

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
PROF. DR. MED. BERNHARD M. GRAF
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Dekontamination Verletzter nach chemischer Gefahrstoffexposition:
Vergleichende Untersuchung zur Wirksamkeit medizinischer Reinigungstücher
bei der *In-vitro*-Hautdekontamination**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Hannes Benjamin Langbehn

2018

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
PROF. DR. MED. BERNHARD M. GRAF
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Dekontamination Verletzter nach chemischer Gefahrstoffexposition:
Vergleichende Untersuchung zur Wirksamkeit medizinischer Reinigungstücher
bei der *In-vitro*-Hautdekontamination**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Hannes Benjamin Langbehn

2018

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	PD Dr. Michael Dittmar
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Andreea Gamulescu
Tag der mündlichen Prüfung:	16. Oktober 2018

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Bedeutung und Epidemiologie chemischer Verletzungen	5
1.2 Hautdekontamination	6
1.3 Perkutane Absorption	9
1.4 Untersuchte Substanzen	11
1.4.1 2,2'-Dichlordiethylether - Ein Analogon des chemischen Kampfstoffes Senfgas	12
1.4.2 Capsaicin - Der Reizstoff in Pfefferspray	14
1.5 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit	15
2. Material und Methoden	18
2.1 Chemikalien und Dekontaminationsmittel	18
2.2 Schweinehaut	18
2.3 Applikation	18
2.4 Dekontamination	19
2.5 Probenvorbereitung/Extraktion	22
2.5.1 Capsaicin	22
2.5.2 DCEE	23
2.6 Analyse von Capsaicin und Dihydrocapsaicin mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie	24
2.6.1 Instrumentelle Ausstattung und chromatographische Bedingungen	24
2.6.2 Herstellung der Laufmittel	25
2.6.3 Validierung	25
2.7 Analyse von 2,2'-Dichlordiethylether mittels Headspace-Gaschromatographie	27
2.8 Statistische Auswertung	28
3. Ergebnisse	30
3.1 Validierungsparameter der entwickelten HPLC-Methode	30
3.1.1 Selektivität und Spezifität	30
3.1.2 Linearität	33

3.1.3	Präzision und Richtigkeit.....	33
3.1.4	Nachweis- und Bestimmungsgrenzen	34
3.2	Validierungsparameter der entwickelten HS-GC-Methode	35
3.2.1	Selektivität und Spezifität	35
3.2.2	Linearität.....	35
3.3	Vergleich der Dekontaminationsverfahren	36
3.3.1	Medizinische Reinigungstücher versus konventionelle Nassdekontamination mittels Schwamm und Wasser	38
3.3.2	Vergleich verschiedener Wischtechniken	40
3.3.3	Einfluss der Expositionszeit auf die Wirksamkeit der Dekontamination	43
4.	Diskussion	46
4.1	<i>In-vitro</i> -Schweinehautmodell	46
4.2	Analytik von Capsaicin und 2,2'-Dichlordiethylether.....	48
4.3	Vergleich der Dekontaminationsverfahren	49
4.3.1	Medizinische Reinigungstücher versus konventionelle Nassdekontamination mittels Schwamm und Wasser	49
4.3.2	Vergleich verschiedener Wischtechniken	52
4.3.3	Einfluss der Expositionszeit auf die Wirksamkeit der Dekontamination	53
4.3.4	Schlussfolgerung.....	55
5.	Zusammenfassung	56
6.	Abkürzungsverzeichnis.....	59
7.	Literaturverzeichnis	60
8.	Danksagung.....	69

1. Einleitung

Natürliche und synthetisch hergestellte Chemikalien sind für unsere Gesellschaft von elementarer Bedeutung. Gegenwärtig sind über 100 Millionen chemische Verbindungen beschrieben, deren chemische, physikalische und toxische Eigenschaften stark variieren.¹ Während viele Stoffe ungefährlich sind, sind andere bei Inhalation, oraler Aufnahme oder Hautkontakt schon in kleinsten Mengen für den Menschen gesundheitsschädlich oder gar lebensbedrohlich.

1.1 Bedeutung und Epidemiologie chemischer Verletzungen

Unfälle in der chemischen Industrie², der Landwirtschaft³, in Forschungslaboren^{4,5} oder in Privathaushalten⁶ können ebenso wie Naturkatastrophen⁷ oder Terroranschläge⁸⁻¹⁰ zu einer Freisetzung von chemischen Gefahrstoffen führen.¹¹ Obgleich große Chemieunfälle, wie zum Beispiel 1984 in Bhopal¹², selten sind, wurden nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation durch Chemieunfälle zwischen 1970 und 1998 weltweit rund 13 000 Menschen getötet und 100 000 verletzt.¹³

Die amerikanische Giftinformationszentrale registrierte im Jahr 2015 mehr als 2 Millionen Anfragen und über 1200 expositions-assoziierte Todesfälle. Vergiftungen durch dermale Exposition waren in 7 % Grund für die Anfrage. In 6 % lag eine inhalative Aufnahme vor.¹⁴ Weltweit gingen nach Hochrechnungen von Prüss-Ustün *et al.* (2011) 346 000 Todesfälle im Jahr 2004 auf unbeabsichtigte akute Vergiftungen durch Inhalation, orale Aufnahme oder Hautkontakt mit Chemikalien zurück.¹⁵ Absolute Zahlen zu Toten und Verletzten durch chemische Exposition variieren jedoch aufgrund uneinheitlicher Definitionen sowie methodischer Unterschiede sehr stark und sollten mit entsprechender Vorsicht interpretiert werden.

Die Bedeutung für das Gesundheitssystem zeigt sich auch darin, dass in Verbrennungszentren 2-6 % der Patienten aufgrund von Verätzungen aufgenommen werden.¹⁶⁻¹⁸ Abgesehen von Unfällen geht, insbesondere in Entwicklungsländern, ein nicht unerheblicher Anteil der Verätzungen auf tätliche Angriffe mit Chemikalien zurück.¹⁹⁻²⁵ Darüber hinaus ist in einigen Regionen die Verwendung von Chemikalien in suizidaler Absicht verbreitet.²⁶⁻²⁸

Neben der Herstellung, Lagerung und Weiterverarbeitung stellt der Transport von Gefahrstoffen ein potenzielles Risiko dar.^{29,30} Im Jahr 2010 wurden in Deutschland 307 Millionen Tonnen Gefahrgüter transportiert. Dies entspricht einem Anteil an allen beförderten Gütern von rund 8 %.³¹ Trotz umfangreicher Sicherheitsmaßnahmen sind Unfälle bei der Beförderung von gefährlichen Gütern Realität. Laut Bundesamt für Güterverkehr waren Gefahrgutgüterkraftfahrzeuge im Zeitraum von 1992 - 2003 pro Jahr durchschnittlich an rund 275 Unfällen mit Personenschäden beteiligt. Bei ca. 11 % dieser Unfälle kam es zu einer Freisetzung von Gefahrgut.³² Für Amerika zeigt eine Auswertung von Horton *et al.* (2003), dass bei 7,8 % der Transport-assoziierten Gefahrstoffunfälle eine Dekontamination von Personen erfolgen musste.²⁹

Da sich Unfälle trotz strengster Sicherheitsstandards und Schutzmaßnahmen nicht gänzlich vermeiden lassen, kommt der Etablierung effektiver Dekontaminationsmethoden eine hohe Bedeutung zu. Die Dekontamination ist nicht nur für die unmittelbar Betroffenen entscheidend, sondern auch, um eine sekundäre Kontamination von Rettungsdienst- und Krankenhauspersonal zu verhindern. Dass die sekundäre Kontamination von medizinischem Personal kein komplett abstraktes Szenario ist und potenziell durch eine Evakuierung der Notaufnahme zu einem Zusammenbruch der medizinischen Versorgung führen kann, zeigen frühere Zwischenfälle.^{33,34}

1.2 Hautdekontamination

Die Hautdekontamination stellt neben der Sicherung der Vitalfunktionen die vordringliche Maßnahme bei Kontamination mit Chemikalien dar.³⁵ Der initiale und wichtigste Schritt ist hierbei die umgehende Entkleidung betroffener Personen. Es wird geschätzt, dass alleine durch diese Maßnahme die Kontamination um 75 - 90 % reduziert werden kann.^{35,36} Kleidung verhindert das Verdunsten von flüchtigen Substanzen und wirkt, im Sinne eines okklusiven Verbandes, durch Steigerung der Hydratation fördernd auf die transdermale Absorption.³⁶ Bei der Entfernung der Kleidung ist eine Kontaminationsverschleppung und Aerosolbildung zu vermeiden. Aus diesem Grund wird empfohlen, kontaminierte Kleidungsstücke aufzuschneiden, anstatt sie, insbesondere über den Kopf, auszuziehen.^{35,37}

Um eine Inkorporation sowie eine sekundäre Kontamination nachgeordneter rettungsdienstlicher Strukturen zu verhindern, wird anschließend, vor der definitiven medizinischen Versorgung, eine Reinigung der Haut durchgeführt. Vom Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe erarbeitete Konzepte^{37,38} sehen hierbei zwei Arbeitsschritte vor: Initial erfolgt eine vorgezogene, punktuelle Reinigung (sog. Spotdekontamination) einzelner Körperstellen (Augen, Nasen-Rachenraum, Wunden, geplante Punktionsstellen etc.) mittels Schwämmen und Wasser. Ziel der Maßnahme ist es, lebensrettende Sofortmaßnahmen ohne Inkorporation zu ermöglichen. Anschließend werden zum Schutz vor erneuter Verunreinigung Wunden mit einem selbstklebenden Folienverband abgedeckt und die abschließende Ganzkörperdekontamination durch Duschen mit Wasser, gegebenenfalls unter Tensidbeimischung, vollzogen.^{37,38} Die Spotdekontamination wird insbesondere bei einem Massenansturm von Verletzten als essentiell angesehen, da Analysen früherer Schadensfälle gezeigt haben, dass es bedingt durch die Masse an Verletzten zu einer Verzögerung der Dekontamination kommen kann, so dass häufig nur vital stabilisierte Patienten den Dekontaminationsprozess lebend durchlaufen.³⁷ Um eine Zunahme der dermalen Absorption sowie eine Kontaminationsverschleppung zu vermeiden, rät das Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe keine reibenden Bewegungen bei der Spotdekontamination durchzuführen.³⁷ Wissenschaftlich gesicherte Erkenntnisse hierzu sind jedoch spärlich und fehlen weitestgehend, sodass bis dato unklar ist, mit welcher Wischtechnik die beste Reinigungswirkung bei gleichzeitig minimaler Kontaminationsverschleppung und Absorptionsförderung erzielt werden kann.

Da Wasser schnell und ubiquitär verfügbar ist, empfehlen die meisten Sicherheitsdatenblätter das sofortige Abwaschen kontaminierter Hautstellen unter fließendem Wasser.³⁹ Der Nutzen dieses Vorgehens ist durch eine Reihe von Untersuchungen belegt: In einer *In-vitro*-Studie konnten Zhai *et al.* (2008) für das Pestizid Glyphosat Abwaschraten von über 90 % nachweisen, wenn die Dekontamination innerhalb von 3 Minuten erfolgte. Die Ergebnisse waren unabhängig davon, ob Leitungswasser, isotone oder hypertone Spüllösung verwendet wurde.⁴⁰ Pullin *et al.* (1978) untersuchten in einer *In-vivo*-Studie an Schweinen die Dekontaminationseffektivität von Wasser nach Phenol-Exposition. Im Vergleich zur Kontrollgruppe (keine Dekontamination) war nach Reinigung der Hautoberfläche unter fließendem Wasser nicht nur die Plasma-Phenol-Kon-

zentration geringer, die Tiere zeigten auch weniger Symptome und höhere Überlebensraten.⁴¹ Leonard *et al.* (1982) verglichen das Outcome von 35 chemisch kontaminierten Patienten abhängig davon, ob eine Spülung betroffener Hautareale umgehend oder erst bei Aufnahme im Krankenhaus eingeleitet wurde. Unverzüglich mit Wasser dekontaminierte Patienten entwickelten seltener drittgradige Verätzungen und zeigten eine signifikant kürzere Krankenhausverweildauer als Patienten die erst im Krankenhaus behandelt wurden.⁴²

Möglichweise stellt Wasser jedoch nicht das ultimative Dekontaminationsmittel dar, da es im Rahmen der Dekontamination mit Wasser und Seife zu einer Steigerung der transdermalen Absorption kommen kann. Das Phänomen, dass Substanzen durch eine Nassdekontamination nicht nur von der Haut ab, sondern auch verstärkt in diese eingewaschen werden, ist in der Literatur als „Wash-in-Effekt“ beschrieben und konnte in zahlreichen Untersuchungen, *in vitro* und *in vivo*, nachgewiesen werden.^{43–48} In einer Untersuchung von Misik *et al.* (2012) nahm die Hautpermeation von Paraoxon nach der Dekontamination mit Wasser und Seife um 60 - 290 % zu.⁴⁶ Loke *et al.* (1999) konnten für Malonsäurediethylester ein ähnlichen Effekt zeigen. Verglichen mit der Kontrollgruppe, bei der keine Dekontamination erfolgte, war die transdermale Penetration in den ersten 2 Stunden nach der Nassdekontamination um 20 - 98 % erhöht.⁴⁷ In einer Untersuchung von Lademann *et al.* (2011) konnten durch Reinigung der Hautoberfläche unter fließendem Wasser zwar 40 % des applizierten Octinoxats abgewaschen werden, Octinoxat war jedoch, verglichen mit nicht dekontaminierter Haut, in tiefen Hautschichten nachweisbar.⁴⁵ Als Ursache für den „Wash-in-Effekt“ werden unter anderem schädigende Einflüsse der zugesetzten Tenside auf die Integrität der Hautbarriere sowie eine Hydratation des *Stratum corneum* diskutiert (vgl. Kapitel 1.3).^{43,44} Ein weiteres Problem der Nassdekontamination, insbesondere im präklinischen Setting, stellt die Auskühlung der Patienten dar.^{49,50}

Alternativen zur konventionellen Dekontamination mittels Wasser und Seife werden in der Literatur kontrovers diskutiert. Bei schlecht oder nicht wasserlöslichen Substanzen favorisieren einige Autoren die Spülung mit Polyethylenglykol (PEG).^{37,51} Die Datenlage, ob PEG effektiver als Wasser ist, ist jedoch uneinheitlich. Während Pullin *et al.* (1978) bei Kontamination mit Phenol keinen Unterschied zwischen Wasser und PEG feststellen konnten,⁴¹ waren in einer Untersuchung von Monteiro-Riviere *et al.* (2001)

die Phenol-induzierten Hautschäden nach Spülung mit PEG geringer. Bezüglich der systemischen Aufnahme bestand kein Unterschied.⁵² Bei Kontamination der Haut mit Methylendiphenylisocyanat legen Untersuchungen von Wester *et al.* (1999) eine Überlegenheit von PEG im Vergleich zu Wasser nahe.⁵³ Diverse weitere Dekontaminationsmethoden wie zum Beispiel die Reinigung betroffener Hautareale mit Maisöl⁵³, Methanol⁵⁴, Bleicherde⁵⁵, Milch⁵⁶, Detergenzien^{57,58} oder speziellen, kommerziell erhältlichen Dekontaminationslösungen (RSDL⁵⁵, Hexafluorin⁵⁹, Diphoterine^{60,61} etc.) sind in der Vergangenheit untersucht worden. Arbeiten von Lademann *et al.* (2010 u. 2011) zeigen, dass eine Trockendekontamination mit absorbierenden Tüchern Vorteile gegenüber der herkömmlichen Nassdekontamination haben kann.^{45,62} Bei Kontamination mit einer fluoreszierenden Modellsubstanz waren die in den Hautfurchen und Haarfollikelöffnungen verbleibenden Rückstände geringer wenn die Dekontamination mit absorbierenden Tüchern anstatt mit Wasser und Seife erfolge.⁶² In einer Folgestudie zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Während durch Spülen mit Wasser 40 % der applizierten Dosis von der Haut entfernt werden konnten, waren es bei der Dekontamination unter Verwendung absorbierender Tücher 65 %. Im Vergleich zur Reingung unter fließendem Wasser war die Trockendekontamination nicht nur effektiver, die applizierte Modellsubstanz drang auch weniger tief in die Haut ein.⁴⁵

1.3 Perkutane Absorption

Neben der lokalen Gewebedestruktion kann eine Vielzahl an Chemikalien durch Absorption über die Haut systemische Effekte hervorrufen.^{16,63} Bei Flusssäure können zum Beispiel bereits handtellergroße Verätzungen durch resorptive Giftwirkung zu Elektrolytstörungen (Hypokalziämie, Hypomagnesiämie, Hyperkaliämie) und multiplem Organversagen mit tödlichem Verlauf führen.^{64–68} Das Verständnis der perkutanen Absorption ist durch Studien der letzten Jahre erheblich erweitert worden. Es konnte eine Reihe von Faktoren identifiziert werden, welche die Permeabilität der Hautbarriere, und damit die Wirksamkeit einer postexpositionell durchgeführten Dekontamination, beeinflussen.

Die äußerste Schicht der Epidermis, das *Stratum corneum*, bildet eine physiologische Barriere, die das Eindringen von potenziell toxischen Stoffen behindert.⁶⁹ Für die meisten Substanzen ist die Diffusion durch das *Stratum corneum* der limitierende Schritt in der transdermalen Penetration.^{39,44} Das *Stratum corneum* besteht aus abgestorbenen,

verhornten Zellen, den Korneozyten, welche von einer Lipidmatrix umgeben sind.³⁹ Abhängig von der Körperregion, mechanischer Beanspruchung, UV-Exposition und Hydratationsgrad gibt es große topographische Unterschiede in der Dicke des *Stratum corneums*.^{69,70} Entsprechend stark variieren die Penetrations- und Absorptionsraten von topisch applizierten Substanzen zwischen den verschiedenen Körperregionen.^{71–74} In einer Studie von Rougier *et al.* (1986) war die Haut-Permeabilität der Stirn für Benzoesäure dreimal so groß wie die des Rückens.⁷¹ Interessanterweise zeigten Ergebnisse von Maibach *et al.* (1971) und Wester *et al.* (1984), dass sich die Unterarme und Handflächen trotz großer Unterschiede in der Dicke des *Stratum corneums* in ihrer Permeabilität für Pestizide kaum unterschieden.^{74,75} Die Dicke des *Stratum corneums* kann somit nicht alleine die beobachteten Penetrationsunterschiede erklären.

Neben der Dicke wird die Permeabilität des *Stratum corneums* auch durch die Hydratation der Haut beeinflusst.⁷⁶ Bei vielen topisch applizierten Substanzen nimmt die perkutane Absorption mit steigendem Wassergehalt des *Stratum corneums* zu.^{39,77,78} Misik *et al.* (2012) konnten zeigen, dass nasse Haut für Paraoxon signifikant permeabler als trockene war.⁴⁶ Während der Hydratationseffekt in der Dermato-Pharmakologie und -Therapie genutzt wird, um die Wirkstoffaufnahme zu verbessern (okklusive Verbände), kann eine gesteigerte Absorption bei Kontamination mit Gefahrstoffen die systemische Toxizität erhöhen.

Zahlreiche Untersuchungen, *in vitro* und *in vivo*, legen den Verdacht nahe, dass die Haarfollikel eine Rolle bei der dermalen Absorption spielen.^{72,79–81} Hinsichtlich Anzahl und Größe der Haarfollikel gibt es beträchtliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Körperregionen. So weist die Stirn pro Quadratzentimeter etwa 10-mal so viele Haarfollikel auf wie der Rücken.⁸² Regionen mit großen und vielen Haarfollikeln zeigen hierbei höhere Absorptionsraten.^{72,79} Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen konnten Hueber *et al.* (1994) nachweisen, dass Haut ohne Hautanhangsgebilde eine verringerte Absorption verglichen mit normaler Haut aufweist.⁸⁰ Die Haarfollikel wirken im Sinne eines Shuntweges^{78,83} und stellen ein Langzeitreservoir für topisch applizierte Substanzen dar.^{84,85} Otberg *et al.* (2007) konnten zeigen, dass Koffein nach topischer Applikation bereits nach 5 Minuten im Blut nachweisbar war und, dass die Aufnahme in den ersten 20 Minuten ausschließlich via follikulärer Penetration erfolgte.⁸¹ Interessanterweise nehmen nicht alle Haarfollikel gleichzeitig an der Shunt diffusion teil. Bei

Untersuchungen von Otberg *et al.* (2004) waren 74 % der Haarfollikel des Unterarmes geöffnet, während der Rest durch abgeschilferte Korneozyten blockiert war. Durch mechanische Peelingbehandlungen konnte die Anzahl geöffneter Follikel signifikant erhöht werden.^{85,86} Neben der Rekrutierung von Haarfollikeln mittels Peeling kann die follikuläre Penetration auch durch Massageanwendungen gesteigert werden.^{87,88} Es ist zu vermuten, dass ein intensives Abreiben der Haut im Rahmen der Dekontamination möglicherweise ähnliche Effekte hat und entsprechend vermieden werden sollte, um die systemische Aufnahme nicht zu fördern.

Neben der Beschaffenheit der Haut haben auch das Vehikel⁸⁹ sowie die physikochemischen Eigenschaften topisch applizierter Substanzen, insbesondere das Molekulargewicht und die Löslichkeit, Einfluss auf die dermale Absorption. Vorangegangene Untersuchungen legen hierbei einen inversen Zusammenhang zwischen Molekulargewicht und Penetrationsrate nahe.^{76,90–93} Übereinstimmend konnten Nielsen *et al.* (2004) für drei Pestizide mit vergleichbarer Löslichkeit aber unterschiedlichem Molekulargewicht zeigen, dass die Penetration in die Haut abnahm, je größer das Molekulargewicht war.⁹¹ Für den Bereich zwischen 200-500 g/mol gehen Idson (1975) und Goosen *et al.* (1998) jedoch lediglich von einer geringen Korrelation zwischen Molekulargewicht und Penetrationsrate aus.^{93,94} Die Wasser- bzw. Fettlöslichkeit einer Substanz, allgemein mit Hilfe des Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten (Log P) ausgedrückt, stellt eine weitere Einflussgröße dar. Hierbei scheint eine parabelförmige Beziehung zwischen Log P und perkutaner Absorption zu bestehen.^{95,96} Mäßig lipophile Substanzen werden demnach bevorzugt über die Haut aufgenommen, während sowohl sehr stark als auch sehr schwach fettlösliche Stoffe schlechter absorbiert werden. Die maximale Absorption ist nach Yano *et al.* (1986) bei einem Log P-Wert um 2,5 erreicht.⁹⁶ Zhang *et al.* (2011) nennen übereinstimmend einen Log P-Wert von 3.⁹⁵

1.4 Untersuchte Substanzen

Die Wirksamkeit medizinischer Reinigungstücher soll im Rahmen der vorliegenden Arbeit exemplarisch anhand von zwei Modellsubstanzen, Capsaicin und 2,2'-Dichlordiethylether, untersucht werden.

1.4.1 2,2'-Dichlordiethylether - Ein Analogon des chemischen Kampfstoffes Senfgas

2,2'-Dichlordiethylether (DCEE) ist eine wenig flüchtige, farblose bis gelbliche Flüssigkeit mit einem unangenehm stechenden Geruch.⁹⁷ DCEE ist mäßig lipophil und schlecht in Wasser löslich (Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient $\log P = 1,29$) (Tabelle 1).⁹⁸ Verwendet wird die giftige und kanzerogene Substanz als Lösungsmittel für Harze, Öle und Lacke, als Scheuermittel in der Textilindustrie sowie als Pestizid. Durch Inhalation, orale Aufnahme oder Absorption über die Haut kann es zu schweren bis tödlichen Vergiftungen kommen.^{99,100} Interessanterweise ist DCEE ein Struktur analogon des chemischen Kampfstoffes Senfgas (Abbildung 1). Anders als bei Senfgas kommt es bei Hautkontakt mit DCEE jedoch nicht zur Ausbildung von Blasen. Aufgrund seiner geringeren Toxizität (keine blasenbildenden Eigenschaften) wurde DCEE bereits in vorangegangenen Studien als Surrogat für Senfgas verwendet.^{101–103} Eine Übersicht über die physikalisch-chemischen Eigenschaften von DCEE im Vergleich zu Senfgas gibt Tabelle 1.

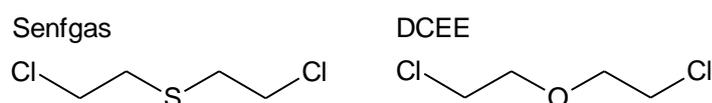


Abbildung 1 Strukturformel von Senfgas und DCEE

Tabelle 1 Physikalisch-chemische Eigenschaften von Senfgas und DCEE. Angaben aus der Datenbank PubChem^{98,104} übernommen.

