

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik für Hautkrankheiten  
– Allgemeine Dermatologie und Venerologie –  
– Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Th. Luger –

**Einfluss unterschiedlicher Laserparameter auf die  
Nebenwirkungen der nicht-ablativen Fraktionierten  
Photothermolyse bei der Behandlung von Aknenarben**

INAUGURAL-DISSERTATION  
ZUR  
ERLANGUNG DES DOCTOR MEDICINAE  
  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER WESTFÄLISCHEN WILHELMS-UNIVERSITÄT MÜNSTER

vorgelegt von Pabst, Dorothea (geborene Becke)  
aus Aachen  
2016

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr.h.c. W. Schmitz

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. T. Görge

2. Berichterstatter: Professor Dr. med. P. Kümpers

Tag der mündlichen Prüfung: 20.06.2016

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik für Hautkrankheiten  
– Allgemeine Dermatologie und Venerologie –  
– Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Th. Luger –  
Referent: Professor Dr. med. T. Görge  
Koreferent: Professor Dr. med. P. Kümpers

## **ZUSAMMENFASSUNG**

Einfluss unterschiedlicher Laserparameter auf die Nebenwirkungen der nicht-ablativen Fraktionierten Photothermolyse bei der Behandlung von Aknenarben

Pabst, Dorothea

Zum Einfluss der Laserparameter der nicht-ablativen Fraktionierten Photothermolyse (FP) auf die Nebenwirkungsrate bei der Behandlung von Aknenarben gibt es bisher kaum detaillierte Studien. Deshalb war es das Ziel dieser prospektiven Halbseitenstudie die Korrelationen zwischen den Laserparametern und den Kurzzeit- und Langzeitnebenwirkungen zu untersuchen.

In 3 Behandlungssitzungen wurden 25 Probanden mit Aknenarben mit FP behandelt. Nach der FP-Behandlung wurden die nach Studienlage zu erwartenden Nebenwirkungen untersucht. Das Auftreten, die Dauer und das Ausmaß der Nebenwirkungen wurden von den Probanden in Tagebüchern und entsprechenden Fragebögen auf einer visuellen Analogskala von 0 bis 10 dokumentiert.

Dabei zeigte sich eine eindeutige Korrelation zwischen den Laserparametern und dem konsekutiven Auftreten, der Dauer und dem Ausmaß der meisten Nebenwirkungen.

Höhere Energie pro Microscopic Treatment Zone (MTZ) ebenso wie ein höherer Treatmentlevel (höhere Gesamtenergie) verursachten stärkere und länger anhaltende Nebenwirkungen.

Bei Erhöhung der Energie pro MTZ bzw. bei höherem Treatmentlevel stellte sich der Schmerz während und nach der FP-Behandlung, entgegen der bisherigen Studienlage, als ein wesentlicher und stark limitierender Faktor heraus.

Tag der mündlichen Prüfung: 20.06.2016



## **Erklärung**

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

### **Einfluss unterschiedlicher Laserparameter auf die Nebenwirkungen der nicht-ablativen Fraktionierten Photothermolyse bei der Behandlung von Aknenarben**

in der Universitätshautklinik Münster, unter der Anleitung von Herrn Professor Dr. med. Tobias Görge

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Radolfzell, den 13.07.2015

---

(Dorothea Pabst)

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Grundlagen	4
2.1. Akne und Aknenarben	4
2.1.1 Pathogenese der Akne vulgaris	4
2.1.2 Entstehung der Aknenarben	5
2.1.3 Einteilung der Aknenarben	5
2.1.4 Therapieoptionen bei Aknenarben	7
2.1.5 Psychosoziale Auswirkungen der Akne	9
2.2 Laser	10
2.2.1 Grundlagen der Lasertechnik	10
2.2.2 Lasermethoden	12
2.2.3 Nebenwirkungen der verschiedenen Laser	15
3. Material und Methoden	18
3.1 Studiendesign	18
3.2 Studienvorbereitung	19
3.3 Studiendurchführung	19
3.4 Nachbehandlung/Nachsorge	22
3.5 Datenerhebung	22
3.6 Statistische Auswertung	24
4. Ergebnisse	25
4.1 Kurzzeitnebenwirkungen	25
4.1.1 Gesichtsrötung	26
4.1.2 Gesichtsschwellung	30
4.1.3 Schmerzempfinden während der Behandlung	35
4.1.4 Schmerzempfinden nach der Behandlung	37
4.1.5 Braune Schuppung	41
4.1.6 Pustuläre Hautveränderungen	45
4.1.7 Juckreiz	49
4.1.8 Sonstige Kurzzeitnebenwirkungen	52

4.2 Langzeitnebenwirkungen	53
4.2.1 Hyperpigmentierung	53
4.2.2 Sonstige Langzeitnebenwirkungen	55
4.3 Probandenselbstbewertung	56
4.4 Zusammenfassende Ergebnisse	57
4.4.1 Gesichtsrötung	57
4.4.2 Gesichtsschwellung	58
4.4.3 Vergleich Gesichtsrötung / Gesichtsschwellung in Abhängigkeit von den Laserparametern	59
4.4.4 Schmerzempfinden	60
4.4.5 Braune Schuppung	60
4.4.6 Pustuläre Hautveränderungen	61
4.4.7 Juckreiz	61
4.4.8 Hyperpigmentierungen	61
4.4.9 Probandenselbstbewertung	61
5. Studienlage (Literaturstand 2011)	62
5.1. Allgemeine Nebenwirkungen nach FP-Behandlung	62
5.2. Detaillierte Studien zur Nebenwirkungsrate nach FP-Behandlung	62
6. Diskussion	64
6.1. Korrelationen zwischen Laserparametern und Nebenwirkungen dieser Studie, Vergleich mit der bisherigen Studienlage	64
6.1.1 Einfluss der Laserparameter auf das Schmerzempfinden bei und nach FP-Behandlung	66
6.1.2 Einfluss der Laserparameter auf die Langzeitnebenwirkungen (Hyperpigmentierungsrate)	68
6.2. Resümee	70
7. Limitationen	71
8. Zusammenfassung	72
9. Ausblick	73

10. Literaturverzeichnis	74
11. Abkürzungsverzeichnis	80
12. Dank	81

## 1. Einleitung

Die Akne zählt mit einem chronisch entzündlichen Verlauf zu den häufigsten Hauterkrankungen der Welt. Der Schweregrad variiert dabei von milden Verläufen bis hin zu stark vernarbenden Formen. Für die Patienten sind die Akne-Läsionen und ihre Narben nicht nur ein kosmetisches Problem, sie fühlen sich in allen Lebensbereichen limitiert und stark eingeschränkt. Häufig kommt es durch Scham, dem Gefühl der Unattraktivität und einem gestörten Selbstbewusstsein zu einem sozialen Rückzug in einigen Fällen mit Depressionen bis hin zu Suizidgedanken. Akne und deren Narben stellen somit nicht nur ein ästhetisches Problem für die Patienten dar, sondern schränken die Lebensqualität der Betroffenen drastisch ein mit weitreichenden psychosozialen Folgen (9, 26, 35, 39, 48).

Eine der etablierten Behandlungsmethoden der Aknenarben ist das Resurfacing mittels ablativer Laser. Per Definition führen die ablativen Laserbehandlungen zu einer Zerstörung der gesamten Epidermis und, je nach Anwendung, Teile der oberflächlichen oder aber auch tiefen Dermis. Dies bewirkt zum einen die sehr hohe Effektivität der Behandlung, zum anderen aber geht dies auch mit einem hohem Nebenwirkungspotential und mit hohen Komplikationsraten wie Infektionen, Vernarbungen und Pigmentstörungen einher (1, 8, 54, 57).

Neben den ablativen Lasermethoden entwickelten sich Anfang dieses Jahrhunderts alternativ die nicht-ablativen Laseranwendungen. Diese zeigten, wie gewünscht, eine geringe Nebenwirkungsrate jedoch mit eingeschränkter Effektivität (12, 43).

Seit 2004 hat sich nun unter den Lasermethoden die Fraktionierte Photothermolyse (FP) als eine effektive Behandlung für zahlreiche Hauterkrankungen gezeigt. Sie wurde von Manstein et al. 2004 eingeführt und produziert hunderte und auch tausende von mikroskopisch kleinen, ( $< 200 \mu\text{m}$ ) thermischen Koagulationszonen pro Quadratzentimeter (Abb. 1-1; Abb. 1-2). Die entstehenden säulenartigen Koagulationsnekrosen werden aufgrund ihres geringen Durchmessers an der Oberfläche auch Microscopic Treatment Zones (MTZ) genannt. Die eigentliche Revolution der Technik beruht auf dem Prinzip der räumlich isolierten MTZs. Das den MTZs direkt anliegende Gewebe bleibt vollkommen unbeschädigt und sichert somit die schnelle Regeneration des thermisch zerstörten Gewebes (41). Bei einem MTZ-Durchmesser von einigen hundert  $\mu\text{m}$  regeneriert sich das geschädigte Gewebe innerhalb von weniger als 24 Stunden. Dies ist der eigentliche Vorteil der FP im Vergleich zu den bisher angewandten klassisch ablativen Lasermethoden. Die schnelle

Wundheilung garantiert eine kurze postinterventionelle Erholungs- und Regenerationszeit und ermöglicht eine zusätzlich niedrige Komplikationsrate (2, 15, 22, 30, 53, 59).

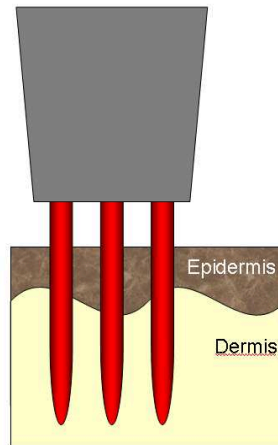


Abbildung 1-1: Schematische Darstellung der FP und des Setzens der MTZs

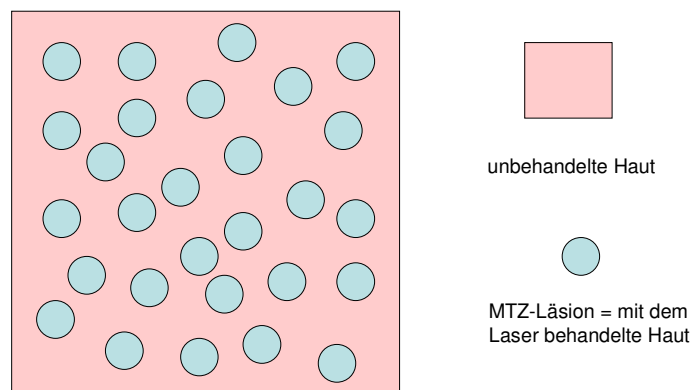


Abbildung 1-2: Schematische Darstellung der MTZ-Läsionen von oben

Bisher veröffentlichte Studien zur Fraktionierten Photothermolyse sind nur unzureichend auf die einzelnen Nebenwirkungen durch die Laserbehandlung eingegangen und widersprechen sich zumindest in Teilen, wenn nicht sogar im Ganzen (2, 15, 19, 22, 25, 30, 32, 38, 53, 59).

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass die Anzahl und Häufigkeit der auftretenden Nebenwirkungen nach einer FP-Behandlung gering und zeitlich befristet sind (2, 15, 22, 30, 53, 59).

Allerdings sind diese Aussagen getroffen worden ohne auf die Behandlungsparameter als wichtigen Einfluss einzugehen und sind damit leider nur bedingt für den klinischen Alltag und zur Patientenaufklärung nutzbar.

Einige Studien fanden keinen Einfluss der Laserparameter auf die Nebenwirkungsraten. So untersuchten Graber et al. (25) und Fisher et al. (19) die Nebenwirkungen der Fraktionierten Photothermolyse und fanden keine Korrelation zwischen den Laserparametern und dem Ausmaß bzw. der Dauer der Komplikationen. Dies wiederum stellt einen direkten Widerspruch zu anderen Studien und den klinischen Erfahrungen dar. Kono et al. (32) belegten, dass es bei Erhöhung der Behandlungsenergie, sowie bei höherer MTZ-Dichte zu mehr und länger anhaltenden Nebenwirkungen nach FP-Behandlung kommt. Lin et al. (38) beschrieben, dass eine Erhöhung des Treatmentlevels zu höheren Nebenwirkungen allerdings ohne Steigerung der Effektivität führt. Zusätzlich weist eine weitere Studie darauf hin, dass die postinflammatorische Hyperpigmentierung sowohl direkt von der Energie pro MTZ als auch von der MTZ-Dichte abhängt (11).

Zum Einfluss der Laserparameter auf die Nebenwirkungsrate der nicht-ablativen Fraktionierten Photothermolyse gibt es bisher kaum detaillierte Studien, obwohl dieses Wissen von grundlegender Bedeutung zur einer dem Patientenwunsch angepassten Behandlung ist.

Diese Studie wurde als Halbseitenstudie durchgeführt, bei der die beiden Gesichtshälften der Probanden unterschiedlich behandelt wurden.

Ziel dieser Studie war es die Korrelationen zwischen den Laserparametern und den Kurzzeit- und Langzeitnebenwirkungen zu untersuchen. Dabei erfolgt eine detaillierte Analyse und Auswertung der Korrelation zwischen der Behandlungsenergie pro MTZ (6 vs. 70 mJ), sowie der Behandlungs-Dichte der MTZ-Läsionen pro cm<sup>2</sup> (TL 5 vs. 7) und den Nebenwirkungsraten der Fraktionierten Photothermolyse.

Zu belegen/widerlegen war somit die Hypothese dieser Studie, dass zwischen den Laserparametern der FP-Behandlung und den Kurzzeit- und Langzeitnebenwirkungen eine Abhängigkeit besteht.

## **2.Grundlagen**

### **2.1 Akne und Aknenarben**

#### **2.1.1 Pathogenese der Akne vulgaris**

Akne wird von Altmeyer als „häufige, polyätiologische Erkrankung der talgdrüsenfollikelreichen Hautregionen, die sich durch gesteigerte Talgproduktion (Seborrhöe), Verhornungsstörung im Follikel mit Komedonen sowie nachfolgenden entzündlichen Papeln, Pusteln und abszedierenden Knoten auszeichnet“ definiert (3).

Sie ist eine chronische, entzündliche Hauterkrankung der Hautanhangsgebilde und betrifft die Talgdrüsen und die Haarfollikel (3, 17, 24, 45).

Akne ist eine weit verbreitete Hauterkrankung, von der bis zu 85% der Bevölkerung im Adoleszentenalter betroffen sind (45). Prädilektionsstellen sind vor allem talgdrüsenreiche Areale wie das Gesicht, die Brust und der Rücken (24).

Primäre Effloreszenzen (Komedonen) sind primär nicht entzündlich, können sich jedoch zu sekundären, entzündlichen Effloreszenzen entwickeln, den Papeln, Pusteln und Abszessen. Tertiäre Effloreszenzen sind Narben, Zysten und Fistelkomedonen (45).

Ätiologisch gibt es verschiedene Faktoren, die eine Rolle spielen. Hauptursachen der Akne sind jedoch die vermehrte Talgproduktion (Seborrhöe), eine Verhornungsstörung im Haarfollikel und die bakterielle Besiedlung der Talgdrüsenfollikel.

Durch eine Differenzierungsstörung der Keratinozyten im Haarfollikel kommt es zu einer vermehrten Produktion von Hornzellen (Proliferationskeratose), die nicht mehr abtransportiert werden können und zu einer Verstopfung mit Talgrückstau im Follikel (Retentionskeratose) führen. Zusätzlich werden in der Pubertät vermehrt Androgene produziert, die zu einer erhöhten Talgproduktion (Seborrhöe) mit Talgdrüsenhyperplasie führen. Bakterien der normalen Hautflora befinden sich um und im Haarfollikel. Staut sich der Talg durch die Hyperkeratose und Seborrhöe im Follikel zurück, kommt es zur starken Vermehrung der Bakterien (unter anderem Propionibakterien), die proinflammatorische Stoffwechselprodukte bilden. Es entsteht eine Entzündung des Haarfollikels mit Einwanderung von Leukozyten. Im Rahmen der Entzündung wird Eiter gebildet, der Follikel rupturiert und bildet Papeln und Pusteln (17, 24, 45).



### **2.1.2 Entstehung der Aknenarben**

Die Pathogenese der Aknenarben ist noch nicht vollständig verstanden und Gegenstand aktueller Forschung (18).

Bei traumatischen Verletzungen der Haut hängt es vor allem von der Tiefe der Läsion ab, ob es zu einer Regeneration der Haut mit Wiederherstellung eines gleichwertigen Zellmaterials kommt, oder bei tieferer Schädigung zur Reparatur durch Bindegewebe mit Narbenbildung. Bei Schädigungen, die sich auf die Epidermis beschränken, kann die Haut repariert werden, bei Schädigungen mit Beteiligung der Dermis entstehen Narben (47).

Bei der Akne kommt es durch die Follikelruptur und den sich ausbreitenden entzündlichen Prozess zu einem Gewebe- und Kollagenschaden der Haut und somit zu einer Wundheilungskaskade. Dabei ist vor allem das Ausmaß des entzündlichen Prozesses nach Follikelruptur und Bildung eines perifollikulären Abszesses ausschlaggebend. Holland et al. fanden eine direkte Korrelation zwischen Ausmaß und Stärke der Entzündung und konsekutiver Narbenbildung (29).

Auch Sherling et al. (52) schrieben, dass Aknenarben das Endergebnis von Kollagendestruktionen nach dem entzündlichen Prozess sind.

Wundheilung mit letztendlicher Narbenbildung ist ein komplexer, kaskadenartiger Prozess, der 3 verschiedene Phasen durchläuft. Primär kommt es zu einer Inflammation, übergehend in die Bildung von Granulationsgewebe und schlussendlich zu einem Umbau des Granulationsgewebes (18, 47).

### **2.1.3 Einteilung der Aknenarben**

Man unterscheidet Aknenarben nach ihrer Morphologie. Narben generell sind entweder durch ein Zuviel an Gewebe bedingt, dann werden sie als hypertrophe oder keloide Narben bezeichnet, oder durch fehlendes oder geschädigtes Gewebe, dann werden sie auch atrophe Narben genannt. In der Mehrzahl sind Aknenarben atrophe Narben (ca. 80-90%) (50).

Nach Jacob et al. (31) unterteilt man in der englischen Literatur atrophe Aknenarben nach ihrer Morphologie in 3 Untergruppen. Bei den meisten atropen Aknenarben handelt es sich um die sogenannten Icepick-Narben (60%–70%). Daneben gibt es die weniger häufigen Boxcar- (20%–30%) und Rolling-Narben (15%–25%) (18, 31, 50).

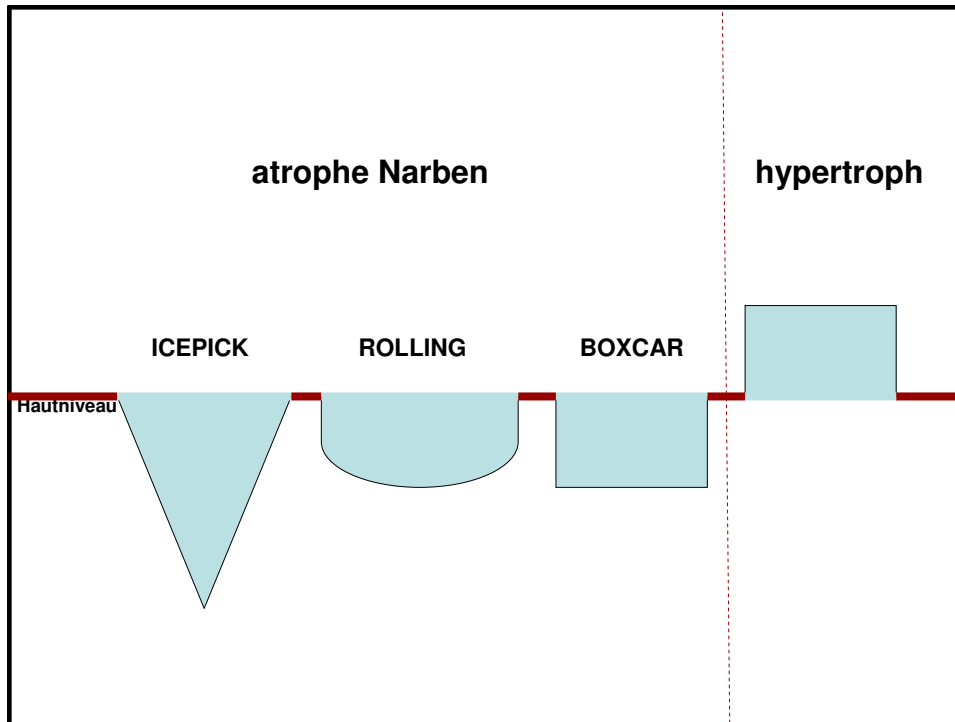


Abbildung 2.1.3-1: Schematische Darstellung der unterschiedlichen Aknenarbenarten

Die Abbildung 2.1.3-1 zeigt eine schematische Darstellung der unterschiedlichen Aknenarben.

Icepick-Narben (Eispickel-Narben) haben einen geringen Durchmesser (unter 2 mm) und reichen trichterförmig (auch V-förmig) tief bis in die Dermis oder Subcutis (Abb. 2.1.3-1).

Boxcar-Narben (Abb. 2.1.3-1) sind rundlich bis oval konfiguriert mit 1,5 bis 4 mm im Durchmesser. Man unterscheidet flache (< 0,5 mm) von tiefen (> 0,5 mm) Boxcar-Narben. Sie haben scharf begrenzte, fast vertikal verlaufende, steile Narbenwänden, mit u-förmigem Aussehen und können an Windpockennarben erinnern (18, 31, 50).

Rolling-Narben (Abb. 2.1.3-1) sind rund oder oval mit einer w-förmigen Gestalt, meist über 4 mm groß und geben der Hautoberfläche dadurch, dass die Dermis durch Bindegewebsstränge mit der Subcutis verbunden ist, einen gewellten Eindruck.

Eine Einschätzung der Schwere von Aknenarben ist häufig durch das simultane Auftreten der 3 atrophischen Aknenarbenarten nebeneinander sehr schwierig (18, 50).

Neben den atrophischen Aknenarben gibt es noch die hypertrophischen Narben und die keloiden Narben, die mit einer gesteigerten Kollagensynthese einhergehen, also einem Gewebeplus. Sie treten überwiegend am Rumpf der Patienten auf.

Hypertrophe Narbe bilden sich häufig einige Monate nach einer Verletzung begrenzt in den ursprünglichen Wundrändern aus und zeigen meist eine pinke Färbung sowie eine spontane Regression.

Keloide zeichnen sich durch eine exzessive, disproportionierte und außerhalb der Wundränder gelegene Kollagenbildung aus.

