerstoffsättigung am tiefen Messpunkt P1 sind der Tabelle 10 zu entnehmen. Der zeitliche Messverlauf wird in Abbildung 25 verdeutlicht.

Tabelle 10: Messwerte SO₂ an P1 in 8mm, mit Signifikanzniveau laut Tabelle 4

Minuten	Sauerstoffsättigung (%) an P1 tief						
	Finalgon®			Bepanthen®			p-Wert
	MW	± SD	MW(%)	MW	± SD	MW(%)	
0	36,6	± 19,4	100,0	36,6	± 16,1	100,0	0,500
15	51,5	± 14,4	140,7	39,9	± 15,7	109,0	0,000*
30	52,7	± 16,3	144,0	35,7	± 16,7	97,5	0,000*
45	49,1	± 19,0	134,2	38,6	± 17,4	105,5	0,004
60	42,9	± 17,9	117,2	35,6	± 16,8	97,3	0,022
75	38,3	± 19,2	104,6	35,6	± 14,8	97,3	0,227
90	40,0	± 17,5	109,3	36,6	± 15,5	100,0	0,168
105	38,2	± 17,8	104,4	34,6	± 14,8	94,5	0,145
120	37,3	± 17,7	101,9	35,5	± 15,2	97,0	0,305

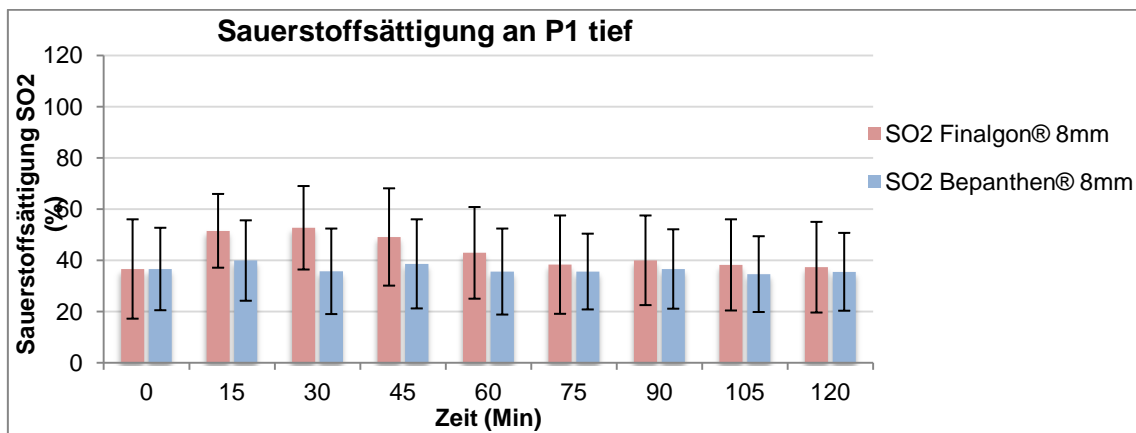


Abbildung 25: Messverlauf SO₂ an P1 in 8mm

Sauerstoffsättigung P2, 8mm

Auch am tiefen Messpunkt an P2, 1cm distal der Applikationsstelle, wurde eine erhöhte Sauerstoffkonzentration nach Finalgon® nachgewiesen. Die Veränderungen nach 30min gegenüber Bepanthen® waren signifikant. Die Messwerte der Sauerstoffsättigung am tiefen Messpunkt P2 sind der Tabelle 11 zu entnehmen. Der zeitliche Messverlauf wird in Abbildung 26 verdeutlicht.

Tabelle 11: Messwerte SO₂ an P2 in 8mm, mit Signifikanzniveau laut Tabelle 4

Minuten	Sauerstoffsättigung (%) an P2 tief						
	Finalgon®			Bepanthen®			
	MW	± SD	MW(%)	MW	± SD	MW(%)	p-Wert
0	43,1	± 17,9	100,0	41,2	± 18,1	100,0	0,308
15	49,7	± 17,1	115,3	45,5	± 17,6	110,4	0,126
30	49,5	± 17,6	114,8	43,3	± 16,0	105,1	0,041
45	43,8	± 19,1	101,6	42,3	± 17,0	102,7	0,354
60	44,4	± 17,1	103,0	43,3	± 14,4	105,1	0,369
75	41,1	± 18,4	95,4	40,1	± 16,1	97,3	0,391
90	42,4	± 15,0	98,4	41,8	± 15,8	101,5	0,433
105	39,4	± 15,8	91,4	42,0	± 15,1	101,9	0,204
120	37,6	± 17,1	87,2	42,5	± 15,8	103,2	0,076

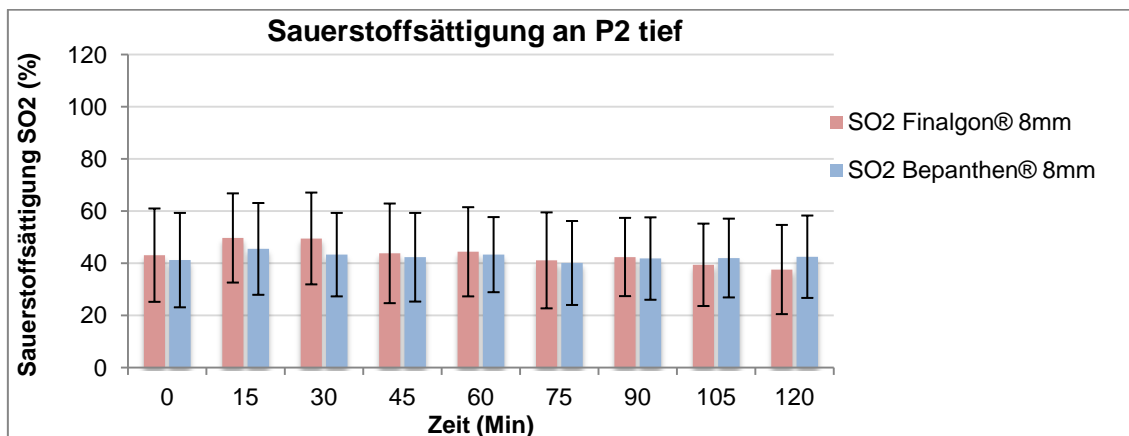


Abbildung 26: Messverlauf SO₂ an P2 in 8mm

Sauerstoffsättigung P3, 8mm

Am tiefen Messpunkt P3 stieg die Sauerstoffsättigung nach Finalgon® nur geringfügig an, bis auf ein Maximum von 115,3% des Ausgangswertes nach 30min, allerdings ohne statistische Signifikanz. Die Messwerte der Sauerstoffsättigung am tiefen Messpunkt P3 sind der Tabelle 12 zu entnehmen. Der zeitliche Messverlauf wird in Abbildung 27 verdeutlicht.

Tabelle 12: Messwerte SO₂ an P3 in 8mm, mit Signifikanzniveau laut Tabelle 4

Minuten	Sauerstoffsättigung (%) an P3 tief						
	Finalgon®			Bepanthen®			
	MW	± SD	MW(%)	MW	± SD	MW(%)	p-Wert
0	40,0	± 18,4	100,0	43,4	± 16,8	100,0	0,179
15	45,8	± 17,3	114,5	43,0	± 17,9	99,1	0,219
30	46,1	± 17,8	115,3	42,5	± 17,9	97,9	0,163
45	43,5	± 18,0	108,8	43,2	± 16,4	99,5	0,476
60	41,1	± 17,8	102,8	41,2	± 15,8	94,9	0,490
75	41,5	± 16,7	103,8	41,4	± 15,4	95,4	0,484
90	42,8	± 16,5	107,0	42,5	± 15,4	97,9	0,466
105	39,9	± 17,0	99,8	40,2	± 16,0	92,6	0,465
120	40,3	± 17,0	100,8	41,7	± 16,6	96,1	0,349

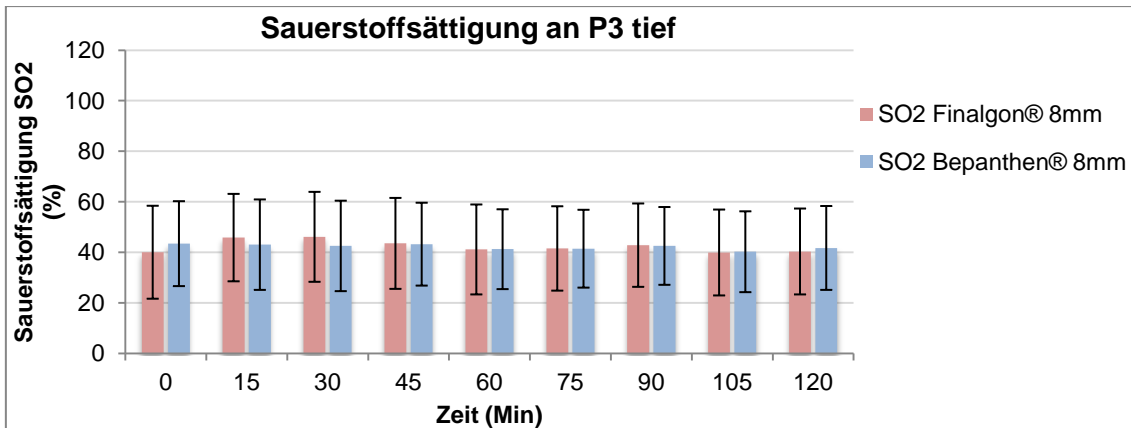


Abbildung 27: Messverlauf SO₂ an P3 in 8mm

Prozentuale Änderung der Sauerstoffsättigung P1 bis P3, 8mm

Das Maximum der Zunahme der Sauerstoffsättigung im tiefen Bereich zeigte sich unter der Applikationsstelle an P1 nach 30min bei 144%, an P2 nach 15min 115,3% und an P3 nach 30min 115,3%. Abbildung 28 verdeutlicht die topographische und zeitliche Änderung der Sauerstoffsättigung im tiefen Messbereich (8mm) nach Auftragen der Cremes in einer dreidimensionalen Darstellung als prozentuale Zunahme bezogen auf den Ausgangswert (100%).

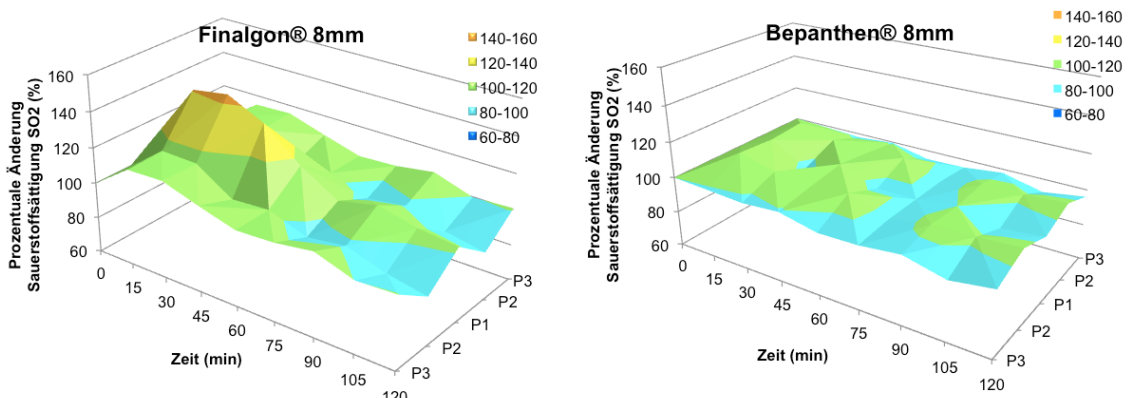


Abbildung 28: Prozentuale Änderung SO₂ an P1-3 in 8mm

Übersicht Sauerstoffsättigung, P1 bis P3, 2mm und 8mm

In den Abbildungen 29 bis 31 sind die Veränderungen der Sauerstoffsättigung nach Auftragen von Finalgon® und Bepanthen® in den Messtiefen 2mm und 8mm an den Messpunkten P1, P2 und P3 gegeneinander aufgetragen. Der Effekt auf die Sauerstoffsättigung ist für Finalgon® am Auftragungspunkt oberflächlich sehr deutlich und wird mit zunehmender Entfernung und Tiefe

geringer. Für Bepanthen® zeigt sich ein deutlich abgeschwächter Effekt, jedoch auch mit einem Anstieg der Sättigung in den oberflächlichen Schichten.

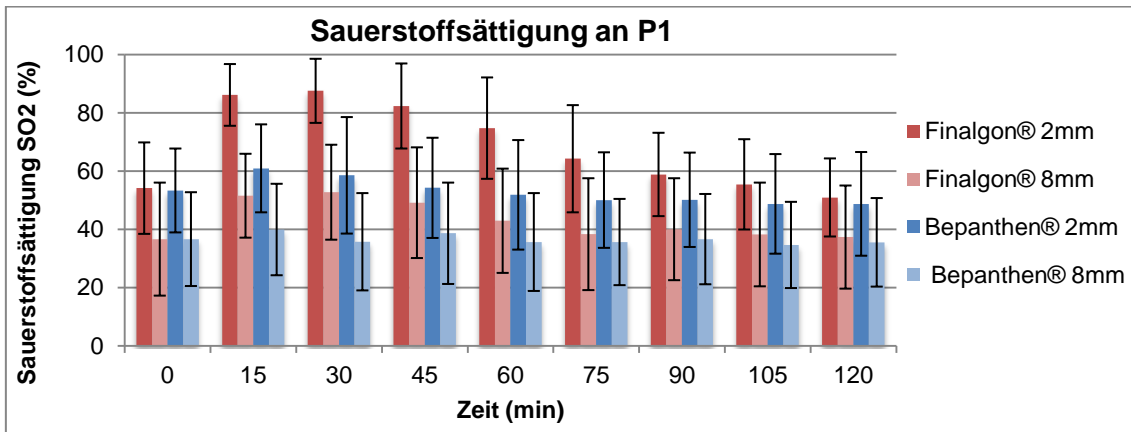


Abbildung 29: Überblick SO2 an P1 in 2mm und 8mm

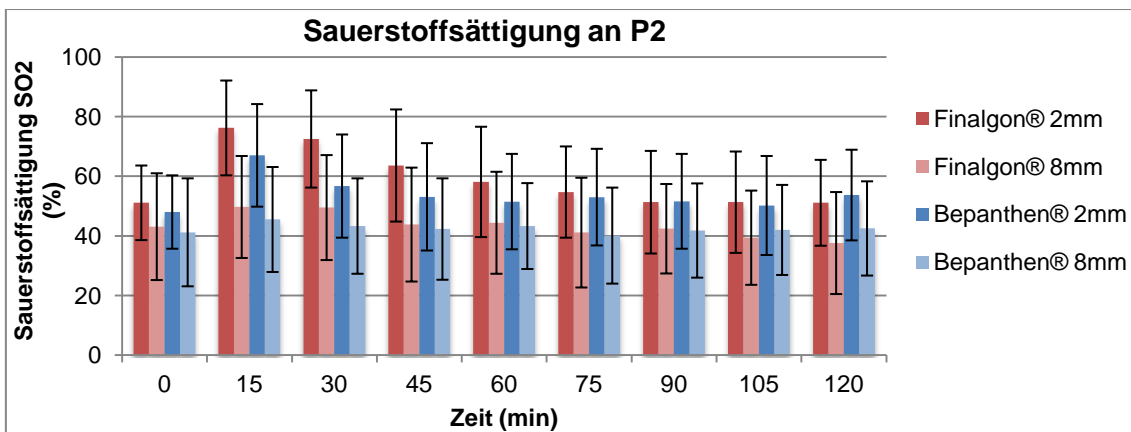


Abbildung 30: Überblick SO2 an P2 in 2mm und 8mm

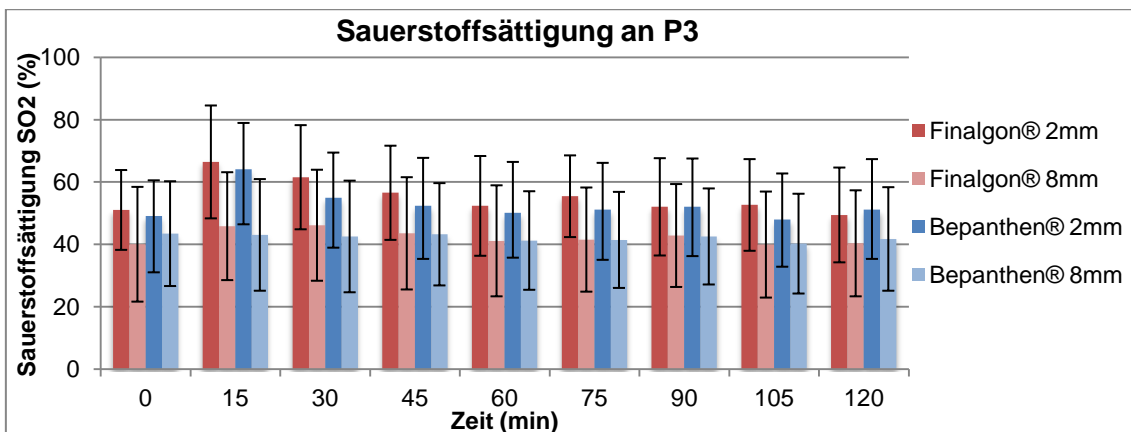


Abbildung 31: Überblick SO2 an P3 in 2mm und 8mm

3.4.2. Relative Hämoglobinmenge – rHb

Oberflächliche Messungen in 2mm

Relative Hämoglobinmenge P1, 2mm

Nach Inkubation mit Finalgon® konnte bei den Messungen in den oberflächlichen Hautschichten bei 2mm Messtiefe ein Anstieg der relativen Hämoglobinmenge mit einem Höhepunkt nach 30min gemessen werden. Danach fielen die Werte kontinuierlich ab und erreichten den Ausgangswert nach 90min, um zwischen 105 und 120min geringfügig unter den Ausgangswert zu fallen. Die Veränderungen zwischen 15 bis 75min waren hochsignifikant bis signifikant gegenüber Bepanthen®. Die Messwerte der rHb am oberflächlichen Messpunkt P1 sind der Tabelle 13 zu entnehmen. Der zeitliche Messverlauf wird in Abbildung 32 verdeutlicht.

