

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie - Plastische
Operationen
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

LA TIVITA - Quantifizierung und Darstellung der kutanen Perfusion nach Applikation
Vasokonstriktor-haltiger Lokalanästhetika

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Lukas Hans
aus Hadamar

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

17. April 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
1 Einleitung	1
2 Literaturdiskussion	2
2.1 Lokalanästhetika in der Zahnmedizin	2
2.2 Hyperspektrale Bildgebung	10
2.3 Zusammenfassung und Zielsetzung.....	15
3 Material und Methoden.....	16
3.1 Zur Studie	16
3.2 Verwendete Applikationsmaterialien.....	16
3.3 Die Hyperspektralkamera.....	17
3.4 Split-Arm Modell und Durchführung.....	20
3.5 Auswertung	21
3.6 Auswertung der RGB-Bilder	23
3.7 Statistische Auswertung	23
4 Ergebnisse	24
4.1 Grundlage	24
4.2 Quantitative Darstellung der Perfusion anhand von StO ₂	24
4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse	31
4.4 RGB-Bilder.....	38
5 Diskussion.....	40
5.1 Limitation der Studie und kritische Betrachtung der Durchführung	40
5.2 Interpretation der Ergebnisse	41
5.3 Ergebnisse im Kontext zur aktuellen Studienlage.....	45
5.4 Schlussfolgerung und Ausblick.....	47
6 Zusammenfassung.....	48

7	Literaturverzeichnis	49
8	Anhang.....	54
9	Danksagung.....	60
10	Tabellarischer Lebenslauf.....	61

Abkürzungsverzeichnis

A000	Articain ohne Adrenalin
A100	Articain mit einem Adrenalinzusatz von 1:100.0000
A200	Articain mit einem Adrenalinzusatz von 1:200.000
BMI	Body-Mass-Index
EPI200	Adrenalin mit einer Konzentration von 1:200.000
Hb	Hämoglobin
HSI	Hyperspectral Imaging
N.	Nervus
NPI	Near Perfusion Index
RGB	Rot-Grün-Blau
ROI	region of interest
StO ₂	relative Gewebesauerstoffsättigung
THI	Tissue Haemoglobin Index
TTC	TIVITA® Tissue Camera
TWI	Tissue Water Index
λ	Lambda, Wellenlänge

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Die Strukturformel von Lidocain als Beispiel eines Säureamid-Lokalanästhetikums	3
Abbildung 2 Die chemische Struktur des Lokalanästhetikums Articain	5
Abbildung 3 Vergleich zwischen hyperspektraler Bildaufnahme und RGB Bild	11
Abbildung 4 Absorptionsspektrum von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin in Wasser	12
Abbildung 5 Einstellung der Kamera zur fokussierten Darstellung	18
Abbildung 6 Beispiel der Bildausgabe der TIVITA Suite Software	19
Abbildung 7 Versuchsstuhl mit Hyperspektralkamera	20
Abbildung 8 Schematischer Versuchsaufbau	21
Abbildung 9 Schematische Darstellung der Auswertung mittels TIVITA Suite Software nach Applikation von Lokalanästhetikum.....	22
Abbildung 10 Graphische Darstellung der StO ₂ -Mittelwerte von A200.....	26
Abbildung 11 Graphische Darstellung der StO ₂ -Mittelwerte von A200.....	29
Abbildung 12 Darstellung der Gewebesauerstoffsättigung an der Messstelle von Articain ohne Adrenalin einer Versuchsperson im Zeitverlauf mittels farbcodierter Bilder.....	32
Abbildung 13 Graphische Darstellung der StO ₂ - Mittelwerte der zentralen Auswertungsreihe	33
Abbildung 14 Darstellung der Gewebesauerstoffsättigung an der Messstelle von A200 einer Versuchsperson im Zeitverlauf mittels farbcodierter Bilder bis 15 Minuten	34
Abbildung 15 Darstellung der Gewebesauerstoffsättigung an der Messstelle von A200 einer Versuchsperson im Zeitverlauf mittels farbcodierter Bilder ab 30 Minuten	35
Abbildung 16 Darstellung der Gewebesauerstoffsättigung an der Messstelle von Adrenalin 1:200.000 einer Versuchsperson im Zeitverlauf mittels farbcodierter Bilder.....	36
Abbildung 17 Graphische Darstellung der StO ₂ - Mittelwerte der peripheren Auswertungsreihe	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht von Veröffentlichungen zur Perfusionsdynamik nach Applikation von Anästhetika	8
Tabelle 2 Im Versuch verwendete Applikationslösungen	17
Tabelle 3 ROI-2 StO ₂ -Werte T1 bis T7	25
Tabelle 4 ROI-2 StO ₂ -Werte von T1 bis T7	26
Tabelle 5 StO ₂ -Werte der Auswertungsreihen zum Zeitpunkt T8	27
Tabelle 6 StO ₂ -Werte der Auswertungsreihen zum Zeitpunkt T9	28
Tabelle 7 StO ₂ -Werte der Auswertungsreihen zu den Zeitpunkten T10 und T11	30
Tabelle 8 StO ₂ -Werte der Auswertungsreihen zum Zeitpunkt T12	31
Tabelle 9 Auswertung des Hautcolorits mittels RGB-Bilder - Teil 1	38
Tabelle 10 Auswertung des Hautcolorits mittels RGB-Bilder - Teil 2	39
Tabelle 11 Mittelwerte der erhobenen StO ₂ - Werte der zentralen und peripheren Auswertungsreihe	54
Tabelle 12 Shapiro-Wilk-Test der gruppierten Ergebnisse	56
Tabelle 13 Mann-Withney-U-Test	58
Tabelle 14 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, Vergleich der gleichen Formulierungen bei gleicher ROI im Bezug zur Baseline	59

1 Einleitung

Lokalanästhetika stellen im Alltag der modernen Zahnmedizin eine unumgängliche Methode zur sicheren Schmerzausschaltung dar. Durch die Zugabe eines Vasokonstriktors kann zusätzlich eine verlängerte Anästhesiedauer erreicht werden [4, 5]. Zudem verringert sich durch diese Beigabe der Blutverlust bei operativen Eingriffen [6, 7]. Dank der lokalen Anästhesie können die meisten Behandlungen schmerzfrei und ohne die Notwendigkeit einer Allgemeinanästhesie des Patienten durchgeführt werden.

Die Geschichte der Lokalanästhetika reicht bis ins 19. Jahrhundert zurück. Den Grundstein setzte Carl Koller im Jahr 1884, als er die anästhetische Wirkung von Kokain am Auge eines Frosches testete [8]. Ebenfalls in 1884 kam Kokain zum ersten Mal als dentales Anästhetikum bei der Füllungstherapie eines oberen Inzisivus zum Einsatz, beschrieben durch R.J. Hall [8]. Später, im Jahr 1905, wurde durch Alfred Einhorn mit Procain ein verlässlicheres Anästhetikum entwickelt, welches schon damals mit Adrenalin gemischt verwendet wurde. Es folgten die Synthesen der Amidlokanästhetika Lidocain (1944), Mepivacain (1957), Prilocain (1960) und Bupivacain (1963) [9]. In einer Studie von Winther und Nathalang [10] wurde im Jahr 1972 erstmals Articain unter dem Namen Hoe 40 045 an Zahnmedizinstudenten getestet.

Während sich viele Studien mit den Anästhesiequalitäten befassten [11, 12] oder die kardiovaskulären Auswirkungen des Adrenalins beschrieben [13, 14], soll es in dieser Arbeit um die objektive Quantifizierung der Gewebepfusion nach subkutaner Applikation von Lokalanästhetika gehen, um deren dynamisch-vasoaktive Wirkung zu untersuchen. Da bei verringerter Perfusion von einem geringeren Blutverlust bei einer Inzision auszugehen ist, stellt der Beginn der maximalen Ischämie somit ein Kriterium des optimalen Inzisionszeitpunkts dar.

Es hat sich gezeigt, dass die Ermittlung der Perfusion mithilfe von Hyperspektraltechnik möglich ist [15-17]. In dieser Studie wird getestet, ob die hyperspektrale Bildgebung als kontaktloses, strahlungsfreies und non-invasives Verfahren die kutane Perfusionsdynamik nach intrakutaner Gabe von Anästhetika mit und ohne Vasokonstriktor reproduzierbar darstellen kann.

2 Literaturdiskussion

Lokalanästhetika finden eine breite Anwendung in der Zahnmedizin. Das folgende Kapitel behandelt die pharmakologischen Grundlagen und Verwendungen der Anästhetika. Besonders wird dabei auf die Perfusionsdynamik eingegangen. Um diese zu messen, wird im Rahmen der Studie eine Hyperspektralkamera verwendet, deren technische Grundlagen anschließend diskutiert werden.

2.1 Lokalanästhetika in der Zahnmedizin

2.1.1 Pharmakologie der Lokalanästhetika

Die chemische Grundstruktur von Lokalanästhetika besteht aus drei Teilen. Zur Veranschaulichung ist in Abbildung 1 Lidocain als Beispiel dargestellt. An einem Ende befindet sich ein aromatischer Kohlenstoffring (lila), am anderen Ende eine Amidgruppe (grün). Verbunden werden sie durch eine Ester- oder Amidkette [18], diese sind namensgebend für den jeweiligen Lokalanästhetikotyp. Die Amidkette von Lidocain ist in Abbildung 1 blau dargestellt. Bei Protonierung der endständigen Amidgruppe ist das Anästhetikum hydrophil, bei Deprotonierung weist es lipophile Eigenschaften auf. Lokalanästhetika haben einen pKa-Wert von $>7,4$ und werden häufig mit einem pH-Wert von 5 – 6 hergestellt [19], wobei die kationische (protonierte) Form überwiegt. Das Anästhetikum liegt in einer stabilen wässrigen Lösung als Hydrochlorid-Salz vor [18]. Da das Axolemm der Neuronen hauptsächlich aus Lipiden besteht, bestimmt die Fettlöslichkeit das Penetrationsvermögen und somit die Potenz des Anästhetikums [18, 20]. Aus diesem Grund wird nach Applikation die lipophile Form zur Diffusion in die Zelle benötigt. Die Pufferwirkung des pH-neutralen Gewebes sorgt für die Deprotonierung und so für die Steigerung des Anteils der basischen und damit penetrationsfähigen Form. Die darauffolgende Diffusion der deprotonierten Anästhetikamoleküle in die Zelle führt im Extrazellularraum zur weiteren Pufferung zur basischen Form hin. Durch den reduzierten pH-Wert in entzündetem Gewebe erfolgt diese Pufferung nur eingeschränkt, weshalb die anästhetische Potenz dort geringer ist [21].

Durch eine reversible Blockade der spannungsabhängigen Natriumkanäle intrazellulär verhindern Lokalanästhetika die Bildung des Aktionspotentials. Aufgrund dieser Inhibition der Reizweiterleitung entsteht im Folgenden die Anästhesie.

In der Zahnmedizin kommen in der Regel die Amid-Lokalanästhetika zum Einsatz. Dies beruht auf der Beobachtung, dass sie im Vergleich zu den Estern eine schnellere und zuverlässigere Schmerzausschaltung gewährleisten und weniger allergische Reaktionen auftreten [22].

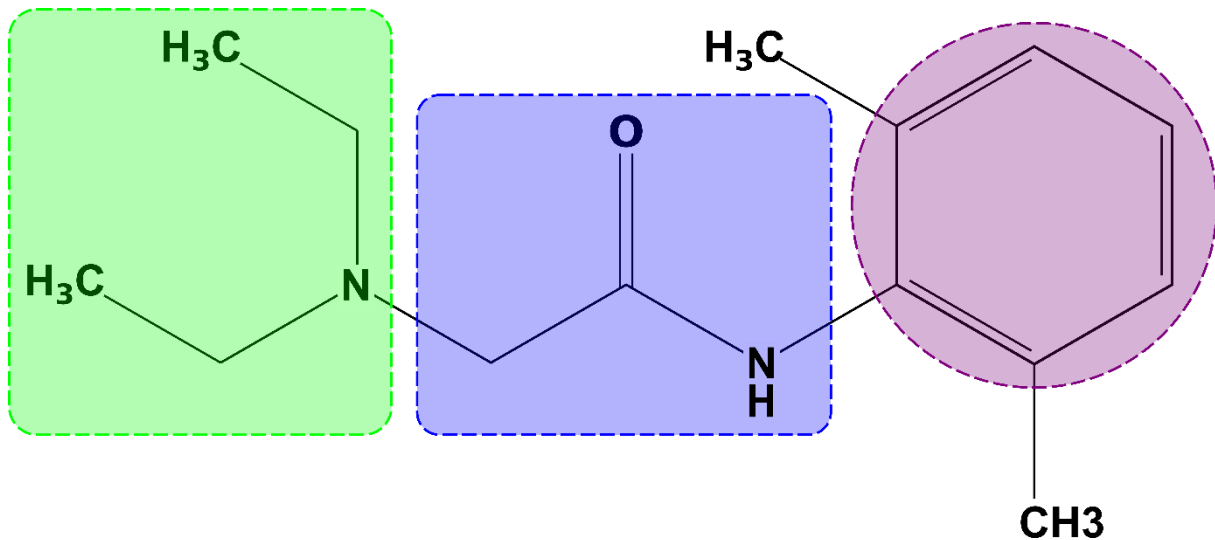


Abbildung 1 Die Strukturformel von Lidocain als Beispiel eines Säureamid-Lokalanästhetikums. Grün hinterlegt ist die Amidgruppe, blau hinterlegt ist die Amidkette und lila hinterlegt ist der aromatische Kohlenstoffring.

2.1.2 Pharmakologie der Vasokonstriktoren

Da die Amid-Lokalanästhetika in der Regel vasodilatierende Eigenschaften aufweisen, hat sich ein Vasokonstriktorzusatz als nützlich erwiesen, um den gefäßerweiternden Effekt zu antagonisieren und dadurch die Wirkungsdauer zu verlängern. Zu diesem Zweck wurden in der Vergangenheit verschiedene Stoffe wie Adrenalin, Felypressin und Noradrenalin genutzt. In der weiteren Betrachtung wird der Fokus auf Adrenalin gelegt, da es sich um den gängigsten Vasokonstriktor in der Zahnmedizin handelt.

Adrenalin gehört zu der Gruppe der Katecholamine und wird körpereigen im Nebennierenmark produziert. Im peripheren Gewebe kann Adrenalin dosisabhängig sowohl auf α - als auch auf β -Rezeptoren wirken. Bei geringer Dosierung werden die vasodilatatorisch wirkenden β -Rezeptoren aktiviert, während in höherer Dosierung die α -Rezeptoren die vasokonstriktive Wirkung vermitteln. Die in den handelsüblichen Produkten enthaltene Dosis führen dementsprechend über die α -Rezeptoren zu einer Vasokonstriktion. Der dadurch verzögerte Abtransport führt zu einer verringerten Toxizität und weniger zentral verursachten Nebenwirkungen. Zusätzlich profitiert der Behandler bei einem chirurgischen Eingriff von der durch die Vasokonstriktoren verursachten Ischämie. Diese gewährleistet ein blutungsarmes und somit übersichtlicheres Behandlungsgebiet und reduziert den Blutverlust.

Durch den vasokonstriktorisches Effekt und der damit verbundenen Gefahr einer pathologischen Minderdurchblutung bis hin zur Nekrose ist die Nutzung von adrenalinhaltigen Lokalanästhetikapräparaten bisher bei Operationen an den distalen Extremitäten (Fingern, Zehen), der Nase, den Ohren und am Penis kontraindiziert. Trotz einer Vielzahl an Studien,

die komplikationslose Anwendungen beschreiben und nachweisen, besteht diese Empfehlung weiterhin [23-26].

2.1.3 Articain

Articain ist in Deutschland das am häufigsten eingesetzte Lokalanästhetikum in der Zahnmedizin und wird in unserer Studie verwendet. Es gehört zu den Amid-Lokalanästhetika, weist allerdings statt eines Benzolrings einen Thiophen-Ring mit anhängender Esterbindung auf. Dadurch erfolgt der Abbau durch Cholinesterasen sowohl über die Leber als auch im Plasma [27]. Die chemische Struktur ist in Abbildung 2 dargestellt, der lilafarbene Bereich kennzeichnet den Thiophen-Ring, der rote Bereich die Esterbindung am Ring. Die strukturellen Unterschiede sind gut mit Lidocain in Abbildung 1 auf Seite 3 zu vergleichen.

Zu den Eigenschaften von Articain zählt die hohe Löslichkeit und eine gute Gewebe- und Knochenpenetration. Durch den Thiophen-Ring steigt die Lipophilie, wodurch das Eindringen in die Zelle erleichtert wird. Die Plasmaproteinbindung liegt bei etwa 95 % [27].

Am häufigsten verwendet wird Articain in einer Konzentration von 4 %. Verschiedene Studien bestätigen die Wirksamkeit, auch die Gleichwertigkeit des klinischen Nutzens im Vergleich zu anderen Lokalanästhetika des Amid-Typs ist erforscht [27-29]. Einige Studien weisen sogar eine Überlegenheit nach [30-32]. Hinsichtlich der Konzentration gibt es Studien, die einen signifikanten Unterschied bei der Nutzung von Articain mit einer Konzentration von 2 % und 4% feststellen konnten [29, 33]. Bei einer Articainkonzentration von 4 % zeigte sich eine höhere Anästhesiedauer, vor allem des Weichgewebes, während der anästhetische Effekt gleich war. Demgegenüber existieren auch Studien, die keine Vorteile bei der Verwendung von vierprozentigem gegenüber zweiprozentigem Articain nachweisen konnten [28].

Die am häufigsten eingesetzten Articainpräparate enthalten Adrenalin in einer Konzentration von 5 µg/ml (1:200.000, im folgenden A200) und 10 µg/ml (1:100.000, im folgenden A100) sind. Hierzu zeigten Studien einen signifikant kürzeren Zeitraum bis zum Eintritt der Anästhesie und eine längere Wirkdauer der Pulpenanästhesie bei A200 und A100 im Vergleich zu Lidocain mit einer Adrenalinkonzentration von 1:100.000 [34, 35]. In diesen beiden Studien wurde die gleiche Menge (1,8 ml) Anästhetikum verwendet. Die Anästhesiedauer unterschied sich bei A200 und A100 nicht signifikant. Bei der Wirkdauer der Pulpenanästhesie nach Infiltration im Oberkiefer wurden im Schnitt 77,6 Minuten bei A100 und 54,8 Minuten bei A200 beschrieben [36].

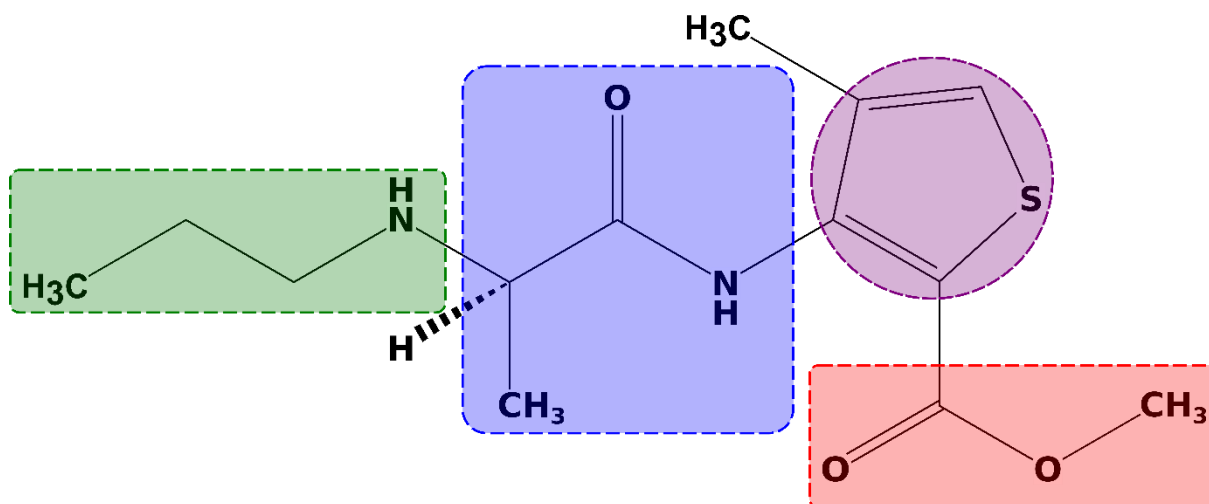


Abbildung 2 Die chemische Struktur des Lokalanästhetikums Articain. Grün hinterlegt ist die endständige Amidgruppe, blau hinterlegt ist die Amidkette, lila hinterlegt ist der Thiophenring und rot hinterlegt ist die anhängende Esterverbindung.

Bei einer Leitungsanästhesie des Nervus (N.) alveolaris inferior konnte sogar eine noch längere Schmerzausschaltung der Pulpa beobachtet werden. Mit A100 wurde eine Pulpenanästhesie im Unterkiefer von durchschnittlich 106,6 Minuten beschrieben, bei A200 waren es 88,0 Minuten [35].

Zur Anästhesiedauer von Weichgewebe finden sich in der Literatur sowohl bei einer AdrenalinKonzentration von 1:100.000 als auch bei 1:200.000 sehr unterschiedliche Angaben zwischen zwei und vier Stunden [29, 37-40].

2.1.4 Perfusionsdynamik nach Lokalanästhetikagabe

Durch die vasoaktiven Eigenschaften der verwendeten Komponenten bei der Lokalanästhesie wird die Durchblutung beeinflusst, wobei die vasokonstriktive Adrenalineigenschaft vom Behandler im Sinne einer induzierten Blutleere im Operationsgebiet mit Folge eines reduzierten Blutverlusts genutzt werden kann. Der Stellenwert und das Ausmaß der Durchblutungsreduktion werden in der einschlägigen Literatur kontrovers diskutiert. Mögliche Faktoren hierfür können die verschiedenen Methoden zur Objektivierung der Perfusion, die Nutzung unterschiedlicher und somit nicht vergleichbarer AdrenalinKonzentrationen oder die Durchführung der Versuche an unterschiedlichen Körperregionen beziehungsweise am Tiermodell sein.

Die kürzeste Zeitangabe zwischen Injektion und Inzision liegt bei einer Minute [41]. Eine relevante Hypoperfusion wurde von Sheikh et al. [41] schon nach 75 Sekunden beobachtet. In dieser Studie wurde narkotisierten Schweinen an einem am Augenlid gebildeten Lappen Lidocain als Einzeldosis verabreicht, danach erfolgte die stufenweise Applikation mit ansteigender AdrenalinKonzentration von 1:10.000.000 bis 1:10.000. Dabei wurde mit einer

Konzentration von 1:100.000 eine maximale Hypoperfusion von 26 % im Vergleich zur Baselinemessung erreicht. Die Perfusion wurde zum einen mittels Laser-Doppler-Anemometrie und Laser-Speckle-Kontrast-Bildgebung, zum anderen mittels Reflexionsspektroskopie überwacht. Mit ähnlichen Adrenalinformulierungen und Messtechniken wurden ebenfalls von Sheikh et al. [42] Versuche am Lappen aus der Flanke von Schweinen durchgeführt. Hierbei ergab sich die maximale Hypoperfusion von 25 % im Vergleich zur Baseline bei einer AdrenalinKonzentration von 1:100.000 nach 2 Minuten in einem Radius von 12 mm.

O'Malley et al. [43] postulierten drei bis vier Minuten als geeignete Zeitspanne zwischen Injektion und Inzision und belegten diese Aussage anhand von Untersuchungen im Halsbereich im Rahmen von Operationen an Patienten. Verwendet wurde Lidocain in unterschiedlichen Konzentrationen von 1:50.000 bis 1:400.000, wobei die Durchblutung mittels Laser-Doppler-Flowmetrie bestimmt wurde.