Sie persistieren oft lang und sind z.T. chirurgisch nur schwer zu entfernen (18, 31, 50).

#### **2.1.4 Therapieoptionen bei Aknenarben**

Für Aknenarben gibt es diverse Therapieoptionen, die im Folgenden beschrieben werden. Dabei wird zwischen der Behandlung von atrophen Narben, hypertrophen und keloiden Narben unterschieden. Nicht beschrieben werden in diesem Teil die Lasermethoden, die sich bei der Behandlung von Aknenarben als effektiv gezeigt haben. Diese werden speziell erläutert (s. Lasermethoden 2.2.1).

#### **Peelings**

Eine Behandlungsoption für atrophe Narben sind Peelings. Bei den Peelings werden Fruchtsäure-Peelings von chemischen Peelings unterschieden. Fruchtsäure-Peelings (Alpha-Hydroxysäuren und deren Derivate) werden aus Früchten, Zuckerrohr und Milch gewonnen und führen zu einer Keratolyse mit einer oberflächlichen Abtragung der Hautzellen. Durch Erhöhung der Konzentration kann von einer Exfoliation bis zu stärkeren Effekten (bis zur Epidermolyse) variiert werden. Fruchtsäurepeelings vermindern die Keratinozytenkohäsion. Dadurch werden abgestorbene Hautzellen aus dem Stratum corneum entfernt und es kommt somit zu einer Verdünnung des Stratum corneums. Gleichzeitig wird die epidermale Proliferation angeregt. Selten kommt es zu Nebenwirkungen wie Hyperpigmentierungen, Erythemen und Dermatiden (18, 28).

Salicylsäurepeelings gehören zu den chemischen Peelings und führen zu einer oberflächlichen Abtragung des Stratum corneums (Konzentration von 10% bis 30%). Sie wirken keratolytisch und antiinflammatorisch (33) und können deshalb auch bei aktiver Akne eingesetzt werden. Die Nebenwirkungen gleichen denen nach Fruchtsäure-Peelings und treten selten auf. Eine Nierenschädigung ist bei hohen Konzentrationen der Substanz im Blut möglich (18, 28, 33).

Das Trichloressigsäurepeeling (TCA, mittlere bis tiefe Abtragung) gehört ebenfalls zu den chemischen Peelings und führt zu einer tieferen Behandlung. Es greift Proteine an und denaturiert sie mit nachfolgender Exfoliation. So werden die Keratine der einzelnen

Hautschichten je nach Konzentration, Einwirkdauer und Anwendung von der Epidermis bis in Teile der Dermis reichend denaturiert und schälen sich ab. Bei einer 20%-igen Lösung kommt es zur solitären Exfoliation der Epidermis. Nebenwirkungen können eine neue Vernarbung, Infektionen oder Hyperpigmentierungen sein (18, 28, 33).

Das Phenol-Peeling ist das stärkste und am tiefsten wirkende chemische Peeling. Es wirkt wie das Trichloressigsäurepeeling, hat jedoch eine höhergradige Eindringtiefe. Es wird alternativ zur Ablation mit dem CO<sub>2</sub>-Laser eingesetzt. Das Komplikationsrisiko ist hoch mit zum Teil schweren Nebenwirkungen. Bedingt ist dies durch die offene Wundfläche, die bis zu 3 Wochen persistiert, bevor sie verheilt. Häufig tritt ein Erythem über mehrere Wochen bis 6 Monate anhaltend mit Schwellung des Gesichts auf, das Infektionsrisiko ist erhöht und toxische Wirkungen auf verschiedene Organsysteme und Narbenbildungen können auftreten. Außerdem kommt es zu einer dauerhaften Hautaufhellung. Eine kanzerogene Wirkung der Substanz wurde beschrieben (33, 56).

### **Dermabrasio**

Die Dermabrasio ist eine mechanische Abtragung der oberen Hautschichten und wird zur Entfernung von Aknenarben angewandt. Mit einem Schleifinstrument, wie z. B. einer Diamantfräse oder einer Metallfräse, werden die oberen Hautschichten mitsamt der Narben unter lokaler- oder Vollnarkose abgetragen. Bei der Dermabrasio wird die Epidermis vollständig beseitigt, z.T. mit Abtragungen bis in die papilläre oder reticuläre Dermis. Erhöhte Narben oder wulstige Ränder werden so durch Verringerung ihrer Höhe dem allgemeinen Hautniveau angepasst (18, 33, 56).

### **Operative Korrektur**

Bei der operativen Korrektur der Aknenarben unterscheidet man verschiedene Techniken.

Die Punch-Exzision wird vor allem bei Icpick- und eventuell auch bei tiefen Boxcar-Narben angewandt. Unter lokaler Betäubung wird die Narbe durch ein rundes Skalpell ausgestanzt und verschlossen.

Die Punch-Graft-Elevation ist ähnlich der Punch-Exzision und wird vor allem bei tiefen Boxcar Narben eingesetzt. Voraussetzung ist eine scharf begrenzte Narbe mit ebener Basis. Die durch die Narbe entstandene Einsenkung der Haut wird mit einer Stanze wie bei der Punch-Exzision losgelöst und auf die Höhe der umgebenden Haut angehoben. Durch die anschließende Wundheilung kommt er zur Fixierung der Narbe auf bzw. oberhalb des Hautniveaus.

Bei der Subzision werden durch eine Inzision Bindegewebsstränge zwischen subcutanem Gewebe und der Narbe getrennt und so eine Einziehung und Absenkung des Hautareals reduziert (31).

### **Implantation: Hyaluron- / Kollagen-Unterspritzung**

Außerdem gibt es die Möglichkeit atrophe oder hypotrophe Narben zu unterspritzen. Die Unterpolsterung kann mit Kollagen, Gelatin-matrix oder Hyaluron erfolgen.

Hyaluron wird zum Beispiel in die Haut eingespritzt und füllt den durch den inflammatorischen Prozess entstandenen Defekt aus. Allerdings wird das Hyaluron vom Körper abgebaut und die Behandlung muss wiederholt werden. (18, 33, 46).

### **Unterspritzung mit Kortison**

Hypertrophe und keloide Narben werden mit Kortison unterspritzt. Dadurch verringert sich die übermäßige Kollagenproduktion und die Narbe flacht ab (18, 46).

## **2.1.5 Psychosoziale Auswirkungen der Akne**

Akne und ihre Narben sind vielmehr als nur ein ästhetisches Problem. Patienten mit Aknenarben fühlen sich durch diese in allen Lebensbereichen limitiert.

Lasek et al. untersuchten Patienten mit Hauterkrankungen unter anderem mit Psoriasis und Akne vulgaris und verglichen die emotionalen Auswirkungen und Hemmungen im sozialen Kontakt durch die Hauterkrankung. Dabei fanden sie heraus, dass sich Patienten mit Akne vulgaris im sozialen Kontakt mit anderen Menschen ähnlich gehemmt und in ihrer Lebensqualität ebenso signifikant eingeschränkt fühlen, wie im Vergleich Patienten mit Psoriasis, die als schwere Erkrankung bekannt und anerkannt ist (35).

Akne und ihre Narben führen zu emotionalem Dystress mit Körperfunktionsstörungen und psychosozialen Dysfunktionen (9). Es wurde belegt, dass Aknepatienten vermehrt an Ängsten und Stimmungsschwankungen leiden und die Erkrankung permanente Auswirkungen auf die Persönlichkeit hat (39, 48). Zusätzlich kommt es vermehrt zu Komorbiditäten mit Depressionen. Gupta et al. fanden eine Steigerung der Inzidenz von Depressionen und vermehrte Suizidgedanken bei Patienten mit Akne (26).

In einer Gesellschaft, in der viel über Äußerlichkeiten definiert wird, haben es Patienten mit aktiver Akne und deren Folgeerscheinungen schwer.

Im Fernsehen und der Werbung wird für Cremes geworben, die eine glatte und makellose Haut machen und die Attraktivität steigern. Ebenso Schauspieler oder Models erscheinen in Zeitschriften ebenso wie im Fernsehen mit ebener, glatter Haut, notfalls mit Retusche. Hautveränderungen gelten als unattraktiv, wer etwas erreichen und erfolgreich sein will, muss schön und makellos sein (39).

Durch dieses Schönheitsideal einer ebenen Haut entwickeln Patienten, vor allem wenn man ihnen ihre Akne oder Narben ansieht, ein Schamgefühl (39). Sie empfinden sich als entstellt, hässlich und unästhetisch und sind mit sich selbst und ihrem äußerem Erscheinungsbild sehr unglücklich. Das eigene Selbstbild wird immer mehr durch die äußere Erscheinung definiert, es kommt zur Körperbildstörung mit Minderung des Selbstbewusstseins (39). Wer sich selbst als unattraktiv, abgelehnt und ekelig empfindet, kann durch diese Hemmung des Selbstwerts auch nicht auf fremde Menschen zugehen und neue Kontakte knüpfen. Viele Patienten mit Akne berichten deshalb auch über Probleme einen Partner zu finden.

Die Patienten fühlen sich in der eigenen Haut unwohl, aus Scham kommt es zu Verhaltensmodifikationen, um die Hautveränderungen zu verstecken. Gerade Patienten mit Veränderungen im Gesicht versuchen aus Scham diese durch Mützen, Make-up oder Haare zu verstecken (9). Alltagssituationen, in denen der Kontakt mit den Mitmenschen nicht vermieden werden kann und die Hautveränderungen auffallen oder thematisiert werden, z.B. beim Schwimmen, können für diese Patienten zur Qual werden. In manchen Fällen fangen die Patienten an, diese Situationen und soziale Kontakte zu meiden und ziehen sich immer mehr aus der Öffentlichkeit zurück (9).

## **2.2 Laser**

### **2.2.1 Grundlagen der Lasertechnik**

Das Wort Laser ist eine Abkürzung für „Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation“.

Beim Laserstrahl handelt es sich um gebündelte (gering divergente), elektromagnetische Strahlung einer Wellenlänge, die physikalisch gesehen zeitlich und räumlich kohärent ausgestrahlt wird (49).

Die Hauptbestandteile des Laser-Gerätes sind (Abbildung 2.2.1-1) das aktive Medium, die Pumpquelle und der Resonator. Durch Energiezufuhr aus einer Pumpquelle in ein aktives Medium wird eine stimulierte Emission erzeugt und dadurch elektromagnetische Strahlung erzeugt. Diese wird von den 2 Resonatorspiegeln

reflektiert und führt durch erneute Auslösung von stimulierten Energien im aktiven Medium zu einer Verstärkung der Strahlung.

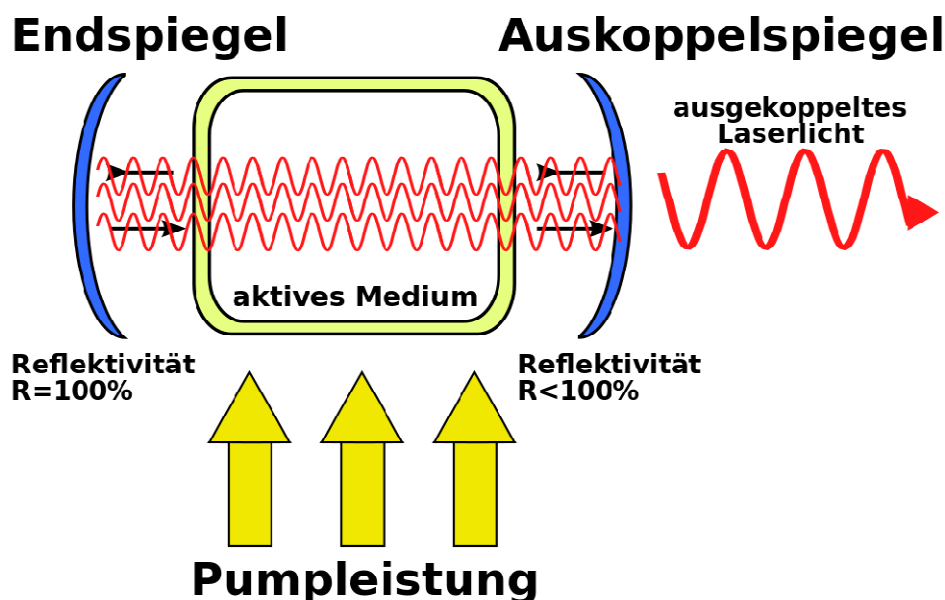


Abbildung 2.2.1-1: Schematischer Aufbau eines Lasers („Laserschema“ von Sgbeer - Eigenes Werk. Lizenziert unter CC BY-SA 3.0 über Wikimedia Commons - <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Laserschema.svg#mediaviewer/File:Laserschema.svg>, entnommen am 1.04.14)

Wenn ein Elektron des aktiven Mediums von Energie der Pumpquelle angeregt auf ein höheres Niveau gebracht wird und dann anschließend wieder zurück auf das ehemalige Energieniveau fällt, wird Energie in Form von einem Photon (elektromagnetische Strahlung) frei. Dieses Photon kann wiederum ein angeregtes Elektron zur Emission von einem Photon bringen (stimulierte Emission). Das Photon wird wiederholt von den Resonatorspiegeln reflektiert und erzeugt so erneute stimulierte Emissionen, also elektromagnetische Strahlung einer Wellenlänge (34, 49). Der Endspiegel des Resonators bedingt nur eine 80%-ige Reflektion der elektromagnetischen Strahlung und erzeugt so einen gebündelt austretenden Laserstrahl (49).

Man unterscheidet Laser anhand der verschiedenen Aggregatzustände des aktiven Mediums. Festkörperlaser bestehen aus Glas oder Kristallen, wie z.B. dem Erb:YAG-Laser oder Nd:Yag-Laser. Dann gibt es noch die Gaslaser wie z.B. der CO<sub>2</sub>-Laser und schlussendlich Flüssigkeitslaser wie die Farbstofflaser (49).

Die Energie, um das aktive Medium zu stimulierten Emissionen anzuregen, wird durch eine Pumpquelle erzeugt. Als Pumpquelle kann ein weiterer Laser, chemische Reaktionen oder eine Blitzlampe benutzt werden (49).

Anhand der Pump- oder Energiequellen werden Laser mit kontinuierlicher Emission (continuous wave-Laser) und gepulste Laser unterschieden.

Der continuous wave-Laser ist durch eine durchgängige Energiezufuhr mit kontinuierlicher Auslösung von stimulierten Emissionen und einem konstanten Laserstrahl gekennzeichnet. Typische continuous wave-Laser sind Argon- und CO<sub>2</sub>-Laser (34).

Der gepulste Laser emittiert Licht in Form von kurzen Impulsen aufgrund von kurzzeitig eingepumpter Energie. Oft wird diese durch Blitzlampen erzeugt.

### **2.2.2 Lasermethoden**

Es gibt verschiedene Lasermethoden mit jeweils unterschiedlichen Indikationen.

Man unterscheidet grundsätzlich ablativ von nicht-ablativen Lasermethoden.

Ablative Laser (Erb-YAG-Laser oder CO<sub>2</sub>-Laser) haben sich als sehr effektiv (1, 55, 58) in Bezug auf die Behandlung von Aknenarben gezeigt, jedoch mit einem unvorteilhaften Nebenwirkungsprofil (1, 8, 54, 57).

**Ablative Laser** basieren auf dem Prinzip der Ablation der oberen Hautschichten, d.h. die gesamte Epidermis der behandelten Hautfläche und Teile der papillären und z.T. je nach Laserart reticulären Dermis werden zerstört (57).

CO<sub>2</sub>-Laser geben Strahlen im Infrarotbereich bei 10.600 nm ab (34) und führen durch ihre hohe Absorption durch Wasser zur Ablation und zur Gewebeverdampfung mit konsekutiver Bildung einer thermischen Nekrose-Zone (50-70 µm) (49) der oberen Hautschichten. Es ist dieser thermische Effekt in den tieferen Hautschichten, der neben einer Blutstillung zur Kollagen-Schrumpfung („shrinking“) mit Kollagenneusynthese und Straffung der Haut führt (34,60).

Die Reepithelisierung und Reparatur der zerstörten Hautschichten erfolgt nach ca. 2 Wochen durch Einwanderung von Keratinozyten aus intaktem umliegendem Gewebe. Die Reparaturdauer der Epidermis und von Teilen der Dermis erklärt sich durch den langen Migrationsweg der einwandernden intakten Zellen aus gesundem Gewebe (57).



Durch die große Wundfläche mit zerstörter Epidermis und teilweise zerstörter papillärer Dermis fehlt die Barrierefunktion der Haut. Zusätzlich setzt die Reparatur und Reepithelialisierung verlangsamt ein. Diese beiden Faktoren sind eine Erklärung dafür, dass es vermehrt nach ablativer Laserbehandlung zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie lang anhaltender Pigmentstörung, Infektionen und Narbenbildungen kommen kann (H.J. Laubach mdl).

Indikationen zur ablativen Laserbehandlung sind vor allem tiefe Falten und Aknenarben (60).

**Nicht-ablative Laser** produzieren eine kontrollierte dermale Hyperthermie (eventuell sogar mit Gewebekoagulation) unter der Hautoberfläche und induzieren so eine Kollagenneosynthese. Dabei werden die epidermalen Hautschichten durch gleichzeitiges Kühlen der Hautoberfläche nicht geschädigt (14).

Zu den nicht-ablativen Lasern gehören infrarote, langgepulste Laser, gepulste Farbstofflaser (585-600 nm), ND:YAg-Laser (gütegeschaltet 1064, langgepulst 1320 nm), 1450 nm Diodenlaser und ER:Glass-Laser(1540 nm) (49).

Durch die Gewebhyperthermie kommt es zu einer Kollagenneosynthese und es ist diese Vermehrung des Kollagens, die den atrophen Narbendefekt auffüllen kann (34, 57, 58, 60).

Anders als bei den ablativen Methoden entsteht durch die intakt verbliebene Epidermis nach der Behandlung keine offene Wundfläche und durch die somit erhaltene Barrierefunktion der Haut kommt es nicht zu den gleichen lang anhaltenden Nebenwirkungen der ablativen Methoden. Die Patienten haben somit keine einschränkenden Regenerationszeiten nach der Behandlung (6, 21, 36).

Als größte Limitation der nicht-ablativen Techniken hat sich jedoch ihre begrenzte Effektivität erwiesen, so dass diese Technik sowohl von den behandelnden Ärzten als auch von den Patienten nicht langfristig akzeptiert wurde (4, 12, 43).

Eingesetzt werden nicht-ablative Laser zur Reduktion von kleinen Falten und zur Minderung kleiner, atropher Narben unterschiedlicher Genese (60).

### **Fraktionierte Photothermolyse (FP)**

Im Gegensatz zu den ablativen und nicht ablativen Lasermethoden, die die gesamte Hautoberfläche behandeln, werden bei der nicht-ablativen FP mikroskopisch kleine thermische Koagulationsnekrosen in der Epidermis und Dermis gesetzt, ohne das umliegende Gewebe zu schädigen (36, 37, 41). Die mikroskopisch kleinen, 3-

dimensionalen thermischen Nekrose-Zonen (microscopic treatment zones, auch MTZ genannt) durchlaufen säulenartig die Epidermis bis in die reticuläre und papilläre Dermis und enthalten nekrotische Zellen und thermisch denaturiertes Kollagen.

Die Eindringtiefe der einzelnen MTZ hängt dabei von der Energie pro MTZ ab. Wird zum Beispiel die Behandlung mit einer Energie von 20 mJ/MTZ durchgeführt, erreicht der Laser eine Eindringtiefe von ca. 700 µm. Wird hingegen mit 40 mJ/MTZ behandelt, so wird eine Eindringtiefe von bis zu 950 µm erreicht (7).

Basale Keratinozyten wandern von den Läsionsrändern her ein. Dadurch setzt die epidermale Regeneration schon sofort nach der Behandlung ein. Durch den kurzen Migrationsweg ist bereits nach 24 h die Kontinuität der Epidermis wiederhergestellt (37, 41). Das nekrotische Gewebe der Epidermis wird bereits am 1. Tag in kugeligen bis ovalen Gebilden, in sogenannten MEND (microscopic epidermal necrotic-debris) in Richtung des intakt gebliebenen Stratum corneums abtransportiert. Nach circa einer Woche erreichen sie die Hautoberfläche und führen zu einer feinen braunen Schuppung („mend-shuttle“). Durch die in den MEND enthaltenen Melaninzellen ist die Haut der Patienten ab dem 3. Tag nach fraktionierter Photothermolyse-Behandlung auffällig braun/ bronzefarben gefärbt, das sogenannte „bronzing“ (36, 41). Mit Hautschuppung und Auflösung der MEND nach einer Woche normalisiert sich der Farbton der Haut wieder.

Durch die epidermale und dermale thermische Koagulationsnekrose innerhalb der MTZ kommt es zu einer potenten Stimulation der Wundheilungskaskade in Epidermis und Dermis mit Ausschüttung der zugehörigen Zytokine, wie z.B. TGF-beta. Dieser Prozess stimuliert in den auf die Behandlung folgenden Wochen und Monaten die Kollagensynthese (37). Eine Woche nach der Behandlung zeigt sich eine völlige Regeneration der Epidermis in den MTZ und nach 3 Monaten sind auch keine weiteren Schäden in der Dermis mehr erkennbar (37, 41).

Es bleibt zu erwähnen, dass das Stratum corneum aufgrund des niedrigen Wassergehalts jederzeit erhalten bleibt und somit auch die Barrierefunktion der Haut durchgängig intakt ist (41).

Das Ausmaß der thermischen Koagulationsnekrose bei der FP kann durch verschiedene Parameter beeinflusst werden. Zum einen gibt es die Energie pro MTZ-Läsion (in mJ). Bei höherer Energie pro Laser-Impuls kommt es zu einem größerem Durchmesser und Eindringtiefe des Lichts – die Tiefe und der Durchmesser der einzelnen MTZ stehen daher in direkter Korrelation mit der gewählten Behandlungsenergie (Abb. S.21) (7, 42). Zum anderen kann als weiterer

Behandlungsparameter die Dichte der MTZs pro  $\text{cm}^2$  verändert werden, was den Anteil der thermisch zerstörten Oberfläche an der gesamten Hautoberfläche erhöht. Aus diesen beiden Parametern errechnet sich die eingesetzte Gesamtenergie pro Flächeneinheit. Soll diese Gesamtenergie pro Flächeneinheit konstant bleiben, muss bei Erhöhung der Energie pro MTZ-Läsion die Zahl der MTZ pro  $\text{cm}^2$  reduziert werden. Genauso muss bei erhöhter Dichte der MTZ-Läsionen die Energie pro MTZ vermindert werden um wiederum dieselbe Gesamtenergie zu erreichen.