Tabelle 13: Messwerte rHb an P1 in 2mm, mit Signifikanzniveau laut Tabelle 4

Minuten	Relative Hämoglobinmenge (AU) an P1 oberflächlich					p-Wert	
	Finalgon®		Bepanthen®				
	MW	± SD	MW(%)	MW	± SD	MW(%)	
0	54,9	± 11,6	100,0	53,3	± 10,7	100,0	0,245
15	72,3	± 12,9	131,7	54,8	± 11,6	102,8	0,000*
30	76,4	± 14,6	139,2	57,0	± 11,5	106,9	0,000*
45	71,8	± 13,6	130,8	53,9	± 9,6	101,1	0,000*
60	64,6	± 14,4	117,7	53,9	± 9,9	101,1	0,000*
75	58,9	± 12,9	107,3	51,8	± 10,8	97,2	0,002
90	55,1	± 10,2	100,4	51,8	± 10,5	97,2	0,062
105	53,1	± 9,8	96,7	52,0	± 11,0	97,6	0,316
120	51,2	± 10,1	93,3	50,5	± 11,5	94,7	0,387

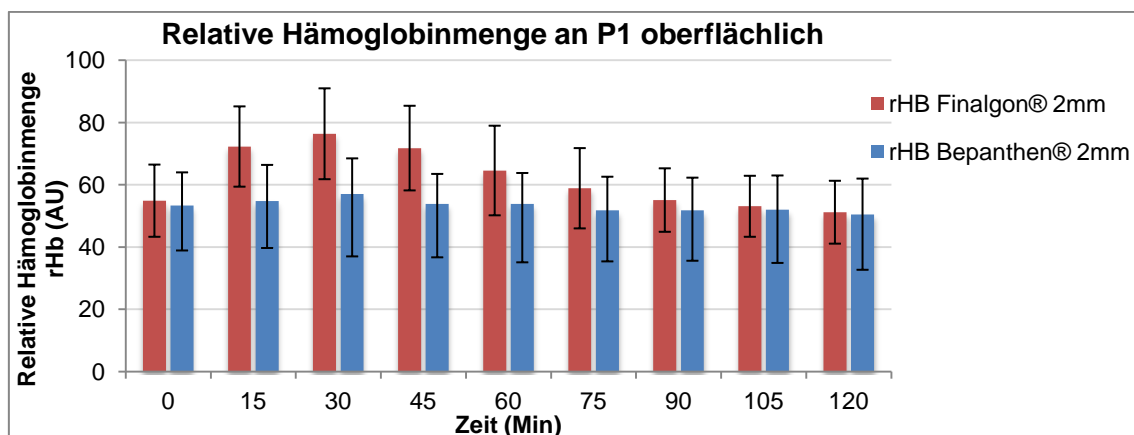


Abbildung 32: Messverlauf rHb an P1 in 2mm

Relative Hämoglobinmenge P2, 2mm

Auch am Messpunkt P2, 1cm distal zum Auftragungsort stieg die relative Hämoglobinmenge nach Applikation von Finalgon® gegenüber den Werten von

Bepanthen® nach 15 bis 45min hochsignifikant bis signifikant an, um danach langsam und kontinuierlich abzusinken. Das Ausgangsniveau wurde nach 120min erreicht. Die Messwerte der rHb am oberflächlichen Messpunkt P2 sind der Tabelle 14 zu entnehmen. Der zeitliche Messverlauf wird in Abbildung 33 verdeutlicht.

Tabelle 14: Messwerte rHb an P2 in 2mm, mit Signifikanzniveau laut Tabelle 4

Minuten	Relative Hämoglobinmenge (AU) an P2 oberflächlich					p-Wert	
	Finalgon®		Bepanthen®				
	MW	± SD	MW(%)	MW	± SD	MW(%)	
0	51,9	± 9,6	100,0	51,5	± 9,6	100,0	0,410
15	66,1	± 12,3	127,4	58,8	± 10,6	114,2	0,001
30	64,4	± 14,0	124,1	55,8	± 9,5	108,3	0,000*
45	59,7	± 11,4	115,0	54,7	± 9,7	106,2	0,001
60	55,4	± 9,7	106,7	52,1	± 9,8	101,2	0,005
75	53,6	± 9,5	103,3	52,4	± 11,2	101,7	0,291
90	52,2	± 9,2	100,6	51,4	± 10,4	99,8	0,352
105	52,6	± 9,0	101,3	50,7	± 9,2	98,4	0,155
120	51,9	± 9,6	100,0	51,5	± 9,6	100,0	0,451

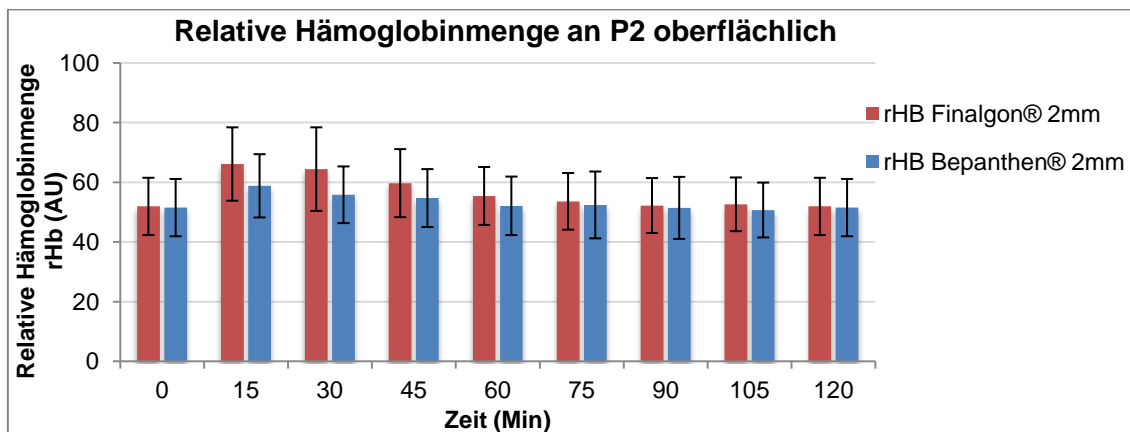


Abbildung 33: Messverlauf rHb an P2 in 2mm

Relative Hämoglobinmenge P3, 2mm

Am Messpunkt P3 konnte keine signifikante Änderung der relativen Hämoglobinmenge nach Finalgon® Applikation gegenüber der Bepanthen® Applikation gemessen werden. Die Messwerte der rHb am oberflächlichen Messpunkt P3 sind der Tabelle 15 zu entnehmen. Der zeitliche Messverlauf wird in Abbildung 34 verdeutlicht.

Tabelle 15: Messwerte rHb an P3 in 2mm, mit Signifikanzniveau laut Tabelle 4

Minuten	Relative Hämoglobinmenge (AU) an P3 oberflächlich				p-Wert	
	Finalgon®		Bepanthen®			
	MW	± SD	MW(%)	MW	± SD	MW(%)
0	51,9	± 9,5	100,0	52,6	± 10,1	100,0
15	59,7	± 10,1	115,0	57,9	± 11,2	110,1
30	57,9	± 10,3	111,6	55,3	± 9,3	105,1
45	55,0	± 8,7	106,0	54,9	± 8,9	104,4
60	53,8	± 9,8	103,8	51,9	± 9,3	98,7
75	53,2	± 9,2	102,5	52,6	± 11,2	100,0
90	52,2	± 9,9	100,6	52,1	± 10,5	99,0
105	51,8	± 8,3	99,8	51,0	± 9,7	97,0
120	50,7	± 9,2	97,7	50,7	± 10,3	96,4

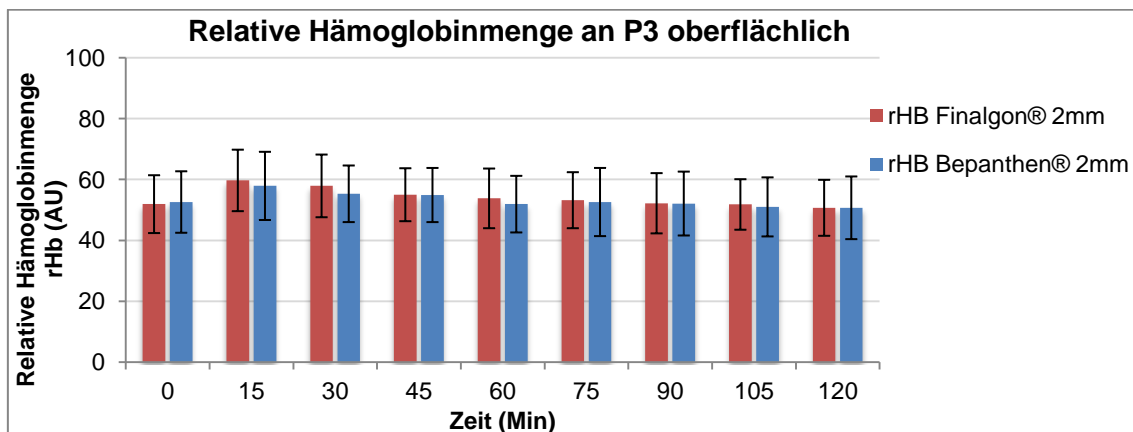


Abbildung 34: Messverlauf rHb an P3 in 2mm

Prozentuale Änderung der relativen Hämoglobinmenge, 2mm

Ein Maximum der Zunahme der relativen Hämoglobinmenge wurde an P1 nach 30min auf 139,2% des Ausgangswertes beobachtet. Abbildung 35 verdeutlicht die topographischen und zeitlichen Änderungen der relativen Hämoglobinmenge im tiefen Bereich (8mm) nach Auftragen der Salben in einer dreidimensionalen Darstellung als prozentuale Zunahme bezogen auf den Ausgangswert (100%).

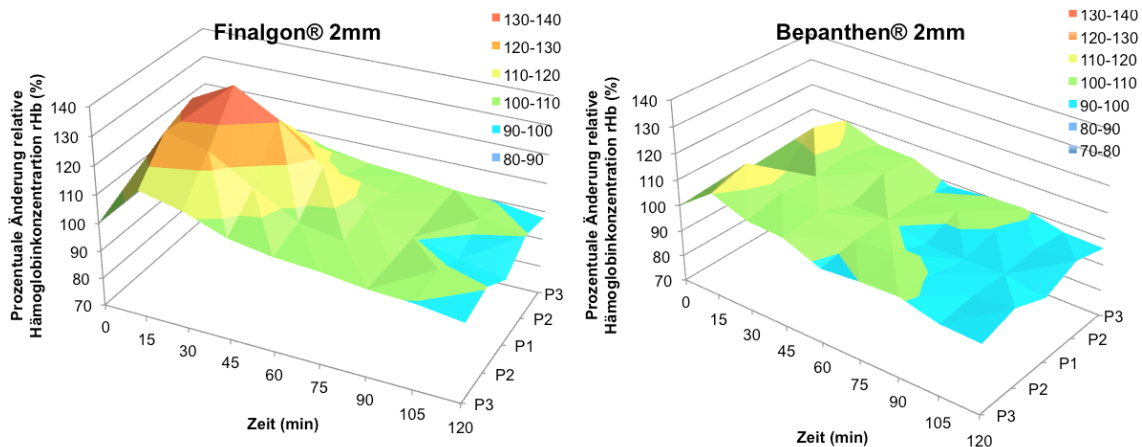


Abbildung 35: Prozentuale Änderung rHb an P1-3 in 2mm

Tiefe Messungen in 8mm

Relative Hämoglobinmenge P1 bis P3, 8mm

Bei den Messungen in 8mm Tiefe der Haut fiel nach Finalgon® Applikation an P1, P2 und P3 nach 15min ein schwacher Abfall der relativen Hämoglobinmenge auf. Nach 60min stieg der rHb wieder auf das Ausgangsniveau an und zeigten sich bis zum Ende der Messungen nach 120min stabil. Die Änderungen zeigten keine Signifikanz gegenüber den Werten der Bepanthen® Auftragung. Die Messwerte der rHb an den tiefen Messpunkt P1, P2 und P3 sind den Tabelle 16 bis 18 zu entnehmen. Aufgrund der geringen Unterschiede der Messwerte, die auch keine statistische Signifikanz aufwiesen, werden die zeitlichen Verläufe jeweils lediglich zum Überblick in den zusammenfassenden Abbildungen 37 bis 39 gezeigt.

Tabelle 16: Messwerte rHb an P1 in 8mm, mit Signifikanzniveau laut Tabelle 4

Minuten	Relative Hämoglobinmenge (AU) an P1 tief						p-Wert
	Finalgon®			Bepanthen®			
	MW	± SD	MW(%)	MW	± SD	MW(%)	
0	31,0	± 8,7	100,0	33,5	± 10,5	100,0	0,117
15	29,0	± 6,9	93,5	30,6	± 8,9	91,3	0,158
30	29,8	± 6,4	96,1	31,2	± 8,1	93,1	0,166
45	30,3	± 6,3	97,7	32,7	± 9,2	97,6	0,078
60	31,1	± 8,3	100,3	32,0	± 9,1	95,5	0,312
75	32,0	± 8,9	103,2	32,0	± 7,9	95,5	0,311
90	31,4	± 7,1	101,3	31,9	± 8,3	95,2	0,264
105	32,0	± 9,0	103,2	32,8	± 8,5	97,9	0,207
120	32,2	± 8,5	103,9	33,6	± 15,2	100,3	0,242

Tabelle 17: Messwerte rHb an P2 in 8mm, mit Signifikanzniveau laut Tabelle 4

Minuten	Relative Hämoglobinmenge (AU) an P2 tief						
	Finalgon®			Bepanthen®			
	MW	± SD	MW(%)	MW	± SD	MW(%)	p-Wert
0	31,2	± 8,4	100,0	30,5	± 7,1	100,0	0,325
15	28,8	± 6,8	92,3	28,2	± 7,1	92,5	0,338
30	29,6	± 9,2	94,9	30,5	± 8,1	100,0	0,298
45	31,0	± 8,9	99,4	31,1	± 7,6	102,0	0,465
60	30,9	± 8,2	99,0	31,5	± 8,3	103,3	0,381
75	32,0	± 17,0	102,6	31,0	± 8,9	101,6	0,436
90	33,9	± 9,8	108,7	31,3	± 7,4	102,6	0,125
105	31,9	± 9,2	102,2	31,7	± 7,4	103,9	0,480
120	31,4	± 10,1	100,6	31,8	± 8,7	104,3	0,322

Tabelle 18: Messwerte rHb an P3 in 8mm, mit Signifikanzniveau laut Tabelle 4

Minuten	Relative Hämoglobinmenge (AU) an P3 tief						
	Finalgon®			Bepanthen®			
	MW	± SD	MW(%)	MW	± SD	MW(%)	p-Wert
0	30,5	± 7,9	100,0	30,8	± 7,7	100,0	0,436
15	29,0	± 6,9	95,1	28,9	± 7,5	93,8	0,494
30	29,2	± 7,8	95,7	30,3	± 6,7	98,4	0,224
45	30,8	± 8,7	101,0	31,1	± 7,7	101,0	0,419
60	32,0	± 9,1	104,9	31,0	± 7,3	100,6	0,273
75	32,0	± 11,1	104,9	33,2	± 8,3	107,8	0,396
90	33,9	± 13,1	111,1	32,0	± 9,6	103,9	0,233
105	31,1	± 8,7	102,0	31,7	± 8,2	102,9	0,258
120	31,9	± 9,4	104,6	31,2	± 8,8	101,3	0,366

Prozentuale Änderung der relativen Hämoglobinmenge, 8mm

Im tiefen Bereich fielen die Werte des rHb nach Finalgon® Applikation zunächst unter den Ausgangswert und erreichten nach 15min an P1 nur 93,5% des Ausgangswertes. Im Verlauf stiegen die Werte wieder an, um bei 60min den Ausgangswert erreicht zu haben. Abbildung 36 verdeutlicht die topographische und zeitliche Änderung der relativen Hämoglobinmenge im tiefen Bereich (8mm), nach Auftragen der Cremes in einer dreidimensionalen Darstellung als prozentuale Änderung bezogen auf den Ausgangswert (100%).

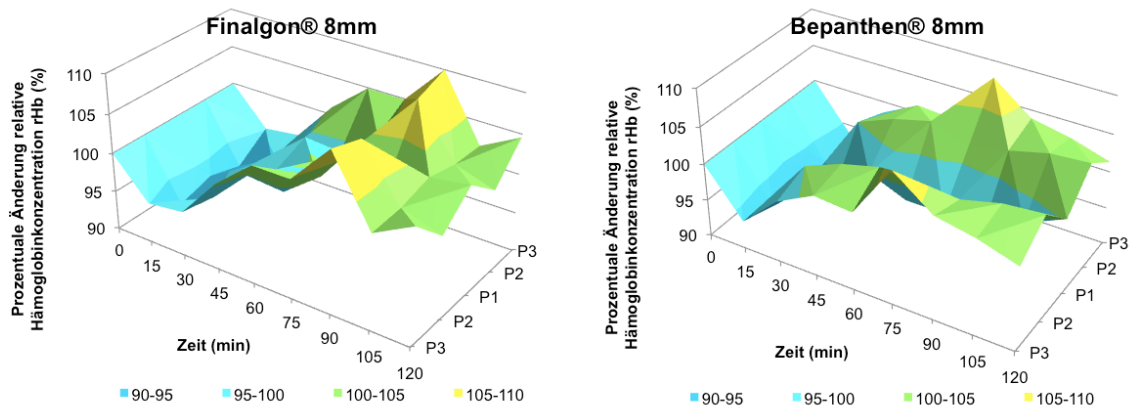


Abbildung 36: Prozentuale Änderung rHb an P1-P3 in 8mm

Übersicht relative Hämoglobinmenge P1 bis P3, 2mm und 8mm

In den Abbildungen 39 bis 41 sind die Veränderungen der relativen Hämoglobinmenge in den Messtiefen 2mm und 8mm an den jeweiligen Messpunkten gegeneinander aufgetragen. Es zeigt sich in den oberflächlichen Schichten am Auftragungspunkt sowie den Punkten P2 und P3 ein Anstieg der relativen Hämoglobinkonzentration nach Finalgon® sowie auch nach Bepanthen® Applikation. Auch wenn der Anstieg nach Finalgon® Applikation deutlicher ausfällt, so sieht man doch, dass die beobachtete Kurve parallel auch von einem Anstieg nach Bepanthen® Applikation begleitet wird.

