

**Zweizeitige Anwendung von EMLA®-Creme und GTN-Salbe zur
schmerzlosen Venenpunktion bei Kindern**

**Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin
genehmigte Dissertation**

vorgelegt von

Hoang Ha-Phuoc

aus

Sway-Rieng (Kambodscha)

**Berichter: Herr Universitätsprofessor
 Dr. med. G. Kalff**

**Herr Professor
Dr. med. A. Kurzeja**

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Dezember 2000

**„ Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek
online verfügbar „**

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG	6
1.1 Die schmerzfreie Venenpunktion bei Kindern	6
1.2 Fragestellung und Ziel der Untersuchung	7
2 UNTERSUCHTE SUBSTANZEN	8
2.1 EMLA® -Creme	8
2.1.1 Zusammensetzung von EMLA® -Creme 5%	10
2.1.2 Wirkung von EMLA® -Creme	10
2.1.3 Resorption und Toxizität	11
2.1.4 Nebenwirkungen	12
2.1.5 Klinische Anwendungsmöglichkeiten	13
2.2 Glyceroltrinitrat	14
2.2.1 Darreichungsformen von Glyceroltrinitrat	15
2.2.2 Besondere Merkmale von Glyceroltrinitrat	16
2.2.3 Indikationen von Glyceroltrinitrat	19
2.2.4 Kontraindikationen von Glyceroltrinitrat	21
2.2.5 Toxizität	21
3 METHODIK	23
3.1 Auswahl der Probanden	23
3.1.1 Altersverteilung	23
3.1.2 Geschlechterverteilung	24
3.2 Zusammensetzung der Prüfsubstanzen	25
3.2.1 EMLA® -Creme 5%	25
3.2.2 Glyceroltrinitrat-Salbe (0,5%)	25
3.2.3 Placebo-Salbe	26
3.3 Arbeitsprotokoll	26
3.4 Verfahren	26
3.4.1 Applikation der Prüfsubstanzen	26
3.4.2 Beurteilung des Sedierungsgrades	26
3.4.3 Beurteilung der Venenpunktion	26
3.4.4 Fremdbeurteilung des Schmerzempfindens	27
3.5 Statistische Auswertung	27
4 ERGEBNISSE	28
4.1 Sedierungsgrad nach Prämedikation	28
4.2 Lokale Hautreaktion	29

4.3 Anzahl sichtbarer Venen	30
4.4 Venenfüllungszustand	31
4.5 Häufigkeit einer zweiten Venenpunktion	32
4.6 Beurteilung der Schwierigkeit der Venenpunktion	33
4.7 Fremdbeurteilung des Schmerzempfindens	34
4.8 Schmerzempfindung in Abhängigkeit vom Sedierungsgrad	36
5 DISKUSSION	40
6 KLINISCHE BEDEUTUNG DER ERGEBNISSE	48
7 ZUSAMMENFASSUNG	49
8 LITERATURVERZEICHNIS	50
9 LEBENSLAUF	58

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Altersverteilung der Patienten.....	23
Tabelle 2:	Geschlechterverteilung der Patienten	24
Tabelle 3:	Sedierungsgrad nach Prämedikation.....	28
Tabelle 4:	Lokale Hautreaktion nach Applikation der Prüfsubstanzen.....	29
Tabelle 5:	Anzahl sichtbarer Venen.....	30
Tabelle 6:	Venenfüllungszustand vor der Punktion.....	31
Tabelle 7:	Häufigkeit einer zweiten Venenpunktion.....	32
Tabelle 8:	Beurteilung der Schwierigkeit der Venenpunktion	33
Tabelle 9:	Fremdbeurteilung des Schmerzempfindens.....	34
Tabelle 10:	Beurteilung des Schmerzes durch die Kinder.....	35
Tabelle 11:	Fremdbeurteilung des Schmerzempfindens bei guter Prämedikation	36
Tabelle 12:	Fremdbeurteilung des Schmerzempfindens bei schlechter Prämedikation	37

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1:	Phasen-Diagramm der Lidocain-Prilocain-Mischung	9
Abbildung 2:	Dosis-Wirkungsbeziehung.....	11
Abbildung 3:	Altersverteilung	24
Abbildung 4:	Geschlechterverteilung.....	25
Abbildung 5:	Sedierungsgrad.	28
Abbildung 6:	Lokale Hautreaktion	29
Abbildung 7:	Anzahl sichtbarer Venen	30
Abbildung 8:	Venenfüllungszustand vor der Punktion	31
Abbildung 9:	Häufigkeit einer zweiten Venenpunktion.....	32
Abbildung 10:	Beurteilung der Schwierigkeit der Venenpunktion.....	33
Abbildung 11:	Fremdbeurteilung des Schmerzempfindens	34
Abbildung 12:	Beurteilung des Schmerzes durch die Kinder.....	36
Abbildung 13:	Fremdbeurteilung des Schmerzempfindens bei guter Prämedikation.....	37
Abbildung 14:	Fremdbeurteilung des Schmerzempfindens bei schlechter Prämedikation	38

DANKSAGUNG

An erster Stelle verdanke ich Herrn Universitäts-Professor Dr. med. G. Kalff; emeritierter Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, die Überlassung des Dissertationsthemas.

Bei meinem jetzigen Chefarzt, Herrn Dr. med. U. Nordmeyer, Leiter der Abt. Anästhesiologie und Intensivmedizin am Kreiskrankenhaus in Siegen, bedanke ich mich ganz herzlich für die kompetente, wissenschaftliche und menschliche Beratung und Unterstützung bei der Planung und Durchführung des experimentellen Teils.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Dr. med. P. Thamm, Chefarzt der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Knappschafts Krankenhaus Bardenberg, ehemaliger Oberarzt an der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Universitätsklinikum in Aachen, für die unermüdliche klinische und wissenschaftliche Betreuung und für viele unschätzbare Anregungen bei der Erstellung des Textes.

Meiner Frau, Hong-Van, gebührt besonderer Dank, denn ohne ihre Unterstützung wäre die Arbeit an dieser Dissertation nicht möglich gewesen.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Pflegern und mitwirkenden Assistenten der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Kreiskrankenhaus in Siegen für die geduldige Mitarbeit und das mir entgegengebrachte Verständnis bedanken.

Den Mitarbeitern des Institutes für Medizinische Statistik und Dokumentation am Universitätsklinikum in Aachen, besonders Herrn Dipl.-Math. Th. Reinecke danke ich sehr für die statistische Auswertung und die Hilfe bei der Erstellung der Grafiken.

1 EINLEITUNG

1.1 Die schmerzfreie Venenpunktion bei Kindern

In der Kinderanästhesie wird immer noch die Einleitung mit der Maske gegenüber einer i. v. - Einleitung bevorzugt, da Kinder oft Angst vor Nadeln und Spritzen (Blom 1958) sowie Schmerzen bei der Venenpunktion haben.

Bei schwerkranken Kindern ist oftmals eine intravenöse Narkoseeinleitung indiziert, da ein sicherer Venenzugang z. B. zur Applikation vasoaktiver Pharmaka bereits zur Verfügung stehen muss. Außerdem ist die Umweltbelastung sowohl für das OP-Personal als auch für die Atmosphäre durch Narkosegase geringer.

Günstige Voraussetzungen für eine intravenöse Narkoseeinleitung sind gute Anxiolyse, Sedation, Analgesie und Venendilatation bei der Venenpunktion. Anxiolyse und Sedation erreicht man durch eine medikamentöse Prämedikation (Midazolam-Saft; 0,4mg/kg Körpergewicht), die ca. 30 Minuten vor Narkoseeinleitung per os oder durch rectale Anwendung von Midazolam-Lösung appliziert wird.

Die Analgesie der Punktionsstelle war früher ein grosses Problem, da sie nur durch eine schmerzhafte subkutane Injektion von Lokalanästhetika möglich war. Durch den im allgemeinen sauren pH-Wert verstärken Lokalanästhetika selbst die Injektionsschmerzen, die von Kindern häufig nicht toleriert werden.

Eine andere Möglichkeit, die Venenpunktion schmerzfrei zu ermöglichen, ist die topische Anwendung von Lokalanästhetika. Bisher topisch angewendete Lokalanästhetika erbrachten aufgrund mangelhafter Diffusion der Wirksubstanzen durch die intakte Epidermis nicht den gewünschten Erfolg, oder es zeigten sich allergische Nebenwirkungen (Dalili 1971, Lubens 1974).

Die Wirksamkeit der Lokalanästhetika ist unter anderem abhängig von ihrer Diffusionsfähigkeit, wobei diese Eigenschaft wiederum von der in basischer Form vorliegenden Moleküle bestimmt wird (Büchi 1973).

Besondere Bedeutung gewinnt die Diffusionsfähigkeit bei der perkutanen Anwendung der Lokalanästhetika, da die intakte Epidermis aufgrund ihrer Barrierefunktion ein nur schwer zu überwindendes Hindernis darstellt.

Durch die Entwicklung der EMLA[®]-Creme 5% (Astra GmbH in Wedel/Holstein) wurden die beschriebenen Probleme bei der perkutanen Lokalanästhesie verringert. Nach der 1:1 Mischung der beiden als Pulver vorliegenden Substanzen, Lidocain und Prilocain in Basenform sinken deren Schmelzpunkte von 67° C (Lidocain) bzw. 37° C (Prilocain) auf 18° C, wodurch ein Öl entsteht (Adela 1985, Evers 1985). Hinzugefügt werden ein Verdickungsmittel (Carbopol[®] 934), ein Emulgator (Arlatone[®]) und destilliertes Wasser. Es entsteht eine Öl- in-Wasser Emulsion, in der beide Lokalanästhetika zu 80% in der Basenform vorliegen. Der Punkt im Phasendiagramm von Prilocain - und Lidocainbase mit dem niedrigsten Schmelzpunkt ist der eutektische Punkt. Die Mischung mit definierter Zusammensetzung an diesem Punkt ist eine eutektische Mischung. Deshalb bedeutet EMLA : eutectic mixture of local anesthetics.

Ein Okklusivverband begünstigt zusätzlich die lokale Wirkung. Die Applikationsdauer variiert in der Literatur zwischen 30 min. und mehreren Stunden. Sie ist abhängig von der jeweiligen Indikation. Für die venöse Kanüleneinführung ist eine Applikationszeit von 60 min. auf dem Handrücken notwendig (Hallen 1984).

Durch die Applikation von EMLA[®]-Creme als Lokalanästhetikum auf der Punktionsstelle kommt es zu einer lokalen Vasokonstriktion, so dass eine erfolgreiche Venenpunktion erschwert sein kann. Der gleichzeitige Zusatz von Glyceroltrinitrat-Salbe verbessert die Venenfüllung (Hecker 1983), hebt aber auch gleichzeitig den analgetischen Effekt von EMLA[®]-Creme auf, da deren Wirkstoffe schneller aufgenommen und abtransportiert werden (Kleine-Tebbe 1995).

1.2 Fragestellung und Ziel der Untersuchung

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob durch eine zweizeitige Applikation von EMLA[®]-Creme und Glyceroltrinitrat-Salbe der analgetische Effekt der EMLA[®]-Creme erhalten bleibt bei trotzdem weiterbestehender Venendilatation.

Zu diesem Zweck wurden bei Kindern im Alter zwischen 2 und 14 Jahren der ASA-Klassen I und II EMLA[®]-Creme 90 min. vor der Venenpunktion unter Okklusionsfolie auf einen Handrücken aufgetragen. Die Creme wurde nach 60 minütiger Einwirkzeit abgewischt und auf die gleiche Stelle Glyceroltrinitrat-Salbe 30 min. vor der Venenpunktion aufgetragen.

Vor Aufnahme in die Untersuchung wurden die Patienten und Eltern informiert und ihre Zustimmung zur Teilnahme erbeten im Sinne der Helsinki-Deklaration. Die Untersuchung wurde von der Ethikkommission der Universitätsklinik Münster genehmigt.

2 UNTERSUCHTE SUBSTANZEN

2.1 EMLA[®]-Creme

Lokalanästhetika sperren reversibel die Entstehung und Fortleitung des Aktionspotentials über Nervenfasern mit Hemmung einer Schmerzempfindung ohne Ausschaltung des Bewusstseins.

Die Zellmembran als Zielorgan besteht aus Phospholipiden, die ein hydrophiles und ein lipophiles Ende aufweisen.

Das Lokalanästhetikum reagiert mit einer Membran über die Lipophilie des aromatischen Restes und die hydrophile Wirkung der Aminogruppe.

Die Lokalanästhetika sind tertiäre Amine, schwache Basen, die nur als saure Salze (z. B. Hydrochloride) wasserlöslich sind. In wässriger Form liegt bei einem gegebenen pH-Wert ein Gleichgewicht zwischen ionisierter und basischer Form vor, wobei der Anteil der jeweiligen Form einerseits vom spezifischen pKa-Wert der jeweiligen Lokalanästhetika, andererseits vom Umgebungs-pH abhängig ist. Bei Prilocain beträgt der pKa-Wert 8,0, bei Lidocain 7,8.

Die Diffusion durch die Zellmembran kann nur in basischer Form erfolgen. Die eigentliche Wirkung zeigt das Lokalanästhetikum in ionisierter Form an der Innenseite der Zellmembran an den Rezeptoren im Bereich der schnellen Natrium-Kanäle.

Je höher die Fettlöslichkeit eines Lokalanästhetikums ist, desto deutlicher wird die Leitungsfähigkeit einer myelinhaltigen Nervenfasern herabgesetzt. Der Verteilungskoeffizient ist bei Lidocain 2,9 und somit grösser als bei Prilocain mit 0,9 (Niesel et al 1989).

Auch das Molekulargewicht eines Lokalanästhetikums beeinflusst die Diffusion. Mit höherem Molekulargewicht verlangsamt sich die Diffusionsrate. Lidocain besitzt ein Molekulargewicht von 234, Prilocain eines von 220.

Topische Lokalanästhetika lassen sich auf drei Arten applizieren :

- 1) als wässrige Lösungen (z. B. als Hydrochlorid- Salz)
- 2) als alkoholische Lösungen der basischen Form
- 3) als Öl- in- Wasser- Emulsionen.

Zu 1) Die Diffusion durch die Zellmembran ist bei der Applikation als Lösung in Wasser praktisch unmöglich, da das Lokalanästhetikum meist in ionisierter Form vorliegt.

Zu 2) Eine alkoholische Lösung, die das Lokalanästhetikum in der wirksamen Form als Base enthält, hat aufgrund des Fehlens von Wasser keine ausreichende penetrierende Eigenschaft (Niesel et al 1989).

Zu 3) Eine Öl- in- Wasser- Emulsion verlangt eine relativ hohe Konzentration des Lokalanästhetikums als Voraussetzung für eine effektive perkutane Anästhesie.

Broberg und Evers schafften im Jahr 1981, eine eutektische Mischung aus Lidocain und Prilocain herzustellen (Broberg 1981). In dieser Mischung sinkt der gemeinsame Schmelzpunkt auf 18°C (Brodin 1984). Die reinen Einzelsubstanzen weisen einen Schmelzpunkt von 67°C (Lidocain) bzw. 37°C (Prilocain) auf. Die bei Raumtemperatur als Öl vorliegende eutektische Mischung von Prilocain und Lidocain ermöglicht die Herstellung einer Öl- in- Wasser- Emulsion.

Die Basenkonzentration von ca. 20% im wirksamen Tröpfchen bei Lidocain und Prilocain steigt bei EMLA®-Creme -5% auf annähernd 80% (Juhlin 1980, Nyqvist-Mayer 1985).

EMLA ist die Abkürzung für " eutectic mixture of local anesthetics ".

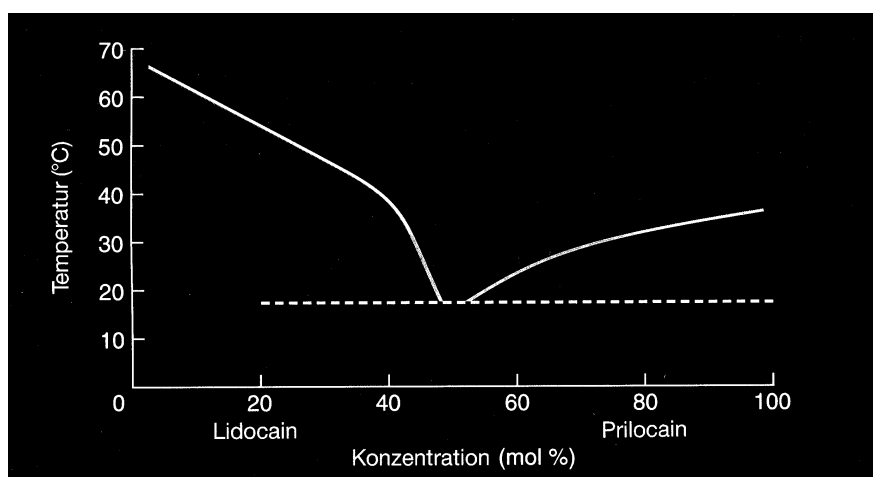


Abbildung 1: Phasen-Diagramm der Lidocain-Prilocain-Mischung
(aus Brodin et al. 1984)

Der Schmelzpunkt von Lidocain (67° C) wird mit zunehmendem Anteil von Prilocain (Schmelzpunkt 37° C) bei einer Mischung von annähernd 50% auf 18° C erniedrigt (eutektische Mischung).