Das gerätespezifische Maß Treatmentlevel (TL) bestimmt den Parameter der MTZ-Dichte. Die TL korrelieren direkt mit der Anzahl der vom Laser induzierten MTZs pro Flächeneinheit und damit des prozentualen Anteils geschädigter Hautoberfläche („fill-factor“) (15% bei TL 5 und etwa 20% für TL 7) (42). Die TLs garantieren somit einen konstanten „fill factor“ für verschiedene MTZ-Energien, der Anteil der geschädigten Hautoberfläche bleibt für verschiedene Energien pro MTZ konstant. Das heißt, mit höherem TL wird insgesamt ein größerer Anteil der Hautoberfläche geschädigt und die Dichte der MTZs pro  $\text{cm}^2$  steigt. Zusätzlich steigt die Gesamtenergie pro Fläche. Im Allgemeinen werden bei der nicht ablativen FP-Behandlungen je nach Indikation 10-20% der Hautoberfläche behandelt, um ein kosmetisch akzeptables Resultat zu erhalten (42). Da jeweils nur ein bestimmter Prozentsatz der Oberfläche behandelt wird, sind oftmals 3-6 Behandlungen bei einem Behandlungs-Intervall von 3-6 Wochen notwendig, um ein zufriedenstellendes Endresultat der Behandlung von moderat geschädigter Haut, wie z.B. bei periorbitalen Falten, Alterserscheinungen der Haut, Melasma, und Hypo- oder Hyperpigmentierungen der Haut, zu erreichen (23, 36).

### **2.2.3 Nebenwirkungen der verschiedenen Laser**

Bei den **ablativen Laserverfahren** kann es unter Umständen zu schweren und lang anhaltenden unerwünschten Wirkungen kommen. Die Patienten sind durch die Schwere des Eingriffs direkt nach der Behandlung in ihrem Alltag stark eingeschränkt und haben im Vergleich zu den anderen Lasermethoden eine lange Regenerationszeit, bis sie ihren normalen Aktivitäten wieder nachgehen können.

Eine postoperative Gesichtsrötung tritt bei 100% der Patienten nach Behandlung auf und hält im Mittel bis zu 3 Monate, bei einzelnen Patienten bis zu 8 Monate (1, 8, 54, 57) Es kommt zu Erosionen mit Verkrustung (49) der offenen Wundflächen und einem nässenden und brennenden Gefühl (60).

Tanzi et al. (54) verglichen Erb:YAG- und CO<sub>2</sub>-Laserbehandlungen und fanden ähnliche postoperative Heilungszeiten und Nebenwirkungsprofile. Sie fanden bei allen Patienten ein postoperatives Erythem, das im Mittel 4,5 Wochen anhielt, bei 42-46% der Patienten zeigten sich Hyperpigmentierungen der Haut für 11-12 Wochen anhaltend, 12% der Patienten bekamen Akneausbrüche und bei 7% wurden Milien dokumentiert. Zusätzlich kam es bei 18% der Patienten zu bakteriellen Hautinfektionen. Herpesinfektionen, generelle Infektionen oder Vernarbungen sind nach ablativer Laserbehandlung in der Literatur beschrieben (8, 54, 55, 57). Eine Reepithelialisierung erfolgte im Gesichtsbereich innerhalb von 5-8 Tagen. Zur Schmerzbekämpfung wurde vor der Behandlung eine lokale Nervenblockade oder bei großflächigen Gesichtsbildungen auch eine Narkose durchgeführt. Trotzdem wurden Schmerzen schon während der Behandlung dokumentiert, die noch für 2-3 Tage nach der Behandlung anhielten.

Ähnliche Ergebnisse in Bezug auf die Nebenwirkungsrate nach CO<sub>2</sub>-Laser-Behandlung beschreiben auch Alster et al. (1), Bernstein et al. (8) und Waldorf et al. (57), wobei sich die prozentualen Nebenwirkungsraten je nach Behandlung unterscheiden.

Bernstein et al. (8) beschreiben zusätzlich zu den genannten Komplikationsraten noch bei 2,8% der Patienten transiente Narbenbildungen.

Bei **nicht-ablativer Laser-Behandlung** haben die Patienten durch die Hyperthermie in der Dermis ohne Abtragung der Haut keine einschränkende Regenerationszeiten. Schwellungen und Rötungen der Gesichtshaut zeigten sich lediglich 1-2 Stunden nach Behandlung (5, 60). Je nach gewählter Wellenlänge traten ebenfalls kleine punktförmig petechiale Einblutungen auf (21). Ohne lokal-anästhetische Vorbehandlung zeigte sich ein milder bis moderater Schmerz (21). Keine schwerwiegenden oder lang anhaltenden Nebenwirkungen traten auf und Alltagsaktivitäten konnten normal weitergeführt werden.

Bei der **Fraktionierten Photothermolyse** sind, im Vergleich zur CO<sub>2</sub>-Laser-Behandlung, insgesamt mildere Nebenwirkungen und geringere Komplikationsraten dokumentiert. So sind nach regelrechter Behandlung bisher keine Fälle von Infektionen und Vernarbungen beschrieben worden (2, 15, 22, 30, 53, 59).

Die Nebenwirkungen nach FP-Behandlung unterschieden sich je nach durchgeführter Behandlung in Ausprägung und Dauer. Einzelne dieser Nebenwirkungen können dabei durch gezielte Prävention in ihrer Ausprägung reduziert oder sogar ganz vermieden

werden. Andere treten untersuchungsbedingt immer auf und können nur in Ausprägung und Dauer reduziert werden.

Behandlungsbedingt kommt es während der FP-Behandlung selber zu milden bis moderaten Schmerzen (2, 15, 22, 36, 14).

Direkt nach der Untersuchung kommt es zu einer Rötung und Schwellung der behandelten Haut (2, 15, 19, 22, 36, 40, 41, 53, 59).

Wie bereits unter 2.2.2.1 beschrieben kommt es methodenabhängig nach der FP-Behandlung zu einer Formation von MENDs, einer Bräunung („bronzing“) der Haut mit anschließender Schuppung und gleichzeitigem Auftreten von Juckreiz (19, 37, 36, 41, 59).

Die Xerosis der behandelten Haut nach der FP-Behandlung kann durch das Benutzen von Feuchtigkeitscremes nach der Laserbehandlung reduziert oder vermieden werden (2, 19, 36, 59).

Das potentielle Herpesinfektionsrisiko kann bei positiver Anamnese durch eine medikamentöse Prophylaxe vor und während der Behandlung gesenkt werden (2, 36).

Eine mögliche Langzeitnebenwirkung der Fraktionierten Photothermolyse ist die postinflammatorische Hyperpigmentierung. Ein erhöhtes Risiko wurde für dunkle Hauttypen (Fitzpatrick 3-4) beschrieben (16, 25). Zur Reduktion des Hyperpigmentierungsrisikos sollte nach FP-Behandlung eine Sonnenexposition vermieden und Cremes mit Lichtschutzfaktor benutzt werden (36).

Zusammenfassend ergaben die Studien zu den Komplikationen nach Fraktionierter Photothermolyse überwiegend zeitlich limitierte, milde Nebenwirkungen. Die häufigst beschriebenen Nebenwirkungen waren kurzzeitige Rötung und Schwellung der Haut. Seltener traten langwierige Hyperpigmentierungen der Haut auf.

Zum Einfluss der verschiedenen Laserparameter auf das Auftreten, das Ausmaß und die Dauer der einzelnen Nebenwirkungen lagen bisher keine Studienergebnisse vor.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Studiendesign**

In dieser Studie wurde der Einfluss unterschiedlicher Laserparameter der FP-Behandlung auf die auftretenden Nebenwirkungen untersucht und im prospektiven Halbseitendesign (Split-Face) bei 25 Probanden mit Aknenarben im Gesichtsbereich durchgeführt.

Alle Probanden wurden mit insgesamt 3 FP-Sitzungen in einem Intervall von jeweils 4 Wochen im Zeitraum von Oktober 2007 bis November 2008 behandelt. Nach der letzten Behandlung wurden in 3 Nachuntersuchungen (1, 3, und 6 Monate nach der letzten Behandlung) Nebenwirkungen und Komplikationen kontrolliert und ausgewertet. Der Prüfplan wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen Lippe und die medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster genehmigt. Vor der Teilnahme an der Studie gab jeder Proband eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

Bei einer Baseline-Untersuchung wurden Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Ausgeschlossen von der Studie wurden Probanden in Isotretintherapie, mit entzündlichen Dermatosen (aktive Akne) in den letzten 6 Monaten, mit Unverträglichkeitsreaktionen auf lokale Anästhetika oder Patienten mit stark gebräunter Haut. Keiner der Probanden hatte zuvor eine Behandlung der Aknenarben mit Laser durchgeführt.

4 von 25 Probanden mussten weiterhin im Verlauf der Studie ausgeschlossen werden. Ein Proband tolerierte die Behandlung aufgrund der Schmerzen nicht. Die notwendige Modifizierung der Behandlungsenergien, die nicht dem Studienprotokoll entsprach, führte zum Studienausschluss. Ein weiterer Proband verweigerte die vom Studienprotokoll vorgegebene Erhöhung der Behandlungsenergien und musste von der Studie ausgeschlossen werden. Eine Probandin beendete die Teilnahme an der Studie wegen einer Schwangerschaft und ein anderer Proband verließ die Studie aufgrund eines Umzugs auf einen anderen Kontinent. Demzufolge liegen die Daten von insgesamt 21 Probanden zur kompletten Auswertung vor.

19 der Probanden (90,5%) zählten zum Hauttyp I-III nach Fitzpatrick, 2 Probanden (9,5%) zum Hauttyp IV.

Im Rahmen der Baseline-Untersuchung wurden die 25 Studienteilnehmer randomisiert und einfach verblindet in zwei Gruppen aufgeteilt, so dass die Probanden selber nicht wussten, ob die rechte oder linke Gesichtshälfte mit 6 mJ bzw. 70 mJ behandelt wird. Bei beiden Gruppen wurden beide Gesichtshälften behandelt, wobei die Zuteilung der Gesichtshälfte N und H auf die rechte bzw. linke Gesichtshälfte randomisiert wurde. Die Gesichtshälfte N (niedrige Energie pro MTZ) wurde jeweils mit 6 mJ pro MTZ behandelt, die Gesichtshälfte H (hohe Energie pro MTZ) hingegen wurde jeweils mit 70 mJ pro MTZ behandelt.

### **3.2 Studienvorbereitung**

Alle Probanden wurden am Tage der Behandlung im folgenden festgelegten Standard für fraktionierte Photothermolyse vorbereitet. Um Reste von Make-up oder Schmutz zu entfernen, wurde das Gesicht zuerst mit 70% Alkohol gesäubert. Danach wurde zur Reduktion des Schmerzes während der Behandlung eine lokal-anästhetische Creme (Zusammensetzung: Lidocain Base 23%, Tetracain Base 3.5%, Tetracain-HCL 3.5%, Lipothene 133 Base ad 100%) auf das Gesicht aufgetragen, um für eine Stunde einzuwirken. Kurz vor der Behandlung, nach der einstündigen Inkubationszeit, wurde das Gesicht von der Paste gesäubert und nach Herstelleranweisung mit wasserlöslichem blauen Marker (optiGuide Blue, Reliant Technologie) eingefärbt, um den Kontrast für den Laserscanner zu verstärken. Anschließend erhielt der Patient einen Augenschutz. Probanden mit einer positiven Herpes-Anamnese erhielten eine medikamentöse Prophylaxe mit Valaciclovir 2x500 mg pro Tag vom Tag der Behandlung an bis zum 3. Tag nach der Behandlung.

### **3.3 Studiendurchführung**

Verwendet wurde ein nicht-ablativer, fraktionierter Erbium:Glass-Laser mit einer Wellenlänge von 1550 nm (Fraxel Re:Store, Reliant / Solta Medical, USA).

Die erste Therapiesitzung wurde mit einem Treatmentlevel (TL) von 5 durchgeführt, die zweite und dritte Behandlung jeweils mit TL 7. Geplant war ursprünglich eine weitere Erhöhung des Treatmentlevels von der 2. zur 3. Behandlung. Aufgrund der starken Schmerzbelastung der Probanden wurde hiervon jedoch abgesehen, dies erfolgte jedoch protokollkonform.

Bei dem verwendeten Lasersystem entspricht eine MTZ bei 6 mJ einer Eindringtiefe von 400 µm und eine MTZ bei einer Energie von 70 mJ einer Tiefe von ungefähr 1400 µm.

In der 1. Sitzung wurde bei TL5 und gleicher Gesamtenergie auf jeder Gesichtshälfte die Gesichtshälfte H mit sehr hoher Energie pro MTZ (70 mJ/MTZ) bei geringerer MTZ-Gesamtzahl (annähernd 152 MTZ/cm<sup>2</sup> nach 4 Durchgängen) behandelt. Die kontralaterale Gesichtshälfte N wurde mit niedriger Energie pro MTZ (6 mJ/MTZ) und einer 11,7-fach höheren MTZ Gesamtzahl (1784 MTZ/ cm<sup>2</sup> nach 4 Durchgängen) behandelt, wie in der Abbildung 3.3-1 schematisch dargestellt.

Dies entspricht nach Angaben des Herstellers annähernd einer behandelten Gesamtoberfläche von 15% für TL5 (bzw. 20% für TL7) der Haut und einer Gesamtenergie von annähernd 1,7 kJ (bzw. 2,9 kJ) für jede Gesichtshälfte. Da die Gesamtenergie auf den jeweiligen Gesichtshälften in der einzelnen Therapiesitzung konstant gehalten werden sollte, musste bei höherer Energie pro MTZ eine deutlich geringere Dichte der MTZ pro cm<sup>2</sup> gewählt werden.

Die Gesamtenergie für eine Gesichtshälfte wurde auf jeweils 4 Durchgänge aufgeteilt. Der erste Durchgang verlief jeweils in craniocaudaler Richtung, die Laserspitze wurde am caudalen Ende des Gesichts umgedreht und verfolgte dieselbe Spur mit einem 50%-igen Overlap zurück in gegensätzlicher, vertikaler Richtung. Nach Behandlung der halben Gesichtshälfte in vertikaler Richtung wurde die Laserspitze um 90° gedreht und nach demselben Muster die horizontale Richtung von lateral nach medial und in gegensätzlicher Richtung behandelt. Während der Behandlung wurde die Haut durchgängig mit einem kalten Luftstrom gekühlt (Zimmer Cryo 5, Zimmer Medical, Germany).

Die variierten Laserparameter in den jeweiligen Behandlungen (1-3) sind in der Abbildung 3.3-1 veranschaulicht. In der 2. und 3. Behandlung wurde das Treatmentlevel im Vergleich zur 1. Behandlung von TL5 auf TL7 erhöht (entsprechend einer Erhöhung der prozentual geschädigten Hautoberfläche von 15% auf 20%). Dadurch kam es konsekutiv zur Erhöhung der MTZ-Zahl pro cm<sup>2</sup> auf der mit 6 mJ behandelten Gesichtshälfte und ebenso auf der mit 70 mJ behandelten Gesichtshälfte. Die Gesamtenergie auf beiden Gesichtshälften blieb gleich, sie erhöhte sich jedoch im Vergleich zur 1. Sitzung.

Die 2. und 3. Sitzung mit TL7 wurde mit einer ungefähren End-MTZ-Dichte von 220 MTZ/cm<sup>2</sup> nach 4 Durchgängen für die 70 mJ-Gesichtshälfte H durchgeführt und mit einer End-MTZ-Dichte von annähernd 2630 MTZ/cm<sup>2</sup> nach vier Durchgängen für die



kontralaterale 6 mJ-Seite N. Dies entspricht einer Hautschädigung von 20% der Gesichtsfläche und einer Gesamtenergie von ungefähr 2,9 kJ für jede Seite.

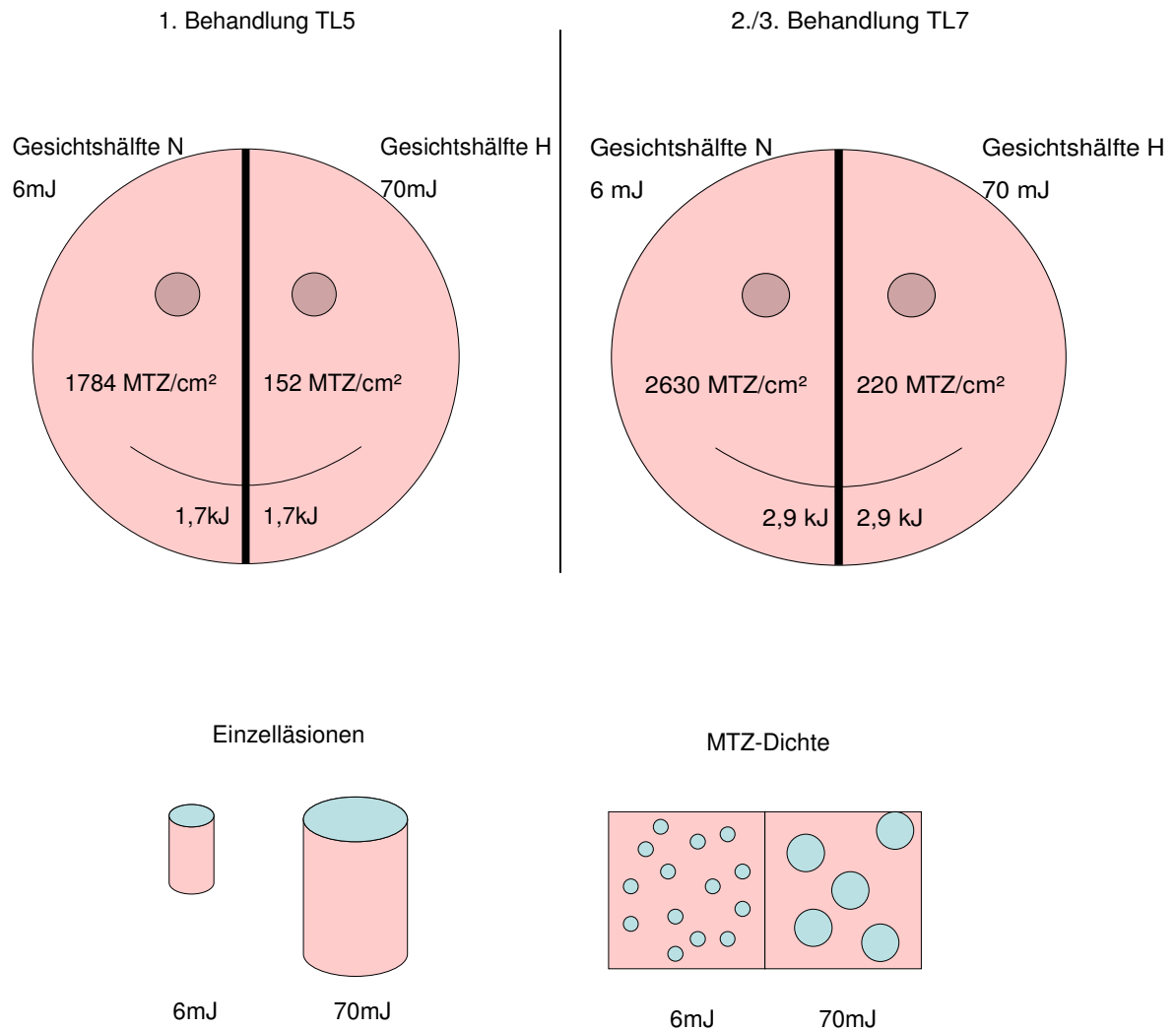


Abbildung 3.3-1: Schematische Darstellung der Behandlungsparameter bei den unterschiedlichen Behandlungssitzungen

### **3.4 Nachbehandlung/Nachsorge**

Direkt nach der Laserbehandlung wurde die blaue Kontrastfarbe abgewaschen und das Gesicht wurde für 15 Minuten mit Eis-Packungen gekühlt um die postoperative Ausfalldauer zu reduzieren.

Die Probanden wurden angehalten weiterhin zu kühlen, milde Reinigungssubstanzen zu verwenden und in den folgenden Tagen mechanische Reizung und Reiben der Gesichtshaut zu vermeiden.

Zusätzlich wurde ihnen empfohlen für die nächsten 3 Monate nach der letzten Behandlung Sonnenexposition zu vermeiden sowie täglich einen Sonnenschutz oder eine Tagescreme mit einem Lichtschutzfaktor über 50 zu benutzen.

### **3.5 Datenerhebung**

Die Datenerhebung erfolgte auf den wie folgt gewonnen Ergebnissen und Daten dieser 21 nach FP-Behandlung untersuchten Probanden. Die Ergebnisse der 4 Studienabbrecher wurden verworfen, da die Nachuntersuchungen mit Erfassung der Langzeitnebenwirkungen für diese Probanden somit nicht möglich waren.

Für die Schmerzevaluation während der Laser-Behandlungen der Stirn wurde für jeden Durchgang und jede Gesichtshälfte separat eine Schmerzskala von 0-10 abgefragt, um den Schmerz einzuordnen (0 entsprechend kein Schmerz und 10 dem schlimmsten vorstellbaren Schmerz entsprechend). Analysiert wurden die Daten separat für den jeweils letzten Durchgang der 1. Sitzung (TL5) und der 2. Sitzung (TL7) für jede Gesichtshälfte. Da die dritte Sitzung mit einem TL7 der 2. Sitzung entspricht wurde hier von einer separaten Schmerzevaluierung abgesehen.

Zur Auswertung und Beurteilung von den Nebenwirkungen nach den FP-Behandlungen wurde jeder Proband dazu angehalten, die auftretenden Nebenwirkungen nach der FP-Behandlung zu dokumentieren. Dazu wurde jedem Probanden nach jeder Laserbehandlung ein standardisierter Fragebogen zum Ausfüllen mitgegeben. Dieser enthielt Fragen zu den möglichen Nebenwirkungen (Rötung, Schwellung, Juckreiz, Schuppung, Pigmentierung, Schmerz und unterbrochener sozialer Kontakt). Es sollten die Auftrittszeit, Dauer und maximale Ausprägung der Nebenwirkungen auf einer Skala von 0-10 dokumentiert werden.

Die Probanden wurden angewiesen, den Fragebogen vom Tage der Behandlung (Tag 0) 7 Tage lang täglich (einschließlich des Behandlungs- und des 7. -Tages) auszufüllen und Zwischenfälle zu notieren.

In jeder Nachuntersuchung, also nach 1, 3 und 6 Monaten, wurde den Probanden erneut ein weiterer Fragebogen zu Nebenwirkungen und Komplikationen ausgehändigt, um Langzeitnebenwirkungen zu erfassen.

In diesem mussten die Probanden wiederum Auftrittszeit, Dauer in Tagen und maximale Ausprägung von aufgetretenen Nebenwirkungen festhalten und auf einer Skala von 0-10 beurteilen.