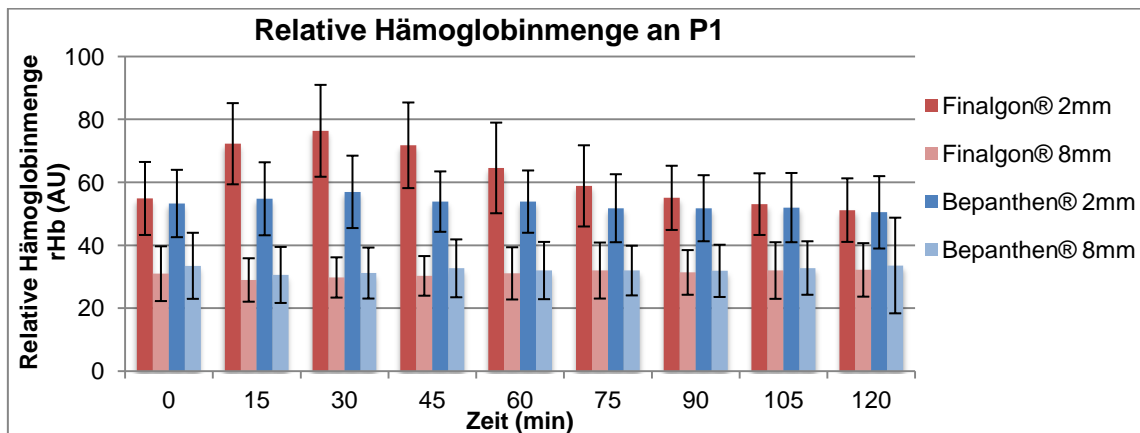


Abbildung 37: Überblick rHb an P1 in 2mm und 8mm

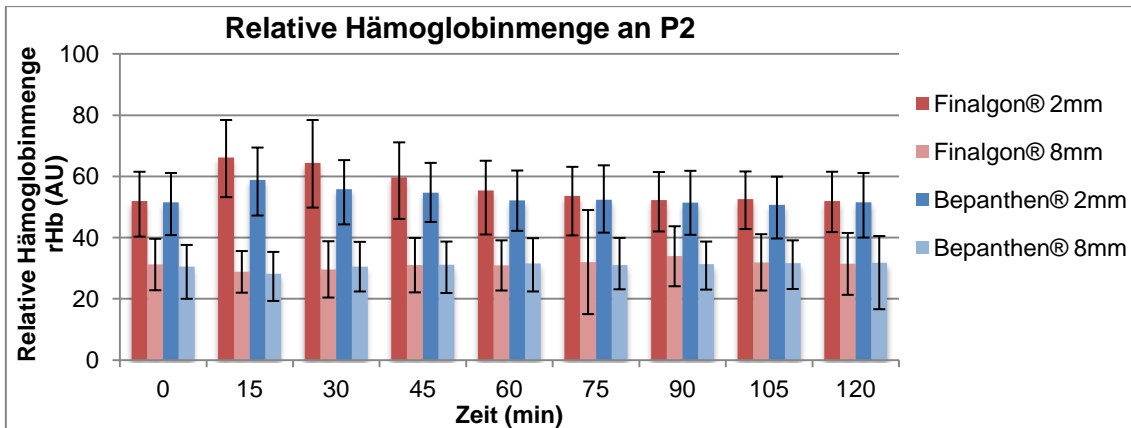


Abbildung 38: Überblick rHb an P2 in 2mm und 8mm

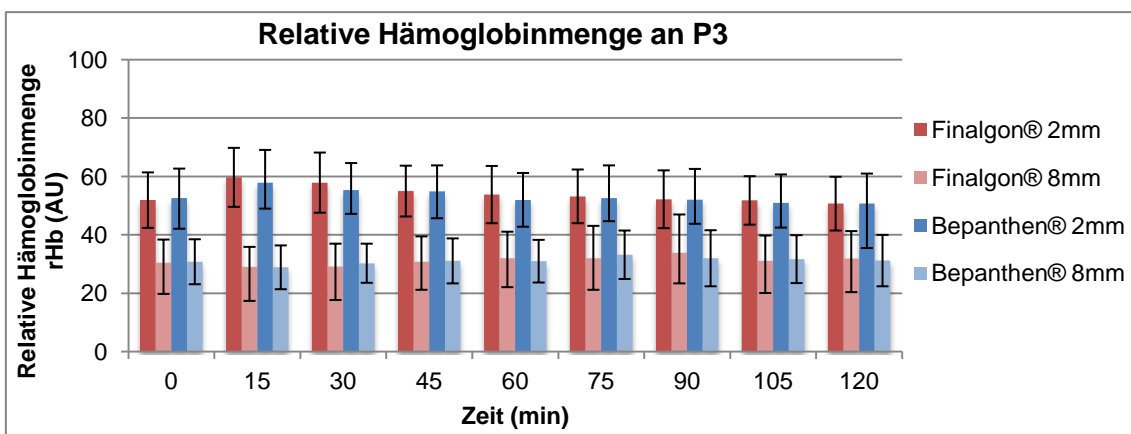


Abbildung 39: Überblick rHb an P3 in 2mm und 8mm

3.4.3. Blutfluss – Flow

Oberflächliche Messungen in 2mm

Blutfluss P1, 2mm

Nach Finalgon® Applikation auf die Haut kam es bei den Messungen mit dem O2C-Gerät zu einem sprunghaften Anstieg des Blutflusses. An P1 zeigten sich nach 15 bis 60min eine hochsignifikante Änderung der Werte gegenüber den Werten der Bepanthen® Auftragung. Nach 75min erreichte der Wert wieder den Ausgangswert und fiel danach bis zum Ende der Messzeit stetig weiter ab. Die Messwerte des Blutflusses am oberflächlichen Messpunkt P1 sind der Tabelle 19 zu entnehmen. Der zeitliche Messverlauf wird in Abbildung 40 verdeutlicht.

Tabelle 19: Messwerte Flow an P1 in 2mm, mit Signifikanzniveau laut Tabelle 4

Minuten	Blutfluss (AU) an P1 oberflächlich					p-Wert	
	Finalgon®		MW(%)	Bepanthen®			
	MW	± SD			MW	± SD	MW(%)
0	28,1	± 22,6	100,0	26,2	± 16,7	100,0	0,320
15	125,5	± 66,8	446,6	32,3	± 26,5	123,3	0,000*
30	147,2	± 81,6	523,8	41,0	± 40,4	156,5	0,000*
45	104,0	± 75,1	370,1	28,2	± 19,6	107,6	0,000*
60	60,9	± 53,6	216,7	24,9	± 18,9	95,0	0,000*
75	29,0	± 16,2	103,2	24,7	± 29,4	94,3	0,197
90	24,8	± 15,5	88,3	20,8	± 11,4	79,4	0,083
105	23,9	± 10,7	85,1	22,9	± 15,0	87,4	0,357
120	20,0	± 10,9	71,2	20,2	± 10,4	77,1	0,449

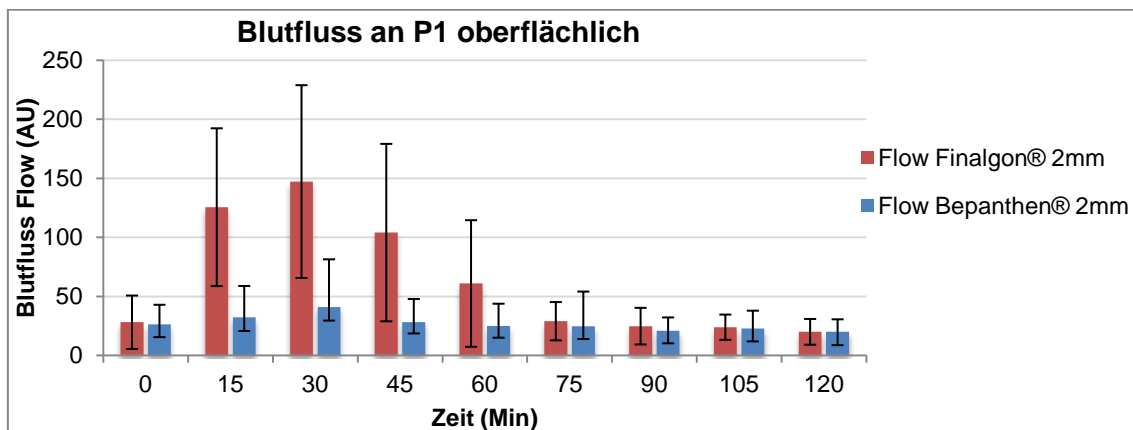


Abbildung 40: Messverlauf Flow an P1 in 2mm

Blutfluss P2, 2mm

Auch am oberflächlichen Messpunkt P2, 1cm distal zur Auftragsstelle, stieg der Flow nach Finalgon® Applikation nach 15 bis 45min hochsignifikant bis signifikant gegenüber den Werten der Bepanthen® Auftragsung an. Die Werte fielen im Verlauf stetig und kontinuierlich ab, um nach 120min den Ausgangswert zu erreichen. Die Messwerte des Blutflusses am oberflächlichen Messpunkt P2 sind der Tabelle 20 zu entnehmen. Der zeitliche Messverlauf wird in Abbildung 41 verdeutlicht.

Tabelle 20: Messwerte Flow an P2 in 2mm, mit Signifikanzniveau laut Tabelle 4

Minuten	Blutfluss (AU) an P2 oberflächlich					p-Wert	
	Finalgon®		MW(%)	Bepanthen®			
	MW	± SD			MW	± SD	MW(%)
0	19,2	± 10,0	100,0	19,5	± 7,6	100,0	0,435
15	79,8	± 56,1	415,6	44,9	± 39,3	230,3	0,000*
30	75,1	± 65,8	391,1	32,3	± 26,6	165,6	0,000*
45	36,1	± 22,3	188,0	25,5	± 14,6	130,8	0,004
60	26,4	± 11,7	137,5	22,4	± 12,3	114,9	0,056
75	23,2	± 11,8	120,8	23,7	± 12,9	121,5	0,423
90	23,9	± 15,6	124,5	20,4	± 11,0	104,6	0,108
105	24,5	± 13,3	127,6	20,5	± 8,4	105,1	0,043
120	20,3	± 9,8	105,7	22,7	± 11,6	116,4	0,144

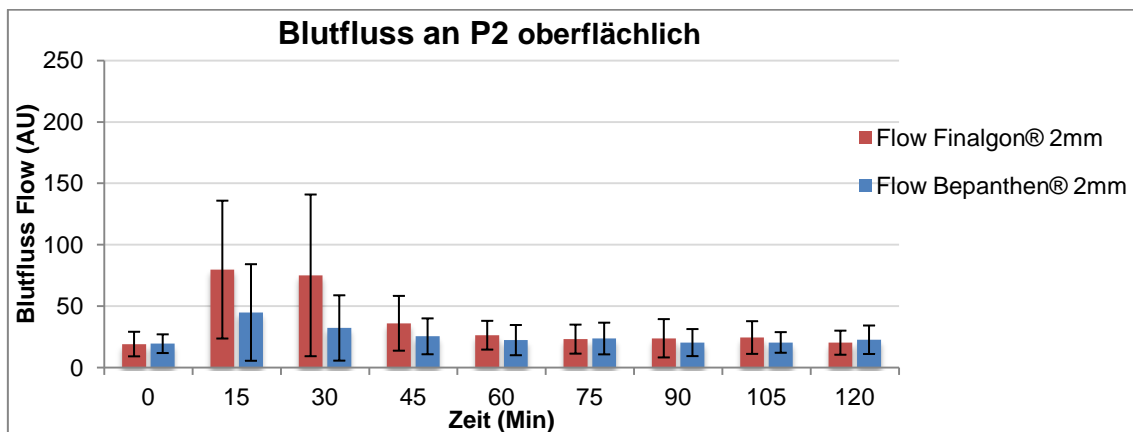


Abbildung 41: Messverlauf Flow an P2 in 2mm

Blutfluss P3, 2mm

Am Auftragungspunkt P3 wurde ein hochsignifikanter bis signifikanter Anstieg zu den Messzeiten 15 bis 45min für den Blutfluss nach Finalgon® Anwendung gegenüber der Kontrolle beobachtet. Nach dem ersten Anstieg fielen die Werte kontinuierlich ab und erreichten nach 120min den Ausgangswert. Die Messwerte des Blutflusses am oberflächlichen Messpunkt P3 sind der Tabelle 21 zu entnehmen. Der zeitliche Messverlauf wird in Abbildung 42 verdeutlicht.

Tabelle 21: Messwerte Flow an P3 in 2mm, mit Signifikanzniveau laut Tabelle 4

Minuten	Blutfluss (AU) an P3 oberflächlich					p-Wert	
	Finalgon®		MW(%)	Bepanthen®			
	MW	± SD			MW	± SD	MW(%)
0	21,2	± 12,2	100,0	21,7	± 11,8	100,0	0,338
15	55,7	± 42,3	262,7	37,4	± 27,8	172,4	0,006
30	37,7	± 26,6	177,8	31,9	± 22,2	147,0	0,029
45	29,6	± 16,7	139,6	25,7	± 15,0	118,4	0,049
60	25,8	± 15,7	121,7	23,4	± 12,5	107,8	0,110
75	24,4	± 14,3	115,1	23,8	± 12,2	109,7	0,368
90	21,6	± 11,5	101,9	21,0	± 10,0	96,8	0,250
105	23,9	± 15,7	112,7	21,5	± 10,3	99,1	0,226
120	20,6	± 12,3	97,2	20,9	± 11,7	96,3	0,403

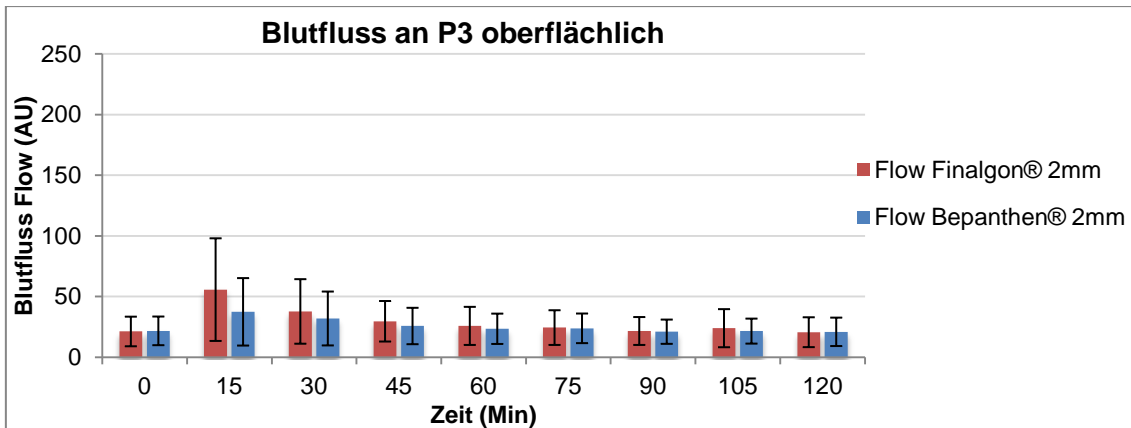


Abbildung 42: Messverlauf Flow an P3 in 2mm

Prozentuale Änderung Blutfluss P1 bis P3, 2mm

Das Maximum der prozentualen Zunahme des Blutflusses nach Finalgon® Anwendung betrug an P1 nach 30min 523,8%, an P2 nach 15min 415,6% und an P3 nach 15min 262,7%. Abbildung 43 verdeutlicht die topographische und zeitliche Änderung des Blutflusses im oberflächlichen Bereich 2mm, nach Auftragen der Cremes in einer dreidimensionalen Darstellung als prozentuale Zunahme bezogen auf den Ausgangswert (100%).

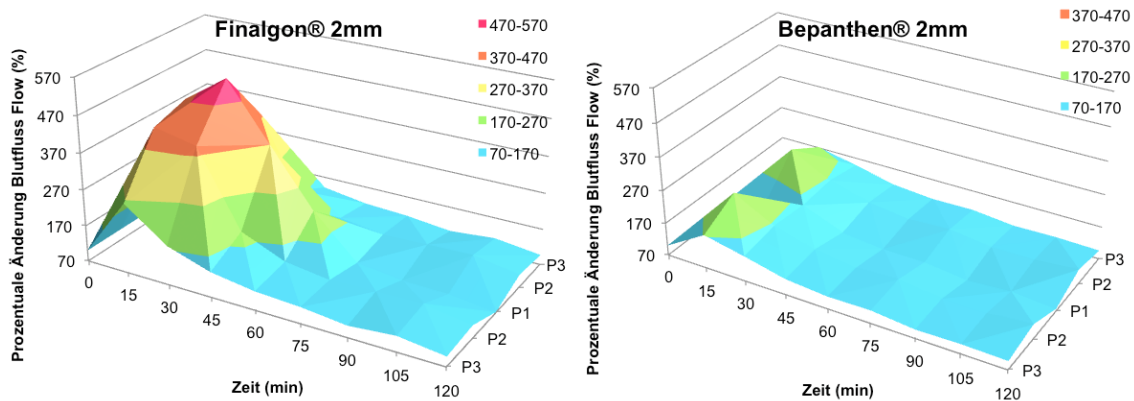


Abbildung 43: Prozentuale Änderung Flow an P1-P3 in 2mm

Tiefe Messungen in 8mm

Blutfluss P1, 8mm

Der Blutfluss der tiefen Schichten bei 8mm Messtiefe zeigte nach Finalgon® Applikation an P1 ebenfalls eine hochsignifikante Zunahme nach 15 bis 60min gegenüber der Bepanthen® Auftragung. Die Messwerte fielen dann schnell und deutlich zwischen 75 und 120min unter den Ausgangswert. Die Messwerte des

Blutflusses am tiefen Messpunkt P1 sind der Tabelle 22 zu entnehmen. Der zeitliche Messverlauf wird in Abbildung 44 verdeutlicht.