Eine am Unterarm durchgeführte Studie von Sheikh et al. [44] demonstrierte einen maximalen Effekt mit einem Lidocain-Articain-Gemisch nach 7 Minuten unter Verwendung einer AdrenalinKonzentration von 1:80.000. Bei einer Verringerung der Konzentration auf 1:200.000 lag die Dauer bis zur maximalen Hypoperfusion bei 9 Minuten. Zur Messung wurden die Rot-Grün-Blau-Bilder (RGB) einer Digitalkamera verwendet und analysiert, mittels Laser-Speckle-Kontrast-Bildgebung konnte der Effekt in diesem Versuch nicht dargestellt werden. Ebenfalls 7 Minuten bis zur ersten Inzision werden von Hult et al. [6] empfohlen, die ihre Beobachtungen im Rahmen von Operationen am Oberlid während Operationen durchführten. Verwendet wurde Lidocain mit einer zugefügten AdrenalinKonzentration von 1:80.000. Bei den Versuchen wurde der Blutaustritt während der ersten fünf Minuten nach Inzision ausgewertet. Die Ergebnisse zeigen keine Unterschiede in der aufgefangenen Blutmenge beim Vergleich zwischen 15 und 7 oder 30 und 7 Minuten Wartezeit zwischen Injektion und Inzision.

Ghali et al. [45] konnten bei Ihrem Versuchsdesign eine maximale Hypoperfusion nach acht beziehungsweise zehn Minuten beobachten. In der Studie wurde mittels Laser-Doppler-Bildgebung die Perfusion am Unterarm und im Gesicht nach Applikation von Lidocain + Adrenalin 1:100.000 gemessen. Dabei zeigte sich nach zehn Minuten eine Durchblutungsreduktion von 68 % am Unterarm und nach acht Minuten auf 56 % im Gesicht. Zusätzlich wurden Messungen im Gesicht mit einer Lidocainformulierung mit verringerter AdrenalinKonzentration von 1:200.000 durchgeführt, die keine signifikanten Unterschiede der Perfusion im Vergleich zur höheren AdrenalinKonzentration aufwiesen [45].

Prasetyono et al. [23] postulierten 13,9 Minuten als optimale Einwirkzeit von vasokonstriktorhaltigen Anästhetika bei Handoperationen. In ihrer Studie wurde mittels Pulsoxymeter die Sauerstoffsättigung nach Injektion an der Fingerbeere eines

Lidocainpräparats mit einer Adrenalin-Konzentration von 1:100.000 gemessen. Die niedrigste Sauerstoffsättigung betrug im Durchschnitt 96,5 %.

Ein deutlich abweichendes Ergebnis der maximalen Hypoperfusion nach Lokalanästhesie erzielten McKee et al. [46]. In ihrer Studie wurde eine Lidocainformulierung mit einer Adrenalin-Konzentration von 1:100.000 subdermal in den Unterarm appliziert. Mittels Reflexionsspektroskopie wurden Änderungen der relativen Hämoglobinkonzentration gemessen. Bei den Versuchen stellte sich die niedrigste Hämoglobinkonzentration und somit die geringste Durchblutung ab einem Zeitpunkt von durchschnittlich 25,9 Minuten dar. In Einklang damit steht eine Studie, ebenfalls von McKee et al. [47], in der der Blutverlust bei Operationen am Karpaltunnel gemessen wurde. Verwendet wurde auch hier die oben erwähnte Lidocainformulierung. Es stellte sich ein signifikant geringerer Blutverlust bei Operationsbeginn 30 Minuten statt 7 Minuten nach Anästhesieapplikation dar.

In Tabelle 1 auf Seite 8 sind alle zitierten Veröffentlichungen als Übersicht dargestellt, alle Studien verwenden Lidocain als Anästhetikum.

Veröffentlichung	Maximale Ischämie	Applikationsort	Adrenalin-konzentration	Art des Nachweises
Sheikh et al. [41]	1 Minute	Augenlid (Schwein)	1:100.000	Laser-Doppler-Anometrie, Laser-Speckle-Kontrast-Bildgebung
Sheikh et al. [42]	2 Minuten	Flanke (Schwein)	1:100.000	Laser-Doppler-Anometrie, Laser-Speckle-Kontrast-Bildgebung
O'Malley et al. [43]	3-4 Minuten	Hals	1:50.000 – 1:400.000	Laser-Doppler-Flowmetry
Hult et al. [6]	7 Minuten	Augenlid	1:80.000	Blutverlust
Sheikh et al. [44]	7 Minuten / 9 Minuten	Unterarm	1:80.000 / 1:200.000	RGB-Bilder
Ghali et al. [45]	8 Minuten / 10 Minuten	Gesicht / Unterarm	1:100.000	Laser-Doppler-Anometrie
Prasetyono et al. [23]	13,9 Minuten	Fingerbeere	1:100.000	Pulsoxymetrie
McKee et al. [46]	25,9 Minuten	Unterarm	1:100.000	Reflexionsspektroskopie
McKee et al. [47]	30 Minuten	Unterarm	1:100.000	Blutverlust

Tabelle 1 Übersicht von Veröffentlichungen zur Perfusionsdynamik nach Applikation von Anästhetika

2.1.5 Lokale Anästhesietechniken in der Zahnmedizin

Im zahnmedizinischen Kontext werden verschiedene Techniken zur Schmerzausschaltung eingesetzt. Nachfolgend werden die Einsatzmöglichkeiten näher erläutert.

Infiltrationsanästhesie

Bei der Infiltrationsanästhesie wird das Anästhetikum im Weichgewebe in örtlicher Nähe zum zu betäubenden Gebiet appliziert. Durch Diffusion verteilt sich das Anästhetikum und wirkt im umliegenden Areal an den Nervenenden. So wird in den meisten Fällen eine ausreichende Anästhesietiefe erreicht. Bei der intraoralen Anästhesie zur Betäubung von Schleimhaut und Zahnpulpa wird das Anästhetikum in Knochennähe auf Höhe der Wurzelspitzen injiziert. Zur Betäubung von Weichgewebsarealen des Gesichts kann eine subkutane Applikation im OP-Gebiet erfolgen.

Articain hat sich als sehr effektives und empfehlenswertes Präparat für die Infiltration herausgestellt [48, 49]. Eine computergestützte Injektion kann zu geringerem Applikationsschmerz führen [50].

Leitungsanästhesie

Bei der Leitungsanästhesie wird das Anästhetikum in der Nähe eines größeren Nervs proximal des Anästhesiegebiets appliziert. Durch die Blockade der Reizweiterleitung sind die von diesem Nerv versorgten Endgebiete betäubt. Häufig genutzt wird die Leitungsanästhesie des N. alveolaris inferior. Durch diese werden die Zähne der jeweiligen Unterkieferseite und die linguale Schleimhaut betäubt. Durch die örtliche Nähe der Chorda tympani des N. lingualis kommt es in den meisten Fällen dort ebenfalls zu einer Leitungsanästhesie, die die vorderen zwei Drittel der Zungenhälfte betäubt. Durch eine zusätzliche Anästhesie des N. bukkalis ist die vestibuläre Schleimhaut im Unterkiefer-Molarenbereich zu betäuben.

Bei der Durchführung von Leitungsanästhesien kann es zu einem Gefühl des elektrischen Schocks beim Patienten kommen, wahrscheinlich ausgelöst durch den Kontakt von Nadel und Nerv. Die Häufigkeit variiert je nach Veröffentlichung zwischen 1,3 und 8 %, wobei 81 % der Fälle nach 2 Wochen keinen bleibenden Schaden aufweisen [51]. Die Wahrscheinlichkeit der permanenten Schädigung wird mit 1:20.000 oder seltener angegeben [52]. Der am häufigsten involvierte Nerv ist mit über zwei Drittel der Fälle der N. lingualis [51].

Weitere in der Zahnmedizin genutzte Leitungsanästhesien werden beispielsweise am N. infraorbitalis oder am N. palatinus major durchgeführt.

Auch für die Leitungsanästhesie wird Articain in verschiedenen Formulierungen empfohlen [29, 35, 53].

Intraligamentäre Anästhesie

Bei der intraligamentären Anästhesie wird das Anästhetikum in den Parodontalspalt des zu betäubenden Zahnes appliziert. Durch diese Technik ist es möglich das Schmerzempfinden einzelner Zähne auszuschalten. Gerade bei konservierenden Behandlungen bis hin zu Einzelzahnextraktionen liegt eine Indikation für die intraligamentäre Anästhesie vor. Dementsprechend bietet diese Technik in bestimmten Fällen eine Alternative, kann allerdings auch zur Unterstützung oder bei missglückter Leitungsanästhesie zum Einsatz kommen [54].

In einer Studie von Kämmerer et al. [55] konnte sogar nachgewiesen werden, dass bei Einzelzahnextraktionen im Unterkieferseitenzahnbereich durch intraligamentäre Anästhesie eine schmerzfreiere Betäubung mit geringerer Latenzzeit, geringerer Zeit der lokalen Taubheit und weniger benötigtem Anästhetikum im Vergleich zur Leitungsanästhesie erreicht werden kann. Bezüglich Schmerzempfinden, Häufigkeit der Nachinjektion und dem Auftreten einer trockenen Alveole gab es keine signifikanten Unterschiede.

Des Weiteren kann computergestützte Injektion auch diese Anästhesietechnik effektiver und weniger schmerzhaft machen [56].

Als zu verwendendes Lokalanästhetikum sind Articain und Lidocain geeignet. Dabei weist Articain im Vergleich zu Lidocain eine höhere Erfolgsrate auf [57, 58]. Zudem löst Articain einen geringeren Injektionsschmerz aus und weist eine etwas kürzere Zeit bis zum Anästhesiebeginn auf [59, 60].

Kombination der Techniken

Gerade bei Unterkiefermolaren mit irreversibler Pulpitis gestaltet sich eine vollständige Anästhesie der Pulpa schwierig. Aus diesem Grund bietet sich zusätzlich zu einer Leitungsanästhesie bei persistierenden Schmerzen während der Behandlung die Anwendung der intraligamentären Injektion an. Studien zeigen einen Erfolg dieser Kombination [61, 62]. Dabei stellten Aggarwal et al. [61] eine signifikante Überlegenheit bei der Steigerung der AdrenalinKonzentration fest, als Anästhetikum wurde Lidocain verwendet.

Im Kontrast zu der Erkenntnis beider oben genannten Studien steht eine Veröffentlichung von Kanaa et al. [63]. In dieser wird beschrieben, dass nach Leitungsanästhesie des N. alveolaris inferior mit Lidocain die zusätzliche bukkale Infiltration mit Articain eine bessere Schmerzausschaltung gewährleistet als durch zusätzliche intraligamentäre Injektion.

2.2 Hyperspektrale Bildgebung

Im Folgenden wird ein Überblick über die hyperspektrale Bildgebung gegeben. Es wird auf die Grundlage der Spektrografie und die Verwendung im medizinischen Kontext eingegangen.

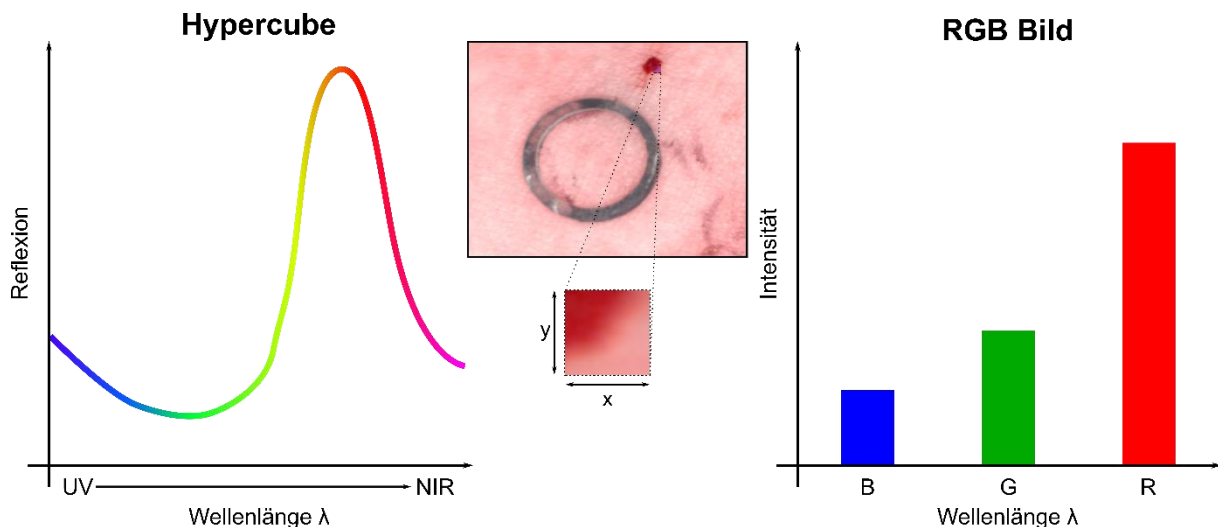


Abbildung 3 Vergleich zwischen hyperspektraler Bildaufnahme und RGB Bild. Abbildung nach [3]. Dies ist eine schematische Darstellung der Bildinformationen zu einem Pixel der Breite x und der Höhe y . Links im Bild sind beispielhaft die Informationen der hyperspektralen Bildgebung dargestellt, bei der jedem Pixel eine Reflexionskurve zugeordnet wird. Im Vergleich dazu enthält bei RGB-Bildern, wie rechts dargestellt, jeder Pixel nur Informationen zu drei Spektralbändern.

2.2.1 Physikalisch-technische Grundlagen

Als spektrale Bildgebung wird ein Verfahren bezeichnet, welches sowohl räumliche als auch spektrale Informationen erfasst. Die räumlichen, auch als spatial bezeichneten Dimensionen x und y bilden zusammen mit der spektralen Komponente λ einen dreidimensionalen (3-D) Datenwürfel. x und y geben die Koordinaten des Pixels an, während λ die Wellenlänge des entsprechenden Spektralbandes beschreibt. Jedem zweidimensionalen Pixel werden spektrale Informationen zugeordnet. Je nach spektraler Auflösung, Anzahl und Breite der Spektralbänder und deren Kontinuität wird zwischen multispektraler, hyperspektraler und ultraspektraler Bildgebung unterschieden. Bei der hyperspektralen Bildgebung (auch hyperspectral imaging, HSI) werden beispielsweise mehrere Hundert Spektralbänder erfasst [64]. In Abbildung 3 ist schematisch die Abbildungsinformation eines Pixels bei Hyperspektral- und RGB-Bildern dargestellt. Zu erkennen ist, dass ein Pixel bei HSI durch das kontinuierliche Spektrum mehr Informationen beinhaltet.

Wenn Licht auf Materie trifft, wird es gestreut, absorbiert oder passiert die Materie. Dementsprechend ist das Spektrum der Wellenlängen des vom Gewebe remittierten Lichts spezifisch für die Zusammensetzung des beleuchteten Gewebes. Die Verarbeitung dieser erhobenen Daten lässt Rückschlüsse auf die molekulare Beschaffenheit zu. Diese sind in unserem Fall vor allem Hämoglobin (Hb), sowohl oxygeniert als auch desoxygeniert, und Wasser [65]. Die Oxygenierung erzeugt eine Konformitätsänderung des Hämoglobins und wirkt sich somit auf die Absorption aus. In Abbildung 4 ist das Absorptionsspektrum mit jeweiliger Sauerstoffbindung dargestellt. Oxygeniertes Hämoglobin weist zwei Maxima beim Extinktionskoeffizienten bei einer Wellenlänge von 500-600 nm auf, während bei der

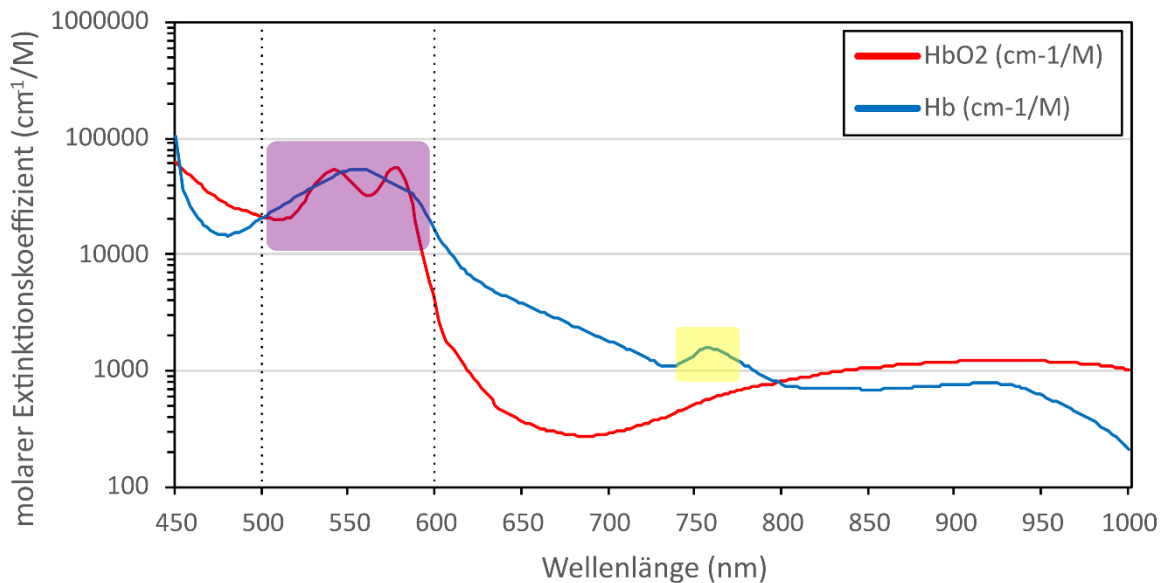


Abbildung 4 Absorptionsspektrum von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin in Wasser. Werte übernommen aus [1, 2]. Abgebildet ist der molare Extinktionskoeffizient von oxygeniertem (in rot) und desoxygeniertem (in blau) Hämoglobin zwischen 450 nm und 1000 nm. Im lila markierten Bereich von 500 und 600 nm ist bei desoxygeniertem Hämoglobin ein Maximum zu erkennen, während oxygeniertes Hämoglobin zwei Maxima aufweist. Zusätzlich zeigt sich im gelb markierten Bereich von 760 nm eine typische Absorptionsbande bei desoxygeniertem Hämoglobin.

desoxygenierten Form nur ein Maximum in diesem Bereich zu erkennen ist. Des Weiteren weichen im Bereich von 600-1000 nm die Spektren der beiden Moleküle signifikant voneinander ab. Zudem lässt sich bei desoxygeniertem Hämoglobin eine typische Absorptionsbande bei etwa 760 nm beobachten (Abbildung 4) [16]. Dementsprechend kann durch die Messung der Absorption und Streuung des belichteten Areals und die Verarbeitung dieser Daten die Sauerstoffsättigung des Gewebes bestimmt werden. Die arterielle Sauerstoffsättigung liegt in der Regel bei über 95 %, während die venöse Sättigung etwa zwischen 60 – 70 % liegt [66].

Aus technischer Sicht existieren verschiedene Möglichkeiten der Bildaufnahme. Das abzubildende Areal kann entweder durch räumliches oder spektrales Scannen wiedergegeben werden. Im Folgenden wird näher auf das im Versuch verwendete Pushbroom-Imaging eingegangen, bei dem es sich um ein räumliches Scanverfahren handelt [3].

Beim Pushbroom-Imaging wird das abzubildende Areal einer Achse nach gescannt. Hierbei wird nicht nur ein Punkt, sondern eine ganze Linie, die durch einen Spalt erzeugt wird, gleichzeitig aufgenommen. Die Daten einer Messung enthalten eine räumliche und eine spektrale Dimension. Durch Verschiebung der Kamera oder des Objekts entlang der Achse reihen sich die Messungen aneinander und die Datenerfassung wird dreidimensional. Auch ein beweglicher Spalt in der Kamera, der zur Ausblendung der nicht abzubildenden Areale führt, erlaubt eine Pushbroom-Bildgebung. Dies macht ein Bewegen der Kamera oder des

Objektes obsolet [3] und beschreibt die Funktionsweise der eingesetzten Hyperspektralkamera.

2.2.2 Anwendungen der hyperspektralen Bildgebung

Außerhalb der Medizin findet die Hyperspektraltechnik auch in anderen wissenschaftlichen und industriellen Gebieten Anklang. Beispielsweise kann sie in der Landwirtschaft zur Erkennung von Getreideschäden [67], in der Lebensmittelindustrie zur Qualitätssicherung [68], aber auch zur Spurenanalyse in der Forensik [69] verwendet werden.

Im medizinischen Spektrum wird vielseitig mit HSI geforscht, um bestehende diagnostische Methoden zu verbessern oder zu ersetzen. Im Folgenden werden verschiedene Anwendungsbereiche vorgestellt, bei denen die Bildgebung in Zukunft eine Rolle spielen kann [3].

Diverse Studien zeigen den erfolgreichen Einsatz von HSI als diagnostisches Mittel bei Krebserkrankungen, sowohl in Tiermodellen als auch an menschlichem Gewebe. So wurde HSI beispielsweise zur intraoperativen Bewertung von Schnitträndern bei Ösophaguskarzinomen [70] getestet. Auch bei Karzinomen des Kopf-Hals-Bereichs [71] wurde die Technik erfolgreich angewandt. Auch zur Früherkennung von malignen Veränderungen im oralen Bereich könnte Hyperspektraltechnik in Zukunft zum Einsatz kommen [72]. Weitere Studien beschreiben mögliche Einsätze von Hyperspektraltechnik bei Colonkarzinomen [73, 74]. In beiden Studien wurden Gewebeproben nach Resektion bei laparoskopischem oder offenem Eingriff per HSI analysiert. Auch die Kombination eines Endoskops mit Hyperspektraltechnik wurde bereits bei colorektalen Tumoren erprobt und zeigt, dass eine in vivo Diagnostik möglich ist [75]. Auch im Tiermodell wurde HSI zur Krebsdiagnostik verwendet. In der Studie von Akbari et al. [76] wurden metastasierende Zellen in Mäuse transplantiert und histopathologische Schnitte der Lymphknoten und Lunge per hyperspektraler Bildgebung ausgewertet.

Durch hyperspektrale Bildgebung lassen sich Perfusionsdynamiken gut darstellen. Dies kann sowohl zur Verbesserung der Visualisierung von Blutgefäßen genutzt werden [77], als auch zur Diagnostik bei Krankheiten. In der Studie von Chin et al. [78] wurde mithilfe von HSI das Krankheitsbild der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (paVK) untersucht. Bei dieser Erkrankung kommt es zu einer Unterversorgung der Extremitäten durch Einengung oder Verschluss von Blutgefäßen. In der Studie wurde gezeigt, dass die Möglichkeit besteht, das Vorliegen einer paVK durch hyperspektrale Bildgebung nachzuweisen.

Auch intraoperativ kann durch die Hyperspektraltechnik die Perfusion überprüft werden. So befasst sich eine Studie von Akbari et al. [79] mit der Erfassung von Ischämien während

Operationen im Bauchbereich. Die Versuche wurden am Schwein mit einer durch Abklemmen simulierten Ischämie erprobt. Ebenfalls am Tiermodell wurde in vivo die Reperfusion durch Grambow et al. [80] untersucht. Diese Studie zeigte, dass mithilfe von HSI die Gewebedurchblutung nach mikrovaskulären Anastomosen überprüft werden kann.

Durch HSI kann auch am Menschen die Perfusion an mikrovaskulären Lappen beobachtet werden. So ist es möglich, die Durchblutung im Verlauf nach der Operation zu überwachen. Eine Studie zeigt, dass durch die Hyperspektraltechnik ein Rückgang der Perfusion schon vor einer klinischen Diagnose nachweisbar ist [65]. Auch präoperativ kann HSI zusätzlich zum modifizierten Allen-Test genutzt werden, um die Perfusion objektivierbar darzustellen und eine Bewertung der Durchblutungssituation vorzunehmen [81].

Des Weiteren könnte Hyperspektraltechnik bei der Behandlung des diabetischen Fußes nützlich sein. Bei diesem Krankheitsbild handelt es sich um chronische, ulzerierende Wunden, die häufig durch Ischämien des Gewebes entstehen. Durch hyperspektrale Bildgebung könnte eine Vorhersage zur Genesung möglich sein, da eine Korrelation zwischen der Oxygenierung und der Zeit bis zur Ausheilung besteht [82]. Auch weitere Studien weisen auf eine verringerte Sauerstoffsättigung im Gewebe eines Diabetespatienten in Beziehung zur verlängerten Heilungszeit hin [83, 84].

Auch bei der Bewertung von Verbrennungswunden kann HSI von Nutzen sein. Die Einstufung von Verbrennungen bestimmt die Entscheidung bei der anschließenden Behandlung. Mithilfe von HSI lassen sich zusätzlich zur klinischen Untersuchung Daten zur Einteilung erheben und Therapieoptionen mitbestimmen [85, 86]. Durch die Informationen über die Durchblutung lassen sich Empfehlungen für Hauttransplantationen mit hoher Sensitivität aussprechen [87].