Zusätzlich wurden die Probanden dazu befragt, wie lange sie durch die Nebenwirkungen nicht am sozialen Leben und den Alltagsaktivitäten sowie am Arbeitsleben teilnehmen konnten und ob sie sich dadurch unwohl bei der Arbeit oder in Alltagsituationen gefühlt haben. Diese Einschätzung sollte für jede Gesichtshälfte separat angegeben werden.

Außerdem bewerteten die Probanden in einem Fragebogen, welche Gesichtshälfte sie persönlich bevorzugen würden hinsichtlich der Nebenwirkungen (jeweils für Schmerzen/ Rötung/Schwellung) und zusätzlich unabhängig von den Nebenwirkungen nur in Bezug auf die Effektivität.

Die Angaben der Patienten wurden stichprobenartig von Ärzten überprüft.

Die Daten aus diesen Fragebögen wurden statistisch ausgewertet und die Nebenwirkungen auf den mit unterschiedlicher Energie pro MTZ behandelten Gesichtshälfte N und H in Graphen (4.1 -4.3, Abb. 4.1-1) miteinander verglichen. Ebenso wurden die Nebenwirkungen der beiden Gesichtshälften der 1. Behandlung (TL5) mit der 2. Behandlung verglichen (4.1 -4.3, Abb. 4.1-1).

Zusätzlich wurden Fotos von einer kleinen, randomisiert selektierten Untergruppe mit standardisierten Einstellungen und Parametern (rechts 45°/links45° Nikon D80, Object lens AF-S Micro Nikkor 105mm 1:2,8) direkt nach den Behandlungen gemacht, um die jeweiligen Nebenwirkungen und deren Ausmaß im Bild festzuhalten.

Langfristige Nebenwirkungen wurden durch die Prüfarzte bei den Nachuntersuchungen in Fotos dokumentiert und das Ausmaß auf einer Analogskala von 0-10 bewertet. Diese Ergebnisse wurden statistisch verarbeitet.

### **3.6 Statistische Auswertung**

Die aus den Tagebüchern der Probanden erhobenen Daten wurden statistisch durch eine univariante Varianzanalyse (ANOVA) und durch gepaarte t-Tests analysiert. Dazu wurden die Daten der verschiedenen Behandlungskonzepte (70 mJ/6 mJ) und der verschiedenen Behandlungssitzungen (1. Behandlung TL5, 2. und 3. Behandlung TL7) verwendet. Die Daten wurden in Microsoft Excel® übertragen und mit GraphPad Prism Version 5.0® (GraphPad Software®, Inc., La Jolla, CA 92037 USA) statistisch analysiert und in Graphen dargestellt.

Als statistische Signifikanz wurde ein p-Wert kleiner als 0,05 definiert.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Kurzzeitnebenwirkungen

Statistisch ausgewertet wurden die Kurzzeit-Nebenwirkungen für den jeweiligen Zeitraum von 7 Tagen nach der 1. und 2. FP- Behandlung.

Generell werden zunächst jeweils die Nebenwirkungen auf den beiden Gesichtshälften nach der Behandlung mit unterschiedlichen Energien pro MTZ (6 mJ=N und 70 mJ=H) gegenübergestellt, jeweils nach der 1. Behandlung (s. grüner Pfeil Abb. 4.1-1) und zusätzlich nach der 2. Behandlung.

Auf den folgenden Seiten werden die Veränderungen auf derselben Gesichtshälfte nach der 1. und 2. Behandlung verglichen (s. roter Pfeil Abb. 4.1-1), jeweils getrennt für beide Gesichtshälften (N und H).

Beispielhaft dargestellt ist die Gesichtsrötung und Gesichtsschwellung eines Probanden nach Behandlung in Abbildung 4.1.2-5 und Abbildung 4.1.2-6.

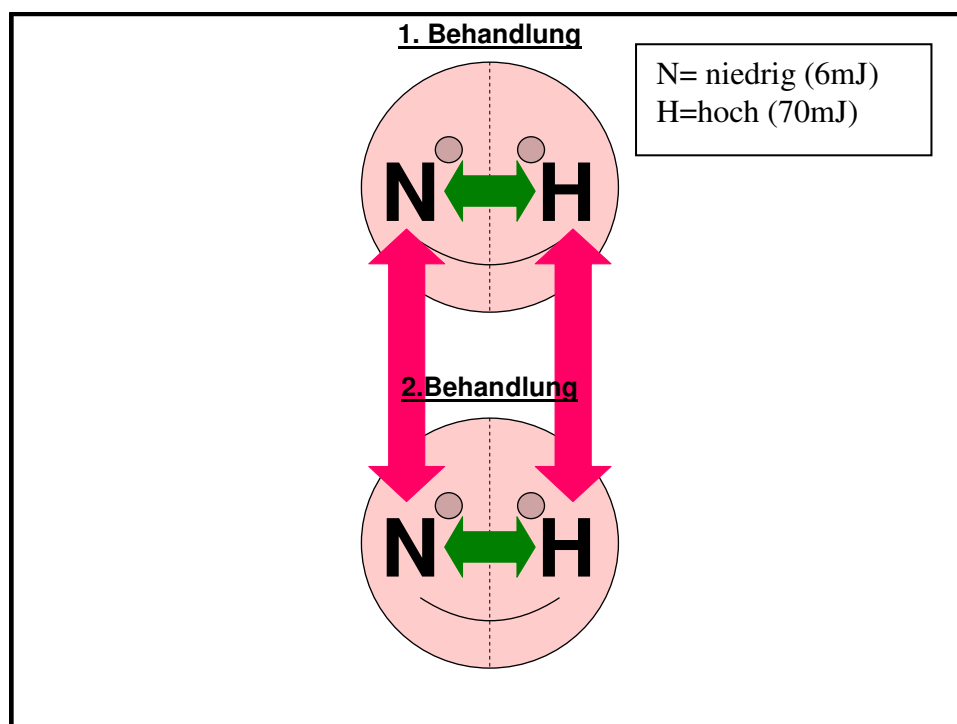


Abbildung 4.1-1: Schematische Darstellung der Ergebnis-Auswertung

### 4.1.1 Gesichtsrötung

In Abbildung 4.1.1-1 sind die Ergebnisse für die Gesichtsrötung für die beiden mit unterschiedlicher Energie pro MTZ behandelten Gesichtshälften nach der ersten Behandlung mit TL5 direkt nach der Behandlung (Tag 0) und für die folgenden 7 Tage dargestellt.

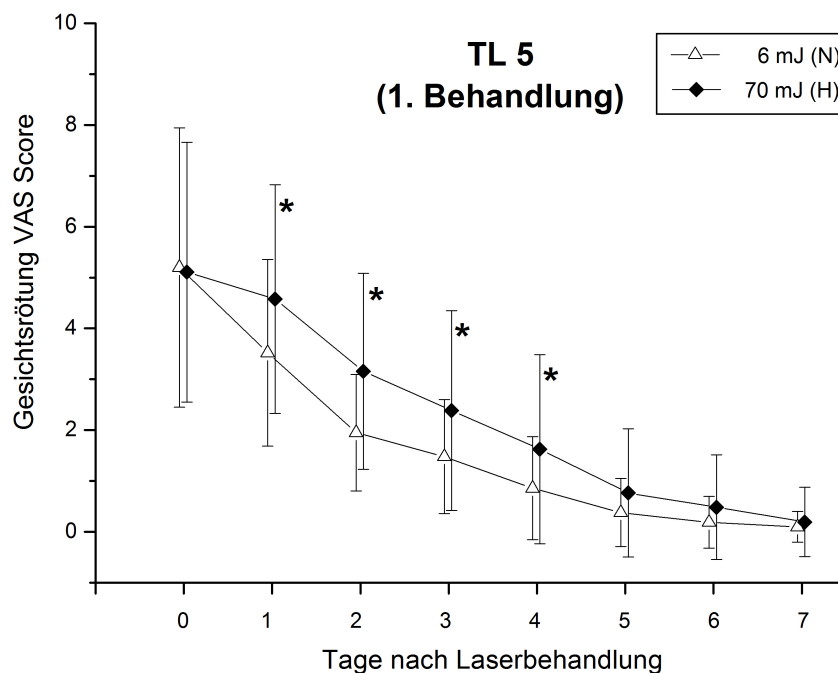


Abbildung 4.1.1-1: Gesichtsrötung auf behandelten Gesichtshälften N und H nach 1. Behandlung (TL5). Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0-10. (\*signifikant)

Die Gesichtsrötungen traten direkt nach der Behandlung auf und waren an den darauffolgenden Tagen rückläufig. Es zeigte sich ein erhöhter Mittelwert für die Gesichtsrötung bei beiden Gesichtshälften bis zum 7. Tag. Direkt nach der Behandlung lagen die Mittelwerte für die Gesichtsrötung der beiden Gesichtshälften auf dem gleichen Niveau und waren statistisch nicht unterscheidbar. An den 4 folgenden Tagen war bei der Gesichtshälfte H nach Behandlung mit höherer Energie pro MTZ eine signifikant stärkere Rötung erkennbar als auf der mit niedriger Energie pro MTZ behandelten Gesichtshälfte N. An den Tagen 5-7 war kein signifikanter Unterschied zwischen den Gesichtshälften mehr vorhanden.

Die Ergebnisse für die Gesichtsrötung nach der zweiten Behandlung mit TL7 sind in Abbildung 4.1.1-2 für beide mit unterschiedlicher Energie pro MTZ behandelten Gesichtshälften direkt nach der Behandlung (Tag 0) und für die folgenden 7 Tage dargestellt.

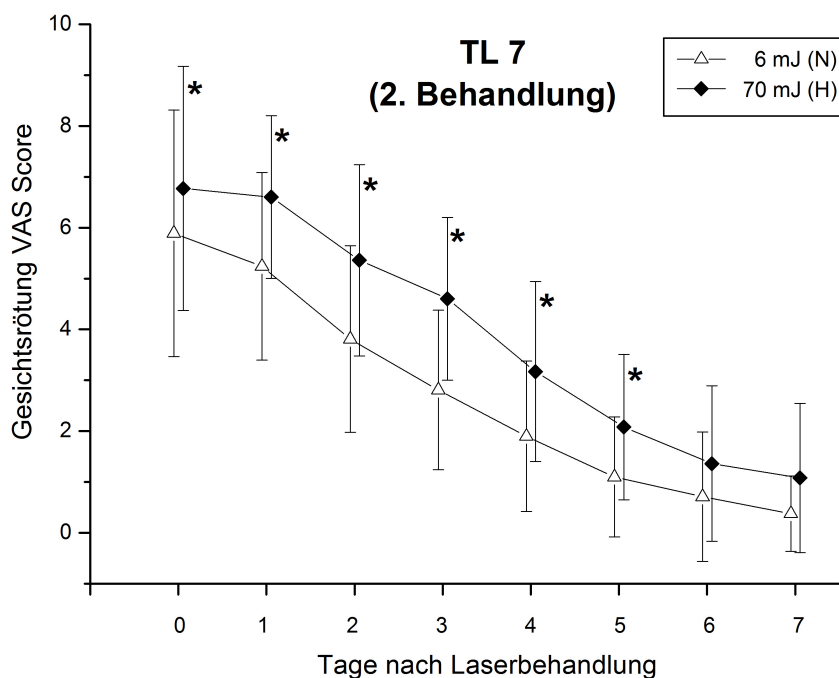


Abbildung 4.1.1-2: Gesichtsrötung der beiden Gesichtshälften N und H nach 2. Behandlung (TL7). Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0-10. (\*signifikant)

Direkt nach der Behandlung waren Gesichtsrötungen nachzuweisen und zeigten sich an den darauffolgenden Tagen rückläufig. Schon am Tag der Behandlung zeigte sich eine signifikant stärkere Rötung auf der Gesichtshälfte H. Auch an den darauffolgenden Tagen 1-5 war die Gesichtsrötung auf der Gesichtshälfte H signifikant stärker als auf der Gesichtshälfte N. An den Tagen 6 und 7 war kein signifikanter Unterschied zwischen den Gesichtshälften mehr nachzuweisen.

In Abbildung 4.1.1-3 sind die Ergebnisse für die Gesichtsrötung der Gesichtshälfte N am Tag der Behandlung (Tag 0) und für die folgenden 7 Tage für die 1. Behandlung und 2. Behandlung dargestellt.

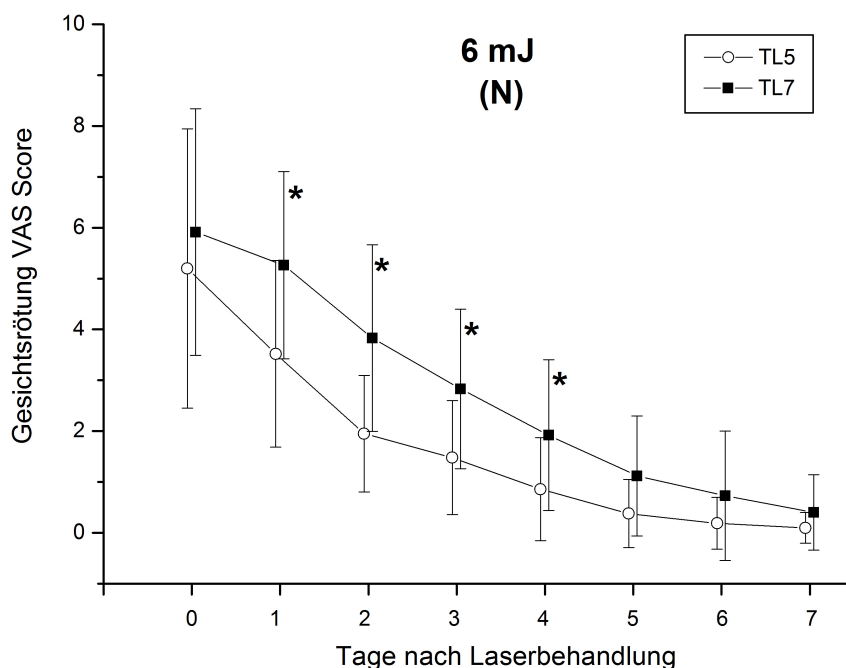


Abbildung 4.1.1-3: Gesichtsrötung der Gesichtshälfte N (6 mJ) nach 1. Behandlung (TL5) und 2. Behandlung (TL7). Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0-10. (\*signifikant)

Bei beiden Behandlungen zeigte sich direkt am Tag der Behandlung eine Gesichtsrötung, die sich an den darauffolgenden Tagen zurück entwickelte.

Der Mittelwert für die Gesichtsrötung lag direkt nach der Behandlung der Gesichtshälfte N mit TL7 höher, aber ohne Signifikanz. An den folgenden Tagen 1-4 zeigte sich eine signifikant stärkere Gesichtsrötung nach der 2. Behandlung mit TL7 im Vergleich zur 1. Behandlung. An den Tagen 5-7 war zwischen den Behandlungen kein signifikanter Unterschied mehr nachweisbar.



Die Ergebnisse für die Gesichtsrötung der Gesichtshälfte H nach der 1. Behandlung und nach der 2. Behandlung sind in Abbildung 4.1.1-4 jeweils am Tag der Behandlung (Tag 0) und für die folgenden 7 Tage dargestellt.

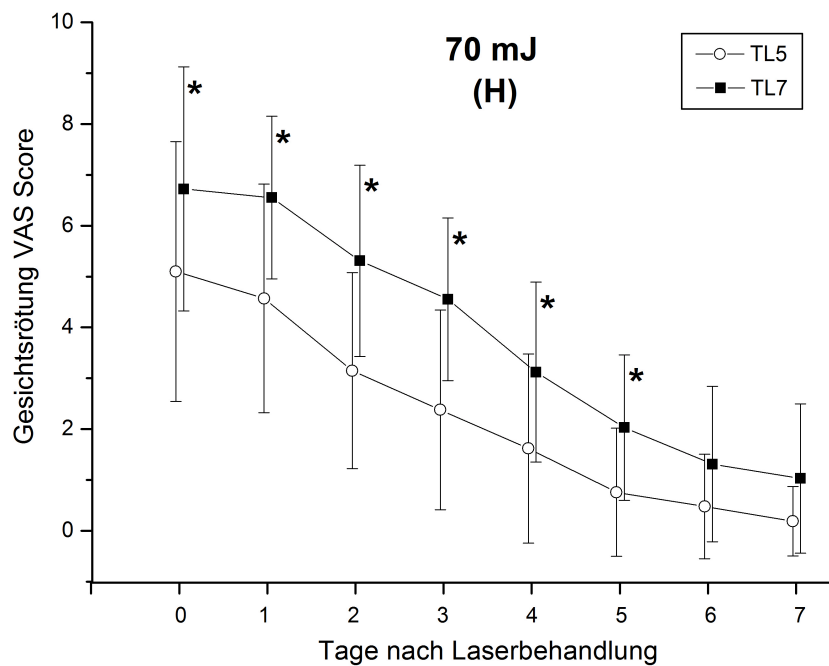


Abbildung 4.1.1-4: Gesichtsrötung der Gesichtshälfte H (70 mJ) nach 1. Behandlung (TL5) und 2. Behandlung (TL7). Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0-10. (\*signifikant)

Die Gesichtsrötung zeigte nach beiden Behandlungen ein Maximum direkt am Behandlungstag und entwickelte sich in den folgenden Tagen zurück.

Für die Gesichtshälfte H war die Gesichtsrötung nach der 2. Behandlung vom Behandlungstag bis zum 5. Tag signifikant stärker als nach der 1. Behandlung. An den Tagen 6-7 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

#### 4.1.2 Gesichtsschwellung

In Abbildung 4.1.2-1 werden die Ergebnisse für die Gesichtsschwellung nach der ersten Behandlung mit TL5 für die beiden mit unterschiedlicher Energie pro MTZ behandelten Gesichtshälften direkt nach der Behandlung (Tag 0) und für die folgenden 7 Tage dargestellt.

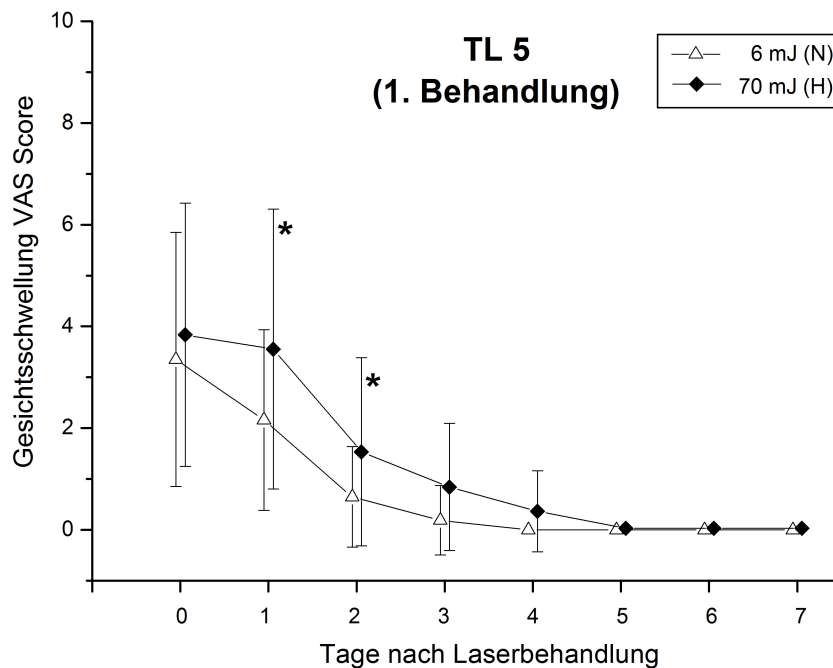


Abbildung 4.1.2-1: Gesichtsschwellung der Gesichtshälften N und H nach 1. Behandlung (TL5). Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen auf einer visualen Analogskala (VAS) von 0-10. (\*signifikant)

Die Gesichtsschwellungen zeigten sich direkt nach der Behandlung und waren an den darauffolgenden Tagen rückläufig. Direkt nach der Behandlung (Tag 0) lagen die Mittelwerte für die Gesichtsschwellungen der beiden Gesichtshälften annähernd übereinander und waren statistisch nicht unterscheidbar. An den 2 folgenden Tagen war bei der Gesichtshälfte H mit höherer Energie pro MTZ eine signifikant stärkere Schwellung erkennbar als bei Gesichtshälfte N. An den Tagen 3-7 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Die Ergebnisse für die Gesichtsschwellung nach der zweiten Behandlung mit TL7 sind in Abbildung 4.1.2-2 für beide mit unterschiedlicher Energie pro MTZ behandelten Gesichtshälften direkt nach der Behandlung (Tag 0) und für die folgenden 7 Tage dargestellt.

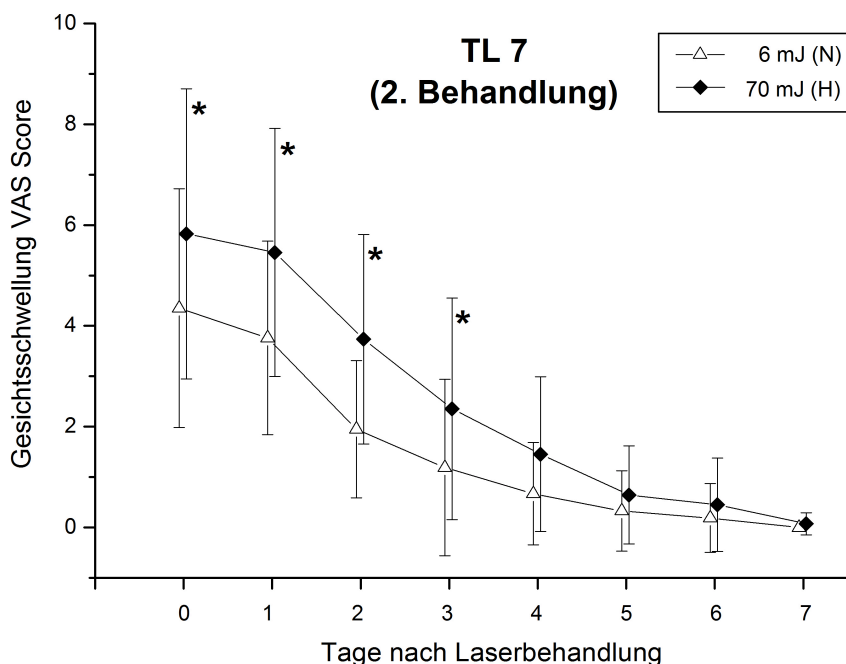


Abbildung 4.1.2-2: Gesichtsschwellung der Gesichtshälften N und H nach 2. Behandlung (TL7). Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen auf einer visualen Analogskala (VAS) von 0-10. (\*signifikant)

Die Gesichtsschwellungen wurden direkt nach der Behandlung beschrieben und waren an den darauffolgenden Tagen rückläufig. Schon am Tag der Behandlung (Tag 0) zeigte sich eine signifikant stärkere Schwellung auf der Gesichtshälfte H. Auch an den darauffolgenden Tagen 1-3 war die Gesichtsschwellung auf der Gesichtshälfte H mit höherer Energie pro MTZ signifikant stärker als auf der Gesichtshälfte N. Keine signifikanten Unterschiede wurden an Tag 4-7 gefunden.