Eigenschaften	DCEE	Senfgas
Summenformel	C ₄ H ₈ Cl ₂ O	C ₄ H ₈ Cl ₂ S
Molekulargewicht (g/mol)	143,01	159,07
Löslichkeit in Wasser (mg/L, 20 bzw 22 °C)	10200	920
Log P	1,29	2,14
Dampfdruck (mmHg, 25°C)	1,55	0,11

Obgleich der Einsatz von chemischen Kampfstoffen durch eine Reihe von internationalen Übereinkommen wie dem Genfer Protokoll von 1925¹⁰⁵ oder der Chemiewaffenkonvention von 1997¹⁰⁶ geächtet ist, stellt Senfgas eine anhaltende Gefahr sowohl im militärischen als auch im zivilen Bereich dar.¹⁰⁷ Zwar wurden bis zum Jahr 2012 ca. 85 % der deklarierten Bestände vernichtet, doch existieren laut Schätzungen der OPCW weltweit noch immer ca. 2500 Tonnen Senfgas.¹⁰⁸ Im Rahmen militärischer Konflikte wurde Senfgas erstmalig 1917 im Ersten Weltkrieg eingesetzt.¹⁰⁹ Seitdem

kam Senfgas in über 10 bewaffneten Konflikten zum Einsatz;¹¹⁰ zuletzt 2015 in Syrien.^{111,112}

Dass chemische Kampfstoffe ein reales und ernstzunehmendes Risiko für die Zivilbevölkerung darstellen, ist spätestens seit den von der Aum-Shinrikyo-Sekte verübten Anschlägen mit dem Nervengas Sarin in Matsumoto⁸ und Tokyo¹⁰ klar. Durch die kostengünstige und technisch verhältnismäßig leichte Herstellung, verbunden mit dem Potential, schon nach einer kurzen Expositionszeit erhebliche Gesundheitsschäden hervorzurufen, ist nicht auszuschließen, dass auch von Senfgas eine potentielle Gefahr im Rahmen terroristischer Anschläge ausgeht.^{110,113} In der Literatur gibt es darüber hinaus mehrere Fallberichte von unfallbedingter Senfgasexposition von Zivilpersonen. Da nach Ende des Zweiten Weltkrieges große Mengen chemischer Kampfstoffe im Meer verklappt wurden,¹¹⁴ sind insbesondere Fischer in der Vergangenheit schon mehrfach durch Senfgas verletzt worden.^{115–117} Verletzungen durch versehentliche Kontamination mit Senfgas sind außerdem bei Sammlern militärischer Munition,¹⁰⁷ bei Arbeitern in Lagerstätten für Chemiewaffen^{118,119} sowie im Rahmen von Erdarbeiten¹²⁰ beschrieben. Diese Fälle zeigen deutlich, dass Dekontaminationsmethoden nach Exposition gegenüber Senfgas auch zivil-medizinisch von Bedeutung sind und dass prinzipiell jedes Krankenhaus mit der akutmedizinischen Behandlung von Senfgasverletzten konfrontiert sein kann.

Das klinische Bild nach Exposition gegenüber Senfgas ist insbesondere durch die hautschädigenden Effekte der Substanz charakterisiert, welche sich typischerweise erst nach einem symptomfreien Intervall von mehreren Stunden manifestieren.¹²¹ Während die Haut bei geringen Konzentrationen lediglich erythematös und ödematös verändert erscheint, kommt es bei höheren Konzentrationen zur Ausbildung von subepithelialen Blasen bis hin zur nekrotischen Gewebeerstörung.¹²² Des Weiteren sind systemische Effekte wie zentral nervöse Funktionsstörungen, Myelosuppression sowie Schädigungen des Respirations- (Tracheobronchitis, Pneumonie, Lungenödem) und Gastrointestinaltraktes (Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen) beschrieben.^{121–124} Zwar zeichnet sich Senfgas durch eine vergleichsweise niedrige Letalität aus, nur ca. 3 % der im ersten Weltkrieg durch Senfgas Verletzten starben,¹²⁵ der Heilungsprozess

ist jedoch langwierig. Nach Mellor *et al.* (1991) dauert die Heilung von Senfgas-induzierten Hautschäden, verglichen mit thermischen Verbrennungen gleichen Ausmaßes, etwa doppelt so lange.¹²⁵

1.4.2 Capsaicin - Der Reizstoff in Pfefferspray

Pfeffersprays sind Reizstoffsprühgeräte, welche sowohl von Polizei- und Ordnungskräften als auch von Privatpersonen zur Selbstverteidigung bzw. Gefahrenabwehr eingesetzt werden.¹²⁶ In Deutschland wird Pfefferspray zumeist als „Tierabwehrspray“ vermarktet und unterliegt bei entsprechender Kennzeichnung nicht dem Waffengesetz. Derartige Sprays sind in Deutschland frei verkäuflich und dürfen ohne weitere Prüfung erworben und mitgeführt werden; ein Waffenschein ist nicht erforderlich.^{127–129} Der in Pfefferspray herkömmlich verwendete Reizstoff *Oleoresin Capsicum* (OC) enthält als pharmakologisch wirksame Bestandteile Capsaicinoide in hoher Konzentration. Capsaicinoide sind Alkaloide, welche im Sekundärstoffwechsel von Pflanzen der Gattung *Capsicum* (Chili- oder Cayenne-Pfeffer [*Capsicum frutescens*], Paprika [*Capsicum annum*]) gebildet werden und maßgeblich deren Schärfegrad bestimmen.^{126,130,131} Insgesamt sind fünf natürlich vorkommende Capsaicinoide bekannt: Capsaicin, Dihydrocapsaicin, Nordihydrocapsaicin, Homodihydrocapsaicin und Homocapsaicin.¹³² Die potentesten und anteilig am bedeutendsten Vertreter sind Capsaicin und Dihydrocapsaicin, auf welche zusammen etwa 90 % der totalen Capsaicinoidkonzentration in Chili- und Paprikafrüchten entfallen.¹³¹

Capsaicin ist eine weißlich-kristalline, geruchslose und stark lipophile Substanz, welche schlecht in Wasser, aber gut in Alkohol und anderen organischen Lösungsmitteln löslich ist (Tabelle 2). Capsaicin und Dihydrocapsaicin zählen chemisch-strukturell zu den Vanilloiden und bestehen aus einem Benzolring mit einer hydrophoben Kohlenstoffseitenkette und einer polaren Amidgruppe (Abbildung 2).¹³⁰

Die Wirkung von Capsaicin wird durch Bindung an den TRPV1-Rezeptor vermittelt. TRPV1 ist ein ligandengesteuerter, nichtselektiver Kationenkanal, welcher mehrheitlich von peripheren sensorischen Nervenzellen exprimiert wird und als polymodaler Nozizeptor fungiert.^{130,133,134} Die Rezeptorbindung von Capsaicin bewirkt über einen intrazellulären Calcium-Einstrom die Depolarisation afferenter Neurone sowie die exozytotische Freisetzung inflammatorischer Neuropeptide wie Substanz P und CGRP.^{130,135} Klinisch dominieren bei Pfefferspray-Exposition okuläre Symptome wie

eine verstärkte Tränensekretion und ein schmerzbedingter Schluss der Augenlider. Bei Hautkontakt kommt es zu einer intensiven Schmerzempfindung und einer Entzündungsreaktion mit Hautrötung und Schwellung. Zudem können respiratorische Störungen wie Atemnot, Hustenreiz und Bronchokonstriktion auftreten. Im Regelfall klingen die Symptome innerhalb von 30 bis 60 Minuten folgenlos ab.^{56,135,136} Langzeitschäden wie korneale Läsionen sind jedoch möglich.¹³⁷ Obgleich Pfefferspray allgemein als nicht tödliche Waffe gilt, sind in der Literatur mehrere Todesfälle nach Pfefferspray-Exposition beschrieben; vor allem bei Personen unter Drogeneinfluss sowie bei Asthmatikern.^{138–140}

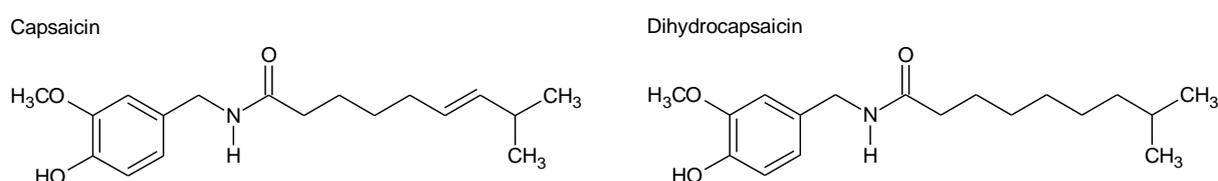


Abbildung 2: Strukturformel von Capsaicin und Dihydrocapsaicin

Tabelle 2: Physikalisch-chemische Eigenschaften von Capsaicin und Dihydrocapsaicin. Angaben aus den Datenbanken PubChem¹⁴¹ und ChemSpider¹⁴² übernommen.

Eigenschaften	Capsaicin	Dihydrocapsaicin
Summenformel	C ₁₈ H ₂₇ NO ₃	C ₁₈ H ₂₉ NO ₃
Molekulargewicht (g/mol)	305,42	307,43
Löslichkeit in Wasser (mg/L, 25 °C)	10,3	2,81
Log P	3,04	3,78
Dampfdruck (mmHg, 25 °C)	0,00000013	6,4*10 ⁻¹⁰

1.5 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit

Ziel der Arbeit ist es, über den laborexperimentellen Vergleich verschiedener Dekontaminationsverfahren Hinweise zur evidenzbasierten Verbesserung der rettungsdienstlichen und klinischen Versorgung chemisch kontaminierter Patienten zu erhalten. Im Besonderen soll die Eignung von medizinischen Reinigungstüchern für die Spot-Dekontamination untersucht und mit der konventionellen Nassdekontamination verglichen werden.

Methodisch soll zunächst ein standardisiertes *In-vitro*-Schweinehautmodell etabliert werden. Ein Schwerpunkt liegt hierbei auf der Entwicklung und Validierung chromatographischer Methoden zur quantitativen Analyse der beiden Modellsubstanzen,

Capsaicin und DCEE, mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) und Headspace-Gaschromatographie (HS-GC).

Folgende Forschungsfragen und Hypothesen sollen anschließend im Rahmen der vorliegenden Studie überprüft werden sollen:

1. Der in vorangegangenen Studien beschriebene „Wash-in-Effekt“^{43–47} lässt Zweifel an dem gegenwärtig etablierten Konzept der Nassdekontamination aufkommen (vgl. Kapitel 1.2). Möglichweise ist eine Dekontamination mit medizinischen Reinigungstüchern effektiver als die herkömmliche Nassdekontamination.

Hypothese:

- a) Die nach der Dekontamination in der Haut verbleibende Capsaicin- bzw. DCEE-Konzentration ist bei einer Reinigung der Haut mit Hilfe von medizinischen Reinigungstüchern (statistisch signifikant) niedriger als nach Dekontamination mittels Schwamm und Wasser.
2. Bei der Spot-Dekontamination ist bis dato unklar, welche Wischtechnik die beste Reinigungswirkung bei minimaler Kontaminationsverschleppung ermöglicht (vgl. Kapitel 1.2). Möglicherweise weisen wischende und rotierende Reinigungsverfahren durch Kontaminationsverschleppung und Steigerung der follikulären Penetration (vgl. Kapitel 1.3) eine schlechtere Reinigungsleistung auf, als durch ein bewegungsarmes Aufpressen der Reinigungstücher auf die Hautoberfläche erzielt werden kann.

Hypothese:

- a) Die Wischtechniken „Drehen“, „Wischen“ und „Aufpressen“ unterscheiden sich in Bezug auf ihre Reinigungseffektivität.
- b) „Aufpressen“ ist (auf Grund fehlender Kontaminationsverschleppung und geringerer follikulärer Penetrationssteigerung) signifikant effektiver als „Wischen“ und „Drehen“.
- c) Wischende Reinigungsprozeduren führen zu einer Kontaminationsverschleppung in zuvor nicht betroffene Hautareale.

3. Vorgegangene Studien betonen die Wichtigkeit einer zeitnahen Dekontamination, da mit steigender Expositionszeit die Wirksamkeit der Dekontamination abnimmt.^{40,47,53,54,143,144} Quantitative Daten über die Größe des Zusammenhangs zwischen Expositionsdauer und Dekontaminationseffektivität sind jedoch spärlich. Die Frage, um welchen Faktor sich die Wirksamkeit der Dekontamination pro Zeiteinheit verschlechtert, soll anhand eines Regressionsmodells exemplarisch für die Kontamination mit Capsaicin untersucht und mit typischen Zeitintervallen der rettungsdienstlichen Versorgung ins Verhältnis gesetzt werden.

Hypothese:

- a) Die Expositionszeit hat einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Dekontamination.
- b) Mit steigender Expositionszeit nimmt die Wirksamkeit der Dekontamination ab.

2. Material und Methoden

2.1 Chemikalien und Dekontaminationsmittel

Eine Übersicht über die in der Arbeit verwendeten Chemikalien gibt Tabelle 3. Sofern nicht anders angegeben wurde destilliertes, mittels Milli-Q-Wasseraufbereitungsanlage (Milli-Q biocel, $\approx 18 \text{ M}\Omega$, Merck Millipore, Billerica, USA) gereinigtes Wasser verwendet. Die Dekontamination erfolgte mit Hilfe eines als Medizinprodukt der Klasse IIa zertifizierten Hautreinigungstuches (Easyderm[®], Medi, Bayreuth, Deutschland). Das Easyderm[®]-Reinigungstuch besteht aus einer Viskosefasermatrix (100 g/m^2) und enthält als Inhaltsstoffe unter anderem Blätterextrakt der *Aloe Barbadensis*, Phanthenol, Allantoin sowie Phospholipide. Laut Hersteller ist es explizit für die Anwendung auf Wunden und Schleimhäuten geeignet. Als Referenz diente ein in einem herkömmlichen Drogeriemarkt erhältlicher Schwamm (Spontex[®] Tuchschwamm, MAPA, Zeven, Deutschland).

Tabelle 3: Verwendete Chemikalien

Bezeichnung	Hersteller
Capsaicin natural*	Sigma-Aldrich, St. Louis, USA
2,2'-Dichlordiethylether	Merck Suchardt, Hohenbrunn, Deutschland
Phenacetin	Sigma-Aldrich, St. Louis, USA
Halothan	Sanvital Pharma, Bayerisch Gmain, Deutschland
Isopropanol	Merck, Darmstadt, Deutschland
2-Methoxyethanol	Riedel-de Haën, Seelze, Deutschland
Acetonitril	Merck, Darmstadt, Deutschland
Kaliumdihydrogenphosphat	Carl Roth, Karlsruhe, Deutschland

* enthält 65 % Capsaicin und 35 % Dihydrocapsaicin

2.2 Schweinehaut

Die Schweinehaut wurde über einen lokalen Schlachthof bezogen und auf eine Dicke von 3-4 mm zugeschnitten. Die Lagerung der präparierten Haut erfolgte bis zur Analyse in luftdicht verpackten Druckverschlussbeuteln bei $-20 \text{ }^\circ\text{C}$.

2.3 Applikation

Als Surrogat für Pfefferspray wurde eine Lösung mit einer definierten Capsaicinoid-Konzentration hergestellt. Hierfür wurden 20 mg Capsaicin natural in 1 mL Isopropanol gelöst, so dass ein „Pfefferspray“ mit einer Gesamtcapsaicinoidkonzentration von

20 mg/mL und einem prozentualen Anteil von 65 % Capsaicin und 35 % Dihydrocapsaicin resultierte.

Die gefrorenen Hautproben wurden in Streifen von 2 cm Breite geschnitten, an den Enden mit Hilfe von Stecknadeln auf einer mit Alufolie beschichteten Styroporplatte fixiert und für 10 Minuten bei Raumtemperatur aufgetaut. Nach dem Trockentupfen der Hautoberfläche mit Papiertüchern (Kleenex® Facial Tissues, Kimberley-Clark, Dallas, USA) wurde ein 1 × 1 cm großer Bereich mit einem dokumentenechten Stift markiert und entweder 5 µL DCEE oder 5 µL der Capsaicinlösung auf die markierte Hautoberfläche appliziert. Mit dem rückseitigen Ende einer Pipettenspitze erfolgte unmittelbar anschließend eine gleichmäßige Verteilung des aufgetragenen Kontaminanten über das 1 cm² große Applikationsfeld.

2.4 Dekontamination

Die Dekontamination erfolgte nach einer Expositionszeit von 10 Minuten mittels fünf verschiedener Methoden:

- Leitungswasser:
 - Spülen unter fließendem Wasser: Volumen: 12 mL, Dauer: 30 s, Temperatur 21,5 °C
- Spontex®-Schwamm:
 - „Wischen“: 4-maliges, unidirektionales Wischen, Anpressdruck 0,5 N/cm²
- Easyderm®-Reinigungstuch:
 - „Wischen“: 4-maliges, unidirektionales Wischen, Anpressdruck 0,5 N/cm²
 - „Drehen“: 4-maliges Drehen um je 360°, Anpressdruck 0,5 N/cm²
 - „Aufpressen“: bewegungsloses Aufsetzen für 1 min, Anpressdruck 0,5 N/cm²

Um bei der Dekontamination unter fließendem Wasser vergleichbare und reproduzierbare Bedingungen zu gewährleisten, kam eine Schlauchpumpe (Minipuls 3, Gilson, Middleton, USA) mit einem definierten Volumenstrom zur Anwendung. Die kontaminierten Hautproben wurden in einen Siebtrichter gegeben, mit Hilfe der Schlauchpumpe für 30 Sekunden mit 12 mL Leitungswasser (Temperatur 21,5 °C) abgeduscht und das Eluat für die Konzentrationsanalyse in einem Schraubverschluss-Reagenzglas aufgefangen. Für die Dekontamination mit dem Easyderm®-Reinigungstuch und dem Spontex®-Schwamm wurde eine Apparatur entwickelt, welche einen konstanten

Anpressdruck auf die Hautoberfläche ($0,5 \text{ N/cm}^2$) gewährleistet (Abbildung 3). Runde Stücke des Schwammes mit einem Durchmesser von $2,5 \text{ cm}$ wurden mit 1 mL Leitungswasser (Temperatur $21,5 \text{ }^\circ\text{C}$) befeuchtet und an der Unterseite der Stempelapparat fixiert. Die Dekontamination erfolgte anschließend durch 4-maliges unidirektionales Wischen über die Hautoberfläche. Um eine Kontaminationsverschleppung zu überprüfen, wurden in Wischrichtung drei 1 cm^2 große Hautareale mit einer Entfernung von 1 , 2 und 5 cm zum Applikationsfeld entnommen und auf Rückstände untersucht. Die Konzentration in den 3 und 4 cm entfernten Hautarealen wurde rechnerisch, unter der Annahme, dass die Konzentration ab einer Entfernung von 2 cm näherungsweise linear abnimmt, ermittelt. Für die Dekontamination mit dem Easyderm[®]-Reinigungstuch wurden 20 cm^2 große Stücke des Tuches auf die Dekontaminationsapparat gespannt. Die Wischdekontamination und die Untersuchung der Kontaminationsverschleppung erfolgten analog zum Spontex[®]-Schwamm. Die Reinigungseffektivität des Tuches wurde weiterhin überprüft, indem es für 1 Minute bewegungslos auf die Hautoberfläche gepresst oder 4-mal um 360° auf dem kontaminierten Areal gedreht wurde. Abbildung 4 gibt einen schematischen Überblick über den Versuchsablauf.

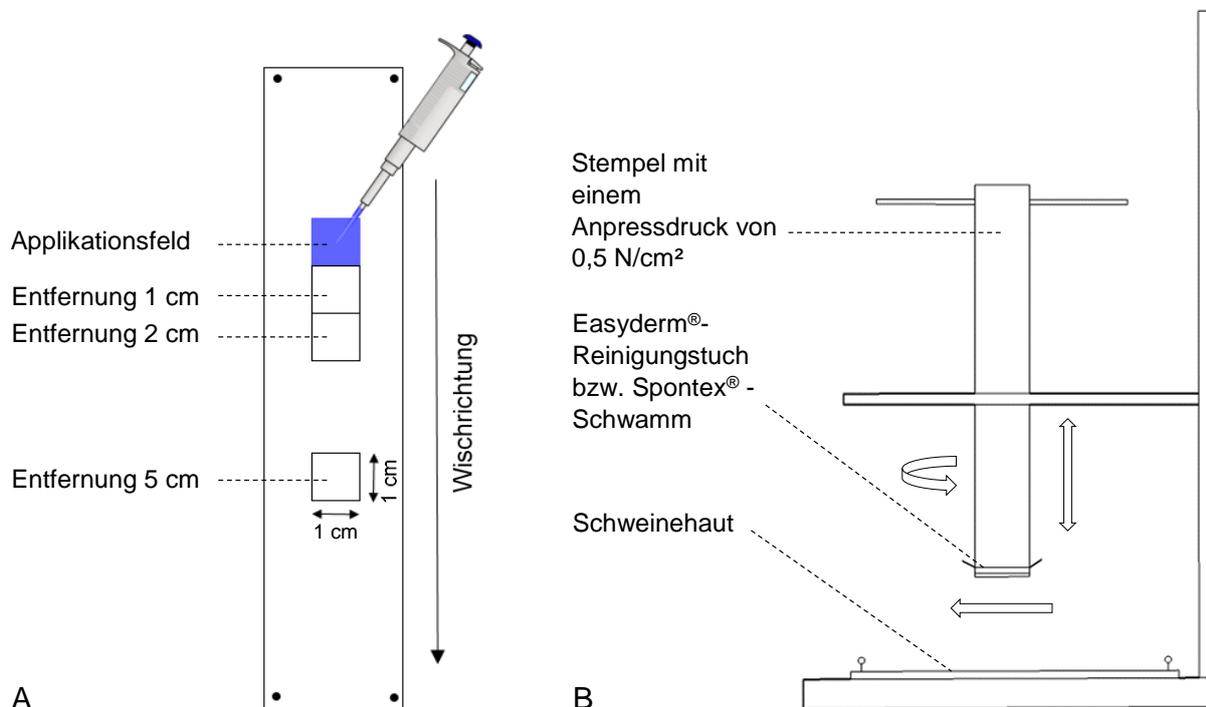


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Applikationsbereichs (A) sowie der Dekontaminationsapparatur (B). Ein Aliquot von $5 \mu\text{L}$ wurde auf die Hautoberfläche in einen zuvor markierten Bereich appliziert. Um zu untersuchen, ob es bei der Wisch-Dekontamination zu einer Verschleppung der Kontaminanten kommt, wurden in Wischrichtung drei Hautareale mit einer Entfernung von 1 , 2 , und 5 cm zum Applikationsfeld exzidiert und auf Rückstände untersucht. Die Dekontamination mit dem Easyderm[®]-Tuch und dem Spontex[®]-Schwamm erfolgte mittels einer Apparatur, welche einen konstanten Anpressdruck von $0,5 \text{ N/cm}^2$ gewährleistete.

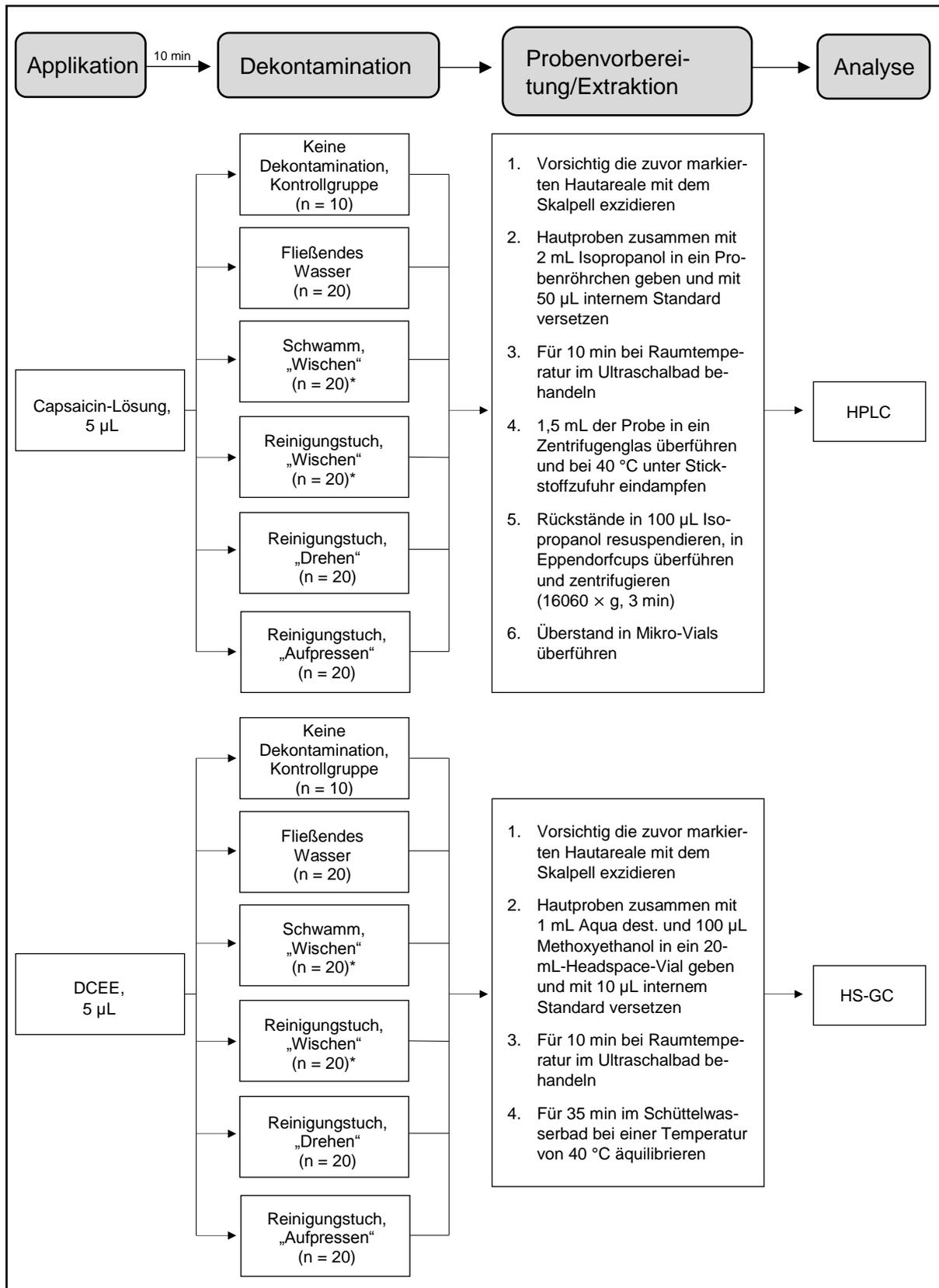


Abbildung 4: Vereinfachte schematische Darstellung des Versuchsablaufs. Nach der Dekontamination wurden die in der Haut (Applikationsfeld) verbleibenden Rückstände bestimmt. Zusätzlich wurde jeweils die im Dekontaminationsmittel (Tuch, Schwamm, Eluat) gebundene Konzentration analysiert (nicht dargestellt).

*: bei 6 der 20 Fälle wurde eine Verschleppung in angrenzende Hautareale überprüft (1, 2 und 5 cm Entfernung)

In einem zweiten Versuchsteil wurde untersucht, welchen Einfluss die Expositionszeit auf die Wirksamkeit der Dekontamination hat. Hierfür erfolgte exemplarisch 1 Minute ($n = 10$), 10 Minuten ($n = 20$), 30 Minuten ($n = 10$) und 60 Minuten ($n = 10$) nach Applikation von Capsaicin eine 4-malige Wisch-Dekontamination mit dem Easyderm[®]-Reinigungstuch.