2.3 Zusammenfassung und Zielsetzung

Im medizinischen Umfeld herrscht Unstimmigkeit über den optimalen Inzisionszeitpunkt nach adrenalinhaltiger Lokalanästhetikagabe. Viele Studien mit verschiedenen Vorgehensweisen haben sehr differierende Ergebnisse gezeigt. Nachdem mittels HSI im medizinischen Spektrum schon einige Erfolge in der Forschung verzeichnet wurden, könnte mithilfe dieser Technik zusätzlich eine verlässliche Methode zur Erhebung der Perfusion etabliert werden. Da bisher nur wenige Referenzparameter bei der hyperspektralen Darstellung der Durchblutungsdynamik existieren, bildet diese Studie eine Grundlage für weiterführende Erhebungen.

Das primäre Ziel unserer Studie besteht darin festzustellen, ob die Perfusionsdynamik nach Lokalanästhetikagabe am Unterarm mittels HSI reproduzierbar quantifiziert werden kann. Als Sekundärziele sollen die Durchblutung in Abhängigkeit der applizierten Adrenalinkonzentration untersucht, sowie reproduzierbare Referenzwerte der kutanen Perfusion eines gesunden Probandenkollektivs erhoben werden. Durch die deutlich voneinander abweichenden Angaben zur maximalen Hypoperfusion nach Lidocainapplikation ist eine Einordnung mit Articain interessant. Auf Grundlage dieser Ergebnisse könnte eine klinische Empfehlung zur Einwirkzeit des Anästhetikums bis zur ersten Inzision und zur Wahl der Formulierung abzuleiten sein.

3 Material und Methoden

3.1 Zur Studie

3.1.1 Studiendesign

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine klinisch-experimentelle, monozentrische Studie. Es ist eine Beobachtungsstudie im Sinne eines Machbarkeitsnachweises zum Zweck der Grundlagenforschung.

3.1.2 Studienpopulation

Im Rahmen der Versuche wurden 50 Personen getestet. Die freiwilligen Teilnehmer wurden aus dem persönlichen Umfeld des Promovierenden rekrutiert. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt (Registrierungsnummer: 2020-15329) und in Übereinstimmung mit dem Protokoll und den moralischen, ethischen und wissenschaftlichen Grundsätzen für die klinische Forschung durchgeführt, wie sie in der Deklaration von Helsinki von 1975 in der überarbeiteten Fassung von 1983 festgelegt sind. Die Einschlusskriterien waren das Alter zwischen 18 und 65 Jahren, der Gesundheitszustand und die Einwilligungsfähigkeit. Den Gesundheitszustand betreffend wurden Teilnehmer gewählt, bei denen keine kardiovaskulären Vorerkrankungen, bekannte Unverträglichkeiten gegen Inhaltsstoffe der verwendeten Lösungen oder stattgehabte Unverträglichkeitsreaktionen gegen Lokalanästhetika oder adrenalinhaltige Präparate vorlagen. In die Studie eingeschlossen wurden sowohl männliche als auch weibliche Probanden. Es bestand keine Abhängigkeit zum Studienleiter oder zum Promovenden.

Ausschlusskriterien waren ein Alter unter 18 oder über 65 Jahren, fehlende Einwilligungsfähigkeit, kardiovaskuläre Vorerkrankungen oder Kontraindikationen gegen die verwendeten Lösungen.

3.1.3 Studienablauf

Vor der Durchführung des Versuches erfolgte eine schriftliche und mündliche Aufklärung über die Studie, die Teilnahme- und die Abbruchbedingungen. Zudem wurde ein Anamnesebogen ausgefüllt. Es folgte die Durchführung des Versuchs und die Erfassung der Zielgrößen.

3.2 Verwendete Applikationsmaterialien

Bei den Applikationslösungen handelt es sich um drei lokalanästhetikahaltige Präparate und eine Lokalanästhetika-freie Lösung. Die subkutane Injektion erfolgte mit je 0,2 ml pro Präparat.

Als lokalanästhetischer Wirkstoff wurde Articain in handelsüblicher vierprozentiger Lösung gewählt, als Vasokonstriktor diente Adrenalin in verschiedenen Konzentrationen. Als Lokalanästhetikallösungen wurden fertige Produkte der Firma Sanofi (Paris, Frankreich) verwendet.

Dabei handelt es sich um Ultracain® D-S forte (A100), Ultracain® D-S (A200) und Ultracain® D ohne Adrenalin (A000). Die lokalanästhetikafreie vierte Lösung hat eine AdrenalinKonzentration von 1:200.000 (EPI200). Hierbei wurde das Präparat ADRENALIN 1:1000 INFECTOPHARM® der Firma Infectopharm (Heppenheim, Deutschland) eingesetzt. Davon wurden 0,06 ml mit 10 ml Kochsalzlösung gemischt, um dieselbe AdrenalinKonzentration wie in Ultracain® D-S herzustellen.

	A100	A200	A000	EPI200
Articainkonzentration	4 %	4 %	4 %	-
AdrenalinKonzentration	1:100.000	1.200:000	-	1.200:000
Applikationsvolumen	0,2 ml	0,2 ml	0,2 ml	0,2 ml

Tabelle 2 Im Versuch verwendete Applikationslösungen

Zur Applikation wurden die 1 ml Spritzen Omnifix® der Marke B. Braun Melsungen AG (Melsungen, Deutschland) verwendet. Durch die kleinschrittige Skalierung konnte eine genaue Abmessung erfolgen. Als Kanülen wurde das Produkt Microlance™3 mit 25 Gauge und einer Länge von 13 mm der Firma BD (Franklin Lakes, USA) verwendet.

3.3 Die Hyperspektralkamera

Bei der eingesetzten Hyperspektralkamera handelt es sich um ein modernes hyperspektrales Sensorsystem mit integrierter Beleuchtungseinheit (TIVITA® Tissue Camera (TTC); Diaspective Vision GmbH, Am Salzhaff, Deutschland). Mithilfe dieses Sensorsystems ist eine hyperspektrale Bildgebung möglich. Die Kamera besteht aus einem Objektiv und einer Halogen-Beleuchtungseinheit mit 6 Halogenstrahlern je 20W. Auf das Gewebe wirkt eine Energie von 2,25 mW/cm². Die Beleuchtung dient als Referenz für die Auswertung der Reflexion. Bei der vorliegenden Kamera befinden sich die Lichtquelle und das Objektiv auf der gleichen Seite des abzubildenden Objekts. Dementsprechend akquiriert die Software die Daten über die Reflexion und Fluoreszenz des abgebildeten Gewebes und nicht über die Transluzenz [3]. Es handelt sich um eine Art der Remissionsspektroskopie.

Die Kamera ist mithilfe eines in alle Richtungen beweglichen Teleskoparms an einem fahrbaren Wagen befestigt (Abbildung 7 auf Seite 20). Die Messung erfolgt senkrecht zum Arm in einem Abstand von 50 cm. Als Zieloptik sind an der Kamera zwei verschiedenfarbige Laser angebracht. Dabei handelt es sich um einen roten Kreuzlaser und einen grünen Punkt laser. Ihre sich zentral überlagernde Ausrichtung zueinander definiert den entsprechenden Abstand zum Zielobjekt und sichert eine fokussierte Darstellung des Areal (Abbildung 5). Zur Qualitätsverbesserung wird der Raum abgedunkelt. Über die TIVITA® Suite Software (Diaspective Vision GmbH, Am Salzhaff, Deutschland) ist das Auslösen der Messung möglich.

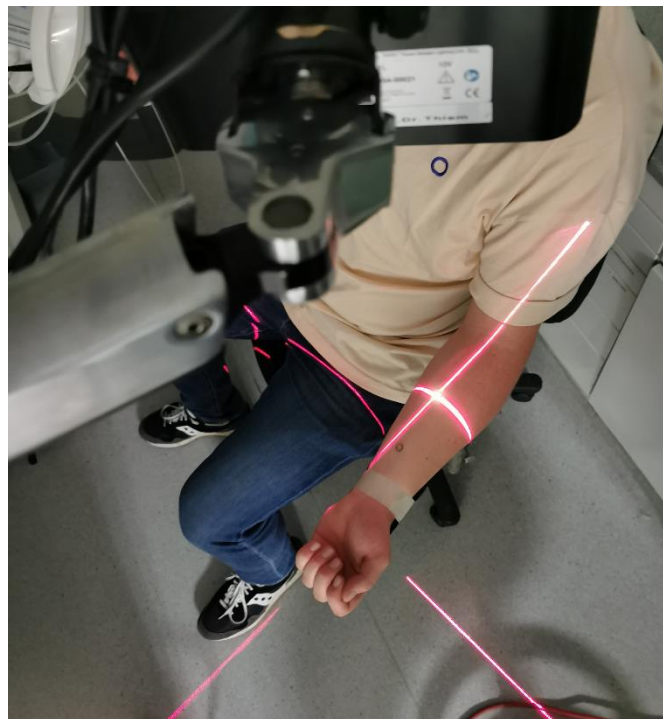


Abbildung 5 Einstellung der Kamera zur fokussierten Darstellung. Abgebildet ist die Überlagerung der Laser am Unterarm zur Einstellung des Fokus der Kamera.

Die Kamera arbeitet in einem kontinuierlichen Spektralbereich von 500 – 1000 nm und deckt damit sowohl den sichtbaren als auch den Nahinfrarotbereich ab. Dieser Bereich ist in 100 Schritte aufgeteilt, was zu einem Messintervall von 5 nm führt. Die Spaltbreite des Spektrographs ist mit 25 μm angegeben. Die Aufnahmeinformationen werden in einem Datencube mit drei Dimensionen gespeichert. Diese sind $X \times Y \times \lambda$ (Pixel \times Pixel \times Wellenlänge). Die räumliche Größe beträgt 640 \times 480 Pixel bei einer typischen Bildgröße von etwa 29 mm \times 21 mm.

Nach einer Messdauer von etwa sechs Sekunden und einer Prozessierung von etwa acht Sekunden gibt die TIVITA® Suite Software fünf Bilder aus. Neben einem rekonstruierten RGB-

Bild entstehen hierbei vier Bilder farbcodierte Falschfarbenbilder mit Darstellung der Hyperspektralparameter relative Gewebesauerstoffsauerstoffsättigung (StO_2), Nahinfrarot Perfusionsindex (NPI), Tissue Water Index (TWI) und Tissue Haemoglobin Index (THI). StO_2 beschreibt die relative Sauerstoffsättigung des Blutes im mikrozirkulären System der oberen Gewebsschichten. Die Eindringtiefe beträgt hierbei laut Herstellerangaben ungefähr 1 mm. Während ein Pulsoxymeter die kapillare Sauerstoffsättigung abhängig vom arteriellen Pulsschlag bestimmt, ist die Erhebung von StO_2 bei der Hyperspektraltechnik vom Herzschlag unabhängig und stellt die Mischoxygenierung im Gewebe dar [88]. Die Skala reicht von 0 – 100%. Eine niedrige Sauerstoffsättigung wird im Bild blau dargestellt, eine hohe Oxygenierung rot. NPI stellt die Durchblutungsqualität dar, die sich aus der relativen Sauerstoffsättigung des Hämoglobins und dem relativen Hämoglobinanteil im mikrozirkulären System der tieferen Gewebsschichten von 4 – 6 mm zusammensetzt [88]. Der Index ist von 0 – 100 skaliert und wird ebenfalls von blau (niedrige Perfusion) bis rot (hohe Perfusion) dargestellt. Beim TWI handelt es sich um den relativen Wassergehalt und beim THI um den relativen Hämoglobingehalt im betrachteten Gewebe. Beide Größen sind Indices und sind von 0-100 skaliert. In beiden Fällen reicht die Farbcodierung von blau (geringer Gehalt) bis rot (hoher Gehalt) (Abbildung 6).

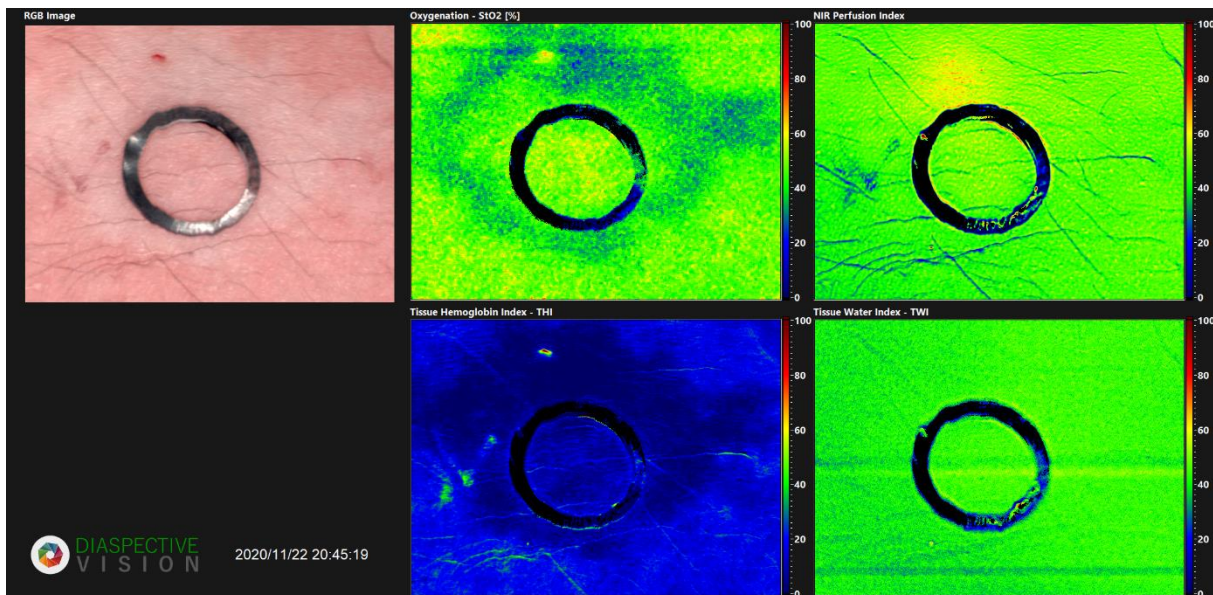


Abbildung 6 Beispiel der Bildausgabe der TIVITA Suite Software. Oben links dargestellt ist das ausgegebene RGB- Bild, oben in der Mitte dargestellt ist eine farbcodierte Darstellung von StO_2 , oben rechts farbcodiert dargestellt der NPI Perfusionsindex. Unten mittig erkennt man eine farbcodierte Darstellung des THI und unten rechts eine farbcodierte Darstellung des TWI.

3.4 Split-Arm Modell und Durchführung

Der Versuch wurde in einem „Split-Arm Design“ durchgeführt. Hierbei erfolgte die Applikation von zwei der vier Formulierungen je Arm. Um eine Überschneidung der Effekte zu verhindern wurde ein Abstand von mindestens 15 cm pro Einstich gewählt. Bei der Wahl der Messpunkte wurde zur Verhinderung ungewollter intravasaler Injektion auf den Verlauf der Gefäße geachtet. Zur Qualitätsverbesserung wurde ein Stuhl mit einstellbaren, arretierbaren Armschienen auf beiden Seiten entworfen (Abbildung 7). Die Arme des Probanden können so mit der Innenseite der Unterarme nach oben fixiert werden. Dies verhindert die Bewegung des Arms während der Aufnahmen und führt zu einer Reduzierung von Fehlmessungen. Die Messstellen wurden durch schwarze Gummiringe markiert, deren Innendurchmesser 8 mm betrug. Der Einstich erfolgte circa 3 mm außerhalb des Rings in einem Winkel von etwa 25 Grad. Die Kanüle wurde unter der Haut bis zu Ringmitte vorgeschoben. Durch die Kanülenlänge von 13 mm konnte eine reproduzierbare, subkutane Applikation am Mittelpunkt der Messstelle erzielt werden. Hierbei betrug die Applikationstiefe ungefähr fünf Millimeter. Die Applikationsmenge betrug 0,2 ml pro Lösung. Der Versuchsaufbau ist nachfolgend nicht maßstabsgetreu in Abbildung 8 skizziert.



Abbildung 7 Versuchsstuhl mit Hyperspektralkamera. Links abgebildet ist die der selbst gebaute Versuchsstuhl. Die Armschienen sind in alle Richtungen verstellbar. Rechts abgebildet ist die TTC mit Teleskoparm.

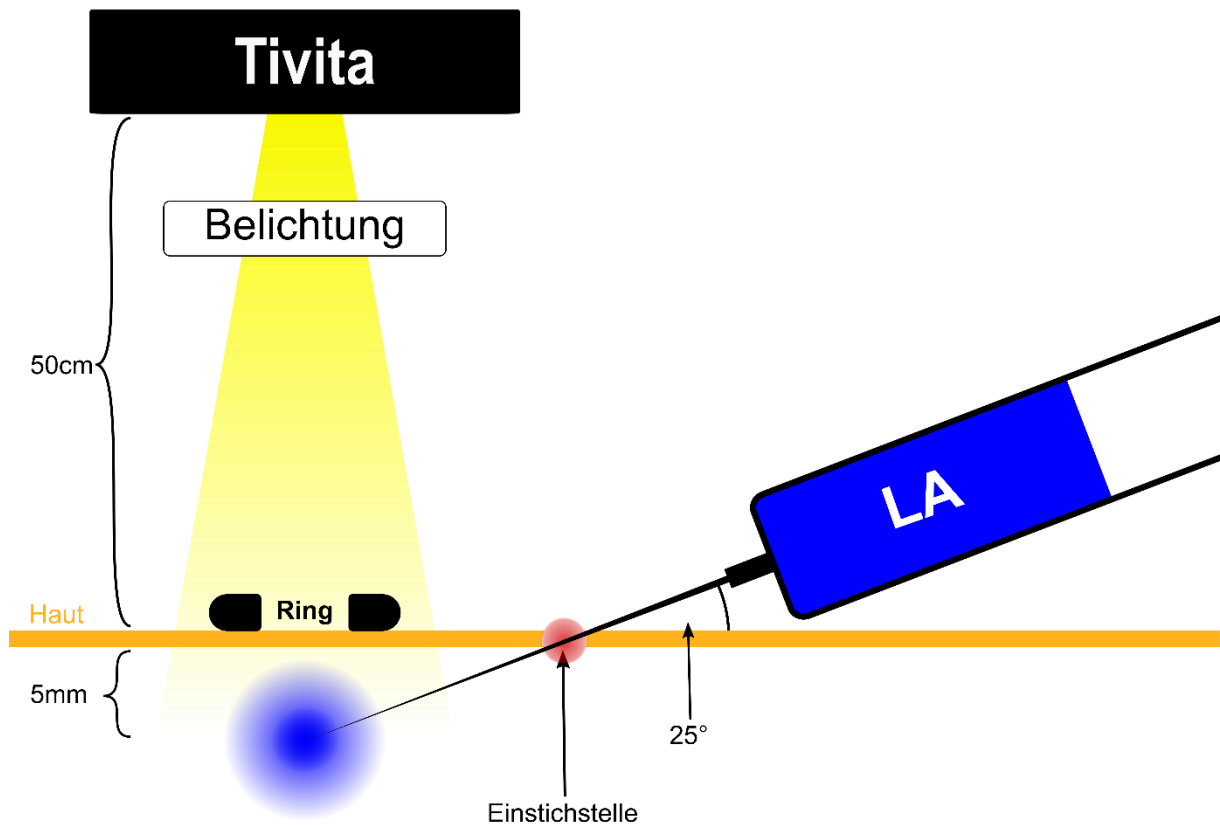


Abbildung 8 Schematischer Versuchsaufbau. Das Anästhetikumdepot wird in einem Einstichwinkel von 25° etwa 5 mm subkutan unterhalb des Rings platziert. Die Hyperspektralkamera befindet sich bei Belichtung in einer Entfernung von 50 cm zur Haut.

Vor der ersten Applikation wurde an jeder Messstelle eine Baseline-Messung (T1) durchgeführt. Nach Applikation erfolgten zu folgenden Zeitpunkten Messungen: 30 Sekunden (T2), 1 Minute (T3), 2 Minuten (T4), 3 Minuten (T5), 4 Minuten (T6), 5 Minuten (T7), 15 Minuten (T8), 30 Minuten (T9), 45 Minuten (T10), 60 Minuten (T11) und 120 Minuten (T12).

Zusätzlich erfolgten Blutdruckmessungen vor der ersten Applikation, nach 60 Minuten und 120 Minuten.

3.5 Auswertung

Zur Auswertung der Messungen wurde die firmeneigene TIVITA® Suite Software (Diaspective Vision GmbH, Am Salzhaff, Deutschland) verwendet. Zur Analyse der Bilder bietet die Software unter anderem eine kreisförmige Auswahl an. Mit dieser wurde der zu analysierende Bildausschnitt markiert, der im Folgenden region of interest (ROI) genannt wird (Abbildung 9).

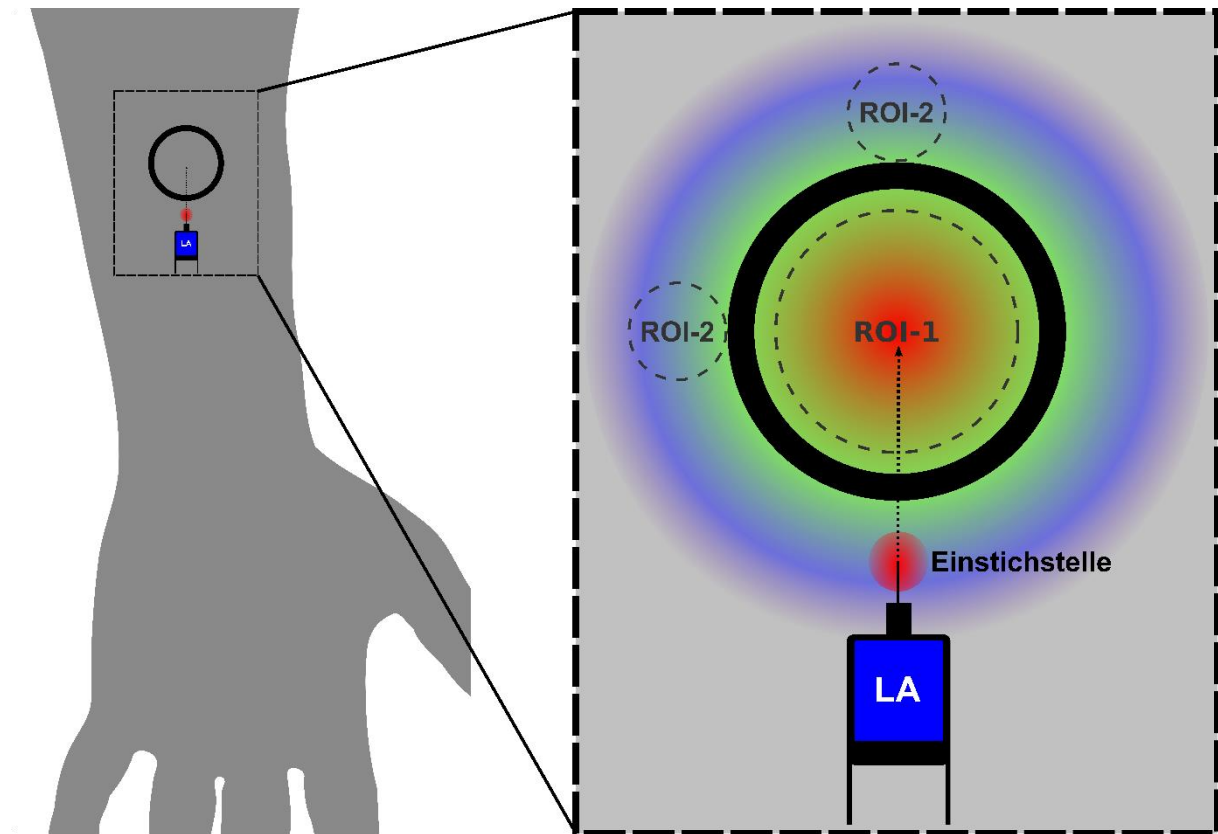


Abbildung 9 Schematische Darstellung der Auswertung mittels TIVITA Suite Software nach Applikation von Lokalanästhetikum. Die kreisförmige ROI-1 befindet sich zentral im Ring. ROI-2 befindet sich 90° versetzt zu Einstichstelle. Bei Articain 1:100.000 und 1:200.000 existiert eine zusätzliche ROI-2 180° versetzt zur Einstichstelle.