2.1.1 Zusammensetzung von EMLA®-Creme 5%

EMLA®-Creme 5% besteht aus jeweils 2,5% Konzentration der arzneilich wirksamen Bestandteile, Lidocain und Prilocain, welche in gereinigten Wasser unter Verwendung von Arlatone® emulgiert werden. Durch den Zusatz von Carbopol® als Verdickungsmittel entsteht eine Creme. Die wässrige Phase wird durch Zugabe von Natriumhydroxid bis zu einem alkalischen pH-Wert von 9,0 eingestellt, um somit eine hohe Basenkonzentration zu sichern.

EMLA

Lidocain	24,8 mg
Prilocain	25,2 mg
Polyoxyethylenester (Arlatone®)	19,0 mg
Carboxypolymethylen (Carbopol®)	10,0 mg
Natriumhydroxid bis zu einem pH-Wert von 9,0	
Gereinigtes Wasser bis zu einem Gesamtgewicht von 1 g	

Die emulgierte Phase stellt gewissermassen eine Art Speicher für die Bereitstellung von Lokal-Anästhetika in der wässrigen Phase dar. Sobald freigelöste Prilocain-Lidocain-Moleküle durch Diffusion in die Epidemmis aus der wässrigen Phase verschwinden, gehen hierfür Lokalanästhetikamoleküle aus der emulgierten Phase in Lösung und stehen somit für die Penetration zur Verfügung. Es existiert also ein Fließgleichgewicht zwischen beiden Phasen (Nyqvist 1986). Letzlich sorgt die Basenkonzentration in der wässrigen Phase für eine schnelle perkutane Diffusion. Liegt der pH-Wert der wässrigen Phase im alkalischen Bereich, so befindet sich der Grossteil der gelösten Lokalanästhetika in der Basenform (97% bei pH 9,4).

2.1.2 Wirkung von EMLA®-Creme

Dabei existiert eine Korrelation zwischen einer Dosissteigerung und einer durchschnittlich häufiger geäusserten Analgesie der Probanden. Zudem konnte bei höheren Dosen eine geringere Schwankungsbreite der Individualwerte um den Mittelwert (VAS-Werte) festgestellt werden, welches für eine erhöhte Wahrscheinlichkeit der Analgesie bei höherer Dosis spricht (Juhlin 1990).

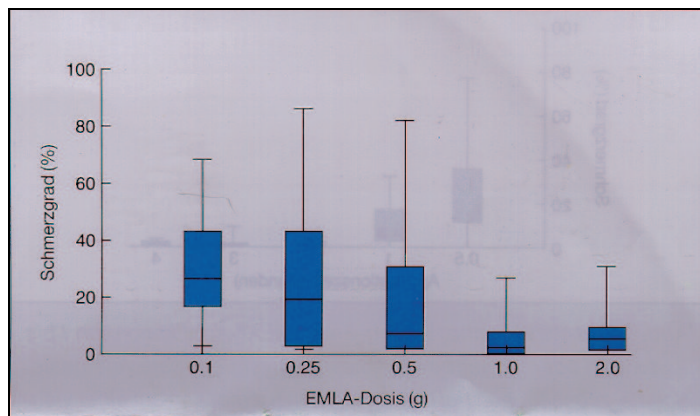


Abbildung 2: Dosis-Wirkungsbeziehung
(aus Juhlin 1990)

Die dermale Analgesie steigt nach Applikation grösserer Dosen EMLA[®]-Creme um 5% an. Schmerzempfindungen bei Nadelinsertion wurden unter Verwendung einer visuellen Analogskala nach einstündiger Applikation von unterschiedlichen Mengen EMLA[®]-Creme 5% auf einer Hautfläche von 10 cm² gemessen. Minimum, Maximum, Median sowie 25% - und 75%-Quartile sind für 20 freiwillige Testpersonen angegeben.

(0 = kein Schmerz, 100 = schwerwiegender Schmerz)

EMLA[®]-Creme 5% bewirkt eine perkutane Anästhesie bereits nach 45minütiger Anwendung unter Okklusionsbedingungen (Ehrenström-Reiz 1983).

Im allgemeinen wird jedoch von einer Einwirkzeit von 60 Minuten ausgegangen (Juhlin 1980). Eine längere Applikationszeit verursacht eine Steigerung der Analgesie. Die dermale Analgesie hält durchschnittlich noch 2 Stunden nach Entfernung der Okklusionsfolie an.

Interessanterweise sind sowohl der Wirkungsbeginn verzögert als auch die Wirkungsstärke von EMLA[®]-Creme 5% herabgesetzt bei der farbigen Bevölkerung gegenüber der weißen. Dies ist teilweise durch die bei Menschen schwarzer Hautfarbe vorliegende, dickere Hautoberfläche bedingt (Hymes 1986). Durch die fehlende Verhornung der Schleimhäute tritt die Wirkung dort früher auf.

Auf der Wangen- bzw. Gaumenschleimhaut ist eine wirksame Analgesie nach Applikationszeiten von 2 bzw. 5 Minuten zu erzielen, während die Gingiva 5 bis 20 Minuten braucht (Haasio 1989).

Bereits nach 15 bis 30 Minuten können oberflächliche Biopsien an der Glans penis oder am Präputium schmerzfrei vorgenommen werden (Juhlin 1980).

2.1.3 Resorption und Toxizität

Die kutane Resorption ist stark vom jeweiligen Applikationsort abhängig. Bei Verabreichung auf einer Fläche von 100 cm² im Gesicht waren nach 2 bis 2 1/2 Stunden lediglich maximale

Plasmaspiegel für Lidocain und Prilocain von jeweils 150 ng/ml bzw. 58 ng/ml nachweisbar. Dagegen wurde bei der Anwendung auf einer entsprechenden Fläche am Unterarm erst nach 5 Stunden ausschliesslich Lidocain mit einem Höchstwert von 18 ng/ml gefunden, während Prilocain nicht nachgewiesen werden konnte (Juhlin 1990).

Plasmakonzentrationen sind altersabhängig. Bei Anwendung von 2 g EMLA[®]-Creme 5% auf einer Fläche von 16 cm² konnten nach 2 bis 4 Stunden in der Altersgruppe von 2 bis 12 Monaten Maximalwerte festgestellt werden. Kinder unter 3 Monaten fallen durch einen Anstieg des Lidocains-Spiegels auf, wobei dieser jedoch immer noch deutlich unter der Toxizitätsgrenze liegt (Engberg 1987, Nilsson 1990).

Auch die Methämoglobinwerte lagen mit maximal 2% des Gesamthämoglobins im normalen Abweichungsbereich. Kinder unter 3 Monaten sollten von der Anwendung von EMLA-Creme 5% ausgeschlossen werden, solange noch keine statistisch ausreichend gesicherten Ergebnisse hinsichtlich dieser Altersgruppe vorliegen (Engberg 1987).

Mit grösseren Resorptionsraten muss man im Bereich entzündlich veränderter Haut rechnen (Juhlin 1989). Gegenüber gesunder Haut zeigt sich diese in einer gesteigerten Aufnahme wie auch in einem schnelleren Wirkungseintritt. Analgesie wird bereits nach 5 bis 15 Minuten bei Psoriasis und Dermatitis atopica erreicht. Durch die höhere Resorption erfolgt der Abtransport der Lokalanästhetika ebenfalls schneller, so dass mit einer kürzeren Wirkdauer im Minutenbereich zu rechnen ist (Juhlin 1989).

Auch zur mechanischen Reinigung beim Ulcus cruris durch eine Kürettage ist nach 30 Minuten Einwirkzeit von 5-10 g EMLA[®]-Creme 5% eine effektive Anästhesie zu erzielen (Barghorn 1994, Enander-Malmros 1990, Holm 1990), ohne dass ein toxischer Plasmaspiegel erreicht wird.

2.1.4 Nebenwirkungen

Fast in allen Veröffentlichungen über EMLA[®]-Creme 5% findet man 2 Nebenwirkungen : Blässe und Erythem im Auftragungsbereich (Engberg 1987, Evers 1985, Juhlin 1989). Bei geringer Konzentration des Lokalanästhetikums kommt es zu einer Vasokonstriktion (Blässe), bei höheren Konzentrationen hingegen zu einer Vasodilatation mit konsekutivem Erythem. Die Hauttemperatur ist dabei erhöht.

Eine Methämoglobinämie ist eine bekannte Nebenwirkung bei der Lokalanästhesie mittels Prilocain (Larsen 1987), vor allem bei Kindern bis zum dritten Lebensmonat. Sie haben im Blut eine verminderte NADH-Dehydrogenase-Aktivität, ein Enzym zur Reduktion von

Methämoglobin.

In ihrer Studie an 48 gesunden Kindern konnten Frayling et al. nach Auftragung von 5g EMLA[®]-Creme 5% einen geringen, aber signifikanten Anstieg der Methämoglobinkonzentration gegenüber der Kontrollgruppe bis maximal 0,85% nachweisen. Die Werte kehrten jedoch innerhalb eines Tages zu den Ausgangswerten vor Applikation des perkutanen Anästhetikums zurück (Fahrenheim 1993).

Als Einzelfall berichteten Jacobson und Nilsson über eine ausgeprägte Methämoglobinämie von 28% bei einem einjährigen Säugling. Unglücklicherweise hatte das Kind sowohl eine unbeabsichtigte Anwendung von EMLA[®]-Creme 5% über einen Zeitraum von 5 Stunden als auch präoperativ ein Trimethoprim-Sulfamethoxazol-Präparat erhalten. Es zeigte eine blasse Haut mit "bräunlicher" zyanotischer Färbung, die sich erst nach Injektion von Methylenblau normalisierte. Die Autoren vermuteten eine additive Wirkung des Prilocains und des Sulfonamids bei der Entstehung der Methämoglobinämie, da jeweils beide allein schon eine solche verursachen können (Jakobson 1985).

2.1.5 Klinische Anwendungsmöglichkeiten

Je nach Indikation und Grösse eines zu entfernenden Befundes wird EMLA[®]-Creme 5% mit einem Stieltupfer punktförmig oder mit einem Holzspatel grossflächig aufgetragen. Danach erfolgt ein Okklusionsverband (Tegaderm[®]) um eine ausreichende Analgesie zu gewährleisten.

Vor geplanten oder wiederholten Venenpunktionen bei Kindern wird die perkutane Anästhesie eingesetzt, um die Einstichschmerzen auszuschalten oder deutlich zu mindern (Hallen 1982, Hallen 1984, Hallen 1985, Hopkins 1988). Die Akzeptanz ist meist so gross, dass die Kinder bei erneuter Blutentnahme die perkutane Anästhesie wünschen.

Auch zur Vorbereitung von i.v.-Infusionen, Katheteruntersuchungen oder Narkoseeinleitungen findet dieses Verfahren bei Kindern Anwendung (Hallen 1982).

Dialysepatienten schätzen eine perkutane Anästhesie sehr, da sie sonst durch die regelmässige Shuntpunktionen oft Schmerzen erleiden müssen (Piazolo 1988).

Die Lumbalpunktion bei Kindern wird durch perkutane Anästhesie erleichtert, wobei Applikationszeiten der Okklusionsfolie von über 60 Minuten empfohlen worden sind (Halperin 1989).

In vielen Kinderkliniken wird routinemässig die perkutane Anästhesie mindestens 60 Minuten vor jeder geplanten Lumbalpunktion durchgeführt.

In verschiedenen klinischen Studien wurden Mollusken in perkutaner Analgesie entfernt (Dewaard 1990, Rosdahl 1988). Die Applikationszeit der Folie betrug 30 bis 60 Minuten, je nach Grösse der Mollusken.

Die Behandlung verschiedener Warzenformen kann sehr schmerzhaft sein. Bei einigen durch humane Papillomviren (HPV) induzierte Dermatosen wurde durch die perkutane Analgesie die Verbesserung der Therapie ermöglicht. Die planen juvenilen Warzen (*Verrucae planae juveniles*), die fast ausschliesslich an den Handrücken und im Gesicht lokalisiert sind, lassen sich mit Hilfe dieses Verfahrens schmerzlos entfernen.

Auch bei kleineren Exzisionen oder Probebiopsien an der Glans penis oder am Präputium wird die perkutane Analgesie eingesetzt. Nach bereits 30 bis 45 Minuten ist eine vollständige Schmerzfreiheit erreicht. Bei grösseren Exzisionen kann zusätzlich eine schmerzlose oder schmerzreduzierte Injektion von Lokalanästhetika erforderlich werden.

Sehr effektiv ist die analgesierende Wirkung von EMLA[®]-Creme zur Gewinnung von Freihauttransplantaten bei nicht narkosefähigen Patienten .

Das Ulcus cruris kann durch verschiedene konservative und dermatochirurgische Therapiemöglichkeiten kuriert werden. Dabei ist die Reinigung der Ulzera mit einem scharfen Löffel Voraussetzung für die Abheilung. Dies gilt sowohl für die Granulation und Epithelialisierung bei konservativer Therapie als auch für die erfolgreiche Anwendung der verschiedenen Transplantationsverfahren.

2.2 Glyceroltrinitrat

Seit über 100 Jahren wird Glyceroltrinitrat-Salbe zur Prophylaxe und Therapie der Angina pectoris eingesetzt.

Bereits im Jahr 1846 wurde Glyceroltrinitrat-Salbe von Sobrero hergestellt. Später, im Jahr 1879, gab W. Murrell bekannt, dass Glyceroltrinitrat sublingual Angina pectoris -Anfälle verringert (Chien 1984).

Die vasodilatierende Wirkung von Nitroglycerinsalbe wurde von Hecker benutzt, um die venöse Kanülenpunktion zu erleichtern : diese Salbe wurde einer Probandengruppe von 30 Personen auf das betreffende Hautareal aufgetragen. Die Vasodilatation wurde mit derjenigen einer nicht vorbehandelten Gruppe verglichen. Da bei den vorbehandelten Probanden eine signifikant bessere Venenfüllung erzielt werden konnte, rieten die Autoren zur Anwendung von Nitroglycerinsalbe für die Vasodilatation vor Venenpunktion (Hecker 1984).

2.2.1 Darreichungsformen von Glyceroltrinitrat

Dank seiner schnellen Aufnahme in den systemischen Kreislauf wurde Nitroglycerin in sublingualer Zubereitungsform bei akuten Angina pectoris-Schmerzen bevorzugt. Zur Langzeittherapie der koronaren Herzkrankheit stehen retardierte Formen von Glyceroltrinitrat und transkutane Applikationssysteme zur Verfügung.

Es gibt zahlreiche Darreichungsformen von Glyceroltrinitrat auf dem Markt: von der Zerbeisskapsel zur sublingualen, als Spray oder Tabline zur bukkalen, als Retardkapsel zur oralen, als Pflaster oder Creme zur kutanen bis zur Fertigampulle als intravenöse Applikationsform zur Therapie des akuten Myokardinfarktes.

Settlage et al. wussten schon 1983, dass bei peroraler Gabe von Retardformulierungen eine zehnmal höhere Dosierung zur Erreichung des Plasmawirkspiegels von Glyceroltrinitrat-Salbe notwendig war als bei transdermaler Applikation (Settlage 1983).

Schon Needleman et al. konnten vor über 20 Jahren belegen, dass diese unterschiedliche Bioverfügbarkeit durch den fast vollständigen hepatischen first-pass-Metabolismus nach peroraler Applikation zu erklären ist (Needleman 1972).

Um diesen first-pass-Metabolismus soweit wie möglich zu vermeiden, wurden neue Applikationsformen entwickelt.

Die sublinguale Applikationsanwendung als Spray oder Zerbeisskapsel unterliegt zwar keinem first-pass-Metabolismus, ist jedoch durch die kurze Wirkdauer von 10 bis 30 Minuten als Retardform unbrauchbar. Um eine retardierte Wirkung zu erreichen, müsste alle fünf Minuten eine erneute sublinguale Dosis eingenommen werden. Aus diesem Grund dient die sublinguale Form nur zur Anfallskupierung (Chien 1984). Eine gewisse Retardierung ist zwar durch die rektale Applikation möglich, allerdings wird im oberen Teil des Rektums das Blut wieder der Pfortader zugeführt und die Umgehung der Leberpassage ist nur unvollständig (Smith 1990).

Schon über 35 Jahre wurde die transdermale Darreichungsform von Glyceroltrinitrat entwickelt (Awan 1981). Nur eine einzige Applikation reicht aus, um den Wirkspiegel im Blut über 24 Stunden beizubehalten (Parker 1971).

Das Ausmass der Lipophilie des Wirkstoffs ist entscheidend für dessen Penetration durch intakte Haut (Scheuplein 1971, Scheuplein 1965). Glyceroltrinitrat ist wesentlich fettlöslicher als z. B. Isosorbiddinitrat, während Mononitrate eine bevorzugte Wasserlöslichkeit aufweisen. Aus diesem Grund findet in den gebräuchlichen Salben Glyceroltrinitrat häufiger Anwendung als andere Nitrate.