In Abbildung 4.1.2-3 sind die Ergebnisse für die Gesichtsschwellung der Gesichtshälfte N nach der ersten Behandlung und nach der zweiten Behandlung am Tag der Behandlung (Tag 0) und für die folgenden 7 Tage dargestellt.

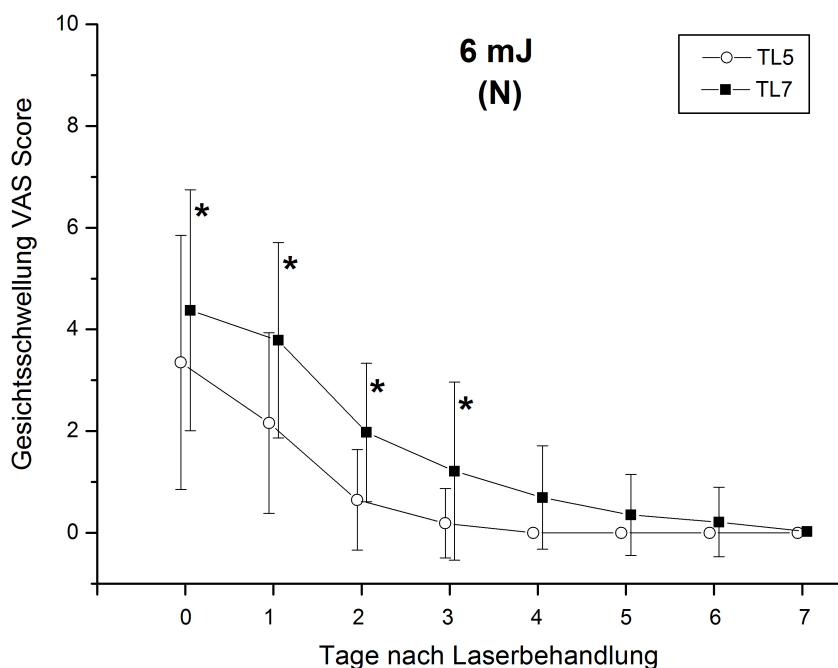


Abbildung 4.1.2-3: Gesichtsschwellung der Gesichtshälfte N (6 mJ) nach 1. Behandlung (TL5) und 2. Behandlung (TL7). Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen auf einer visualen Analogskala (VAS) von 0-10. (\*signifikant)

Bei beiden Behandlungen wurde direkt am Tag der Behandlung eine Gesichtsschwellung beschrieben, die sich an den darauffolgenden Tagen zurück entwickelte.

Am Tag der Behandlung (Tag 0) zeigte sich eine signifikant stärkere Schwellung der Gesichtshälfte N nach der 2. Behandlung im Vergleich zu der 1. Behandlung. Auch an den folgenden Tagen 1-4 zeigte sich eine signifikant stärkere Gesichtsschwellung nach der 2. Behandlung mit TL7. An den Tagen 4-7 wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen gefunden.

Die Ergebnisse für die Gesichtsschwellung der Gesichtshälfte H nach der ersten Behandlung und nach der zweiten Behandlung sind in Abbildung 4.1.2-4 vom Tag der Behandlung (Tag 0) und für die folgenden 7 Tage dargestellt.

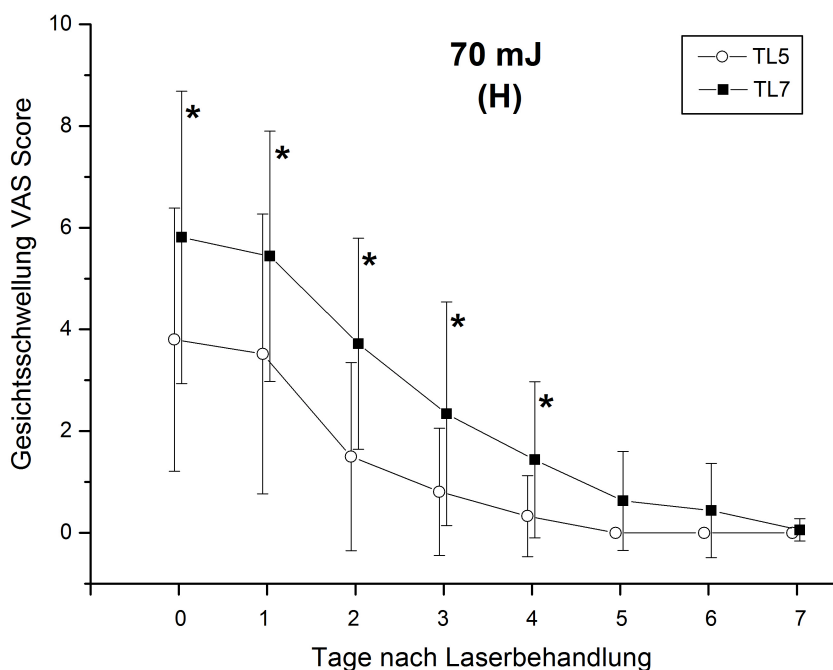


Abbildung 4.1.2-4: Gesichtsschwellung der Gesichtshälfte H (70 mJ) nach 1. Behandlung (TL5) und 2. Behandlung (TL7). Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen auf einer visualen Analogskala (VAS) von 0-10. (\*signifikant)

Eine Gesichtsschwellung wurde bei beiden Behandlungen direkt am Behandlungstag beschrieben und entwickelte sich in den folgenden Tagen zurück. Die Gesichtshälfte H war bei der 2. Behandlung vom Behandlungstag (Tag 0) an bis zum 4. Tag signifikant stärker geschwollen als nach der 1. Behandlung. Von Tag 5-7 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.



*Abbildung 4.1.2-5: Foto eines Probanden vor der Behandlung (links) und mit Gesichtsschwellung und -Rötung 2 Tage nach Behandlung (rechts)*

*Die rechte Gesichtshälfte wurde jeweils mit 70 mJ (H) behandelt, die linke mit 6 mJ (N)*



*Abbildung 4.1.2-6: Foto eines Probanden vor der Behandlung (links) und mit Schwellung und Rötung des Gesichts 5 Tage nach Behandlung (rechts)*

*Die rechte Gesichtshälfte wurde jeweils mit 70 mJ (H) behandelt, die linke mit 6 mJ (N)*

### 4.1.3 Schmerzempfinden während der Behandlung

In allen 3 Behandlungen der Probanden wurde die Gesamtenergie für die Behandlung einer Gesichtshälfte auf jeweils 4 Durchgänge aufgeteilt, die abwechselnd in craniocaudaler und lateromedialer Richtung durchgeführt wurden (s. Studiendurchführung).

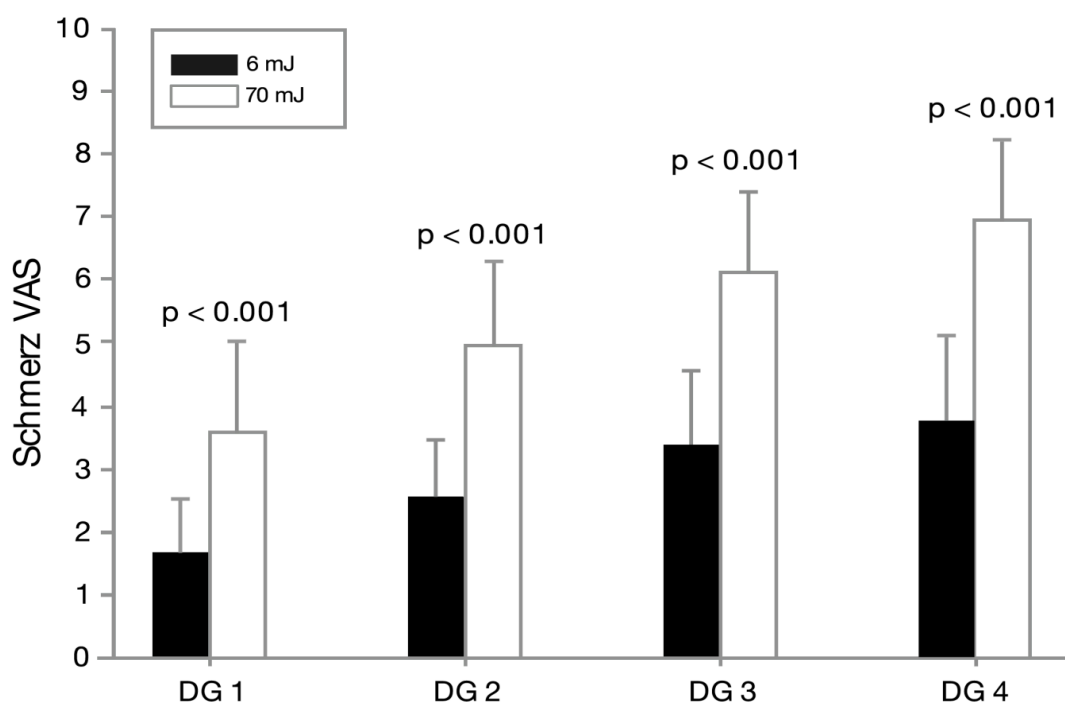


Abbildung 4.1.3-1: Schmerzempfinden während der Behandlung mit TL7 und 4 Durchgängen (DG 1-4). Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0-10,  $p$ -Wert  $< 0,05$  signifikant

In Abbildung 4.1.3-1 ist das Schmerzempfinden für die beiden Gesichtshälften N und H für jeweils 4 Durchgänge bei der Behandlung mit TL 7 dargestellt. Das Schmerzempfinden für beide Gesichtshälften wurde von Durchgang zu Durchgang stärker.

Während der gesamten Behandlung war das Schmerzempfinden auf der mit 70 mJ pro MTZ behandelten Gesichtshälfte H für alle vier Durchgänge signifikant ( $p < 0,001$ ) stärker als bei 6 mJ pro MTZ.

In Abbildung 4.1.3-2 wird das Schmerzempfinden für die beiden Gesichtshälften N und H vergleichend bei der 1. Behandlung mit TL 5 und bei der 2. Behandlung mit TL7 dargestellt.

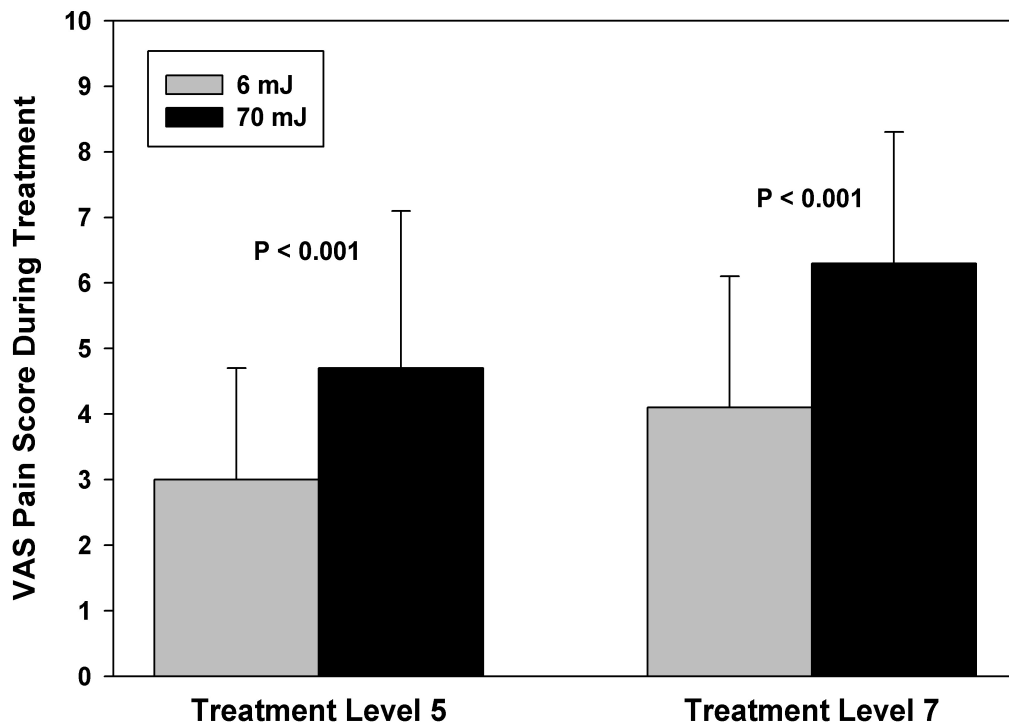


Abbildung 4.1.3-2: Schmerzempfinden für den vierten Durchgang (DG4) der 1. und 2. Behandlung auf den mit unterschiedlicher Energie pro MTZ behandelten Gesichtshälften N und H. Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0-10, p-Wert < 0,05 signifikant

Während der 2. Behandlung mit TL7 wurden höhere Mittelwerte für beide Gesichtshälften N und H in Bezug auf das Schmerzempfinden dokumentiert als bei der Behandlung mit TL5.

Auf der mit 70 mJ pro MTZ behandelten Gesichtshälfte H war das Schmerzempfinden in beiden Behandlungen (TL5 und TL7) signifikant stärker als auf der Gesichtshälfte N.



#### 4.1.4 Schmerzempfinden nach der Behandlung

In Abbildung 4.1.4-1 sind die Ergebnisse für das Schmerzempfinden nach der ersten Behandlung mit TL5 für die beiden mit unterschiedlicher Energie pro MTZ behandelten Gesichtshälften direkt nach der Behandlung (Tag 0) und für die folgenden 7 Tage dargestellt.

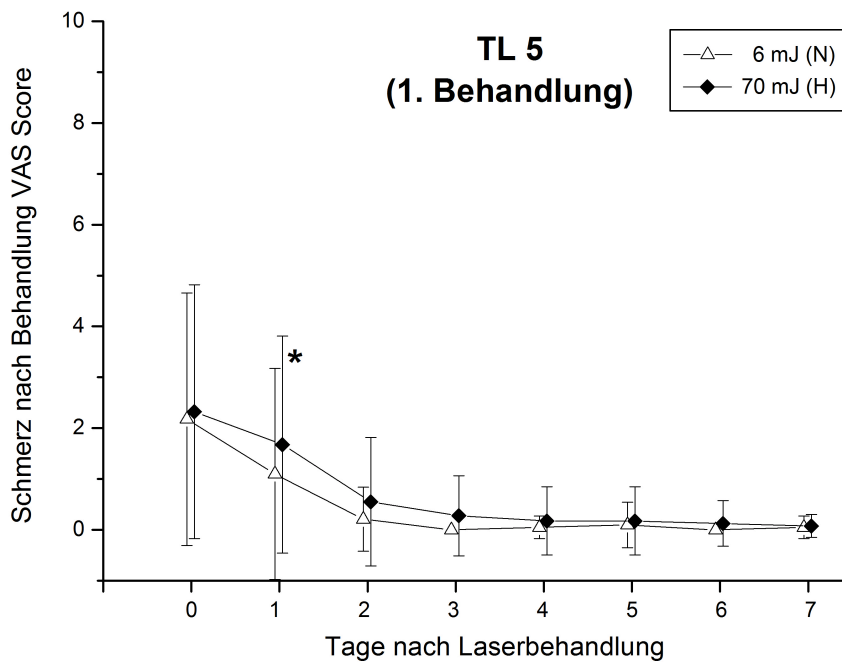


Abbildung 4.1.4-1: Schmerzempfinden nach der 1. Behandlung (TL5) mit 6 mJ und 70 mJ pro MTZ. Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen auf einer visualen Analogskala (VAS) von 0-10. (\*signifikant)

Direkt nach der 1. Behandlung wurde ein Schmerzempfinden beschrieben, das bis zum 2. Tag abnahm. Die Mittelwerte für die Schmerzen am Tag der Behandlung waren auf beiden Gesichtshälften ähnlich stark. Am 1. Tag nach Behandlung wurden für die Gesichtshälfte H signifikant stärkere Schmerzen dokumentiert als auf Gesichtshälfte N.

Die Ergebnisse für das Schmerzempfinden nach der zweiten Behandlung mit TL7 sind in Abbildung 4.1.4-2 für beide mit unterschiedlicher Energie pro MTZ behandelten Gesichtshälften direkt nach der Behandlung (Tag 0) und für die folgenden 7 Tage dargestellt.

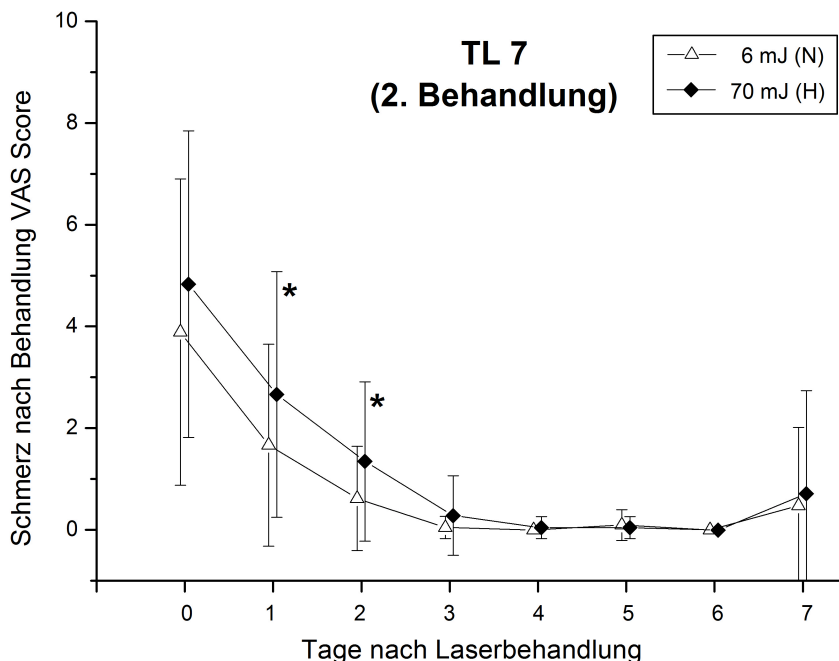


Abbildung 4.1.4-2: Schmerzempfinden nach der 2. Behandlung (TL7) mit 6 mJ und 70 mJ pro MTZ. Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0-10. (\*signifikant)

Direkt nach der 2. Behandlung wurden Schmerzen dokumentiert, die bis zum 3. Tag abnahmen.

Bereits am Tag der Behandlung lag der Mittelwert des angegebenen Schmerzempfindens auf der Gesichtshälfte H höher als auf der Gesichtshälfte N.

Am 1. und 2. Tag nach Behandlung wurden für die Gesichtshälfte H signifikant stärkere Schmerzen angegeben als auf der Gesichtshälfte N.

Die Ergebnisse für das Schmerzempfinden der Gesichtshälfte N nach der 1. Behandlung und nach der 2. Behandlung sind in Abbildung 4.1.4-3 vom Tag der Behandlung (Tag 0) und für die folgenden 7 Tage dargestellt.

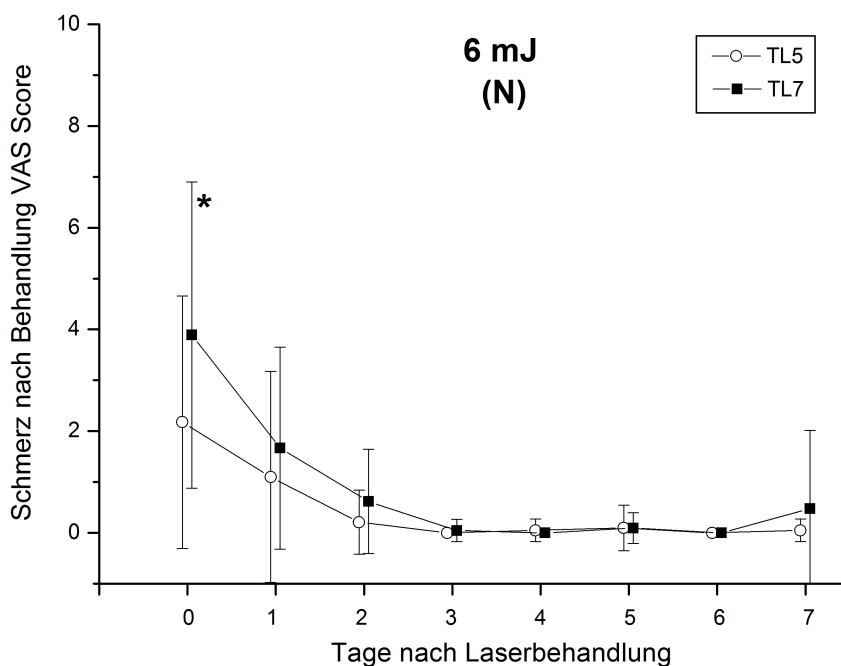


Abbildung 4.1.4-3: Schmerzempfinden auf der mit 6 mJ pro MTZ behandelten Gesichtshälfte N nach 1. Behandlung (TL5) und 2. Behandlung (TL7). Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen auf einer visualen Analogskala (VAS) von 0-10. (\*signifikant)

Direkt nach den Behandlungen wurden Schmerzen beschrieben, die bis zum 3. Tag abnahmen.

Am Tag der Behandlung war das Schmerzempfinden der Gesichtshälfte N nach der 2. Behandlung signifikant stärker und zeigte im Verlauf bis zum 3. Tag höhere Mittelwerte für die Schmerzen als nach der 1. Behandlung.

In Abbildung 4.1.4-4 sind die Ergebnisse für das Schmerzempfinden der Gesichtshälfte H nach der 1. Behandlung und nach der 2. Behandlung vom Tag der Behandlung (Tag 0) und für die folgenden 7 Tage dargestellt.