3.5.1 Die zentrale Auswertungsreihe (ROI-1)

Ziel der zentralen Auswertungsreihe (ROI-1) ist die Erhebung der Parameter direkt an der Applikationsstelle. Die ROI befindet sich zentral im Gummiring. Hierbei wurde der Auswahlradius mit 78 Pixel festgelegt, dies entspricht 3,3 mm bei einer typischen Bildgröße von etwa 29 mm x 21 mm. Damit ist die ROI-1 mit circa 19.100 Pixel (33,8 mm²) etwas kleiner als die vom Gummiring eingeschlossene Fläche (50,3 mm²). Angestrebt wurde eine möglichst zentraler Auswahlkreis im Gummiring.

3.5.2 Die periphere Auswertungsreihe (ROI-2)

Ziel der peripheren Auswertungsreihe (ROI-2) ist die Erhebung der Parameter in einem Abstand von circa 1 cm zur Applikationsstelle. Hierbei wurde der Auswahlradius mit 30 Pixel (entspricht 1,3 mm) festgelegt, was einer Fläche von etwa 2.800 Pixel (5 mm²) entspricht. Da die Werte an der Einstichstelle selbst durch die Hautverletzung der Kanüle verfälscht sein können, wurden die peripheren Messstellen um 90° zur Einstichstelle versetzt definiert. Bei den Formulierungen 1 und 2 wurde mit einer zusätzlichen ROI-2 eine dritte Messstelle geschaffen, die 180° zur Einstichstelle versetzt lag. Um eine Reproduzierbarkeit bei der

Auswahl der ROI zu gewährleisten, wurde sich an anatomischen Besonderheiten (zum Beispiel Narben, Naevi etc.) oder Unregelmäßigkeiten der Ringfärbung orientiert.

3.6 Auswertung der RGB-Bilder

Das Hautkolorit wurde anhand der von der TIVITA® Suite Software ausgegebenen RGB-Bilder ausgewertet. Die Färbung der Haut in der Region der Applikationsstelle wurde subjektiv in normal, weißlich/ischäm und rötlich unterschieden. Eine zusätzliche Option war das Phänomen einer weißlichen Färbung peripher mit rötlichem Zentrum.

3.7 Statistische Auswertung

Die Daten wurden im Programm Microsoft Excel® Tabellen (Microsoft Corporation, Redmond, USA) zusammengetragen und gesichert. Die Analyse der Daten erfolgte mittels Python unter Verwendung der Bibliotheken NumPy [89] und pandas [90]. Die statistische Auswertung wurde mit der Bibliothek SciPy [91] durchgeführt. Bei einer durchschnittlich angenommenen Effektstärke ($d_z=0,6$ /mittlere Effektstärke nach Cohen [92]), einem α Fehler = 0,05 und einer power = 95%, beträgt die notwendige Stichprobengröße $n=39$.

Die Daten wurden anhand der Auswertungsreihe, der Formulierung und des Zeitstempels gruppiert. Die Prüfung auf Normalverteilung innerhalb der Gruppen wurde mittels Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. Der Vergleich der Baseline-Gruppen erfolgte mithilfe der einfaktorieller Varianzanalyse ohne Messwiederholung. Zusätzlich erfolgte der Vergleich zwischen den Gruppierungen mittels Mann-Whitney-U-Test. Der Vergleich des Wertes einer Formulierung mit dessen Baseline-Wert erfolgte mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, da es sich beim Vergleich um gepaarte Werte handelt.

Im Folgenden werden Aussagen, die mit der einfaktoriellen Varianzanalyse ohne Messwiederholung geprüft wurden, mit ^[AN] markiert. Die Beurteilung der Werte, die aufgrund des Mann-Whitney-U-Tests getätigt werden, sind mit ^[MW] markiert. Die genauen Zahlen zum Test sind im Anhang in Tabelle 13 gelistet. Die p-Werte des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests sind mit ^[WV] markiert. Die Werte sind vollständig in Tabelle 14 abgebildet.

Mittels einfaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholung wurde gezeigt, dass die Mittelwerte der abhängigen Messungen signifikant voneinander abweichen. Die Werte sind mit ^[ANRP] markiert. Die Prüfung auf Sphärizität erfolgte durch den Mauchly-W-Test und ergab $p < 0,05$. Mithilfe des Greenhouse-Geisser-Tests wurde ein Epsilon-Korrektur-Faktor von $>0,75$ ermittelt. Somit wurde der Epsilon-Korrektur-Faktor und die Signifikanz nach Huynh-Feldt gewählt. p-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant angenommen.

4 Ergebnisse

Von den 50 getesteten Probanden waren 21 Personen weiblich und 29 Personen männlich (42% / 58%). 41 Teilnehmer hatten zum Testdatum laut Body-Mass-Index (BMI) Normalgewicht (BMI von 18,5 - 25), 9 Personen galten als prä-adipös (BMI von 25 - 30). Das Durchschnittsalter lag bei 24,08 Jahren, die Alterspanne reichte von 19 bis 32 Jahren. Zur Bewertung der Perfusion wurden die Zielgröße StO_2 betrachtet.

4.1 Grundlage

Die gruppierten Daten wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf ihre Normalverteilung geprüft. Resultierend war bei 82,3 % der StO_2 -Gruppen der p-Wert $> 0,05$ und damit eine Normalverteilung vorliegend. Die ausführlichen Testergebnisse sind Tabelle 12 im Anhang zu entnehmen.

4.2 Quantitative Darstellung der Perfusion anhand von StO_2

4.2.1 Baseline (T1)

ROI-1

Die Messungen zum Zeitpunkt der Baseline in der zentralen Auswertungsreihe ergaben eine durchschnittliche StO_2 von 40,73 %. Die Mittelwerte der einzelnen Formulierungen waren 40,45 % bei Articain 1:100.000, 40,27 % bei Articain 1:200.000, 41,07 % bei Articain ohne Adrenalin und 41,14% bei Adrenalin 1:200.000. Der Mann-Whitney-U-Test zeigte keine signifikanten Abweichungen zwischen den Formulierungen (jeweils $P > 0,05^{[MW]}$).

ROI-2

Der mittlere StO_2 -Wert peripher betrug bei Articain 1:100.000 41,41%, bei Articain 1:200.000 40,73 %, bei Articain ohne Adrenalin 42,20 % und bei Adrenalin 1:200.000 41,53 %. Auch zwischen diesen Baseline-Werten zeigt sich kein signifikanter Unterschied (jeweils $P > 0,05^{[MW]}$).

Vergleich ROI-1 und ROI-2

Auch zwischen den StO_2 -Werten der beiden Auswertungsreihen besteht zur Baseline kein signifikanter Unterschied bei den Formulierungen (jeweils $P > 0,05^{[MW]}$).

Gesamtvergleich der Baseline-Gruppen

Der durchschnittliche StO_2 -Wert aller Baseline-Messungen ($n=500$) betrug 41,09 %. In ihrer Gesamtheit weichen die StO_2 -Werte der gruppierten Formulierungen nicht voneinander ab ($P=0,82^{[AN]}$).

4.2.2 30 Sekunden bis 5 Minuten (T2 bis T7)

ROI-1

StO ₂ -Werte in % mit Standardabweichung	A100	A200	A000	EPI200
Baseline (T1)	40,45 ± 5,1	40,27 ± 6,2	41,07 ± 5,6	41,14 ± 5,5
30 sec (T2)	50,31 ± 7,1	49,29 ± 6,6	57,77 ± 5,8	51,18 ± 7,9
1 min (T3)	48,73 ± 7,6	48,31 ± 6,3	58,15 ± 5,7	49,72 ± 8,1
2 min (T4)	47,91 ± 8,2	49,12 ± 6,7	59,88 ± 5,5	44,72 ± 8,6
3 min (T5)	48,68 ± 8,3	50,44 ± 6,7	62,30 ± 5,5	39,42 ± 8,6
4 min (T6)	49,55 ± 8,0	51,42 ± 7,1	64,40 ± 5,1	35,31 ± 8,5
5 min (T7)	50,08 ± 8,0	52,04 ± 7,5	65,88 ± 5,1	31,65 ± 8,4

Tabelle 3 ROI-2 StO₂-Werte T1 bis T7

Zu den Zeitpunkten T2 bis T7 steigt der StO₂-Wert von Adrenalin ohne Articain kontinuierlich. Zu diesen Zeitpunkten ist die Gewebesauerstoffsättigung von A000 im Vergleich zu den adrenalinhaltigen Formulierungen signifikant erhöht (jeweils $P < 0,001^{[MW]}$). Auch im Vergleich zur Baseline weichen die Werte signifikant ab (jeweils $P < 0,001^{[WV]}$).

Bei T2 und T3 besteht zwischen A100, A200 und EPI200 kein signifikanter Unterschied (jeweils $P > 0,05^{[MW]}$). Die Werte sind im Vergleich zur Baseline signifikant erhöht (jeweils $P < 0,001^{[WV]}$).

Zum Zeitpunkt T4 unterscheidet sich die Sauerstoffsättigung von A100 nicht signifikant von A200 ($P = 0,42^{[MW]}$) und EPI200 ($P = 0,111^{[MW]}$). Alle anderen Formulierungen weichen signifikant voneinander ab (jeweils $P < 0,015^{[MW]}$). Im Vergleich zur Baseline sind die Werte signifikant erhöht (jeweils $P < 0,006^{[WV]}$).

Von T5 bis T7 unterscheiden sich die StO₂-Werte A100 und A200 weiterhin jeweils nicht signifikant (jeweils $P > 0,191^{[MW]}$). Zur Baseline sind die Werte jeweils signifikant erhöht (jeweils $P < 0,001^{[WV]}$). Während dieser Zeitpunkte zeigt EPI200 im Vergleich zu den anderen Formulierungen signifikant erniedrigte StO₂-Werte (jeweils $P < 0,001^{[MW]}$). Zur Baseline unterscheidet sich der Wert von EPI200 bei T5 nicht signifikant ($P = 0,218^{[WV]}$). Zu den Zeitpunkten T6 und T7 ist die Gewebesauerstoffsättigung im Vergleich zur Baseline sogar

signifikant erniedrigt (jeweils $P < 0,001$ ^[WV]). Der Verlauf von EPI200 ist in Abbildung 10 dargestellt.

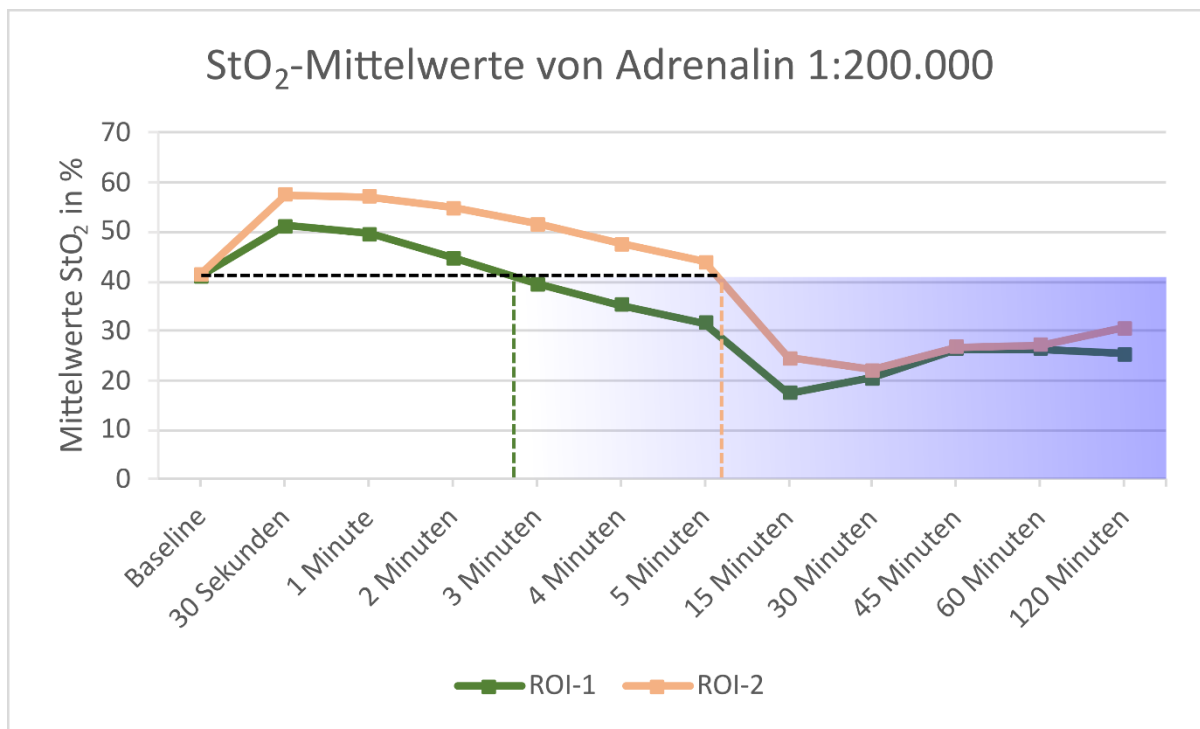


Abbildung 10 Graphische Darstellung der StO₂-Mittelwerte von Adrenalin 1:200.000. Die Zeitpunkte, an denen der Baselinewert der interessierenden Regionen erreicht werden, ist mit farbig gestrichelten Linien markiert. Ab diesen Punkten tritt blau dargestellt die Ischämie ein.

ROI-2

StO ₂ -Werte in % mit Standardabweichung	A100	A200	A000	EPI200
Baseline (T1)	41,41 ± 4,7	40,73 ± 5,4	42,20 ± 4,9	41,53 ± 5,4
30 sec (T2)	50,54 ± 6,9	49,50 ± 6,1	54,20 ± 5,2	57,59 ± 5,8
1 min (T3)	49,05 ± 6,6	47,79 ± 5,7	53,59 ± 5,1	57,19 ± 6,1
2 min (T4)	47,44 ± 6,8	46,29 ± 5,4	54,18 ± 5,1	54,98 ± 6,5
3 min (T5)	46,79 ± 6,6	46,33 ± 6,0	55,50 ± 5,0	51,59 ± 7,1
4 min (T6)	46,56 ± 6,6	46,50 ± 6,2	56,99 ± 5,2	47,61 ± 8,2
5 min (T7)	45,65 ± 6,5	46,41 ± 6,5	57,97 ± 5,4	43,98 ± 8,4

Tabelle 4 ROI-2 StO₂-Werte von T1 bis T7

Der StO₂-Wert von A000 steigt bis T7 an und ist zu den anderen Formulierungen jeweils signifikant erhöht (jeweils $P < 0,01^{[MW]}$). Eine Ausnahme bildet EPI200 zum Zeitpunkt T4, bei welchem die StO₂-Werte keinen signifikanten Unterschied aufweisen ($P = 0,831^2$). Im Vergleich zur Baseline sind die Werte von Articain ohne Adrenalin zu den Zeitpunkten T2 bis T7 signifikant gestiegen (jeweils $P < 0,001^{[MW]}$).

A100 und A200 weisen im betrachteten Zeitraum im Vergleich zur Baseline signifikant erhöhte StO₂-Werte auf (jeweils $P < 0,001^{[MW]}$), wobei der höchste Wert bei T2 zu beobachten ist und die Gewebssauerstoffsättigung in Folge sinkt. Zu den Zeitpunkten T2 bis T7 besteht zwischen A100 und A200 kein signifikanter Unterschied (jeweils $P > 0,31^{[MW]}$).

Der StO₂-Wert des Adrenalinpräparates ist im Vergleich zur Baseline an den Zeitpunkten T2 bis T6 signifikant erhöht (jeweils $P < 0,001^{[MW]}$), wobei der höchste Wert bei T2 zu beobachten ist und die Gewebssauerstoffsättigung in Folge sinkt. Damit zeigt EPI200 eine ähnliche Entwicklung wie die adrenalinhaltigen Articainformulierungen. Zudem ist zum Zeitpunkt T6 kein signifikanter Unterschied zu den Werten von A100 und A200 ersichtlich (jeweils $P = 0,482^{[MW]}$). Anders als bei den anderen Lösungen differiert die Gewebesauerstoffsättigung von EPI200 peripher zum Zeitpunkt T7 nicht mehr signifikant zur Baseline ($P = 0,085^{[MW]}$).

Vergleich Roi-1 und ROI-2

Im betrachteten Zeitraum sind die StO₂-Werte von A000 zentral signifikant höher als peripher (jeweils $P < 0,003^{[MW]}$). Genau andersherum verhält es sich mit EPI200, bei welchem die Werte zentral signifikant niedriger als peripher sind (jeweils $P < 0,001^{[MW]}$).

Die Gewebssauerstoffsättigung von A200 ist zu den Zeitpunkten T2 und T3 nicht signifikant differierend (jeweils $P > 0,59^{[MW]}$). Darauf folgend sind bis T7 peripher signifikant geringere Werte messbar (jeweils $P < 0,016^{[MW]}$).

A100 weist zentral und peripher bis T5 eine ähnliche Entwicklung der StO₂-Werte auf (jeweils $P > 0,19^{[MW]}$). Bei T6 und T7 sind ähnlich wie bei A200 peripher eine geringere Gewebesauerstoffsättigungen zu beobachten (jeweils $P < 0,03^{[MW]}$).

4.2.3 15 Minuten (T8)

StO ₂ -Werte in % mit Standardabweichung	A100	A200	A000	EPI200
ROI-1 T8	47,15 ± 8,2	51,19 ± 8,2	67,31 ± 5,1	17,39 ± 7,3
ROI-2 T8	39,76 ± 6,2	41,69 ± 6,9	58,60 ± 6,5	24,63 ± 7,0

Tabelle 5 StO₂-Werte der Auswertungsreihen zum Zeitpunkt T8

ROI-1

Zum ersten Mal weisen die Werte von A100 und A200 einen signifikanten Unterschied auf ($P=0,011^{[MW]}$). Auch alle weiteren Formulierungen differieren signifikant (jeweils $P<0,001^{[MW]}$). EPI200 ist weiterhin erniedrigt, A000 erhöht. Ebenfalls der Vergleich mit den jeweiligen Werten der Baseline zeigt signifikante Abweichungen (jeweils $P<0,001^{[MW]}$), wobei die Werte von Adrenalin 1:200.000 geringer und die der articainhaltigen Lösungen erhöht sind.

ROI-2

Die Werte von A000 sind signifikant höher als die der anderen Formulierungen (jeweils $P<0,001^{[MW]}$), die von EPI200 signifikant niedriger (jeweils $P<0,001^{[MW]}$). Auch A100 und A200 weichen signifikant voneinander ab ($P=0,030^{[MW]}$). Im Vergleich zur Baseline ist lediglich A000 signifikant erhöht ($P<0,001^{[MW]}$). Sowohl A100 als auch EPI200 sind signifikant erniedrigt (jeweils $P<0,001^{[MW]}$). Nur die Werte von A200 zeigen keinen signifikanten Unterschied zu denen der Baseline ($P=0,500^{[MW]}$).

Vergleich ROI-1 und ROI-2

Die Werte aller Formulierungen weichen signifikant voneinander ab (jeweils $P<0,001^{[MW]}$). Die articainhaltigen Lösungen weisen die geringeren Werte peripher auf, EPI200 weist die geringeren Werte zentral auf.

4.2.4 30 Minuten (T9)

StO ₂ -Werte in % mit Standardabweichung	A100	A200	A000	EPI200
ROI-1 T9	40,59 ± 7,8	41,91 ± 8,4	61,17 ± 6,1	20,43 ± 6,9
ROI-2 T9	34,54 ± 4,7	33,95 ± 5,2	54,71 ± 6,9	22,09 ± 6,2

Tabelle 6 StO₂-Werte der Auswertungsreihen zum Zeitpunkt T9

ROI-1

Die Werte von A100 und A200 weichen nicht signifikant voneinander ab ($P=0,260^{[MW]}$). Die Werte von A000 sind im Vergleich zu denen der anderen Formulierungen signifikant erhöht ($P<0,001^{[MW]}$), EPI200 im Vergleich signifikant erniedrigt ($P<0,001^{[MW]}$). Die Werte der adrenalinhaltigen Articainlösungen weichen nicht signifikant von deren Baseline-Werten ab ($P=0,843$ und $P=0,273^{[MW]}$), dies ist ebenfalls in Abbildung 11 zu erkennen. A000 ist im Vergleich zur Baseline signifikant erhöht, EPI200 signifikant erniedrigt (jeweils $P<0,001^{[MW]}$).

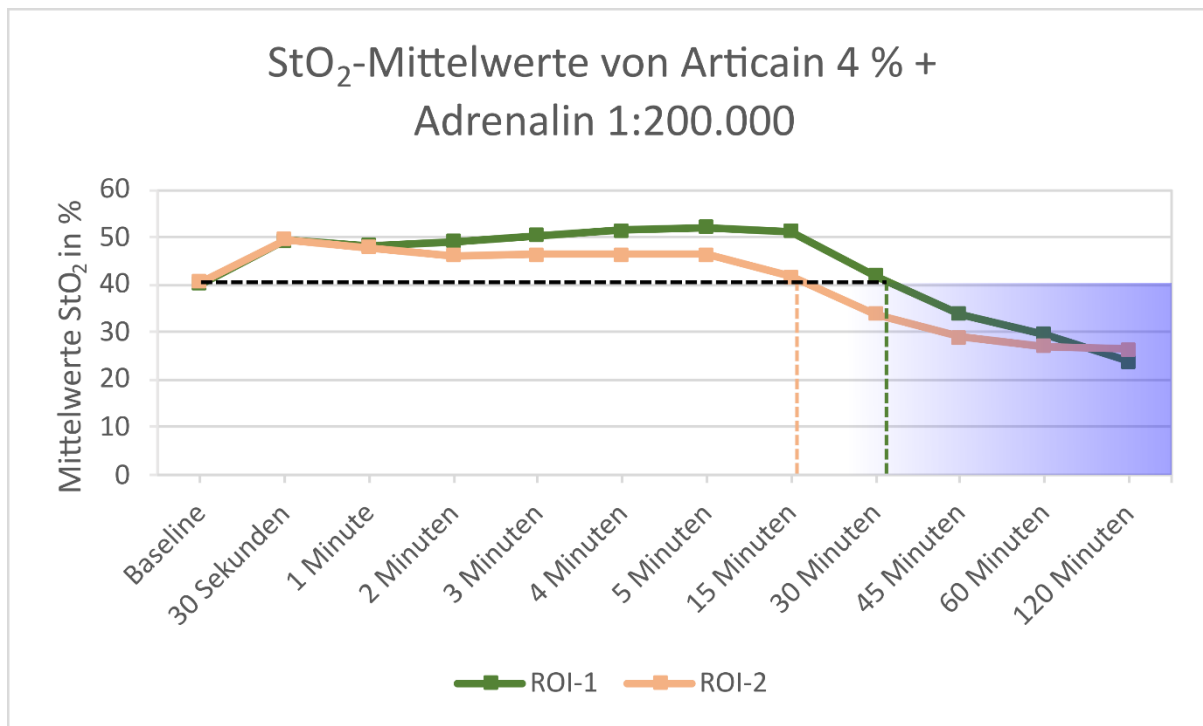


Abbildung 11 Graphische Darstellung der StO₂-Mittelwerte von A200. Die Zeitpunkte, an denen der Baselinewert der interessierenden Regionen erreicht werden, ist mit farbig gestrichelten Linien markiert. Ab diesen Punkten tritt blau dargestellt die Ischämie ein.

ROI-2

Wie auch bei der zentralen Auswertungsreihe differieren A100 und A200 nicht ($P=0,258^{[MW]}$), A000 ist signifikant erhöht (jeweils $P<0,001^{[MW]}$) und EPI200 signifikant reduziert (jeweils $P<0,001^{[MW]}$). Im Vergleich zu den Baseline-Werten sind die adrenalinhaltigen Formulierungen signifikant verringert (jeweils $P<0,001^{[MW]}$) und A000 signifikant gesteigert ($P<0,001^{[MW]}$).