2.2.2 Besondere Merkmale von Glyceroltrinitrat

Pharmakodynamik

Wirkungsmechanismus

Die Hauptwirkung der organischen Nitrate ist die Relaxation der glatten Muskulatur. Der zelluläre Wirkungsmechanismus beruht auf einer Aktivierung der cytosolischen löslichen Guanylatcyclase.

Im Organismus werden die Nitrate durch reduzierende, SH-Gruppen enthaltende Substanzen in Stickstoffmonoxid (NO) überführt. NO stimuliert die lösliche Guanylatcyclase in der glatten Gefässmuskelzelle und bewirkt dadurch einen Anstieg von cyclischem Guanosin-3',5'-monophosphat (cGMP). cGMP bewirkt vermutlich durch eine cGMP-abhängige Phosphokinase die Phosphorylierung und Aktivierung einer Membran-ATPase, die Ca^{2+} nach aussen pumpt. Dies führt zu einer Abnahme der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration und so zu einer Erniedrigung des Gefässtonus.

Wirkungsort(e)

Nitrate haben einen relaxierenden Einfluss auf die glatte Muskulatur sowohl der Gefässe als auch der Bronchien, der Gallengänge, der Gallenblase, des Ösophagus und des Dünn- und Dickdarmes einschliesslich der Sphinkteren.

Die postkapillären Kapazitätsgefässe reagieren empfindlicher auf Nitrate als die arteriellen Widerstandsgefässe. Unter der Wirkung von Glyceroltrinitrat kommt es durch direkten Einfluss auf die Gefässmuskulatur zu einer Venenerweiterung und dadurch zu einer vermehrten venösen Blutaufnahme (venous pooling). Der venöse Rückstrom zum Herzen wird reduziert, das Füllvolumen vermindert und die diastolische Wandspannung herabgesetzt. Parallel dazu wird der Aortendruck erniedrigt, der periphere Widerstand und die systolische Wandspannung nehmen ab. Die Verminderung von Vor- und Nachbelastung des Herzens führt zu einer Abnahme des enddiastolischen Drucks und Volumens, der myokardialen Wandspannung, der Herzgrösse und der Auswurfzeit. Die Durchblutung wird bei gleichzeitiger Verminderung des Sauerstoffverbrauchs verbessert.

Unerwünschte Wirkungen

Unerwünschte Wirkungen beruhen weitgehend auf dem gefässerweiternden Effekt von Glyceroltrinitrat. Als Folge der Erweiterung der Hirngefässe treten vor allem zu Beginn einer Behandlung Druckgefühl im Kopf und vasomotorische Kopfschmerzen auf. Die Beschwerden klingen erfahrungsgemäss meistens bei weiterer Anwendung nach einigen Tagen ab. Ausserdem können

Benommenheit, Schwäche und Schwindel auftreten.

Durch die Erweiterung der Hautgefäße im Gesicht und am Oberkörper können Wärmegefühl und Hautrötungen entstehen.

Bei aufrechter Körperhaltung kann es zum Versacken des Blutes in den grösseren Venen der unteren Extremitäten und in der Folge zu orthostatischen Regulationsstörungen kommen.

Durch die Blutdrucksenkung kann eine reflektorische Tachycardie ausgelöst werden. Vereinzelt wurden Kollapszustände und Synkopen beobachtet.

In seltenen Fällen mit starkem Blutdruckabfall kann eine Verstärkung der Angina-pectoris-Symptomatik auftreten (paradoxe Nitratreaktion).

Gelegentlich können allergische Hautreaktionen und/oder eine exfoliative Dermatitis vorkommen.

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Synergismus

Die gleichzeitige Gabe von anderen Vasodilatoren, Antihypertensiva, Calciumantagonisten, Neuroleptika oder tricyclischen Antidepressiva sowie Alkohol kann die blutdrucksenkende Wirkung von Glyceroltrinitrat verstärken.

Glyceroltrinitrat kann bei gleichzeitiger Anwendung von Dihydroergotamin zum Anstieg des Dihydroergotaminspiegels führen und damit dessen Wirkung verstärken.

Antagonismus

Bei gleichzeitiger Anwendung von Heparin und Glyceroltrinitrat kommt es zu einer Wirkungsabschwächung von Heparin.

Eine Wirkungsabschwächung von Glyceroltrinitrat durch Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika ist nicht auszuschliessen.

Pharmakokinetik

Glyceroltrinitrat wird sublingual, bukkal, gastral, intestinal sowie perkutan rasch und weitgehend vollständig resorbiert, unterliegt jedoch in Abhängigkeit vom Ort der Resorption einem mehr oder weniger ausgeprägten first-pass-Metabolismus.

Nach sublingualer Gabe von Glyceroltrinitrat werden maximale Konzentrationen nach etwa 4 Minuten erreicht.

Die systemische Verfügbarkeit ist abhängig vom Ort der Resorption und unterliegt ausserdem starken individuellen Schwankungen. Nach sublingualer Applikation beträgt die absolute Bioverfügbarkeit etwa 40%, nach oraler Applikation weniger als 1%.

Glyceroltrinitrat unterliegt einem ausgeprägten, vorwiegend hepatischen first-pass-Metabolismus.

Bei Anwendung von Glyceroltrinitrat in Form von Zerbeisskapseln ist das Ausmass des first-pass-Effektes im Vergleich zur peroralen Anwendung deutlich geringer.

Die Plasmaproteinbindung liegt bei etwa 60%.

Glyceroltrinitrat wird rasch und ubiquitär im Körper verteilt. Die Plasmakonzentration repräsentiert etwa 1% des Gesamtkörper-Glyceroltrinitrats.

Es wurde eine hohe Erythrozytenbindung und eine Anreicherung in der Gefässwand beobachtet.

Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Glyceroltrinitrat an Ratten zeigten eine Anreicherung in Leber und Gastrointestinaltrakt. In Herz, Lunge und Milz wurden nur geringe Konzentrationen gefunden.

Der therapeutische Blutspiegelbereich liegt zwischen 0,1 und 3 (- 5) ng/ml.

Das Verteilungsvolumen wird bei grossen individuellen Schwankungen mit $3,3 \pm 1,2$ l/kg KG (Streubreite bis 241 l/kg KG) angegeben.

Glyceroltrinitrat ist sehr lipophil und passiert die Blut-Hirn- sowie die Blut-Liquorschranke. Es ist nicht bekannt, ob Glyceroltrinitrat oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Glyceroltrinitrat unterliegt einer ausgeprägten Metabolisierung in der Leber, aber auch in anderen Zellen wie z.B. Erythrozyten. Weniger als 1% wird unverändert ausgeschieden.

Der Hauptabbauweg von Glyceroltrinitrat ist die Denitrierung durch die Nitratesterreduktase, die ein Teil der Glutathion-S-Transferase ist.

Glyceroltrinitrat wird schnell metabolisiert. Im Urin von Ratten war 24 Stunden nach oraler Applikation Glyceroltrinitrat nicht mehr in signifikanten Mengen nachweisbar.

Die Metaboliten 1,2-Glyceroldinitrat, 1,3-Glyceroldinitrat, 1-Glycerolmononitrat, 2-Glycerolmononitrat sowie die entsprechenden Glucuronidkonjugate und Glycerol werden renal eliminiert.

Beim Menschen wird für die Dinitratmetaboliten eine Halbwertszeit von ungefähr 40 Minuten angegeben.

Die Eliminationshalbwertszeit für Glyceroltrinitrat ist kurz. Nach sublingualer Applikation werden Werte zwischen 2,5 und 4,4 Minuten, nach intravenöser Applikation zwischen 2 und 2,5 Minuten angegeben.

Die systemische Clearance liegt bei 230 ± 90 ml/min/kg KG.

Die festgestellten hohen Clearancewerte weisen auf eine zusätzliche extensive extrahepatische Elimination hin.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion kommt es weder zu einer Kumulation von Glyceroltrinitrat noch seiner Metaboliten.

Bei schwerer Einschränkung der Leberfunktion kann der hepatische Metabolismus von Glyceroltrinitrat verlangsamt sein.

Bei kutaner Applikation in Form eines Nitropflasters (z.B. Nitro-Pflaster-ratiopharm® TL der Firma ratiopharm) konnte bereits nach einer Stunde eine hohe mittlere Plasmakonzentration von 200-250 pg/ml erzielt werden. Auch nach mehreren Stunden fällt der Plasmaspiegel nur gering-

fällig ab. Erst nach Entfernung des Pflasters kommt es zu einem raschen Abfall des Plasmaspiegels innerhalb von 1,5 Stunden (Imhof 1980).

2.2.3 Indikationen von Glyceroltrinitrat

Klinische Studien

Glyceroltrinitrat findet seit langem Anwendung in der Behandlung der Angina pectoris, Zweifel an seiner Wirksamkeit bestehen nicht (Parratt 1979).

20 Patienten mit ischämischer Herzkrankheit, die durch Angiogramme oder ST-Streckensenkung im EKG dokumentiert war, erhielten sublingual 0,3-0,8 mg Glyceroltrinitrat oder 5 mg Isosorbiddinitrat als Kautabletten, wenn unter Belastung (Laufband) milde pectanginöse Beschwerden auftraten. Trotz anhaltender Belastung trat bei allen Patienten eine Besserung der Schmerzsymptomatik ein, bei den meisten vollständig, bei wenigen partiell. Die durchschnittliche Zeit bis zum Eintritt der Linderung betrug nach Glyceroltrinitrat 74,7 Sekunden und nach Isosorbiddinitrat 107,6 Sekunden, bis zum Erreichen der maximalen Symptomatikverbesserung nach Glyceroltrinitrat 190,3 Sekunden und nach Isosorbiddinitrat 315,1 Sekunden, d.h. die Wirkung von Glyceroltrinitrat trat signifikant schneller ein als die von Isosorbiddinitrat. Zu einer Aufhebung von ischämischen elektrokardiographischen Veränderungen kam es nach Glyceroltrinitrat bei 13 Patienten, nach Isosorbiddinitrat bei 15 (Kattus et al. 1979).

Die Wirkung von Glyceroltrinitrat sublingual wurde an 15 Patienten mit Linksherzinsuffizienz, davon 10 Patienten mit frischem Herzinfarkt und 5 Patienten mit altem Infarkt, untersucht. Bei einer Dosierung von 0,8 bzw. 1,6 mg Glyceroltrinitrat kam es innerhalb von 3-5 Minuten zu einer hochsignifikanten Abnahme des durch Rechtsherzkatheter bestimmten Pulmonalarteriendruckes. Der enddiastolische Pulmonalarteriendruck sank von 25 ± 8 auf 17 ± 8 mmHg ($p < 0,001$). Das Herzminutenvolumen nahm teilweise deutlich zu, während der arterielle Blutdruck nur geringfügig abfiel (Bussmann et al. 1975).

Die Wirkung von Glyceroltrinitrat sublingual in der Notfalltherapie des klassischen Lungenödems wurde an 22 Patienten untersucht. Bei 15 Patienten (davon 5 ohne Erfolg mit Furosemid und zum Teil mit Morphin vorbehandelt), die 0,8- 2,4 mg Glyceroltrinitrat sublingual ein- bis sechsmal im Abstand von 5-10 Minuten erhielten, wurde der klinische Verlauf beschrieben. Bei 7 der 15 Patienten trat schon 5 Minuten nach Applikation eine erste klinische Besserung ein. Nach 15-20 Minuten war bei 11 Patienten das Distanzrasseln verschwunden oder rückläufig. Insgesamt war bei 14 der 15 Patienten eine unterschiedlich stark ausgeprägte Befundbesserung eingetreten. In

der zweiten Gruppe mit 7 Patienten wurden der Druck in der A.pulmonalis und das Herzminutenvolumen gemessen. Der mittlere linksventrikuläre Füllungsdruck fiel nach 1,6 mg Glyceroltrinitrat innerhalb von 10 Minuten von 33 ± 10 auf 24 ± 8 mm Hg. Das Herzminutenvolumen nahm von $3,3 \pm 0,8$ auf $3,7 \pm 0,8$ l/min signifikant zu (Bussmann und Schupp 1977).

Eine Vielzahl klinischer und hämodynamischer Untersuchungen ergab eine gute Wirksamkeit von retardiertem Glyceroltrinitrat in einer Dosierung von 2,6-20 mg. So wurde beispielsweise eine eindeutige Wirkung von 5 mg retardiertem-Glyceroltrinitrat in einer Plazebo-kontrollierten Studie an 20 Patienten mit akutem Myokardinfarkt über 8 Stunden und bei 20 Patienten mit Angina pectoris mit und ohne Linksherzinsuffizienz über 12 Stunden nachgewiesen (nach Schmidt 1983).

In einer zwölfwöchigen Plazebo-kontrollierten Studie wurde der Effekt von langzeitwirkendem Glyceroltrinitrat auf die Frequenz von Angina-pectoris-Attacken und die Belastungstoleranz untersucht. Bei 11 der 12 mit Glyceroltrinitrat behandelten Patienten wurde eine Reduktion der Frequenz von Angina-pectoris-Attacken um 50% und mehr beobachtet; keiner der 13 Patienten der Plazebogruppe zeigte ein ähnliches Ergebnis. Die mittlere Belastungsdauer stieg unter Glyceroltrinitrat nach zwölfwöchiger Behandlung von durchschnittlich 5,7 auf 8,5 Minuten; in der Plazebogruppe wurden keine Veränderungen beobachtet (Davidov und Green 1980).

Indikationen

- Anfallsbehandlung aller Formen der Angina pectoris.
- Prophylaxe und Langzeittherapie der Angina pectoris.
- Koronare Durchblutungsstörungen.
- Nachbehandlung des Herzinfarktes bei bestehenden Angina-pectoris-Beschwerden.

Die kutane Applikation von Glyceroltrinitrat unterscheidet sich von der peroralen Anwendung durch eine rasche Wirkungsentfaltung nach etwa 1 bis 2 Minuten sowie einem kurzen Effekt von etwa 20 Minuten.

In Salbenform als Depot hält die Wirkung von Glyceroltrinitrat deutlich länger an durch eine verzögerte Wirkstoffabgabe in die Blutbahn.

Zur Prophylaxe und Therapie der Angina pectoris wird eine Dosis von 50 mg empfohlen (Hecker 1983).

Periphere Venodilatation durch Glyceroltrinitrat

Zur Vasodilatation vor der Venenpunktion hatte Parakh et al 4 mg Glyceroltrinitrat-Salbe auf den gewünschten Handrücken 20 Minuten lang belassen. Trotz guter Venenfüllung konnte nur bei

einem von dreißig Probanden Kopfschmerz als unerwünschte Nebenwirkung festgestellt werden. Hypotonie und Tachykardie traten bei keinem der Probanden auf. Diese Autoren rieten deshalb zur Anwendung von Nitroglycerinsalbe für die Vasodilatation vor Venenpunktion (Parakh 1986).

2.2.4 Kontraindikationen von Glyceroltrinitrat

Absolute Kontraindikationen

Glyceroltrinitrat darf nicht angewendet werden bei akutem Kreislaufversagen (Schock, Kreislaufkollaps), ausgeprägter Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mmHg) sowie bei kardiogenem Schock, sofern nicht durch intraaortale Gegenpulsation oder positiv inotrope Pharmaka ein ausreichend hoher linksventrikulärer enddiastolischer Druck gewährleistet ist.

Ausserdem ist Glyceroltrinitrat kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen Nitroverbindungen, Linksherzinsuffizienz mit niedrigen Füllungsdrücken, obstruktiver Herzinsuffizienz (z. B. bei Aorten- oder Mitralstenosen oder konstriktiver Perikarditis) und bei Patienten mit Durchblutungsstörungen der Herzkranzgefäße, die an Missbildungen der kleinen Atemwege (z. B. Alveolarhypoplasie) leiden, da es hier zu einer Mehrdurchblutung unterversorgter Regionen zu Ungunsten besser belüfteter Lungenabschnitte kommen kann (Erhöhung des Rechts-Links-shunts).

Relative Kontraindikationen

Vorsicht ist geboten bei akutem Myokardinfarkt mit niedrigen Füllungsdrücken. Die Gabe von Glyceroltrinitrat bei akutem Myokardinfarkt sollte unter ärztlicher Kontrolle erfolgen, eine Blutdrucksenkung unter 90 mm Hg systolisch muss vermieden werden.

Glyceroltrinitrat sollte in der Schwangerschaft und während der Stillzeit nur nach strenger Indikationsstellung und unter ärztlicher Überwachung angewendet werden.

2.2.5 Toxizität

Akute Toxizität

Bei massiver Überdosierung kann es zu starker Hautrötung, Hypotonie mit reflektorischer Tachykardie, Schwächegefühl, Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerz, Erbrechen, Zyanose, Bewusstlosigkeit und terminal zu Atem- und Kreislaufhlähmung kommen. Bei hohen Dosen (>20

mg/kg KG) ist infolge der Bildung von Nitrit-Ionen mit dem Auftreten einer Methämoglobinämie zu rechnen.

Antidot

Als Antidote können je nach Schweregrad der Methämoglobinämie gegeben werden:

- Ascorbinsäure : 1g p.o. oder als Natriumsalz i.v.
- Methylenblau : bis zu 1-2 mg/ kg KG einer 1%igen Methylenblaulösung i.v.
- Toluidinblau : initial 2-4 mg / kg KG streng i.v. ; mehrfach 2 mg / kg KG.