2.5 Probenvorbereitung/Extraktion

Die Effektivität der Dekontamination wurde anhand der nach der Dekontamination in der Haut verbleibenden Rückstände beurteilt. Hierfür wurden die in Abbildung 3 gekennzeichneten Hautareale vorsichtig mit einem Skalpell exzidiert und die Kontaminanten aus der Haut extrahiert. Zusätzlich wurde die im Dekontaminationsmittel gebundene Konzentration bestimmt. Das methodische Vorgehen unterschied sich abhängig davon, ob eine Kontamination mit Capsaicin oder DCEE vorlag.

2.5.1 Capsaicin

Zunächst wurden 50 mg Phenacetin mit einer Analysenwaagen (BP221S, Sartorius, Göttingen, Deutschland) abgewogen, in einen Messkolben überführt und in 25 mL Isopropanol gelöst. Die resultierende Lösung enthielt 2 mg Phenacetin pro Milliliter und diente als interner Standard. Die mit Capsaicin kontaminierten Hautproben wurden zusammen mit 2 mL Isopropanol in ein Probenröhrchen gegeben, mit 50 μ L des internen Standards versetzt und für 10 Minuten bei Raumtemperatur im Ultraschallbad (Sono-*rex* super RK 510H, Bandelin, Berlin, Deutschland) behandelt. Die Extraktion von Capsaicin aus dem Easyderm[®]-Reinigungstuch und dem Spontex[®]-Schwamm erfolgte analog in 6 mL Isopropanol. Anschließend wurden 1,5 bzw. 4 mL der Probe in konisch zulaufende Zentrifugengläser überführt und bei 40 °C unter Stickstoffzufuhr vollständig eingedampft. Dem bei der Dekontamination unter fließendem Wasser aufgefangen Eluat wurde eine Aliquot von 9 mL entnommen, welches, nach Zugabe von 50 μ L des internen Standards, ebenfalls eingedampft wurde. Die Rückstände wurden in 100 μ L Isopropanol resuspendiert, in Eppendorfcups überführt und zentrifugiert ($16060 \times g$, 3 min, Biofuge pico, Hereus, Hanau, Deutschland). Abschließend wurde der Überstand in Mikro-Vials überführt und die Konzentration mittels HPLC bestimmt (vgl. Kapitel 2.6).

2.5.2 DCEE

Für die Analyse von DCEE wurden 40 µL Halothan in 11 mL Methoxyethanol gelöst und als interner Standard verwendet. Halothan ist bei Raumtemperatur leicht flüchtig, was zu Ungenauigkeiten beim Pipettieren führen kann. Die Massenkonzentration der Lösung wurde deshalb gravimetrisch bestimmt. Mit einer Analysenwaage (BP221S, Sartorius, Göttingen, Deutschland) wurde das Leergewicht eines luftdicht verschließbaren Glasröhrchens sowie das Gewicht nach Zugabe von 11 mL Methoxyethanol ermittelt. Anschließend wurden 40 µL Halothan hinzugefügt und die Lösung erneut gewogen. Das aus der Masse (m) und der Dichte (ρ) berechnete Gesamtvolumen ($V_{\text{ges.}}$) betrug 10,95 mL.

$$V[\text{mL}] = \frac{m[\text{g}]}{\rho[\text{g/mL}]}$$

$$V_{\text{ges.}} = \left(\frac{\text{Gew. nach Zugabe von Methoxyethanol} - \text{Leergew.}}{\text{Dichte Methoxyethanol}} \right) + \left(\frac{\text{Gew. nach Zugabe von Halothan} - \text{Gew. nach Zugabe von Methoxyethanol}}{\text{Dichte Halothan}} \right) \quad (1.1)$$

$$V_{\text{ges.}} = \left(\frac{24,1055 \text{ g} - 13,5785 \text{ g}}{0,965 \text{ g/mL}} \right) + \left(\frac{24,1817 \text{ g} - 24,1055 \text{ g}}{1,872 \text{ g/mL}} \right) = 10,95 \text{ mL}$$

Die Massenkonzentration (β) des internen Standards berechnete sich zu 6,96 mg/mL.

$$\beta[\text{g/mL}] = \frac{m[\text{g}]}{V[\text{mL}]}$$

$$\beta = \frac{\text{Gew. nach Zugabe von Halothan} - \text{Gew. nach Zugabe von Methoxyethanol}}{V_{\text{ges.}}} \quad (1.2)$$

$$\beta = \frac{24,1817 \text{ g} - 24,1055 \text{ g}}{10,95 \text{ mL}} = 0,00696 \text{ g/mL}$$

1 mL Aqua dest. und 100 µL Methoxyethanol wurden in 20-mL-Headspace-Vials vorgelegt, die Hautproben bzw. das verwendete Dekontaminationsmittel hinzugegeben und die Proben anschließend mit 10 µL des internen Standards versetzt. Dem bei der Dekontamination unter fließendem Wasser aufgefangenem Eluat wurde ein Aliquot von 1 mL entnommen und in ein Headspace-Vial überführt. Nach Zugabe von 100 µL Methoxyethanol und 10 µL des internen Standards wurden alle Proben für 10 Minuten im Ultraschallbad (Sonorex super RK 510H, Bandelin, Berlin, Deutschland) behandelt und anschließend für mindestens 35 Minuten im Schüttelwasserbad (SWB 25, Thermo Haake, Karlsruhe, Deutschland) bei einer Temperatur von 40 °C und einer Frequenz

von 40 min^{-1} äquibriert. Die Konzentrationsbestimmung erfolgte mittels Headspace-Gaschromatographie (vgl. Kapitel 2.7).

2.6 Analyse von Capsaicin und Dihydrocapsaicin mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

Die Konzentrationen von Capsaicin und Dihydrocapsaicin wurden mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (engl. high performance liquid chromatography, HPLC) bestimmt.

2.6.1 Instrumentelle Ausstattung und chromatographische Bedingungen

Das für die Analyse verwendete HPLC-System (Agilent 1200, Agilent Technologies, Santa Clara, USA) verfügte über eine programmierbare, binäre Pumpeneinheit (G1312B), einen Mikro-Vakuumentgaser (G1379B), einen thermostatisierbaren Säulenofen (G1316B), einen Autosampler (G1367C) sowie einen variablen Wellenlängendetektor des Typs G1314C. Zur Systemsteuerung sowie zur Integration und Quantifizierung der Peaks wurde die Software ChemStation Revision B.04.02 (Agilent Technologies, Santa Clara, USA) eingesetzt.

Die Trennung der Analyten erfolgte unter Verwendung einer ZORBAX Eclipse XDB-C18 Säule (Agilent Technologies, Santa Clara, USA) mit einer Abmessung von $4,6 \times 50 \text{ mm}$ und einer Partikelgröße von $1,8 \mu\text{m}$ bei einer Temperatur des Säulenofens von $38 \text{ }^\circ\text{C}$. Der UV/VIS-Detektor wurde auf eine Wellenlänge von 280 nm gesetzt, da Capsaicin und Dihydrocapsaicin eine hohe Absorption in diesem Bereich aufweisen.¹³¹ Die Injektion der Proben erfolgte mit Hilfe des automatischen Probengebers bei einer Temperatur von $25 \text{ }^\circ\text{C}$. Das Injektionsvolumen betrug $2 \mu\text{L}$. Das Laufmittel wurde mit einer konstanten Flussrate von 2 mL/min und einem Druck von 360 bar über die Säule gepumpt. Zur Korrektur von Verlusten durch die Probenaufbereitung und anderer systematischer und zufälliger Fehler, wurde den Proben Phenacetin als interner Standard zugesetzt. Um eine vollständige Trennung der Peaks bei einer gleichzeitig möglichst kurzen Gesamtanalysedauer zu erreichen, wurde ein Acetonitril-Phosphatpuffer-Gradient entwickelt. Während Laufmittel A ein Gemisch aus 90 Vol.-% Phosphatpuffer (10 mM) und 10 Vol.-% Acetonitril war, war das Mischungsverhältnis für Laufmittel B genau umgekehrt (Acetonitril/Phosphatpuffer, $90:10 \text{ v/v}$). Ausgehend von 15 % Laufmittel B wurde der Anteil nach 2 Minuten Laufzeit über einen Zeitraum von 3 Minuten linear auf 40 % gesteigert. Diese Zusammensetzung der mobilen Phase

wurde für 5 Minuten beibehalten und anschließend mit einer Rate von 25 %/min auf die Ausgangszusammensetzung zurückgesetzt (Tabelle 4). Die Gesamtlaufzeit betrug 12 Minuten pro Probe.

Tabelle 4: Chromatographische Bedingungen der entwickelten HPLC-Methode zur quantitativen Bestimmung von Capsaicin und Dihydrocapsaicin.

HPLC Bedingungen			
Säule:	ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4,6 x 50 mm; 1,8 µm)		
Laufmittel A:	Acetonitril/10 mM Phosphatpuffer (10:90, v/v)		
Laufmittel B:	Acetonitril/10 mM Phosphatpuffer (90:10, v/v)		
Gradient:	Zeit (min)	% A	% B
	0	85	15
	2	85	15
	5	60	40
	10	60	40
	11	85	15
Flussrate:	2,00 mL/min		
Druck:	360 bar		
Injektionsvolumen:	2 µL		
Detektor:	UV bei 280 nm		
Säulentemperatur:	38 °C		
Temperatur des Autosamplers:	25 °C		

2.6.2 Herstellung der Laufmittel

Das Laufmittel setzte sich aus zwei Komponenten zusammen: Acetonitril in HPLC-Qualität und 10 mM Phosphatpuffer (Tabelle 4). Für die Herstellung des Phosphatpuffers wurde 1,36 g Kaliumdihydrogenphosphat mit einer Präzisionswaage (Kern EW220-3NM, Kern & Sohn, Balingen, Deutschland) abgewogen und in 800 mL destilliertem Wasser auf einem Magnetrührer (IKAMAG RCT, IKA-Werke, Staufen, Deutschland) gelöst. Anschließend wurde die Lösung in einen Messzylinder überführt und mit destilliertem Wasser auf 1000 mL aufgefüllt. Um Verunreinigungen von der Säule fernzuhalten, erfolgte abschließend eine Vakuumfiltration des Puffers (Membranfilter RC55, Porengröße 0,45 µm, Whatman, Maidstone, GB). Der Puffer wurde bei 5 °C gelagert und über einen Zeitraum von einer Woche verbraucht.

2.6.3 Validierung

Folgende Parameter wurden zur Validierung der Methode untersucht: Linearität, Selektivität, Spezifität, Richtigkeit, Präzision sowie die Nachweis- und Bestimmungsgrenzen.

Zur quantitativen Bestimmung von Capsaicin und Dihydrocapsaicin wurde eine Mehrpunktkalibrierung erstellt und die Linearität der Kalibrierkurve überprüft. In einem ersten Schritt wurde eine Stammlösung hergestellt, indem 20 mg Capsaicin natural genau eingewogen und in 10 mL Isopropanol gelöst wurden. Anschließend wurde die Stammlösung 1:4, 1:40 und 1:400 mit Isopropanol verdünnt. Ausgehend von diesen drei Verdünnungsstufen erfolgte die Herstellung von neun Kalibrierproben absteigender Konzentration. Hierbei wurden jeder Probe 50 µL Phenacetin-Standardlösung (vgl. Kapitel 2.5.1) zugesetzt. Tabelle 5 gibt einen Überblick über das entsprechende Pipettierschema. Die Kalibrierkurve wurde erstellt, indem die Peakflächen gegen die Konzentration aufgetragen wurden. Anschließend wurde die Linearität visuell sowie mit Hilfe des Anpassungstests nach Mandel überprüft. Zur Berechnung des Mandel-Test wurde das Programm B.E.N. Version 2.0¹⁴⁵ verwendet.

Zum Nachweis der Selektivität und Spezifität wurden Leerproben der verschiedenen Matrices (Haut, Easyderm[®]-Tuch, Spontex[®]-Schwamm) sowie mit Capsaicin natural dotierte Positivkontrollen hergestellt und analysiert. Eine Koelution von Matrixbestandteilen und Analyten wurde überprüft, indem die resultierenden Chromatogramme überlagert und die Retentionszeiten verglichen wurden.

Für die Validierung der intra-/interday Präzision und Richtigkeit wurde Capsaicin natural in Isopropanol gelöst und zwei Proben verschiedener Konzentration hergestellt (100 µg/mL und 400 µg/mL). Diese wurden sowohl fünfmal hintereinander an einem, als auch an fünf aufeinander folgenden Tagen injiziert. Die Richtigkeit und Präzision wurde bestimmt, indem der theoretisch zu erwartende Wert mit dem ermittelten Wert verglichen wurde. Die Angabe der Präzision erfolgte als relative Standardabweichung ($RSD [\%] = SD / MW \times 100$), während für die Auswertung der Richtigkeit der relative Fehler in Prozent berechnet wurde ($RE [\%] = \text{absoluter Fehler} / \text{Zielwert} \times 100$).

Zur Abschätzung der Nachweis- und Bestimmungsgrenzen wurde das Signal-Rausch-Verhältnis der niedrigsten Kalibrierprobe (CAP 0,325 µg/mL; DHC 0,175 µg/mL) manuell bestimmt. Die Nachweisgrenze war definiert als die Konzentration, bei der die Signalthöhe des Analyten das Dreifache des Rauschens der Grundlinie beträgt. Als Bestimmungsgrenze wurde in Anlehnung an die ICH¹⁴⁶ ein Signal-Rausch-Verhältnis von 10:1 festgelegt.

Tabelle 5: Pipettierschema zur Herstellung der HPLC Kalibrierstandards. Die Konzentration an Capsaicin und Dihydrocapsaicin berechnete sich aus der Zusammensetzung von Capsaicin natural (CAP: 65 %, DHC: 35 %)

Nr.	Stammlösung		ISTD [μL]	Isopropanol [μL]	$\Sigma_{\text{Vol.}}$ [μL]	Konz. CAP [$\mu\text{g/mL}$]	Konz. DHC [$\mu\text{g/mL}$]
	Verdünnungsstufe	Volumen [μL]					
1	1:4	160	50	790	1000	520	280
2	1:40	800	50	150	1000	260	140
3	1:40	400	50	550	1000	130	70
4	1:40	200	50	750	1000	65	35
5	1:40	100	50	850	1000	32,5	17,5
6	1:40	50	50	900	1000	16,25	8,75
7	1:400	200	50	750	1000	6,5	3,5
8	1:400	50	50	900	1000	1,625	0,875
9	1:400	10	50	940	1000	0,325	0,175

ISTD = Interner Standard

CAP = Capsaicin

DHC = Dihydrocapsaicin

2.7 Analyse von 2,2'-Dichlordiethylether mittels Headspace-Gaschromatographie

Die Konzentrationsbestimmung von DCEE erfolgte mittels Headspace-Gaschromatographie (HS-GC). Nach einer Äquilibrierungszeit von mindestens 35 Minuten wurden, unter Verwendung einer gasdichten Injektionsspritze, 2 mL des Gasraumes durch das Septum hindurch entnommen und manuell in die 50- μL -Loop des auf 80 °C temperierten Injektors eingespritzt. Um eine homogene Verteilung der Gasphase sicherzustellen, wurde der Dampfraum vor der Entnahme mehrmals mit der Spritze durchmischt. Die chromatographische Trennung erfolgte unter Verwendung einer Polyphenylmethylsiloxan-Kapillarsäule (30 m \times 0,53 mm \times 3 μm ; DB-624, J & W Scientific, Folsom, USA) mit Helium als Trägergas ($P = 30 \text{ kPa}$). Das GC-System (GC 8000, Fisons, Ipswich, England) verfügte über einen Flammenionisations-Detektor (FID), welcher mit einem Analog-Digital-Wandler (Interface 35900E, Agilent Technologies, Santa Clara, USA) verbunden war. Als Brenngas für den FID-Detektor wurde ein Wasserstoff-Luft-Gemisch ($P_{\text{(Wasserstoff)}} = 90 \text{ kPa}$, $P_{\text{(synthetische Luft)}} = 90 \text{ kPa}$) verwendet. Die Datenerfassung und Quantifizierung erfolgte mit Hilfe der Software ChemStation (Revision A.10.02, Agilent Technologies, Santa Clara, USA).

Um eine vollständige Trennung der Peaks zu erreichen, wurde ein Temperaturgradient entwickelt. Die Ofentemperatur wurde initial für 1 Minute bei 50 °C gehalten, mit einer

Rate von 25 °C/min auf 150 °C gesteigert und nach einer Plateauphase von 3 Minuten mit 35 °C/min auf die Anfangseinstellung zurückgesetzt.

Zur Quantifizierung wurde für jede Matrix (Haut, Schwamm, Reinigungstuch, Eluat) eine Mehrpunktkalibrierung, bestehend aus sechs Kalibrierproben bekannter Konzentration, erstellt (Tabelle 6). Zunächst wurde 1 mL DCEE in 11 mL Methoxyethanol gelöst, sodass eine Stammlösung mit einer Konzentration von 101,67 mg/mL resultierte. Für die Kalibrierproben wurde die Matrix gemeinsam mit 1 mL Aqua dest., 10 µL Haloethanstandard (vgl. Kapitel 2.5.2) und einem definierten Volumen der DCEE-Stammlösung (80, 60, 40, 20, 10, und 0,5 µL) in 20-mL-Headspace-Vials gegeben. Anschließend wurden die Proben mit Methoxyethanol auf ein Gesamtvolumen von 1110 µL aufgestockt und nach identischem Schema wie die Analyseproben behandelt.

Tabelle 6: Pipettierschema zur Herstellung der HS-GC Kalibrierstandards

Nr.	Stammlösung [µL]	ISTD [µL]	Aqua dest. [µL]	2-Methoxyethanol [µL]	$\Sigma_{Vol.}$ [µL]	Konz. DCEE [mg/mL]
1	80	10	1000	20	1110	7,33
2	60	10	1000	40	1110	5,50
3	40	10	1000	60	1110	3,66
4	20	10	1000	80	1110	1,83
5	10	10	1000	90	1110	0,92
6	0,5	10	1000	99,5	1110	0,046

DCEE = 2,2'-Dichlordiethylether
ISTD = Interner Standard

2.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte unter Verwendung der Software SPSS, Version 21 (IBM, Armonk, USA). Die Unterschiede zwischen den Dekontaminationsverfahren wurden mittels einer einfaktoriellen Varianzanalyse (engl. analysis of variance, ANOVA) auf Signifikanz getestet. Hierbei wurde als abhängige Variable die in der Haut des Applikationsfeldes gemessene Konzentration verwendet. Als Post-Hoc-Test kam der Bonferroni-, sowie bei fehlender Varianz-Gleichheit der Games-Howell-Test zur Anwendung. Die Kontaminationsverschleppung wurde mittels t-Test für unverbundene Stichproben verglichen. Vor der Analyse wurden die Daten mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung untersucht. Um den Einfluss der Expositionszeit auf die Wirksamkeit der Dekontamination zu untersuchen, wurde eine

lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Zur Überprüfung der Modellprämissen wurden die Residuen vorab auf Normalverteilung getestet, eine Autokorrelation mit Hilfe des Durbin-Watson-Tests überprüft sowie das Vorliegen von Homoskedastizität visuell verifiziert, indem die z-standardisierten Residual- gegen die Vorhersagewerte aufgetragen wurden. Für alle Analysen wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Validierungsparameter der entwickelten HPLC-Methode

Zur Validierung der Methode wurden folgende Parameter überprüft: Selektivität, Spezifität, Linearität, Richtigkeit, Präzision sowie die Nachweis- und Bestimmungsgrenzen.

3.1.1 Selektivität und Spezifität

Bei der isokratischen Trennung mit konstanter Zusammensetzung der mobilen Phase (Acetonitril/ Phosphatpuffer, 30:70 v/v) eluierte Phenacetin bereits nach einer Retentionszeit von 0,6 Minuten, so dass die Auflösung zwischen dem Injektions- und dem Phenacetinpeak eingeschränkt war (Abbildung 5). Gleichzeitig waren die Capsaicin- und Dihydrocapsaicinpeaks, bedingt durch die relativ langen Retentionszeiten (Capsaicin 6,8 Minuten, Dihydrocapsaicin 12,4 Minuten), verhältnismäßig breit und somit bei kleineren Konzentrationen schwer zu integrieren.

Um die Auflösung zu optimieren, die Nachweis- und Bestimmungsgrenzen zu senken sowie die Gesamtanalysedauer zu verkürzen, wurde eine binäre Gradientenelution etabliert (Tabelle 4, Seite 25). Bei der Gradientenelution eluierte Phenacetin bei ca. 1,3 Minuten vollständig vom Injektionspeak getrennt (Abbildung 6). Charakteristische Retentionszeiten für Capsaicin und Dihydrocapsaicin waren ca. 6,4 bzw. 7,7 Minuten. Mit der entwickelten Methode war somit eine chromatographische Trennung der Substanzen ohne gegenseitige Störung (Selektivität) in weniger als 10 Minuten möglich.

Die parallele Analyse von Leerproben und mit Capsaicin natural dotierten Positivkontrollen zeigte, dass die Bestimmung der Capsaicinoide nicht relevant durch Begleitstoffe der Matrix beeinflusst wird (Spezifität). Ein unbekannter Inhaltsstoff des Spon-tex[®]-Schwamms eluierte, bei ausreichender Trennung, knapp vor dem Capsaicin-Peak (Abbildung 7B). Eine nicht näher identifizierte Komponente des Easyderm[®]-Tuchs wies die gleiche bzw. eine ähnliche Retentionszeit wie Capsaicin auf (Abbildung 7C). Auf eine Korrektur dieser geringgradigen Interferenz wurde verzichtet, da die Störkomponente weniger als 5 % der im Durchschnitt im Tuch gemessenen Konzentration betrug.

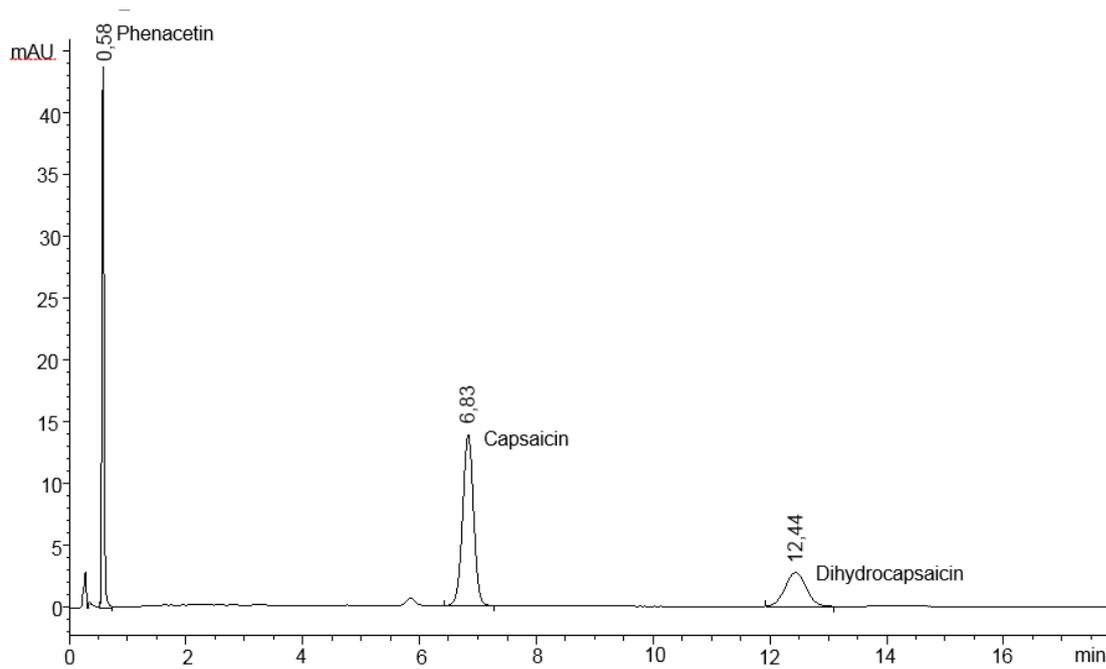


Abbildung 5: Isokratische Trennung von Capsaicin natural (65 % Capsaicin, 35 % Dihydrocapsaicin; 400 µg/mL) mit Phenacetin als interner Standard (100 µg/mL). Lösungsmittel: Isopropanol. Laufmittel: Acetonitril/Phosphatpuffer (30:70, v/v).

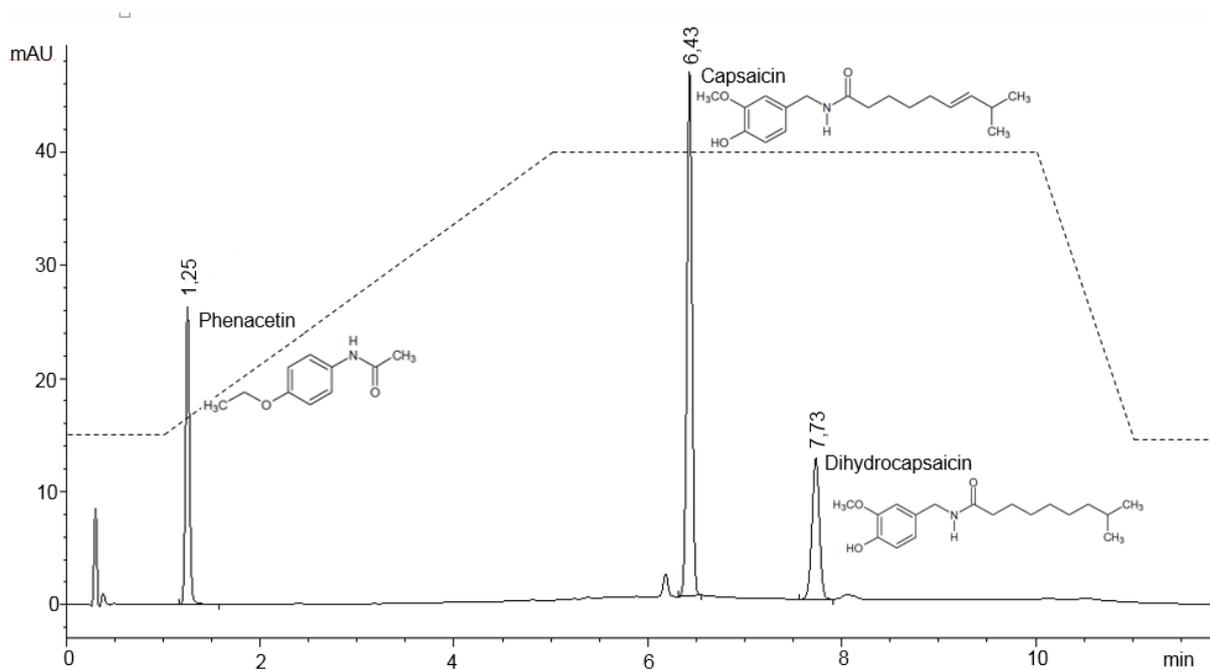


Abbildung 6: Gradientenelution von Capsaicin natural (65 % Capsaicin, 35 % Dihydrocapsaicin; 400 µg/mL) mit Phenacetin als interner Standard (100 µg/mL). Lösungsmittel: Isopropanol. Die gestrichelte Linie zeigt den prozentualen Anteil an Laufmittel B im zeitlichen Verlauf.