Unterschied ROI-1 und ROI-2

Alle drei articainhaltigen Formulierungen sind peripher im Vergleich zur zentralen Auswertungsreihe reduziert (jeweils $P<0,001^{[MW]}$). EPI200 weist zwischen den zentralen und peripheren Werten keinen signifikanten Unterschied auf ($P=0,368^{[MW]}$).

4.2.5 45 und 60 Minuten (T10, T11)

StO ₂ -Werte in % mit Standardabweichung	A100	A200	A000	EPI200
ROI-1 T10	33,72 ± 7,1	33,95 ± 7,3	54,79 ± 6,6	26,39 ± 7,2
ROI-2 T10	30,34 ± 4,3	29,10 ± 4,9	50,02 ± 6,6	26,73 ± 6,3
ROI-1 T11	29,96 ± 6,1	29,65 ± 6,0	48,16 ± 6,5	26,38 ± 6,0
ROI-2 T11	29,03 ± 4,3	27,08 ± 4,3	44,83 ± 5,2	27,11 ± 5,6

Tabelle 7 StO₂-Werte der Auswertungsreihen zu den Zeitpunkten T10 und T11

ROI-1

Wie auch zuvor differieren zu beiden Zeitpunkten die Werte der beiden adrenalinhaltigen Articaiformulierungen nicht signifikant (jeweils $P > 0,51^{[MW]}$). Weiterhin ist A000 im Vergleich zu den anderen Formulierungen signifikant erhöht und EPI200 signifikant reduziert (jeweils $P < 0,001^{[MW]}$). Bezogen auf die Baseline sind die adrenalinhaltigen Lösungen jeweils signifikant verringert und Articaïn ohne Adrenalin signifikant gesteigert (jeweils $P < 0,001^{[MW]}$).

ROI-2

Die peripheren StO₂-Werte der einzelnen Gruppen differieren signifikant ($P < 0,001^{[MW]}$). Die Werte von A000 sind verglichen mit den anderen Formulierungen im betrachteten Zeitraum signifikant erhöht (jeweils $P < 0,001^{[MW]}$). A200 zeigt keinen signifikanten Unterschied zu A100 zum Zeitpunkt T10 und zu EPI200 zum Zeitpunkt T11 ($P = 0,52$ und $P = 1,00^{[MW]}$). Zwischen den Formulierungen besteht ansonsten eine signifikante Differenz (jeweils $P < 0,03^{[MW]}$).

Wie auch bei der zentralen Auswertungsreihe sind im Vergleich zur Baseline die Werte von den articaïnhaltigen Lösungen signifikant herabgesetzt und die Werte von A000 signifikant erhöht (jeweils $P < 0,01^{[MW]}$).

Vergleich ROI-1 und ROI-2

Zu beiden Zeitpunkten sind die peripheren Werte von A000 und A200 signifikant niedriger (jeweils $P < 0,002^{[MW]}$). Bei den StO₂-Werten von EPI200 lassen sich bei T10 und T11 keine signifikanten Unterschiede beobachten (jeweils $P > 0,55^{[MW]}$). Bei A100 ist die Gewebesauerstoffsättigung peripher bei T10 signifikant erniedrigt ($P = 0,003^{[MW]}$), während sich bei T11 die Auswertungsreihen nicht signifikant unterscheiden ($P = 0,618^{[MW]}$).

4.2.6 120 Minuten (T12)

StO ₂ -Werte in % mit Standardabweichung	A100	A200	A000	EPI200
ROI-1 T12	26,09 ± 3,9	23,95 ± 4,4	35,97 ± 5,9	25,30 ± 4,9
ROI-2 T12	28,51 ± 3,5	26,51 ± 3,7	37,73 ± 4,2	30,69 ± 5,0

Tabelle 8 StO₂-Werte der Auswertungsreihen zum Zeitpunkt T12

ROI-1

Im Zeitverlauf weichen die gruppierten Formulierungen zentral in ihrer Gesamtheit signifikant voneinander ab ($P < 0,001^{[ANRP]}$). Die Werte von A000 sind im Vergleich zu den der anderen Formulierungen signifikant erhöht (jeweils $P < 0,001^{[MW]}$). EPI200 weist im Vergleich zu A100 und A200 keinen signifikanten Unterschied auf ($P = 0,266$ und $P = 0,104^{[MW]}$). Allerdings sind die Werte von A200 signifikant geringer als die Werte von A100 ($P = 0,006^{[MW]}$). Alle vier Formulierungen sind im Vergleich zu deren Baseline-Werten reduziert ($P < 0,001^{[WV]}$).

ROI-2

Im Zeitverlauf weichen die gruppierten Formulierungen peripher in der Gesamtheit signifikant voneinander ab ($P < 0,0001^{[ANRP]}$). Die Werte von A000 sind im Vergleich zu den anderen Formulierungen signifikant erhöht ($P < 0,001^{[MW]}$), die von A200 signifikant reduziert ($P < 0,001^{[MW]}$). Dazwischen liegen mit signifikantem Unterschied zu den anderen Formulierungen die Werte von EPI200 und A100 (jeweils $P < 0,001^{[MW]}$). Im Vergleich zur Baseline sind die Werte aller Formulierungen signifikant erniedrigt (jeweils $P < 0,001^{[WV]}$).

Vergleich ROI-1 und ROI-2

Die Werte von den adrenalinhaltigen Lösungen sind zentral signifikant niedriger als peripher (jeweils $P < 0,001^{[MW]}$). Die Werte von Articain ohne Adrenalin differieren zentral und peripher nicht signifikant ($P = 0,109^{[MW]}$).

4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

4.3.1 Zentrale Auswertungsreihe

Im Überblick kann man erkennen, dass die StO₂-Werte aller Formulierungen zu Beginn des Experiments steigen. Dabei verhalten sich die adrenalinhaltigen Formulierungen bis zu Minute 3 ähnlich, während Articain ohne Adrenalin eine deutlich stärkere Vasodilatation zeigt. Auch im weiteren Verlauf sind die Werte von A000 stets signifikant höher als die der anderen Formulierungen. Die höchste Perfusion ist dabei zum Zeitpunkt 15 Minuten zu beobachten. Bis auf den Wert bei 120 Minuten, wo die niedrigste Perfusion vorliegt, bleibt Articain ohne

Adrenalin dauerhaft über dem Baseline-Wert. Der Verlauf der Gewebesauerstoffsättigung ist in Abbildung 12 abgebildet.

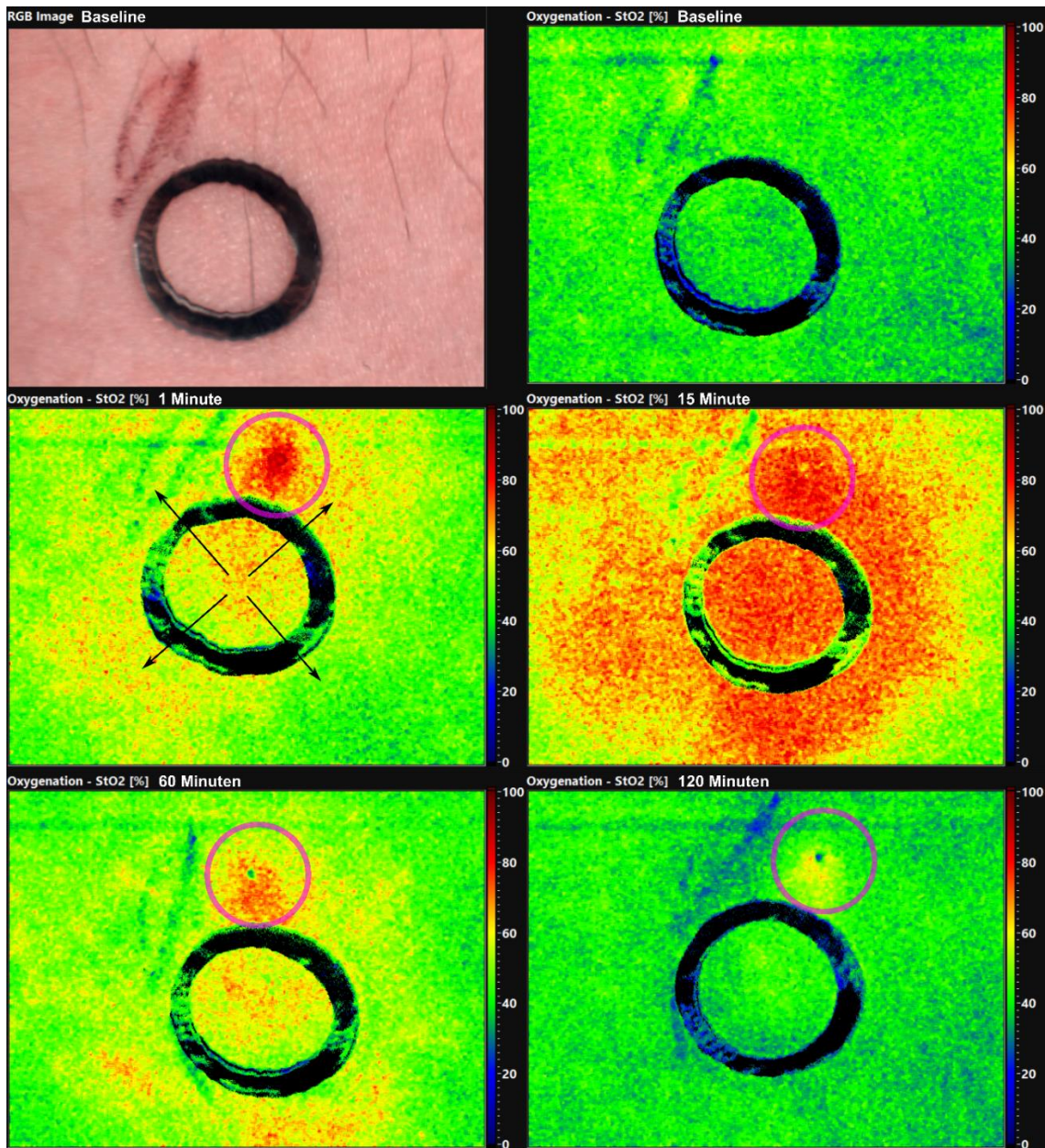


Abbildung 12 Darstellung der Gewebesauerstoffsättigung an der Messstelle von Articain ohne Adrenalin einer Versuchsperson im Zeitverlauf mittels farbcodierter Bilder. Der pinke Kreis markiert die Injektionsstelle, an der durch den Einstich die Gewebesauerstoffsättigung beeinflusst wird. Die schwarzen Pfeile markieren die Ausbreitung der Hyperperfusion.

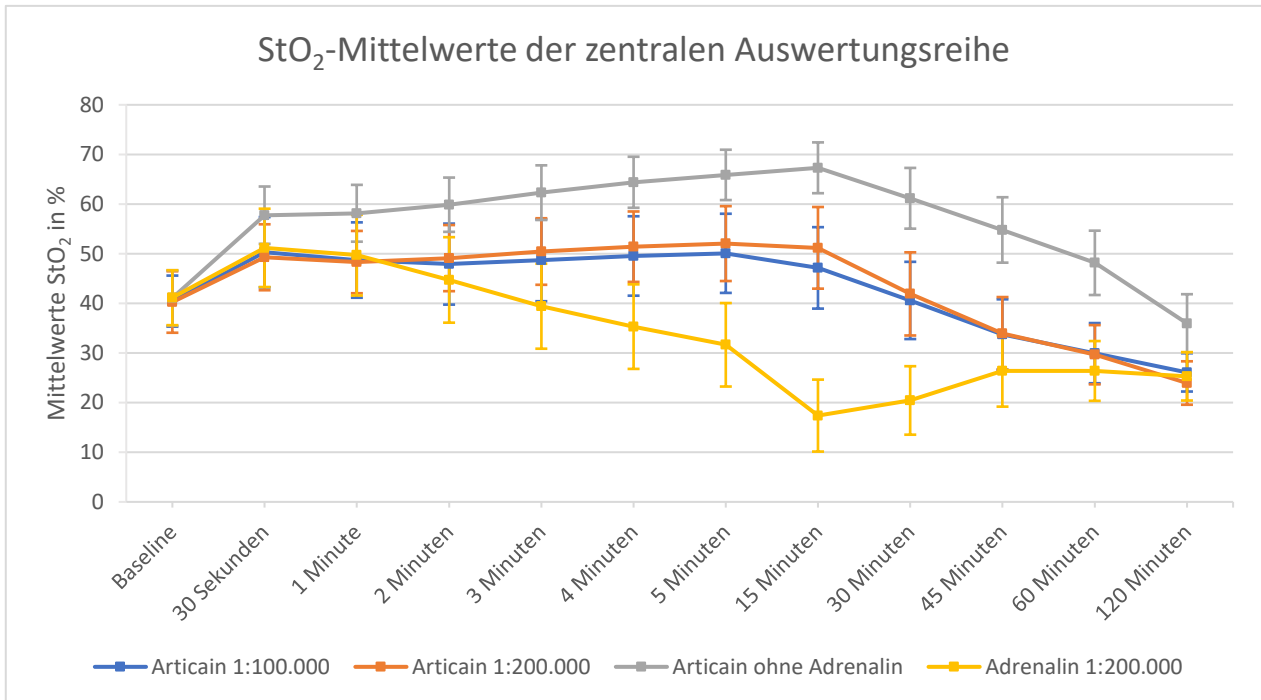


Abbildung 13 Graphische Darstellung der StO₂ - Mittelwerte der zentralen Auswertungsreihe. A000 weist bis auf den Zeitpunkt 120 Minuten eine Hyperämie auf. Bei EPI200 liegt eine Hyperperfusion bis zum Zeitpunkt 3 Minuten vor, danach ist eine Ischämie zu erkennen. A100 und A200 weisen eine ähnliche Entwicklung der Gewebesauerstoffsättigung auf. Bis zum Zeitpunkt 30 Minuten ist eine gesteigerte Perfusion zu erkennen, anschließend stellt sich eine Ischämie ein.

Die Werte der adrenalinhaltigen Articainlösungen stiegen zwischen dem Zeitpunkt der Injektion und 30 Sekunden an und bildeten danach ein Plateau. Bis zum Zeitpunkt von 15 Minuten war keine große Veränderung der StO₂-Werte erkennbar. Sowohl bei A100 als auch bei A200 weichen die Werte zwischen den Zeitpunkten in ihrer Gesamtheit nicht signifikant voneinander ab ($P=0,388^{[AN]}$ für A100 und $P=0,077^{[AN]}$ für A200). In Folge sinken die Werte beider Formulierungen und differieren bei 30 Minuten nicht von denen der Baseline. Im weiteren Verlauf verringert sich die Perfusion weiter und erreicht bei 120 Minuten den Tiefpunkt. Bis auf diesen letzten Zeitpunkt weichen die Werte von A100 und A200 nicht signifikant voneinander ab. Der Verlauf der Gewebesauerstoffsättigung am Beispiel von A200 ist in Abbildung 14 und Abbildung 15 auf den Seiten 34 und 35 dargestellt.

Bei EPI200 erkennen wir bis 1 Minute eine ähnliche Entwicklung wie die der adrenalinhaltigen Articainformulierungen, danach sinken die Werte jedoch schon. Bei etwa 3 Minuten wird die Baseline unterschritten. Bis zur geringsten Perfusion nach 15 Minuten sinken die Werte stetig. Darauf folgend steigen die Werte wieder an, bis sie sich 120 Minuten nach Injektion nicht mehr signifikant von A100 und A200 unterscheiden. Die Gewebesauerstoffsättigung von EPI200 ist in Abbildung 16 auf Seite 36 dargestellt.

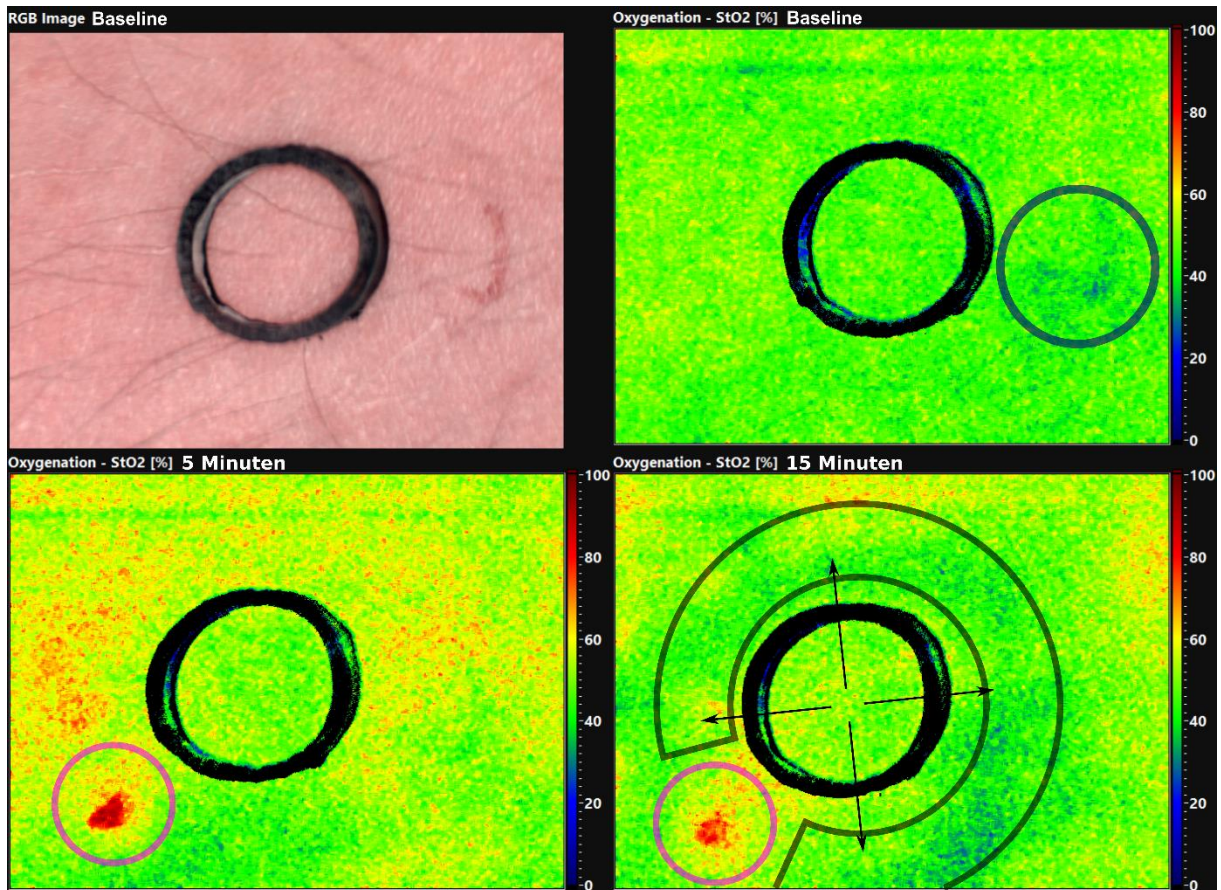


Abbildung 14 Darstellung der Gewebesauerstoffsättigung an der Messstelle von A200 einer Versuchsperson im Zeitverlauf mittels farbcodierter Bilder bis 15 Minuten. Im blauen Kreis sind Artefakte durch die Beschriftung der Teststelle mittels Kugelschreiber zu erkennen. Der pinke Kreis markiert die Injektionsstelle, an der durch den Einstich die Gewebesauerstoffsättigung zu beeinflusst wird. Die schwarzen Pfeile stellen die Ausbreitung der Ischämie bei zentraler Hyperperfusion dar. Die Minderdurchblutung ist durch die graue Umrandung markiert.

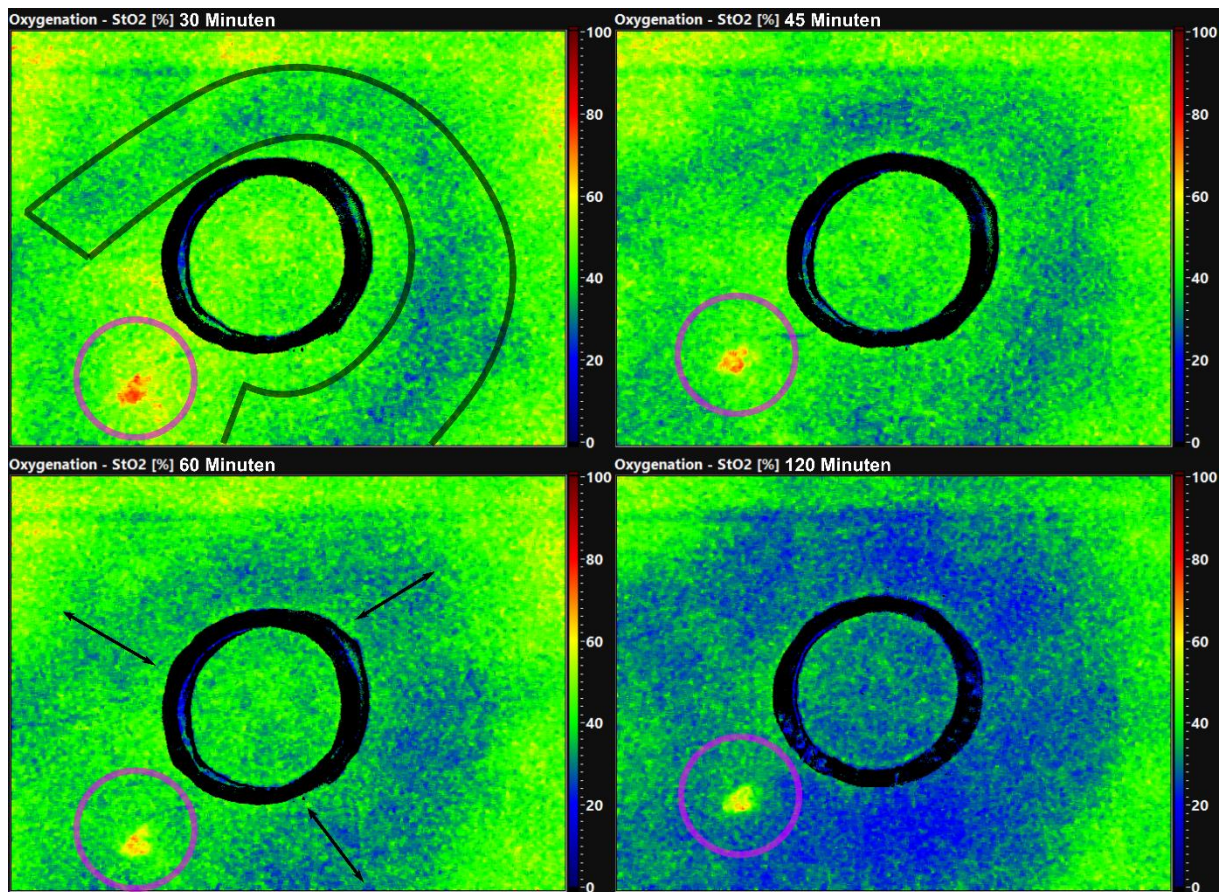


Abbildung 15 Darstellung der Gewebesauerstoffsättigung an der Messstelle von A200 einer Versuchsperson im Zeitverlauf mittels farbcodierter Bilder ab 30 Minuten. Die pinken Kreise markieren die Injektionsstelle, an der die Gewebesauerstoffsättigung durch den Einstich beeinflusst wird. Die graue Umrandung kennzeichnet die periphere Ischämie bei zentraler Hypoperfusion. Die schwarzen Pfeile markieren die Verbreiterung der peripheren Hyperperfusion.