Massnahmen bei Überdosierung

Therapeutische Gegenmassnahmen sind vor allem auf Wiederanhebung des Blutdrucks zu richten. In leichten Fällen führt waagrechte Lage des Patienten mit Beinhochlagerung zum Verschwinden der Symptomatik.

Bei schweren Vergiftungen sind allgemeine Richtlinien der Vergiftungsbehandlung und/oder Schockbekämpfung anzuwenden.

Bei ausgeprägter Hypotonie muss eine Volumensubstitution erfolgen.

In Ausnahmefällen kommen Sympathomimetika zur Anwendung.

Toxische Effekte in der Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen insbesondere für das erste Trimester der Schwangerschaft beim Menschen vor.

Mutagenität und karzinogene Wirkung

Es liegen keine Anhaltspunkte für ein mutagenes Potential beim Menschen vor. Hinweise auf ein kanzerogenes Potential von Glyceroltrinitrat beim Menschen liegen nicht vor.

Gewöhnung, Abhängigkeit

Bei konstanten Nitratspiegeln wurde ein Nachlassen der Wirksamkeit trotz gleichbleibender Dosierung beobachtet. Die Toleranzentwicklung klingt nach Abbrechen der Therapie innerhalb von 24 Stunden ab.

Bei intermittierender Verabreichung wurden keine Toleranzentwicklungen beobachtet.

3 METHODIK

3.1 Auswahl der Probanden

Vor Aufnahme in die Untersuchung wurden die Patienten und Eltern informiert und ihre Zustimmung zur Teilnahme erbeten im Sinne der Helsinki-Deklaration. Die Untersuchung wurde von der Ethikkommission der Universitätsklinik Münster genehmigt.

Insgesamt wurden 101 Patienten untersucht. Einschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie waren ein Alter von mindestens 2 und weniger als 15 Jahren sowie eine präoperative Einstufung in die ASA-Klassen I oder II. Alle Kinder unterzogen sich einer Hals-Nasen-Ohren-Operation. Patienten mit bekannter oder vermuteter Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Amidtyp und gegen Nitrate wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die Gruppeneinteilung erfolgte randomisiert in der Form, dass die Zuordnung zu den verschiedenen Gruppen zufällig ausgewählt wurde und dem Anästhesisten, der den intravenösen Zugang legte, die Art der Substanzen unbekannt war.

- GTN + EMLA -Gruppe : EMLA-Creme und Glyceroltrinitrat-Salbe
- Placebo + EMLA -Gruppe : EMLA-Creme und Placebo-Salbe

3.1.1 Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter der beiden Untersuchungsgruppen liegt bei 5,2 Jahren. Die Placebo+EMLA-Gruppe zeigt ein Durchschnittsalter von 5,26 Jahren ; die Verteilungsspitze liegt in der Gruppen der 4 - und 5-jährigen.

Die GTN+EMLA-Gruppe weist ein Durchschnittsalter von 5,15 Jahren auf. Hier liegt der Verteilungsgipfel in der Gruppe der 4-jährigen. Bei 2 Patienten wurde das Alter versehentlich nicht notiert, deshalb ist n = 99 in Tabelle 1.

Tabelle 1: Altersverteilung der Patienten

	Anzahl	Mittel	Std.Abw.	Minimum	Maximum
GTN-Salbe	52	5,2	2,4	2,0	11,0
Placebo	47	5,3	2,5	1,5	13,5
Gesamt	99	5,2	2,4	1,5	13,5

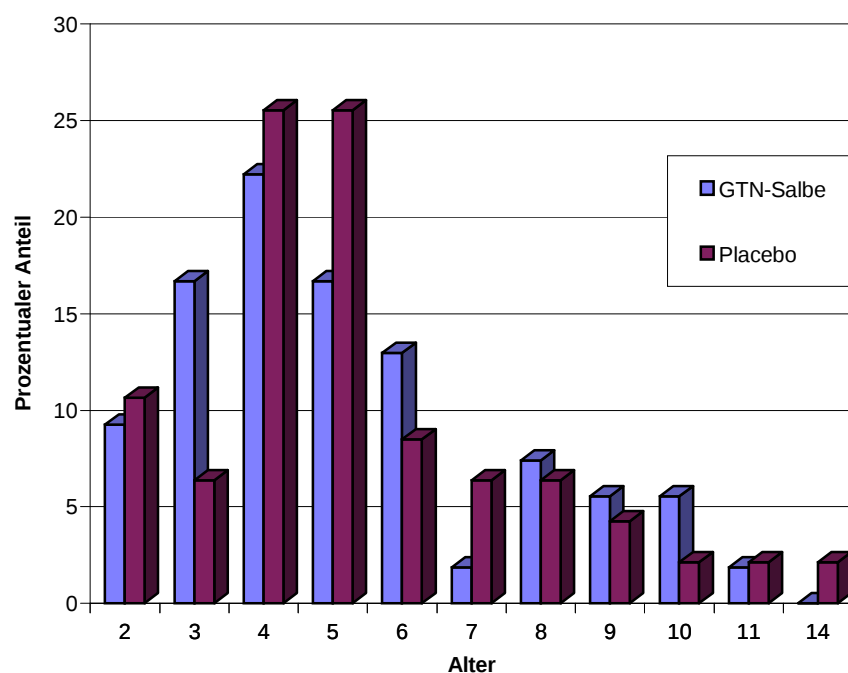


Abbildung 3: Altersverteilung

3.1.2 Geschlechterverteilung

Beide Gruppen waren hinsichtlich des Geschlechts wie folgt verteilt: 62 Jungen (61,39%) und 39 Mädchen (38,61%). In der GTN+EMLA-Gruppe waren 37 Jungen (68,52%) und 17 Mädchen (31,48%). In der Placebo+EMLA-Gruppe 25 Jungen (53,19%) und 22 Mädchen (46,81%).

Tabelle 2: Geschlechterverteilung der Patienten

	Jungen	Mädchen	Gesamt
GTN-Salbe	37 = 69%	17 = 31%	54
Placebo	25 = 53%	22 = 47%	47
Gesamt	62 = 61%	39 = 39%	101

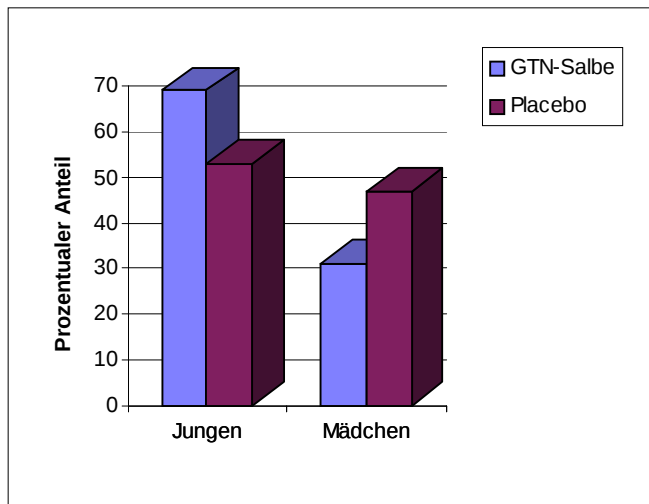


Abbildung 4: Geschlechterverteilung.

3.2 Zusammensetzung der Prüfsubstanzen

3.2.1 EMLA[®]-Creme 5% :

EMLA[®]-Creme 5% (Astra GmbH in Wedel) setzt sich wie folgt zusammen:

- Lidocain 24,8 mg
- Prilocain 25,5 mg
- Arlatone 289 19,0 mg
- Carbopol 934 10,0 mg
- Natriumhydroxid bis zu einem pH-Wert von 9,0
- Aqua dest ad 1 ml

Dabei sind ARLATONE als Emulgator und CARBOPOL als Dickungsmittel zugefügt.

Eine Tube EMLA[®]-Creme enthält 5 g Creme. Für die kutane Verwendung werden 2 bis 2,5 g EMLA[®]-Creme je Hautareal vom Hersteller empfohlen.

3.2.2 Glyceroltrinitrat-Salbe (0,5%) :

Glyceroltrinitrat-Salbe (0,5%) wurde in der Apotheke des Kreiskrankenhauses Siegen wie folgt hergestellt:

- NEOS[®]-NITRO N-Salbe 2% (ehemalige Fa. NEOS-DONNER K.G. in Berlin)
- Zusammensetzung : 1 g Salbe enthält 20 mg Glyceroltrinitrat; davon wurden verwendet
- Nitro-Salbe 2% 25,0 g
 - Lanolin 37,5 g

- Vaseline 37,5 g

3.2.3 Placebo-Salbe :

Die Placebo-Salbe wurde in der Apotheke des Kreiskrankenhauses Siegen wie folgt hergestellt:

- Lanolin 50 g
- Vaseline 50 g

3.3 Arbeitsprotokoll

Für jedes Kind wurden unter anderem Daten wie Alter, Geschlecht, Sedierungsgrad nach Prämedikation, lokale Hautreaktion, Anzahl sichtbarer Venen, Venenfüllungszustand, Notwendigkeit einer zweiten Venenpunktion, Fremdbeurteilung des Schmerzempfindens sowie subjektives Schmerzempfinden des Kindes erhoben.

3.4 Verfahren

3.4.1 Applikation der Prüfsubstanzen

Am Tage vor der Operation wurde eine Stelle im Bereich des Handrückens oder Unterarms durch den prämedizierenden Anästhesisten markiert. Am Operationstag wurden den Kindern 90 Minuten vor der Venenpunktion durch das Pflegepersonal an der Markierungsstelle 2,5 g der EMLA®-Creme unter Tegaderm™-Okklusionsfolie in einem Durchmesser von 10 bis 15 cm² appliziert. Die Creme wurde nach 60 Minuten abgewischt und auf diese Stelle bei der GTN+EMLA-Gruppe 4 mg Glyceroltrinitrat (0,8 g von der Glyceroltrinitrat-Salbe 0,5%-Mischung), bei der Placebo+EMLA-Gruppe ebenfalls 0,8 g der Placebo-Salbe 30 Minuten vor der Venenpunktion aufgetragen.

Um eine exakte Dosierung zu erzielen, wurden die Substanzen mit Insulinspritzen aufgezogen. Die Prämedikation mit Midazolam-Saft (0,4 mg /kg KG) oral wurde 30 Minuten vor dem Transport in den Operationssaal verabreicht.

3.4.2 Beurteilung des Sedierungsgrades

Beim Eintreffen in den Operationsbereich wurden die Kinder nach dem Sedierungsgrad bewertet. Die gut prämedizierten Kinder waren müde und schläfrig. Die schlecht oder gar nicht prämedizierten Kinder waren dagegen ängstlich und weinten oft.

3.4.3 Beurteilung der Venenpunktion

Erst unmittelbar vor dem Einstich der Nadel wurde die Okklusionsfolie entfernt. Reste der Substanzen auf dem betreffenden Hautareal wurden mit einem Tupfer abgetrocknet. Anhand des Arbeitsprotokolls wurde die Haut auf lokale Reaktionen untersucht (leichte Rötung, starke Rötung, Blässe, Ödem sowie keine Hautreaktion).

Die Anzahl sichtbarer Hautvenen wurde gezählt, sowie deren Füllungszustand begutachtet. Nach üblicher Hautdesinfektion wurde die Kanüle in die geeignete Vene eingeführt. Der Anästhesist, der die Punktion durchführte, gab eine Bewertung des Schwierigkeitsgrades der Venenpunktion ab: sehr leichte Punktion bei prall gefüllter Vene, normale Punktion bei mässig gefüllter Vene und schwierige Punktion bei schlecht gefüllter Vene.

3.4.4 Fremdbeurteilung des Schmerzempfindens

Bei der Venenpunktion beobachtete der Anästhesist die Schmerzreaktion der Kleinkinder, denn sie können den Schmerz nur indirekt äussern. Bei leichten Punktionsschmerzen wird das Kind das Gesicht verziehen und die Hand leicht wegziehen. Bei starken Schmerzen schreit das Kind und zieht die Hand kräftig weg. Bei fehlendem Schmerz liegt das Kind ruhig und zeigt keine schmerzhaftes Gesichtsmimik.

Grössere Kinder, meist ab dem Schulalter, können selbst ihre Schmerzempfindung angeben. Sie können zwischen starken, mässigen, schwachen und fehlenden Schmerzen unterscheiden.

3.5 Statistische Auswertung

Die Daten dieser Untersuchung wurden in Zusammenarbeit mit Herrn Dipl.-Math. Th. Reineke aus dem Institut für Biometrie der RWTH Aachen (Komm. Direktor: Prof. Dr. Dr. K. Spitzer) statistisch ausgewertet; dabei wurde das Programmpaket SAS verwendet.

Die Tabellen und Graphiken zeigen jeweils den Vergleich zwischen den beiden untersuchten Gruppen.

Zum Auffinden statistischer Auffälligkeiten wurde der exakte Fischer-Test benutzt; dieser testet die Nullhypothese der Gleichheit der beiden Gruppen bezüglich des jeweiligen Parameters. Bei einem p-Wert kleiner als 0,05 weichen die Daten auffällig von der Nullhypothese ab, d.h.: die beiden Gruppen unterscheiden sich bezüglich des betrachteten Parameters.

4 ERGEBNISSE

4.1 Sedierungsgrad nach Prämedikation

Die Patienten "GTN + EMLA" und "Placebo + EMLA" wurden bezüglich des Sedierungsgrades nach Prämedikation verglichen, um herauszufinden, ob zwischen den zu untersuchenden Gruppen ungleiche Voraussetzungen für eine intravenöse Narkoseeinleitung bestehen.

- Sedierungsgrad 1: Kind ist gut prämediziert, müde und schläfrig.
- Sedierungsgrad 2: Kind ist schlecht prämediziert, ängstlich, weint mit oder ohne Prämedikation.

Es ergaben sich folgende Werte:

Tabelle 3: Sedierungsgrad nach Prämedikation

	Sedierungsgrad		Gesamt
	1	2	
GTN-Salbe	47 = 87%	7 = 13%	54
Placebo	38 = 81%	9 = 19%	47
Gesamt	85 = 84%	16 = 16%	101

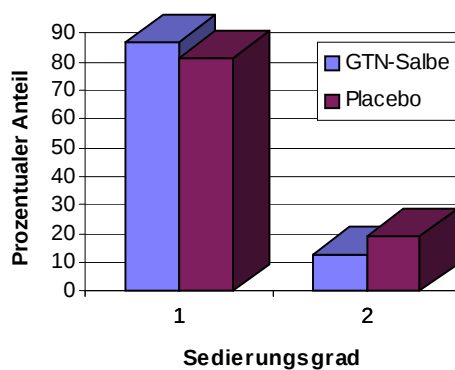


Abbildung 5: Sedierungsgrad.

Es wurde keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt. In der GTN+EMLA-Gruppe waren 87,04% der Kinder gut prämediziert, in der Placebo+EMLA-Gruppe zu 80,85%.

Schlecht prämediziert kamen 12,96% der Patienten in der GTN+EMLA-Gruppe und zu 19,15% in der Placebo+EMLA-Gruppe in den Operationssaal.

Damit hatten beide Gruppen die gleichen Ausgangsbedingungen.

4.2 Lokale Hautreaktion

Die lokale Hautreaktion wurde bei 99 Kindern registriert. Bei 2 Kindern fehlten leider die Angaben zur Hautreaktion und zur Venenbeurteilung. Die Werte sind gerundet.

Tabelle 4: Lokale Hautreaktion nach Applikation der Prüfsubstanzen

	Lokale Hautreaktion				Gesamt
	1	1a	2	3	
GTN-Salbe	19 = 36%	28 = 54%	2 = 4%	3 = 6%	52
Placebo	0 = 0%	6 = 13%	40 = 85%	1 = 2%	47
Gesamt	19 = 19%	34 = 34%	42 = 42%	4 = 4%	99

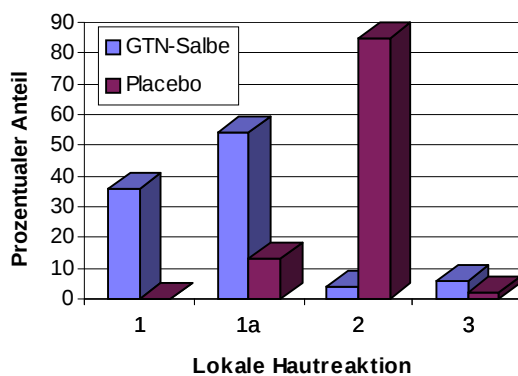


Abbildung 6: Lokale Hautreaktion

- Lokale Hautreaktion 1 : Starke Hautrötung
- Lokale Hautreaktion 1a : Leichte Hautrötung
- Lokale Hautreaktion 2 : keine Reaktion
- Lokale Hautreaktion 3 : Ödem

Die Kinder der GTN+EMLA-Gruppe wiesen zu 90,39% leicht bis stark gerötete, 3,85% abgeblasste und 5,77% unveränderte Haut unter der Applikationsstelle auf.