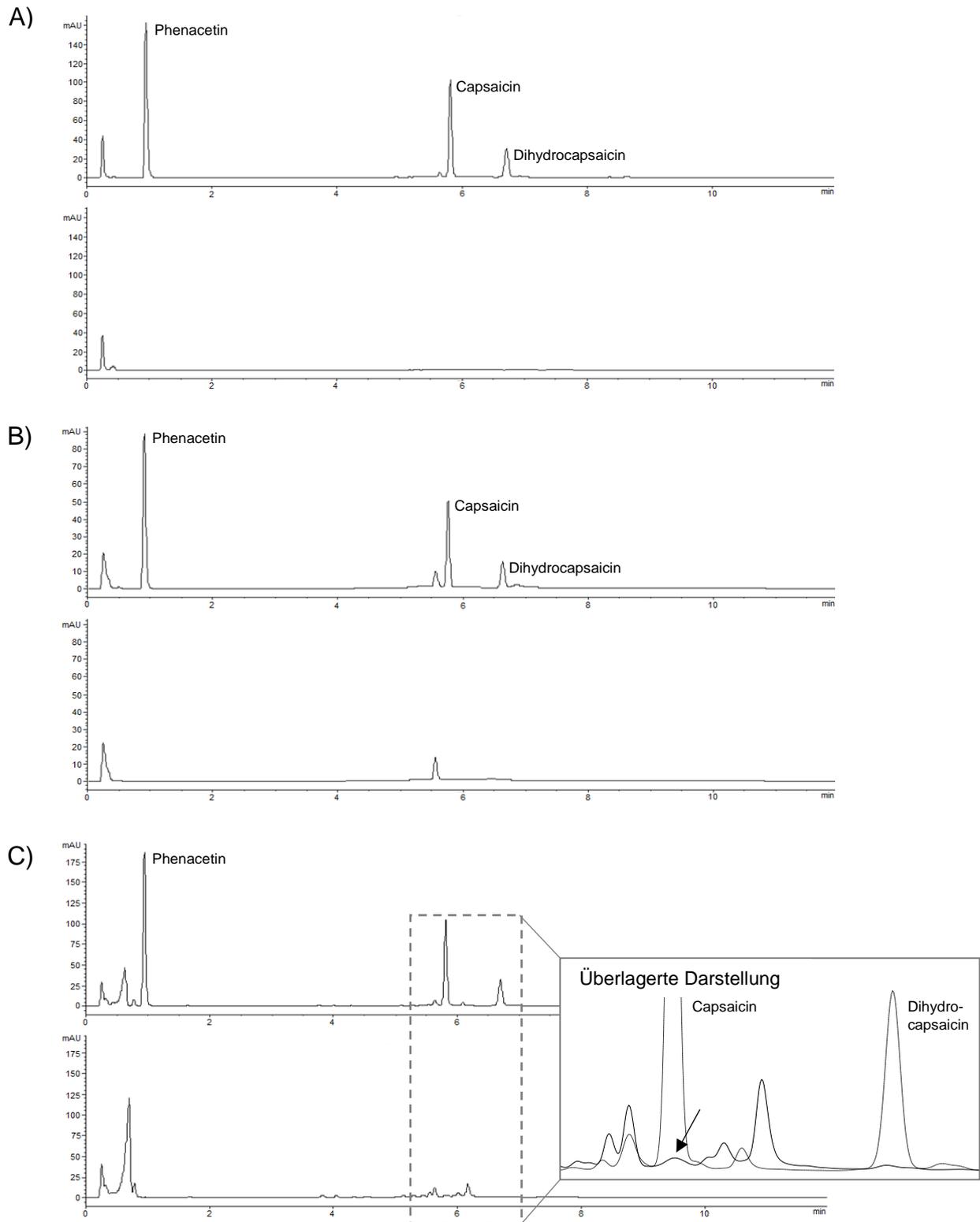


Abbildung 7: Chromatogramme nach der Extraktion von Capsaicin natural (65 % Capsaicin, 35 % Dihydrocapsaicin) aus A: Schweinehaut (oben) und Leerwert Haut (unten), B: Spontex®-Schwamm (oben) und Leerwert Schwamm (unten), C: Easyderm®-Tuch (oben) und Leerwert Tuch (unten). Die Koelution von Capsaicin und einem unbekanntem Inhaltsstoff des Easyderm®-Tuchs (→) wurde aufgrund der geringen Konzentration der Störkomponente vernachlässigt.

3.1.2 Linearität

Die Kalibrierkurven waren über den untersuchten Konzentrationsbereich (Capsaicin: 0,325 - 520 µg/mL, Dihydrocapsaicin: 0,175 - 280 µg/mL) linear (Abbildung 8). Der Korrelationskoeffizient lag sowohl für Capsaicin als auch für Dihydrocapsaicin bei $r \geq 0,99$. Der Mandel-Test zeigte, dass durch eine quadratische Funktion keine signifikant bessere Anpassung erreicht wird (Capsaicin: $PW = 1,28 < F_{(1,6)} = 13,75$; Dihydrocapsaicin: $PW = 0,00 < F_{(1,6)} = 13,75$; statistische Sicherheit $P = 99 \%$).

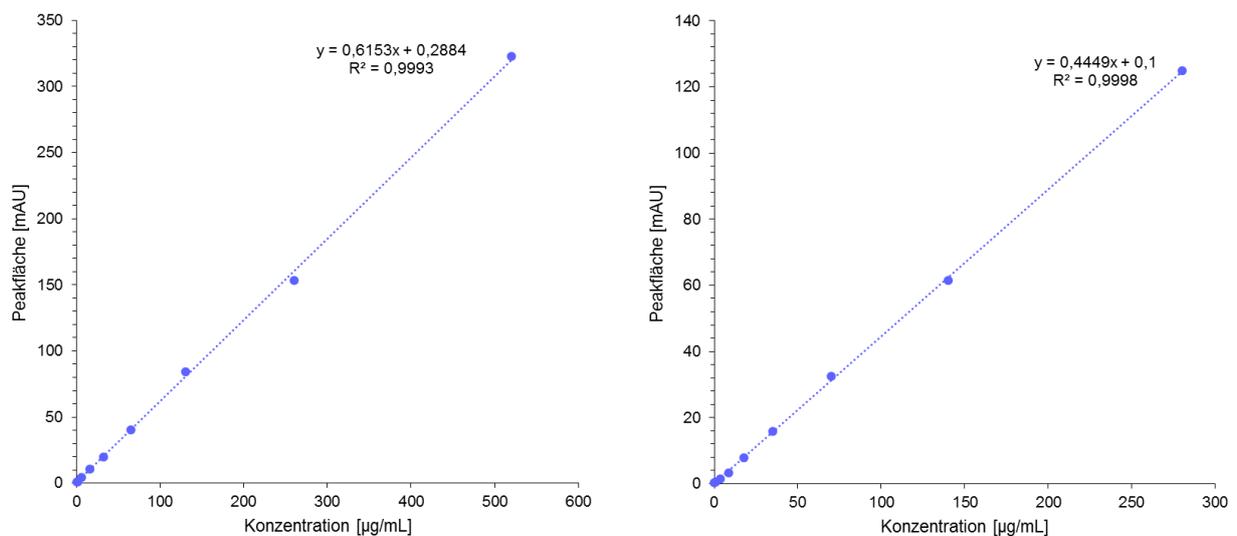


Abbildung 8: Kalibrierkurve für Capsaicin (0,325-520 µg/mL) links und Dihydrocapsaicin (0,175-280 µg/mL) rechts.

3.1.3 Präzision und Richtigkeit

Zur Überprüfung der Präzision und Richtigkeit in Serie (intraday) sowie von Tag zu Tag (interday) wurden zwei verschieden konzentrierte Proben fünfmal hintereinander an einem, sowie an fünf aufeinanderfolgenden Tagen bestimmt (vgl. Kapitel 2.6.3). Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Für Capsaicin und Dihydrocapsaicin ergab sich eine mittlere intraday Präzision von 1,78 % bzw. 2,31 % RSD. Die mittlere interday Präzision lag für Capsaicin bei 2,94 % und für Dihydrocapsaicin bei 3,12 % RSD. Die Richtigkeit der Methode (RE [%]) betrug $\pm 6,78 \%$.

Tabelle 7: Präzision und Richtigkeit in Serie (intraday) sowie von Tag zu Tag (interday). Die ermittelten Werte (X_{intraday} u. X_{interday}) sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung abgegeben ($n = 5$).

Substanz	Konzentration [$\mu\text{g/mL}$]			Richtigkeit (RE [%])		Präzision (RSD [%])	
	Soll	X_{intraday}	X_{interday}	intraday	interday	intraday	interday
CAP	65	$63,23 \pm 2,03$	$64,31 \pm 1,4$	-2,73	-1,06	3,21	2,18
	260	$277,62 \pm 0,98$	$272,81 \pm 10,10$	6,78	4,93	0,35	3,70
	MW			2,03	1,94	1,78	2,94
DHC	35	$35,33 \pm 1,36$	$36,13 \pm 0,80$	0,95	3,23	3,85	2,22
	140	$149,23 \pm 1,14$	$146,27 \pm 5,87$	6,6	4,48	0,76	4,01
	MW			3,78	3,86	2,31	3,12

CAP = Capsaicin

DHC = Dihydrocapsaicin

X = ermittelter Wert

RE = relativer Fehler (engl. relative error)

RSD = relative Standardabweichung (engl. relative standard deviation)

3.1.4 Nachweis- und Bestimmungsgrenzen

Das Signal-Rausch-Verhältnis der niedrigsten Kalibrierprobe (CAP 0,325 $\mu\text{g/mL}$; DHC 0,175 $\mu\text{g/mL}$) betrug für Capsaicin $\sim 10,8$ und für Dihydrocapsaicin $\sim 4,4$ (Abbildung 9). Die Nachweisgrenze berechnete sich entsprechend zu 0,09 $\mu\text{g/mL}$ (Capsaicin) und 0,12 $\mu\text{g/mL}$ (Dihydrocapsaicin). Die Bestimmungsgrenze lag bei 0,3 $\mu\text{g/mL}$ (Capsaicin) und 0,4 $\mu\text{g/mL}$ (Dihydrocapsaicin).

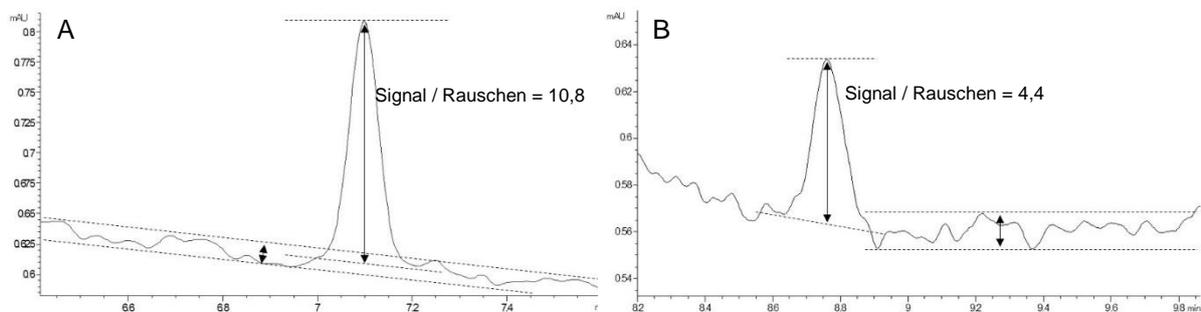


Abbildung 9: Signal-Rausch-Verhältnis für Capsaicin 0,325 $\mu\text{g/mL}$ (A) und Dihydrocapsaicin 0,175 $\mu\text{g/mL}$ (B) in Isopropanol.

3.2 Validierungsparameter der entwickelten HS-GC-Methode

Die Headspace-Technik zur quantitativen Bestimmung von DCEE wurde auf Selektivität, Spezifität und Linearität überprüft.

3.2.1 Selektivität und Spezifität

Die Substanzen konnten mit Hilfe eines stufenbasierten Temperaturgradienten in weniger als 10 Minuten basisliniengetrennt eluiert werden (Abbildung 10). Repräsentative Retentionszeiten waren 7,8 Minuten für DCEE und 2,8 Minuten für Halothan (interner Standard). Die Peaks von DCEE und Halothan zeigten ein leichtes Tailing mit einem Asymmetriefaktor von $< 1,5$, gemessen bei einer Peakhöhe von 10 %. In Übereinstimmung mit Dolan (2003)¹⁴⁷ wurde dies als tolerabel angesehen. Es bestanden keine signifikanten Matrixinterferenzen zu den Retentionszeiten des Analyten oder des Internen Standards.

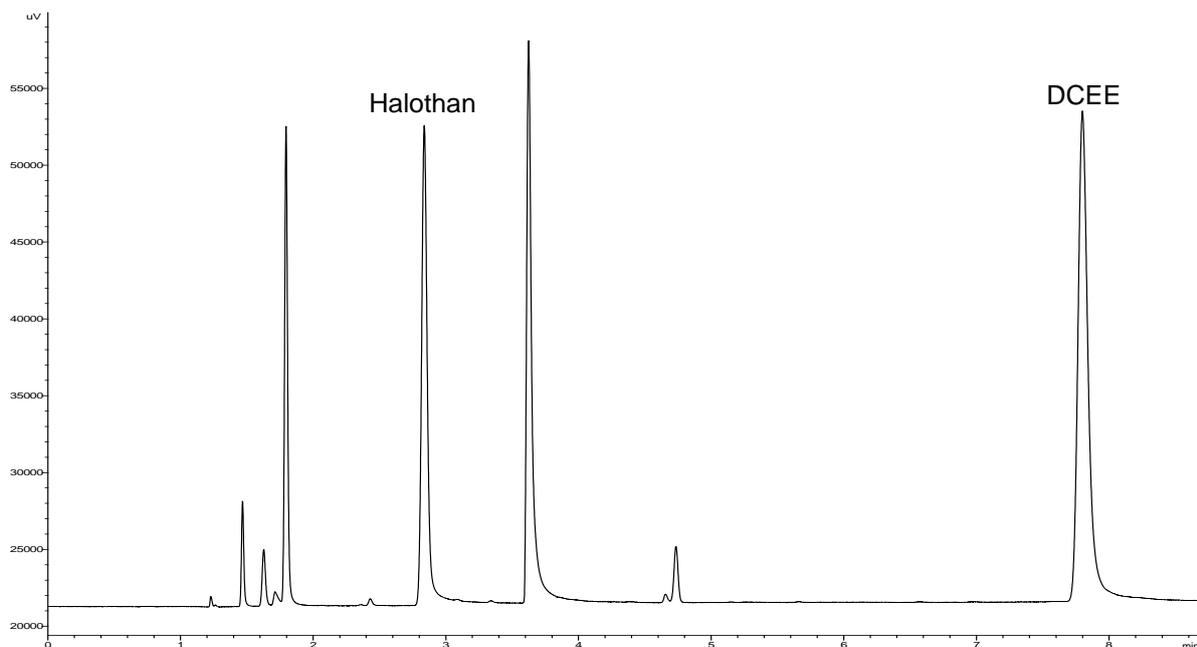


Abbildung 10: Chromatogramm der gaschromatographischen Bestimmung von DCEE mit Halothan als interner Standard. Die Retentionszeiten waren: $t_{R(\text{Halothan})} = 2,8 \text{ min}$, $t_{R(\text{DCEE})} = 7,8 \text{ min}$.

3.2.2 Linearität

Die Kalibrierung erfolgte für jede Matrix anhand von sechs Kalibrierstandards bekannter Konzentration (vgl. Kapitel 2.7). Die entwickelte Methode war für alle Matrices über einen Konzentrationsbereich von 0,046 - 7,35 mg/mL linear. Die Korrelationskoeffizienten betragen bei allen Kalibrierkurven $r \geq 0,99$.

3.3 Vergleich der Dekontaminationsverfahren

Die Effektivität der Dekontaminationsverfahren wurde anhand der nach der Dekontamination in der Haut verbleibenden Konzentration beurteilt. Um die Gesamtwiederfindungsrate zu ermitteln, wurde zudem die im Dekontaminationsmittel gebundene Konzentration bestimmt. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Messergebnisse sind in Tabelle 8 für Capsaicin und in Tabelle 9 für DCEE zusammengefasst.

Insgesamt zeigte sich, dass Capsaicin schwerer von der Haut entfernt werden konnte als DCEE. Verglichen mit DCEE waren die nach der Dekontamination in der Haut des Applikationsfeldes verbleibenden Capsaicin-Rückstände bei allen Verfahren um mindestens den Faktor 3,5 höher (vgl. Tabelle 8 und Tabelle 9). Die kumulative Gesamtwiederfindungsrate betrug für Capsaicin 94 - 107 % (Tabelle 8) und variierte bei DCEE zwischen 82 und 102 % (Tabelle 9).

Tabelle 8: Dekontamination von Schweinehaut *in vitro* nach 10 minütiger Exposition gegenüber Capsaicin. Zusammenschau der Messergebnisse.

Messort	Verfahren	Kontrollgruppe Keine Dekontamination	Fließendes Wasser		Easderm®-Reinigungstuch		Spontex®-Schwamm	
			Abduschen	Abwischen	Aufpressen	Drehen	Wischen	Wischen
Haut, Applikationsfeld		99,22 ^a ± 11,10 (n = 10)	88,15 ^a ± 7,57 (n = 20)	68,00 ^b ± 14,19 (n = 20)	34,79 ^d ± 11,43 (n = 20)	22,86 ^e ± 11,43 (n = 20)	47,35 ^c ± 13,66 (n = 20)	
Haut, Entfernung 1 cm						6,29 ± 2,07 (n = 6)	9,44 ± 4,28 (n = 6)	
Haut, Entfernung 2 cm						2,26 ± 0,48 (n = 6)	4,31 ± 1,48 (n = 6)	
Haut, Entfernung 3 cm						2,10* ± 0,30 (n = 6)	3,63* ± 1,15 (n = 6)	
Haut, Entfernung 4 cm						1,94* ± 0,39 (n = 6)	2,94* ± 0,91 (n = 6)	
Haut, Entfernung 5 cm						1,78 ± 0,49 (n = 6)	2,26 ± 0,82 (n = 6)	
Dekontaminationsmittel			16,47 ± 5,68 (n = 20)	36,83 ± 12,59 (n = 20)	59,42 ± 10,93 (n = 20)	70,17 ± 14,80 (n = 20)	24,03 ± 9,07 (n = 20)	
Gesamt-Wiederfindungsrate		99,22	104,62	104,83	94,21	107,40	93,96	

Die Daten sind als $MW \pm SD$ in Prozent der applizierten Dosis (5 $\mu\text{L} \triangleq 100 \mu\text{g}$) dargestellt

Gruppen mit unterschiedlichen Kennbuchstaben (a,b,c,d,e) unterscheiden sich signifikant (Bonferroni Post-hoc-Test)

*: rechnerisch ermittelt

Tabelle 9: Dekontamination von Schweinehaut *in vitro* nach 10 minütiger Exposition gegenüber DCEE. Zusammenschau der Messergebnisse.

Messort	Verfahren	Kontrollgruppe Keine Dekontamination	Fließendes Wasser		Easderm®-Reinigungstuch		Spontex®-Schwamm	
			Abduschen	Abwischen	Aufpressen	Drehen	Wischen	Wischen
Haut, Applikationsfeld		95,67 ^a ± 15,36 (n = 10)	22,75 ^b ± 9,54 (n = 20)	17,83 ^b ± 6,91 (n = 20)	9,93 ^c ± 5,59 (n = 20)	6,05 ^c ± 3,20 (n = 20)	10,28 ^c ± 6,31 (n = 20)	
Haut, Entfernung 1 cm						2,42 ± 1,15 (n = 6)	1,58 ± 1,07 (n = 6)	
Haut, Entfernung 2 cm						1,63 ± 0,30 (n = 6)	0,94 ± 0,56 (n = 6)	
Haut, Entfernung 3 cm						1,55* ± 0,36 (n = 6)	0,88* ± 0,26 (n = 6)	
Haut, Entfernung 4 cm						1,47* ± 0,23 (n = 6)	0,81* ± 0,26 (n = 6)	
Haut, Entfernung 5 cm						1,39 ± 0,20 (n = 6)	0,74 ± 0,39 (n = 6)	
Dekontaminationsmittel			79,08 ± 15,39 (n = 20)	74,23 ± 16,37 (n = 20)	87,68 ± 12,90 (n = 20)	78,01 ± 9,41 (n = 20)	67,20 ± 27,57 (n = 20)	
Gesamt-Wiederfindungsrate		95,67	101,83	92,06	97,61	92,52	82,43	

Die Daten sind als $MW \pm SD$ in Prozent der applizierten Dosis (5 $\mu\text{L} \triangleq 6,1 \text{ mg}$) dargestellt

Gruppen mit unterschiedlichen Kennbuchstaben (a,b,c) unterscheiden sich signifikant (Games-Howell Post-hoc-Test)

*: rechnerisch ermittelt

3.3.1 Medizinische Reinigungstücher versus konventionelle Nassdekontamination mittels Schwamm und Wasser

Obgleich sich die Absolutmengen in der Haut je nach applizierter Substanz unterscheiden, zeigten die Dekontaminationsverfahren in ihrer Wirksamkeit ähnliche Tendenzen für beide Substanzen: fließendes Wasser < Schwamm < Reinigungstuch (Abbildung 11 und Abbildung 12). Sowohl bei Capsaicin als auch DCEE war die Spülung unter fließendem Wasser demnach am ineffektivsten. Relativ betrachtet waren die Rückstände in der Haut nach der Dekontamination mit dem Reinigungstuch im Vergleich zur Spülung unter fließendem Wasser ca. 70 % geringer (Konzentration im Applikationsfeld [% der applizierten Dosis] – Capsaicin: 22,86 vs. 88,15; DCEE: 6,05 vs. 22,75).

Die Unterschiede zwischen den Dekontaminationsverfahren wurden mithilfe einer ANOVA auf Signifikanz getestet. Die ANOVA zeigt, dass bezüglich der im Applikationsfeld gemessenen Capsaicin-Konzentration signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Dekontaminationsmethoden bestanden ($F_{(5, 104)} = 106,87$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,84$), (Abbildung 11). Paarweise Mittelwertvergleiche wurden bei bestehender Varianzgleichheit (Levene-Test: $F_{(5, 104)} = 1,85$; $p = 0,11$) mittels Bonferroni-post-hoc-Test durchgeführt. Der Unterschied zwischen der Kontrollgruppe (keine Dekontamination, $MW = 99,2$ %) und der Reinigung unter fließendem Wasser ($MW = 88,2$ %) war nicht signifikant ($p = 0,26$), (Abbildung 11). Im Gegensatz dazu vermochten die anderen Verfahren die Capsaicin-Konzentration in der Haut signifikant zu verringern ($p < 0,001$). Durch die Dekontamination mit dem befeuchteten Schwamm konnte die Konzentration im Applikationsfeld um ca. die Hälfte auf 47,3 % der applizierten Dosis reduziert werden (Abbildung 11). Die Reinigung mit dem Schwamm war hierbei signifikant wirksamer als die Spülung unter fließendem Wasser ($MW = 88,2$ vs. $MW = 47,3$ %; $p < 0,001$). Interessanterweise zeigte die Dekontamination mit dem Easyderm®-Tuch signifikant bessere Dekontaminationsergebnisse als die Dekontamination mit dem Schwamm ($MW = 22,9$ % vs. $MW = 47,3$ %; $p < 0,001$), (Abbildung 11).

Da bei DCEE die Voraussetzung der Varianzhomogenität verletzt war (Levene-Test: $F_{(5, 104)} = 6,49$; $p < 0,001$) wurde anstatt der klassischen ANOVA eine Welch-ANOVA durchgeführt. Als Post-hoc-Test kam der Games-Howell-Test zur Anwendung. Die Varianzanalyse nach Welch zeigte, dass zwischen den Dekontaminationsverfahren signifikante Unterschiede im DCEE-Gehalt des Applikationsfeldes bestanden (Welch's $F_{(5, 40, 92)} = 75,46$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,91$), (Abbildung 12). Post-hoc-Tests ergaben, dass

der DCEE-Gehalt bei allen Dekontaminationsverfahren signifikant geringer als in der Kontrollgruppe (keine Dekontamination) war ($p < 0,001$). Die schlechtesten Dekontaminationsergebnisse zeigte Spülen unter fließendem Wasser. Hierbei verblieben 22,7 % der applizierten Dosis in der Haut (Abbildung 12). Im Vergleich war die Reinigung mit dem Spontex®-Schwamm signifikant wirksamer ($MW = 22,7 \%$ vs. $MW = 10,3 \%$; $p < 0,001$). Bei der Wischdekontamination mit dem Easyderm®-Tuch waren die DCEE-Rückstände im Applikationsfeld am geringsten. Lediglich 6,1 % der applizierten Dosis verblieben bei diesem Regime in der Haut. Statistisch war der Unterschied zum Spontex®-Schwamm jedoch nicht signifikant ($MW = 6,1 \%$ vs. $MW = 10,3 \%$; $p = 0,112$), (Abbildung 12).