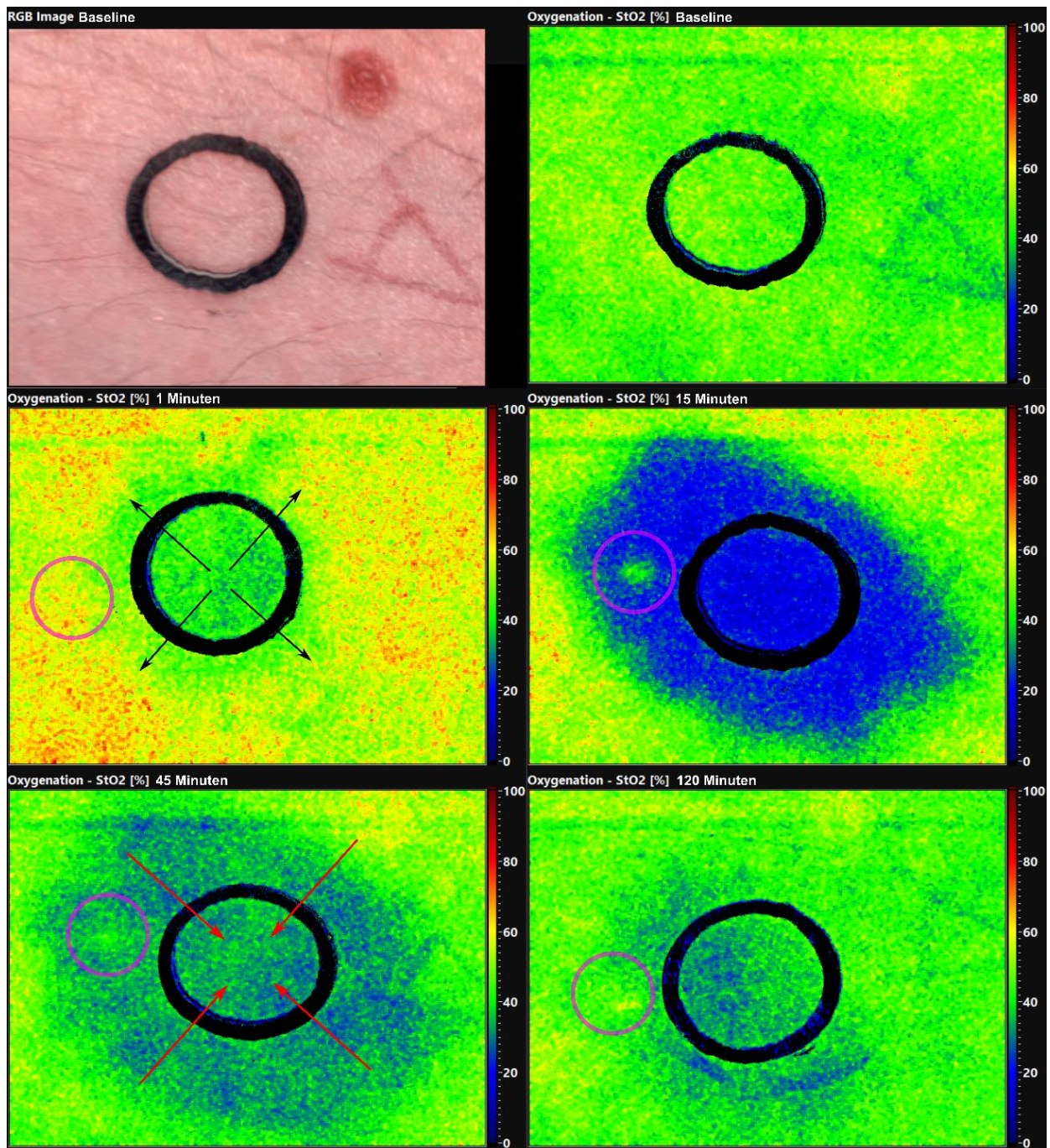


Abbildung 16 Darstellung der Gewebesauerstoffsättigung an der Messstelle von Adrenalin 1:200.000 einer Versuchsperson im Zeitverlauf mittels farbcodierter Bilder. Die pinken Kreise markieren die Injektionsstelle, an der die Gewebesauerstoffsättigung durch den Einstich beeinflusst wird. Die schwarzen Pfeile markieren die Ausbreitungsrichtung der Ischämie, die roten Pfeile stehen für die Reperfusion des Gewebes.

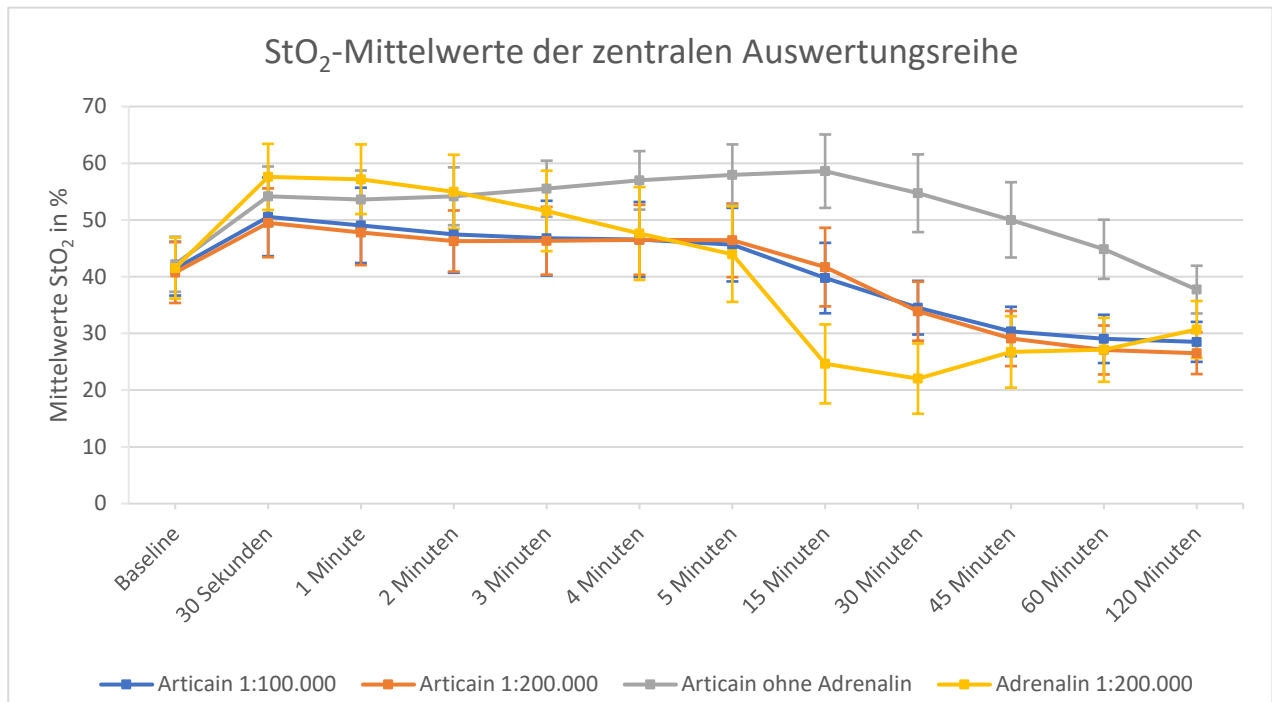


Abbildung 17 Graphische Darstellung der StO₂ - Mittelwerte der peripheren Auswertungsreihe. A000 weist bis auf den Zeitpunkt 120 Minuten eine gesteigerte Perfusion auf. Bei EPI200 ohne Adrenalin ist eine Hyperämie bis 5 Minuten zu erkennen, anschließend liegt eine Hypoperfusion vor. A100 und A200 zeigen eine ähnliche Entwicklung der Gewebesauerstoffsättigung. Bis zum Zeitpunkt 15 Minuten ist eine Hyperperfusion zu erkennen, anschließend bildet sich eine Ischämie aus.

4.3.2 Periphere Auswertungsreihe

Wie auch zentral steigen alle Werte zu Beginn des Versuchs an. Dabei erreicht Adrenalin 1:200.000 nach 30 Sekunden den Höchstwert und zeigt damit zu diesem Zeitpunkt die stärkste Perfusion der Formulierungen. Danach sinkt die Perfusion stetig, die Werte weisen zum Zeitpunkt 4 Minuten keinen signifikanten Unterschied zu denen der adrenalinhaltigen Articaïnformulierungen auf und sinken nach 5 Minuten unter die Baseline. Die stärkste Ischämie ist peripher nach 30 Minuten zu erkennen und steigt bis 120 Minuten wieder an, ohne die Perfusion der Baseline zu erreichen.

Die Perfusion bei Articaïn ohne Adrenalin verhält sich peripher ähnlich wie zentral. Nach einem dauerhaften Anstieg bis 15 Minuten nach Einstich, wo sie den Höchstwert erreicht, sinkt die Perfusion wieder. Dabei bleibt sie stets über der Baseline, bis auf den Zeitpunkt 120 Minuten, bei dem die Werte signifikant niedriger sind.

Auch A100 und A200 weisen peripher Parallelen zur zentralen Auswertungsreihe auf. Nach dem anfänglichen Anstieg der Werte und einer Plateauphase mit erhöhter Perfusion sinken die Werte nach 5 Minuten wieder. Im Vergleich zu ROI-1 liegen die Höchstwerte hier jeweils bei 30 Sekunden nach Injektion. Auch der Zeitpunkt, an dem das Baselinenniveau erreicht wird, tritt mit 15 Minuten nach Einstich peripher früher ein als zentral. Danach sinkt die Perfusion kontinuierlich bis 120 Minuten, wobei A200 signifikant niedrigere Werte als A100 bei 60 und

120 Minuten aufweist. An den sonstigen Zeitpunkten weichen die Werte nicht signifikant voneinander ab.

4.4 RGB-Bilder

Bei der Auswertung der RGB-Bilder wurde das Hautcolorit nach Aussehen bewertet. Die Bilder nach Applikation wurden jeweils mit den Bildern der Baseline verglichen. Dabei wurde zwischen den möglichen Optionen normal (0), ischäm (1), gerötet (2) und peripher ischäm bei zentraler Rötung oder Normalfärbung (3) unterschieden.

Die Auswertung der RGB-Bilder ist in Tabelle 9 und Tabelle 10 dargestellt. Im Vergleich zu den StO₂-Werten ist zu erkennen, dass die Ischämie bei den adrenalinhaltigen Articainlösungen früher sichtbar als messbar ist. Nach 5 Minuten weisen bei beiden Formulierungen mindestens die Hälfte der Bilder eine sichtbare Ischämieerscheinung auf. Obwohl bei 30 Minuten zentral erst die Sauerstoffsättigung der Baseline erreicht wird, ist das Hautcolorit von 94 % beziehungsweise 88% der Versuchspersonen ischäm. Trotz anhaltend niedriger StO₂-Werte nach 120 Minuten ist die Färbung der Haut bei 90% beziehungsweise 88% der Teilnehmer wieder normal.

	Articain 1:100.000				Articain 1:200.000			
	0	1	2	3	0	1	2	3
30 Sekunden	100 %	0 %	0 %	0 %	98 %	2 %	0 %	0 %
1 Minute	96 %	0 %	4 %	0 %	96 %	2 %	2 %	0 %
2 Minuten	82 %	2 %	16 %	0 %	92 %	0 %	8 %	0 %
3 Minuten	44 %	8 %	42 %	6 %	72 %	4 %	24 %	0 %
4 Minuten	26 %	14 %	40 %	20 %	46 %	10 %	38 %	6 %
5 Minuten	18 %	16 %	22 %	44 %	24 %	14 %	26 %	36 %
15 Minuten	2 %	46 %	0 %	52 %	0 %	38 %	2 %	60 %
30 Minuten	0 %	94 %	0 %	6 %	0 %	88 %	0 %	12 %
45 Minuten	0 %	100 %	0 %	0 %	0 %	100 %	0 %	0 %
60 Minuten	0 %	100 %	0 %	0 %	0 %	100 %	0 %	0 %
120 Minuten	90 %	6 %	0 %	4 %	88 %	12 %	0 %	0 %

Tabelle 9 Auswertung des Hautcolorits mittels RGB-Bilder - Teil 1

Bei Articain ohne Adrenalin ist vorwiegend eine Rötung der Haut zu erkennen. Diese tritt allerdings überwiegend später ein als der Anstieg der StO₂-Werten. Bis 60 Minuten bleibt die Rötung bei allen Teilnehmern ersichtlich. Nach 120 Minuten ist bei 70 % der Probanden die Rötung wieder verschwunden.

Bei Adrenalin 1:200.000 ist nach 2 Minuten bei fast der Hälfte der Probanden eine Ischämie ersichtlich. Nach 3 Minuten ist bei 72% ein weißliches Hautcolorit zu erkennen. Dies ist ebenfalls der Zeitpunkt, an dem zentral die StO₂-Werte im Schnitt die Baseline erreichen. Nachfolgend ist bis 60 Minuten bei einem Großteil der Probanden eine Ischämie ersichtlich. Nach 120 Minuten weisen etwa zwei Drittel wieder eine normale Färbung der Haut auf.

	Articain ohne Adrenalin				Adrenalin 1:200.000			
	0	1	2	3	0	1	2	3
30 Sekunden	100 %	0 %	0 %	0 %	90 %	8 %	2 %	0 %
1 Minute	98 %	0 %	2 %	0 %	88 %	10 %	2 %	0 %
2 Minuten	66 %	0 %	34 %	0 %	58 %	42 %	0 %	0 %
3 Minuten	30 %	0 %	70 %	0 %	24 %	76 %	0 %	0 %
4 Minuten	8 %	0 %	92 %	0 %	8 %	92 %	0 %	0 %
5 Minuten	4 %	0 %	96 %	0 %	2 %	98 %	0 %	0 %
15 Minuten	0 %	0 %	100 %	0 %	0 %	100 %	0 %	0 %
30 Minuten	0 %	0 %	100 %	0 %	0 %	98 %	0 %	2 %
45 Minuten	24 %	0 %	76 %	0 %	2 %	82 %	0 %	16 %
60 Minuten	70 %	0 %	30 %	0 %	12 %	80 %	0 %	8 %
T120 Minuten	90 %	4 %	6 %	0 %	68 %	32 %	0 %	0 %

Tabelle 10 Auswertung des Hautcolorits mittels RGB-Bilder - Teil 2

5 Diskussion

Der Vasokonstriktorzusatz zu Anästhetika findet in der Zahnmedizin schon lange Anwendung. Zum einen wird dadurch die Anästhesiedauer signifikant verlängert [4, 5], zum anderen wird die Durchblutung um das Injektionsgebiet reduziert [6, 7]. Der quantitative Einfluss des zugesetzten Adrenalins auf die Perfusion und der Zeitpunkt der relativen Blutleere im Anwendungsgebiet wird in der Literatur sehr unterschiedlich beschrieben.

Bei HSI wird jedem dargestellten Pixel spektrale Informationen in Form eines Spektralbands zugewiesen. Durch die Verarbeitung der erfassten Daten lassen sich Rückschlüsse auf die Materialzusammensetzung fassen. In unserem Fall kann mithilfe der Hyperspektraltechnik die Oxygenierung quantitativ dargestellt werden. Durch die Gewebesauerstoffsättigung können dementsprechend Rückschlüsse auf die Perfusion gezogen werden. Im Folgenden werden die Ergebnisse in die bisherige Datenlage eingeordnet und die Durchführung der Studie kritisch betrachtet.

5.1 Limitation der Studie und kritische Betrachtung der Durchführung

Eine deutliche Einschränkung, die erkennbar wurde, ist, dass der NPI und der THI keine standardisierbaren Ergebnisse geliefert hat, die die Perfusion nach Anästhetikagabe beschreiben. Dass nur die StO_2 -Werte verlässliche Aussagen über die Durchblutung zulassen, kann unter Umständen durchführungsbedingt sein. Des Weiteren hat die Auswertung gezeigt, dass die Werte sehr sensitiv auf Bewegung bei der Aufnahme und Blutung aus der Injektionsstelle reagieren. Dies kann ein Grund für Fehlmessungen sein.

Bei der Durchführung der Versuche existieren verschiedene Quellen für Ungenauigkeiten und Fehler, sowohl ausgehend von den Probanden als auch von der Durchführung.

Zum einen wiesen die Probanden unterschiedliche Behaarungen der Unterarme auf, die sich auf die Auswertung auswirken kann. In Abbildung 6 auf Seite 19 sind die Artefakte der Haare deutlich zu erkennen. Durch eine Rasur der Messstellen hätte dieser Einflussfaktor eliminiert werden können. Zudem beeinflusst möglicherweise eine verschiedene Vaskularisierung der Haut in der Region der Messstellen die Auswirkungen des Vasokonstriktors.

Mögliche Fehlerquellen bei der Durchführung können auch schon bei der Vorbereitung der Versuche auftreten. So wurden die Lösungsmengen beim Aufziehen der Spritze gemessen, mit welcher eine Abweichung von weniger als 0,01 ml zu erwarten ist. Eine solche Differenz wirkt sich nicht stark auf die Ergebnisse aus, mit einer Pipette wäre die Dosierung jedoch noch genauer möglich gewesen. Gleiches gilt für die Herstellung der selbstgemischten Adrenalinlösung.

Des Weiteren kann es bei der Applikationstiefe und der Einstichtentfernung zu Abweichungen gekommen sein, da der Einstich nach Einschätzung des Behandlers erfolgte. Zudem kann es durch die lange subkutan zurückgelegte Strecke zu unregelmäßigen Verletzungen des Gewebes gekommen sein. Stattdessen wären möglicherweise mit einer Applikationsmethode, die besser standardisierbar ist, genauere Ergebnisse zu erwarten. Allerdings ist bei der gewählten Injektionsmethode von einer gewissen Gleichmäßigkeit beim Einstich auszugehen, da alle Versuche von derselben Person durchgeführt wurden und es sich um ein simples Verfahren handelt. Trotzdem hat diese Fehlerquelle vermutlich den größten Einfluss auf die Ergebnisse.

Ein weiterer möglicher Fehler entsteht durch Bewegung der Probanden während der Aufnahme. Gerade bei den Aufnahmen im vorangeschrittenen Versuchsverlauf fällt es den Probanden, trotz getroffener Vorkehrungen den Arm zu fixieren, zunehmend schwerer sich nicht zu bewegen. Auch durch das händische Auslösen des Bildes kann es zu Abweichungen kommen, da nicht sichergestellt ist, dass genau zum gewünschten Zeitpunkt die Messung entsteht. In der Regel handelt es sich hierbei um eine Verschiebung weniger Sekunden. Gerade bei den anfänglichen Messungen, bei denen sich die Perfusion schnell ändert, führt ein zu frühes oder zu spätes Auslösen zu einem erkennbaren Unterschied. Bei den späteren Messungen ändert eine Abweichung vom Optimalzeitpunkt allerdings nicht mehr viel. Eine weitere mögliche Fehlerquelle ist bei der Auswertung der Bilder zu finden. Da der Auswertungskreis händisch und ohne Standardisierung in der Software festgelegt wird, kommt es auch hier auf das Augenmaß der auswertenden Person an. Da alle Auswertungen von derselben Person durchgeführt wurden, wird dieser Fehler minimiert.

5.2 Interpretation der Ergebnisse

Die Ergebnisse zeigen, dass sich mit der TTC die Perfusion nach Lokalanästhetikagabe quantifizierbar darstellen lässt. Der Großteil der ermittelten Werte weist eine Normalverteilung auf und es lässt sich die Entwicklung der Durchblutung im Zeitverlauf reproduzierbar darstellen. Die Ergebnisse geben zudem Aufschluss über den Wirkeintritt der Vasoaktivität von Articain und Adrenalin. Auch ein Ausbreitungsmuster ist festzustellen. Durch die adrenalinfreie Articainlösung lassen sich die reine Auswirkung des Articains auf die Perfusion gut beschreiben, während sich mit der articainfreien Adrenalinlösung die Auswirkung des Adrenalins bestimmen lässt. Die Kombination aus beiden Wirkstoffen sehen wir bei den adrenalinhaltigen Articainformulierungen. Bei allen vier Formulierungen beeinflusst zusätzlich zur Vasoaktivität der Lösungen noch die Histamin-vermittelte reaktive Hyperämie die Durchblutung, die als Folge des Einstichs und der Gewebsverletzung bei der Injektion entsteht.

5.2.1 Articain ohne Adrenalin

Wie erwartet erzeugt A000 eine deutliche Steigerung der Perfusion, was an der Steigerung der Gewebesauerstoffsättigung zu erkennen ist. Direkt an der Applikationsstelle wird eine stärkere Wirkung erzeugt als peripher. Die Ausbreitung der Hyperämie erfolgt demnach von zentral nach peripher. Dies ist auf die Diffusion des Wirkstoffs zurückzuführen, der peripher in niedrigerer Konzentration vorliegt. Sowohl zentral als auch peripher addiert sich die reaktive Hyperämie des Einstiches mit der vasodilatativen Eigenschaft des Articains. Ein wenig paradox erscheint die Ischämie 120 Minuten nach Applikation. Dabei könnte es sich um eine Hypoperfusion als Reaktion auf die anhaltende Hyperämie handeln.

In Abbildung 12 auf Seite 32 sind die farbcodierten Bilder der StO_2 -Werte um die Messtelle von Articain ohne Adrenalin dargestellt. Der lila Kreis kennzeichnet die Einstichstelle, an der die Sauerstoffsättigung durch die Verletzung der Haut deutlich erhöht ist und nicht die Wirkung des Anästhetikums repräsentiert. Die schwarzen Pfeile zum Zeitpunkt 1 Minute stellen die Ausbreitungsrichtung der Hyperämie dar.

5.2.2 Adrenalin 1:200.000

Der anfängliche Anstieg der Perfusion ist bei EPI200 auf die reaktive Hyperämie durch den Einstich zurückzuführen. Ab etwa 3 Minuten verdrängt zentral der konstriktive Effekt des Adrenalins die Auswirkungen der reaktiven Hyperämie. In Abbildung 10 auf Seite 26 ist dies mit der gestrichelten grünen Linie markiert. Die Ischämie breitet sich von der Applikationsstelle nach peripher aus. Dies ist mit der Diffusion des vasokonstriktiven Wirkstoffs zu erklären. Nach 5 Minuten werden auch peripher die Auswirkungen der reaktiven Hyperämie eliminiert. Die maximale Ischämie ist zentral nach 15 Minuten und peripher nach 30 Minuten zu beobachten. Die Reperfusion erfolgt von peripher nach zentral, da peripher die Wirkstoffkonzentration geringer ist. In Abbildung 16 auf Seite 36 sind die farbcodierten Bilder der StO_2 -Werte von EPI200 dargestellt. Auch hier kennzeichnet der lila Kreis die Einstichstelle. Die schwarzen Pfeile stellen die Ausbreitung der Ischämie dar, während die roten Pfeile die Reperfusion andeuten.

5.2.3 Articain 1:100.000 und 1:200.000

Die Perfusion nach Applikation von A100 und A200 weicht zentral bis auf 120 Minuten und peripher bis auf 60 und 120 Minuten nicht signifikant voneinander ab. Obwohl die verabreichte Adrenalinosis bei A100 doppelt so hoch ist, ist die Gewebesauerstoffsättigung im Vergleich zu A200 nicht signifikant verringert und somit keine verstärkte Ischämie zu erkennen. Aus diesem Grund wird im Folgenden anhand des Beispiels A200 die Auswirkungen auf die Sauerstoffsättigung erörtert.

Auch bei diesen beiden Formulierungen ist zu Anfang ein Anstieg der Perfusion zentral und peripher zu registrieren. Zentral sind die StO_2 -Werte ähnlich wie die von EPI200, daher ist

davon auszugehen, dass der Anstieg am Anfang auf die reaktive Hyperämie und nicht auf die Vasoaktivität des Articains zurückzuführen ist. Dass die Werte nicht auf das Niveau von Articain ohne Adrenalin steigen, könnte auf den Adrenalinzusatz zurückzuführen sein. Nach dem Zeitpunkt 1 Minuten sinken die Werte allerdings nicht wie bei EPI200. Im Zeitraum danach scheinen sich die gegensätzlichen vasoaktiven Wirkungen von Articain und Adrenalin auszugleichen. Bei der zentralen Auswertungsreihe fangen die Werte erst nach 15 Minuten an sichtbar zu sinken. Dies ist derselbe Zeitpunkt, zu dem A000 die höchste Perfusion und EPI200 die stärkste Ischämie aufweisen. Nach 30 Minuten werden die Werte der Baseline erreicht und die Hypoperfusion wird danach stärker, was auf ein Überwiegen der Adrenalinwirkung hinweist.

Peripher sinken die StO_2 -Werte schon früher. Zwischen 5 und 15 Minuten beginnt die Durchblutungsreduktion. Dies entspricht dem Zeitraum, in dem sich bei EPI200 eine deutliche Perfusionssteigerung einstellt. Zum Zeitpunkt 15 Minuten wird von den adrenalinhaltigen Articainformulierungen die Gewebesauerstoffsättigung (StO_2) der Baseline erreicht (vgl. Abbildung 11, S. 29, gestrichelten orangenen Linie). Danach sinken die Werte weiter.