In der Placebo+EMLA-Gruppe kam es bei 85,11% zu abgeblassten, bei 12,77% zu leicht geröteten und bei 2,13% zu unveränderten Hautareal. Kein Kind zeigte eine stark gerötete Hautveränderung.

Ein Hautödem als mögliche Komplikation konnte in beiden Gruppen von EMLA®-Creme nicht beobachtet werden.

Es lässt sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen erkennen ($p < 0,001$).

4.3 Anzahl sichtbarer Venen

In der folgenden Tabelle bzw. Abbildung sind die Anzahl sichtbarer Venen dargestellt:

Tabelle 5: Anzahl sichtbarer Venen

	Anzahl sichtbarer Venen				Gesamt
	0	1	2	3	
GTN-Salbe	3 = 6%	23 = 44%	25 = 48%	1 = 2%	52
Placebo	42 = 89%	4 = 9%	1 = 2%	0 = 0%	47
Gesamt	45 = 45%	27 = 27%	26 = 26%	1 = 1%	99

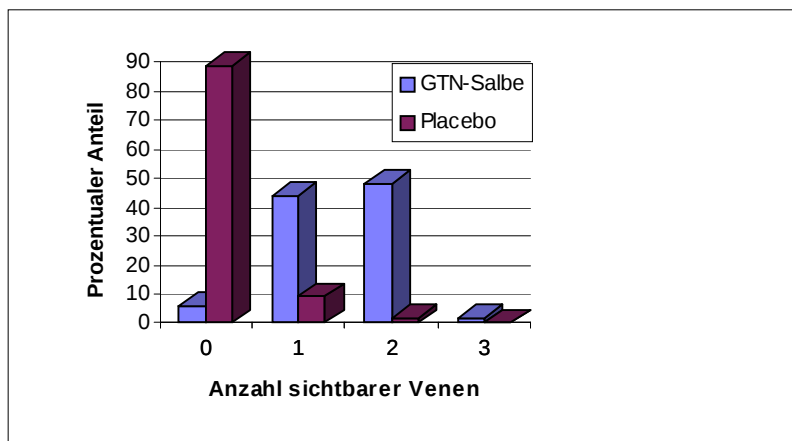


Abbildung 7: Anzahl sichtbarer Venen

- Gruppe 0 : keine sichtbare Vene
- Gruppe 1 : eine sichtbare Vene
- Gruppe 2 : zwei sichtbare Venen
- Gruppe 3 : drei sichtbare Venen

In der GTN+EMLA-Gruppe stellte der Untersucher bei 98,08% der Patienten eine bis zwei sichtbare Venen fest.

In der Placebo+EMLA-Gruppe wiesen dagegen nur 10,64% der Patienten eine bis zwei sichtbare Venen auf, bei 89,36% der Patienten war sogar keine Vene sichtbar. Untersucht wurden insgesamt 99 Kinder.

Durch die zweizeitige Applikation von Glyceroltrinitrat-Salbe in der GTN+EMLA-Gruppe konnte eine grössere Anzahl der Venen sichtbar gemacht werden ($p < 0,001$). Dem Anästhesisten wird dadurch die Venenpunktion erleichtert.

4.4 Venenfüllungszustand

Der Venenfüllungszustand wurde in beiden Patientengruppen beurteilt.

- Venenfüllungszustand 1 : prall gefüllt, gut tastbar
- Venenfüllungszustand 2 : mässig gefüllt
- Venenfüllungszustand 3 : schlecht gefüllt

Tabelle 6: Venenfüllungszustand vor der Punktion

	Venenfüllungszustand			Gesamt
	1	2	3	
GTN-Salbe	45 = 86%	5 = 10%	2 = 4%	52
Placebo	2 = 4%	5 = 11%	40 = 85%	47
Gesamt	47 = 48%	10 = 10%	42 = 42%	99

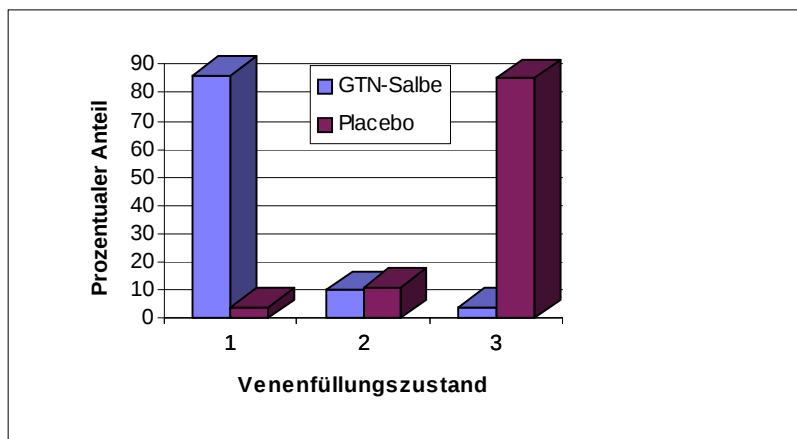


Abbildung 8: Venenfüllungszustand vor der Punktion

Der Unterschied zwischen beiden Untersuchungsgruppen war deutlich.

Die Kinder der GTN+EMLA-Gruppe wiesen zu 86,54% prall gefüllte Venen, nur 13,47% zeigten mässig bis schlecht gefüllte Venen.

In der Placebo+EMLA-Gruppe hatten 95,75% der Kinder dagegen mässig bis schlecht gefüllte Venen, nur 4,26% der Kinder hatten gut gefüllte Venen ($p < 0,001$).

Damit wurde bestätigt, dass Glyceroltrinitrat-Salbe zur Verbesserung der Venenfüllung beiträgt, wie auch schon durch die Studien von Teillol-Foo 1991, Hecker 1983 und Parakh 1986 nachgewiesen worden war.

4.5 Häufigkeit einer zweiten Venenpunktion

Die erhobene Daten zur Notwendigkeit einer zweiten Venenpunktion sollten zeigen, ob durch den Einsatz von Glyceroltrinitrat-Salbe eine höhere Treffsicherheit bei der Venenpunktion erreicht werden konnte.

Tabelle 7: Häufigkeit einer zweiten Venenpunktion

	Zweite Punktion		
	ja	nein	Gesamt
GTN-Salbe	6 = 11%	47 = 87%	53
Placebo	20 = 43%	26 = 57%	46
Gesamt	26 = 26%	73 = 74%	99

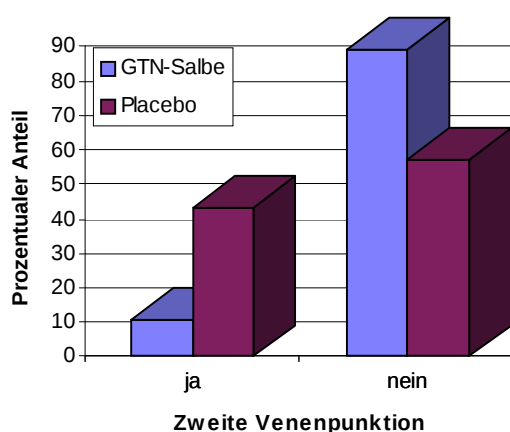


Abbildung 9 Häufigkeit einer zweiten Venenpunktion

Nur 11,32% der Kinder der GTN+EMLA-Gruppe mussten nochmals gestochen werden, während

88,68% der Kinder in dieser Gruppe nach einer Venenpunktion einen Zugang besaßen.

Bei der Placebo+EMLA-Gruppe sieht es anders aus: hier mussten 43,48% der Kinder eine 2.Venenpunktion erdulden, bei 56,52% der Kinder in dieser Gruppe war nur eine Punktion notwendig.

4.6 Beurteilung der Schwierigkeit der Venenpunktion

Der Anästhesist, der die Punktion durchführte, sollte eine Bewertung des Schwierigkeitsgrades der Venenpunktion abgeben.

- Schwierigkeitsgrad der Punktion 1 : sehr leichte Punktion
- Schwierigkeitsgrad der Punktion 2 : normale Punktion
- Schwierigkeitsgrad der Punktion 3 : schwierige Venenpunktion

Tabelle 8: Beurteilung der Schwierigkeit der Venenpunktion

	Schwierigkeit der Venenpunktion			
	1	2	3	Gesamt
GTN-Salbe	43 = 83%	5 = 10%	4 = 7%	52
Placebo	2 = 4%	4 = 7%	40 = 87%	46
Gesamt	45 = 46%	9 = 9%	44 = 45%	98

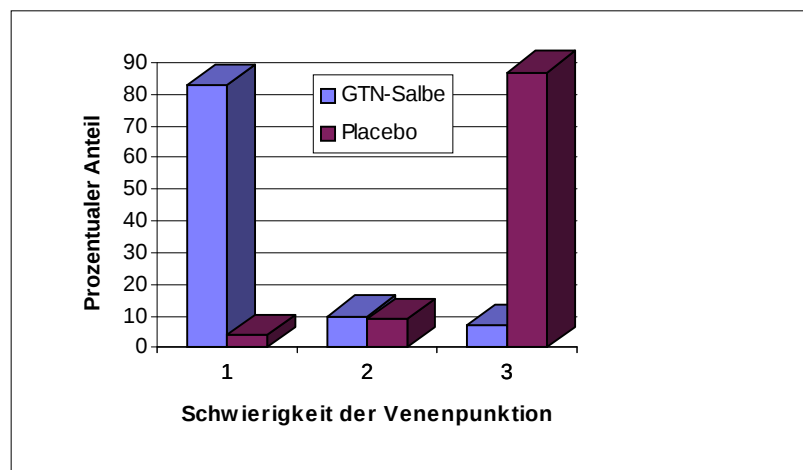


Abbildung 10: Beurteilung der Schwierigkeit der Venenpunktion

Der Unterschied zwischen beiden Untersuchungsgruppen war sehr auffällig.

In der GTN+EMLA-Gruppe hielt der betreuende Anästhesist 82,69% der Kinder für sehr leicht, 9,62% der Kinder für normal und 7,69% der Kinder für schwierig zu punktieren.

In der Placebo+EMLA-Gruppe waren 86,96% der Kinder schwierig,

8,7% der Kinder normal und nur 4,35% der Kinder leicht zu punktieren ($p < 0,001$). Bei 3 von insgesamt 101 Kindern war leider keine eindeutige Beurteilung der Schwierigkeit der Venenpunktion durch den zuständigen Anästhesisten zu erhalten.

4.7 Fremdbeurteilung des Schmerzempfindens

Glyceroltrinitrat-Salbe bewirkt eine Vasodilatation, verbessert dadurch die Füllung der Venen und erleichtert ihre Punktierbarkeit.

EMLA[®]-Creme ist durch viele wissenschaftliche Arbeiten als ein zuverlässiges, transkutan wirkendes Lokalanästhetikum anerkannt.

Eine Mischung beider Substanzen und einzeitige Applikation führte leider zu einer Aufhebung des analgetischen Effektes bei bestehender Vasodilatation (Kleine-Tebbe 1995). Nach zweizeitiger Applikation ist eine Vasodilatation bei erhaltener lokalanästhetischer Wirkung zu erwarten.

Tabelle 9: Fremdbeurteilung des Schmerzempfindens

	Schmerzempfinden				
	1	2	3	4	Gesamt
GTN-Salbe	1 = 2%	2 = 4%	4 = 7%	46 = 87%	53
Placebo	2 = 4%	4 = 9%	3 = 6%	38 = 81%	47
Gesamt	3 = 3%	6 = 6%	7 = 7%	84 = 84%	100

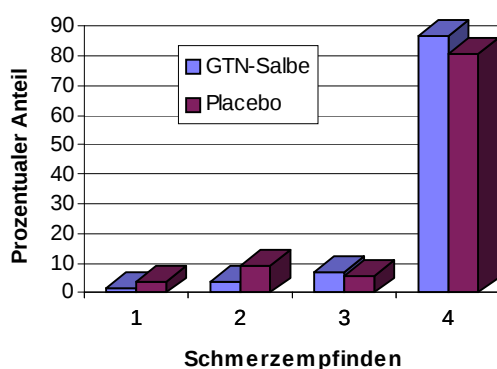


Abbildung 11: Fremdbeurteilung des Schmerzempfindens

- Schmerzscore 1 : starker Schmerz. Kind schreit, weint und zieht die Hand kräftig weg
- Schmerzscore 2 : mässiger Schmerz. Kind zieht die Hand leicht weg
- Schmerzscore 3 : schwacher Schmerz. Kind verzieht das Gesicht

- Schmerzscore 4 : kein Schmerz. Kind zeigt keine Reaktion, bleibt ruhig liegen

In den beiden Untersuchungsgruppen zeigten die meisten Kinder keine Schmerzen: zu 86,79% in der GTN+EMLA-Gruppe, zu 80,85% in der Placebo+EMLA-Gruppe.

In der GTN+EMLA-Gruppe zeigten 7,55% leichte, 3,77% der Patienten mässig und 1,89% starke Schmerzen.

In der Placebo+EMLA-Gruppe sieht es auch nicht anders aus: 6,38% der Kinder zeigten leichte, 8,51% mässige und 4,26% starke Schmerzen.

Tabelle 10 gibt Auskunft über die eigenen Schmerzangaben durch die Kinder selbst.

Tabelle 10: Beurteilung des Schmerzes durch die Kinder

	Schmerzbeurteilung			Gesamt
	1	2	3	
GTN-Salbe	46 = 87%	5 = 9%	2 = 4%	53
Placebo	37 = 77%	7 = 15%	3 = 6%	47
Gesamt	83 = 83%	12 = 12%	5 = 5%	100

- Gruppe 1 : keine Schmerzen empfinden
- Gruppe 2 : mässig bis leichte Punktionschmerzen spüren
- Gruppe 3 : starke Schmerzen erleiden

Auch hier gaben die meisten der gefragten Kinder in beiden Gruppen keine Schmerzen an: 86,79% (GTN+EMLA-Gruppe), 78,72% (Placebo+EMLA-Gruppe).

Mässig bis schwache Schmerzen zeigten 9,43% der Kinder in der GTN+EMLA-Gruppe, in der Placebo+EMLA-Gruppe waren es zu 14,89%.

Über starke Schmerzen beklagten sich lediglich 3,77% der Kinder in der GTN+EMLA-Gruppe, in der Placebo+EMLA-Gruppe waren es 6,38%.

Bei einem Kind wurde leider keine Angabe gemacht.

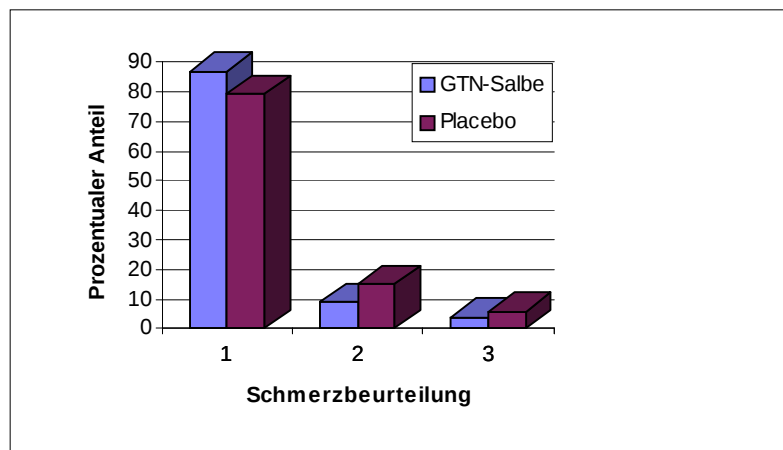


Abbildung 12: Beurteilung des Schmerzes durch die Kinder

4.8 Schmerzempfindung in Abhängigkeit vom Sedierungsgrad

Zu dieser Untersuchung veranlasste uns die Frage, ob und in wieweit präoperative Sedierung die Schmerzempfindung bei Kindern beeinflusst.

Im Bezug auf die Sedierung wurden die Kinder in zwei Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe bestand aus gut prämedizierten, die andere aus schlecht oder unprämedizierten Kindern.

Die Fremdbeurteilung des Schmerzempfindens wurde für diese Untersuchung herangezogen.

Insgesamt unterschieden wir zwischen starken, mässigen, schwachen und keinen Schmerzen.

Von den insgesamt 101 untersuchten Kindern machte die Gruppe GTN +EMLA 54 Patienten aus, die Placebo+EMLA -Gruppe 47. Die Anzahl der Kinder unterschied sich in beiden Untersuchungsgruppen also nicht wesentlich voneinander.

Präoperativ waren 87,03% der Kinder der Gruppe GTN+EMLA gut und 12,96% schlecht oder nicht prämediziert.

In der Gruppe Placebo+EMLA waren 80,85% der Kinder gut und 19,14% schlecht oder unprämediziert.