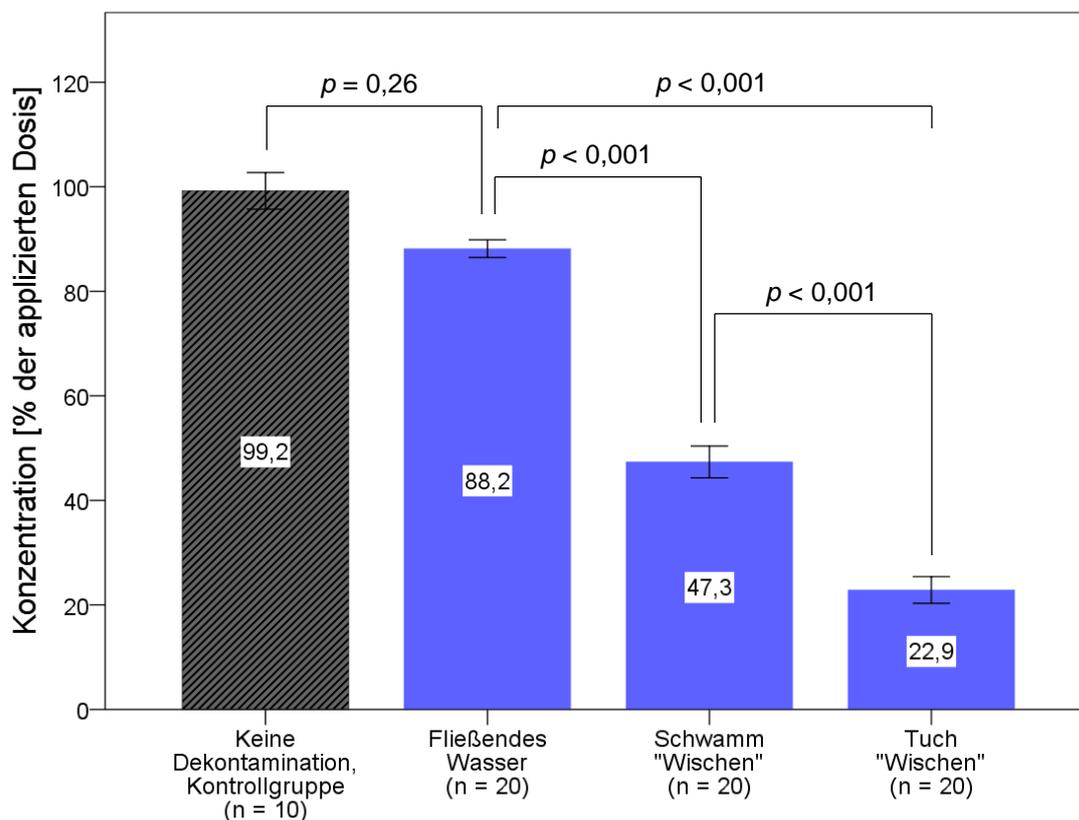


Abbildung 11: Dekontaminationseffektivität von Schwamm und Wasser im Vergleich zu medizinischen Reinigungstüchern (Easyderm®, Medizinprodukt der Klasse IIa) bei Kontamination mit Capsaicin. Dargestellt ist die durchschnittlich nach der Dekontamination in der Haut des Applikationsfeldes verbleibende Konzentration. Bei der Dekontamination unter fließendem Wasser wurde die Hautoberfläche für 30 Sekunden mit 12 mL Leitungswasser (21,5 °C) abgespült. „Wischn“ = 4-maliges, unidirektionales Wischn, Anpressdruck 0,5 N/cm². Fehlerbalken: ± 1 Standardfehler.

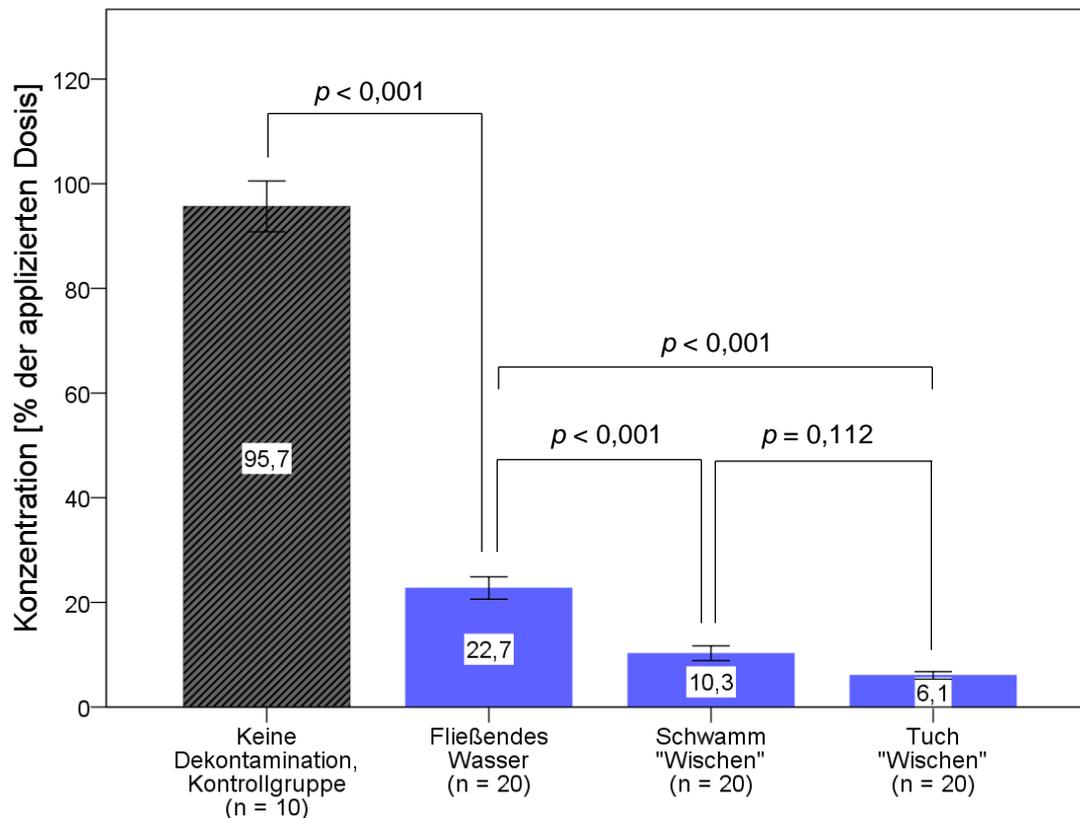


Abbildung 12: Dekontaminationseffektivität von Schwamm und Wasser im Vergleich zu medizinischen Reinigungstüchern (Easyderm®, Medizinprodukt der Klasse IIa) bei Kontamination mit DCEE. Dargestellt ist die durchschnittlich nach der Dekontamination in der Haut des Applikationsfeldes verbleibende Konzentration. Bei der Dekontamination unter fließendem Wasser wurde die Hautoberfläche für 30 Sekunden mit 12 mL Leitungswasser (21,5 °C) abgespült. „Wischen“ = 4-maliges, unidirektionales Wischen, Anpressdruck 0,5 N/cm². Fehlerbalken: ± 1 Standardfehler.

3.3.2 Vergleich verschiedener Wischtechniken

Anhand des Easyderm®-Tuches wurden die Reinigungstechniken „Aufpressen“, „Drehen“ und „Wischen“ in Bezug auf ihre Reinigungseffektivität verglichen. Darüber hinaus wurde untersucht, ob es im Zuge der Wischdekontamination zu einer Kontaminationsverschleppung in angrenzende Hautareale kommt.

Im Falle von Capsaicin reduzierten „Wischen“ ($MW = 22,9\%$) und „Drehen“ ($MW = 34,8\%$) die Konzentration im Applikationsfeld signifikant stärker als „Aufpressen“ ($MW = 68,0\%$), ($p < 0,001$), (Abbildung 13). Die Capsaicin-Rückstände im Applikationsfeld waren bei der Wischdekontamination signifikant geringer als bei der Drehtechnik ($MW = 22,9\%$ vs. $MW = 34,8\%$; $p = 0,028$). Bei DCEE waren „Wischen“ ($MW = 6,1\%$) und „Drehen“ ($MW = 9,9\%$) ebenfalls signifikant effektiver als „Aufpressen“ ($MW = 17,8\%$), ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,004$). Der Unterschied zwischen „Wischen“ und „Drehen“ war, anders als bei Capsaicin, jedoch nicht signifikant ($MW = 6,1\%$ vs. $MW = 9,9\%$; $p = 0,106$), (Abbildung 13).

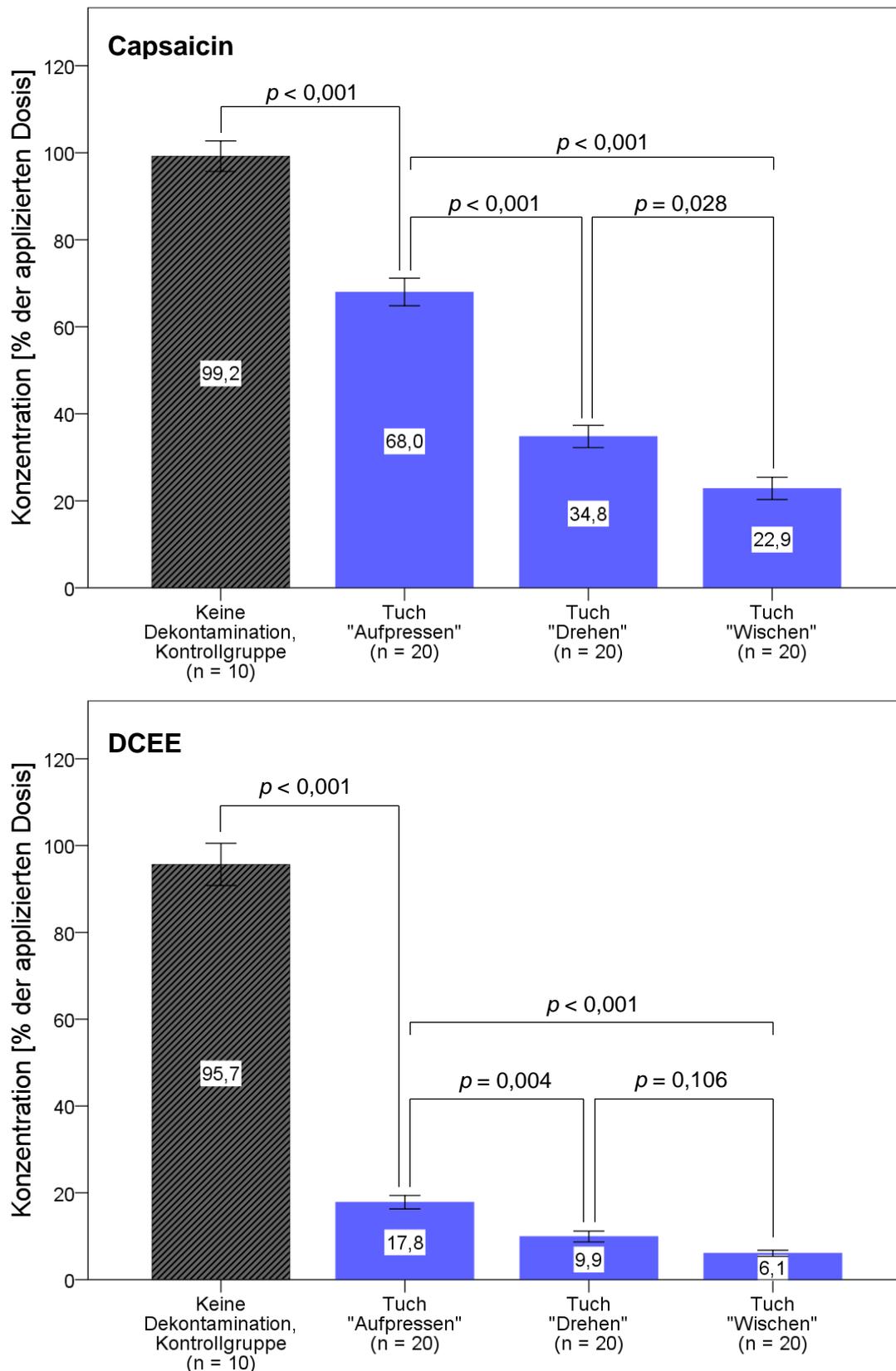


Abbildung 13: Vergleich verschiedener Reinigungstechniken mit dem Easyderm®-Tuch bei Kontamination mit Capsaicin (oben) und DCEE (unten). Dargestellt ist die durchschnittlich nach der Dekontamination in der Haut des Applikationsfeldes verbleibende Konzentration. „Aufpressen“ = bewegungsloses Aufsetzen für 1 min, Anpressdruck 0,5 N/cm²; „Drehen“ = 4-maliges Drehen um je 360°, Anpressdruck 0,5 N/cm²; „Wischen“ = 4-maliges, unidirektionales Wischen, Anpressdruck 0,5 N/cm². Fehlerbalken: ± 1 Standardfehler

Unabhängig vom Kontaminaten führte „Wischen“, sowohl mit dem Easyderm®-Tuch als auch mit dem Spontex®-Schwamm, zu einer Kontaminationsverschleppung in angrenzende Hautareale (Abbildung 14 und Abbildung 15). In Wischrichtung weiter entfernt gelegene Areale waren hierbei weniger von Verschleppung betroffen als unmittelbar angrenzende Hautbezirke. Rückstände konnten jedoch noch in einer Entfernung von fünf Zentimetern zum Applikationsfeld nachgewiesen werden. Bei Capsaicin war die Verschleppung mit dem Reinigungstuch ($MW = 14,4\%$) signifikant geringer als mit dem Schwamm ($MW = 22,6\%$), ($t_{(10)} = 2,57$; $p = 0,028$). Im Falle von DCEE war das Verhältnis hingegen umgekehrt. Durch die Reinigung mit dem Easyderm®-Tuch wurde mehr DCEE in zuvor nicht kontaminierte Hautareale verschleppt, als durch die Dekontamination mit dem Schwamm ($MW = 8,4\%$ vs. $MW = 5,0\%$; $t_{(10)} = 2,98$; $p = 0,014$).

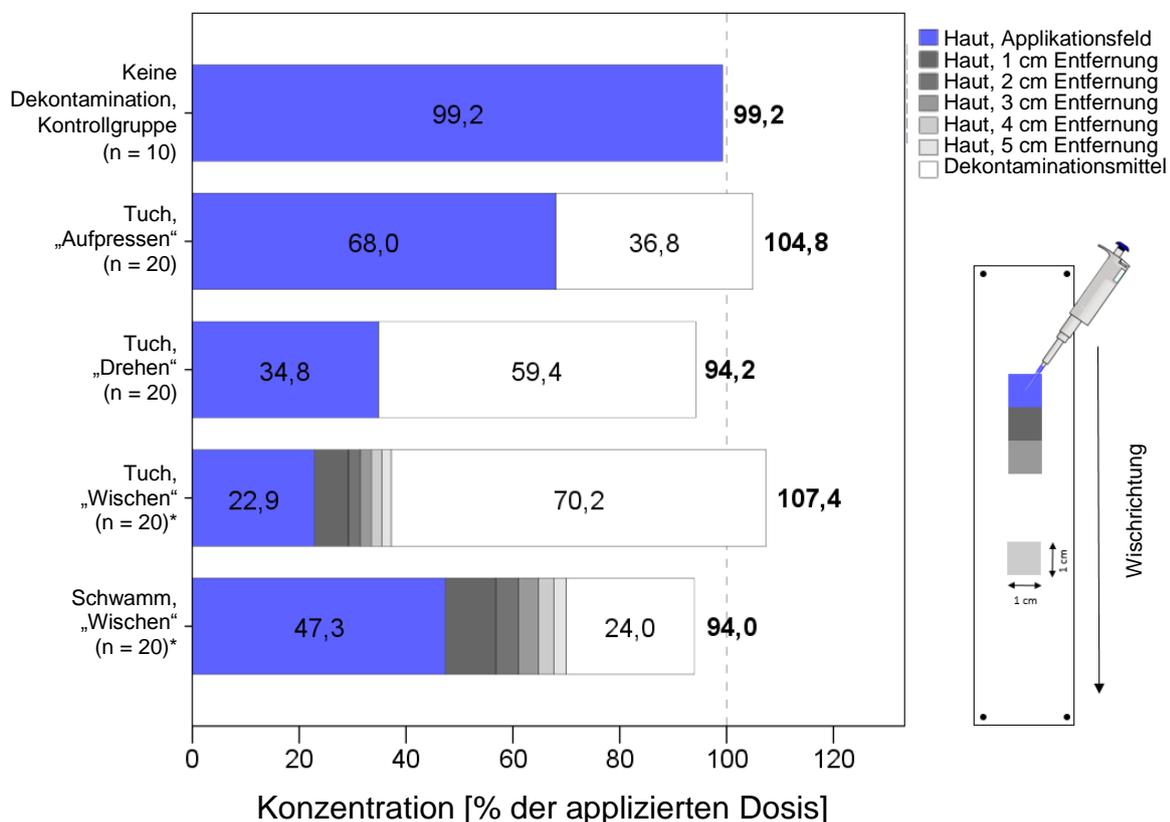


Abbildung 14: Kumulative Wiederfindungsrate an Capsaicin. Die Wischtechnik führte zu einer Kontaminationsverschleppung in angrenzende Hautareale (grau). „Aufpressen“ = bewegungsloses Aufsetzen für 1 min, Anpressdruck $0,5\text{ N/cm}^2$; „Drehen“ = 4-maliges Drehen um je 360° , Anpressdruck $0,5\text{ N/cm}^2$; „Wischen“ = 4-maliges, unidirektionales Wischen, Anpressdruck $0,5\text{ N/cm}^2$. *: bei 6 der 20 Fälle wurde eine Verschleppung in angrenzende Hautareale überprüft (grau)

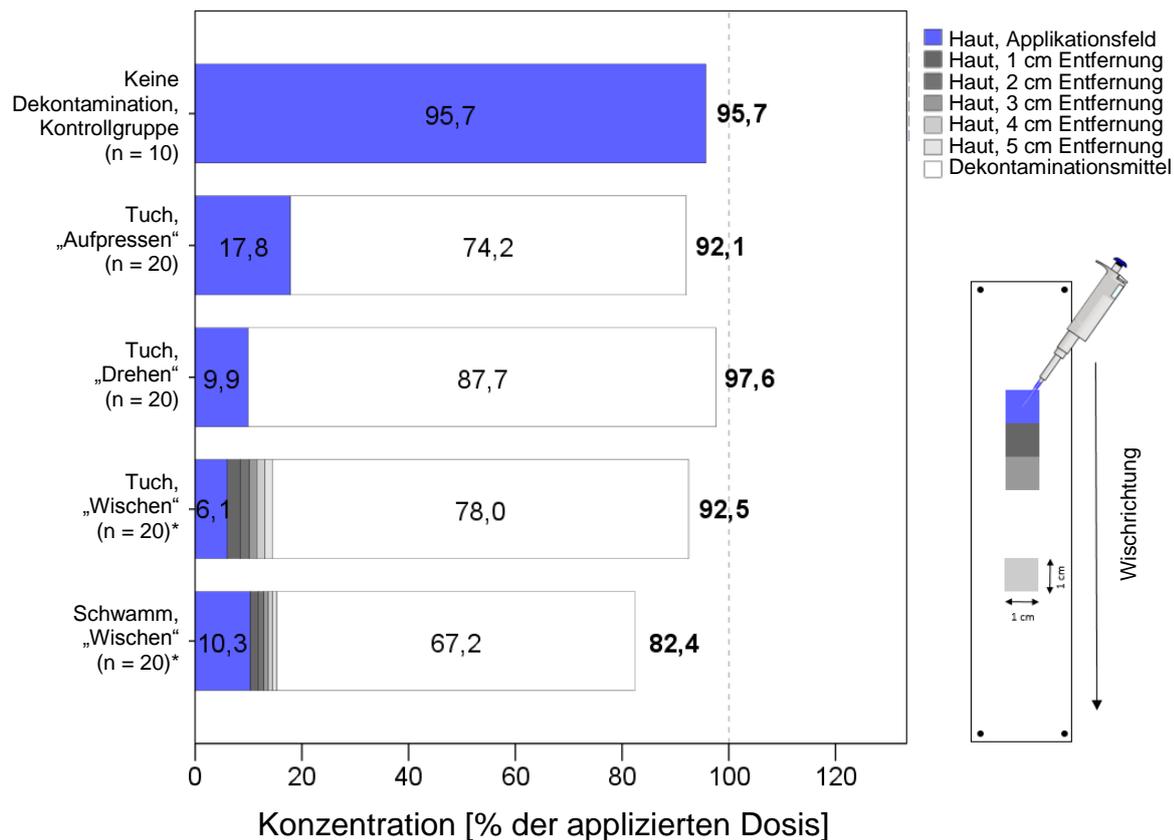


Abbildung 15: Kumulative Wiederfindungsrate an DCEE. Die Wischtechnik führte zu einer Kontaminationsverschleppung in angrenzende Hautareale (grau). „Aufpressen“ = bewegungsloses Aufsetzen für 1 min, Anpressdruck 0,5 N/cm²; „Drehen“ = 4-maliges Drehen um je 360°, Anpressdruck 0,5 N/cm²; „Wischen“ = 4-maliges, unidirektional Wischen, Anpressdruck 0,5 N/cm².

*: bei 6 der 20 Fälle wurde eine Verschleppung in angrenzende Hautareale überprüft (grau)

3.3.3 Einfluss der Expositionszeit auf die Wirksamkeit der Dekontamination

Die Effektivität der Dekontamination verringerte sich mit steigender Expositionszeit. Je länger die Zeit bis zur Durchführung der Dekontamination war, desto höher war die nach der Dekontamination in der Haut verbleibende Konzentration an Capsaicin (Abbildung 16). Während durch die Dekontamination nach 1 Minute die Konzentration in der Haut im Mittel auf 18,12 % ($SD = 10,05$; $n = 10$) reduzieren werden konnte, verblieben nach 10 Minuten 22,86 % ($SD = 11,43$; $n = 20$), nach 30 Minuten 34,58 % ($SD = 7,14$; $n = 10$) und nach 60 Minuten 45,57 % ($SD = 9,39$; $n = 10$) des applizierten Capsaicins in der Haut. Abbildung 16 veranschaulicht, dass für den untersuchten Zeitraum näherungsweise ein linearer Zusammenhang zwischen der Expositionszeit und der in der Haut gemessenen Konzentration angenommen werden konnte.

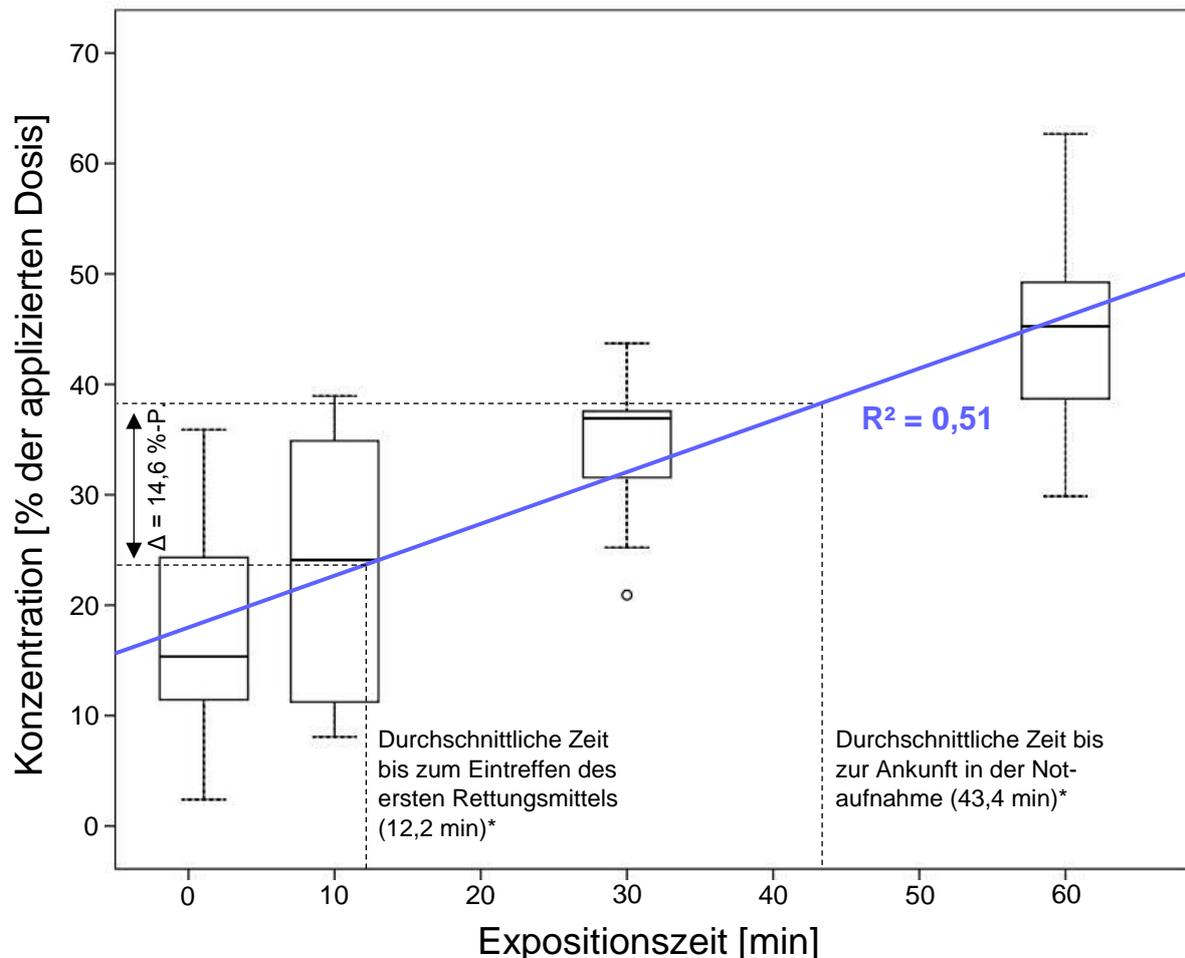


Abbildung 16: Wirksamkeit der Dekontamination in Abhängigkeit von der Expositionszeit. 1 Minute (n = 10), 10 Minuten (n = 20), 30 Minuten (n = 10) und 60 Minuten (n = 10) nach topischer Applikation von Capsaicin erfolgte die Dekontamination durch „Wischen“ mit dem Easyderm®-Reinigungstuch („Wischen“ = 4-maliges, unidirektionales Wischen, Anpressdruck 0,5 N/cm²). Anschließend wurde die in der Haut verbleibende Konzentration bestimmt.