Tabelle 22: Messwerte Flow an P1 in 8mm, mit Signifikanzniveau laut Tabelle 4

Minuten	Blutfluss (AU) an P1 tief						p-Wert
	Finalgon®			Bepanthen®			
	MW	± SD	MW(%)	MW	± SD	MW(%)	
0	106,7	± 51,6	100,0	102,2	± 45,4	100,0	0,327
15	225,2	± 85,2	211,1	97,6	± 51,6	95,5	0,000*
30	258,6	± 81,0	242,4	124,9	± 72,1	122,2	0,000*
45	212,5	± 98,7	199,2	106,0	± 61,5	103,7	0,000*
60	154,2	± 78,6	144,5	95,3	± 54,2	93,2	0,000*
75	98,2	± 40,2	92,0	88,5	± 51,8	86,6	0,159
90	89,6	± 37,3	84,0	81,7	± 39,8	79,9	0,166
105	87,2	± 31,6	81,7	82,7	± 41,2	80,9	0,279
120	76,1	± 34,7	71,3	79,3	± 39,1	77,6	0,341

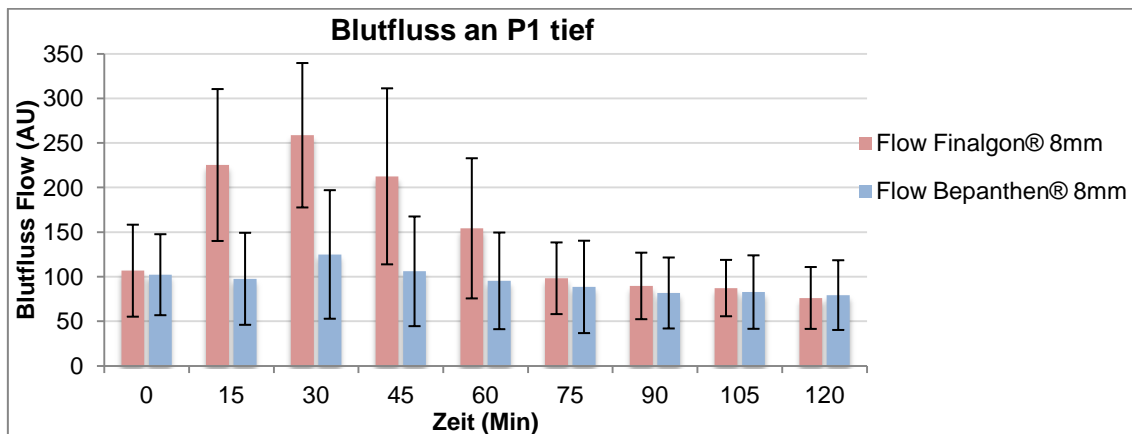


Abbildung 44: Messverlauf Flow an P1 in 8mm

Blutfluss P2, 8mm

Am tiefen Messpunkt P2 wurde für den Blutfluss nach Finalgon® Anwendung ebenfalls ein hochsignifikanter bis signifikanter Anstieg gegenüber der Kontrolle für die Messzeiten 15 bis 60min nach Applikation gemessen. Auch hier kam es anschliessend zu einem schnellen und deutlichen Abfall unter den Ausgangswert bei 120min. Die Messwerte des Blutflusses am tiefen Messpunkt P2 sind der Tabelle 23 zu entnehmen. Der zeitliche Messverlauf wird in Abbildung 45 verdeutlicht.

Tabelle 23: Messwerte Flow an P2 in 8mm, mit Signifikanzniveau laut Tabelle 4

Minuten	Blutfluss (AU) an P2 tief				p-Wert	
	Finalgon®		Bepanthen®			
	MW	± SD	MW(%)	MW	± SD	MW(%)
0	93,0	± 37,7	100,0	99,0	± 43,9	100,0
15	199,8	± 80,5	214,8	126,4	± 62,1	127,7
30	197,9	± 83,6	212,8	104,7	± 43,0	105,8
45	137,4	± 60,9	147,7	94,1	± 41,2	95,1
60	131,2	± 137,0	141,1	89,0	± 42,6	89,9
75	91,5	± 38,6	98,4	90,0	± 38,1	90,9
90	87,6	± 38,7	94,2	85,7	± 35,9	86,6
105	88,6	± 38,8	95,3	85,4	± 35,3	86,3
120	77,9	± 35,7	83,8	91,0	± 45,0	91,9

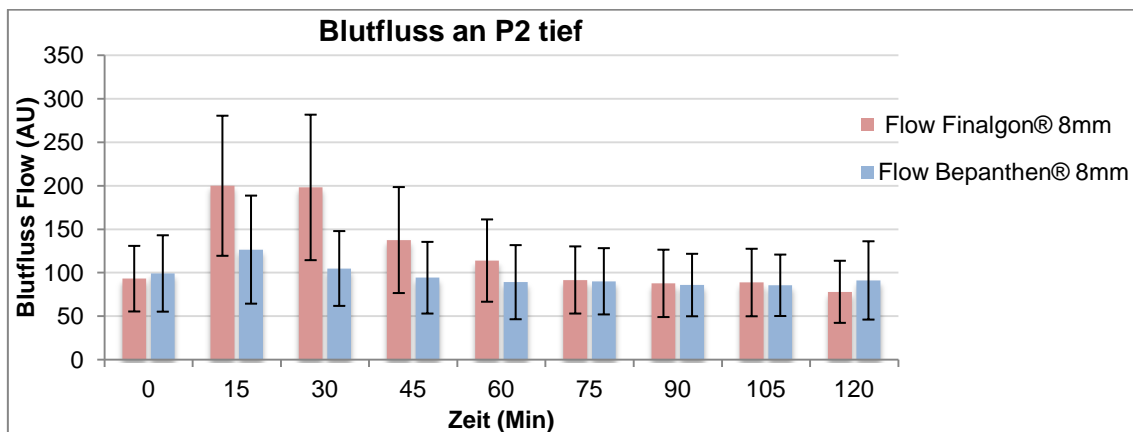


Abbildung 45: Messverlauf Flow an P2 in 8mm

Blutfluss P3, 8mm

Am tiefen Messpunkt P3 der Messungen des Blutflusses wurde für die Messungen nach Finalgon® Anwendung wie schon an P1 und P2 ein hochsignifikanter bis signifikanter Anstieg gegenüber der Kontrolle gemessen. Dieser dauerte von 15 bis 45min. Danach fielen die Werte schnell und deutlich unter den Ausgangswert. Die Messwerte des Blutflusses am tiefen Messpunkt P3 sind der Tabelle 24 zu entnehmen. Der zeitliche Messverlauf wird in Abbildung 46 verdeutlicht.

Tabelle 24: Messwerte Flow an P3 in 8mm, mit Signifikanzniveau laut Tabelle 4

Minuten	Blutfluss (AU) an P3 tief					p-Wert	
	Finalgon®		Bepanthen®				
	MW	± SD	MW(%)	MW	± SD	MW(%)	
0	91,6	± 37,4	100,0	95,6	± 48,2	100,0	0,330
15	158,7	± 73,2	173,3	118,8	± 58,2	124,3	0,002
30	133,9	± 64,3	146,2	96,0	± 41,4	100,4	0,000*
45	106,8	± 42,9	116,6	91,9	± 40,7	96,1	0,045
60	95,6	± 42,9	104,4	84,4	± 36,5	88,3	0,091
75	86,3	± 41,0	94,2	88,0	± 41,3	92,1	0,412
90	80,3	± 38,5	87,7	79,8	± 30,2	83,5	0,468
105	85,6	± 39,2	93,4	83,3	± 32,2	87,1	0,380
120	78,0	± 38,3	85,2	77,9	± 37,1	81,5	0,491

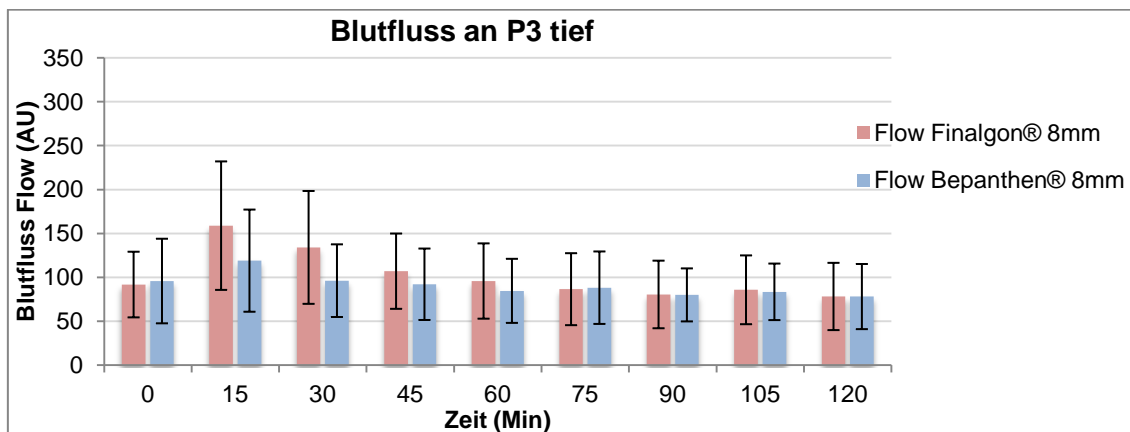


Abbildung 46: Messverlauf Flow an P3 in 8mm

Prozentuale Änderung Blutfluss P1 bis P3, 8mm

Der höchste Anstieg des Blutflusses betrug an P1 242,4% des Ausgangswertes nach 30min und fiel auf 71,3% nach 120min. An P2 betrug der höchste Anstieg nach 15min 214,8% und fiel auf 83,8% des Ausgangswertes. An P3 betrug der Anstieg noch 173,3% des Ausgangswertes, der nach 120min auf 85,2% fiel. Abbildung 47 verdeutlicht die topographische und zeitliche Änderung des Blutflusses im tiefen Bereich, 8mm, nach Auftragen der Salben in einer dreidimensionalen Darstellung als prozentuale Zunahme bezogen auf den Ausgangswert (100%).

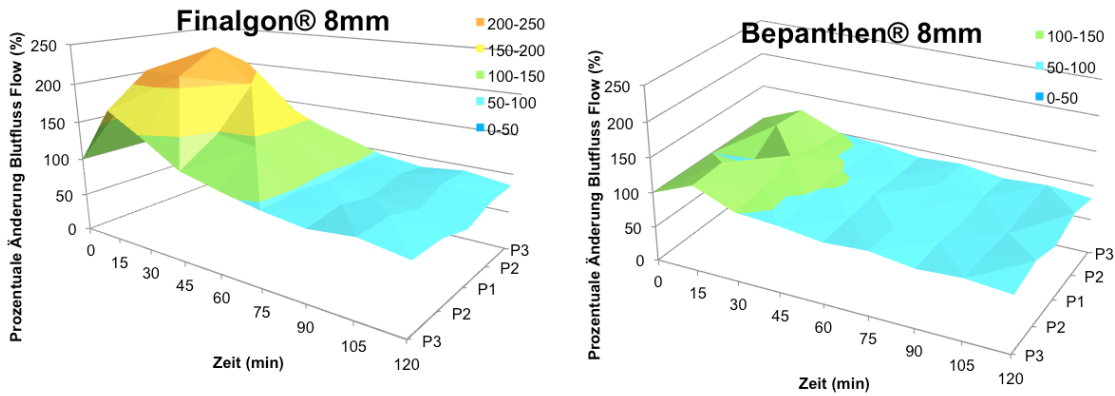


Abbildung 47: Prozentuale Änderung Flow an P1-3 in 8mm

Übersicht P1 bis P3, 2mm und 8mm

In den Abbildungen 48 bis 50 sind zusammenfassend die Veränderungen des Blutflusses in den Messtiefen 2mm und 8mm an den jeweiligen Messpunkten gegeneinander aufgetragen. Es zeigt eine deutliche Zunahme des Blutflusses nach Finalgon® Applikation besonders in 8mm Messtiefe an allen Messpunkten. Für Bepanthen® zeigt sich ein stabiler Verlauf in den oberflächlichen und tiefen Messungen.

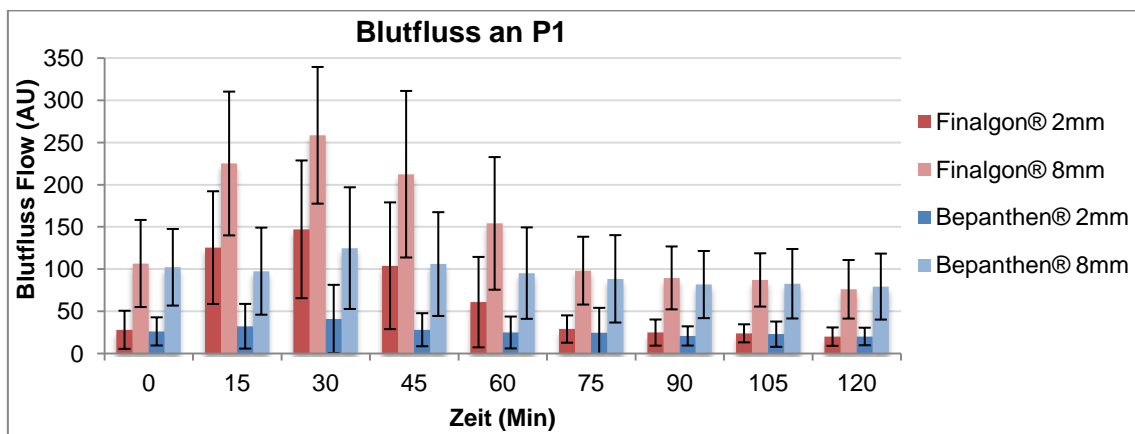


Abbildung 48: Überblick Flow an P1 in 2mm und 8mm

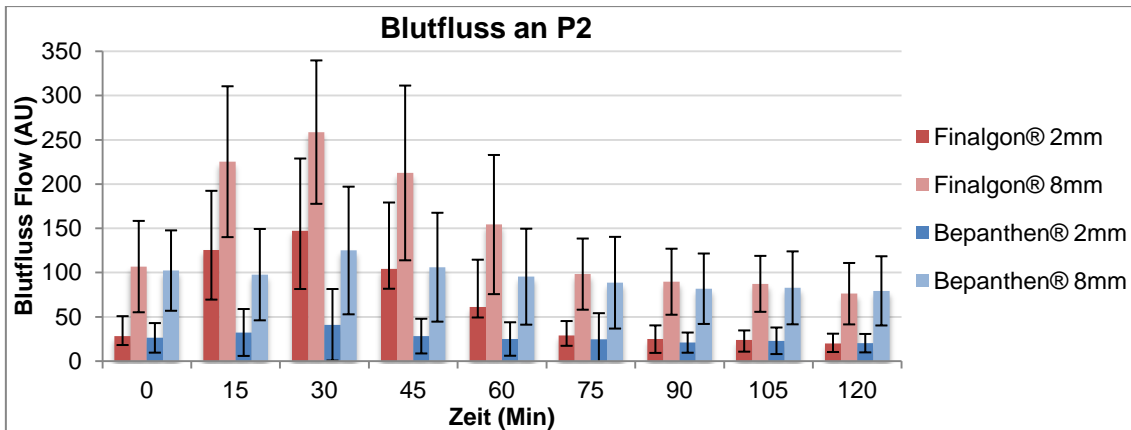


Abbildung 49: Überblick Flow an P2 in 2mm und 8mm

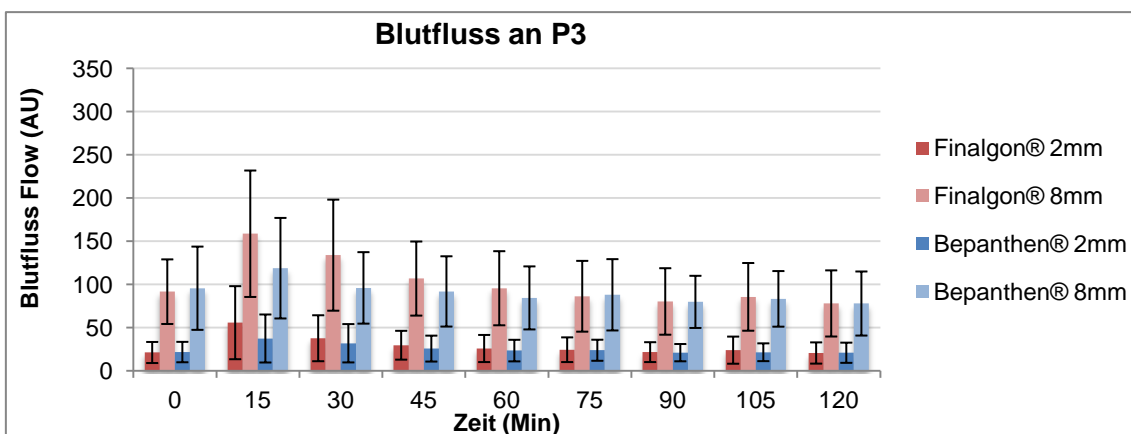


Abbildung 50: Überblick Flow an P3 in 2mm und 8mm

3.4.4. Blutflussgeschwindigkeit – Velocity

Oberflächliche Messungen in 2mm

Blutflussgeschwindigkeit P1, 2mm

Die Blutflussgeschwindigkeit der oberflächlichen Messtiefe bei 2mm zeigte an P1 nach Finalgon® Applikation einen hochsignifikanten Anstieg nach 15 bis 60min gegenüber der Kontrolle. Auch hier fielen die Werte anschliessen schnell und deutlich unter den Ausgangswert. Die Messwerte der Blutflussgeschwindigkeit am oberflächlichen Messpunkt P1 sind der Tabelle 25 zu entnehmen. Der zeitliche Messverlauf wird in Abbildung 51 verdeutlicht.