Nachdem die Daten über Sedierungsgrad und Schmerzempfindung der Kinder auf die jeweilige Untersuchungsgruppe übertragen wurden, kamen wir auf folgende Ergebnisse:

Tabelle 11: Fremdbeurteilung des Schmerzempfindens bei guter Prämedikation

	Schmerzempfinden				Gesamt
	1	2	3	4	
GTN-Salbe	1 = 2%	0 = 0%	1 = 2%	44 = 96%	46
Placebo	0 = 0%	1 = 3%	1 = 3%	36 = 94%	38
Gesamt	1 = 1%	1 = 1%	2 = 2%	80 = 96%	84

- Schmerzscore 1 : starker Schmerz. Kind schreit, weint und zieht die Hand kräftig weg
- Schmerzscore 2 : mässiger Schmerz. Kind zieht die Hand leicht weg
- Schmerzscore 3 : schwacher Schmerz. Kind verzieht das Gesicht
- Schmerzscore 4 : kein Schmerz. Kind zeigt keine Reaktion, bleibt ruhig liegen

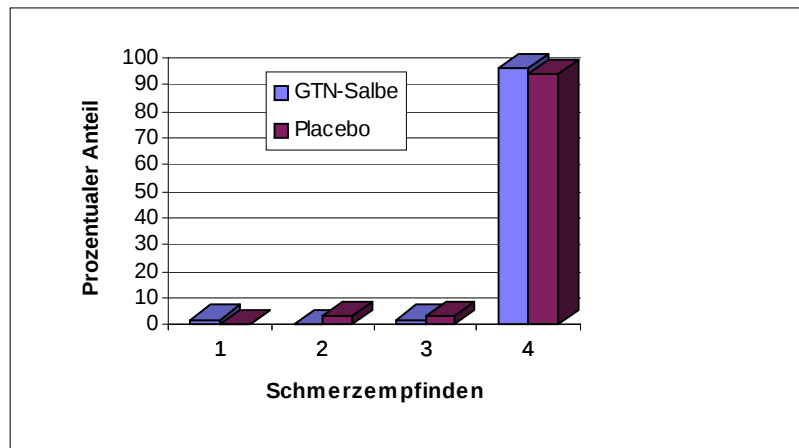


Abbildung 13: Fremdbeurteilung des Schmerzempfindens bei guter Prämedikation

Tabelle 12: Fremdbeurteilung des Schmerzempfindens bei schlechter Prämedikation

	Schmerzempfinden				Gesamt
	1	2	3	4	
GTN-Salbe	0 = 0%	2 = 29%	3 = 42%	2 = 29%	7
Placebo	2 = 22%	3 = 34%	2 = 22%	2 = 22%	9
Gesamt	2 = 13%	5 = 31%	5 = 31%	4 = 25%	16

- Schmerzscore 1 : starker Schmerz. Kind schreit, weint und zieht die Hand kräftig weg
- Schmerzscore 2 : mässiger Schmerz. Kind zieht die Hand leicht weg
- Schmerzscore 3 : schwacher Schmerz. Kind verzieht das Gesicht
- Schmerzscore 4 : kein Schmerz. Kind zeigt keine Reaktion, bleibt ruhig liegen

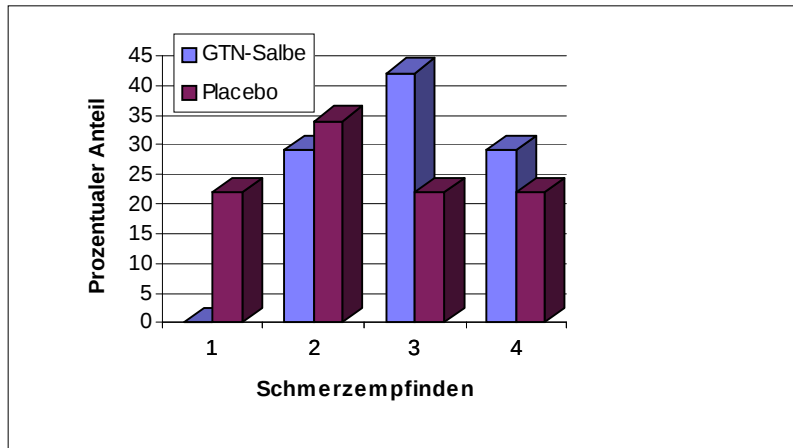


Abbildung 14: Fremdbeurteilung des Schmerzempfindens bei schlechter Prämedikation

Unter den gutprämedizierten Kindern in der GTN+EMLA-Gruppe hatten :

- 95,65% keine Schmerzen
- 2,17% schwache Schmerzen
- 0% mässige Schmerzen
- 2,17% starke Schmerzen

Unter den gutprämedizierten Kindern in der Placebo+EMLA-Gruppe hatten :

- 94,74% keine Schmerzen
- 2,63% schwache Schmerzen
- 2,63% mässige Schmerzen
- 0% starke Schmerzen

Unter den schlechtprämedizierten Kindern in der GTN+EMLA-Gruppe hatten :

- 28,57% keine Schmerzen
- 42,86% schwache Schmerzen
- 28,57% mässige Schmerzen
- 0 starke Schmerzen

Unter den schlechtprämedizierten Kindern in der Placebo+EMLA-Gruppe hatten :

- 22,22% keine Schmerzen
- 22,22% schwache Schmerzen
- 33,33% mässige Schmerzen
- 22,22% starke Schmerzen

Abschliessend kann man sagen, dass die gutprämedizierten Kinder in beiden Untersuchungsgruppen wesentlich geringere Schmerz-und Angstreaktion zeigten : 95,65% keine Schmerzen in der GTN+EMLA-Gruppe , 94,74% in der Placebo+EMLA-Gruppe gegenüber schlechtprämedizierten Kinder : 28,57% keine Schmerzen in der GTN+EMLA-Gruppe , 22,22% in der Placebo+EMLA-Gruppe.

5 DISKUSSION

Durch die Applikation von EMLA®-Creme als Lokalanästhetikum auf der Punktionsstelle kommt es zu einer lokalen Vasokonstriktion, so dass eine erfolgreiche Venenpunktion erschwert sein kann (Ohlsen 1985).

Der gleichzeitige Zusatz von Glyceroltrinitrat-Salbe verbessert die Venenfüllung, hebt aber auch gleichzeitig den analgetischen Effekt auf (Kleine-Tebbe 1995).

Diese vorliegende Arbeit sollte klären, ob bei zweizeitigem Auftragen von EMLA®-Creme und Glyceroltrinitrat-Salbe der gute analgetische Effekt bei gleichzeitiger ausreichender Venendilatation vor der Venenpunktion erhalten bleibt.

Bei schwerkranken Kindern ist eine intravenöse Narkoseeinleitung indiziert, da ein sicherer Venenzugang z. B. zur Applikation vasoaktiver Pharmaka bereits zur Verfügung stehen muss.

Eine Methode ist die subcutane Applikation von Lokalanästhetika vor der Venenpunktion.

Der Einstich der Nadel und der üblicherweise saure pH-Wert der Injektionslösungen führen zu unterschiedlich stark empfundenen Schmerzen, die von Kindern häufig nicht toleriert werden (Dalili 1971, Lubens 1974).

In der Vergangenheit wurden verschiedene Lokalanästhetika auf ihre perkutane Diffusionsfähigkeit getestet, um die schmerzhaftige Injektion vor der Venenpunktion vermeiden zu können.

Die Wirksamkeit der Lokalanästhetika ist unter anderem abhängig von ihrer Diffusionsfähigkeit, wobei diese Eigenschaft wiederum von der Konzentration der Moleküle bestimmt wird, die in basischer Form vorliegen (Büchi 1973).

Die in wässriger Form vorliegenden Lokalanästhetika können nur an den freien Nervenendigungen der Schleimhäute wirken.

Auch durch Zusatz von Dimethylsulfoxid (DMSO) oder Verwendung von Okklusionsfolien (Tegaderm™) konnte die Diffusion einzelner Lokalanästhetika gesteigert werden (Ponten 1977).

Die Applikationsdauer der Folie variiert in der Literatur zwischen 30 min. und mehreren Stunden. Sie ist abhängig von der jeweiligen Indikation (Juhlin 1980).

Trotz dieser Bemühungen gelang es jedoch nicht, ein perkutan wirkendes Lokalanästhetikum für die klinische Routineanwendung zu entwickeln.

Teilweise konnte keine ausreichende Diffusion erreicht werden, teilweise hielt die eingetretene Analgesie nur für einige Minuten an, oder es stellten sich toxische Nebenwirkungen ein (Dalili 1971, Lubens 1974).

Andere Autoren hatten ebenfalls kein Präparat und keine Methode zu einer dauernden Anwendung gefunden. Entweder war der schmerzlindernde Effekt gering, die Anwendung unbequem

oder die Präparate irritierend oder toxisch (Dalili 1971, Pettersson 1977, Russo 1980).

Ein neues Konzept wurde mit der Entwicklung einer eutektischen Mischung von Lokalanästhetikabasen (EMLA= eutectic mixture of local anesthetics) verwirklicht.

Bei der neu entwickelten Lokalanästhetikum-Zubereitung EMLA[®]-Creme 5% handelt es sich um ein Gemisch der als Pulver vorliegenden Lokalanästhetikabasen von Lidocain und Prilocain, wodurch deren Schmelzpunkt sinkt und die Mischung bei Raumtemperatur als Öl vorliegt (Adela 1985, Brodin 1984, Evers 1985).

Nach Zugabe eines Verdickungsmittels, eines Emulgators und destilliertem Wasser liegt eine Öl-in-Wasser-Emulsion vor.

Die Konzentration beträgt für Lidocain und Prilocain jeweils 2,5%, wobei die Lokalanästhetika zu 80% in der basischen Form vorliegen (Juhlin 1980).

Diese hohe Basenkonzentration ist die entscheidende Voraussetzung für eine ausreichende Diffusion der Lokalanästhetika durch die intakte Epidermis, da diese aufgrund ihrer Barrierefunktion ein nur schwer zu überwindendes Hindernis darstellt.

Dies gilt jedoch nur für die Kombination der Substanzen, da bei der Herstellung einer reinen 5%-igen Lidocain- oder Prilocain-Creme die Basenkonzentration jeweils nur 20% ausmacht (Adela 1985, Brodin 1984).

Die perkutane Absorption der beiden Lokalanästhetika ist abhängig von der verwendeten Menge, der Lokalisation und der Applikationszeit des Präparates.

Pharmakologische Studien von Evers et al. zeigten bei 20 Freiwilligen, denen jeweils 20 g EMLA[®]-Creme 5% an einem Oberschenkel lateral für 60 min. appliziert worden war, Plasmakonzentrationen für Lidocain und Prilocain, die unter den als toxisch wirksam angesehenen Konzentrationen liegen (Evers 1985, Ohlsen et al. 1985).

Die toxische Grenze der angewandten Lokalanästhetika Lidocain und Prilocain liegt bei 8 µg/dl (Niesel et al. 1989).

Zu gleichen pharmakologischen Ergebnissen kamen Ohlsen et al.. Die Autoren konnten darüberhinaus bei ihren 146 Patienten keine Veränderungen klinischer Kreislaufparameter im Sinne toxischer Nebenwirkungen registrieren, wobei die perkutan anästhesierte Fläche dieser Patienten 50 bis 1296 cm² betrug (Ohlsen 1985).

Untersuchungen von Engberg et al. (an Kindern im Alter von drei bis zwölf Monaten) (Engberg 1987) und Frayling et al. (an Kindern im Alter von ein bis sechs Jahren) ergaben nach EMLA[®]-Anwendung Plasmaspiegel der Lokalanästhetika, die deutlich unterhalb der toxischen Grenze lagen (Frayling 1990).

Probleme durch eine längere Applikationszeit von EMLA[®] bestehen prinzipiell in der Gefahr des Erreichens eines zu hohen Blutspiegels an Lidocain und Prilocain insbesondere bei Säuglingen und Früh- bzw. Neugeborenen.

Die EMLA[®]-Creme wird seit über zehn Jahren (erste Zulassung 1984 in Schweden) angewendet. Nach den vorliegenden Publikationen wird lediglich in einem Fall von einer nennenswerten Methämoglobinbildung (Methämoglobinkonzentration 28%) berichtet.

Dabei handelte es sich um einen drei Monate alten Säugling, der parallel mit einem Sulfonamid behandelt wurde. Nach grossflächiger Applikation von 5 g der Emulsion entwickelte das Kind eine Zyanose. Nach Instillation von Methylenblau verschwanden die Zyanosezeichen.

Zwei Metaboliten des Prilocain, 4-Hydroxy-2-methylanilin und 2-Methylanilin wird eine Methämoglobinbildung zugesprochen (Jakobson 1985).

Da sowohl die Sulfonamide als auch Prilocain Methämoglobinämien auslösen können, vermuteten die Autoren bei ihrem Patienten einen Summationseffekt (Jakobson 1985).

Mögliche lokale Nebenwirkungen zeigten sich in Form von Erythemen, Ödemen und Blässe (Ohlsen 1985). Bei längerer Applikationszeit (> 3 Stunden) folgt auf die anfängliche Blässe ein Erythem (Bjerring et al. 1990). Mit Ausnahme des Ablassens der Haut an der Stelle der Lokalanästhesie konnten Kieback et al. keine Nebenwirkungen der Emulsion feststellen (Kieback 1994). Entsprechend Untersuchung von Kieback et al. und den Erfahrungen anderer Autoren zufolge - zum Beispiel Cooper et al. - geht dieses Ablassen mit einer Vasokonstriktion einher (Kieback 1994, Cooper 1987). Die behandelte Haut ist zunächst blasser als die sie umgebende. Die Temperatur ist jedoch keinesfalls erniedrigt, wie man vermuten könnte, sondern von derjenigen der Umgebung indifferent. Eine periphere Konstriktion der Kapillarschlingen wird als ursächlich angenommen.

Die lokale Vasokonstriktion der Venen im Punktionsareal konnten wir auch in unserer Untersuchung beobachten. Die Kinder der Placebo+EMLA-Gruppe wiesen zu 85,11% abgeblasste Haut unter der Applikationsstelle auf. Dies hatte zur Folge, dass die Venen im Punktionsareal schlechter sichtbar und schlechter palpabel waren (Tab. 4 und Abb. 6, Tab. 5 und Abb. 7), 43,48% der Kinder mussten eine 2. Venenpunktion erdulden (Tab. 7 und Abb. 9), da durch die Kontraktion der Venen die Punktion deutlich erschwert wurde (Tab. 8 und Abb. 10).

Hopkins et al. beobachteten geringere Punktionsschmerzen bei prämedizierten gegenüber nicht prämedizierten Kindern (Hopkins 1988).

In der Untersuchung von Kieback et al. ergab sich eine umgekehrt proportionale Korrelation zwischen Prämedikationsdauer und Prämedikationsqualität, das heisst, eine Abnahme der Prämedikationsqualität mit zunehmender Prämedikationsdauer.

Das Wirkoptimum oraler Midazolamgaben scheint daher innerhalb einer Stunde erreicht zu werden. Zwischen Prämedikationsdauer, Prämedikationsqualität und der Qualität der Lokalanästhesie bestand kein signifikanter Zusammenhang. Eine ausreichende Prämedikation ist jedoch für eine möglichst geringe psychische Belastung der Kinder in der perioperativen Phase unverzichtbar (Kieback 1994).

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die gut prämedizierten Kinder in beiden Untersuchungsgruppen

wesentlich geringere Schmerzen als die schlecht prämedizierten Kinder hatten.

Unter den gut prämedizierten Kindern zeigten 96,65% der Patienten der GTN+EMLA-Gruppe und 94,74% der Patienten der Placebo+EMLA-Gruppe keine Schmerzen.

Unter den schlecht prämedizierten Kindern zeigten dagegen 71,43% der Patienten der GTN+EMLA-Gruppe und 77,77% der Patienten der Placebo+EMLA-Gruppe noch Reaktion auf den Schmerzreiz.

Die optimale Einwirkzeit der EMLA[®]-Creme geht aus der Literatur nicht eindeutig hervor.

Gemäss Bjerring und Arendt-Nielsen ist eine optimale Analgesie 30 Minuten nach einer 90-minütigen Applikation oder während des 60-Minuten-Intervalls nach einer 120minütigen Anwendung von EMLA[®]-Creme 5% zu erwarten (Bjerring, Arendt-Nielsen 1990). Bei letzterer ist von einer Tiefenwirkung von 5mm auszugehen. Ehrenström-Reiz et al. zufolge ist eine Einwirkzeit von 30 Minuten erforderlich, eine Wirkungsverbesserung wird nach 45 bis 60 Minuten beobachtet (Ehrenström-Reiz 1983). Dohlwitz und Uppfeldt fanden bereits nach 20 bis 25 Minuten Applikationszeit im antecubitalen Areal einen deutlichen Effekt gegenüber Placebo und nur geringfügige Unterschiede zwischen 30- und 60minütiger Anwendung (Dohlwitz 1985).

Dieser Befund weicht von dem anderer experimentellen und klinischen Untersuchungen ab.

Ein möglicher Grund für die abweichenden Ergebnisse mag die Applikationsfläche sein.

Die Hautanatomie und die Innervierung könnten auf dem Handrücken, dem Unterarm und der antecubitalen Fläche verschieden sein.