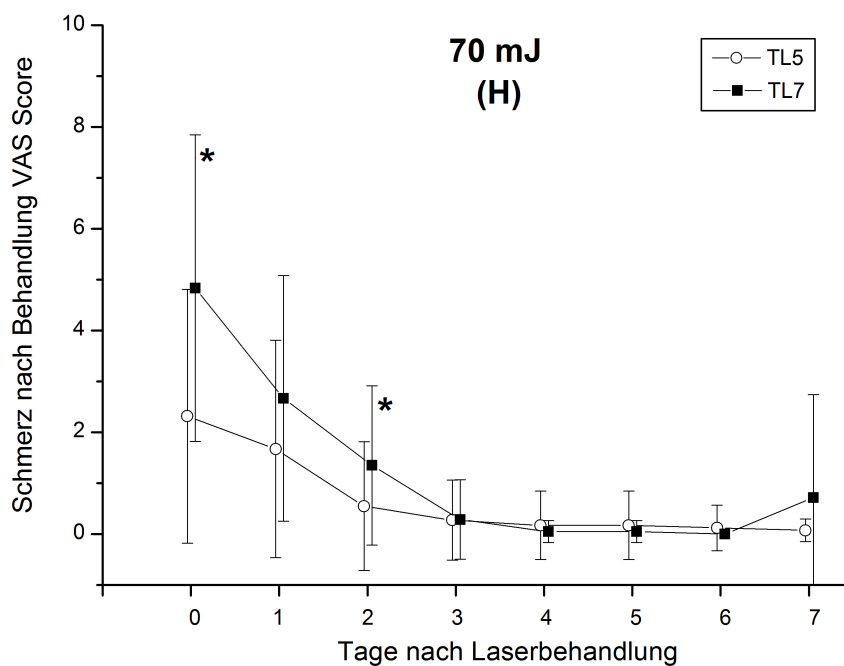


Abbildung 4.1.4-4: Schmerzempfinden auf der mit 70 mJ pro MTZ behandelten Gesichtshälfte H nach 1. Behandlung (TL5) und 2. Behandlung (TL7). Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen auf einer visualen Analogskala (VAS) von 0-10. (\*signifikant)

Direkt nach den Behandlungen wurden Schmerzen dokumentiert, die bis zum 3. Tag abnahmen.

Am Tag der Behandlung und am 2. Tag nach Behandlung war das Schmerzempfinden auf der Gesichtshälfte H nach der 2. Behandlung signifikant stärker.

Auch im Verlauf zeigten sich bis zum 3. Tag höhere Mittelwert für die Schmerzen auf der Gesichtshälfte H nach der 2. Behandlung als nach der 1. Behandlung.

#### 4.1.5 Braune Schuppung

Die Ergebnisse für die braune Schuppung nach der ersten Behandlung mit TL5 sind in Abbildung 4.1.5-1 für beide mit unterschiedlicher Energie pro MTZ behandelten Gesichtshälften direkt nach der Behandlung (Tag 0) und für die folgenden 7 Tage dargestellt.

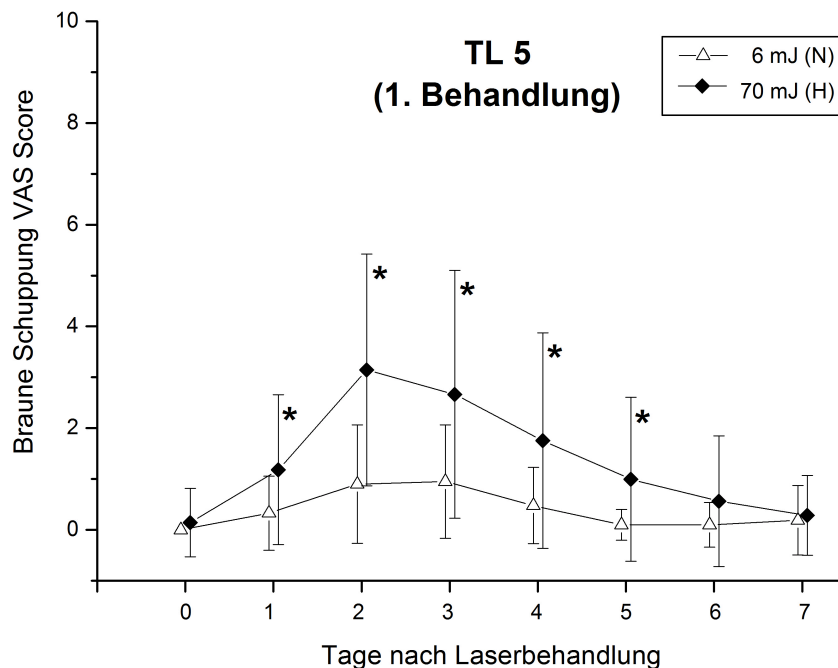


Abbildung 4.1.5-1: Braune Schuppung der Gesichtshälften N und H nach 1. Behandlung (TL5). Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0-10. (\*signifikant)

Die Mittelwerte für die braune Schuppung stiegen vom Behandlungstag bis zum 2. Tag an, erreichten am 2. Tag ihren Höchstwert und fielen dann bis zum 7. Tag wieder ab. Nach der 1. Behandlung mit TL5 wurde auf der 70 mJ-Gesichtshälfte H eine signifikant stärkere braune Schuppung von Tag 1 bis Tag 5 im Vergleich zu der mit 6 mJ pro MTZ behandelten Gesichtshälfte gefunden.

In Abbildung 4.1.5-2 sind die Ergebnisse für die braune Schuppung nach der zweiten Behandlung mit TL7 für die beiden mit unterschiedlicher Energie pro MTZ behandelten Gesichtshälften direkt nach der Behandlung (Tag 0) und für die folgenden 7 Tage dargestellt.

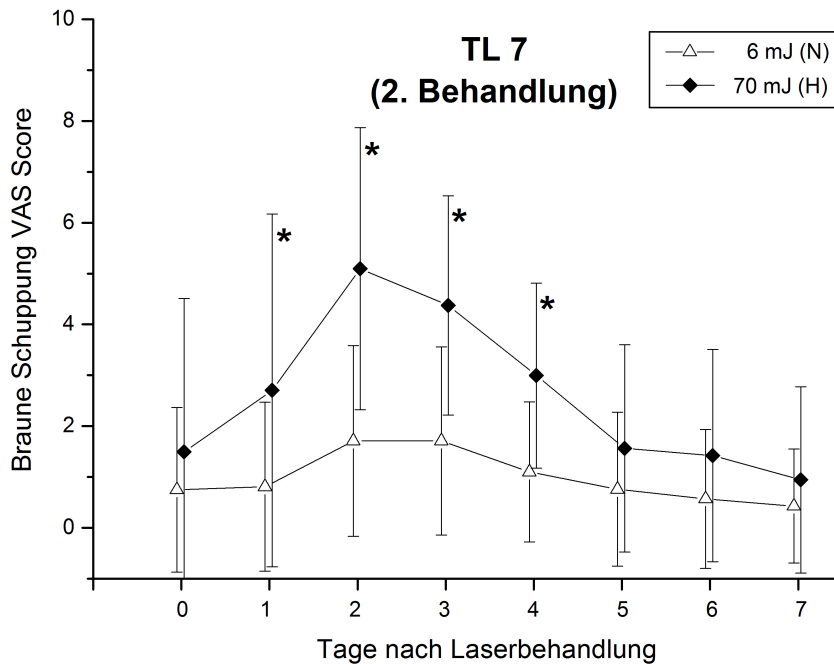
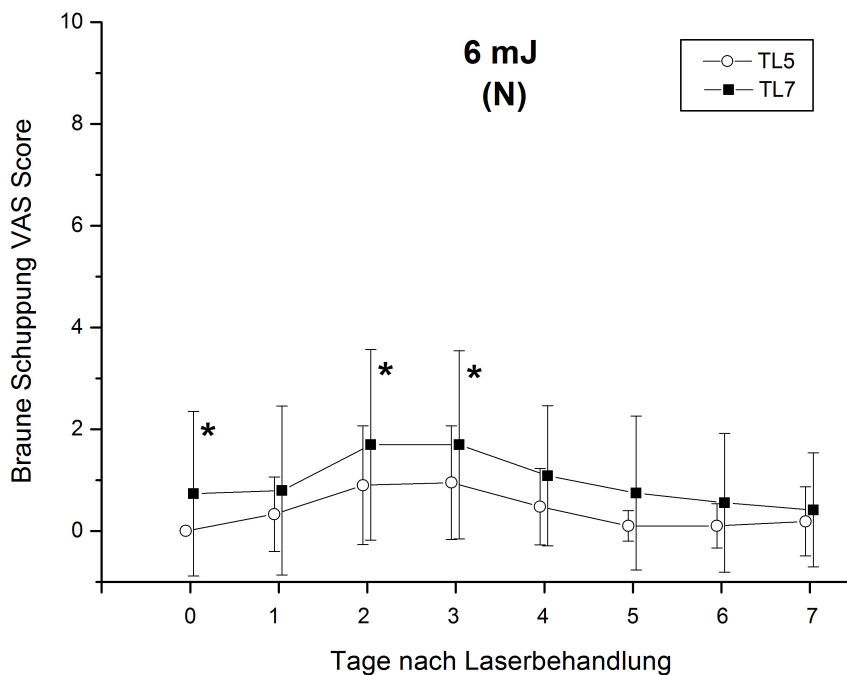


Abbildung 4.1.5-2: Braune Schuppung der Gesichtshälften N und H nach 2. Behandlung (TL7). Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0-10. (\*signifikant)

Die Mittelwerte für die braune Schuppung zeigten vom Behandlungstag bis zum 2. Tag steigende Werte, bis zu einem Höchstwert am 2. Tag, dann fielen sie bis zum 7. Tag wieder ab.

Nach der 2. Behandlung mit TL7 wurden auf der 70 mJ-Gesichtshälfte H eine signifikant stärkere braune Schuppung von Tag 1-4 im Vergleich zu der mit 6 mJ pro MTZ behandelten Gesichtshälfte dokumentiert.

Die Ergebnisse für die braune Schuppung der Gesichtshälfte N nach der 1. Behandlung und nach der 2. Behandlung sind in Abbildung 4.1.5-3 vom Tag der Behandlung (Tag 0) und für die folgenden 7 Tage dargestellt.



*Abbildung 4.1.5-3: Braune Schuppung der Gesichtshälfte N (6 mJ) nach 1. Behandlung (TL5) und 2. Behandlung (TL7). Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0-10. (\*signifikant)*

Vergleicht man die Mittelwerte für die braune Schuppung der 6 mJ-Gesichtshälfte N nach der 1. und der 2. Behandlung, so fällt auf, dass nach der 2. Behandlung mit TL 7 signifikant mehr braune Schuppung am Tag 0, sowie am 2. und 3. Tag auftrat als nach der 1. Behandlung.

In Abbildung 4.1.5-4 sind die Ergebnisse für die braune Schuppung der Gesichtshälfte H nach der 1. Behandlung und nach der 2. Behandlung vom Tag der Behandlung (Tag 0) und für die folgenden 7 Tage dargestellt.

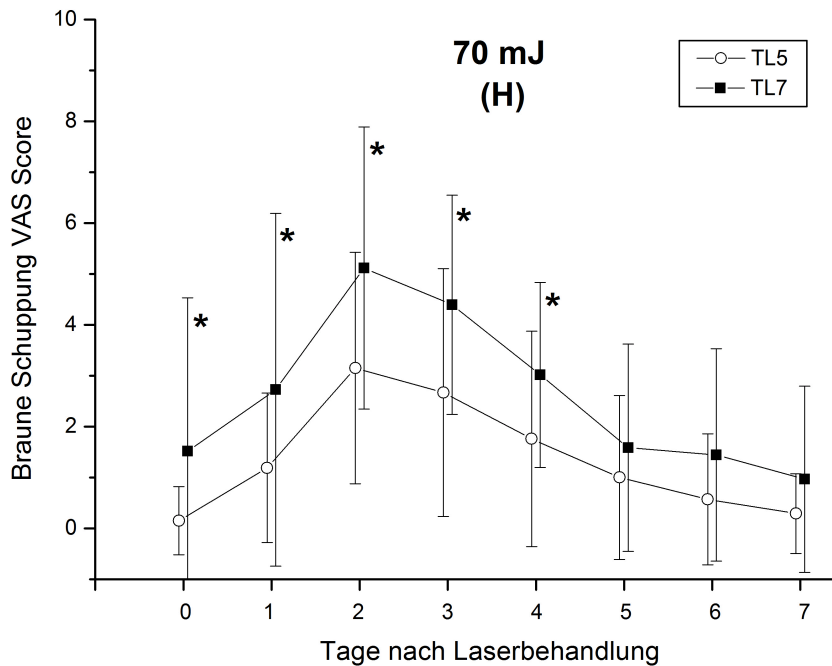


Abbildung 4.1.5-4: Braune Schuppung der Gesichtshälfte H (70 mJ) nach 1. Behandlung (TL5) und 2. Behandlung (TL7). Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen auf einer visualen Analogskala (VAS) von 0-10. (\*signifikant)

Auf der 70 mJ-Gesichtshälfte H wurde nach beiden Behandlungen ein Anstieg der Mittelwerte der braunen Schuppung von Tag 0-2 mit Peak am 2. Tag dokumentiert. Danach waren die Mittelwerte bis zum 7. Tag rückläufig. Dabei zeigte sich signifikant mehr braune Schuppung am Tag 0-4 nach der 2. Behandlung mit TL7 als nach der 1. Behandlung (TL5).



#### 4.1.6 Pustuläre Hautveränderungen

Die Ergebnisse für die pustulären Hautveränderungen nach der ersten Behandlung mit TL5 sind in Abbildung 4.1.6-1 für beide mit unterschiedlicher Energie pro MTZ behandelten Gesichtshälften direkt nach der Behandlung (Tag 0) und für die folgenden 7 Tage dargestellt.

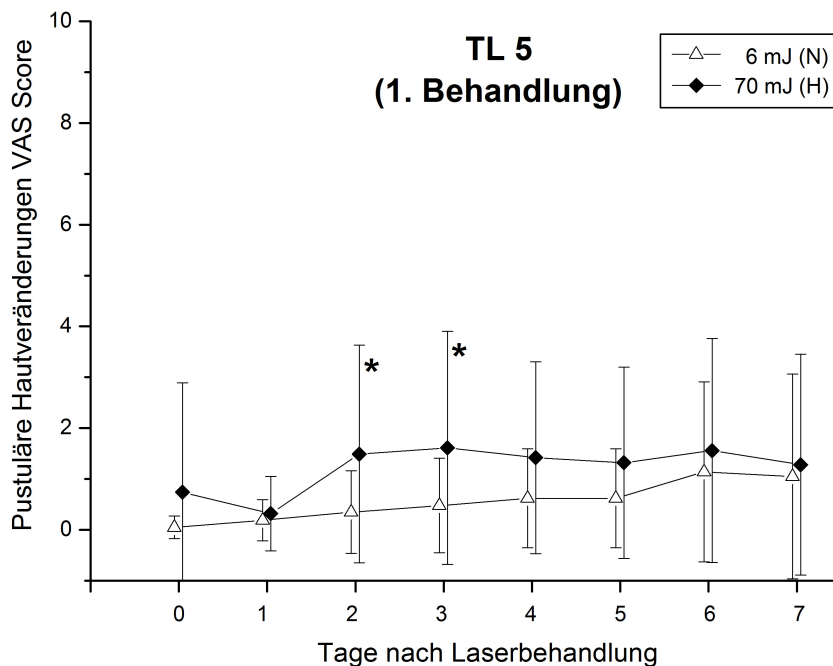


Abbildung 4.1.6-1: Pustuläre Hautveränderungen der Gesichtshälften N und H nach 1. Behandlung (TL5). Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0-10. (\*signifikant)

Nach der 1. Behandlung mit TL5 zeigten sich signifikant mehr pustuläre Hautveränderungen auf der 70 mJ Gesichtshälfte an Tag 2 und 3 als auf der mit 6 mJ pro MTZ behandelten Gesichtshälfte N.

In Abbildung 4.1.6-2 sind die Ergebnisse für die pustulären Hautveränderungen nach der zweiten Behandlung mit TL7 für die beiden mit unterschiedlicher Energie pro MTZ behandelten Gesichtshälften direkt nach der Behandlung (Tag 0) und für die folgenden 7 Tage dargestellt.

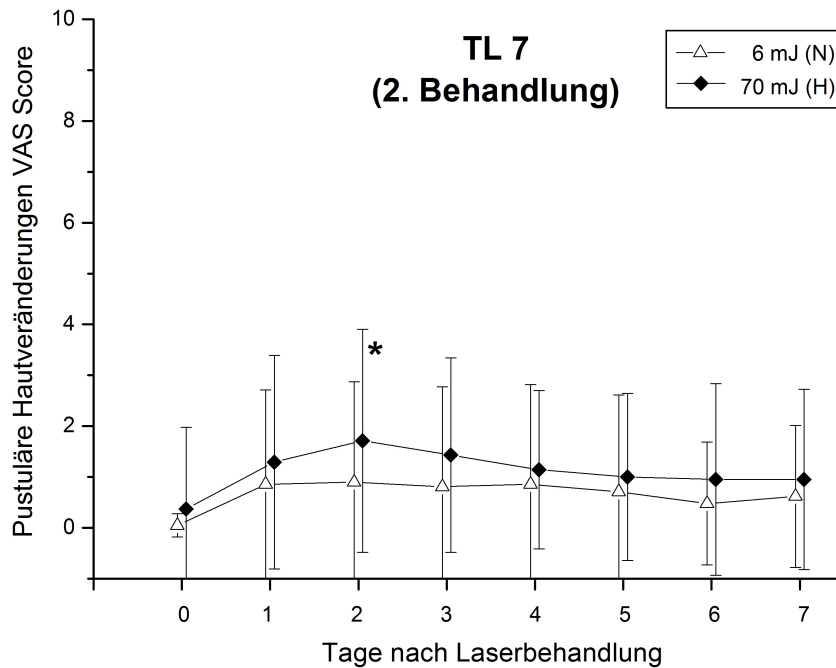


Abbildung 4.1.6-2: Pustuläre Hautveränderungen der Gesichtshälften N und H nach 2. Behandlung (TL7). Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0-10. (\*signifikant)

Bei der 2. Behandlung mit TL7 wurden signifikant mehr pustuläre Hautveränderungen am Tag 2 auf der 70 mJ-Gesichtshälfte H als auf der 6 mJ-Gesichtshälfte N dokumentiert.

Die Ergebnisse für die pustulären Hautveränderungen der Gesichtshälfte N nach der 1. Behandlung und nach der 2. Behandlung sind in Abbildung 4.1.6-3 vom Tag der Behandlung (Tag 0) und für die folgenden 7 Tage dargestellt.

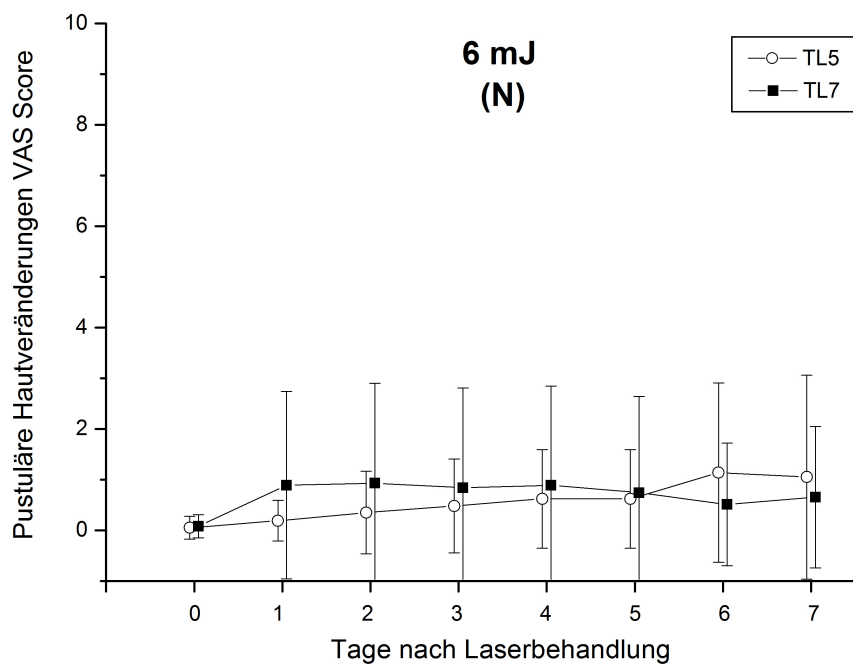
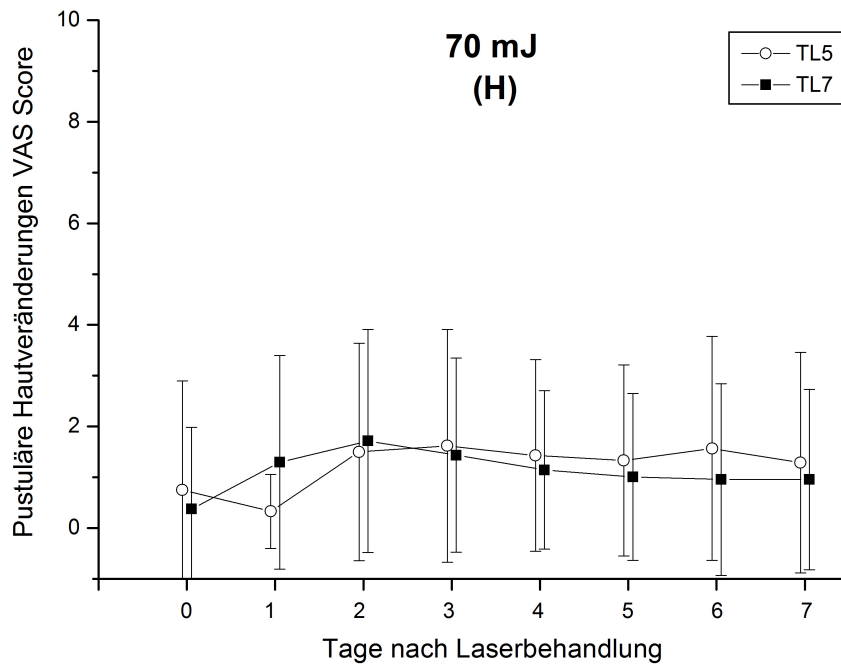


Abbildung 4.1.6-3: Pustuläre Hautveränderungen der Gesichtshälfte N (6 mJ) nach 1. Behandlung (TL5) und 2. Behandlung (TL7). Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen auf einer visualen Analogskala (VAS) von 0-10. (\*signifikant)

Beim Vergleich der pustulären Hautveränderungen zwischen der 1. und 2. Behandlung (mit TL5 bzw. TL7) auf der 6 mJ-Gesichthälfte N zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

In Abbildung 4.1.6-4 sind die Ergebnisse für die pustulären Hautveränderungen der Gesichtshälfte H nach der 1. Behandlung und nach der 2. Behandlung vom Tag der Behandlung (Tag 0) und für die folgenden 7 Tage dargestellt.



*Abbildung 4.1.6-4: Pustuläre Hautveränderungen der Gesichtshälfte H (70 mJ) nach 1. Behandlung (TL5) und 2. Behandlung (TL7). Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen auf einer visualen Analogskala (VAS) von 0-10. (\*signifikant)*

Zwischen der 1. und 2. Behandlung (mit TL5 bzw. TL7) wurden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf pustuläre Hautveränderungen auf der 70 mJ-Gesichtshälfte dokumentiert.

#### 4.1.7 Juckreiz

Bezüglich des Juckreizes nach der FP-Behandlung mit variierten Parametern bestand keine statistische Signifikanz (Abb. 4.1.7-1 bis Abb. 4.1.7-4).