Tabelle 25: Messwerte Velocity an P1 in 2mm, mit Signifikanzniveau laut Tabelle 4

Minuten	Blutflussgeschwindigkeit (AU) an P1 oberflächlich						
	Finalgon®			Bepanthen®			
	MW	± SD	MW(%)	MW	± SD	MW(%)	p-Wert
0	13,8	± 8,4	100,0	13,9	± 4,7	100,0	0,108
15	22,9	± 7,0	165,9	13,2	± 3,7	95,0	0,000*
30	24,7	± 8,4	179,0	13,9	± 4,7	100,0	0,000*
45	20,4	± 7,8	147,8	12,7	± 3,3	91,4	0,000*
60	15,9	± 5,3	115,2	12,2	± 3,0	87,8	0,000*
75	12,8	± 1,9	92,8	12,7	± 5,0	91,4	0,402
90	12,0	± 1,8	87,0	11,6	± 2,1	83,5	0,164
105	11,8	± 1,3	85,5	11,6	± 2,1	83,5	0,219
120	11,8	± 1,3	85,5	11,7	± 2,6	84,2	0,401

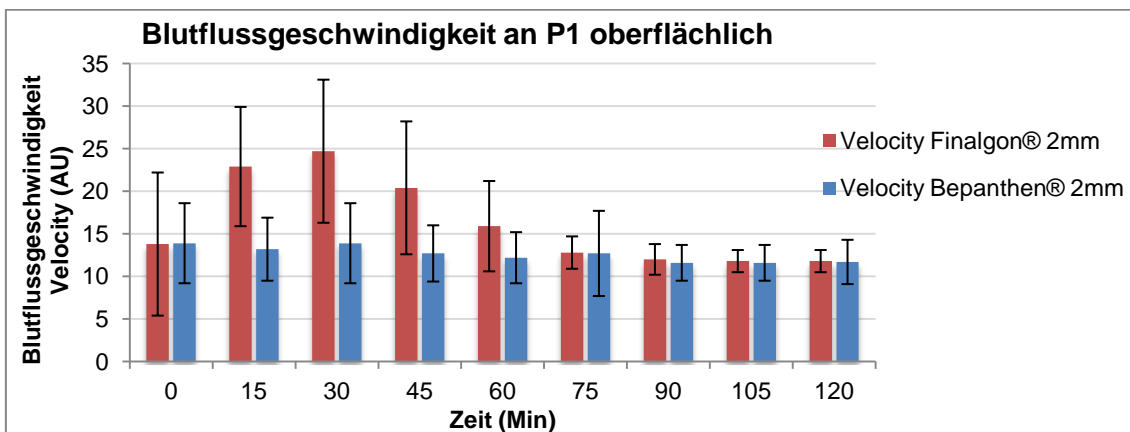


Abbildung 51: Messverlauf Velocity an P1 in 2mm

Blutflussgeschwindigkeit P2, 2mm

Am oberflächlichen Messpunkt P2 wurden für die Blutflussgeschwindigkeit ebenfalls signifikant höhere Messwerte nach Finalgon® Anwendung gegenüber Bepanthen® beobachtet. Die Messwerte der Blutflussgeschwindigkeit am oberflächlichen Messpunkt P2 sind der Tabelle 26 zu entnehmen. Der zeitliche Messverlauf wird in Abbildung 52 verdeutlicht.

Tabelle 26: Messwerte Velocity an P2 in 2mm, mit Signifikanzniveau laut Tabelle 4

Minuten	Blutflussgeschwindigkeit (AU) an P2 oberflächlich						
	Finalgon®			Bepanthen®			
	MW	± SD	MW(%)	MW	± SD	MW(%)	p-Wert
0	12,7	± 2,5	100,0	12,7	± 1,9	100,0	0,500
15	18,7	± 6,1	147,2	14,3	± 4,3	112,6	0,000*
30	17,5	± 6,6	137,8	13,1	± 3,3	103,1	0,000*
45	13,6	± 2,9	107,1	12,2	± 1,9	96,1	0,003
60	12,2	± 1,9	96,1	11,9	± 2,3	93,7	0,229
75	12,0	± 1,7	94,5	12,2	± 1,9	96,1	0,263
90	12,0	± 2,4	94,5	12,1	± 2,4	95,3	0,363
105	11,9	± 1,8	93,7	11,5	± 1,4	90,6	0,121
120	11,5	± 1,4	90,6	12,1	± 2,6	95,3	0,075

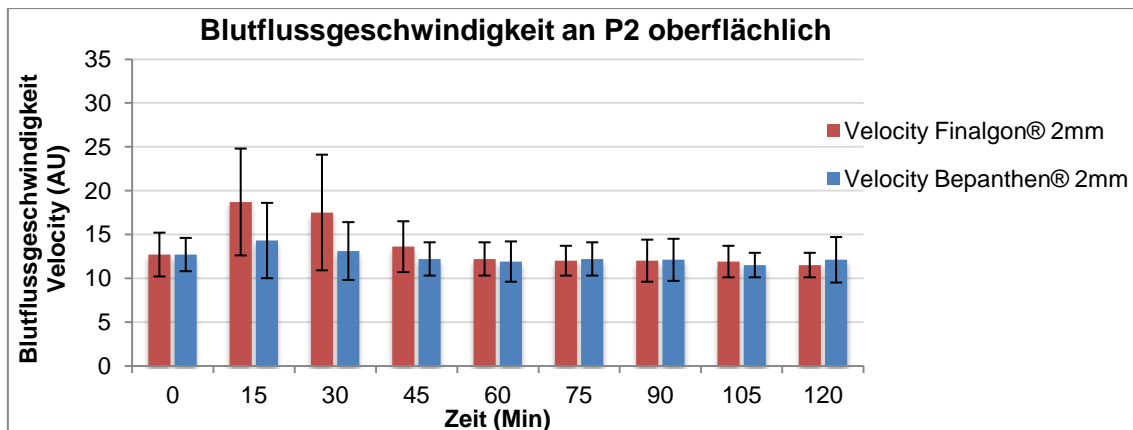


Abbildung 52: Messverlauf Velocity an P2 in 2mm

Blutflussgeschwindigkeit P3, 2mm

Signifikante Erhöhungen der Messwerte nach Finalgon® Applikation gegenüber der Kontrolle Bepanthen® wurden auch am oberflächlichen Messpunkt P3 nach 15min beobachtet, dann bis 45min noch als statistischer Trend nachvollziehbar. Sodann war ein Abfall der Blutflussgeschwindigkeit unter den Ausgangswert festzustellen. Die Messwerte der Blutflussgeschwindigkeit am oberflächlichen Messpunkt P3 sind der Tabelle 27 zu entnehmen. Der zeitliche Messverlauf wird in Abbildung 53 verdeutlicht.

Tabelle 27: Messwerte Velocity an P3 in 2mm, mit Signifikanzniveau laut Tabelle 4

Minuten	Blutflussgeschwindigkeit (AU) an P3 oberflächlich						
	Finalgon®			Bepanthen®			p-Wert
	MW	± SD	MW(%)	MW	± SD	MW(%)	
0	13,0	± 2,2	100,0	13,1	± 3,0	100,0	0,379
15	16,1	± 4,7	123,8	14,0	± 3,7	106,9	0,005
30	14,0	± 3,5	107,7	12,8	± 2,9	97,7	0,008
45	13,0	± 2,7	100,0	12,3	± 2,5	93,9	0,063
60	12,4	± 2,1	95,4	12,1	± 2,6	92,4	0,258
75	12,3	± 2,1	94,6	12,1	± 2,3	92,4	0,259
90	11,9	± 1,9	91,5	11,7	± 1,7	89,3	0,261
105	12,2	± 2,3	93,8	11,7	± 1,6	89,3	0,106
120	11,9	± 1,7	91,5	11,7	± 1,9	89,3	0,233

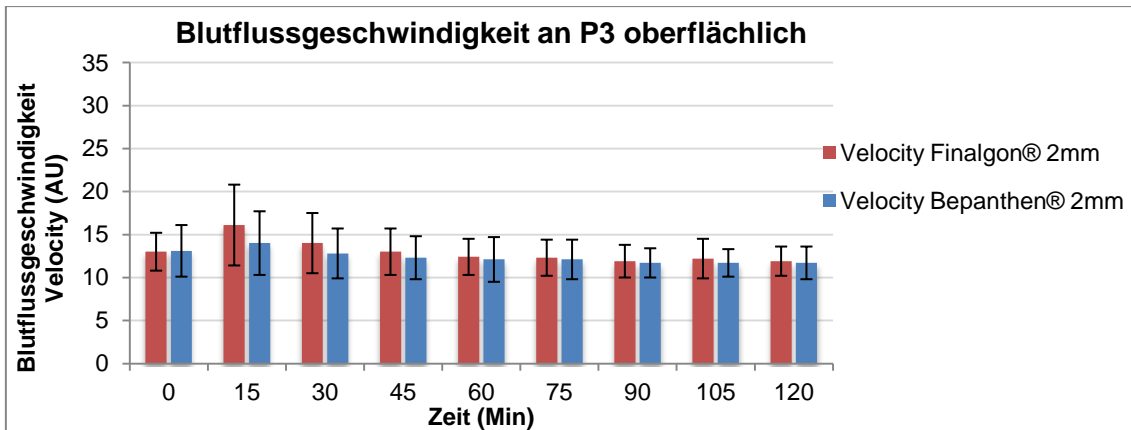


Abbildung 53: Messverlauf Velocity an P3 in 2mm

Prozentuale Änderung der Blutflussgeschwindigkeit P1 bis P3, 2mm

Abbildung 54 verdeutlicht die topographischen und zeitlichen Änderungen der Blutflussgeschwindigkeit im oberflächlichen Bereich (2mm) nach Auftragen der Salben in einer dreidimensionalen Darstellung als prozentuale Zunahme bezogen auf den Ausgangswert (100%).

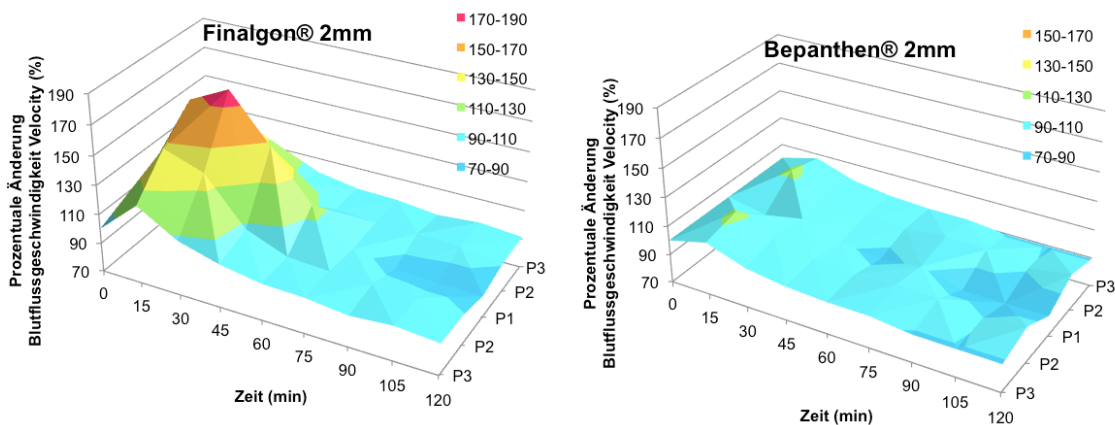


Abbildung 54: Prozentuale Änderung Velocity an P1-P3 in 2mm

Tiefe Messungen in 8mm

Blutflussgeschwindigkeit P1, 8mm

Nach Finalgon® Applikation zeigte sich in den 8mm tiefen Messungen der Blutflussgeschwindigkeit ein in allen Messpunkten signifikanter Anstieg bereits nach 15min bis 30min. An P1 wurden hochsignifikante Werte 15 bis 60min nach Inkubation gemessen. Nach 90 bis 120min wurde ein Abfall unter den Ausgangswert beobachtet. Die Messwerte der Blutflussgeschwindigkeit am tiefen Messpunkt P1 sind der Tabelle 28 zu entnehmen. Der zeitliche Messverlauf wird in Abbildung 55 verdeutlicht.

Tabelle 28: Messwerte Velocity an P1 in 8mm, mit Signifikanzniveau laut Tabelle 4

Minuten	Blutflussgeschwindigkeit (AU) an P1 tief					p-Wert	
	Finalgon®			Bepanthen®			
	MW	± SD	MW(%)	MW	± SD	MW(%)	
0	27,1	± 7,0	100,0	26,2	± 6,9	100,0	0,252
15	47,2	± 28,9	174,2	25,6	± 7,2	97,7	0,000*
30	47,2	± 12,6	174,2	28,5	± 9,7	108,8	0,000*
45	40,3	± 13,5	148,7	26,3	± 8,3	100,4	0,000*
60	32,0	± 9,8	118,1	25,1	± 7,5	95,8	0,000*
75	27,9	± 15,8	103,0	24,7	± 7,9	94,3	0,109
90	24,3	± 5,1	89,7	23,9	± 6,2	91,2	0,378
105	23,9	± 4,7	88,2	23,6	± 6,0	90,1	0,409
120	23,3	± 4,8	86,0	23,6	± 6,2	90,1	0,418

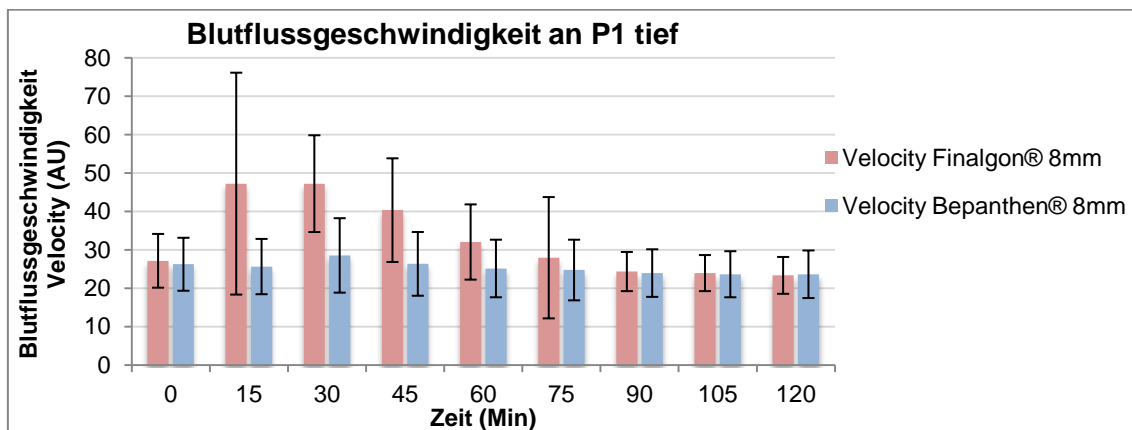


Abbildung 55: Messverlauf Velocity an P1 in 8mm

Blutflussgeschwindigkeit P2, 8mm

An P2 der tiefen Messungen der Velocity wurden hochsignifikante bis signifikante Messwerte für Finalgon® gegenüber Bepanthen® nach 15 bis 60min nach Applikation gefunden. Nach 75min fielen die Messwerte schnell unter den Ausgangswert ab. Die Messwerte der Blutflussgeschwindigkeit am tiefen Messpunkt P2 sind der Tabelle 29 zu entnehmen. Der zeitliche Messverlauf wird in Abbildung 56 verdeutlicht.

Tabelle 29: Messwerte Velocity an P2 in 8mm, mit Signifikanzniveau laut Tabelle 4

Minuten	Blutflussgeschwindigkeit (AU) an P2 tief					p-Wert	
	Finalgon®			Bepanthen®			
	MW	± SD	MW(%)	MW	± SD	MW(%)	
0	25,5	± 5,6	100,0	26,1	± 7,1	100,0	0,324
15	38,9	± 11,4	152,5	28,7	± 8,4	110,0	0,000*
30	38,5	± 11,8	151,0	26,1	± 6,3	100,0	0,000*
45	30,1	± 7,6	118,0	25,0	± 5,8	95,8	0,000*
60	27,0	± 6,5	105,9	24,6	± 5,9	94,3	0,032
75	24,7	± 5,3	96,9	24,8	± 5,7	95,0	0,455
90	24,3	± 5,6	95,3	24,4	± 5,3	93,5	0,477
105	24,2	± 4,9	94,9	24,0	± 5,5	92,0	0,421
120	23,3	± 5,4	91,4	25,1	± 6,1	96,2	0,078

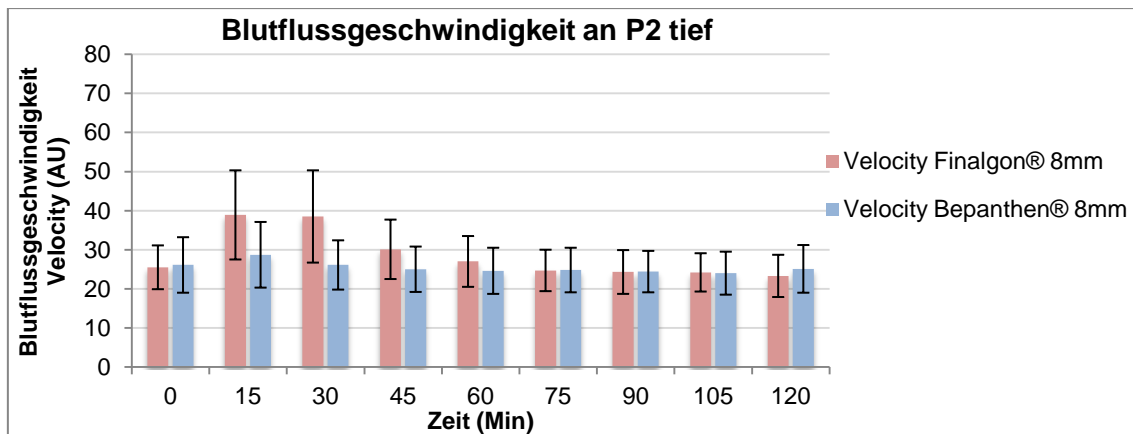


Abbildung 56: Messverlauf Velocity an P2 in 8mm

Blutflussgeschwindigkeit P3, 8mm

Auch an P3 der Messung der Blutflussgeschwindigkeit im tiefen Bereich konnten 15 bis 45 min nach Finalgon® Applikation hochsignifikante bis signifikante Messwerte gegenüber der Kontrolle gefunden werden. Auch hier fielen die Werte anschliessend unter die Ausgangswerte. Die Messwerte der Blutflussgeschwindigkeit am tiefen Messpunkt P3 sind der Tabelle 30 zu entnehmen. Der zeitliche Messverlauf wird in Abbildung 57 verdeutlicht.