Bei den experimentellen Studien und Untersuchungen, die mit Erwachsenen durchgeführt wurden (Ehrenström-Reiz 1983), kann eine andere Erklärung denkbar sein, nämlich der Altersunterschied. Die Penetrationsschranke der Haut von Erwachsenen ist möglicherweise nicht die gleiche wie bei Kindern. Hallen et al. stellten durch die Untersuchung bei Kindern fest, dass bei Applikation von EMLA[®] auf den Handrücken, eine 60 min. lange Applikation für eine effektive Analgesie notwendig war (Hallen 1984). Nach Kieback scheint eine Einwirkzeit von zwei Stunden günstiger als - wie häufig empfohlen- eine Einwirkzeit von einer Stunde (Kieback 1994). In eiligeren Situationen sollte die Lidocain-Prilocain-Emulsion aber zur Anwendung kommen, wenn noch 20 bis 30 Minuten Einwirkzeit realisierbar sind.

In solchen Fällen könnte in Zukunft auch eine Amethocain-Zubereitung eine Rolle spielen, die laut Mc Cafferty et al. schneller wirkt (Mc Cafferty 1989).

Abschliessend bleibt festzuhalten :

EMLA[®]-Creme ist mit Erfolg benutzt worden, um die Schmerzen der Punktion sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen zu mildern (Ehrenström 1982, Hallen 1985, Hallen 1982, Wahlsted 1984). In diesen Untersuchungen betrug die Applikationszeit eine Stunde. Nach dieser Zeit waren die Ergebnisse sehr gut und die Behandlung wurde sowohl von den Patienten als auch von dem teilnehmenden Personal als gut bewertet.

Kieback et al. kommen zu dem Ergebnis, dass EMLA® bei Kindern eine zuverlässige Lokalanästhesie vor Venenpunktion bei minimaler Nebenwirkungsrate bewirkt. Die Qualität der Lokalanästhesie steht in einem statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Einwirkzeit der EMLA-Emulsion (Kieback 1994).

Die schmerzstillende Wirkung erleichtert die klinische Arbeit und ergänzt im Fall elektiver Eingriffe in der klinischen Routine die Prämedikation.

Die bei der Anwendung von EMLA®-Creme auftretende Vasokonstriktion erschwert jedoch die erfolgreiche Venenpunktion und so wurden Versuche angestellt, die Venenfüllung zu verbessern.

Ein Versuch, die venöse Punktion zu erleichtern, wurde mit einer Glyceroltrinitrat-Salbe zwecks Vasodilatation gemacht (Hecker 1983). Hecker fand die Anwendung von Glyceroltrinitrat-Salbe auch bei M. Raynaud zur Erzielung einer lokalen Vasodilatation als brauchbar. In der Doppel-Blind-Studie wurde der Effekt von Glyceroltrinitrat auf die Venenbeschaffenheit und den Schwierigkeitsgrad der Punktion untersucht. Dabei wurde die Notwendigkeit von Hilfsmitteln zur lokalen venösen Dilatation wie lokale Wärmeanwendung, Herabhängen des Unterarmes, Ballen der Faust, kräftiges Abreiben, Beklopfen der Venen unter Staubinde unter dem Einfluss von 25 µl bzw. 50 µl "Nitrobid"-Salbe untersucht. Zwischen Kontroll- und Glyceroltrinitrat-Gruppe bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht oder Unterarmumfang und die Salben wurden in beiden Gruppen durchschnittlich 2 h vor der Narkoseeinleitung aufgetragen. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Kontrollgruppe und Glyceroltrinitratgruppe : Die Glyceroltrinitratgruppe benötigte weniger Hilfsmittel. Auch die Punktionschwierigkeit unterschied sich signifikant. In der Glyceroltrinitratgruppe war die Venenpunktion deutlich erleichtert.

Bezüglich der angewandten Salbendosis konnten keine offensichtlichen Unterschiede in der Wirkung aufgezeigt werden. Mit Ausnahme eines Prickelns der Haut bei je einem Patienten beider Gruppen wurden keine Nebenwirkungen registriert.

Der Autor kommt zu dem Ergebnis, dass die Anwendung von Glyceroltrinitrat-Salbe sich als brauchbar, einfach und risikolos für den Patienten darstellt. Sie soll das Ausmass der Traumatisierung des Patienten verringern und die zur Narkoseeinleitung notwendige Zeitspanne verkürzen (Hecker 1984).

Besonders interessant war die Untersuchung über den Nutzen von Glyceroltrinitrat-Salbe als Venenpunktionshilfe bei 150 Neugeborenen, darunter 8 mit Herzfehlern zur Herzkatheteruntersuchung, durch Vaksman et al.. Die Dosierung von Glyceroltrinitrat war altersabhängig : 0,4 mg Glyceroltrinitrat bei Kindern unter 1 Jahr und 0,8 mg Glyceroltrinitrat bei älteren Kindern. Nach 10 bis 15 minütiger Applikation von Glyceroltrinitrat auf die betreffende Punktionsstelle stellten die Autoren eine erleichterte Venenpunktion in dieser Untersuchungsgruppe fest. Sogar bei den 8 herzkranken Patienten wurde keine signifikante Veränderung des hämodynamischen Status nach 30 minütiger Einwirkzeit von Glyceroltrinitrat beobachtet (Vaksman 1987).

Teillol-Foo berichtete von einer erleichterten Venenpunktion, wenn neben EMLA[®]-Creme auch topisch appliziertes Glyceroltrinitrat zur Gefässdilatation angewandt wurde. In der vorliegenden Arbeit wurden 104 Kinder der ASA-Klasse I und II, die zwischen 1 und 11 Jahren alt waren, aufgenommen. Bei allen Patienten wurde ein EMLA[®]-Creme-Depot unter einem Okklusionsverband (Tegaderm[®]) für mindestens 45 Minuten appliziert. Distal davon wurde in der Glyceroltrinitrat-Gruppe ebenfalls unter einem Tegaderm[®]-Pflaster eine Menge von umgerechnet 0,8 mg Glyceroltrinitrat - Salbe aufgetragen. Die Kontrollgruppe erhielt eine Placebo-Creme. In dieser Untersuchung konnte eine deutlich verbesserte Venenfüllung und damit eine Erleichterung der Venenpunktion durch Kombination von Glyceroltrinitrat und EMLA[®]-Creme nachgewiesen werden. Die Autoren untersuchten leider nicht die analgetische Wirkung dieser Kombination (Teillol-Foo 1991).

Unsere vorliegende Untersuchung belegt, dass Glyceroltrinitrat zur Verbesserung der Venenfüllung beiträgt. In der GTN+EMLA-Gruppe wiesen zu 86,54% der Kinder prall gefüllte Venen auf, in der Placebo+EMLA-Gruppe dagegen nur zu 4,26% ($p < 0,001$).

Durch den Glyceroltrinitrat-Zusatz in der GTN+EMLA-Gruppe konnte auch eine grössere Anzahl der Venen signifikant sichtbar gemacht werden.

Dem Anästhesisten wird dadurch die Venenpunktion erleichtert.

Gunawardene et al. untersuchten 1990 in einer doppelblinden, randomisierten Studie Erwachsene im Alter von 27 bis 68 Jahren. Hierbei sollte der Effekt der Kombination von EMLA[®]-Creme mit Glyceroltrinitrat-Salbe im Vergleich zu alleiniger EMLA[®]-Creme - Applikation untersucht werden.

In Bezug auf das Schmerzempfinden der Probanden wurde kein signifikanter Unterschied gefunden; die Venenpunktion der EMLA[®]+Glyceroltrinitrat -Gruppe war jedoch signifikant erleichtert im Vergleich zu EMLA[®]-Creme -Gruppe (Gunawardene 1990). Wegen des unterschiedlichen Alters der Probanden dieser Untersuchung und unserer ist ein direkter Vergleich mit unserer Untersuchung nicht möglich.

Auch Parakh et al. fanden bei 30 Probanden wenige Nebenwirkungen nach Anwendung der Glyceroltrinitrat-Salbe. In seiner Untersuchung wurde den Patienten eine Menge von umgerechnet 4 mg Glyceroltrinitrat auf die betreffende Stelle appliziert. Nach 20 Minuten Einwirkzeit beobachteten die Autoren einen venendilatierenden Effekt durch Glyceroltrinitrat-Salbe, ohne dass wesentliche Nebenwirkungen auftraten.

Bis auf einen Patienten, der über leichte und vorübergehende Kopfschmerzen klagte, zeigten sich keine weiteren Symptome.

Die Autoren empfehlen Glyceroltrinitratsalbe zur Venenpunktionen als ein einfaches, effektives und zeitsparendes Verfahren.

Leider fehlt in dieser Untersuchung eine Altersangabe der Probanden (Parakh et al. 1986) und somit lässt sich mit unserer Studie kein direkter Vergleich herstellen.

Manifold et al. stellten bereits 1986 in einer doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie bei 60 Patienten zur zytotoxischen Chemotherapie fest, dass eine signifikant verbesserte Venenfüllung der Glyceroltrinitrat-Gruppe zu erzielen war.

In Bezug auf die Anzahl der Punktionsversuche und den Schwierigkeitsgrad der Venenpunktion zwischen Glyceroltrinitrat-Gruppe und Kontrollgruppe konnten die Autoren jedoch keinen signifikanten Unterschied beobachten (Manifold 1986).

In unserer Arbeit ergab sich ebenfalls eine Signifikanz in Bezug auf Vasodilatation unter Glyceroltrinitrat-Zusatz.

Bei der Placebo+EMLA-Gruppe ist jedoch die Anzahl der Punktionsversuche signifikant erhöht, da die meisten Kinder durch die lokale Vasokonstriktion schwierig zu punktieren sind.

Kano et al. verglichen in einer Untersuchung das Schmerzempfinden Erwachsener mit dem von Kindern bei Venenpunktion nach Vorbehandlung der Punktionsstelle mit 10%igem Lidocain-Gel mit bzw. ohne Zusatz des Dinatriummonohemiphtalats von Glycyrrhetinsäure. Dabei fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied im Schmerzempfinden der beiden Gruppen.

Das Alter der Kinder dieser Studie lag bei 6 bis 11 Jahren, unsere Studie hatte in der Glyceroltrinitrat-Gruppe meistens jüngere Kinder (2 bis 6 Jahre), so dass die unterschiedlichen Ergebnisse durchaus mit dem Altersunterschied erklärt werden können.

Ausserdem wurden nicht die gleichen Substanzen verwandt, somit ist auch ein direkter Vergleich nicht möglich (Kano 1992).

Auch in unserer Studie bei älteren Kindern wurde trotz höherer Dosierung von Glyceroltrinitrat nur eine lokale Hautrötung unter der Applikationsstelle festgestellt.

Die Untersuchung von Kleine-Tebbe zeigte den Wirkverlust der EMLA®-Creme beim gleichzeitigen Zusatz von Glyceroltrinitrat.

In 50% der Patienten kam es durch Glyceroltrinitratzusatz zu geröteter Haut. Die Venenfüllung der Gruppe war deutlich verstärkt (70% hatten prall gefüllte Venen, kein Patient hatte schlecht gefüllte Venen). Das bedeutet, dass die Wirkstoffe von EMLA®-Creme (Lidocain und Prilocain) schneller aufgenommen und abtransportiert werden (Wiemann 1988).

Die Lokalanästhetika Lidocain und Prilocain vermindern die Membranpermeabilität für Natrium durch Blockade des schnellen Natrium-Kanals. Um die Verweildauer am Applikationsort zu erhöhen, setzt man Vasokonstriktoren (Adrenalin bzw. Noradrenalin) hinzu, damit die Kontaktzeit mit dem Nervengewebe verlängert und der Abtransport der Pharmaka verlangsamt wird (Albrecht et al. 1981).

Werden diese Lokalanästhetika nun mit einem Vasodilatator (in dieser Studie: Glyceroltrinitrat) kombiniert, so wird deren Verweildauer verkürzt und sie können schneller abtransportiert werden. Das bedeutet, dass sie nicht in genügend hoher Konzentration Kontakt zu den betreffenden Rezeptoren- den schnellen Natrium-Kanälen- herstellen können.

EMLA®-Creme alleine gesehen wirkt vasokonstriktiv: die Wirkstoffe werden nicht so schnell ab-

transortiert und können länger einwirken, es kommt zur Natrium-Kanal-Blockade und damit zur Hemmung des Aktionspotentials in der betreffenden Nervenfasern, Analgesie tritt ein (Kleine-Tebbe 1995).

6 KLINISCHE BEDEUTUNG DER ERGEBNISSE

1. EMLA[®]- Creme ist eine zuverlässig transkutan wirkende Lokalanästhetikumzubereitung, die die Venenpunktion mit minimaler Nebenwirkungsrate bei Kindern bis 14 Jahren erleichtert.
2. Glyceroltrinitrat-Salbe trägt zur Verbesserung der Venenfüllung und damit zur Erleichterung der Venenpunktion bei.
3. Der analgetische Effekt der EMLA[®]- Creme, der bei einzeitigen Auftragen von EMLA +GTN verlorengelht, bleibt bei zweizeitigen Auftragen von EMLA[®]- Creme und Glyceroltrinitrat-Salbe bei guter Vasodilatation erhalten.
4. Da die Erwartungshaltung von Kindern vor der Venenpunktion eine grosse Rolle spielt, profitieren gut prämedizierte Kinder wesentlich mehr von der lokalanästhetischen Wirkung der EMLA[®]- Creme als schlecht oder unprämedizierte Kinder.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Bei insgesamt 101 Kindern im Alter von 2 bis 14 Jahren, die für eine HNO-Operation vorgesehen waren, wurde in einer Doppel-Blind-Studie untersucht, ob durch ein zweizeitiges Auftragen von Glyceroltrinitrat-Salbe und EMLA[®] - Creme der analgetische Effekt von EMLA[®] - Creme bei guter Vasodilatation erhalten bleibt.

Dabei wurden alle Patienten mit 2,5 g EMLA[®] - Creme behandelt. Nach 60 minütiger Einwirkzeit von EMLA[®] - Creme wurde diese abgewischt. Den Kindern der GTN+EMLA-Gruppe wurde danach 0,8 g Glyceroltrinitrat-Salbe mit einer Menge von 4 mg Glyceroltrinitrat appliziert. Probanden der Placebo+EMLA-Gruppe erhielten eine entsprechende Menge von Placebo-Salbe.

In den beiden Untersuchungsgruppen zeigten die meisten Kinder keine Schmerzen:

86,79% in der GTN+EMLA-Gruppe, 80,85% in der Placebo+EMLA-Gruppe.

In der GTN+EMLA-Gruppe zeigten 11,32% der Patienten mässige bis leichte, 1,89% der Patienten starke Schmerzen.

In der Placebo+EMLA-Gruppe waren die Ergebnisse vergleichbar: 14,89% der Patienten zeigten leichte bis mässige, 4,26% der Patienten starke Schmerzen ($p < 0,001$).

Nach Ergebnissen dieser Arbeit bleibt durch den zeitversetzten Einsatz von Glyceroltrinitrat-Salbe nach EMLA[®] - Creme der analgetische Effekt von EMLA[®] - Creme bei guter Vasodilatation erhalten.

In der GTN+EMLA-Gruppe zeigten sich 86,54% prall gefüllte Venen, 9,62% waren mässig gefüllt und 3,85% waren schlecht gefüllt.

Die Placebo+EMLA-Gruppe hatte 4,26% prall, 10,64% mässig und 85,11% schlecht gefüllte Venen ($p < 0,001$).

Damit ist zur verbesserten Darstellung der Handrückenvenen die Anwendung von Glyceroltrinitrat notwendig.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis zeigte sich an der Häufigkeit eines zweiten Punktionsversuches:

In der Placebo+EMLA-Gruppe war bei 43,48% eine zweite Punktion nötig, in der GTN+EMLA-Gruppe nur bei 11,32%, in 88,68% kam der Anästhesist mit einer Punktion aus, welches durch die bessere Venenfüllung zu erklären ist.

Insgesamt gesehen konnten die Eigenschaften der beiden Substanzen - Glyceroltrinitrat zur Venendilatation und EMLA[®] - Creme zur Analgesie - in dieser Untersuchung bestätigt werden.

8 LITERATURVERZEICHNIS

- Adela A., Nyquist-Mayer A., Brodin A. F., Frank S. G. (1985)
Phase distribution studies on an oil-water emulsion based on a eutectic mixture of lidocaine and prilocaine as the dispersed phase.
J. Pharm. Sci. 74 : 1192-1195
- Albrecht H. et al. (1981)
Regionalanästhesie.
Fischer, Stuttgart-New York
- Awan N. A., Amsterdam E. A., Mason D. T. (1981)
Vasodilator therapy in acute myocardial infarction:enhancement of cardiac function and potential to limit infarct size.
Am. Heart J. 101/4: 516-520
- Barghorn A., Wagner G. (1994)
Perkutane Anästhesie beim Debridement venöser Unterschenkelulzera.
Phlebol. 23 : 161-163
- Bjerring P., Arendt-Nielsen L. (1990)
Depth and duration of skin analgesia to needle insertion after topical application of EMLA cream.
Br. J. Anaesth. 64 : 173-177
- Blom GE. (1958)
The reactions of hospitalized children to illness.
Pediatrics 22 : 590-600
- Blume H., Geisler I., Scheidel B., Siewert M., Stenzhorn G., Wendt G. (1991)
ZL-Monographie Glyceroltrinitrat (GTN) - Zur Prüfung der Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz von sublingual anzuwendenden Zubereitungen (Entwurf).
Dtsch. Apoth. Z. 131/9 : 367-371
- Broberg F., Evers H. (1981)
European patent no. 0002425
- Brodin A. F., Nyqvist-Mayer A., Wadsten T., Forslund B., Broberg F. (1984)
Phase diagram and aqueous solubility of the lidocaine-prilocaine binary system.
J. Pharm. Sci. 73 : 481-484
- Büchi J., Perlia X. (1973)
Grundlagen der Lokalanästhesie.
Lokalanästhesie und Lokalanästhetika, hrsg. von Kilian H. Thieme Stuttgart , New York.