Nach allen Behandlungen zeigte sich ein Anstieg der Mittelwerte für den Juckreiz bis zum 3. Tag (ohne Signifikanz) mit danach rückläufigen Mittelwerten.

Die Ergebnisse für den Juckreiz nach der ersten Behandlung mit TL5 sind in Abbildung 4.1.7-1 für beide mit unterschiedlicher Energie pro MTZ behandelten Gesichtshälften direkt nach der Behandlung (Tag 0) und für die folgenden 7 Tage dargestellt.

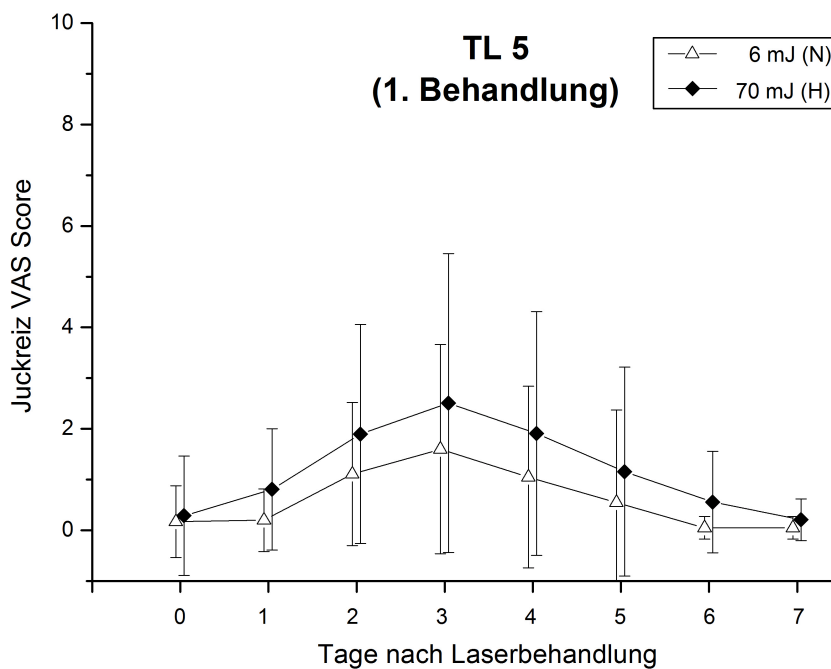


Abbildung 4.1.7-1: Juckreiz der Gesichtshälften N und H nach 1. Behandlung (TL5)  
Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen auf einer visualen Analogskala (VAS) von 0-10. (\*signifikant)

Nach der 1. Behandlung (TL5) wurden geringgradig höhere Mittelwerte (ohne Signifikanz) in den Tagen 1-6 für den Juckreiz für die mit 70 mJ pro MTZ behandelte Gesichtshälfte H dokumentiert im Vergleich zur 6 mJ-Seite N.

Die Ergebnisse für den Juckreiz nach der zweiten Behandlung mit TL7 sind in Abbildung 4.1.7-2 für beide mit unterschiedlicher Energie pro MTZ behandelten Gesichtshälften direkt nach der Behandlung (Tag 0) und für die folgenden 7 Tage dargestellt.

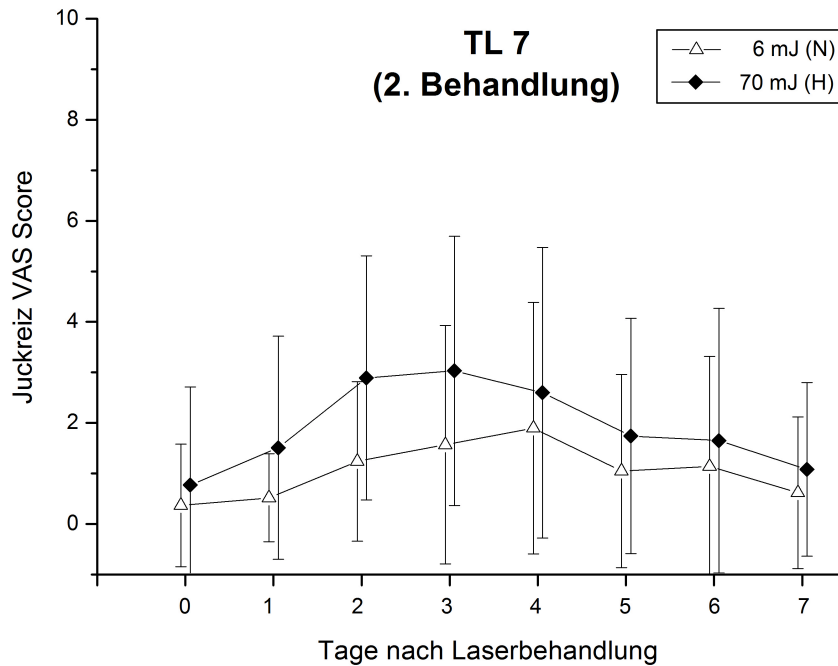


Abbildung 4.1.7-2: Juckreiz der Gesichtshälften N und H nach 2. Behandlung (TL7). Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0-10. (\*signifikant)

Nach der 2. Behandlung (TL7) zeigten sich geringgradig höhere Mittelwerte (ohne Signifikanz) in den Tagen 0-7 für den Juckreiz für die mit 70 mJ pro MTZ behandelte Gesichtshälfte H im Vergleich zur 6 mJ-Seite N.

Die Ergebnisse für den Juckreiz der Gesichtshälfte N nach der 1. Behandlung und nach der 2. Behandlung sind in Abbildung 4.1.7-3 vom Tag der Behandlung (Tag 0) und für die folgenden 7 Tage dargestellt.

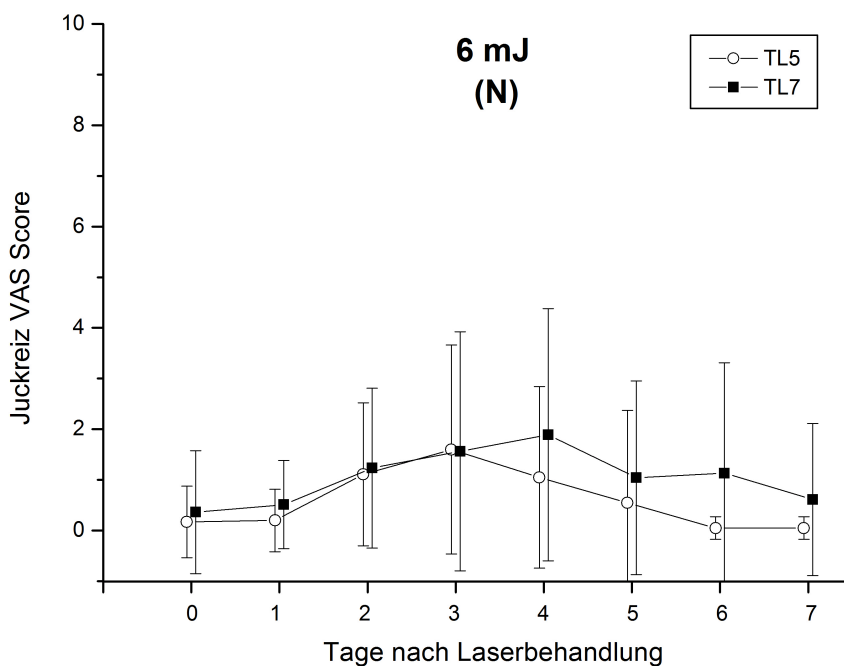


Abbildung 4.1.7-3: Juckreiz der Gesichtshälfte N (6 mJ) nach 1. Behandlung (TL5) und 2. Behandlung (TL7). Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0-10. (\*signifikant)

Für die Gesichtshälfte N wurden geringgradig höhere Mittelwerte (ohne Signifikanz) für den Juckreiz von Tag 4-7 nach der 2. Behandlung mit TL7 im Vergleich zur 1. Behandlung mit TL5 dokumentiert.

In Abbildung 4.1.7-4 sind die Ergebnisse für den Juckreiz der Gesichtshälfte H nach der 1. Behandlung und nach der 2. Behandlung vom Tag der Behandlung (Tag 0) und für die folgenden 7 Tage dargestellt.

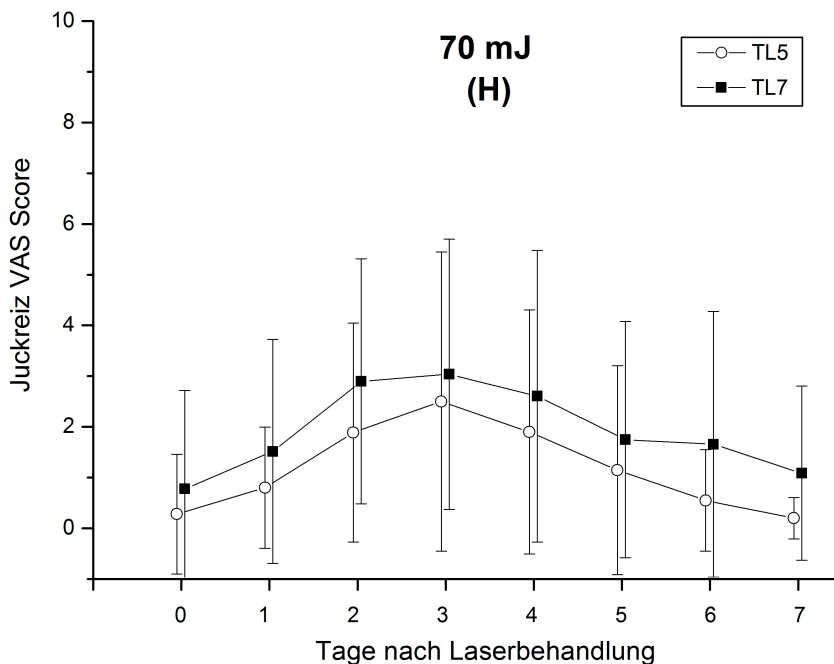


Abbildung 4.1.7-4: Juckreiz der Gesichtshälfte H (70 mJ) nach 1. Behandlung (TL5) und 2. Behandlung (TL7). Gezeigt sind Mittelwerte und Standardabweichungen auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0-10. (\*signifikant)

Die Gesichtshälfte H zeigte geringgradig höhere Mittelwerte (ohne Signifikanz) für den Juckreiz von Tag 0-7 nach der 2. Behandlung mit TL7 im Vergleich zur 1. Behandlung mit TL5.

#### 4.1.8 Sonstige Kurzzeitnebenwirkungen

Im untersuchten Zeitraum wurden keine Herpes Infektionen oder Erosionen von den Probanden dokumentiert. Es zeigte sich auch keine Dermatitis nach der Behandlung mit FP. Eine Probandin erkrankte an einer Otitis media acuta mit nachfolgender Mastoidektomie bei chronischer, granulomatöser Otits media. Diese unerwünschte Nebenwirkung steht nicht im Zusammenhang mit der Behandlung und ist nach Therapie ohne Residuen abgeklungen.



## 4.2 Langzeitnebenwirkungen

### 4.2.1 Hyperpigmentierung

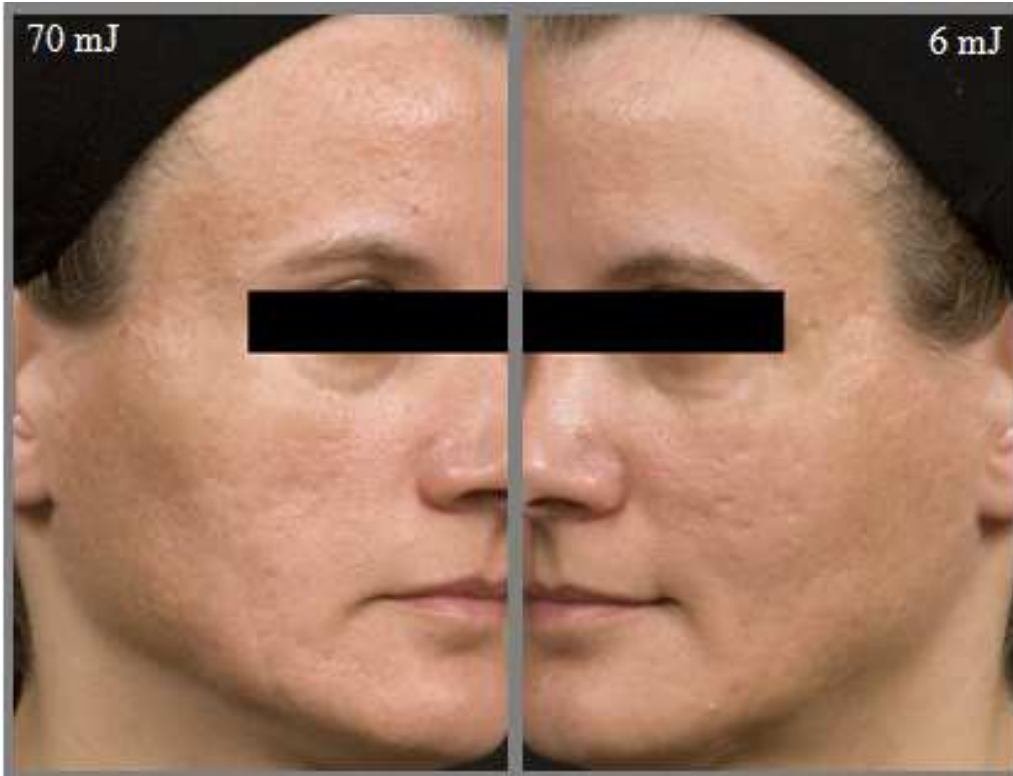
			Hyperpigmentierung		Total
			Nein	Ja	
Energie	6 mJ	Anzahl	19	2	21
		% bei den 6mJ Behandlungen	90,5	9,5	100,0
	70 mJ	Anzahl	15	6	21
		% bei den 70mJ Behandlungen	71,4	28,6	100,0
Total	Anzahl		34	8	42
	% bei allen Behandlungen		81,0	19,0	100,0

*Tabelle 4.2.1-1: Anzahl und prozentualer Anteil der Hyperpigmentierungen bei der jeweiligen Behandlung (6 mJ oder 70 mJ)*

Bei insgesamt 6 von 21 Probanden kam es, jeweils nach der 3. Behandlung, zu einer Hyperpigmentierung der Gesichtshaut. Diese wurden in den Nachuntersuchungen dokumentiert. Alle Hyperpigmentierungen zeigten sich spontan wieder rückläufig ohne Einsatz von Bleichcreme. Bei einer Probandin hielt die Hyperpigmentierung länger als 3 Monate, bei der Nachuntersuchung nach 6 Monaten war die Hyperpigmentierung jedoch nicht mehr nachweisbar. Die Hyperpigmentierungen bei den übrigen Probanden war bereits bei der Nachuntersuchung nach 3 Monaten nicht mehr nachweisbar. Beispielhaft wird in Abbildung 4.2.1-2 eine Hyperpigmentierung der Gesichtshaut nach 70 mJ Behandlung im Foto dargestellt, sowie ein perioraler Ausschnitt einer Hyperpigmentierung in Abbildung 4.2.1-3.

Die Hyperpigmentierung der Gesichtshaut zeigte sich dabei häufiger auf der Gesichtshälfte H im Vergleich zu der Gesichtshälfte N. Bei 4 von den 6 der hyperpigmentierten Probanden (von insgesamt 21 Probanden) kam es zu einer unilateralen Verteilung der Hyperpigmentierung auf der 70 mJ-Seite (19%), 2 Probanden (9,5%) zeigten eine bilaterale Verteilung (auf der mit 70 mJ behandelten Gesichtshälfte und auf der mit 6 mJ behandelten Gesichtshälfte).

Bei 6 von 19 Probanden mit dem Hauttyp I-III wurden Hyperpigmentierungen dokumentiert, die 2 Probanden mit Hauttyp V zeigten keine Pigmentveränderungen.



*Abbildung 4.2.1-2: Hyperpigmentierung der Gesichtshaut nach 70 mJ Behandlung*



*Abbildung 4.2.1-3: Periorale Hyperpigmentierung nach Behandlung*

#### 4.2.2 Sonstige Langzeitnebenwirkungen

Es traten weder Infektionen noch Hypopigmentierungen oder Vernarbungen auf. Bei einem Probanden, bei dem schon in der Voruntersuchung eine sehr feinporige Haut aufgefallen war, trat eine pflastersteinartige Hautstrukturveränderung einseitig auf der 70 mJ-Gesichtshälfte während der 1. und 2. Nachuntersuchung auf. 6 Monate nach der letzten Behandlung hatte sich das Hautbild des Probanden wieder normalisiert (Abb. 4.2.2-1).



*Abbildung 4.2.2-1: Vergleich der Hauttextur vor (oben dargestellt) und nach 70 mJ-Behandlung (unten dargestellt)*

### 4.3. Probandenselbstbewertung

Probandenselbstbewertung der bevorzugten Gesichtseite bezüglich der Behandlung			
	6 mJ	70 mJ	p Wert
Behandlungsschmerz			
FU 1 (1 mo)	83%	13%	<0.001*
FU 2 (3 mo)	87%	13%	<0.001*
FU 3 (6 mo)	83%	13%	<0.001*
Akne Narben			
FU 1 (1 mo)	8%	71%	<0.001*
FU 2 (3 mo)	13%	61%	0.013*
FU 3 (6 mo)	9%	65%	0.002*
Erythem und Schwellung			
FU 1 (1 mo)	70%	17%	<0.001*
FU 2 (3 mo)	74%	9%	0.012*
FU 3 (6 mo)	70%	17%	0.012*

*Tabelle 4.3-1: Bewertung der Probanden in den 3 Nachuntersuchungen (Follow-up=FU) welche Gesichtshälfte sie bezüglich Behandlungsschmerz, Verbesserung der Aknenarben und der Gesichtsrötung / Schwellung bevorzugen würden. (\* p-Wert signifikant)*

Die Tabelle stellt dar, wie die Probanden in den 3 Nachuntersuchungen bewerteten, welche Behandlung der beiden Gesichtshälften sie bezüglich des Behandlungsschmerzes, der Verbesserung der Aknenarben und der Gesichtsrötung/Schwellung favorisieren würden.

Dabei zeigte sich, dass die Probanden die mit 6 mJ pro MTZ behandelte Gesichtshälfte in Bezug auf den Behandlungsschmerz favorisieren würden. Auch in Bezug auf die Gesichtsrötung und Schwellung bevorzugten die Probanden die 6 mJ-Seite.

In Bezug auf die Aknenarben und die subjektive Verbesserung einer Gesichtshälfte bevorzugten die Probanden jedoch die 70 mJ-Seite.

## **4.4 Zusammenfassende Ergebnisse**

### **4.4.1 Gesichtsrötung**

Durch die Untersuchungen der Studie konnte dokumentiert werden, dass sich bei allen Patienten (100%) am Tag der Behandlung (Tag 0) eine Gesichtsrötung durch die Laserbehandlung zeigte (Abb. 4.1.1-1 bis Abb. 4.1.1-4).

#### **Dauer der Gesichtsrötung**

Die Mittelwerte für die Gesichtsrötung waren nach der 1. Behandlung mit niedrigem TL (TL5) bei beiden mit unterschiedlichen Energien pro MTZ behandelten Gesichtshälften (N und H) bis zum 7. Tag erhöht. Auch bei hohem TL7 (in der 2. Behandlung) zeigte sich auf der Gesichtshälfte N eine Gesichtsrötung bis zum 7. Tag (Abb. 4.1.1-1, 4.1.1-2).

Die Kombination aus einer Behandlung mit hoher Energie pro MTZ (Gesichtshälfte H, 70 mJ) und hohem TL zeigte erhöhte Mittelwerte in Bezug auf die Gesichtsrötung für länger als 7 Tage. (Abb. 4.1.1-2)

#### **Ausprägung der Gesichtsrötung am Behandlungstag**

Am Behandlungstag (Tag 0) waren bei niedrigem TL (1. Behandlung) beide Gesichtshälften N und H trotz unterschiedlicher Energie pro MTZ gleich stark gerötet (Abb. 4.1.1-1).

Bei Erhöhung des TLs auf 7 bei der 2. Behandlung zeigte sich am Behandlungstag bei beiden Gesichtshälften eine stärkere Rötung als bei der 1. Behandlung am Behandlungstag (bei niedrigem TL) (Abb. 4.1.1-3, Abb. 4.1.1-4). Dabei verursachte die hohe Energie pro MTZ am Behandlungstag der 2. Behandlung ein signifikant stärkeres Erythem als die niedrige Energie pro MTZ (Abb. 4.1.1-2).

#### **Verlauf der Gesichtsrötung nach Behandlung (Tag 1-7)**

Nach der 1. Behandlung (TL5) zeigten sich an 4 folgenden Tagen signifikante Unterschiede in der Gesichtsrötung zwischen den Gesichtshälften. Die 70 mJ-Gesichtshälfte war an diesen Tagen signifikant stärker gerötet als die 6 mJ-Seite (Abb. 4.1.1-1).

Nach der 2. Behandlung (TL7) zeigten sich an 6 folgenden Tagen signifikante Unterschiede in der Gesichtsschwellung zwischen den Gesichtshälften mit signifikant stärkerer Rötung der 70 mJ-Seite (Abb. 4.1.1-2).

Somit verursachte hohe Energie pro MTZ bei beiden TL (TL5 und TL7) eine stärkere Gesichtsrötung als niedrige.

Bei hohem TL traten mehr signifikante Unterschiede zwischen 6 mJ und 70 mJ pro MTZ in Bezug auf die Stärke der Rötung auf, als bei niedrigem TL.

Bei der 6 mJ-Gesichtshälfte zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen der 1. und 2. Behandlung (zwischen TL5 und TL7) an 4 folgenden Tagen mit einem signifikant stärkeren Erythem bei TL7 als bei niedrigem TL (Abb. 4.1.1-3).

Bei 70 mJ pro MTZ zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen der 1. und 2. Behandlung (zwischen TL5 und TL7) an 6 folgenden Tagen mit einem signifikant stärkeren Erythem bei TL7 als bei niedrigem TL (Abb. 4.1.1-4).

Hohes TL verursachte auf beiden Gesichtshälften N und H bei beiden benutzten Energien pro MTZ (6 mJ und 70 mJ) stärkeres Erythem als ein niedriges TL.

Bei hoher Energie pro MTZ zeigten sich mehr signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit TL5 und TL7 in Bezug auf die Stärke der Rötung, als bei niedriger Energie pro MTZ.

#### **4.4.2 Gesichtsschwellung**

Durch die Untersuchungen der Studie konnte gezeigt werden, dass sich bei allen Patienten (100%) am Tag der Behandlung eine Gesichtsschwellung durch die Laserbehandlung zeigte (Abb. 4.1.2-1 bis Abb. 4.1.2-4).