Die Wirksamkeit der Dekontamination nimmt dem Modell zufolge pro Minute um 0,47 Prozentpunkte ab. Eine Dekontamination unmittelbar nach Eintreffen an der Unfallstelle wäre demnach um 14,6 Prozentpunkte (\cong einem relativen Unterschied von 37,8 %) effektiver, als eine Reinigung bei Ankunft in der Notaufnahme.

*: Zeiten auf Grundlage der Leistungsanalyse Rettungsdienst 2008/09¹⁸⁷ unter Berücksichtigung einer geschätzten Meldefrist von 3,5 Minuten (Alle Daten für die Anfahrt mit Sonderrechten. Hilfsfrist: 8,7 min, Verweilzeit: 18,9 min, Transportzeit: 12,3 min).

Die Regressionsanalyse zeigt, dass die Expositionszeit einen signifikanten Einfluss darauf hat, wie viel Capsaicin nach der Dekontamination in der Haut verbleibt ($F_{(1,48)} = 50,1$; $p < 0,001$). Die Streuung der nach der Dekontamination in der Haut verbleibenden Konzentration wird zu 51 % durch die Expositionszeit erklärt ($R^2 = 0,51$). Die Expositionszeit konnte somit als eine wichtige Einflussgröße auf die

Wirksamkeit der Dekontamination identifiziert werden ($\beta = 0,72$; $t_{(48)} = 7,08$; $p < 0,001$). Die Gleichung der Regressionsgeraden lautete:

$$\text{Konzentration in der Haut [\% der applizierten Dosis]} = 18,42 + 0,47 \times \text{Expositionszeit [min]} \quad (1.1)$$

Bei Kontamination mit Capsaicin nimmt die Wirksamkeit der Easyderm®-Wischdekontamination demnach in der ersten Stunde pro Minute um 0,47 Prozentpunkte ab.

Die Voraussetzungen zur Durchführung einer linearen Regressionsanalyse waren hinreichend erfüllt. Die Residuen zeigten keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung (Kolmogorov-Smirnov-Test, $p = 0,74$). Bei der graphischen Überprüfung, durch Auftragen der z-standardisierten Residual- gegen die Vorhersagewerte, ergab sich kein Anhalt für das Vorliegen von Heteroskedastizität. Eine Autokorrelation wurde mit Hilfe des Durbin-Watson-Tests untersucht und in Übereinstimmung mit Brosius (2011)¹⁴⁸ bei einem Wert von 1,90 abgelehnt.

4. Diskussion

4.1 *In-vitro*-Schweinehautmodell

In-vivo-Studien zur Dekontamination und perkutanen Absorption von chemischen Gefahrstoffen können aufgrund ethischer Überlegungen sowie einer möglichen toxikologischen Gefährdung der Probanden nur sehr eingeschränkt am Menschen durchgeführt werden. Zugleich steht exzidierte menschliche Haut für *In-vitro*-Untersuchungen nicht immer in ausreichenden Mengen zur Verfügung. In der Folge muss häufig auf Tierhautmodelle zurückgegriffen werden. Dekontaminations- und Absorptionsstudien sind an einer Vielzahl verschiedener Spezies, unter anderem an Ratten^{57,58}, Mäusen¹⁴⁹, Meerschweinchen⁴⁸, Affen¹⁵⁰ und Schweinen^{46,55,149,151-154} durchgeführt worden.

In der vorliegenden Arbeit kam aufgrund der breiten Akzeptanz ein *In-vitro*-Schweinehautmodell zur Anwendung. Vergleichende Untersuchungen zeigen, dass Schweinehaut strukturell und funktionell viele Gemeinsamkeiten mit menschlicher Haut aufweist. Hinsichtlich der Dicke der Epidermis ist Schweinehaut (SC: 10-80 µm, lebendige Epidermis: 50-85 µm)¹⁵³⁻¹⁵⁶ der menschlichen Haut (SC: 6-38 µm, lebendige Epidermis 48-93 µm)¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ sehr ähnlich. Darüber hinaus besitzt Schweinehaut eine mit menschlicher Haut vergleichbare Haarfollikeldichte (Anzahl der Haarfollikel pro cm² - Schwein: 11 - 25^{149,153}, Mensch [mit Ausnahme der Stirn]: 14 - 32⁸²). Spezies-spezifische Unterschiede bestehen hinsichtlich der dermalen Vaskularisation (weniger ausgeprägt beim Schwein)¹⁶⁰ sowie der Schweißdrüsen. Während die Haut des Menschen vorwiegend ekkrine Schweißdrüsen aufweist, besitzt Schweinehaut fast ausschließlich apokrine Drüsen.^{78,152} Mit einem pH-Wert von 6 bis 7 ist Schweinehaut zudem alkalischer als das menschliche Integument, welches pH-Werte um 5 zeigt.¹⁶¹⁻¹⁶³ Trotz dieser Unterschiede zeigen mehrere Studien, dass Schweinehaut große Übereinstimmungen mit menschlicher Haut bezüglich der transdermalen Absorption topisch applizierter Substanzen aufweist.^{149,154,164-166}

Die in der vorliegenden Arbeit verwendete Schweinehaut wurde bis zur Durchführung der Experimente bei -20 °C tiefgefroren. Dass die Eigenschaften der Hautbarriere durch den Gefriervorgang verändert wurden, ist nicht sicher auszuschließen. Limitiert wird die Studie weiterhin dadurch, dass Haut verschiedener topographischer Körper-

regionen verwendet wurde. Es ist bekannt, dass die Penetrations- und Absorptionsraten topisch applizierter Substanzen je nach anatomischer Lokalisation variieren.⁷¹⁻⁷³ Möglicherweise sind in den einzelnen Versuchsgruppen der Studie die verschiedenen Körperregionen nicht gleich repräsentiert, was eine Verzerrung der Ergebnisse möglich macht. Obgleich die Haut von Schwein und Mensch viele histomorphologische und biochemische Gemeinsamkeiten hat, sollten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht unkritisch auf den Menschen übertragen werden. Eine Validierung der Daten am Menschen, *in vitro* und *in vivo*, ist notwendig.

Bei den meisten publizierten *In-vitro*-Arbeiten zur Hautdekontamination wurden Diffusionszellen, teilweise in Kombination mit einer Entfernung des *Stratum Corneums* mittels Abrissmethode (Tape Stripping), verwendet.^{40,46,47,54,143,151} Dies ermöglicht Aussagen über das Permeations- bzw. Penetrationsverhalten topisch applizierter Substanzen. Das vorliegende *In-vitro*-Modell war hingegen primär konzipiert, um die Effektivität verschiedener Dekontaminationsregime zu vergleichen. Ein Vorteil gegenüber anderen Studien ist der standardisierte Dekontaminationsvorgang (gleicher Anpressdruck, einheitlicher und definierter Volumenstrom etc.), welcher eine unterbewusste Einflussnahme des Untersuchers minimiert und die Reproduzierbarkeit erhöht.

Als Surrogat für Pfefferspray wurde eine Capsaicinlösung hergestellt (vgl. Kapitel 2.3). Hierbei wurde auf eine möglichst große Ähnlichkeit zu kommerziell erhältlichen Produkten geachtet. Untersuchungen von Reilly *et al.* (2001) zeigen, dass Pfefferspray Capsaicinoide in einer Konzentration zwischen 0,7 und 40,5 mg/mL enthält.^{132,167} Bezogen auf die Gesamtmenge der Capsaicinoide beträgt der Anteil an Capsaicin zwischen 36 - 56 %, während Dihydrocapsaicin 35 - 49 % ausmacht.^{132,167} Die Konzentration der hier verwendeten Lösung (20 mg/mL, Capsaicin: 65 %, Dihydrocapsaicin: 35 %) liegt somit in einem realitätsnahen Bereich. Dennoch verhält sich „echtes“ Pfefferspray möglicherweise anders als die hier verwendete Capsaicin-Lösung. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss weiterhin bedacht werden, dass DCEE zwar ein Struktur analogon von Senfgas ist, die physiko-chemischen Stoffeigenschaften jedoch nicht identisch sind (vgl. Tabelle 1). Dies schränkt die direkte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Senfgas ein.

4.2 Analytik von Capsaicin und 2,2'-Dichlordiethylether

Für die quantitative Bestimmung von Capsaicin und Dihydrocapsaicin wurde eine schnelle, einfache und sensitive HPLC-Methode entwickelt. Die Ergebnisse der Validierung zeigen, dass die simultane Quantifizierung von Capsaicin und Dihydrocapsaicin mit Hilfe der entwickelten Methode ausreichend präzise, richtig und spezifisch ist. Im Verhältnis zur Laufzeit anderer, in der Literatur beschriebener HPLC-Methoden¹⁶⁸⁻¹⁷² ist die Gesamtanalysedauer mit 12 Minuten pro Probe vergleichsweise kurz. Dies spart sowohl Zeit als auch Geld. Für die Fragestellung erscheinen die Präzision und die Richtigkeit der entwickelten Methode ausreichend, auch wenn genauere Methoden zur Quantifizierung von Capsaicin und Dihydrocapsaicin beschrieben sind.^{168,172} Die Nachweis- und Bestimmungsgrenzen sind vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Autoren.^{168,172} Die durch die Kontaminationsverschleppung bedingten Rückstände in der Haut waren zum Teil sehr gering. In 5 cm Entfernung lag die Konzentration von Dihydrocapsaicin nur knapp über der Bestimmungsgrenze. Eine derart geringe Konzentration wiesen jedoch weniger als 5 % der Proben auf. Die Konzentrationen an Capsaicin war in allen Proben mehr als doppelt so hoch wie die Bestimmungsgrenze und damit ausreichend quantitativ messbar. Um Verluste durch die Probenvorbereitung zu korrigieren, wurde den Proben Phenacetin als interner Standard zugesetzt. Phenacetin wurde bereits in vorangegangenen Studien als interner Standard zur Quantifizierung von Capsaicin und Dihydrocapsaicin verwendet¹⁷³ und hat gegenüber andere Substanzen den Vorteil, dass es früher als die Zielsubstanzen eluiert, so dass die Analysedauer nicht verlängert wird.

Das hier verwendete Verfahren zur Bestimmung von DCEE mittels Headspace-Gaschromatographie erlaubt die Detektion und Quantifizierung von DCEE in flüssigen und festen Proben. Bei der Headspace-Analyse wird die Probe nicht direkt analysiert, sondern die Konzentration im Gasraum über der Probe bestimmt. Durch die Abtrennung des flüchtigen Analyten in den Dampfraum wird die Analyse weniger durch Begleitstoffe der Matrix beeinflusst. Darüber hinaus werden Verunreinigungen von der Trennsäule ferngehalten.^{174,175} Die Methode war über einen weiten Konzentrationsbereich linear und erwies sich als geeignet zum selektiven Nachweis von DCEE in verschiedenen Matrices.

4.3 Vergleich der Dekontaminationsverfahren

Um eine weitere Inkorporation sowie eine sekundäre Kontamination nachgeordneter rettungsdienstlicher Strukturen zu verhindern, müssen chemisch kontaminierte Patienten vor der definitiven medizinischen Versorgung einer Dekontamination zugeführt werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Reinigungsleistung von fließendem Wasser, herkömmlichen Haushaltsschwämmen und einem als Medizinprodukt zugelassenen Haut- und Wundreinigungstuch bei Kontamination der Haut mit Capsaicin (Wirkstoff in Pfefferspray) und DCEE (Senfgasanalogon) verglichen. Darüber hinaus wurden verschiedene Reinigungstechniken („Wischen“, „Drehen“, „Aufpressen“; vgl. Kapitel 2.4) bezüglich ihrer Eignung zur Spotdekontamination evaluiert.

Insgesamt zeigte sich, dass Capsaicin, unabhängig vom Dekontaminationsverfahren, schwerer von der Haut entfernt werden konnte als DCEE. Möglicherweise ist dies dadurch zu erklären, dass Capsaicin aufgrund seiner besseren Fettlöslichkeit schneller in die Haut aufgenommen wurde und damit einer Dekontamination nicht mehr zugänglich war (vgl. Kapitel 1.3).

4.3.1 Medizinische Reinigungstücher versus konventionelle Nassdekontamination mittels Schwamm und Wasser

Die meisten Sicherheitsdatenblätter empfehlen bei chemischer Kontamination der Haut die umgehende Dekontamination durch Spülen mit Wasser. Die Daten der vorliegenden Untersuchung belegen jedoch, dass dieses Vorgehen nicht immer effektiv ist und andere Dekontaminationsmethoden bei Exposition der Haut gegenüber lipophilen Substanzen möglicherweise wirksamer sind. Nach Reinigung unter fließendem Wasser konnten immer noch 88 % der applizierten Capsaicin-Dosis in der Haut detektiert werden. Zwar war die Reduktion bei DCEE stärker (lediglich 22 % verblieben in der Haut), allerdings war auch hier die Dekontamination mit medizinischen Reinigungstüchern signifikant effektiver. Die Hypothese, dass die in der Haut verbleibenden Capsaicin- bzw. DCEE-Rückstände bei einer Reinigung mit Hilfe von medizinischen Reinigungstüchern signifikant niedriger als bei Dekontamination unter fließendem Wasser sind, kann somit angenommen werden.

Die Überlegenheit von absorbierenden Tüchern gegenüber einer Reinigung unter fließendem Wasser ist in Übereinstimmung mit Untersuchungen anderer Autoren. Von Lademann *et al.* (2011) publizierte Ergebnisse zur Dekontamination von Octinoxat zeigen, dass absorbierende Tücher die Konzentration im *Stratum corneum* auf 35 % der applizierten Dosis reduzieren konnten, verglichen mit 60 % durch Waschen unter fließendem Wasser.⁴⁵ Interessanterweise kam es hierbei durch den Waschvorgang, im Vergleich zur Kontrollgruppe, bei der keine Dekontamination durchgeführt wurde, zu einem tieferen Eindringen der Substanz in Haut. Dieses als „Wash-in Effekt“ auch in anderen Studien beschriebene Phänomen^{43,46–48} war bei der Reinigung mit absorbierenden Tüchern nicht zu beobachten.⁴⁵

Die vergleichsweise geringe Effektivität von Wasser bei Kontamination mit Capsaicin steht im Widerspruch zu vorangegangenen Untersuchungen, bei denen die Dekontamination mit Wasser eine teils exzellente Wirksamkeit zeigte.^{40,47} Bei den untersuchten Stoffen handelte es sich allerdings zumeist, anders als bei Capsaicin, um hydrophile, gut wasserlösliche Verbindungen. Zhai *et al.* (2008) berichten für das Herbizid Glyphosat bei einer Expositionszeit von 1 bis 30 Minuten von Abwaschraten zwischen 79-101 %, ⁴⁰ während Loke *et al.* (1999) für Diethylmalonat bei einer Kontaktzeit von 15 Minuten eine Dekontaminationseffektivität von ~90 % erreichen konnten.⁴⁷ Bei anderen Studien war die Reinigungsleistung von Wasser jedoch ähnlich gering wie für Capsaicin in der vorliegenden Arbeit. Das Insektizid Chlorpyrifos konnte in Untersuchungen von Fenske und Lu (1994) auch bei unmittelbar durchgeführter Dekontamination nur zu 43 % von der Haut abgewaschen werden.¹⁷⁶ Bei dem Fungizid Captan war die Abwaschrate mit 77,8 % zwar besser, aber immer noch inkomplett.¹⁴⁴ Nielsen (2010) konnte bei einem Vergleich von vier Substanzen mit unterschiedlichen Löslichkeitseigenschaften die beiden hydrophilen Verbindungen, Glyphosat und Koffein, bei einer Expositionszeit von 6 Stunden zu 99 bzw. 90 % durch Waschen mit Wasser und Seife entfernen, während die Werte für die stärker lipophilen Verbindungen, Benzoesäure und Malathion, mit 10 bzw. 78 % niedriger waren.¹⁷⁷ Ein Vergleich verschiedener Studien ist allerdings nur eingeschränkt möglich, da keine einheitlichen Dekontaminationsstandards existieren, sodass die Abspülzeiten und das verwendete Volumen an Wasser erheblich zwischen den einzelnen Untersuchungen variieren. In der vorliegenden Studie wurde einer Dekontaminationszeit von 30 Sekunden und ein Volumenstrom von 24 mL/min gewählt. Vorangegangene Untersuchungen anderer Autoren legen

nahe, dass für niedrigvisköse Kontaminante eine Abspülzeit von 20 Sekunden als ausreichend angesehen werden kann.^{178,179} Analog zeigte sich bei Verdopplung der Dekontaminationszeit von 3 auf 6 Minuten keine signifikant bessere Reinigungsleistung.¹⁸⁰ In Deutschland wird für Körper-Notduschen in Laboratorien eine Mindestdurchflussmenge von 30 L/min gefordert.¹⁸¹ Bei einer durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,73 m²¹⁸² und einer angenommenen Kontamination von 5 - 10 % der Körperoberfläche entspricht dies 17,3 - 34,7 ml/cm²/min. Somit erscheint der hier verwendete Volumenstrom (24 mL/min) der Größe des kontaminierten Areals (1 cm²) angemessen. Ob und inwieweit mit höheren Volumina und längeren Abspülzeiten bessere Dekontaminationsergebnisse erzielt werden können, sollte im Rahmen zukünftiger Untersuchungen überprüft werden.

Gegenwärtig erfolgt die Spotdekontamination zumeist durch Spülen mit Wasser in Kombination mit einer mechanischen Reinigung der Hautoberfläche mittels Schwämmen.³⁷ Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass medizinische Reinigungstücher eine vergleichbare bzw. teilweise sogar bessere Reinigungsleistung als die herkömmlich verwendeten Schwämme aufweisen. Während das Reinigungstuch bei Kontamination der Haut mit Capsaicin signifikant bessere Dekontaminationsergebnisse zeigte (Abbildung 11), war der Unterschied im Falle von DCEE nicht signifikant (Abbildung 12). Das hier verwendete Reinigungstuch enthält, anders als der Schwamm, eine Reihe von Detergenzien (Polysorbat 20, Phospholipid EFA u. a.). Es ist zu vermuten, dass die geringere Effektivität des Schwammes bei Kontamination der Haut mit Capsaicin möglicherweise auf diesen Faktor zurückzuführen ist. Mehrere Studien zeigen, dass der Zusatz von Detergenzien einen Vorteil gegenüber der alleinigen Reinigung mit Wasser haben kann.^{53,57,58,150} In einer Untersuchung von Wester *et al.* (1999) waren die in der Haut verbleibenden Rückstände an Methylendiphenylisocyanat signifikant geringer, wenn die Dekontamination mit Seifenlösung anstatt mit Wasser erfolgte.⁵³ Übereinstimmend konnten Misik *et al.* (2013) zeigen, dass die Überlebensraten von Ratten nach Exposition gegenüber Organophosphaten höher waren, wenn zur Dekontamination Detergenzien anstelle einer alleinigen Reinigung mit Wasser verwendet wurden.⁵⁷ Die Ergebnisse von Misik *et al.* (2013) sollten jedoch nicht verallgemeinert werden. So gab es in der Studie deutliche Unterschiede zwischen den getesteten Detergenzien, wobei einige Produkte sogar eine geringere Dekontaminationsef-

ektivität als Wasser zeigten.⁵⁷ Weitere Experimente sind notwendig, um zu untersuchen, ob Detergenzien die Reinigungsleistung des Schwammes verbessern können und ob dies die hier beobachteten Unterschiede gegenüber dem Reinigungstuch nivelliert. Eine Limitation der vorliegenden Studie ist, dass die Wirksamkeit der Dekontaminationsverfahren nur einzeln, nicht jedoch in Kombination untersucht wurde. Zukünftige Untersuchungen sollten die Kombination mehrerer Reinigungsverfahren berücksichtigen.

Zusammengefasst: Die Untersuchungsergebnisse legen nahe, dass die konventionelle Nassdekontamination mittels Schwamm und Wasser hinterfragt werden muss. In der vorliegenden Arbeit waren medizinische Reinigungstücher gleich bzw. teilweise sogar besser wirksam. Ob sich die Ergebnisse auf den Menschen und auf andere, insbesondere hydrophile Kontaminante übertragen lassen, muss im Rahmen weitere Studien gezeigt werden.

4.3.2 Vergleich verschiedener Wischtechniken

Vorangegangene Untersuchungen zeigen, dass eine Massage der Haut die dermale Absorption steigern kann.^{87,183–185} Unter der Annahme, dass Reibung bei der Dekontamination einen vergleichbaren Effekt hat, wurde im Vorfeld hypothetisiert, dass die Reinigungsleistung von „Aufpressen“ signifikant besser als diejenige von „Wischen“ und „Drehen“ ist. Diese Annahme muss zurückgewiesen werden. Obgleich bei DCEE die statistische Signifikanz zwischen „Wischen“ und „Drehen“ knapp verfehlt wurde, ist bei beiden Substanzen dennoch eine ähnliche Tendenz in der Wirksamkeit auszumachen: „Aufpressen“ < „Drehen“ < „Wischen“. „Aufpressen“ und „Wischen“ unterscheiden sich hierbei fast um das Dreifache (Abbildung 13).

Zwar war die Konzentration in der Haut des Applikationsfeldes bei „Wischen“ niedriger als bei „Drehen“, allerdings kam es durch die Wischdekontamination zu einer Kontaminationsverschleppung in zuvor nicht betroffene Hautareale. Vor diesem Hintergrund scheinen bei der Spot-Dekontamination chemisch kontaminierter Patienten drehende Reinigungsbewegungen die überlegene Technik darzustellen.

Die Ergebnisse der Arbeit sollten jedoch nicht überinterpretiert werden. Mit stärker absorbierenden Reinigungstüchern könnte „Aufpressen“, trotz des verhältnismäßig

schlechten Abschneidens in der vorliegenden Arbeit eine wirksame Alternative, insbesondere bei flüssigen Kontaminaten, darstellen. Visköse, stark auf der Hautoberfläche haftende Substanzen sind hingegen möglicherweise nur durch Reibung („Drehen“ oder „Wischen“) effektiv zu entfernen. Diesbezüglich sollten weitere Untersuchungen mit Substanzen verschiedener Viskosität erfolgen. Darüber hinaus sind weitere Studien notwendig um zu untersuchen, ob es bei der Dekontamination mit absorbierenden Reinigungstüchern zu einer Steigerung der Hautpenetration („Einreiben“) kommt; ähnlich dem bei der Nassdekontamination bekannten „Wash-in-Effekt“⁴³. Insbesondere wäre interessant, ob es hierbei Unterschiede zwischen den Wischtechniken gibt.

4.3.3 Einfluss der Expositionszeit auf die Wirksamkeit der Dekontamination

Im Rahmen der Arbeit sollte untersucht werden, inwieweit die Dekontamination mit medizinischen Reinigungstüchern von der Expositionsdauer beeinflusst wird.

Die Regressionsanalyse zeigt, dass die Effektivität der Dekontamination mit steigender Expositionszeit pro Minute um 0,47 Prozentpunkte abnimmt. Diese Beobachtung steht im Einklang mit Ergebnissen vorangegangener Studien, welche für verschiedene Kontaminante und Dekontaminationsregime einen inversen Zusammenhang zwischen der Wirksamkeit der Dekontamination und der Kontaktzeit belegen.^{40,47,53,54,143,144} Bei Wester *et al.* (1999) verschlechterte sich die Abwaschrates von Methylendiphenylisocyanat mit Wasser von 60 % nach 5 Minuten über 56,7 % nach 1 Stunde und 40,2 % nach 4 Stunden auf 29,2 % nach 8 Stunden.⁵³ In einer Untersuchung von Loke *et al.* (1999) nahm die Dekontaminationseffektivität bei Exposition der Haut gegenüber Diethylmalonat von ~90 % nach 15 Minuten über ~65 % nach 30 Minuten auf ~40 % nach 60 Minuten ab.⁴⁷ Es erscheint wahrscheinlich, dass die Chemikalien mit steigender Expositionszeit verstärkt in die Haut aufgenommen werden und von einer später durchgeführten Dekontamination nicht mehr erreicht werden.