Tabelle 30: Messwerte Velocity an P3 in 8mm, mit Signifikanzniveau laut Tabelle 4

Minuten	Blutflussgeschwindigkeit (AU) an P3 tief						p-Wert
	Finalgon®			Bepanthen®			
	MW	± SD	MW(%)	MW	± SD	MW(%)	
0	25,3	± 5,4	100,0	25,2	± 7,8	100,0	0,494
15	32,9	± 9,6	130,0	27,1	± 7,5	107,5	0,001*
30	30,0	± 8,1	118,6	24,7	± 5,3	98,0	0,000*
45	26,5	± 5,7	104,7	24,0	± 5,8	95,2	0,021
60	25,2	± 5,2	99,6	23,7	± 4,8	94,0	0,080
75	24,7	± 5,7	97,6	24,3	± 5,5	96,4	0,369
90	23,9	± 4,8	94,5	23,3	± 4,3	92,5	0,269
105	24,1	± 5,3	95,3	23,5	± 4,4	93,3	0,283
120	24,1	± 5,3	95,3	23,4	± 5,2	92,9	0,269

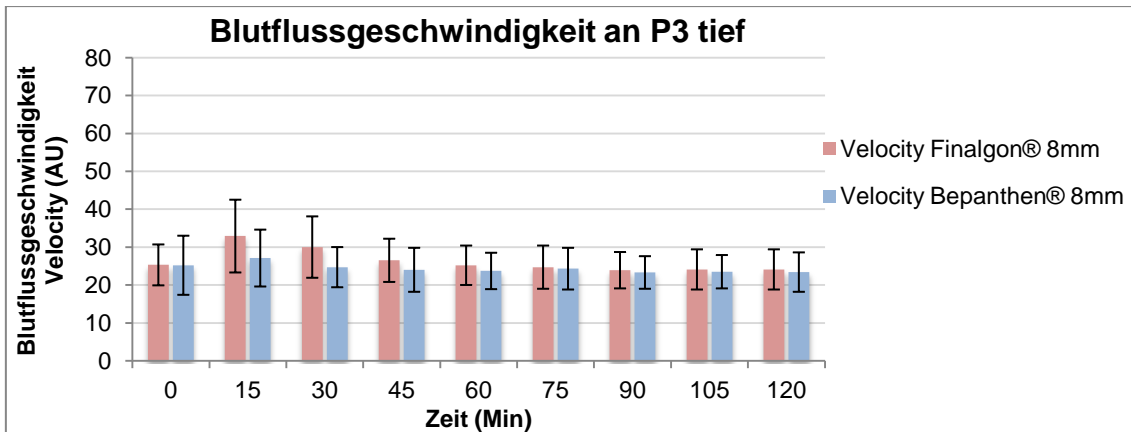


Abbildung 57: Messverlauf Velocity an P3 in 8mm

Prozentuale Änderung der Blutflussgeschwindigkeit P1 bis P3, 8mm

Abbildung 58 verdeutlicht die topographische und zeitliche Änderung der Blutflussgeschwindigkeit im tiefen Bereich (8mm) nach Auftragen der Salben in einer dreidimensionalen Darstellung als prozentuale Zunahme bezogen auf den Ausgangswert (100%).

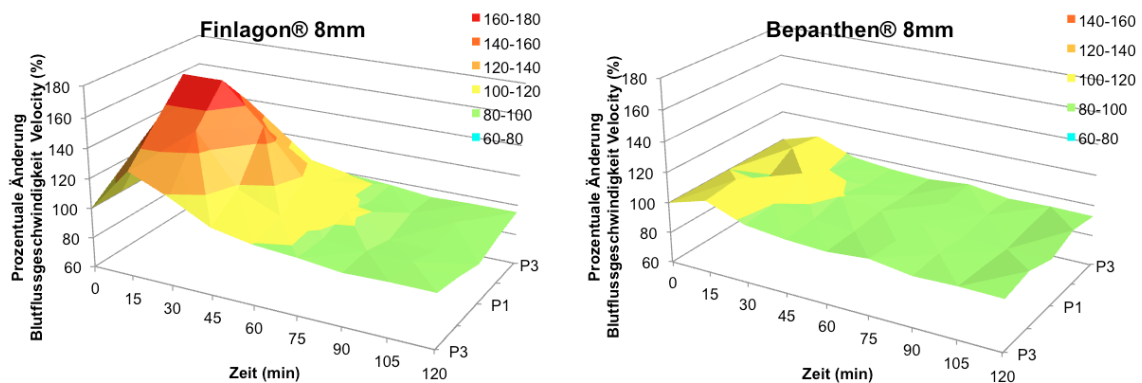


Abbildung 58: Prozentuale Änderung Velocity an P1-3 in 8mm

Übersicht Blutflussgeschwindigkeit P1 bis P3, 2mm und 8mm

Zusammenfassend und zur besseren Übersicht sind in den Abbildungen 59 bis 61 die Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeit in den Messtiefen 2mm und 8mm an den jeweiligen Messpunkten gegeneinander aufgetragen. Die Abbildungen verdeutlichen die Anstiege der oberflächlichen sowie der tiefen Messwerte nach Inkubation der Haut mit Finalgon® bei nur geringen Schwankungen nach Bepanthen® Applikation.

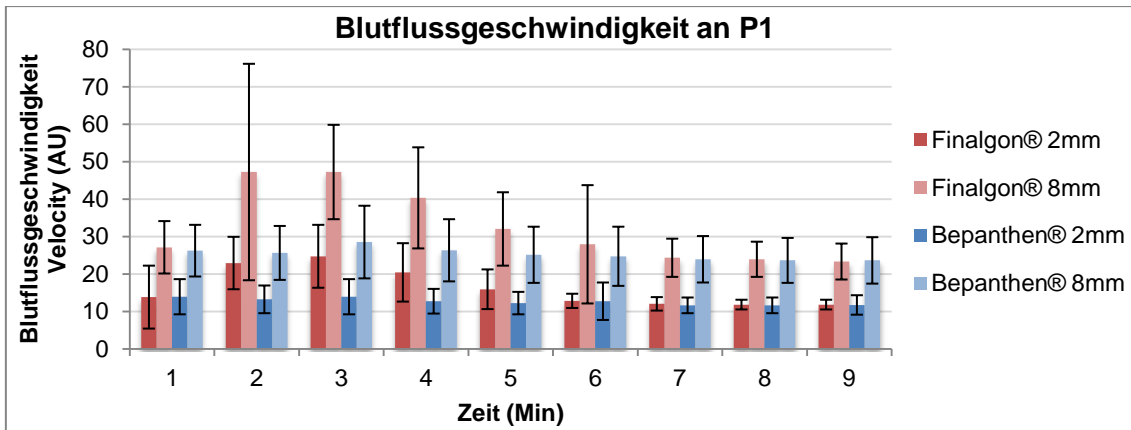


Abbildung 59: Überblick Velocity an P1 in 2mm und 8mm

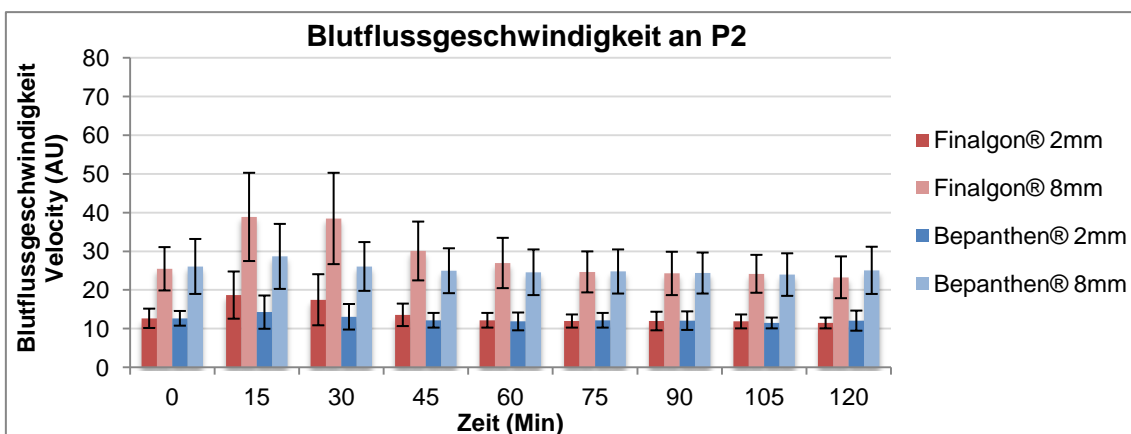


Abbildung 60: Überblick Velocity an P2 in 2mm und 8mm

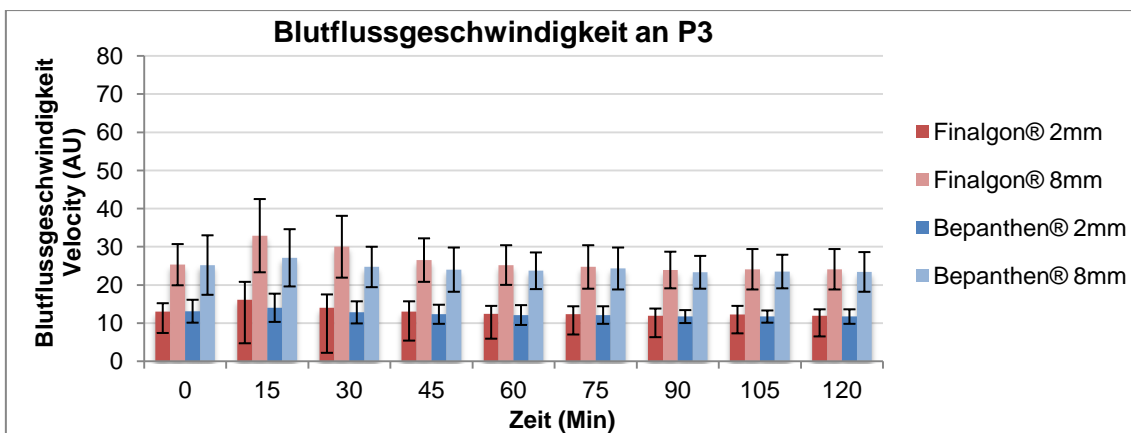


Abbildung 61: Überblick Velocity an P3 in 2mm und 8mm

4. Diskussion

4.1. Material und Methoden

Studiendesign

Bei dieser Arbeit an 46 gesunden Probanden zwischen 18 und 40 Jahren, welche als Teil einer größeren prospektiv, randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelt verblindeten Studie durchgeführt wurde, können die Effekte des topisch applizierten Capsaicins auf die Mikrozirkulation der Haut beurteilt und gegenüber dem Ausgangswert der unbehandelten Haut sowie mit den Veränderungen, die sich durch die Applikation von Bepanthen[®] ergeben, verglichen werden. Das Kollektiv wurde durch strenge Ausschlusskriterien mit einer hohen Homogenität ausgewählt. Andere Studien konnten nachweisen, dass die Mikrozirkulation der Haut altersabhängigen Veränderungen unterliegt (94, 95). Auch die Hautreaktion auf topisches Capsaicin zeigte sich in Studien altersabhängig. Angelehnt an die Studie von Munce et al. aus 2003 erfolgte eine Auswahl des Probandenkollektivs bis maximal 40 Jahre (96). So entstand ein enges Altersfenster, um altersabhängige Veränderungen zu minimieren. Die Geschlechtsverteilung war zugunsten der weiblichen Probanden leicht unausgeglichen, mit 63% Frauen und 37% Männern im Kollektiv. Geschlechtsspezifische kardiovaskuläre Unterschiede verursacht durch strukturelle und hormonelle Differenzen wurden durch Mendelsohn et al. 2006 in Science beschrieben (113). Bezüglich der Unterschiede der Mikrozirkulation der Haut sind nur wenige Quellen verfügbar, die hauptsächlich zyklusabhängige Schwankungen des dermalen Blutflusses beschreiben (114, 15). Daher sind in der vorliegenden Arbeit stichpunktartig Messwerte geschlechtsspezifisch ausgewiesen. Bei insgesamt um ca. 20-25% höheren Werten des Blutflusses bei Männern bestehen jedoch aufgrund der hohen interindividuellen Schwankungen keine signifikanten Unterschiede.

Die bisher genutzten Methoden des Lappen- und Transplantatmonitorings sind insbesondere bei der Überwachung der klinischen Zeichen stark untersucherabhängig. Oberflächlich abgeleitete Doppler Signale können von umgebenden Gefäßen stammen und so zu falsch positiven Resultaten führen. Zur Erhöhung der Reliabilität und Minimierung äusserer Fehlerquellen erfolgte

die Durchführung der Untersuchung standardisiert durch jeweils zwei Personen unter festgelegten Umgebungsbedingungen.

Messmethode

Die Messmethode des O2C-Gerätes ermöglicht nicht invasive Messungen mit geringem Aufwand. Für die Probanden sind daher keinerlei Schädigung oder Beeinträchtigung zu erwarten. Durch eine gründliche Schulung des Untersuchenden werden Verfälschungen der Ergebnisse durch falsches Aufsetzen der Sonde vermieden oder zumindest minimiert. Ghazanfari et al. konnten 2002 in ihrer Studie zur „Reproduzierbarkeit nicht-invasiver Durchblutungsmessung der Laser-Doppler-Spektroskopie“ (115) keinen signifikanten Unterschied der mittleren Blutflussgeschwindigkeiten zwischen den aufeinander folgenden Messungen nachweisen. Auch van der Schueren et al. konnten die Laser-Doppler-Flowmetrie als ein adäquat reproduzierbares, nichtinvasives pharmakodynamisches Modell am Menschen bestätigen (116).

Externa

Die gewählten Externa liegen in der Anwendungsform von Öl-in-Wasser basierten Cremes vor. Die Inkubationszeit betrug 15min, danach wurden Cremes und Folien entfernt. Die Applikation von Capsaicin erfolgt in der vorliegenden Arbeit als Finalgon[®] CPD Wärmecreme. Als Kontrolle für die Messverläufe nach Applikation der Creme diente Bepanthen[®], das regelmässig in der Wund- und Narbenpflege genutzt wird. In der Anwendungsform als Bepanthen[®] Creme verfügt es über eine ähnliche Salbengrundlage wie Finalgon[®] CPD Wärmecreme. Durch die Eigenfarbe des Extraktes in Finalgon[®] sind die beiden Cremes allerdings deutlich unterscheidbar, und die angestrebte Verblindung des Untersuchers ist möglicherweise nicht aufrecht zu erhalten. Die Aussagen zur prozentualen Änderung der jeweiligen Parameter wurden immer auf den Ausgangswert der unbehandelten Haut bezogen.

Als Kontrolle wurde ein mit Bepanthen[®] Creme behandeltes Hautareal gewählt. Vor der Applikation erfolgte zwar die Messung eines Ausgangswertes an unbehandelter Haut. Eine Kontrolle an unbehandelter Haut wurde über den Zeitraum der Messungen nicht erhoben. Bepanthen[®] Creme enthält den Wirkstoff Dexpanthenol und entspricht somit nicht einem Placebo. Da die Wirkung dieses Provitamins erst nach Umwandlung in Vitamin B5 und der

Eingriff in den Hautstoffwechsel als Bestandteil des Coenzym A und damit verzögert eintritt, kann dies in der vorliegenden Studie, aufgrund des gewählten Beobachtungszeitraumes, vernachlässigt werden. (107)

Durchführung

Vor Beginn der Messungen wird die Haut ohne Ausübung von Druck und Reibung mit Octenisept[®] gereinigt. Gemäß den Untersuchungen von Langer et al. 2004 kommt es durch die Verwendung von Octenisept[®] zu kurzfristigen Minderungen von Arterioldurchmessern und der Blutflussgeschwindigkeit. Jedoch sind diese Veränderungen verglichen mit anderen lokalen Desinfektionsmitteln nur gering ausgeprägt. (117, 118)

Das Aufbringen der Folie auf die Rückenhaut kann zu einer Reduktion des Wärmeaustausches der Haut mit der Umgebung führen. Veränderungen der Hauttemperaturen, die für den Ausgangswert und den jeweiligen Zeitpunkt an allen Messpunkten bestimmt wurden, befanden sich immer im Bereich der Messungenauigkeit von $\pm 0,2$ Grad Celsius des Messinstrumentes und zeigten keine signifikanten Veränderungen. Eine Messung der allein folienbedeckten Haut ohne Wirkstoppapplikation wurde nicht durchgeführt. Eine eventuell verursachte Auswirkung auf die Mikrozirkulation wird bei den Messungen deshalb nicht beachtet. Die Inkubationszeit betrug zwar nur 15min dennoch kann eine Fehlerquelle hierdurch nicht ausgeschlossen werden.

4.2. Ergebnisse

Die Gewebespektrometrie und Laser-Doppler-Flowmetrie gilt als Standardverfahren zur Untersuchung von Mikrozirkulationsveränderungen der Haut. Es können so die Sauerstoffsättigung des kapillar-venösen Bettes, die relative Hämoglobinmenge im Gewebe, der Blutfluss und die Blutflussgeschwindigkeit bestimmt werden, jedoch ohne Ursachen zu identifizieren. Aus der Konstellation der Veränderungen kann aber ein Rückschluss auf die Durchblutungsveränderungen gezogen werden, und so eine Gewebehypoxie zum Beispiel durch eine venöse Stauung erklärt werden (119).

In Tierversuchen konnten De Godoy et al. bei topischer Anwendung von Capsaicin eine Reduktion von ischämie-induzierten Lappennekrosen gestielter random-pattern Lappen nachweisen (50). Diesen Effekt führten Inuma et al. 1996 (49) bei bereits chirurgisch stattgehabter sensibler Denervierung durch die Lappenhebung auf die Hemmung der Thrombozythenaggregation durch Capsaicin zurück.

Hoch signifikante Zunahmen zeigten sich in dieser Arbeit bei der Sauerstoffsättigung, dem mikrovaskulären Blutfluss und der Blutflussgeschwindigkeit nach Finalgon®-Applikation in den oberflächlichen und tiefen Schichten der Haut. Signifikante Erhöhungen konnten für die relative Hämoglobinmenge in den oberflächlichen Hautschichten im Vergleich zur Bepanthen®-Wirkung festgestellt werden, während in den tiefen Bereichen keine signifikanten Änderungen für die relative Hämoglobinmenge gemessen werden konnten.

Der herausragende Effekt nach Anwendung von Finalgon® in dieser Arbeit waren die deutliche und anhaltende Zunahme des mikrovaskulären Blutflusses sowohl an allen oberflächlichen (2mm), wie auch an allen tiefen (8mm) Messpunkten, an der Auftragsstelle sowie 1cm und 2cm entfernt. Am Auftragungspunkt betrug die Steigerung bis zu 523%. Die oberflächlichen Messwerte am Auftragungspunkt und am benachbarten Messpunkt waren bis zu einer Dauer von 60min hochsignifikant bis signifikant höher als diejenigen nach Bepanthen® Anwendung. Auch bei den tiefen Messpunkten unter der Auftragsstelle sowie der benachbarten Stelle ergaben sich noch für die Dauer von 45min signifikant erhöhte Werte für den Blutfluss. Die Änderungen waren umso deutlicher, je näher sich der Messpunkt zum Applikationspunkt befand.