- Bussmann W. D., Vachalowa J., Kaltenbach M. (1975)
Wirkung von Nitroglycerin beim akuten Myokardinfarkt-1. Nitroglycerin sublingual zur Behandlung der Linksinsuffizienz und des Lungenödems.
Dtsch. Med. Wschr. 100 : 749-755
- Bussmann W. D., Schupp D. (1977)
Wirkung von Nitroglycerin sublingual in der Notfalltherapie des klassischen Lungenödems.
Dtsch. Med. Wschr. 102/10 : 335-342
- Chien Y.W., Piscataway Ph. D. (1984)
Pharmaceutical considerations of transdermal nitroglycerin delivery. The various approaches.
Am. Heart J. 108 : 207-209
- Cooper CM., Gerrish SP., Hardwick M. , Kay R. (1987)
EMLA cream reduces the pain of venepuncture in children.
Europ. J. Anaesth. 4 : 441-448
- Dalili H., Adriani J. (1971)
The efficacy of local anaesthetics in blocking the sensation of itch, burning and pain in normal and "sunburned" skin.
Clin. Pharm. Ther. 12 : 913-919
- Davidov M. E., Green A. M. (1980)
Nitroglycerin prophylaxis in angina pectoris-Effect of sustained release nitroglycerin capsules on anginal frequency and exercise capacity.
Nouv. Presse Med. 9/34 : 2473-2477
- Dewaard-van der Spek F. B., Oranje A. P., Lillieborg S., Hop W. C. J., Stolz E. (1990)
Treatment of molluscum contagiosum using a lidocaine/prilocaine cream (EMLA) for analgesia.
J. Am. Acad. Dermatol. 23 : 685-688
- Dohlwitz A., Uppfelldt A. (1985)
Schmerzlinderung bei Venenpunktion. Applikationszeit und Wirksamkeit einer Lidocain-Prilocain-Creme.
Anaesthesist 34 : 355-358
- Ehrenström-Reiz G., Reiz S. (1982)
EMLA- a eutectic mixture of local anaesthetics for topical anaesthesia.
Acta Anaesthesiol. Scand. 26 : 596-598
- Ehrenström-Reiz G., Reiz S., Stockman O. (1983)
Topical anaesthesia with EMLA, a new lidocaine-prilocaine cream and the cusum technique for detection of minimal application time.
Acta Anaesth. Scand. 27 : 510-512

- Enander-Malmros I., Nilsen T., Lillieborg S. (1990)
Plasma concentrations and analgesic effect of EMLA (lidocaine / prilocaine) cream for the cleansing of leg ulcers. Acta Derm. Venereol. (Stockh.) 70 : 227-230
- Engberg G., Danielson K., Henneberg S., Nilsson A. (1987)
Plasma concentrations of prilocaine and lidocaine and methaemoglobin formation in infants after epicutaneous application of a 5 % lidocaine-prilocaine cream (EMLA).
Acta Anaesth. Scand. 31 : 624-628
- Eremin D., Marshall V. (1977)
Complications of intravenous therapy : reduction by buffering of intravenous fluid preparation.
Med. J. Aust. 2 : 528-531
- Evers H., Von Dardel O., Juhlin L., Ohlsen L., Vinnars E. (1985)
Dermal effects of compositions based on the eutectic mixture of lidocaine and prilocaine (EMLA).
Br. J. Anaesth. 57 : 997-1005
- Fahrenheit E., Wintergerst U., Belohradsky B. H. (1993)
Minderung von Schmerzerlebnissen chronisch kranker Kinder bei intermittierender Infusionstherapie.
Monatsschr. Kinderheilkd. 141 : 330-332
- Frayling I. M., Addison G. M., Chatterjee K., Meakin G. (1990)
Methaemoglobinaemia in children treated with prilocaine-lignocaine cream.
Br. Med. J. 301 : 153-154
- Franks A.G. (1984)
Nitrosalbe hilft.
Medical Tribune 49 : 17
- Gielsdorf W., Schlegel E., Settlage J. A., Jaeger H., Fink E. (1983)
Bioverfügbarkeit von Glyceroltrinitrat aus einer Salbenzubereitung.
Arzneim.-Forsch. / Drug Res. 33 (II) Nr.12 : 1677-1679
- Gunawardene R. D., Davenport H. T. (1990)
Local application of EMLA and glyceryl trinitrate ointment before venepuncture.
Anaesthesia 45 : 52-54
- Haasio J., Jokinen T., Numminen M., Rosenberg P. H. (1989)
Topical anesthesia of gingival mucosa by 5 % eutectic mixture of lidocaine and prilocaine or by 10 % lidocaine spray.
20th Congress of the Scandinavian Society of Anaesthesiologists, Copenhagen, Denmark 26-30 June Abstract.

- Halperin D. L., Koren G., Attias D., Pellegrini E., Greenberg M. L., Wyss M. (1989)
Topical skin anaesthesia for venous, subcutaneous drug reservoir and lumbar punctures in children.
Pediatrics 84 : 281-284
- Hallen B., Uppfeldt A. (1982)
Does lidocaine-prilocaine cream permit painfree insertion of i. v. catheters in children ?
Anaesthesiology 57 : 340-342
- Hallen B., Olsson G. L., Uppfeldt A. (1984)
Pain-free venepuncture. Effect of timing application of local anaesthetic cream.
Anaesthesia 39 : 969-972
- Hallen B., Carlsson P., Wallin J. , Uppfeldt A. (1985)
Clinical study of a lidocaine-prilocaine cream to relieve the pain of venepuncture.
Br. J. Anaesth. 57 : 326-328
- Hecker J. F., Lewis G. B. H., Standley H. (1983)
Nitroglycerine ointment as an aid to venepuncture.
Lancet I : 332-333
- Hecker, J. F. (1984)
Nitroglycerin-Salbe als Hilfsmittel zur Venenpunktion.
Notfallmedizin 10 : 38-44
- Holm J., Andren B., Grafford K. (1990)
Pain control in the surgical debridement of leg ulcers by the use of a topical lidocaine-prilocaine cream, EMLA.
Acta Derm. Venereol. (Stockh.) 70 : 132-136
- Hopkins C. S., Buckley C. J., Bush G. H. (1988)
Pain-free injection in infants. Use of a lignocaine-prilocaine cream to prevent pain at intravenous induction of general anaesthesia in 1 -5 -year -old children.
Anesthesia 43 : 198-201
- Hymes J. A., Spraker M. K. (1986)
Racial differences in the effectiveness of a topically applied mixture of local anesthetics.
Reg. Anesth. 11 : 11-13
- Imhof P. R., Ott B., Frankhauser P., Chu L. C., Hodler J. (1980)
Difference in nitroglycerin dose-response in the venous and arterial beds.
Europ. J. Clin. Pharm. 18 : 455-460
- Jakobson B., Nilsson A. (1985)
Methemoglobinemia associated with a prilocaine-lidocaine cream and trimethoprim-sulphamethoxazole , a case report .
Acta Anaesth. Scand. 29 : 453-455.

- Juhlin L. , Evers H., Broberg F. (1980)
A lidocaine-prilocaine-cream for superficial skin surgery and painful lesions.
Acta. Derm. Venerol. (Stockholm) 60 : 544-546
- Juhlin L., Hägglund G., Evers H. (1989)
Absorption of lidocaine and prilocaine after application of an eutectic mixture of local anesthetics (EMLA) on normal and diseased skin.
Acta Derm. Venereol. (Stockh) 69 : 18-22
- Juhlin L., Evers H. (1990)
EMLA : a new topical anesthetic.
Adv.-Dermatol. 5 : 75-91
- Just H., Drexler H., Wollschläger H. (1983)
Behandlung von Angina pectoris vera mit perkutan applizierter Nitroglycerinsalbe.
Therapiewoche 33 : 1609-1617
- Kano T., Nakamura M., Hachiguchi A., Mishima M. (1992)
Dermal patch anaesthesia for venous cannulation with 20 % lignocaine gel containing Glycyrrhetic acid monohemiphthalate disodium as an absorption promoter.
Anesth. 47 : 708-710
- Kattus A. A., Alvaro A. B., Zohman L. R., Coulson A. (1979)
Comparison of placebo, nitroglycerin, and isosorbide dinitrate for effectiveness of relief of angina and duration of action.
Chest, 75 : 17-23
- Kieback A. G., Standl Th., Kochs E. (1994)
Korrelation von Einwirkzeit und Wirkung einer lokalanästhetischen Emulsion (EMLA) bei Kindern.
Anästh. Intensivmed. 35 : 284-287
- Kleine-Tebbe A. (1995)
Glyceroltrinitrat als Zusatz zu EMLA[®]-Creme zur Verbesserung der Venenfüllung-Venenpunktion bei Kindern.
Dissertation, RWTH Aachen
- Larsen R. (1987)
Anästhesie. 2. Auflage.
Urban und Schwarzenberg München, Wien, Baltimore 241-266
- Lubens, H. M., Ausdenmoore R. W., Schaffer A. D., Reece R. M. (1974)
Anaesthetic patch for painful procedures such as minor operations.
Am. J. Dis. Child 128 : 192-194

- Manifold H., Cole R., MacKintosh M., Smith W., Champion A. E., Hancock B. W. (1986)
A double blind trial of nitroglycerin vasodilator ointment in patients undergoing cytotoxic chemotherapy.
Europ. J. of Surg. Oncol. 12 : 67-68
- Mc Cafferty D. F., Woolfson A. D., Boston V. (1989)
In vivo assessment of percutaneous local anaesthetic preparations.
Br. J. Anaesth. 62 : 17-21
- Maunuksela E. L., Korpela R. (1986)
Double-blind evaluation of a lignocaine-prilocaine cream (EMLA) in children.
Br. J. Anaesth. 58 : 1242-1245
- Needleman P., Lang S., Johnson E. M. (1972)
Organic nitrates: Relationship between biotransformation and rational angina pectoris therapy.
J. Pharm. Exp. Ther. 181 : 489-497
- Niesel H. C., Kaiser H. (1989)
Chemie und Pharmakologie von EMLA.
EMLA Workshop Hamburg Sonderdruck
- Nilsson A., Engberg G., Henneberg S., Danielson K., De Verdier C. H. (1990)
Inverse relationship between age-dependent erythrocyte activity of methaemoglobin reductase and prilocaine-induced methaemoglobinaemia during infancy.
Br. J. Anaesth. 64 : 72-76
- Nyqvist-Mayer A. A., Brodin A. F., Frank S. G. (1985)
Phase distribution studies on an oil-water emulsion based on an eutectic mixture of lidocaine and prilocaine as the dispersed phase.
J. Pharm. Sci. 74 : 1192-1195
- Nyqvist-Mayer A. A., Brodin A. F., Frank S. G. (1986)
Drug release studies on an oil-water emulsion based on an eutectic mixture of lidocaine and prilocaine as the dispersed phase.
J. Pharm. Sci. 75 : 365-373
- Ohlsen L., Engleson S., Evers H. (1985)
An anaesthetic lidocaine/prilocaine cream for epicutaneous application tested for cutting split skin grafts.
Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. 19 : 201-209
- Parakh S. C., Patwari A. (1986)
Experience with nitrobid (2 % nitroglycerine) ointment as an aid to venepuncture.
Br. J. Anaesth. 7 : 58/822

- Parker J. O., West R. O., Giorgi S. di (1971)
The effect of nitroglycerin on coronary blood flow and the hemodynamic response to exercise in coronary artery disease.
Am. J. Cardiol. 27 : 59-65
- Parratt J. R. (1979)
Review-Nitroglycerin-the first one hundred years: new facts about an old drug.
Pharm. Pharmacol. 31 : 801-809
- Pettersson L. O. (1977)
Percutaneous anaesthesia for taking split skin grafts.
Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. 11 : 79-82
- Piazolo P., Brech W., Bissinger K. R., Hailer D., Hardt D. (1988)
EMLA-Creme verhindert den Shunt-Punktionsschmerz bei Hämodialysepatienten im Doppelblind-Vergleich zu Placebo.
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 17 : 236-240
- Ponten B., Ohlsen L. (1977)
Skin surface application of ketocaine to provide local anaesthesia for cutting split skin grafts.
Br. J. Plast. Surg. 30 : 251-257
- Rosdahl I., Edmar B., Gisslen H., Nordin P., Lillieborg S. (1988)
Curettage of molluscum contagiosum in children : analgesia by topical application of a lidocaine/prilocaine cream (EMLA).
Acta Derm. Venereol. (Stock) 68 : 149-153
- Russo J. Jr., Lipman A. G., Comstock T. J., Page B. C., Stephen R. L. (1980)
Lidocaine anesthesia : Comparison of iontophoresis, injection and swabbing.
Am. J. Hosp. Pharm. 37 : 843-847
- Scheuplein R. J. (1965)
Mechanism of percutaneous adsorption. I. Routes of penetration and the influence of solubility.
J. Invest. Derm. 45 : 334-346
- Scheuplein R. J., Blank I. H. (1971)
Permeability of the skin.
Physiol. Rev. 51 : 702-747
- Schmidt G. (1983)
Zum Wirkungsmechanismus und zur Wirkungsdauer von Retard-Nitroglycerin.
Therapiewoche 33/16 : 2221-2224
- Settlage J. A., Gielsdorf W., Jaeger H. (1983)
Femtogram level quantitative determination of nitroglycerin and metabolites in human plasma by GC-MS negative ion chemical ionization, single ion monitoring.
J. High. Resol. Chromatogr. Chromatogr. Commun. (Reprint) 6/2 : 68-71

- Smith M., Gray B. M., Ingram S., Jewkes D. A. (1990)
double blind comparison of topical lignocaine-prilocaine cream (EMLA) and lignocaine infiltration for arterial cannulation in adults.
Br. J. of Anaesth. 65 : 240-242
- Sümpelmann R., Wellendorf E., Krohn S., Strauß J. M. (1994)
Perioperatives Angsterleben von Kindern.
Anästh. und Intensivmed. 35 : 311-314
- Teillol-Foo W. L., Kassab J. Y. (1991)
Topical glyceryl trinitrate and eutectic mixture of local anaesthetics in children. A randomized controlled trial on choice of site and ease of venous cannulation.
Anaesthesia 46 : 881-884
- Vaksmann G., Rey C., Breviere G. M., Smadja D., Dupuis C. (1987)
Nitroglycerine ointment as aid to venous cannulation in children.
J. Pediatr. 111, Number 1, 89-91
- Wahlstedt C., Kollberg H., Müller C., Uppfeldt A. (1984)
Lidocaine-prilocaine cream reduces venepuncture pain.
Lancet II 106-109
- Wiemann K. (1988)
Resorption von Medikamenten.
MSD Manual 1: 2513

9 LEBENSLAUF

Name : Hoang Ha-Phuoc
Geburtsdatum : 15. Oktober 1957 in Sway-Rieng, Kambodscha
Adresse : 57234 Wilnsdorf, Hohe Str. 24
Familienstand : verheiratet seit dem 17.05.1986 mit Hong-Van Ha-Phuoc, Krankenschwester
Kinder : Van-Nga Ha-Phuoc, geb. 01. 01. 1988,
Van-Huong Ha-Phuoc, geb. 01. 09. 1989
Eltern : Tu Ha-Van ; Apotheker
Sanh Trieu-Thi, Hausfrau

Schulbildung

1962-1974 Grundschole und Gymnasium in Saigon, Vietnam
Juni 1974 Abitur
März 1975 Einreise in die Bundesrepublik Deutschland
April bis Juni 1975 Lehrgang der deutschen Sprache beim
Goethe-Institut in Schwäbisch-Hall
1975-1976 Studienkolleg für ausländische Studierende an der RWTH
Aachen

Studium

1976 - 1985 Studium der Medizin, RWTH Aachen
5. 6. 1985 Ärztliche Prüfung an der Medizinischen Fakultät der RWTH
Aachen
12. 6. 1985 Approbation als Arzt

Beruflicher Werdegang

1985 - 1986 Assistenzarzt in der Abteilung für Gynäkologie und
Geburtshilfe am St. Marien-Hospital in Hagen
1986 - 1988 Assistenzarzt in der Anästhesie-Abteilung am St. Elisabeth-
Krankenhaus in Essen
1989 - 1990 Assistenzarzt in der Anästhesie-Abteilung am Krankenhaus
Maria-Hilf in Krefeld
1990 - 1992 Assistenzarzt in der Abteilung Anästhesie am Dreifaltigkeits-
Hospital in Lippstadt
07.03.1992 Anerkennung als Arzt für Anästhesiologie
Seit 07 / 1992 Assistentenarzt in der Klinik für Anästhesiologie und
Intensivmedizin am Stadt Krankenhaus in Siegen