Die Effektivität der Dekontamination wurde durch die nach der Dekontamination in der Haut verbleibende Konzentration operationalisiert. 51 % der Streuung der Konzentration waren dem Regressionsmodell zufolge auf die Expositionszeit zurückzuführen. Nach Ferguson (2009) entspricht dies einem moderaten bis starken Zusammenhang.¹⁸⁶ 49 % der Variation der Konzentration bleiben somit unerklärt bzw. sind durch andere, nicht betrachtete Faktoren bedingt. Es kann spekuliert werden, dass die Haar-

follikeldichte, der Hydratationsgrad des *Stratum corneum* oder individuelle Abweichungen in der Lipidzusammensetzung der Epidermis weitere Einflussgrößen darstellen. Obgleich die Dekontamination nach einem standardisierten Verfahren durchgeführt wurde (gleicher Druck, gleiche Anzahl an Wischvorgängen etc.) lässt sich nicht ausschließen, dass geringfügige Unterschiede im Dekontaminationsprozess ebenfalls einen Beitrag zur Aufklärung der Restvarianz liefern könnten.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass die Hautdekontamination zeitkritisch ist. Vor allem bei Kontamination mit lokal hautschädigenden oder stark systemtoxischen Stoffen sollte die Dekontamination so schnell wie möglich erfolgen. Vor diesem Hintergrund wurden die Untersuchungsergebnisse mit typischen Zeitintervallen der rettungsdienstlichen Versorgung ins Verhältnis gesetzt. Bei Anfahrt mit Sonderrechten beträgt die Hilfsfrist in Deutschland durchschnittlich 8,7 Minuten, die Verweilzeit an der Einsatzstelle 18,9 Minuten und die Transportzeit 12,3 Minuten.¹⁸⁷ Unter Berücksichtigung einer geschätzten Meldefrist von 3,5 Minuten ergeben sich hieraus einige interessante Überlegungen:

Theoretisch wäre dem Regressionsmodell zufolge eine unmittelbar nach Eintreffen an der Unfallstelle durchgeführte Dekontamination um 14,6 Prozentpunkte (24,2 % vs. 38,8 % $\hat{=}$ einem relativen Unterschied von 37,8 %) effektiver als bei Ankunft in der Notaufnahme (Abbildung 16, Seite 44). Analog verschlechtert sich die Wirksamkeit der Dekontamination bis zum Eintreffen des Rettungsdienstes gegenüber einer sofortigen Selbstdekontamination um 5,8 Prozentpunkte (18,4 % vs. 24,2 % $\hat{=}$ einem relativen Unterschied von 24,0 %), (Abbildung 16, Seite 44). Dies betont die Wichtigkeit der Eigendekontamination und zeigt, dass Patienten vor dem Transport ins Krankenhaus einer Dekontamination zugeführt werden sollten. Die präklinische Reinigung chemisch kontaminierter Patienten ist darüber hinaus bedeutsam, um eine sekundäre Kontamination von Krankenhauspersonal zu vermeiden.^{33–35} Die untersuchten Reinigungstücher könnten hier eine praktikable Alternative für Feuerwehr, Rettungsdienst, Krankenhäuser oder im Arbeitsschutz sein, da sie logistisch einfach vorzuhalten und schnell einsetzbar sind.

Andererseits zeigen die Untersuchungsergebnisse aber auch, dass Patienten von einer verzögerten Dekontamination noch profitieren können. Selbst wenn die Dekontamination erst nach einer Stunde erfolgte, verringerte dies die Kontamination immer

noch um > 50 % (45,6 % des applizierten Capsaicins verbleiben in der Haut, Abbildung 16).

4.3.4 Schlussfolgerung

In einem standardisierten *In-vitro*-Modell ist die Dekontamination mit medizinischen Reinigungstüchern gleich bzw. teilweise sogar besser wirksam als die herkömmliche Nassdekontamination mittels Schwamm und Wasser. Medizinische Reinigungstücher könnten somit eine effektive und nebenwirkungsarme Alternative für die Hautdekontamination, insbesondere bei Kontamination mit lipophilen Substanzen darstellen. Nachteile der Nassdekontamination wie die Auskühlung der Patienten oder eine Zunahme der perkutanen Absorption („Wash-in-Effekt“, vgl. Kapitel 1.2) könnten so vermieden werden. Bei der Spotdekontamination hätte das Easyderm®-Reinigungstuch gegenüber einem herkömmlichen Haushaltsschwamm zudem den Vorteil, dass es als Medizinprodukt zertifiziert und laut Hersteller für die Anwendung auf Wunden und Schleimhäuten geeignet ist.

Ogleich bei einem bewegungslosen Aufpressen des Tuches auf die Hautoberfläche die geringste Steigerung der perkutanen Absorption („Einreiben in die Haut“) zu erwarten ist, zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass andere Reinigungstechniken effektiver sind. Da es bei der Wischdekontamination zu einer Kontaminationsverschleppung in zuvor nicht betroffene Hautareale kommt, scheinen drehende Reinigungsbewegungen die überlegene Technik bei der Spotdekontamination darzustellen.

Die Untersuchungsergebnisse belegen, dass die Wirksamkeit der Dekontamination von der Expositionszeit abhängt. Mit steigender Expositionsdauer verschlechtert sich die Effektivität der Dekontamination signifikant. Chemisch kontaminierter Patienten sollten daher umgehend einer Dekontamination zugeführt werden auch wenn eine verzögerte Dekontamination noch vorteilhaft sein kann.

5. Zusammenfassung

Hintergrund

Bei chemischer Kontamination der Haut bildet die umgehende Dekontamination, neben der Sicherung der Vitalfunktionen und einer eventuellen Antidot-Gabe, einen Schwerpunkt der akutmedizinischen Versorgung. Gegenwärtig wird die Dekontamination zumeist als Nassdekontamination mittels Schwamm und Wasser vollzogen. Vorangegangene Studien lassen Zweifel an diesem Vorgehen aufkommen, da es im Rahmen der Nassdekontamination zu einer Zunahme der perkutanen Absorption („Wash-in-Effekt“) und in Folge dessen zu einer Verstärkung der lokalen Hautreaktion als auch der systemischen Toxizität kommen kann.^{43,45,47} Bis dato ist darüber hinaus unklar welche Wischtechnik die beste Reinigungswirkung bei minimaler Kontaminationsverschleppung ermöglicht.

Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob eine Dekontamination mit medizinischen Reinigungstüchern der konventionellen Nassdekontamination überlegen ist. Zudem wurden verschiedene Reinigungstechniken („Aufpressen“, „Drehen“, „Wischen“) in Bezug auf ihre Effektivität verglichen sowie der Einfluss der Expositionsdauer auf die Wirksamkeit der Dekontamination untersucht.

Material und Methoden

Nach Exposition der Hautoberfläche gegenüber zwei lipophiler Modellsubstanzen, Capsaicin (Wirkstoff in Pfefferspray) und 2,2'-Dichlordiethylether (DCEE, Struktur analogon von Senfgas), wurde die Haut mittels fünf verschiedener Verfahren dekontaminiert:

- Leitungswasser:
 - Spülen unter fließendem Wasser: Volumen: 12 mL, Dauer: 30 s, Temperatur 21,5 °C
- Spontex®-Schwamm:
 - „Wischen“: 4-maliges, unidirektionales Wischen, Anpressdruck 0,5 N/cm²
- Easyderm®-Reinigungstuch:
 - „Wischen“: 4-maliges, unidirektionales Wischen, Anpressdruck 0,5 N/cm²
 - „Drehen“: 4-maliges Drehen um je 360°, Anpressdruck 0,5 N/cm²

- „Aufpressen“: bewegungsloses Aufsetzen für 1 min, Anpressdruck 0,5 N/cm²

Die Konzentration der Kontaminaten wurde anschließend mittels HPLC (Capsaicin) bzw. Headspace-Gaschromatographie (DCEE) sowohl in der Haut als auch im Dekontaminationsmaterial bestimmt. Die Unterschiede zwischen den Dekontaminationsverfahren wurden mit Hilfe einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) auf Signifikanz getestet.

Ergebnisse

Capsaicin konnte schwerer von der Haut entfernt werden als DCEE. Die Dekontaminationsverfahren zeigen in ihrer Wirksamkeit dennoch ähnliche Tendenzen für beide Substanzen: fließendes Wasser < Schwamm < Reinigungstuch. Sowohl bei Capsaicin als auch DCEE war die Spülung unter fließendem Wasser demnach am ineffektivsten. Relativ betrachtet waren die Rückstände in der Haut nach der Wisch-Dekontamination mit dem Reinigungstuch im Vergleich zur Spülung unter fließendem Wasser ca. 70 % geringer (Konzentration im Applikationsfelds [% der applizierten Dosis] – Capsaicin: 22,86 vs. 88,15 ($p < 0,001$); DCEE: 6,05 vs. 22,75 ($p < 0,001$)). Im Falle von Capsaicin war das Reinigungstuch dem Schwamm überlegen (22,86 % vs. 47,35 %; $p < 0,001$). Bei DCEE unterschieden sich Tuch und Schwamm hingegen nicht signifikant (6,05 % vs. 10,28 %; $p = 0,112$).

Anhand des Easyderm[®]-Tuches wurden die Reinigungstechniken „Aufpressen“, „Drehen“ und „Wischen“ in Bezug auf ihre Reinigungseffektivität verglichen. Zwar reduzierte „Wischen“ die Kontamination am stärksten, allerdings kam es im Zuge der Wischdekontamination zu einer Kontaminationsverschleppung in angrenzende Hautareale.

Die Effektivität der Dekontamination nahm mit steigender Expositionszeit pro Minute um 0,47 Prozentpunkte ab.

Schlussfolgerung

In einem standardisierten *In-vitro*-Modell ist die Dekontamination mit medizinischen Reinigungstüchern gleich bzw. teilweise sogar besser wirksam als die herkömmliche Nassdekontamination mittels Schwamm und Wasser. Medizinische Reinigungstücher könnten somit eine effektive und nebenwirkungsarme Alternative für die Hautdekontamination darstellen. Da es durch Wischen zu einer Kontaminationsverschleppung in

angrenzende Hautareale kommt, scheinen drehende Reinigungsbewegungen bei der Spotdekontamination günstiger zu sein. Insgesamt ist die Dekontamination umso wirksamer, je schneller sie erfolgt.

6. Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of Variance
CAP	Capsaicin
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
DCEE	2,2'-Dichlordiethylether
DHC	Dihydrocapsaicin
FID	Flammenionisationsdetektor
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HS-GC	Headspace Gas Chromatography
ICH	International Conference on Harmonization
MW	Mittelwert
OC	Oleoresin Capsicum
OPCW	Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons
PEG	Polyethylenglykol
RE	Relative Error
RSD	Relative Standard Deviation
RSDL	Reactive Skin Decontamination Lotion
SC	Stratum Corneum
SD	Standard Deviation
UV	Ultraviolett

7. Literaturverzeichnis

1. Chemical Abstracts Service: CAS assigns the 100 millionth CAS Registry Number to a substance designed to treat acute myeloid leukemia. 2015. Online im Internet unter URL: <https://www.cas.org/news/media-releases/100-millionth-substance> (Abgerufen am: 24. Januar 2017).
2. Kintz P, Tracqui A, Mangin P: Accidental death caused by the absorption of 2,4-dichlorophenol through the skin. *Archives of Toxicology* 1992, 66(4):298–299.
3. Zhou Q, Kan B, Jian X, Zhang W, Liu H, Zhang Z: Paraquat poisoning by skin absorption: two case reports and a literature review. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2013, 6(6):1504–1506.
4. Muriale L, Lee E, Genovesef J, Trend S: Fatality due to acute fluoride poisoning following dermal contact with hydrofluoric acid in a palynology laboratory. *Annals of Occupational Hygiene* 1996, 40(6):705–710.
5. Kolios L, Striepling E, Kolios G, Rudolf KD, Dresing K, Dörge J, Stürmer KM, Stürmer EK: The nitric acid burn trauma of the skin. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2010, 63(4):358–363.
6. Ferng M, Gupta R, Bryant SM: Hazardous brick cleaning. *The Journal of Emergency Medicine* 2009, 37(3):305–307.
7. Bird WA, Grossman E: Chemical aftermath: Contamination and cleanup following the Tohoku earthquake and tsunami. *Environmental Health Perspectives* 2011, 119(7):290–301.
8. Okudera H, Morita H, Iwashita T, Shibata T, Otagiri T, Kobayashi S, Yanagisawa N: Unexpected nerve gas exposure in the city of Matsumoto: Report of rescue activity in the first sarin gas terrorism. *The American Journal of Emergency Medicine* 1997, 15(5):527–528.
9. Okumura T, Takasu N, Ishimatsu S, Miyanoki S, Mitsuhashi A, Kumada K, Tanaka K, Hinohara S: Report on 640 victims of the Tokyo subway sarin attack. *Annals of Emergency Medicine* 1996, 28(2):129–135.
10. Suzuki T, Morita H, Ono K, Maekawa K, Nagai R, Yazaki Y: Sarin poisoning in Tokyo subway. *Lancet* 1995, 345:980–981.
11. Kales SN, Christiani DC: Acute chemical emergencies. *The New England Journal of Medicine* 2004, 350(8):800–808.
12. Broughton E: The Bhopal disaster and its aftermath: a review. *Environmental Health* 2005, 4(1):1–6.
13. World Health Organization: Manual for the public health management of chemical incidents. Genf: World Health Organization, 2009. Online im Internet unter URL: http://www.who.int/environmental_health_emergencies/publications/FINAL-PHM-Chemical-Incidents_web.pdf (Abgerufen am: 06. Dezember 2017)
14. Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Zimmerman A, Schauben JL: 2015 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 33rd annual report. *Clinical Toxicology* 2016, 54(10):924–1109.
15. Prüss-Ustün A, Vickers C, Haefliger P, Bertollini R: Knowns and unknowns on burden of disease due to chemicals: a systematic review. *Environmental health* 2011, 10(9):1–15.
16. Ahmadi H, Durrant CAT, Sarraf KM, Jawad M: Chemical burns: A review. *Current Anaesthesia & Critical Care* 2008, 19(5–6):282–286.
17. Gnaneswaran N, Perera E, Perera M, Sawhney R: Cutaneous chemical burns: Assessment and early management. *Australian Family Physician* 2015, 44(3):135–139.
18. Pegg SP: Burn epidemiology in the Brisbane and Queensland area. *Burns* 2005, 31:27–31.
19. Mannan A, Ghani S, Clarke A, Butler PEM: Cases of chemical assault worldwide: A literature review. *Burns* 2007, 33(2):149–154.
20. Tahir C, Ibrahim BM, Terna-Yawe EH: Chemical burns from assault: A review of seven cases seen in a Nigerian tertiary institution. *Annals of Burns and Fire Disasters* 2012, 25(3):126–130.
21. Asaria J, Kobusingye OC, Khingi B a., Balikuddembe R, Gomez M, Beveridge M: Acid burns from personal assault in Uganda. *Burns* 2004, 30(1):78–81.
22. Branday J, Arscott GDL, Smoot EC, Williams GD, Fletcher PR: Chemical burns as assault injuries in Jamaica. *Burns* 1996, 22(2):154–155.
23. Haque SE, Ahsan H: Human rights violations against women: Acid violence in Bangladesh. *American Journal of Preventive Medicine* 2014, 46(2):216–217.
24. Xie Y, Tan Y, Tang S: Epidemiology of 377 patients with chemical burns in Guangdong province. *Burns* 2004, 30(6):569–572.
25. Maghsoudi H, Gabraely N: Epidemiology and outcome of 121 cases of chemical burn in East Azarbaijan

- province, Iran. *Injury* 2008, 39(9):1042–1046.
26. Eddleston M, Rajapakshe M, Roberts D, Reginald K, Rezvi Sheriff MH, Dissanayake W, Buckley N: Severe propanil [N -(3,4-dichlorophenyl) propanamide] pesticide self-poisoning. *Clinical Toxicology* 2002, 40(7):847–854.
 27. Banerjee I, Tripathi SK, Roy AS: Clinico-epidemiological characteristics of patients presenting with organophosphorus poisoning. *North American Journal of Medical Sciences* 2012, 4(3):147–150.
 28. Akhtar MS, Ahmad I, Khurram MF, Kanungo S: Epidemiology and outcome of chemical burn patients admitted in burn unit of JNMC Hospital, Aligarh Muslim University, Aligarh, Uttar Pradesh, India: A 5-year Experience. *Journal of Family Medicine and Primary Care* 2015, 4(1):106–109.
 29. Horton DK, Berkowitz Z, Haugh GS, Orr MF, Kaye WE: Acute public health consequences associated with hazardous substances released during transit, 1993-2000. *Journal of Hazardous Materials* 2003, 98(1–3):161–175.
 30. Oggero a, Darbra RM, Muñoz M, Planas E, Casal J: A survey of accidents occurring during the transport of hazardous substances by road and rail. *Journal of Hazardous Materials* 2006, 133(1–3):1–7.
 31. Hütter A: Gefahrguttransporte 2010: Ergebnisse der Gefahrgutschätzung. In: *WISTA – Wirtschaft und Statistik*. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt, 2012. Seite 856–864. Online im Internet unter URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/WirtschaftStatistik/Verkehr/Gefahrguttransporte2010_102012.pdf?__blob=publicationFile (Abgerufen am: 06. Dezember 2017)
 32. Bundesamt für Güterverkehr: 5. Lagebild Gefahrgut. 2005. Online im Internet unter URL: <http://www.bag.bund.de/cae/servlet/contentblob/11860/publicationFile/765/LagebildGefahrgut05.pdf> (Abgerufen am: 10. November 2017).
 33. Burgess JL: Hospital evacuations due to hazardous materials incidents. *The American Journal of Emergency Medicine* 1999, 17(1):50–52.
 34. Horton DK, Berkowitz Z, Kaye WE: Secondary contamination of ED personnel from hazardous materials events, 1995-2001. *The American Journal of Emergency Medicine* 2003, 21(3):199–204.
 35. Houston M, Hendrickson RG: Decontamination. *Critical Care Clinics* 2005, 21(4):653–672.
 36. Levitin HW, Siegelson HJ, Dickinson S, Halpern P, Haraguchi Y, Nocera A, Turineck D: Decontamination of mass casualties - Re-evaluating existing dogma. *Prehospital and Disaster Medicine* 2003, 18(3):200–207.
 37. Domres B, Manger A, Brockmann S, Wenke R: Aufbau und Ablauf der Dekontamination und Notfallversorgung Verletzter bei Zwischenfällen mit chemischen Gefahrenstoffen. Zivilschutzforschung Band 56. Schriftenreihe der Schutzkommission beim Bundesminister des Inneren. Bonn: Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe, 2005. Online im Internet unter URL: <http://www.bbk.bund.de/SharedDocs/Downloads/BBK/DE/Publikationen/PublikationenForschung/Band56.html> (Abgerufen am: 06. Dezember 2017).
 38. Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe: Rahmenkonzept zur Dekontamination verletzter Personen der Bund-Länder-Arbeitsgruppe. 2006. Online im Internet unter URL: http://www.bbk.bund.de/SharedDocs/Downloads/BBK/DE/Downloads/GesBevS/Rahmenkonzept_DekonV.pdf?__blob=publicationFile (Abgerufen am: 10. November 2017).
 39. Hui X, Lamel S, Qiao P, Maibach HI: Isolated human and animal stratum corneum as a partial model for the 15 steps of percutaneous absorption: emphasizing decontamination, part II. *Journal of Applied Toxicology* 2013, 33(3):173–182.
 40. Zhai H, Chan HP, Hui X, Maibach HI: Skin decontamination of glyphosate from human skin in vitro. *Food and Chemical Toxicology* 2008, 46(6):2258–2260.
 41. Pullin TG, Pinkerton MN, Johnston R V, Kilian DJ: Decontamination of the skin of swine following phenol exposure: a comparison of the relative efficacy of water versus polyethylene glycol/industrial methylated spirits. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1978, 43(1):199–206.
 42. Leonard L, Scheulen J, Munster A: Chemical Burns: effect of prompt first aid. *The Journal of Trauma* 1982, 22(5):420–423.
 43. Moody RP, Maibach HI: Skin decontamination: importance of the wash-in effect. *Food and Chemical Toxicology* 2006, 44(11):1783–1788.
 44. Chan HP, Zhai H, Hui X, Maibach HI: Skin decontamination: principles and perspectives. *Toxicology and Industrial Health* 2013, 29(10):955–968.
 45. Lademann J, Patzelt A, Schanzer S, Richter H, Gross I, Menting KH, Frazier L, Sterry W, Antoniou C: Decontamination of the skin with absorbing materials. *Skin Pharmacology and Physiology* 2011, 24(2):87–92.
 46. Misik J, Pavlikova R, Josse D, Cabal J, Kuca K: In vitro skin permeation and decontamination of the

- organophosphorus pesticide paraoxon under various physical conditions - evidence for a wash-in effect. *Toxicology Mechanisms and Methods* 2012, 22(7):520–525.
47. Loke WK, U SH, Lau SK, Lim JS, Tay GS, Koh CH: Wet decontamination-induced stratum corneum hydration - effects on the skin barrier function to diethylmalonate. *Journal of Applied Toxicology* 1999, 19(4):285–290.
 48. Moody RP, Nadeau B: In vitro dermal absorption of two commercial formulations of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid dimethylamine (2,4-D amine) in rat, guinea pig and human skin. *Toxicology in Vitro* 1997, 11(3):251–262.
 49. Hall AH, Maibach HI: Water decontamination of chemical skin/eye splashes: a critical review. *Cutaneous and Ocular Toxicology* 2006, 25(2):67–83.
 50. Lake W, Schulze P, Gougelet R: Guidelines for mass casualty decontamination during a HAZMAT/weapon of mass destruction incident. Aberdeen Proving Ground: U.S. Army Edgewood Chemical Biological Center, 2009. Online im Internet unter URL: <http://www.dtic.mil/get-tr-doc/pdf?AD=ADA498442> (Abgerufen am: 06. Dezember 2017).
 51. Martens F: Dekontamination von Verletzten im Krankenhaus bei ABC-Gefahrenlagen. Forschung im Bevölkerungsschutz Band 9. Bonn: Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe, 2009. Online im Internet unter URL: http://www.bbk.bund.de/SharedDocs/Downloads/BBK/DE/Publikationen/PublikationenForschung/FiB_Band9.pdf?__blob=publicationFile (Abgerufen am: 06. Dezember 2017).
 52. Monteiro-Riviere NA, Inman AO, Jackson H, Dunn B, Dimond S: Efficacy of topical phenol decontamination strategies on severity of acute phenol chemical burns and dermal absorption: in vitro and in vivo studies in pig skin. *Toxicology and Industrial Health* 2001, 17(4):95–104.
 53. Wester RC, Hui X, Landry T, Maibach HI: In vivo skin decontamination of methylene bisphenyl isocyanate (MDI): soap and water ineffective compared to polypropylene glycol, polyglycol-based cleanser, and corn oil. *Toxicological Sciences* 1999, 48(1):1–4.
 54. Noury B, Coman G, Blickenstaff N, Maibach H: In vitro skin decontamination model: comparison of salicylic acid and aminophylline. *Cutaneous and Ocular Toxicology* 2014, 34(2):124–131.
 55. Taysse L, Daulon S, Delamanche S, Bellier B, Breton P: Skin decontamination of mustards and organophosphates: comparative efficiency of RSDL and Fuller's earth in domestic swine. *Human & Experimental Toxicology* 2007, 26(2):135–141.
 56. Barry JD, Hennessy R, McManus JG: A randomized controlled trial comparing treatment regimens for acute pain for topical oleoresin capsaicin (pepper spray) exposure in adult volunteers. *Prehospital Emergency Care* 2008, 12(4):432–437.
 57. Misik J, Pavliková R, Kuča K: Percutaneous toxicity and decontamination of soman, VX, and paraoxon in rats using detergents. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju* 2013, 64(2):211–217.
 58. Misik J, Jost P, Pavlikova R, Vodakova E, Cabal J, Kuca K: A comparison of decontamination effects of commercially available detergents in rats pre-exposed to topical sulphur mustard. *Cutaneous and Ocular Toxicology* 2013, 32(2):135–139.
 59. Burgher F, Mathieu L, Lati E, Gasser P, Peno-Mazzarino L, Blomet J, Hall AH, Maibach HI: Part 2. Comparison of emergency washing solutions in 70% hydrofluoric acid-burned human skin in an established ex vivo explants model. *Cutaneous and Ocular Toxicology* 2011, 30(2):108–115.
 60. Nehles J, Hall AH, Blomet J, Mathieu L: Diphoterine for emergent decontamination of skin/eye chemical splashes: 24 cases. *Cutaneous and Ocular Toxicology* 2006, 25(4):249–258.
 61. Fosse C, Mathieu L, Hall AH, Bocchietto E, Burgher F, Fischbach M, Maibach HI: Decontamination of tetramethylammonium hydroxide (TMAH) splashes: promising results with Diphoterine in vitro. *Cutaneous and Ocular Toxicology* 2010, 29(2):110–115.
 62. Lademann J, Patzelt A, Schanzer S, Richter H, Gross I, Menting KH, Frazier L, Sterry W, Antoniou C: In vivo laser scanning microscopic investigation of the decontamination of hazardous substances from the human skin. *Laser Physics Letters* 2010, 7(12):884–888.
 63. Palao R, Monge I, Ruiz M, Barret JP: Chemical burns: pathophysiology and treatment. *Burns* 2010, 36(3):295–304.
 64. Chan KM, Svancarek WP, Creer M: Fatality due to acute hydrofluoric acid exposure. *Journal of toxicology. Clinical toxicology* 1987, 25(4):333–339.
 65. Mullett T, Zoeller T, Bingham H, Pepine CJ, Prida XE, Castenholz R, Kirby R: Fatal hydrofluoric acid cutaneous exposure with refractory ventricular fibrillation. *Journal of Burn Care and Rehabilitation* 1987, 8(3):216–219.
 66. Greco RJ, Hartford CE, Haith LR Jr PM: Hydrofluoric acid-induced hypocalcemia. *The Journal of Trauma*