Nach Erreichen des höchsten Messwertes nach etwa 30min nahm der Blutfluss an allen Messpunkten wieder langsam kontinuierlich ab und erreichte nach 75 bis 90min den Ausgangswert (0min) vor Applikation der Cremes. Danach fiel der Wert langsam weiter ab, was auf einen Rebound Effekt hinweisen könnte. Signifikant für diesen Effekt zeigte sich allerdings nur ein Wert am tiefen Messpunkt 1cm distal mit einem Abfall auf 83,8 Prozent des Ausgangswertes.

Ein Wiedererreichen des Ausgangslevels wurde nicht gemessen. Hierfür wäre ein längerer Beobachtungszeitraum wünschenswert, um einen weiteren Abfall und eine Hypoperfusion des Gewebes ausschliessen zu können.

Der mikrokapilläre Blutfluss ist im verwendeten Messsystem ein indirekter Marker für eine Hyperämie des Gewebes. Dies verdeutlichte sich auch in den Messungen der Ausdehnung der nach Augenschein durch Lineal ermittelten lokalen Hautrötung in dieser Arbeit.

Für die Blutflussgeschwindigkeit, aus der sich der Blutfluss errechnet, ergaben sich markante Steigerungen, die sich parallel zu den Werten des Blutflusses entwickelten. Am Auftragungspunkt wurde das Maximum der Steigerung nach 30min oberflächlich bis auf 179% und tief bis auf 174% des Ausgangswertes erreicht. Die gemessenen Steigerungen der Blutflussgeschwindigkeit waren gegenüber Bepanthen® bis 60min nach Inkubationsbeginn signifikant. Der Abfall danach erfolgte analog den Werten des Blutflusses. Auch die Werte der Blutflussgeschwindigkeit fielen unter den Ausgangswert. An der Auftragsstelle betrug beispielsweise der Messwert nach 120min nur 85,5% des Ausgangswertes. Eine Signifikanz gegenüber den Werten von Bepanthen® und dem Ausgangswert bestanden nicht.

Für die Messungen der relativen Hämoglobinmenge im Gewebe, einem Maß für die Menge an Blut im venösen Schenkel des Kapillarsystems, konnten signifikante Änderungen nur im oberflächlichen Bereich und nur am Auftragungspunkt und am 1cm peripher gelegenen Messpunkt beobachtet werden. Der maximale Anstieg betrug am Applikationsort nach 30min 139%. Auch nach 75min war der Anstieg noch signifikant, danach fiel dieser kontinuierlich ab, um nach 90min den Ausgangswert zu erreichen. Am benachbarten Messpunkt bestand nur bis 45min eine signifikante Erhöhung. Weder am 2cm distal gelegenen Messpunkt noch an den tiefen Punkten ergaben sich Signifikanzen. Der kapilläre Füllungszustand nahm demnach nur oberflächlich in unmittelbarer Nähe zum Applikationsort zu.

Die Sauerstoffsättigung war durch die Applikation von Finalgon® am Auftragungspunkt und an den benachbarten Messpunkten hochsignifikant bis signifikant erhöht. Die maximale Steigerung am Auftragungspunkt betrug nach

30min 161% des Ausgangswertes. Noch bis 90min nach Applikation waren die Messwerte gegenüber den Werten nach Bepanthen® Anwendung signifikant erhöht. Dies galt ebenso für die tiefen Messwerte am Auftragungspunkt. An dem benachbarten Messpunkt 1cm distal waren nach 60min noch signifikante Werte zu verzeichnen. Wie für die Werte des Blutflusses galt hier, dass die Änderungen je näher zeitlich und örtlich zum Auftragungspunkt umso deutlicher in Erscheinung traten. Am tiefen Messpunkt 1cm distal wurde nach 120min ein isolierter, gegen die Messwerte der Bepanthen® Anwendung nicht signifikanter, jedoch im Rahmen eines statistischen Trends zu wertender Abfall der Sauerstoffsättigung auf 87,2% des Ausgangswertes beobachtet. Ob dies dem Beginn eines Rebound Phänomen entsprach, kann nicht abschliessend gewertet werden, hierfür wäre ein längerer Messzeitraum sinnvoll.

Die Sauerstoffsättigung ist ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der Vitalität des umliegenden Gewebes.

Diese Arbeit zeigt, dass Capsaicin als arzneilich wirksamer Bestandteil von Finalgon® den Sauerstoffgehalt des gesunden Gewebes langanhaltend und deutlich verbessert.

4.3. Schlussfolgerungen

Capsaicin führt bei topischer Applikation als Finalgon® zu einer lokalen Hyperämie (82, 83, 84). Dies konnte auch in dieser Arbeit gezeigt werden. Neben einer lokal begrenzten Rötung zeigte sich eine meßbare Hyperämie, nicht nur am Punkt der Applikation sondern auch der umgebenden Areale. Der Effekt konnte für Bepanthen® nicht beobachtet werden. Eine lokale Vasodilatation, vermittelt durch Substanz P, CGRP und weitere vasoaktive Peptide sind als Ursache der Hyperämie nach Capsaicinapplikation bekannt (85, 86, 87).

Der Effekt zeigte sich nach circa 30min und danach langsam abklingend. Genaue Datenerhebungen des Zeitverlaufes der Parameter der Hautdurchblutung nach Capsaicinapplikation beschränkten sich zumeist auf ein Zeitfenster kleiner 80min (95, 116). Diese Arbeit zeigt, nach bestem Wissen, erstmalig einen Verlauf der dermalen Blutflussantwort auf Applikation von

Finalgon® über einen Zeitverlauf von 120min. Zusätzlich wurde auch die Ausdehnung des Effektes auf die umgebenden Hautareale in 1cm und 2cm Abstand erfasst. Der in dieser Arbeit beobachtete Rebound Effekt des in den oberflächlichen und tiefen Messschichten aufgetretenden Anstiegs von Blutfluss und Flussgeschwindigkeit, trat erst nach 75min, respektive 90min auf. So ist erklärbar, dass dieser Effekt bislang unbeobachtet blieb. Jedoch bleibt offen, wie weit der Reboundeffekt des Flows anhält, da auch in den Messungen 120min nach Inkubation die Ausgangswerte noch nicht wieder erreicht waren. Auf die Sauerstoffsättigung des Gewebes bei 2mm und 8mm Messtiefe hatte diese Minderung des Blutflusses jedoch keine Auswirkung.

4.4. Klinische Relevanz und Ausblick

Nach Replantation eines Fingers beträgt die durchschnittliche Erfolgsrate nur 70%. Auch nach freier mikrochirurgischer Lappenplastik kommt es in bis zu 15% der Fälle zu Lappenverlusten, partiell oder total. Die Vermeidung oder Minimierung postoperativer Komplikationen ist das selbstverständliche Anliegen jeder chirurgischen Intervention. Durch neue Monitoring Systeme wie den Einsatz von Flow-Kopplern wird ein frühzeitiges Erkennen möglicher Komplikationen im Bereich der Gefäßanastomosen erleichtert.

Diese Arbeit bildet eine Grundlage zur weiteren Untersuchung möglicher Einflussnahme auf minderperfundierte und teilhypoxische Lappenplastiken, Replantate oder ischämischer Wundrandgebiete und Lappenspitzen. Sie liefert einen präzisen zeitlichen und örtlichen Ablauf der durch auf die Haut aufgebrachtes Capsaicin induzierten Hyperämie sowie eine quantitative Messung der Effekte.

Um das hier beschriebene Modell in den klinischen Alltag übertragen zu können, sind weitere Untersuchungen nötig. Ein Ausschluss eines Rebounds des Blutflusses und der Flussgeschwindigkeit sollte erbracht werden. Die Messungen sollten auf ischämisches Gewebe übertragen werden. Entsprechende Untersuchungen liegen bislang nur in Form von Tierversuchen vor. Ein Nachweis der Besserung eines hypoxischen Lappens oder Lappenrandgebietes im Menschen steht noch aus. Das in dieser Studie etablierte Modell liefert jedoch nicht invasiv und technisch unkompliziert die Möglichkeit, mit guter Reproduzierbarkeit Durchblutungsparameter im Gewebe

zu überwachen. Die einfach kontrollierbare Wirkung von topisch appliziertem Capsaicin deutet auf eine deutlich erhöhte Sauerstoffversorgung und eine Durchblutungssteigerung in einem definierten Zeitrahmen, ohne Reboundphänomen für die Sauerstoffsättigung und die relative Hämoglobinmenge.

Der Effekt des Capsaicins war nicht nur auf die oberflächlichen Hautschichten begrenzt. Trotz topischer Applikation konnten die Veränderungen auch in 8mm Tiefe noch nachgewiesen werden. Dies bedeutet für Fingerreplantate oder reine Hautlappen und adipokutane Perforatorlappen, dass die gesamte Schichtdicke des Gewebes von dem hier beschriebenen Effekt profitieren könnte und der Wirkung des topisch applizierten Capsaicins zugänglich wäre. Die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse sind in Zusammenschau mit der vorliegenden Literatur daher klinisch bedeutend.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Der dermale Blutfluss trägt in der Chirurgie massgeblich zu der Wundheilung sowie dem Überleben von Lappenplastiken bei. Die topische Applikation von Substanzen stellt eine einfache Form der Einflussnahme mit meist nur geringen Nebenwirkungen dar. Als Referenz für weitere Untersuchungen an Patienten und Lappenplastiken mit gestörtem Blutfluss werden in der vorliegenden Arbeit die durch Capsaicin hervorgerufenen Effekte der Durchblutungsänderung beschrieben.

Methoden: In der vorliegenden Arbeit als Teil einer prospektiv, randomisiert, placebokontrolliert angelegten Doppelblindstudie wird der Effekt von topisch applizierter Finalgon[®] Creme mit dem Inhaltsstoff Capsaicin auf die Rückenhaut 46 gesunder Probanden zwischen 18 und 40 Jahren quantifiziert und mit dem durch Bepanthen[®] Creme hervorgerufenen Effekt, verglichen. Nach erfolgter Inkubation der Haut über 15min mit den Cremes wurde im Abstand von 15min über einen Zeitverlauf von 120min der Effekt derselben mittels O2C-Gerät die Sauerstoffsättigung, die relative Hämoglobinmenge, der Blutfluss und die Blutflussgeschwindigkeit in 2mm und 8mm Tiefe quantifiziert.

Ergebnisse: Capsaicin bewirkte 30min nach Inkubation einen hoch signifikanten Anstieg der Sauerstoffsättigung der oberflächlichen und tiefen Messwerte. Ebenso kam es zu einem hoch signifikanten Anstieg des Blutflusses sowie der Blutflussgeschwindigkeit in beiden Messtiefen. In der oberflächlichen Messung fiel eine signifikante Erhöhung der relativen Hämoglobinmenge auf. Eine Hyperämie zeigte sich auch in den Messungen der Ausdehnung der lokalen Rötung der Haut, wobei die Hauttemperaturen unverändert blieben. Für die Messungen des Blutflusses und der Blutflussgeschwindigkeit zeigte sich nach 90 bis 120min ein Hinweis für ein Rebound Phänomen, welches bislang in der Literatur noch unbeschrieben blieb.

Diskussion: Die Studie ermöglicht, mittels der nicht invasiven und gut reproduzierbaren Messmethode des O2C-Gerätes die Parameter der Mikrozirkulation der Haut zu beobachten, sowie die pharmakologische Beeinflussung zu monitorisieren. Ein signifikanter Anstieg der

Sauerstoffsättigung des Gewebes sowie des Blutflusses zeigte sich im Gesunden nach Wirkstoffapplikation. Postoperative Ergebnisse nach Lappenplastiken sind bislang nur am Tiermodell erhoben. Die Studie liefert nun eine Grundlage und Referenz an gesunder Haut zur weiteren Untersuchung an ischämischen Replantaten oder nach Lappenplastiken.

6. Literaturverzeichnis

1. Roddie IC. Circulation to Skin and Adipose Tissue. *Compr Physiol* 2011, Supplement 8: Handbook of Physiology, The Cardiovascular System, Peripheral Circulation and Organ Blood Flow: 285-317. First published in print 1983.
2. Braverman IM. The cutaneous microcirculation: Ultrastructure and Microanatomical Organization. *Microcirc.* 1997. 4, 3, 329-340.
3. Johnson JM, Proppe DW. Cardiovascular Adjustments to Heat Stress. *Compr Physiol* 2011, Supplement 14: Handbook of Physiology, Environmental Physiology: 215-243. First published in print 1996.
4. Rowell LB. Human cardiovascular control. Oxford University Press, New York. 1993.
5. Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol.* 2008. 105, 1, 370-2.
6. Crakowski J-L, Minson CT, Salvat-Melis M, Halliwill JR. Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans. *TRENDS Pharmacol Sci.* 2006. 27, 9, 503-508.
7. Zwipp H, Rammelt S. Weichteile: Verletzungen und chronische Schäden. In: *Tscherne Unfallchirurgie.* Springer, Berlin, Heidelberg 2014.
8. Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie.* 7., vollst. überarb. und akt. Aufl. 2018. S.I.: Springer. 2018. 2265 p.
9. Taylor GI, Pan WR. Angiosomes of the leg: anatomic study and clinical implications. *Plast Reconstr Surg.* 1998 Sep. 102(3):599-616; discussion 617-8.
10. McGregor IA, Morgan G. Axial and random pattern flaps. *Br J Plast Surg.* 1973. 26:202.
11. Morris JL, Gibbins IL. *Autonomic Innervation of the Skin.* 1st. Informa Healthcare. 1997.
12. OpenStax, *Anatomy & Physiology.* OpenStax CNX. 30. Juli 2014. [Internet]. 2018. Available from <https://cnx.org/contents/FPtK1z mh@6.27:WNsszrPZ@4/Structure-and-Function-of-Bloo>
13. Nagasaka T, Cabanac M, Hirata K, Nunomura T. Control of local heat gain by vasomotor response of the hand. *J Appl Physiol.* 1985. 197 Oct;63(4):1335-8.
14. Taylor GI, Corlett RJ, Ashton MW. Principles, Techniques, and Basic Science, Plastic Surgery, Part I, Chapter 4 The Blood Supply of the Skin and Skin Flaps [Internet]. 2018. Available from <https://doctorlib.info/surgery/plastic/4.html>
15. Charkoudian N, Hart ECJ, Banned JN, Joyner MJ. Autonomic control of body temperature and blood pressure: influences of female sex hormones. *Clin Auton Res.* 2017. 27(3): 149-155.
16. 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.
17. Johnson JM, Kellogg DL. Local thermal control of the human cutaneous circulation. *Journal of Applied Physiology*. 2010. 109:4, 1229-1238
 18. Kellogg DL. In vivo mechanisms of cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans during thermoregulatory challenges. *J Appl Physiol*. 2006. 100:1709–1718.
 19. Röcken M, Schaller M, Sattler E, Burgdorf W. *Taschenatlas Dermatologie: Grundlagen, Diagnostik, Klinik*. 1st ed. Stuttgart: Thieme. 2010. 424 p.
 20. Agrawal K. *Textbook of Plastic, Reconstructive, and Aesthetic Surgery: Volume I: Principles and Advances in Plastic Surgery*. Thieme. 2017. 632 p.
 21. Mathes SJ, Nahai F. Classification of the vascular anatomy of muscles: experimental and clinical correlation. *Plast Reconstr Surg* 1981;67(2):177-187.
 22. Chasmar LR. The versatile rhomboid (Limberg) flap. *Can J Plast Surg* 2007; 15(2):67-71
 23. Mathes SJ, Nahai F. *Reconstructive Surgery: Principles, Anatomy and Technique*. New York, NY: Churchill Livingstone 1997:39.
 24. Cormack GC, Lamberty BG. A classification of fascio-cutaneous flaps according to their patterns of vascularisation. *Br J Plast Surg* 1984;37(1):80–87.
 25. Daniel RK. Letter: toward an anatomical and hemodynamic classification of skin flaps. *Plast Reconstr Surg* 1975;56(3):330–332.
 26. Tenta LT, Keyes GR. Biogeometry. The logic in the process of selection, siting, design, construction, and transfer of flaps. *Clin Plast Surg* 1985;12(3):423–452.
 27. Gillies HD, Millard DR Jr. *The Principles and Art of Plastic Surgery*. 1st ed. Boston, MA: Little, Brown & Co.; 1957:157–159.
 28. Wei FC, Mardini S. Free-style free flaps. *Plast Reconstr Surg* 2004;114(4):910–916.
 29. American Society for Surgery of the Hand [Internet]. Replantation 2018 Available from <http://www.assh.org/handcare/procedures-and-treatment/Replantation>
 30. Zhao G, Mi J, Rui Y, Pan X, Yao Q, Qui Y. Correlation of volumetric flow rate and skin blood flow with cold intolerance in digital replantation. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(51):e9477.
 31. Tatebe M, Urata S, Tanaka K, Kurahashi T, Takeda S, Hirata H. Survival Rate of Limb Replantation in Different Age Groups. *J Hand Microsurg*. 2017 Aug;9(2):92-94.
 32. Moran SL, Illig KA, Green RM, Serletti JM. Free-tissue transfer in patients with peripheral vascular disease: a 10-year experience. *Plast Reconstr Surg*, 109. 2002. 999-1006.
 33. Maricevich M., Carlsen B., Mardini S., Moran S. Upper extremity and digital replantation. *Hand (New York, NY)*. 2011;6(4):356-363.
 34. Ashjian P, Chen CM, Pusic A, Disa JJ, Cordeiro PG, Mehrera BL. The effect of postoperative anticoagulation on microvascular thrombosis. *Ann Plast Surg*. 2007(Jul);59(1):36-9
 35. An M-Y, Shin JY, Lee Y-K, Sabbagh MD, Roh S-G, Lee N-H. Does Low-Dose Heparin Have a Significant Role in Free Flap Surgery? *Arch Craniofacial Surg*. 2017;18(3):162-165.