Im Vergleich zur zentralen Auswertungsreihe ist die Ischämie peripher stärker ausgeprägt. Erst nach 120 Minuten ist die Sauerstoffsättigung zentral geringer.

Bei der Auswertung der Bilder ist dabei ein bisher noch nicht beschriebenes Phänomen aufgefallen. Peripher der Einstichstelle bildet sich eine Art ischämischer „Ring“, während zentral noch eine Hyperperfusion überwiegt. Dies spiegelt sich in den peripher früher verringerten Werten wider. Es ist zu vermuten, dass Adrenalin schneller als Articain diffundiert und deshalb in Abstand zur Applikationsstelle einen übergeordneten Effekt hat. Zudem scheint die Wirkung von Articain am Anästhetikumdepot die Perfusion länger als bisher angenommen zu erhöhen.

Etwas paradox wirken die signifikant geringeren Werte zum Zeitpunkt 120 Minuten von A200 im Vergleich zu A100, sowohl zentral als auch peripher. Dies könnte auf die relativ niedrigen Versuchspersonenzahl zurückzuführen sein.

Als Beispiel der adrenalinhaltigen Articainformulierungen ist in Abbildung 14 auf Seite 34 eine Messstelle von vierprozentigem Articain mit einem Adrenalinzusatz von 1:200.000 im Zeitverlauf dargestellt. Die beiden oberen Bilder sind als Baseline-Aufnahme entstanden, links das RGB-Bild und rechts die farbcodierte StO_2 -Darstellung. Im blauen Kreis im Bild rechts oben erkennt man eine scheinbar niedrigere Sauerstoffsättigung (blaue Punkte). Hierbei handelt es sich um eine Art Artefakt, durch die Kennzeichnung der Messstelle mit einer „2“ (vergleiche Bild links oben). Die Tinte des Kugelschreibers, der zur Markierung der Messstelle verwendet wurde, verändert die abgebildete Gewebesauerstoffsättigung. Das Bild unten links stellt farbcodiert die StO_2 -Werte 5 Minuten nach Injektion dar. Zu diesem Zeitpunkt lässt sich

vor allem außerhalb des Ringes eine farblich gelb und rot dargestellt Hyperperfusion erkennen, die auf die reaktive Hyperämie zurückzuführen ist. Die Einstichstelle ist durch einen pinken Kreis markiert, die Werte dort sind somit nicht repräsentativ für die Wirkung der Formulierung. Die ersten Auswirkungen des Adrenalins lassen sich im Bild rechts unten zum Zeitpunkt 15 Minuten erkennen. Im grau umrandeten Areal breitet sich langsam, zu erkennen an der blauen Färbung, eine Ischämie peripher aus, während innerhalb des Ringes weiterhin eine im Vergleich zur Baseline leicht erhöhte Perfusion aufzufinden ist. Peripher liegt die Sauerstoffsättigung teilweise unterhalb und teilweise auf Baseline-Niveau.

In Abbildung 15 auf Seite 35 sind die späteren Zeitpunkte derselben Versuchsperson zu sehen. Auch hier ist die Einstichstelle mit einem pinken Kreis markiert. 30 Minuten nach Injektion erkennt man eine sich peripher weiter manifestierende Ischämie. Die Sauerstoffsättigung sinkt weiter, erkennbar an der dunkleren Blaufärbung im grau umkreisten Gebiet. Innerhalb des Rings sinkt die Perfusion wie erwartet, wobei die Färbung dort der Baseline ähnelt. Folglich sind die StO₂-Werte in etwa gleich. Zum Zeitpunkt 45 Minuten sinkt die Perfusion peripher weiter, was an der Intensivierung der Blaufärbung zu erkennen ist. Zentral ist nun deutlich eine Ischämie im Vergleich zur Baseline zu erkennen. 60 Minuten nach Injektion verbreitert sich der periphere Ischämierung. Dies ist durch die schwarzen Pfeile markiert. Zentral steigt die Dichte der Blaufärbung, die Perfusion sinkt weiter. Zum Zeitpunkt 120 Minuten hat sich die Ischämie gleichmäßig über die Messstelle ausgebreitet. Sowohl peripher als auch zentral ist die Ischämie in homogener Ausbreitung verteilt.

Die Ergebnisse von Articain mit Vasokonstriktor zeigen, dass A100 keine stärkere Ischämie als A200 erzeugt. Dementsprechend besteht zur Verringerung der Blutung im Operationsgebiet keine Indikation zur Verwendung einer erhöhten Adrenalindosierung. Zudem lassen die Ergebnisse darauf schließen, dass der optimale Operationsbeginn zwischen 15 und 30 Minuten nach Applikation des Anästhetikums liegt, da nach diesen Zeitpunkten die Perfusion signifikant sinkt. Durch die an der Applikationsstelle später eintretende Hypoperfusion ist zusätzlich zu diskutieren, in welchem Abstand das Anästhetikumdepot von der Inzisionsstelle injiziert werden sollte, damit die maximale Ischämie bei gleichzeitiger Schmerzausschaltung erreicht werden kann.

5.3 Ergebnisse im Kontext zur aktuellen Studienlage

Zur Diskussion der Ergebnisse ist der Vergleich mit der aktuellen Studienlage unumgänglich. Durch die Gegenüberstellung lassen sich Aussagen bezüglich der Relevanz und der neu gewonnenen Erkenntnisse aufzeigen.

Mit einer Unterschreitung der Baseline-Werte nach 15 Minuten peripher, beziehungsweise 30 Minuten zentral, liegt die Empfehlung des Operationszeitpunkts auf Basis der oben präsentierten Ergebnisse in einem späteren Bereich als die meisten Empfehlungen der in Tabelle 1 genannten Autoren. Ein Vergleich der Wirkung der Anästhetika auf die Durchblutung ist durch die Ähnlichkeit von Lidocain und Articain gut möglich. Da allerdings die Messmethoden und die getesteten Körperregionen verschieden sind, müssen die Ergebnisse differenzierter verglichen werden.

Die geringste Zeitspanne bis zum Operationszeitpunkt wurde von Sheikh et al. [41] mit einer Minute angegeben. Die Versuche wurden mit einem vergleichbaren Applikationsvolumen von 0,3 ml an einem Unterlidlappen von Schweinen durchgeführt. Dabei waren die Injektionsstellen etwa 15 mm von der Messtelle entfernt. Im Vergleich zu unserer Studie war bei adrenalinfreier Anästhetikagabe keine Steigerung der Perfusion zu erkennen, auch durch Kochsalzlösung wurde keine Veränderung hervorgerufen. Dementsprechend ist durch die zitierte Studie keine vasodilatierende Wirkung des Lidocains und keine reaktive Hyperämie auf den Einstich nachgewiesen worden. Die Kombination des Ausbleibens dieser Phänomene mit der höheren Vaskularisierung des Augenlids im Vergleich zum Unterarm und der damit möglicherweise stärkeren Wirkung des Adrenalins auf die Gefäße könnte das frühere Einsetzen einer Ischämie erklären. Auch Hult et al. [6] forschten am Augenlid nach Anästhetikaapplikation. Ziel der Studie war das Ermitteln des optimalen Operationszeitpunkts und die damit verbundenen Rückschlüsse auf die Perfusionseinwirkung des Anästhetikums. Es wurde der Blutverlust bei Blepharoplastik nach verschiedenen Inzisionszeitpunkten untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass ein längeres Abwarten als 7 Minuten nach Applikation keinen Vorteil hinsichtlich des Blutverlustes bedeuten. Im Vergleich zu unserer Studie wurde mit 1 ml mehr Anästhetikum verwendet und auch hier spielt die Vaskularisierung des Augenlids eine Rolle. Zudem wurden an einem Augenlid zwei Inzisionszeitpunkte untersucht. Dadurch könnte eine Überlagerung der Adrenalineffekte wie in Kapitel 5.1 beschrieben auftreten und die Ergebnisse verfälschen.

Bei Versuchen am Unterarm wird durch Sheikh et al. [44] eine Hypoperfusion nach 7 Minuten bei der Verwendung von Lidocain mit einer Adrenalinindosierung von 1:80.000 angegeben. Die Daten stützen sich auf die Analyse von RGB-Bildern, die mithilfe einer Digitalkamera aufgenommen wurden. Bei einer Senkung der Adrenalinindosis auf 1:200.000 wurde in der Studie eine Hypoperfusion nach 9 Minuten beobachtet. Bei unserer RGB-Auswertung zeigten

sich bei einem Großteil der Versuchspersonen schon zu einem früheren Zeitpunkt Ischämieerscheinungen. Da die Analyse allerdings nur nach Sicht erfolgte, sind unsere RGB-Daten als unsicherer zu bewerten. Generell ist zu diskutieren, ob und welche Änderungen des Hautcolorits tatsächlich Auskunft über eine Änderung der Perfusion geben. Da bisher nicht bekannt ist, ob die Weißfärbung der Haut auf die Perfusion, die Geschwindigkeit des Blutflusses oder eine Abnahme der Konzentration der roten Blutzellen zurückzuführen ist, lassen sich mithilfe des Hautcolorits nur bedingt Rückschlüsse auf die Durchblutung ziehen [44]. Dass sich eine Ischämieerscheinung der Haut deutlich früher zeigt als eine Senkung der Sauerstoffsättigung, könnte an der größeren Untersuchungstiefe des Gewebes mithilfe der Hyperspektraltechnik liegen. Während sich in den obersten Hautschichten eine geringere Durchblutung einstellt, erfolgt die Vasokonstriktion in den tieferen Schichten möglicherweise erst später.

Ghali et al. [45] stellten in ihrer Studie mit 10 Minuten eine ähnliche Dauer bis zur Ischämie am Unterarm fest. Gemessen wurde die Perfusion mittels Laser-Doppler-Bildgebung. Wie auch in unserer Studie konnte bei adrenalinfreiem Anästhetikum in den ersten 15 Minuten eine deutliche Hyperperfusion nachgewiesen werden, die anschließend abflacht und länger als 45 Minuten anhält. Dass nach 10 Minuten bei allen Probanden eine Hypoperfusion erreicht wird, steht nur zum Teil in Kontrast zu unseren Ergebnissen. Da mittels Laser-Doppler-Bildgebung der mikrovaskuläre Blutfluss gemessen wird, ist zu diskutieren, ob es früher zu reduzierter Perfusion im mikrovaskulären System kommen kann, während die Gewebesauerstoffsättigung noch erhöht ist. Zudem betrug das Applikationsvolumen mit 0,5 ml mehr als doppelt so viel als in unseren Versuchen. Da über die Eindringtiefe des verwendeten Laser-Doppler-Verfahrens keine Informationen angegeben sind, ist dieser Vergleich schwierig zu ziehen.

Die Ergebnisse der Studie von McKee et al. [46] aus dem Jahr 2013 decken sich mit unseren Ergebnissen. Mittels Spektroskopie wurde die niedrigste Hämoglobinkonzentration im Schnitt nach 25,9 Minuten festgestellt. Obwohl die Werte des von uns in den Versuchen erhobenen Hämoglobinindex nicht reproduzierbar die Perfusion mit gleichförmiger Entwicklung darstellen konnten, sind die Aussagen der beiden Studien stimmig. Wie auch bei der Gewebesauerstoffsättigung in unserer Studie ist von der Hämoglobinkonzentration bei McKee et al. nach anfänglich erhöhter Perfusion erst später als in den zuvor zitierten Studien die maximale Ischämie abzuleiten. Die Eindringtiefe des spektralen Messverfahrens ist laut den Autoren mit 1 cm angegeben. Dementsprechend repräsentieren die erhobenen Werte nicht nur die oberflächlichen Gefäße. Dies würde die Annahme bestärken, dass die Werte zwischen den Veröffentlichungen abweichen, weil das Adrenalin auf kleinere Gefäße schneller wirkt, als es bei größeren Gefäßen der Fall ist. Daher differieren die Ergebnisse der unterschiedlichen Messverfahren, bei denen unterschiedliche Gewebetiefen betrachtet werden, erheblich.

Zusätzlich ist zur Studie anzumerken, dass wie auch bei unseren Versuchen das Anästhetikum ohne Adrenalin länger als eine Stunde nach Applikation zeitweise eine Minderperfusion im Vergleich zur Baseline zeigt.

Die Annahme, dass der optimale Operationszeitpunkt bei über 25 Minuten nach Anästhetikaapplikation liegt, wird von McKee et al. mit einer Studie aus dem Jahr 2015 bekräftigt [47]. Statt die Perfusion mit einer indirekten Messmethode wie Spektrographie zu quantifizieren, wird hier der Blutverlust einer etwa 1 cm tiefen Inzision ermittelt. Dass bei einer Wartezeit von über 25 Minuten die Blutung signifikant verringert ist, bekräftigt unsere Annahme der später eintretenden Ischämie. Die Differenz der optimalen Operationszeitpunkte im Vergleich zu der oben erwähnten Studie von Hult et al. [6] könnte mit der unterschiedlichen Vaskularisierung der Inzisionsorte (Auge und Arm) und der Inzisionstiefe zu erklären sein.

5.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Mit der Darstellung der Perfusion durch die Gewebesauerstoffsättigung hat die vorliegende Arbeit gezeigt, dass der bisher in der Praxis gängige Operationszeitpunkt nach Lokalanästhetikagabe deutlich früher liegt als der Eintritt der maximalen Hypoperfusion. Dementsprechend sollte der zeitliche Abstand bis zur ersten Inzision reevaluiert werden. Zwischen den die Durchblutung betreffenden Ergebnissen der bisherigen Veröffentlichungen bestehen deutliche Differenzen, die auch in Zukunft weiter erforscht werden sollten. Gerade das untersuchte Areal hat einen deutlichen Einfluss auf die Wirkung des Anästhetikums. Dementsprechend empfiehlt es sich aus zahnärztlicher und Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischer Sicht das Ischämiegeschehen an der Mundschleimhaut zu untersuchen. Zudem sollte im Hinblick auf die nachgewiesenen langanhaltende Hypoperfusion bei adrenalinhaltigen Anästhetika die intraligamentären Injektion auf potenzielle hypoxische Weichgewebsschäden untersucht werden. Da die Studie eine Gleichwertigkeit von Articain mit einer Adrenalkonzentration von 1:100.000 und 1:200.000 hinsichtlich des Ischämiepotentials gezeigt hat, ist nun zu diskutieren, ob die Adrenaldosis Einfluss auf die Schmerzausschaltung hat und die Verwendung einer gesteigerten Adrenaldosis obsolet ist. Auch der Abstand des applizierten Anästhetikumdepots vom gewünschten Inzisionsbereich sollte im Hinblick auf den geringsten Blutverlust untersucht werden.

6 Zusammenfassung

Primäres Ziel der vorliegenden Studie war die Erfassung der kutanen Perfusionsdynamik mittels Hyperspektraltechnik nach Applikation unterschiedlicher Lokalanästhetika.

Hierzu wurde mit der TIVITA® Tissue Camera (Diaspective Vision GmbH, Am Salzhaff, Deutschland) gearbeitet. 50 Versuchspersonen wurden im „Split-Arm-Modell“ an den Innenseiten der Unterarme eine vierprozentige Articainlösung mit einer zugesetzten AdrenalinKonzentration von 1:100.000 (A100), 1:200.000 (A200), Articain ohne Adrenalin (A000) und eine Adrenalinlösung mit einer Konzentration 1:200.000 (AD200) injiziert. Mittels der Hyperspektralkamera wurde zu verschiedenen Zeitpunkten in einem Zeitraum von 120 Minuten nach Applikation die Perfusion gemessen.

Die Ergebnisse zeigen, dass mittels Hyperspektraltechnik die Perfusion reproduzierbar und quantifizierbar darstellbar ist. Dabei sinkt die Durchblutung bei adrenalinhaltigen Lokalanästhetika später als allgemein klinisch erwartet. Mit über 15 Minuten peripher der Einstichstelle und über 30 Minuten am Anästhetikumdepot übersteigen die Zeitangaben bis Eintritt der Hypoperfusion die bisher gängigen Empfehlungen von 7 bis 13 Minuten bis Inzisionsstart. Die Ergebnisse überschneiden sich nur teilweise mit bisherigen Studien.

Zudem konnte ein bisher noch nicht beschriebenes Phänomen beobachtet werden. Es zeigte sich bei den adrenalinhaltigen Articainpräparaten peripher der Injektionsstelle früher als zentral am Applikationsort des Anästhetikums eine sich zentripetal ausbreitende Ischämiezone. Der Baseline-Wert der Gewebesauerstoffsättigung (StO₂) wird mit einem Abstand von etwa 1 cm ungefähr 15 Minuten früher erreicht als direkt an der Applikationsstelle. Des Weiteren konnte hinsichtlich der kutanen Perfusionsreduktion kein Unterschied zwischen Articain mit einer AdrenalinKonzentration von 1:100.000 und 1:200.000 nachgewiesen werden.

7 Literaturverzeichnis

- 1 Nitzan M, Romem A, Koppel R. Pulse oximetry: fundamentals and technology update. *Med Devices (Auckl)*. 2014;7:231-9.
- 2 Prael S. Tabulated Molar Extinction Coefficient for Hemoglobin in Water 1998 [01.02.2023]. Available from: <https://omlc.org/spectra/hemoglobin/summary.html>.
- 3 Lu G, Fei B. Medical hyperspectral imaging: a review. *Journal of Biomedical Optics*. 2014;19(1):010901.
- 4 Bernards CM, Kopacz DJ. Effect of epinephrine on lidocaine clearance in vivo: a microdialysis study in humans. *Anesthesiology*. 1999;91(4):962-8.
- 5 Braid DP, Scott DB. Effect of adrenaline on the systemic absorption of local anaesthetic drugs. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. 1966;23:334-46.
- 6 Hult J, Sheikh R, Nguyen CD, Tenland K, Dahlstrand U, Malmsjö M. A waiting time of 7 min is sufficient to reduce bleeding in oculoplastic surgery following the administration of epinephrine together with local anaesthesia. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(5):499-502.
- 7 Samdal F, Serra M, Skolleborg KC. The effects of infiltration with adrenaline on blood loss during reduction mammoplasty. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1992;26(2):211-5.
- 8 Leonard M. Carl Koller: mankind's greatest benefactor? The story of local anesthesia. *J Dent Res*. 1998;77(4):535-8.
- 9 Ruetsch YA, Böni T, Borgeat A. From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. *Curr Top Med Chem*. 2001;1(3):175-82.
- 10 Winther JE, Nathalang B. Effectivity of a new local analgesic Hoe 40 045. *Scand J Dent Res*. 1972;80(4):272-8.
- 11 Joshi A, Soni HK. Efficacy of Infiltration Anaesthesia of 4% Articaine HCl (buccal) Versus 2% Lignocaine HCl (buccolingual) in Extraction of Mandibular Premolars: A Single Centred, Randomised, Crossover Group Study. *J Maxillofac Oral Surg*. 2020;19(3):431-7.
- 12 Hassan S, Rao BH, Sequeria J, Rai G. Efficacy of 4% articaine hydrochloride and 2% lignocaine hydrochloride in the extraction of maxillary premolars for orthodontic reasons. *Ann Maxillofac Surg*. 2011;1(1):14-8.
- 13 Elad S, Admon D, Kedmi M, Naveh E, Benzki E, Ayalon S, et al. The cardiovascular effect of local anesthesia with articaine plus 1:200,000 adrenalin versus lidocaine plus 1:100,000 adrenalin in medically compromised cardiac patients: a prospective, randomized, double blinded study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;105(6):725-30.
- 14 Torres-Lagares D, Serrera-Figallo M, Machuca-Portillo G, Corcuera-Flores JR, Machuca-Portillo C, Castillo-Oyagüe R, et al. Cardiovascular effect of dental anesthesia with articaine (40 mg with epinefrine 0,5 mg % and 40 mg with epinefrine 1 mg%) versus mepivacaine (30 mg and 20 mg with epinefrine 1 mg%) in medically compromised cardiac patients: a cross-over, randomized, single blinded study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17(4):e655-60.
- 15 Wild T, Becker M, Winter J, Schuhschenk N, Daeschlein G, Siemers F. Hyperspectral imaging of tissue perfusion and oxygenation in wounds: assessing the impact of a micro capillary dressing. *J Wound Care*. 2018;27(1):38-51.
- 16 Holmer A, Marotz J, Wahl P, Dau M, Kämmerer PW. Hyperspectral imaging in perfusion and wound diagnostics - methods and algorithms for the determination of tissue parameters. *Biomed Tech (Berl)*. 2018;63(5):547-56.
- 17 Kleiss SF, Ma KF, Schuurmann RC, El Moumni M, Zeebregts CJ, Bokkers RP, et al. Hyperspectral imaging for noninvasive tissue perfusion measurements of the lower leg: review of literature and introduction of a standardized measurement protocol with a portable system. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2019;60(6):652-61.
- 18 Becker DE, Reed KL. Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesth Prog*. 2006;53(3):98-108; quiz 9-10.
- 19 Tetzlaff JE. The pharmacology of local anesthetics. *Anesthesiol Clin North Am*. 2000;18(2):217-33, v.

- 20 Covino BG. Pharmacology of local anaesthetic agents. *Br J Anaesth.* 1986;58(7):701-16.
- 21 Tsuchiya H, Mizogami M, Ueno T, Takakura K. Interaction of local anaesthetics with lipid membranes under inflammatory acidic conditions. *Inflammopharmacology.* 2007;15(4):164-70.
- 22 Moore PA, Hersh EV. Local anesthetics: pharmacology and toxicity. *Dent Clin North Am.* 2010;54(4):587-99.
- 23 Prasetyono TOH, Kusumastuti N. Optimal Time Delay of Epinephrine in One-Per-Mil Solution to Visualize Operation Field. *J Surg Res.* 2019;236:166-71.
- 24 Häfner HM, Röcken M, Breuninger H. Epinephrine-supplemented local anesthetics for ear and nose surgery: clinical use without complications in more than 10,000 surgical procedures. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005;3(3):195-9.
- 25 Schnabl SM, Herrmann N, Wilder D, Breuninger H, Häfner HM. Clinical results for use of local anesthesia with epinephrine in penile nerve block. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12(4):332-9.
- 26 Schnabl SM, Unglaub F, Leitz Z, Breuninger H, Häfner HM. Skin perfusion and pain evaluation with different local anaesthetics in a double blind randomized study following digital nerve block anaesthesia. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2013;55(2):241-53.
- 27 Malamed SF, Gagnon S, Leblanc D. Efficacy of articaine: a new amide local anesthetic. *J Am Dent Assoc.* 2000;131(5):635-42.
- 28 Yapp KE, Hopcraft MS, Parashos P. Articaine: a review of the literature. *British Dental Journal.* 2011;210(7):323-9.
- 29 Kämmerer PW, Schneider D, Palarie V, Schiegnitz E, Daubländer M. Comparison of anesthetic efficacy of 2 and 4 % articaine in inferior alveolar nerve block for tooth extraction—a double-blinded randomized clinical trial. *Clinical Oral Investigations.* 2017;21(1):397-403.
- 30 Kanaa MD, Whitworth JM, Corbett IP, Meechan JG. Articaine and lidocaine mandibular buccal infiltration anesthesia: a prospective randomized double-blind cross-over study. *J Endod.* 2006;32(4):296-8.
- 31 Robertson D, Nusstein J, Reader A, Beck M, McCartney M. The anesthetic efficacy of articaine in buccal infiltration of mandibular posterior teeth. *J Am Dent Assoc.* 2007;138(8):1104-12.
- 32 Haase A, Reader A, Nusstein J, Beck M, Drum M. Comparing anesthetic efficacy of articaine versus lidocaine as a supplemental buccal infiltration of the mandibular first molar after an inferior alveolar nerve block. *J Am Dent Assoc.* 2008;139(9):1228-35.
- 33 Hintze A, Paessler L. Comparative investigations on the efficacy of articaine 4% (epinephrine 1:200,000) and articaine 2% (epinephrine 1:200,000) in local infiltration anaesthesia in dentistry—a randomised double-blind study. *Clin Oral Investig.* 2006;10(2):145-50.
- 34 Costa CG, Tortamano IP, Rocha RG, Francischone CE, Tortamano N. Onset and duration periods of articaine and lidocaine on maxillary infiltration. *Quintessence Int.* 2005;36(3):197-201.
- 35 Tortamano IP, Siviero M, Lee S, Sampaio RM, Simone JL, Rocha RG. Onset and duration period of pulpal anesthesia of articaine and lidocaine in inferior alveolar nerve block. *Braz Dent J.* 2013;24(4):371-4.
- 36 Kämmerer PW, Seeling J, Alshihri A, Daubländer M. Comparative clinical evaluation of different epinephrine concentrations in 4% articaine for dental local infiltration anesthesia. *Clin Oral Investig.* 2014;18(2):415-21.
- 37 Ram D, Amir E. Comparison of articaine 4% and lidocaine 2% in paediatric dental patients. *Int J Paediatr Dent.* 2006;16(4):252-6.
- 38 Sreekumar K, Bhargava D. Comparison of onset and duration of action of soft tissue and pulpal anesthesia with three volumes of 4% articaine with 1:100,000 epinephrine in maxillary infiltration anesthesia. *Oral Maxillofac Surg.* 2011;15(4):195-9.
- 39 Odabaş ME, Cınar C, Deveci C, Alaçam A. Comparison of the anesthetic efficacy of articaine and mepivacaine in pediatric patients: a randomized, double-blind study. *Pediatr Dent.* 2012;34(1):42-5.