- 1988, 28(11):1593–1596.
67. Burke WJ, Hoegg UR, Phillips RE: Systemic fluoride poisoning resulting from a fluoride skin burn. *Journal of Occupational Medicine* 1973, 15(1):39–41.
 68. Leidl E: Eine häufig unterschätzte Gefahr: Höchste Vorsicht beim Umgang mit Flusssäure. *Unfallversicherung aktuell* 2001(1):17–19.
 69. Ya-Xian Z, Suetake T, Tagami H: Number of cell layers of the stratum corneum in normal skin - relationship to the anatomical location on the body, age, sex and physical parameters. *Archives for Dermatological Research* 1999, 291(10):555–559.
 70. Lademann J, Richter H, Astner S, Patzelt A, Knorr F, Sterry W, Antoniou C: Determination of the thickness and structure of the skin barrier by in vivo laser scanning microscopy. *Laser Physics Letters* 2008, 5(4):311–315.
 71. Rougier A, Dupuis D, Lotte C, Roguet R, Wester RC, Maibach HI: Regional variation in percutaneous absorption in man: measurement by the stripping method. *Archives of Dermatological Research* 1986, 278(6):465–469.
 72. Feldmann RJ, Maibach HI: Regional variation in percutaneous penetration of C14 cortisol in man. *The Journal of Investigative Dermatology* 1967, 48(2):181–183.
 73. Rougier a, Lotte C, Maibach HI: In vivo percutaneous penetration of some organic compounds related to anatomic site in humans: predictive assessment by the stripping method. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1987, 76(6):451–454.
 74. Maibach HI, Feldmann RJ, Milby TH, Serat WF: Regional Variation in Percutaneous Penetration in Man. *Archives of Environmental Health* 1971, 23(3):208–211.
 75. Wester RC, Maibach HI, Bucks DAW, Aufrere MB: In vivo percutaneous absorption of paraquat from hand, leg, and forearm of humans. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1984, 14(5–6):759–762.
 76. N'Da D: Prodrug strategies for enhancing the percutaneous absorption of drugs. *Molecules* 2014, 19(12):20780–20807.
 77. Hui X, Lamel S, Qiao P, Maibach HI: Isolated human/animal stratum corneum as a partial model for 15 steps in percutaneous absorption: emphasizing decontamination, Part I. *Journal of Applied Toxicology* 2013, 33(3):157–172.
 78. Ngo MA, O'Malley M, Maibach HI: Percutaneous absorption and exposure assessment of pesticides. *Journal of Applied Toxicology* 2010, 30(2):91–114.
 79. Tur E, Maibach HI, Guy RH: Percutaneous penetration of methyl nicotinate at three anatomic sites: evidence for an appendageal contribution to transport? *Skin Pharmacology and Physiology* 1991, 4(4):230–234.
 80. Hueber F, Besnard M, Schaefer H, Wepierre J: Percutaneous absorption of estradiol and progesterone in normal and appendage-free skin of the hairless rat: lack of importance of nutritional blood flow. *Skin Pharmacology and Physiology* 1994, 7(5):245–256.
 81. Otberg N, Teichmann A, Rasuljev U, Sinkgraven R, Sterry W, Lademann J: Follicular penetration of topically applied caffeine via a shampoo formulation. *Skin Pharmacology and Physiology* 2007, 20(4):195–198.
 82. Otberg N, Richter H, Schaefer H, Blume-Peytavi U, Sterry W, Lademann J: Variations of hair follicle size and distribution in different body sites. *The Journal of Investigative Dermatology* 2004, 122(1):14–19.
 83. Barry BW: Drug delivery routes in skin: a novel approach. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2002, 54:31–40.
 84. Lademann J, Richter H, Schaefer UF, Blume-Peytavi U, Teichmann A, Otberg N, Sterry W: Hair follicles - a long-term reservoir for drug delivery. *Skin Pharmacology and Physiology* 2006, 19(4):232–236.
 85. Lademann J, Knorr F, Richter H, Blume-Peytavi U, Vogt A, Antoniou C, Sterry W, Patzelt A: Hair follicles - an efficient storage and penetration pathway for topically applied substances. Summary of recent results obtained at the Center of Experimental and Applied Cutaneous Physiology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Germany. *Skin Pharmacology and Physiology* 2008, 21(3):150–155.
 86. Otberg N, Richter H, Knuttel A, Schaefer H, Sterry W, Lademann J: Laser spectroscopic methods for the characterization of open and closed follicles. *Laser Physics Letters* 2004, 1(1):46–49.
 87. Trauer S, Richter H, Kuntsche J, Büttemeyer R, Liebsch M, Linscheid M, Fahr A, Schäfer-Korting M, Lademann J, Patzelt A: Influence of massage and occlusion on the ex vivo skin penetration of rigid liposomes and invasomes. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2014, 86(2):301–306.
 88. Lademann J, Richter H, Teichmann A, Otberg N, Blume-Peytavi U, Luengo J, Weiß B, Schaefer UF, Lehr

- CM, Wepf R, Sterry W: Nanoparticles - An efficient carrier for drug delivery into the hair follicles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2007, 66(2):159–164.
89. Idson B: Vehicle effects in percutaneous absorption. *Drug Metabolism Reviews* 1983, 14(2):207–222.
90. Magnusson BM, Anissimov YG, Cross SE, Roberts MS: Molecular size as the main determinant of solute maximum flux across the skin. *Journal of Investigative Dermatology* 2004, 122(4):993–999.
91. Nielsen JB, Nielsen F, Sørensen JA: In vitro percutaneous penetration of five pesticides - Effects of molecular weight and solubility characteristics. *Annals of Occupational Hygiene* 2004, 48(8):697–705.
92. Wiechers JW, Watkinson AC, Cross SE, Roberts MS: Predicting skin penetration of actives from complex cosmetic formulations: an evaluation of inter formulation and inter active effects during formulation optimization for transdermal delivery. *International Journal of Cosmetic Science* 2012, 34(6):525–535.
93. Idson B: Percutaneous Absorption. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1975, 64(6):901–924.
94. Goosen C, Du Plessis J, Müller DG, Janse Van Rensburg LF: Correlation between physicochemical characteristics, pharmacokinetic properties and transdermal absorption of NSAID's. *International Journal of Pharmaceutics* 1998, 163(1–2):203–209.
95. Zhang Q, Li P, Roberts MS: Maximum transepidermal flux for similar size phenolic compounds is enhanced by solvent uptake into the skin. *Journal of Controlled Release* 2011, 154(1):50–57.
96. Yano T, Nakagawa A, Tsuji M, Noda K: Skin permeability of various non-steroidal anti-inflammatory drugs in man. *Life Sciences* 1986, 39(12):1043–1050.
97. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung: Bis(2-chlorethyl)ether. *GESTIS-Stoffdatenbank*. Online im Internet unter URL: http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/000000.xml?f=templates&fn=default.htm&vid=gestisdeu:sdbdeu (Abgerufen am: 10. November 2017).
98. National Center for Biotechnology Information: 2,2'-Dichlorodiethylether. *PubChem Compound Database*. Online im Internet unter URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/81115#section=Top> (Abgerufen am: 20. April 2015).
99. Patnaik P: A Comprehensive Guide to the Hazardous Properties of Chemical Substances. 3. Aufl. Hoboken: Wiley, 2007. Seite 428
100. Pohanish RP: Sittig's handbook of toxic and hazardous chemicals and carcinogens. 6. Aufl. Oxford: William Andrew, Elsevier, 2012. Seite 934
101. Sielemann S, Li F, Schmidt H, Baumbach JI: Ion mobility spectrometer with UV-ionization source for the determination of chemical warfare agent simulants. *International Journal for Ion Mobility Spectrometry* 2001, 4(2):81–84.
102. Dubey V, Gupta AK, Maiti SN, Rao NBSN: Diffusion and sorption of sulfur mustard and bis(2-chloroethyl)ether in elastomers: a comparative study. *Journal of Applied Polymer Science* 2000, 77(11):2472–2479.
103. Dubey V, Rao NBSN, Maiti SN, Gupta AK: Sorption of sulfur mustard and its oxygen analog in black and nonblack-filled butyl rubber membranes. *Journal of Applied Polymer Science* 1997, 69(3):503–511.
104. National Center for Biotechnology Information: Mustard Gas. *PubChem Compound Database*. Online im Internet unter URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10461#section=Top> (Abgerufen am: 10. November 2017).
105. United Nations Office for Disarmament Affairs: Protocol for the prohibition of the use in war of asphyxiating, poisonous or other gases, and of bacteriological methods of warfare. Online im Internet unter URL: <https://www.un.org/disarmament/wmd/bio/1925-geneva-protocol/> (Abgerufen am: 19. Januar 2017).
106. Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons: Convention on the prohibition of the development, production, stockpiling and use of chemical weapons and on their destruction. Online im Internet unter URL: https://www.opcw.org/fileadmin/OPCW/CWC/CWC_en.pdf (Abgerufen am: 10. November 2017).
107. Ruhl CM, Park SJ, Danisa O, Morgan RF, Papirnsister B, Sidell FR, Edlich RF, Anthony LS, Himel HN: A serious skin sulfur mustard burn from an artillery shell. *The Journal of Emergency Medicine* 1994, 12(2):159–166.
108. Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons: Report of the OPCW on the implementation of the convention on the prohibition of the development, production, stockpiling and use of chemical weapons and their destruction in 2011. Online im Internet unter URL: https://www.opcw.org/fileadmin/OPCW/CSP/C-17/en/c1704_e_.pdf (Abgerufen am: 10. November 2017).
109. Szinicz L: History of chemical and biological warfare agents. *Toxicology* 2005, 214(3):167–181.
110. Wattana M, Bey T: Mustard gas or sulfur mustard: an old chemical agent as a new terrorist threat. *Prehospital and Disaster Medicine* 2009, 24(1):19–29.

111. o. V.: UN-Ermittler bestätigen Giftgasangriffe in Syrien. *Zeit Online* 2016. Online im Internet unter URL: <http://www.zeit.de/politik/ausland/2016-08/syrien-baschar-al-assad-militaer-chemiewaffen-zivilisten-unbericht?print> (Abgerufen am: 20. Januar 2017).
112. o. V.: Uno bestätigen Giftgaseinsatz des Assad-Regimes. *Spiegel online* 2016. Online im Internet unter URL: <http://www.spiegel.de/politik/ausland/syrien-usa-verurteilen-chemiewaffeneinsatz-des-regimes-a-1109368.html> (Abgerufen am: 20. Januar 2017).
113. Saladi RN, Smith E, Persaud a N: Mustard: a potential agent of chemical warfare and terrorism. *Clinical and Experimental Dermatology* 2006, 31(1):1–5.
114. Glasby GP: Disposal of chemical weapons in the Baltic Sea. *The Science of the Total Environment* 1997, 206(2–3):267–273.
115. H. C. Wulf, A. Aasted, E. Darre EN: Sister chromatid exchanges in fishermen exposed to leaking mustard gas shells. *Lancet* 1985, 1:690–691.
116. Filipek B, Gawlikowski J, Olszański R, Otto B, Sarnecka E: Yperite burns in Polish fishermen. *Bulletin of the Institute of Maritime and Tropical Medicine in Gdynia* 1997, 48(1–4):83–88.
117. Weibrecht K, Rhyee S, Manuell ME, Longo C, Boyer EW, Brush E: Sulfur mustard exposure presenting to a community emergency department. *Annals of Emergency Medicine* 2012, 59(1):70–74.
118. Davis KG, Aspera G: Exposure to liquid sulfur mustard. *Annals of Emergency Medicine* 2001, 37(6):653–656.
119. o. V.: Drei Verletzte nach Unfall mit Senfgas. *Norddeutscher Rundfunk* 2014. Online im Internet unter URL: http://www.ndr.de/nachrichten/niedersachsen/lueneburg_heide_unterelbe/Drei-Verletzte-nach-Unfall-mit-Senfgas,senfgas100.html (Abgerufen am: 20. April 2015).
120. o. V.: Schwer Verletzte bei Senfgas-Unfall. *Spiegel online* 2000. Online im Internet unter URL: <http://www.spiegel.de/panorama/niedersachsen-schwer-verletzte-bei-senfgas-unfall-a-103366.html> (Abgerufen am: 20. April 2015).
121. Smith KJ, Hurst CG, Moelle RB, Skelton HG, Sidell FR: Sulfur mustard: its continuing threat as a chemical warfare agent, the cutaneous lesions induced, progress in understanding its mechanism of action, its long-term health effects, and new developments for protection and therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1995, 32:765–776.
122. Borak J, Sidell FR: Agents of chemical warfare: sulfur mustard. *Annals of Emergency Medicine* 1992, 21:303–308.
123. Kehe K, Balszuweit F, Steinritz D, Thiermann H: Molecular toxicology of sulfur mustard-induced cutaneous inflammation and blistering. *Toxicology* 2009, 263(1):12–19.
124. Vogt RF, Dannenberg AM, Schofield BH, Hynes NA, Papirmeister B: Pathogenesis of skin lesions caused by sulfur mustard. *Fundamental and Applied Toxicology* 1984, 4:71–83.
125. Mellor SG, Rice P, Cooper GJ: Vesicant burns. *British Journal of Plastic Surgery* 1991, 44(6):434–437.
126. Deter G: „Pfefferspray“ - Wirkung und gesundheitliche Gefahren. Wissenschaftlicher Dienst des Deutschen Bundestages, 2010. Online im Internet unter URL: <https://www.bundestag.de/blob/191580/825a5997105f8aede09106fe71b92bce/pfefferspray-data.pdf> (Abgerufen am: 20. Januar 2017).
127. Landeskriminalamt Niedersachsen: Hinweise zu Pfefferspray und Reizstoffsprüngeräten. 2016. Online im Internet unter URL: http://www.hansestadtlueneburg.de/Portaldaten/43/Resources/dokumente/soziales_und_familie/kriminalpraevention/infoblatt_pfefferspray_lka_nds.pdf (Abgerufen am: 20. Januar 2017).
128. Waffenbehörde IIm-Kreis: Hinweise zum Umgang mit Schreckschuss-, Reizstoff und Signalwaffen (SRS-Waffen). Online im Internet unter URL: http://www.ilm-kreis.de/PDF/Hinweis_zum_Umgang_mit_Schreckschuss_Reizstoff_und_Signalwaffen.PDF?ObjSvrID=1582&ObjID=287&ObjLa=1&Ext=PDF&WTR=1&_ts= (Abgerufen am: 20. Januar 2017).
129. Munding K: Waffenrecht - Allgemeines/Übersichten für Behörden und Polizei. Hochschule für Polizei Baden-Württemberg, 2015. Online im Internet unter URL: http://www.hfpol-bw.de/files/pdf/hfpol/menue_infothek/fakultaet_3/Waffenrecht/01_WaffG_Behörden_Polizei.pdf (Abgerufen am: 20. Januar 2017).
130. Hayman M, Kam PCA: Capsaicin: a review of its pharmacology and clinical applications. *Current Anaesthesia & Critical Care* 2008, 19(5–6):338–343.
131. Al Othman ZA, Ahmed YBH, Habila MA, Ghafar AA: Determination of capsaicin and dihydrocapsaicin in Capsicum fruit samples using high performance liquid chromatography. *Molecules* 2011, 16(10):8919–8929.
132. Reilly C a, Crouch DJ, Yost GS: Quantitative analysis of capsaicinoids in fresh peppers, oleoresin

- capsicum and pepper spray products. *Journal of Forensic Sciences* 2001, 46(3):502–509.
133. Flockerzi V, Nilius B, Hrsq.: Transient Receptor Potential (TRP) Channels. Berlin: Springer, 2007.
134. Chanda S, Bashir M, Babbar S: In vitro hepatic and skin metabolism of capsaicin. *Drug Metabolism and Disposition* 2008, 36(4):670–675.
135. Olajos EJ, Salem H: Riot control agents: pharmacology, toxicology, biochemistry and chemistry. *Journal of Applied Toxicology* 2001, 21(5):355–391.
136. Pershing LK, Reilly CA, Corlett JL, Crouch DJ: Assessment of pepper spray product potency in Asian and Caucasian forearm skin using transepidermal water loss, skin temperature and reflectance colorimetry. *Journal of Applied Toxicology* 2005, 26(1):88–97.
137. Holopainen JM, Moilanen J a. ., Hack T, Tervo TM.: Toxic carriers in pepper sprays may cause corneal erosion. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2003, 186(3):155–162.
138. Toprak S, Ersoy G, Hart J, Clevestig P: The pathology of lethal exposure to the Riot Control Agents: towards a forensics-based methodology for determining misuse. *Journal of Forensic and Legal Medicine* 2015, 29:36–42.
139. Petty CS: Deaths in police confrontation when oleoresin capsaicin is used. Washington: National Institute of Justice, 2004.
140. Mendelson JE, Tolliver BK, Delucchi KL, Baggott MJ, Flower K, Harris CW, Galloway GP, Berger P: Capsaicin, an active ingredient in pepper sprays, increases the lethality of cocaine. *Forensic Toxicology* 2009, 28(1):33–37.
141. National Center for Biotechnology Information: Capsaicin. *PubChem Compound Database*. Online im Internet unter URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Capsaicin#section=LogP> (Abgerufen am: 21. April 2015).
142. Royal Society of Chemistry: Dihydrocapsaicin. *ChemSpider*. Online im Internet unter URL: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.97096.html> (Abgerufen am: 21. April 2015).
143. Zhai H, Barbadillo S, Hui X, Maibach HI: In vitro model for decontamination of human skin: formaldehyde. *Food and Chemical Toxicology* 2007, 45(4):618–621.
144. Fenske R a., Schuller C, Lu C, Allen EH: Incomplete removal of the pesticide captan from skin by standard handwash exposure assessment procedures. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 1998, 61(2):194–201.
145. Herbold M, Schmitt G: B.E.N. Version 2.0. Programm zur statistischen Auswertung von Kalibrationsdaten nach DIN 32645. Universität Heidelberg, Institut für Rechtsmedizin.
146. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1). Online im Internet unter URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1__G_uideine.pdf (Abgerufen am: 23. April 2015).
147. Dolan JW: Why Do Peaks Tail? *LCGC North America* 2003, 21(7):2–4.
148. Brosius F: SPSS 19. Heidelberg: Mitp, 2011. Seite 579
149. Bronaugh RL, Stewart RF, Congdon ER: Methods for in vitro percutaneous absorption studies. II. Animal models for human skin. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1982, 62(3):481–488.
150. Wester RC, Melendres J, Maibach HI: In vivo percutaneous absorption and skin decontamination of alachlor in rhesus monkey. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1992, 36(1):1–12.
151. Chilcott RP, Jenner J, Hotchkiss SAM, Rice P: In vitro skin absorption and decontamination of sulphur mustard: comparison of human and pig-ear skin. *Journal of Applied Toxicology* 2001, 21(4):279–283.
152. Simon G a, Maibach HI: The pig as an experimental animal model of percutaneous permeation in man: qualitative and quantitative observations - an overview. *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology* 2000, 13(5):229–234.
153. Jacobi U, Kaiser M, Toll R, Mangelsdorf S, Audring H, Otberg N, Sterry W, Lademann J: Porcine ear skin: an in vitro model for human skin. *Skin Research and Technology* 2007, 13(1):19–24.
154. Qvist MH, Hoeck U, Kreilgaard B, Madsen F, Frokjaer S: Evaluation of Gottingen minipig skin for transdermal in vitro permeation studies. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2000, 11(1):59–68.
155. Berrutti LE, Singer AJ, McClain SA: Histopathologic effects of cutaneous tape stripping in pigs. *Academic Emergency Medicine* 2000, 7(12):1349–1353.
156. Monteiro-Riviere NA, Bristol DG, Manning TO, Rogers RA, Riviere JE: Interspecies and interregional analysis of the comparative histologic thickness and laser Doppler blood flow measurements at five cutaneous sites in nine species. *The Journal of Investigative Dermatology* 1990, 95(5):582–586.

157. Sandby-Møller J, Poulsen T, Wulf HC: Epidermal thickness at different body sites: relationship to age, gender, pigmentation, blood content, skin type and smoking habits. *Acta Dermato-Venereologica* 2003, 83(6):410–413.
158. Koehler MJ, Vogel T, Elsner P, König K, Bückle R, Kaatz M: In vivo measurement of the human epidermal thickness in different localizations by multiphoton laser tomography. *Skin Research and Technology* 2010, 16(12):259–264.
159. Holbrook KA, Odland GF: Regional differences in the thickness (cell layers) of the human stratum corneum: an ultrastructural analysis. *The Journal of Investigative Dermatology* 1974, 62(4):415–422.
160. Czembirek H, Freilinger G, Gröger L, Mandl H, Zacherl H: Zur Gefäßversorgung der Bauchhaut des Schweines. *Acta Anatomica* 1974, 87:146–153.
161. Zlotogorski A: Distribution of skin surface pH on the forehead and cheek of adults. *Archives for Dermatological Research* 1987, 279(6):398–401.
162. Meyer W, Neurand K: Comparison of skin pH in domesticated and laboratory mammals. *Archives of Dermatological Research* 1991, 283(1):16–18.
163. Meyer W: Bemerkungen zur Eignung der Schweinehaut als biologisches Modell für die Haut des Menschen. *Hautarzt* 1996, 47(3):178–182.
164. Schmook FP, Meingassner JG, Billich A: Comparison of human skin or epidermis models with human and animal skin in in-vitro percutaneous absorption. *International Journal of Pharmaceutics* 2001, 215(1–2):51–56.
165. Benech-Kieffer F, Wegrich P, Schwarzenbach R, Klecak G, Weber T, Leclaire J, Schaefer H: Percutaneous absorption of sunscreens in vitro: interspecies comparison, skin models and reproducibility aspects. *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology* 2000, 13(6):324–335.
166. Bhatia KS, Singh J: Pig ear skin as a model for predicting percutaneous absorption in man. *Pharmaceutical Sciences* 1996, 2(6):275–276.
167. Reilly CA, Crouch DJ, Yost GS, Fatah AA: Determination of capsaicin, dihydrocapsaicin, and nonivamide in self-defense weapons by liquid chromatography-mass spectrometry and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography* 2001, 912(2):259–267.
168. Kuzma M, Fodor K, Boros B, Perjési P: Development and validation of an HPLC-DAD analysis for pharmacopoeial qualification of industrial capsicum extracts. *Journal of Chromatographic Science* 2015, 53(1):16–23.
169. Butnariu M, Caunii A, Putnoky S: Reverse phase chromatographic behaviour of major components in Capsicum Annuum extract. *Chemistry Central Journal* 2012, 6(1):146.
170. Hartley T, Stevens B, Ahuja KDK, Ball MJ: Development and experimental application of an HPLC procedure for the determination of capsaicin and dihydrocapsaicin in serum samples from human subjects. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2013, 28(4):329–335.
171. Daood HG, Halasz G, Palotás G, Palotás G, Bodai Z, Helyes L: HPLC determination of capsaicinoids with cross-linked C18 column and buffer-free eluent. *Journal of Chromatographic Science* 2015, 53(1):135–143.
172. Kuzma M, Fodor K, Maász G, Avar P, Mózsik G, Past T, Fischer E, Perjési P: A validated HPLC-FLD method for analysis of intestinal absorption and metabolism of capsaicin and dihydrocapsaicin in the rat. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2015, 103:59–66.
173. Zhang Q, Hu J, Sheng L, Li Y: Simultaneous quantification of capsaicin and dihydrocapsaicin in rat plasma using HPLC coupled with tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B* 2010, 878(24):2292–2297.
174. Tipler A: An introduction to headspace sampling in gas chromatography: fundamentals and theory. Waltham: PerkinElmer, 2013. Online im Internet unter URL: http://www.perkinelmer.com/PDFs/downloads/GDE_Intro_to_Headspace.pdf (Abgerufen am: 13. April 2015).
175. Kolb B, Ettre LS: Static headspace-gas chromatography: theory and practice. 2. Aufl. Wiley, 2006.
176. Fenske RA, Lu C: Determination of handwash removal efficiency: incomplete removal of the pesticide chlorpyrifos from skin by standard handwash techniques. *American Industrial Hygiene Association Journal* 1994, 55(5):425–432.
177. Nielsen JB: Efficacy of skin wash on dermal absorption: an in vitro study on four model compounds of varying solubility. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 2010, 83(6):683–690.
178. Brock TH, Heil V, Philipp H, Seifert U, Steffens W, Timm K: Einfluss des Wasservolumenstroms auf die Abspülwirkung von Körpernotduschen. *Chemie Ingenieur Technik* 2013, 85(6):926–933.
179. Brock T, Heil V, Philipp H, Seifert U, Steffens W, Timm K: Effect of water flow rate on decontamination

- efficiency of emergency safety showers. *Chemical Engineering & Technology* 2014, 37(9):1559–1565.
180. Amlot R, Larner J, Matar H, Jones DR, Carter H, Turner EA, Price SC, Chilcott RP: Comparative analysis of showering protocols for mass-casualty decontamination. *Prehospital and Disaster Medicine* 2010, 25(5):435–439.
181. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung: Sicheres Arbeiten in Laboratorien: Grundlagen und Handlungshilfen. 2017. Online im Internet unter URL: <http://bgi850-0.vur.jedermann.de/index.jsp> (Abgerufen am: 11. November 2017).
182. Pschyrembel Online: Körperoberfläche. Online im Internet unter URL: <https://www.pschyrembel.de/Körperoberfläche/KOBUK> (Abgerufen am: 24. April 2017).
183. Hasler-Nguyen N, Fotopoulos G: Effect of rubbing on the in vitro skin permeation of diclofenac-diethylamine 1,16% gel. *BMC Research Notes* 2012, 5:321.
184. Shii HI, Odo HT, Ugibayashi KS: Effect of sebum and ointment rubbing on the skin permeation of triamcinolone acetonide from white petrolatum ointment. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2010, 33(5):876–880.
185. Phuong C, Maibach HI: Effect of massage on percutaneous penetration and skin decontamination: man and animal. *Cutaneous and Ocular Toxicology* 2016, 35(2):153–156.
186. Ferguson CJ: An effect size primer: a guide for clinicians and researchers. *Professional Psychology: Research and Practice* 2009, 40(5):532–538.
187. Schmiedel R, Behrendt H: Leistungen des Rettungsdienstes 2008/09. Bergisch Gladbach: Bundesanstalt für Straßenwesen, 2011. Online im Internet unter URL: <http://trid.trb.org/view.aspx?id=1103033> (Abgerufen am: 18. November 2014).

8. Danksagung

Allen voran möchte ich meinem Doktorvater und Betreuer PD Dr. Michael Dittmar für das in mich gesetzte Vertrauen, die konstruktiven Anregungen, sowie seine Hilfsbereitschaft und Motivation danken.

Mein besonderer Dank gilt zudem Dr. Michael Gruber für seine exzellente Einführung in die Laborarbeit und seine wertvollen Ratschläge bei der Planung und Durchführung der Versuche. Ohne ihn wäre diese Arbeit so nicht möglich gewesen.

Weiterhin bedanke ich mich ganz herzlich bei Prof. Dr. Bernhard M. Graf für die freundliche Bereitstellung des Labors sowie für die Möglichkeit, diese Arbeit am Lehrstuhl für Anästhesie durchführen zu können.

Bei der medizinischen Fakultät der Universität Regensburg möchte ich mich für die finanzielle Unterstützung meiner Arbeit durch das mir gewährte Promotionsstipendium bedanken.