36. Pan X, Chen G, Shao H, Han C, Zhang L, Zhi L. Effect of Heparin on Prevention of Flap Loss in Microsurgical Free Flap Transfer: A Meta-Analysis. Santanelli, di Pompeo d'Illasi F, ed. PLoS ONE. 2014;9(4):e95111.
37. Gardiner MD, Nanchahal J. Strategies to ensure success of microvascular free tissue transfer. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery. J Plast Reconstr Aesth Surg.* 2010;63:e665–e673.
38. Hosein RC, Cornejo A, Wang HT. Postoperative monitoring of free flap reconstruction: A comparison of external Doppler ultrasonography and the implantable Doppler probe. *Plastic Surgery.* 2016;24(1):11-19.
39. Chubb D, Whitaker IS, Rozen WM, Grinsell D, Ashton MW, Lineaweaver W.C. Evidence for Postoperative Monitoring of Microvascular Free Flaps. *Ann Plast Surg* 2012:1.
40. Koul AR, Patil RK, Nahar S. Unfavourable results in free tissue transfer. *Indian J Plast Surg.* 2013;46(2):247-255.
41. Spiegel JH, Polat JK. Microvascular flap reconstruction by otolaryngologists: prevalence, postoperative care, and monitoring techniques. *Laryngoscope.* 2007;117:485-490.
42. Bui DT, Cordeiro PG, Hu QY, Disa JJ, Pusic A, Mehrara BJ. Free flap reexploration: indications, treatment, and outcomes in 1193 free flaps. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119(7):2092-100.
43. Koch CA, Olsen SM, Moore EJ. Use of the medicinal leech for salvage of venous congested microvascular free flaps of the head and neck. *Am J Otolaryngol.* 2012; 33(1):26–30.
44. Rothenberger J, Petersen W, Schaller HE, Held M. Determining the appropriate number and duration of leech therapy in congested tissues using tissue spectrophotometry and laser Doppler flowmetry. *Wound Repair Regen.* 2016 Nov;24(6):1023-1029.
45. Talbot S, Pribaz J. First Aid for Failing Flaps. *J Recon Microsurg.* 2010;26:513–515.
46. Morton RP, Vandal AC. Postoperative Systolic Blood Pressure as a risk factor for haematoma following thyroid surgery. *Clin Otolaryngol.* 2015 Oct;40(5):462-467
47. Karsenti G, Le Manach Y, Bouvier S, Chaine A, Bertolus C. Statins: A new pharmacological agent for free flap surgery?. *J Plast Reconstr Aesth Surg.* 2010;63:870–874.
48. Corry RJ, Russel PS. Replantation of severed fingers. *Ann Surg.* 1974 Mar;179(3): 255-259.
49. Iinuma T., Swada Y. Topical application of capsaicin and flap survival. *Br J Plast Surg.* 1996; 49(5):319-20.
50. De Godoy GR, Liebano RE, Corrêa JB, Hochman B, Ferreira LM. Capsaicin on the viability of random-pattern skin flaps in rats. *Acta Cirurgica Brasileira.* 2010; 25(5), 440-443.
51. Yu JTS., Patel AJK., Malata CM. The use of topical vasodilators in microvascular surgery, *J Plast Reconstr Aesth Surgery.* 2011;64(2)226-228.
52. Bos JD, Meinardi MM. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp Dermatol.* 2000 Jun; 9(3):165-9.
53. Loth H. Grundlagen des intra- und transdermalen Transport von Arzneistoffen I. *Acta Pharm Technol.* 1986;32:109-114.

54. Scheuplein RJ, Blank IH. Permeability of the skin. *Physiol Rev.* 1971; 51:702-747.
55. Scheuplein RJ. Permeability of the skin: a review of major concepts. *Curr Prob Dermatol.* 1978;7:172-86.
56. Lippold BC. *Biopharmazie. Eine Einführung zu den wichtigsten Arzneiformen.* Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 1984.
57. Wikipedia Capsaicin [Internet]. 2018. Available from <https://de.wikipedia.org/wiki/Capsaicin>
58. Srinivasan K. Biological activities of Red Pepper (*Capsicum annuum*) and its pungent principle Capsaicin: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016(6); 56(9):1488-500.
59. Fernandes ES, Cerqueira AR, Soares AG, Costa SK. Capsaicin and its role in chronic diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2016;926:91-125
60. Palmer BC, DeLouise LA. Nanoparticle enabled transdermal drug delivery systems for enhanced dose control and tissue targeting. *Molecules.* 2016 Dec; 21(12):E1719.
61. Satia I, Tsamandouras N, Holt K, Badri H, Woodhead M, Ogungbenro K, Felton TW, O'Byrne PM, Fowler SJ, Smith JA. Capsaicin-evoked cough responses in asthmatic patients: Evidence for airway neuronal dysfunction. *J Allergy Clin Immunol.* (2017)139(3):771-779.
62. Bode AM, Dong Z. The two faces of capsaicin. *Cancer Res.* 2011;71:2809-2814.
63. Saito A, Yamamoto M. Acute oral toxicity of capsaicin in mice and rats. *J Toxicol. Sci.* 1996 Aug;21(3):195-200.
64. Marquardt S, Schwartzkopf CJ. Hitze, Schärfe, Schmerz – Drei reizen den Rezeptor. Die Aktuelle Wochenschau der GDCh-Fachgruppe Biochemie. 2013 [Internet]. 2018 Available from archiv.aktuellewochenschau.de/druck/2013/wochenschau04_2013.pdf
65. Georgescu SR, Sarbu MI, Matei C, Ilie MA, Caruntu C, Constantin C, Neagu M, Tampa M. Capsaicin: Friend or foe in skin cancer and other related malignancies? *Nutrients.* 2017 Dec; 9(12):1365.
66. Derry S, Lloyd R, Moore RA, McQuay HJ. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009, CD007393.
67. Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, A'Hern RP, Rice AS. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *PLoS Med.* 2005, 2, e164.
68. Reinbach HC, Smeets A, Martinussen T, Moller P, Westerterp-Plantenga MS. Effects of capsaicin, green tea and CH-19 sweet pepper on appetite and energy intake in humans in negative and positive energy balance. *Clin Nutr.* 2009, 28, 260–265
69. Russek M, Vega C, Barrera J, Soto-Mora LM, Lanzagorta A, Racotta R. Anorexia elicited by different catecholamines in rats. *Appetite.* 1987, 9, 119–126.
70. Yoshioka M, Lim K, Kikuzato S, Kiyonaga A, Tanaka H, Shindo M, Suzuki M. Effects of red-pepper diet on the energy metabolism in men. *J Nutr Sci Vitaminol.* 1995, 41, 647–656.
71. Kawada T, Watanabe T, Takaishi T, Tanaka T, Iwai K. Capsaicin-induced beta-adrenergic action on energy metabolism in rats: influence of

- capsaicin on oxygen consumption, the respiratory quotient, and substrate utilization. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1986, 183, 250–256.
72. Wang DH. Transient receptor potential vanilloid channels in hypertension, inflammation, and end organ damage: an imminent target of therapy for cardiovascular disease? *Curr Opin Cardiol.* 2008, 23, 356–363
 73. Xu X, Wang P, Zhao Z, Cao T, He H, Luo Z, Zhong J, Gao F, Zhu Z, Li L, et al. Activation of transient receptor potential vanilloid 1 by dietary capsaicin delays the onset of stroke in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Stroke.* 2011, 42, 3245–3451.
 74. Ma L, Zhong J, Zhao Z, Luo Z, Ma S, Sun J, He H, Zhu T, Liu D, Zhu Z, et al. Activation of TRPV1 reduces vascular lipid accumulation and attenuates atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2011, 92, 504–513.
 75. Adams MJ, Ahuja KD, Geraghty DP. Effect of capsaicin and dihydrocapsaicin on in vitro blood coagulation and platelet aggregation. *Thromb Res.* 2009; 124(6):721-723.
 76. Mittelstadt SW, Nelson RA, Daanen JF, King AJ, Kort ME, Kym PR, Lubbers NL, Cox B.F., Lynch J.J. 3rd. Capsaicin-induced inhibition of platelet aggregation is not mediated by transient receptor potential vanilloid type 1. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012, 23, 94–97.
 77. Harper AG, Brownlow SL, Sage SO. A role for TRPV1 in agonist-evoked activation of human platelets. *J. Thromb Haemost.* 2009, 7, 330–338
 78. Kim SR, Kim SU, Oh U, Jin BK. Transient receptor potential vanilloid subtype 1 mediates microglial cell death in vivo and in vitro via Ca²⁺-mediated mitochondrial damage and cytochrome c release. *J Immunol.* 2006, 177, 4322–4329.
 79. Clark R, Lee SH. Anticancer Properties of Capsaicin against Human Cancer. *Anticancer Res.* 2016, 36, 837–843.
 80. Liu Z, Zhu P, Tao Y, Shen C, Wang S, Zhao L, Wu H, Fan F, Lin C, Chen C, et al. Cancer-promoting effect of capsaicin on DMBA/TPA-induced skin tumorigenesis by modulating inflammation, Erk and p38 in mice. *Food Chem Toxicol.* 2015, 81, 1–8.
 81. Fattori V, Hohmann MSN, Rossaneis AC, Pinho-Ribeiro FA, Verri WA. Capsaicin: Current Understanding of Its Mechanisms and Therapy of Pain and Other Pre-Clinical and Clinical Uses. *Molecules.* 2016; 21(7):844
 82. Wang YY, Hong CT, Chiu WT, Fang JY. In vitro and in vivo evaluations of topically applied capsaicin and nonivamide from hydrogels. *Int J Pharm.* 2001;224(1-2):89-104
 83. Magnusson BM, Koskinen LO. Effects of topical application of capsaicin to human skin: a comparison of effects evaluated by visual assessment, sensation registration, skin blood flow and cutaneous impedance measurements. *Acta Derm Venereol.* 1996;76(2):129-32.
 84. Magnusson BM, Koskinen LD. In vitro percutaneous penetration of topically applied capsaicin in relation to in vivo sensation responses. *Int J Pharm.* 2000;195(1-2):55-62.
 85. Akerman S, Kaube H, Goadsby PJ. Vanilloid type 1 receptors (VR1) on trigeminal sensory nerve fibers play a minor role in neurogenic dural vasodilatation and are involved in capsaicin-induced dural dilation. *Br J Pharmacol* 2003; 140: 718-24.
 86. Neubold P, Brain SD. An investigation into the mechanisms of capsaicin-induced oedema in rabbit skin. *Br J Pharmacol.* 1995; 114:570-7.

87. Hershey JC, Corcoran HA, Baskin EP, Salvatore CA, Mosser S, Williams TM, Koblan KS, Hargraves RJ, Kane SA. Investigation of the species selectivity of a nonpeptide CGRP receptor antagonist using a novel pharmacodynamic assay. *Regul Pept* 2005; 127: 71-7.
88. Petersen LJ, Winge K, Brodin E, Skov PS. No release of histamine and substance P in capsaicin-induced neurogenic inflammation in intact human skin in vivo: a microdialysis study. *Clin Exp Allergy* 1997; 2:49-55.
89. Miyawaki T, Jackson IT, Bier UC, Andrus L, Williams F, Bradford M. The effect of capsaicin ointment on skin fort he survival of a cutaneous flap. *Europ J of Plast Surg.* 2001;Jan 24(1):28-30.
90. Kjartansson J, Lundberg T, Samuelson UE, Dalsgaard CJ, Heden P. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) increase cutaneous blood flow in a musculocutaneous flaps in the rat. *Acta Phys Scand* 1988; 134(1):89-94.
91. Jernbeck J, Dalsgaard CJ. Calitonin gene-related peptide treatment of flaps with compromised circulation in humans. *Plast Reconst Surg.* 1993;91(2):236-44.
92. Wenger A. Quantifizierung des Effekts von topisch appliziertem Heparin auf die Mikrozirkulation der Haut am Unterarm mittels O2C-Gerät. Dissertation. Eberhard Karls Universität Tübingen. 2015. [Internet]. 2018 Available from <https://d-nb.info/1080877088/04>
93. World Medical Association. Declaration of Helsinki 1996 [Internet]. 2018 Available from <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/DoH-Oct1996.pdf>
94. Kahalil A, Humeau-Heutier A, Gascoin L, Abraham P, Mahe G. Aging effect on microcirculation: A multiscale entropy approach on laserspectacle contrast images. *Med Phys.* 2016 Jul;43(7):4008.
95. Li L, Mac-Mary S, Sainthillier JM, Nouveau S, de Lacharriere O, Humbert P., Age related changes of the cutaneous microcirculation in vivo. *Gerontology* 2006; 385: 52, 142–153
96. Munce TA, Kenney WL. Age-specific skin blood flow responses to acute capsaicin. *J Gerontology* 2003, 58A;4, 304-310.
97. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation presented at: the World Health Organization; June 3-5, 1997; Geneva, Switzerland. Publication WHO/NUT/NCD/98.1
98. De Jongh RT, Serné EH, IJzerman RG, de Vries G, Stehouwer CD. Impaired microvascular function in obesity: implications for obesity-associated microangiopathy, hypertension, and insulin resistance. *Circulation.* (2004):109, 2529–2535.
99. Rahmanian-Schwarz A, Molnar V, Rennekampf HO, Gonser P, Willkomm L, Amr A, Held M, Schaller HE, Hirt B. Dermal Perfusion of Common Donor Sites Free Flaps in Chronic Smokers and Nonsmokers. *Eplasty.* 2011;11:e52.
100. Research Randomizer [Internet]. 2016 Available from <http://www.randomizer.org>
101. Medisana® [Internet]. 2016. Avalable from <http://www.medisana.de>
102. Krug A, LEA Medizintechnik GmbH 2006 [Internet]. 2018 Available from <http://www.syco-medata.de/files/o2c-messprinzipien.pdf>
103. LEA Medizintechnik GmbH Giessen. [Internet]. 2018 Available from

- <http://www.lea.de/deu/indexd.html>
104. Forst T, Hohberg C, Tarakci E, Forst S, Kann P, Pfützner A. Reliability of Lightguide Spectrophotometry (O2C[®]) for the Investigation of Skin Tissue Microvascular Blood Flow and Tissue Oxygen Supply in Diabetic and Nondiabetic Subjects. *Journal of diabetes science and technology* (Online). 2008;2(6):1151-1156.
 105. Finalgon[®] Sanofi [Internet]. 2018. Available from <https://www.finalgon.de/produkte>
 106. Proksch E, de Bony R, Trapp S, Boudon S. Topical use of dexpanthenol: a 70th anniversary article, *J of Dermatol Treatment*, 2017; 28:8, 766-773
 107. Biesalski HK, Schrezenmeir J, Weber P, Weiß H. *Vitamine*. Thieme, Stuttgart 1997.
 108. Leypold R. *Die Pantothenensäure /Das verkannte Genie: Plädoyer für ein B-Vitamin das mehr kann, als man denkt. 1.*, ed. München: Leypold, Renate; 2000. 236 p.
 109. Bepanthen[®] Bayer AG [Internet]. 2018. Available from <https://www.bepanthen.at>
 110. Spearman C. The proof and measurement of association between two things. *Int J Epidemiol*. 2010 Oct 1;39(5):1137–50.
 111. Bühl A. *SPSS 20: Einführung in die moderne Datenanalyse*. Auflage: 13., aktualisierte Auflage. München u.a.: Pearson Studium; 2011. 1056 p.
 112. Krentz H. *Statistische Analysen und Datenverwaltung mit SPSS in der Medizin*. Aachen: Shaker Verlag; 2002. 437 p.
 113. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and Cellular Basis of Cardiovascular Gender Differences. *Science* 10 Jun 2005 : 1583-1587.
 114. Kao W-L, Sun C-W. Gender-Related Effect in Oxygenation Dynamics by Using Far-Infrared Intervention with Near-Infrared Spectroscopy Measurement: A Gender Differences Controlled Trial. Lin C-P, ed. *PLoS ONE*. 2015;10(11):e0135166.
 115. Ghazanfari M, Vogt L, Bazer W, Rhodius U. Reproduzierbarkeit nicht-invasiver Durchblutungsmessung der Laser-Doppler-Spektroskopie. *Phys Med Rehab Kuror*. 2002; 12(6): 330-336.
 116. Van der Schueren BJ, de Hoon JN, Vanmolkot FH, Van Hecken A, Depre M, Kane SA, De Lepeleire I, Sinclair SR. Reproducibility of the capsaicin-induced dermal blood flow response as assessed by laser Doppler perfusion imaging. *Brit Jof Clin Pharm*. 2007;64(5):580-590.
 117. Langer S, Sedigh Salakdeh M, Goertz O, Steinau HU, Steinstrasser L, Homann HH. The impact of topical antiseptics on skin microcirculation. *Eur J Med Res*. 2004; Sept;9(9):449-54.
 118. Hölzle F, Rau AM, Swaid SI, Loeffelbein DJ, Nolte DL, Wolff KD. Simultanes nichtinvasives Monitoring mit Laser-Doppler-Flussmessung und Gewebespektrometrie bei fasziokutanen Radialislappen und osteokutanen Fibulatransplantaten. *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie* 9 (2005): 290-299.

7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen Klinik für Hand-, Plastische, Rekonstruktive und Verbrennungschirurgie unter Betreuung von PD Dr. med. Manuel Held durchgeführt.

Die Konzeption der Gesamtstudie erfolgte durch den Studienleiter PD Dr. med. Oliver Lotter und die Studienärztin Dr. med. Dr. med. univ. Andrea Wenger.

Die Konzeption der vorliegenden Arbeit und die dazu erforderliche Extraktion und Aufarbeitung der Daten erfolgte eigenständig durch mich.

An der Durchführung der Studie waren Amro Amr, Plastische Chirurgie, Marienhospital Stuttgart und Anabel Kersten, Eberhard Karls Universität Tübingen beteiligt. Ein Teil der Datenerhebung wurde nach Einarbeitung durch die Studienärztin Dr. med., Dr. med. univ. Andrea Wenger von mir durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

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

Tübingen, den

Danksagung

Herrn PD Dr. med. Manuel Held danke ich sehr für seine Bereitschaft zur Betreuung der Dissertation sowie die stetige Unterstützung und Ermutigung.

Frau Dr. med. Andrea Wenger, danke ich besonders für die Überlassung des Themas, die Unterstützung bei der Datenerfassung sowie ihre Geduld bei vielen konstruktiven Gesprächen und entscheidende Hilfestellungen.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei allen Probanden, die zu der erfolgreichen Umsetzung der Arbeit beigetragen haben.

Herrn Univ. Prof. Dr. med. Adrien Daigeler gilt mein besonderer Dank für immer positive Rückmeldungen, die mir ein Ansporn zur Fertigstellung dieser Arbeit waren.

Bedanken möchte ich mich auch bei meiner Familie, die mir durch Ihre Unterstützung meinen Lebens- und Bildungsweg ermöglicht hat und mir immer mit Rat, Tat und Unterstützung zur Seite standen.