- 40 Kämmerer PW, Palarie V, Daubländer M, Bicer C, Shabazfar N, Brüllmann D, et al. Comparison of 4% articaine with epinephrine (1:100,000) and without epinephrine in inferior alveolar block for tooth extraction: double-blind randomized clinical trial of anesthetic efficacy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;113(4):495-9.
- 41 Sheikh R, Dahlstrand U, Memarzadeh K, Blohmé J, Reistad N, Malmsjö M. Optimal Epinephrine Concentration and Time Delay to Minimize Perfusion in Eyelid Surgery: Measured by Laser-Based Methods and a Novel Form of Extended-Wavelength Diffuse Reflectance Spectroscopy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2018;34(2):123-9.
- 42 Sheikh R, Memarzadeh K, Torbrand C, Blohmé J, Malmsjö M. Hypoperfusion in response to epinephrine in local anaesthetics: Investigation of dependence on epinephrine concentration, spread of hypoperfusion and time to maximal cutaneous vasoconstriction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2017;70(3):322-9.
- 43 O'Malley TP, Postma GN, Holtel M, Girod DA. Effect of local epinephrine on cutaneous bloodflow in the human neck. *Laryngoscope.* 1995;105(2):140-3.
- 44 Sheikh R, Bunke J, Thorisdottir RL, Hult J, Tenland K, Gesslein B, et al. Hypoperfusion following the injection of epinephrine in human forearm skin can be measured by RGB analysis but not with laser speckle contrast imaging. *Microvasc Res.* 2019;121:7-13.
- 45 Ghali S, Knox KR, Verbese J, Scarpidis U, Izadi K, Ganchi PA. Effects of lidocaine and epinephrine on cutaneous blood flow. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61(10):1226-31.
- 46 McKee DE, Lalonde DH, Thoma A, Glennie DL, Hayward JE. Optimal time delay between epinephrine injection and incision to minimize bleeding. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131(4):811-4.
- 47 McKee DE, Lalonde DH, Thoma A, Dickson L. Achieving the optimal epinephrine effect in wide awake hand surgery using local anesthesia without a tourniquet. *Hand (N Y).* 2015;10(4):613-5.
- 48 Meechan JG. The use of the mandibular infiltration anesthetic technique in adults. *J Am Dent Assoc.* 2011;142 Suppl 3:19s-24s.
- 49 Bartlett G, Mansoor J. Articaine buccal infiltration vs lidocaine inferior dental block - a review of the literature. *Br Dent J.* 2016;220(3):117-20.
- 50 Kwak EJ, Pang NS, Cho JH, Jung BY, Kim KD, Park W. Computer-controlled local anesthetic delivery for painless anesthesia: a literature review. *J Dent Anesth Pain Med.* 2016;16(2):81-8.
- 51 Smith MH, Lung KE. Nerve injuries after dental injection: a review of the literature. *J Can Dent Assoc.* 2006;72(6):559-64.
- 52 Pogrel MA, Thamby S. Permanent nerve involvement resulting from inferior alveolar nerve blocks. *J Am Dent Assoc.* 2000;131(7):901-7.
- 53 Batista da Silva C, Berto LA, Volpato MC, Ramacciato JC, Motta RH, Ranali J, et al. Anesthetic efficacy of articaine and lidocaine for incisive/mental nerve block. *J Endod.* 2010;36(3):438-41.
- 54 Moore PA, Cuddy MA, Cooke MR, Sokolowski CJ. Periodontal ligament and intraosseous anesthetic injection techniques: alternatives to mandibular nerve blocks. *J Am Dent Assoc.* 2011;142 Suppl 3:13s-8s.
- 55 Kämmerer PW, Adubae A, Buttchereit I, Thiem DGE, Daubländer M, Frerich B. Prospective clinical study comparing intraligamentary anesthesia and inferior alveolar nerve block for extraction of posterior mandibular teeth. *Clin Oral Investig.* 2018;22(3):1469-75.
- 56 Mittal M, Chopra R, Kumar A, Srivastava D. Comparison of Pain Perception Using Conventional Versus Computer-Controlled Intraligamentary Local Anesthetic Injection for Extraction of Primary Molars. *Anesth Prog.* 2019;66(2):69-76.
- 57 Martin E, Nimmo A, Lee A, Jennings E. Articaine in dentistry: an overview of the evidence and meta-analysis of the latest randomised controlled trials on articaine safety and efficacy compared to lidocaine for routine dental treatment. *BDJ Open.* 2021;7(1):27.

- 58 Luo W, Zheng K, Kuang H, Li Z, Wang J, Mei J. The potential of articaine as new generation of local anesthesia in dental clinics: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(48):e32089.
- 59 Chenchugopal M, Mungara J, Venumbaka NR, Elangovan A, Vijayakumar P, Rajendran S. In vivo Evaluation of 4% Articaine and 2% Lignocaine Intraligamentary Injection Administered with Single Tooth Anesthesia-Wand. *Contemp Clin Dent*. 2017;8(2):315-20.
- 60 Berlin J, Nusstein J, Reader A, Beck M, Weaver J. Efficacy of articaine and lidocaine in a primary intraligamentary injection administered with a computer-controlled local anesthetic delivery system. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;99(3):361-6.
- 61 Aggarwal V, Singla M, Saatchi M, Hasija M. Anaesthetic efficacy of 2% lidocaine with different concentrations of epinephrine (1:80,000 and 1:200,000) in intraligamentary injection after a failed primary inferior alveolar nerve block: a randomized double-blind study. *Acta Odontol Scand*. 2020;78(4):275-80.
- 62 Nusstein J, Claffey E, Reader A, Beck M, Weaver J. Anesthetic effectiveness of the supplemental intraligamentary injection, administered with a computer-controlled local anesthetic delivery system, in patients with irreversible pulpitis. *J Endod*. 2005;31(5):354-8.
- 63 Kanaa MD, Whitworth JM, Meechan JG. A prospective randomized trial of different supplementary local anesthetic techniques after failure of inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis in mandibular teeth. *J Endod*. 2012;38(4):421-5.
- 64 Li Q, He X, Wang Y, Liu H, Xu D, Guo F. Review of spectral imaging technology in biomedical engineering: achievements and challenges. *Journal of Biomedical Optics*. 2013;18(10):100901.
- 65 Thiem DGE, Frick RW, Goetze E, Gielisch M, Al-Nawas B, Kämmerer PW. Hyperspectral analysis for perioperative perfusion monitoring-a clinical feasibility study on free and pedicled flaps. *Clin Oral Investig*. 2021;25(3):933-45.
- 66 Bashkatov A, Genina E, Kochubey V, Tuchin V. Bashkatov AA, Genina EA, Kochubey VI, Tuchin VVOptical properties of human skin, subcutaneous and mucous tissues in the wavelength range from 400 to 2000 nm. *J Phys D Appl Phys* 38:2543-2555. *Journal of Physics D: Applied Physics*. 2005;38:2543.
- 67 Ma H, Huang W, Dong Y, Liu L, Guo A. Using UAV-Based Hyperspectral Imagery to Detect Winter Wheat Fusarium Head Blight. *Remote Sensing*. 2021;13(15):3024.
- 68 Qin J, Kim MS, Chao K, Chan DE, Delwiche SR, Cho B-K. Line-Scan Hyperspectral Imaging Techniques for Food Safety and Quality Applications. *Applied Sciences*. 2017;7(2):125.
- 69 Fernández de la Ossa M, Amigo JM, García-Ruiz C. Detection of residues from explosive manipulation by near infrared hyperspectral imaging: a promising forensic tool. *Forensic Sci Int*. 2014;242:228-35.
- 70 Maktabi M, Köhler H, Ivanova M, Jansen-Winkel B, Takoh J, Niebisch S, et al. Tissue classification of oncologic esophageal resectates based on hyperspectral data. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2019;14(10):1651-61.
- 71 Fei B, Lu G, Wang X, Zhang H, Little JV, Patel MR, et al. Label-free reflectance hyperspectral imaging for tumor margin assessment: a pilot study on surgical specimens of cancer patients. *J Biomed Opt*. 2017;22(8):1-7.
- 72 Thiem DGE, Römer P, Gielisch M, Al-Nawas B, Schlüter M, Plaß B, et al. Hyperspectral imaging and artificial intelligence to detect oral malignancy - part 1 - automated tissue classification of oral muscle, fat and mucosa using a light-weight 6-layer deep neural network. *Head Face Med*. 2021;17(1):38.
- 73 Baltussen EJ, Kok EN, Brouwer de Koning S, Sanders J, Aalbers AG, Kok NF, et al. Hyperspectral imaging for tissue classification, a way toward smart laparoscopic colorectal surgery. *Journal of Biomedical Optics*. 2019;24(1):016002.
- 74 Beaulieu RJ, Goldstein SD, Singh J, Safar B, Banerjee A, Ahuja N. Automated diagnosis of colon cancer using hyperspectral sensing. *The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery*. 2018;14(3):e1897.

- 75 Han Z, Zhang A, Wang X, Sun Z, Wang MD, Xie T. In vivo use of hyperspectral imaging to develop a noncontact endoscopic diagnosis support system for malignant colorectal tumors. *Journal of Biomedical Optics*. 2016;21(1):016001.
- 76 Akbari H, Halig LV, Zhang H, Wang D, Chen ZG, Fei B. Detection of Cancer Metastasis Using a Novel Macroscopic Hyperspectral Method. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*. 2012;8317:831711.
- 77 Akbari H, Kosugi Y, Kojima K, Tanaka N. Blood vessel detection and artery-vein differentiation using hyperspectral imaging. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009;2009:1461-4.
- 78 Chin JA, Wang EC, Kibbe MR. Evaluation of hyperspectral technology for assessing the presence and severity of peripheral artery disease. *J Vasc Surg*. 2011;54(6):1679-88.
- 79 Akbari H, Kosugi Y, Kojima K, Tanaka N. Hyperspectral imaging and diagnosis of intestinal ischemia. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2008;2008:1238-41.
- 80 Grambow E, Dau M, Holmer A, Lipp V, Frerich B, Klar E, et al. Hyperspectral imaging for monitoring of perfusion failure upon microvascular anastomosis in the rat hind limb. *Microvasc Res*. 2018;116:64-70.
- 81 Heimes D, Becker P, Thiem DGE, Kuchen R, Kyyak S, Kämmerer PW. Is Hyperspectral Imaging Suitable for Assessing Collateral Circulation Prior Radial Forearm Free Flap Harvesting? Comparison of Hyperspectral Imaging and Conventional Allen's Test. *J Pers Med*. 2021;11(6).
- 82 Jeffcoate WJ, Clark DJ, Savic N, Rodmell PI, Hinchliffe RJ, Musgrove A, et al. Use of HSI to measure oxygen saturation in the lower limb and its correlation with healing of foot ulcers in diabetes. *Diabet Med*. 2015;32(6):798-802.
- 83 Greenman RL, Panasyuk S, Wang X, Lyons TE, Dinh T, Longoria L, et al. Early changes in the skin microcirculation and muscle metabolism of the diabetic foot. *Lancet*. 2005;366(9498):1711-7.
- 84 Nouvong A, Hoogwerf B, Mohler E, Davis B, Tajaddini A, Medenilla E. Evaluation of diabetic foot ulcer healing with hyperspectral imaging of oxyhemoglobin and deoxyhemoglobin. *Diabetes Care*. 2009;32(11):2056-61.
- 85 Parasca SV, Calin MA, Manea D, Miclos S, Savastru R. Hyperspectral index-based metric for burn depth assessment. *Biomed Opt Express*. 2018;9(11):5778-91.
- 86 Marotz J, Schulz T, Seider S, Cruz D, Aljowder A, Promny D, et al. 3D-perfusion analysis of burn wounds using hyperspectral imaging. *Burns*. 2021;47(1):157-70.
- 87 Schulz T, Marotz J, Seider S, Langer S, Leuschner S, Siemers F. Burn depth assessment using hyperspectral imaging in a prospective single center study. *Burns*. 2021.
- 88 GmbH DV. TIVITA® Tissue FAQs: Diaspective Vision GmbH; 2018 [01.02.2023]. Available from: https://diaspective-vision.com/wp-content/uploads/2021/02/0101001-MD-011-c_TIVITA-Tissue-FAQ_DE.pdf.
- 89 Harris CR, Millman KJ, van der Walt SJ, Gommers R, Virtanen P, Cournapeau D, et al. Array programming with NumPy. *Nature*. 2020;585(7825):357-62.
- 90 McKinney W, editor *Data Structures for Statistical Computing in Python* 2010
- 91 Virtanen P, Gommers R, Oliphant TE, Haberland M, Reddy T, Cournapeau D, et al. SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python. *Nature Methods*. 2020;17(3):261-72.
- 92 Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd Edition ed. New York: Routledge; 1988.

8 Anhang

Mittelwerte StO₂:

R1	F1	F2	F3	F4
T1	40,450	40,273	41,067	41,137
T2	50,305	49,287	57,765	51,180
T3	48,725	48,314	58,149	49,715
T4	47,908	49,117	59,878	44,720
T5	48,680	50,443	62,303	39,424
T6	49,549	51,419	64,398	35,313
T7	50,079	52,042	65,883	31,652
T8	47,145	51,187	67,311	17,385
T9	40,587	41,905	61,170	20,434
T10	33,719	33,951	54,792	26,388
T11	29,962	29,652	48,163	26,380
T12	26,088	23,947	35,967	25,299
R2	F1	F2	F3	F4
T1	41,414	40,732	42,195	41,525
T2	50,544	49,500	54,197	57,592
T3	49,048	47,790	53,593	57,185
T4	47,440	46,286	54,180	54,976
T5	46,789	46,331	55,502	51,586
T6	46,557	46,503	56,985	47,612
T7	45,647	46,410	57,969	43,982
T8	39,760	41,692	58,604	24,629
T9	34,537	33,915	54,711	22,028
T10	30,344	29,095	50,018	26,730
T11	29,030	27,077	44,831	27,109
T12	28,508	26,507	37,727	30,686

Tabelle 11 Mittelwerte der erhobenen StO₂ - Werte der zentralen und peripheren Auswertungsreihe

Shapiro-Wilk-Test:

Formulierung	Zeitangabe	Auswertungsreihe	P-Wert	Auswertungsreihe	P-Wert
1	1	1	0,2022	2	0,0026
1	2	1	0,0136	2	0,0118
1	3	1	0,0873	2	0,0004
1	4	1	0,5086	2	0,0762
1	5	1	0,6728	2	0,2863
1	6	1	0,5192	2	0,1198
1	7	1	0,5311	2	0,1569
1	8	1	0,5618	2	0,0000
1	9	1	0,0304	2	0,0002
1	10	1	0,0095	2	0,9162
1	11	1	0,2044	2	0,0063
1	12	1	0,0211	2	0,0018
2	1	1	0,1759	2	0,1436
2	2	1	0,4739	2	0,7819
2	3	1	0,8226	2	0,4212
2	4	1	0,4202	2	0,6892
2	5	1	0,4460	2	0,9901
2	6	1	0,3207	2	0,4855
2	7	1	0,3538	2	0,8473
2	8	1	0,7289	2	0,0002
2	9	1	0,7232	2	0,0011
2	10	1	0,5740	2	0,1503
2	11	1	0,3028	2	0,1052
2	12	1	0,5319	2	0,5914
3	1	1	0,6663	2	0,4981
3	2	1	0,6696	2	0,1674
3	3	1	0,9348	2	0,6850
3	4	1	0,6177	2	0,7584
3	5	1	0,1914	2	0,4142
3	6	1	0,0696	2	0,5868
3	7	1	0,0053	2	0,3252
3	8	1	0,2743	2	0,3202
3	9	1	0,5399	2	0,4124

3	10	1	0,0958	2	0,0088
3	11	1	0,3086	2	0,2274
3	12	1	0,3358	2	0,0344
4	1	1	0,7147	2	0,5066
4	2	1	0,6437	2	0,1315
4	3	1	0,7318	2	0,4416
4	4	1	0,6509	2	0,1063
4	5	1	0,9573	2	0,4570
4	6	1	0,9197	2	0,5602
4	7	1	0,7982	2	0,2777
4	8	1	0,6400	2	0,0000
4	9	1	0,4674	2	0,6128
4	10	1	0,6296	2	0,2849
4	11	1	0,2485	2	0,0921
4	12	1	0,5317	2	0,9830

Tabelle 12 Shapiro-Wilk-Test der gruppierten Ergebnisse.

Mit rot sind die P-Werte unter 0,05 markiert.

Mann-Whitney-U-Test:

T=1	R=1	R=2				T=1				
	F1	F2	F3	F4			F1R2	F2R2	F3R2	F4R2
F1	x	0,282	0,193	0,695		F1R1	0,292			
F2	0,823	x	0,061	0,301		F2R1		0,611		
F3	0,434	0,281	x	0,537		F3R1			0,278	
F4	0,501	0,354	0,877	x		F4R1				0,637
T=2	R=1	R=2				T=2				
	F1	F2	F3	F4			F1R2	F2R2	F3R2	F4R2
F1	x	0,491	0,000	0,000		F1R1	0,862			
F2	0,756	x	0,000	0,000		F2R1		0,948		
F3	0,000	0,000	x	0,011		F3R1			0,003	
F4	0,448	0,275	0,000	x		F4R1				0,000

T=3	R=1	R=2				T=3				
	F1	F2	F3	F4			F1R2	F2R2	F3R2	F4R2
F1	x	0,358	0,000	0,000		F1R1	0,727			
F2	0,986	x	0,000	0,000		F2R1		0,590		
F3	0,000	0,000	x	0,004		F3R1			0,000	
F4	0,387	0,293	0,000	x		F4R1				0,000
T=4	R=1	R=2				T=4				
	F1	F2	F3	F4			F1R2	F2R2	F3R2	F4R2
F1	x	0,312	0,000	0,000		F1R1	0,809			
F2	0,418	x	0,000	0,000		F2R1		0,015		
F3	0,000	0,000	x	0,831		F3R1			0,000	
F4	0,111	0,014	0,000	x		F4R1				0,000
T=5	R=1	R=2				T=5				
	F1	F2	F3	F4			F1R2	F2R2	F3R2	F4R2
F1	x	0,717	0,000	0,000		F1R1	0,196			
F2	0,233	x	0,000	0,000		F2R1		0,001		
F3	0,000	0,000	x	0,001		F3R1			0,000	
F4	0,000	0,000	0,000	x		F4R1				0,000
T=6	R=1	R=2				T=6				
	F1	F2	F3	F4			F1R2	F2R2	F3R2	F4R2
F1	x	0,949	0,000	0,482		F1R1	0,030			
F2	0,208	x	0,000	0,482		F2R1		0,000		
F3	0,000	0,000	x	0,000		F3R1			0,000	
F4	0,000	0,000	0,000	x		F4R1				0,000
T=7	R=1	R=2				T=7				
	F1	F2	F3	F4			F1R2	F2R2	F3R2	F4R2
F1	x	0,341	0,000	0,154		F1R1	0,001			
F2	0,191	x	0,000	0,028		F2R1		0,000		
F3	0,000	0,000	x	0,000		F3R1			0,000	
F4	0,000	0,000	0,000	x		F4R1				0,000

T=8	R=1	R=2				T=8				
	F1	F2	F3	F4			F1R2	F2R2	F3R2	F4R2
F1	x	0,030	0,000	0,000		F1R1	0,000			
F2	0,011	x	0,000	0,000		F2R1		0,000		
F3	0,000	0,000	x	0,000		F3R1			0,000	
F4	0,000	0,000	0,000	x		F4R1				0,000
T=9	R=1	R=2				T=9				
	F1	F2	F3	F4			F1R2	F2R2	F3R2	F4R2
F1	x	0,258	0,000	0,000		F1R1	0,000			
F2	0,260	x	0,000	0,000		F2R1		0,000		
F3	0,000	0,000	x	0,000		F3R1			0,000	
F4	0,000	0,000	0,000	x		F4R1				0,368
T=10	R=1	R=2				T=10				
	F1	F2	F3	F4			F1R2	F2R2	F3R2	F4R2
F1	x	0,058	0,000	0,001		F1R1	0,003			
F2	0,519	x	0,000	0,036		F2R1		0,000		
F3	0,000	0,000	x	0,000		F3R1			0,000	
F4	0,000	0,000	0,000	x		F4R1				0,565
T=11	R=1	R=2				T=11				
	F1	F2	F3	F4			F1R2	F2R2	F3R2	F4R2
F1	x	0,001	0,000	0,013		F1R1	0,618			
F2	0,909	x	0,000	1,000		F2R1		0,002		
F3	0,000	0,000	x	0,000		F3R1			0,009	
F4	0,004	0,009	0,000	x		F4R1				0,551
T=12	R=1	R=2				T=12				
	F1	F2	F3	F4			F1R2	F2R2	F3R2	F4R2
F1	x	0,000	0,000	0,005		F1R1	0,000			
F2	0,006	x	0,000	0,000		F2R1		0,000		
F3	0,000	0,000	x	0,000		F3R1			0,109	
F4	0,266	0,104	0,000	x		F4R1				0,000

Tabelle 13 Mann-Whitney-U-Test

Auf der linken Seite der Tabelle Vergleich der gleichen Formulierungen bei gleicher ROI, auf der rechten Seite Vergleich der gleichen Formulierungen bei verschiedenen ROI

Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test:

R=1					R=2				
	F1	F2	F3	F4		F1	F2	F3	F4
T2 zu T1	0,000	0,000		0,000		0,000	0,000		0,000
T3 zu T1	0,000	0,000		0,000		0,000	0,000		0,000
T4 zu T1	0,000	0,000	0,000	0,006		0,000	0,000	0,000	0,000
T5 zu T1	0,000	0,000	0,000	0,218		0,000	0,000	0,000	0,000
T6 zu T1	0,000	0,000	0,000	0,000		0,000	0,000	0,000	0,000
T7 zu T1	0,000	0,000	0,000	0,000		0,000	0,000	0,000	0,085
T8 zu T1	0,000	0,000	0,000	0,000		0,000	0,500	0,000	0,000
T9 zu T1	0,843	0,273	0,000	0,000		0,000	0,000	0,000	0,000
T10 zu T1	0,000	0,000	0,000	0,000		0,000	0,000	0,000	0,000
T11 zu T1	0,000	0,000	0,000	0,000		0,000	0,000	0,000	0,000
T12 zu T1	0,000	0,000	0,000	0,000		0,000	0,000	0,000	0,000

Tabelle 14 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, Vergleich der gleichen Formulierungen bei gleicher ROI im Bezug zur Baseline

9 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herr für die Ermöglichung der Promotion und das Vertrauen in meine Arbeit.

Weiterhin danke ich für die umfassende Betreuung, die produktiven Anregungen und die Unterstützung.

Zudem danke ich für das Zweitgutachten.

Ich danke allen Versuchspersonen, die für mich an der Studie teilgenommen haben, ohne euch wäre das Vorhaben nicht möglich gewesen.

Ein besonderer Dank gilt meinen Freunden, meiner Familie und meiner Freundin, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen und mich stets motiviert haben.

10 Tabellarischer Lebenslauf