##### **Dauer der Gesichtsschwellung**

Die Mittelwerte für Gesichtsschwellung blieben nach der 1. Behandlung mit niedrigem TL5 auf beiden mit unterschiedlicher Energie pro MTZ behandelten Gesichtshälften bis zum 4. Tag erhöht. Bei hohem TL7 (in der 2. Behandlung) zeigten sich erhöhte Mittelwerte für die Schwellung auf beiden Gesichtshälften bis zum 5. Tag (Abb. 4.1.2-1, Abb. 4.1.2-2).

##### **Ausprägung der Gesichtsschwellung am Behandlungstag**

Die Gesichtshälften N und H waren am Tag der 1. Behandlung (TL5) beide gleich geschwollen, d.h. ohne signifikanten Unterschied zwischen der 6 mJ- und 70 mJ-Behandlung (Abb. 4.1.2-1).

Bei hohem TL in der 2. Behandlung zeigte sich schon direkt nach der Behandlung eine stärkere Schwellung der mit der hohen Energie pro MTZ (70 mJ) behandelten Gesichtshälfte H im Vergleich zur Gesichtshälfte N (6 mJ) (Abb. 4.1.2-2).

Auf beiden Gesichtshälften N und H wurde durch hohes TL der 2. Behandlung am Behandlungstag eine signifikant stärkere Schwellung verursacht als bei niedrigem TL. (Abb. 4.1.2-3, Abb. 4.1.2-4)

#### **Verlauf der Gesichtsschwellung nach Behandlung (Tag 1-7)**

Nach der 1. Behandlung (TL5) zeigten sich an 2 folgenden Tagen signifikante Unterschiede in der Gesichtsschwellung zwischen der 6 mJ- und 70 mJ-Seite mit signifikant stärkerer Schwellung der 70 mJ-Seite (Abb. 4.1.2-1).

Nach der 2. Behandlung (TL7) zeigten sich an 4 folgenden Tagen signifikante Unterschiede in der Gesichtsschwellung zwischen der 6 mJ- und 70 mJ-Seite mit wiederum signifikant stärkerer Schwellung der 70 mJ-Seite (Abb. 4.1.2-2).

Somit verursachte zusammenfassend die hohe Energie pro MTZ bei beiden TL eine stärkere Schwellung als die niedrige Energie pro MTZ.

Bei hohem TL zeigten sich mehr signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit 6 mJ und mit 70 mJ pro MTZ in Bezug auf die Stärke der Schwellung, als bei niedrigem TL. Bei der 6 mJ-Gesichtshälfte zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen der 1. und 2. Behandlung (also zwischen TL5 und TL7) an 4 folgenden Tagen mit signifikant stärkerer Schwellung bei hohem TL als bei niedrigem TL (Abb. 4.1.2-3).

Bei 70 mJ pro MTZ zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen der 1. und 2. Behandlung (also zwischen TL5 und TL7) an 5 folgenden Tagen mit wiederum signifikant stärkerer Schwellung der Gesichtshälfte H bei hohem TL (Abb. 4.1.2-4).

Somit verursachte zusammenfassend ein hohes TL auf beiden Gesichtshälften N und H bei beiden benutzten Energien pro MTZ (6 mJ und 70 mJ) eine stärkere Schwellung als ein niedriges TL. Bei hoher Energie pro MTZ zeigten sich mehr signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit TL5 und TL7 in Bezug auf die Stärke der Schwellung als bei niedriger Energie pro MTZ.

#### **4.4.3 Vergleich Gesichtsrötung / Gesichtsschwellung in Abhängigkeit von den Laserparametern**

Vergleicht man den Einfluss von den Laserparametern TL und Energie pro MTZ auf die

Schwellung und Rötung nach der Laserbehandlung mit FP, findet man hauptsächlich analoge Aussagen.

Höhere Energie pro MTZ verursachte bei beiden Treatmentleveln (TL5 und TL7) stärkere Gesichtsrötung und Schwellung als niedrige Energie pro MTZ.

Höheres TL verursachte bei beiden angewendeten Energien pro MTZ (6 mJ und 70 mJ) mehr Erythem und Ödem des Gesichts als niedriges TL.

Am Behandlungstag selber verursachte ein hohes TL in Kombination mit hoher Energie pro MTZ mehr Erythem und Schwellung als in Kombination mit niedriger Energie pro MTZ.

Bei niedrigem TL zeigte sich am Behandlungstag eine ähnlich starke Schwellung und Rötung bei beiden Energien pro MTZ.

Hohes TL verursachte bei beiden angewendeten Energien pro MTZ (6 mJ und 70 mJ) am Behandlungstag stärkere Schwellung und Rötung als niedriges TL.

Ein Unterschied zeigte sich am Behandlungstag auf der 6 mJ-Gesichtshälfte. Nach der 2. Behandlung zeigte sich am Behandlungstag signifikant mehr Schwellung auf dieser Gesichtshälfte als nach der 1. Behandlung. In Bezug auf das Erythem war der Unterschied nicht signifikant.

#### **4.4.4 Schmerzempfinden**

Erhöhung der Energie pro MTZ ebenso wie Erhöhung des TLs verursachte stärkeres Schmerzempfinden während der Behandlung. Dabei nahm der Mittelwert für das Schmerzempfinden während der Behandlung von Durchgang zu Durchgang zu (Abb. 4.1.3-1, Abb. 4.1.3-2)

Auch die Tage nach Behandlung zeigten sich nach hoher Energie pro MTZ und hohem TL signifikant höhere Mittelwerte für das Schmerzempfinden als nach niedriger Energie pro MTZ/TL (Abb. 4.1.4-1 bis Abb. 4.1.4-4).

#### **4.4.5 Braune Schuppung**

Die Mittelwerte für die braune Schuppung stiegen bis zum 2./3. Tag an, hatten dann einen Höhepunkt mit maximalen Mittelwerten für die Schuppung am 2. und 3. Tag und fiel danach wieder ab (Abb. 4.1.5-1 bis Abb. 4.1.5-4).

Ein höheres TL ebenso wie eine höhere Energie pro MTZ verursachten signifikant mehr braune Schuppung.



#### **4.4.6 Pustuläre Hautveränderungen**

Die Mittelwerte für die pustulären Hautveränderungen waren am 2. Tag nach der 70 mJ-Behandlung signifikant höher als nach der 6 mJ-Behandlung. Eine Veränderung des TLs machte keinen signifikanten Effekt in Bezug auf die Entstehung der pustulären Hautveränderungen (Abb. 4.1.6-1, Abb. 4.1.6-2).

Pustuläre Hautveränderungen zeigten somit lediglich eine Abhängigkeit vom Laserparameter Energie pro MTZ, nicht vom Treatmentlevel.

#### **4.4.7 Juckreiz**

Der nach FP-Behandlung auftretende Juckreiz zeigte keine signifikante Korrelation zu den Laserparametern (Abb. 4.1.7-1 bis Abb. 4.1.7-4).

Der Juckreiz begann am 1. Tag nach Behandlung, stieg bis zum 3. Tag nach Behandlung an und fiel danach wieder ab. Der Schweregrad wurde maximal mit dem Mittelwert 4 von 10 angegeben.

#### **4.4.8 Hyperpigmentierungen**

Nach Behandlung mit einer hohen Energie pro MTZ-Läsion wurden mehr Hyperpigmentierungen dokumentiert als nach Behandlung mit niedriger Energie pro MTZ-Läsion bei gleicher Gesamtenergie (Tabelle 4.2.1-1).

9,5% der Probanden zeigten auf der mit 6 mJ pro MTZ behandelten Gesichtshälfte Hyperpigmentierungen, 28,6% der Probanden zeigten auf der mit 70 mJ pro MTZ behandelten Gesichtshälfte Hyperpigmentierungen. 19% der Probanden zeigten unilateral auf der 70mJ-Gesichtshälfte Hyperpigmentierungen, 9,5% der Probanden zeigten bilateral auf beiden Gesichtshälften (N und H) Hyperpigmentierungen.

#### **4.4.9 Probandenselbstbewertung**

Bei der Selbst-Einschätzung und -Bewertung für die Gesichtshälften N und H in Bezug auf Nebenwirkungen, Schmerz und Effektivität, bewerteten die Probanden die Effektivität der 70 mJ-Seite höher als die der 6 mJ-Seite und entschieden sich hinsichtlich des Ergebnisses deshalb für die 70 mJ Seite (Tabelle 4.3-1).

In Bezug auf Schmerz und Nebenwirkungen bevorzugten die Probanden die 6 mJ-Seite.

## **5. Studienlage (Literaturstand 2011)**

### **5.1. Allgemeine Nebenwirkungen nach FP-Behandlung**

Viele bisherige Studien geben eine geringe Komplikationsrate nach nicht-ablativer Fraktionierter Photothermolyse an, ohne dass die Nebenwirkungen im Detail oder in Korrelation zu den Laserparametern untersucht wurden.

Nach Fraktionierter Photothermolyse wurde eine niedrigere Komplikationsrate im Vergleich zu den ablativen Methoden beschrieben (2, 15, 22, 30, 53, 59). Dabei wurde in mehreren Studien dokumentiert, dass direkt nach der FP-Behandlung eine Gesichtsrötung und Schwellung des Gesichts auftrat. Das Erythem blieb im Mittel 2-3 Tage bis zu 2 Wochen bestehen, das Ödem meist geringgradig kürzer, ungefähr 1-3 Tage. Weiterhin wurde eine Schuppung nach 3-5 Tagen beschrieben, die bis 2 Wochen anhalten konnte. Ein Juckreiz der behandelten Haut trat nach 3-6 Tagen zeitgleich mit der beginnenden Schuppung der Haut auf (2, 15, 22, 30, 53, 59). Vernarbungen oder längerfristig anhaltende, schwerwiegende Nebenwirkungen wurden (bei regelrechter Durchführung) bisher nicht beschrieben. In einigen Fällen, bevorzugt bei dunkleren Hauttypen, kam es nach FP-Behandlung zu einer Hyperpigmentierung der behandelten Haut (2, 11, 25, 32).

### **5.2. Detaillierte Studien zur Nebenwirkungsrate nach FP- Behandlung**

Bis heute wurden allerdings nur in wenigen Studien detaillierte Untersuchungen über die Kurzzeit- und Langzeit-Nebenwirkungen der Fraktionierten Photothermolyse durchgeführt. Graber et al. und Fisher et al. führten zum Beispiel groß angelegte Studien zu den Nebenwirkungen der FP durch.

Graber et al. (25) untersuchten retrospektiv 961 Laserbehandlungen bei 422 Patienten auf Häufigkeit und Umfang von Kurzzeit- und Langzeitnebenwirkung. Dabei wurden nicht gravierende, reversible Kurzzeitnebenwirkungen dokumentiert.

Insgesamt kam es bei 7,6% der Patienten zu Nebenwirkungen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren dabei Erosionen (1,35%) sowie Akne- (1,87%) und Herpes-Ausbrüche (1,77%).

Seltener kam es zu Hyperpigmentierungen der Haut (0,73%), zu Dermatitis (0,21%), zu einem über 4 Tage hinaus anhaltenden Erythem (0,83%) oder einer über 2 Tage anhaltenden Schwellung (0,62%) der behandelten Haut.

Dabei wurden keine Infektionen, Vernarbungen oder nicht-reversible, schwere Langzeitnebenwirkungen dokumentiert. Insgesamt wurden in der Studie von Graber et al. keine Auswirkungen durch das Geschlecht, durch präoperative Diagnosen oder durch Laserparameter auf die Nebenwirkungsrate festgestellt.

Da es sich bei dieser Studie von Graber et al. um eine retrospektive Untersuchung handelt, ist zu hinterfragen, ob retrospektiv eine fundierte Aussage zur Korrelation von Nebenwirkung und Laserparametern möglich ist und ob die Anfälligkeit einer retrospektiven Betrachtung für Bias berücksichtigt wurde.

Auch Fisher et al. (19) untersuchten detailliert in 60 Behandlungen auftretende Kurzzeitnebenwirkungen nach Fraktionierter Photothermolyse. Alle Patienten zeigten eine 3 Tage anhaltende Rötungen der Haut. Eine Hauttrockenheit zeigte sich in 86,6% vom 2.- 6. Tag. Schwellungen wurden nach der Behandlung bei 82% der Patienten dokumentiert, die wie die Rötung bis zu 3 Tage anhalten konnten. 60% der Patienten zeigten vom 2. - 5. Tag eine Schuppung der Haut. Oberflächliche Kratzer zeigten 46,6% der Patienten, Juckreiz (ab dem 3. Tag) 36,6% der Patienten und Akneläsionen wurden bei 10% festgestellt.

Die Patienten berichteten über einen eingeschränkten sozialen Kontakt bedingt durch eine Rötung und Schwellung der Haut für 2 Tage nach der Behandlung. Nach lokal-anästhetischer Prämedikation wurde der Schmerz während der Behandlung im Mittel bei 4,6 von 10 eingestuft.

Fisher et al. stellten damit ebenfalls nicht schwerwiegende, reversible Kurzzeitnebenwirkungen fest, ohne dabei eine Korrelation zu Laserparametern, Alter und Geschlecht zu finden.

Beide groß angelegten Studien zu den Komplikationsraten nach FP fanden somit keine Korrelation zwischen den Laserparametern und Nebenwirkungen, waren aber jeweils auch retrospektiv und nicht kontrolliert durchgeführt worden.

## 6. Diskussion

### 6.1 Korrelationen zwischen Laserparametern und Nebenwirkungen dieser Studie, Vergleich mit der bisherigen Studienlage

Diese Studie kommt zu anderen Ergebnissen als die bisher veröffentlichten Studien von Graber und Fisher et al.. Es zeigten sich signifikante und eindeutige Korrelationen zwischen Laserparametern (sowohl MTZ-Energie und als auch Treatmentlevel) und dem Auftreten, der Dauer und dem Ausmaß der meisten Nebenwirkungen.

Nach **Erhöhung des TLs** (erhöhte Anzahl an MTZ-Läsionen pro cm<sup>2</sup>) und damit einhergehend mit einer konsekutiv erhöhten Gesamtenergie entstand eine stärkere und länger anhaltende Rötung und Schwellung des Gesichts als bei niedrigem TL.

Bei erhöhtem TL zeigte sich außerdem bereits am Behandlungstag selber eine signifikant stärkere Schwellung und Rötung des Gesichts.

Zusätzlich zeigte sich nach Erhöhung des TLs signifikant mehr braune Schuppung mit einer maximalen Merkmalsausprägung nach 2-3 Tagen.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie fanden Manstein et al. (41) in ihrer einführenden Studie zur FP, dass eine höhere Dichte der MTZ-Läsionen, gemessen im Spektrophotometer, ein längeres Erythem (bis zu 3 Monate) verursachte. Auch Sherling et al. (52) schrieben in ihren Empfehlungen zum Gebrauch des 1,550 nm Fraktionierten Lasers, dass ein höheres TL größeren thermalen Schaden verursache und somit mehr Unbehagen und stärkeres Ödem, sowie länger anhaltendes Erythem.

Auch Lin et al. (38) verglichen die Nebenwirkungen der Behandlungen unter konstanter Energie (40 mJ) pro MTZ bei hohem (TL9) und niedrigem (TL5) Treatmentlevel bei chirurgischen hypertrophen Narben und fanden damit übereinstimmend, dass ein hohes TL signifikant mehr Nebenwirkungen (Schwellung, Rötung, Schmerz, Schuppung, Exfoliation) verursachte. Und auch Chrastil et al. (15) dokumentierten, dass die Gesichtsrötung und Schwellung linear mit dem TL anstieg und länger anhielt.

Kono et al. (32) untersuchten den Einfluss und die Auswirkung von modifizierten Laserparametern, wie Erhöhung der Dichte der MTZ-Läsionen, der Energie pro MTZ-Läsion und der Gesamtenergie auf das Schmerzempfinden und die Nebenwirkungsrate der behandelten Patienten (30 Asiaten).

Auch Kono et al. zeigten, dass es bei höherer Dichte der MTZ-Läsionen (und dadurch erhöhter Gesamtenergie) bei den Patienten signifikant zu mehr Komplikationen

(Hyperpigmentierungen) und länger anhaltenden Nebenwirkungen kam. Erhöhte Gesamtenergie (höhere Dichte der MTZ-Läsionen oder höhere Energie pro MTZ-Läsion) ging nach der Studie von Kono et al. mit einer längeren Erholungszeit einher. Diese Aussagen sind übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie.

Bei konstanter Gesamtenergie wurden in der vorliegenden Studie bei **Erhöhung der Energie pro MTZ** länger und stärker anhaltende Nebenwirkungen gefunden. So zeigten sich bei erhöhter Energie pro MTZ eine stärkere und länger anhaltende Gesichtsrötung und Schwellung. Im Gegensatz zu den Behandlungsergebnissen nach erhöhter Dichte der MTZ-Läsionen zeigte sich am Behandlungstag der 1. Behandlung (TL5) nach hoher Energie pro MTZ-Läsion kein signifikant stärkeres Erythem/Schwellung als nach niedriger Energie pro MTZ.

Außerdem wurden nach Erhöhung der Energie pro MTZ-Läsion signifikant mehr pustuläre Hautveränderungen am 2. Tag nach Behandlung gefunden, sowie mehr Hautschuppung nach dem 2. Tag und eine signifikant höhere Anzahl an Hyperpigmentierungen.

Analog fanden Manstein et al. (41) in einer Studie, dass erhöhte Energie pro MTZ-Läsion (und niedrige Wellenlänge) direkt korrelierte mit dem ausgelösten Erythem und Ödem.

Chrastil et al. (15) dokumentierten ebenfalls, dass die Gesichtsrötung und Schwellung linear mit der Energie pro MTZ-Läsion stieg.

Auch Kono et al. (32) untersuchten den Effekt durch erhöhte Energie pro MTZ-Läsion, jedoch bei variiertem Studienprotokoll und dadurch erhöhter Gesamtenergie, und fanden heraus, dass dadurch (ebenfalls wie bei erhöhter Dichte der MTZ-Läsionen) länger anhaltende Nebenwirkungen verursacht wurden.

Eine Probandenselbstbewertung der Aknenarben nach FP-Behandlung zeigte in dieser Studie eine signifikante Bevorzugung der 70 mJ-Gesichtshälfte H in Bezug auf die Behandlungsergebnisse.

In diesem Punkt der Probandenzufriedenheit stimmen die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit Kono et al. überein, dass höhere Energie pro MTZ-Läsion eine gesteigerte Zufriedenheit der Probanden bedingt. Bei der vorliegenden Studie begrenzt sich diese Probandenzufriedenheit jedoch nur auf die Behandlungsergebnisse nach der höher energetischen Behandlung pro MTZ, denn im Hinblick auf die Nebenwirkungen (Schwellung und Rötung) wurde die mit niedriger Energie pro MTZ behandelte 6mJ-

Gesichtshälfte N signifikant stärker von den Probanden bevorzugt als die Gesichtshälfte, die mit hoher Energie pro MTZ behandelt wurde.

Bei analoger Fragestellung im Vergleich zu dieser Studie, kamen Kono et al. (32) zu gegensätzlichen Ergebnissen.

Bei konstanter Gesamtenergie zeigten sich bei Kono et al. im Vergleich zwischen der Behandlung mit hoher MTZ-Dichte/niedriger Energie pro MTZ versus hoher Energie pro MTZ /niedriger MTZ-Dichte, bei der Behandlung mit hoher Energie pro MTZ /niedriger MTZ-Dichte eine höhere Effektivität ohne signifikante Unterschiede in den Nebenwirkungen.

In Bezug auf Nebenwirkungsrate nach erhöhter Energie pro MTZ-Läsion zeigen sowohl die subjektiven Bewertungen der Patienten als auch die Dokumentation der Nebenwirkungen in dieser Studie eine signifikant erhöhte Nebenwirkungsrate mit stärkerem Ausmaß und längerer Dauer der einzelnen Komplikationen nach FP-Behandlung mit hoher Energie pro MTZ im Vergleich zur Behandlung mit niedriger Energie pro MTZ-Läsion.

### **6.1.1 Einfluss der Laserparameter auf das Schmerzempfinden bei und nach FP-Behandlung**

Bisher existieren wenige Belege oder detaillierte Studien für das Schmerzempfinden der Probanden **während** der FP-Behandlung. Noch weniger ist die Korrelation bzw. Abhängigkeit von Schmerzen und den benutzten Laserparametern bekannt und bisher in Studien untersucht worden.

Einige Studien beschreiben den Schmerz während der Fraktionierten Photothermolyse-Behandlung als mild bis moderat (2, 15, 22, 36, 14), auf einer Skala von 1-10 von 3,2 bis 4,6 (19, 41).

In dieser Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass der Schmerz ein limitierender Faktor bei Erhöhung der Laserparameter ist.

In dieser Studie nahmen die von den Probanden angegebenen Mittelwerte für das Schmerzempfinden während der Behandlung bei beiden mit unterschiedlichen Energien pro MTZ behandelten Gesichtshälften von Durchgang zu Durchgang zu (Abb. 4.1.3-1). Mahmoud und Manstein beschreiben analog zu den Ergebnissen dieser Studie, dass mit zunehmenden Durchgängen auch in Ihrer Studie das Schmerzempfinden zunahm (40, 41).

Bei **hoher Energie pro MTZ** trat in dieser Studie ein signifikant größeres Schmerzempfinden der Probanden während der Behandlung auf als bei niedriger Energie pro MTZ.

Ähnliche Ergebnisse im Vergleich zu der vorliegenden Studie dokumentierten Mahmoud et al. (40), Manstein et al. (41) und Kono et al. (32).

Sie beschrieben eine direkte Korrelation zwischen Laserenergie pro MTZ und dem Schmerzempfinden der Patienten bei Behandlung. Sie fanden ein signifikant größeres Schmerzempfinden der Patienten bei höheren Energien pro MTZ analog zu den vorliegenden Studienergebnissen.

In der vorliegenden Studie verursachte außerdem ein **hohes TL** und somit eine gleichzeitig erhöhte Gesamtenergie stärkere Schmerzen während der Behandlung als ein niedriges TL.

Dies ist übereinstimmend mit Sherlings (52) Aussage, dass ein höheres TL mehr „Diskomfort“ verursacht.

Auch Kono et al. (32) beschrieben übereinstimmend mit den vorliegenden Studienergebnissen, dass bei höherer Dichte der MTZ pro cm<sup>2</sup> eine erhöhte Schmerzbelastung auftrat.

Bei konstanter Gesamtenergie war nach Konos et al. Ergebnissen jedoch die höhere Energie pro MTZ und nicht die höhere MTZ-Dichte ausschlaggebend für mehr Schmerzen.

In der vorliegenden Studie stellte sich der Schmerz als ein wesentlicher und stark ausschlaggebender/einflussnehmender unerwünschter Effekt heraus, der auch das geplante Studiendesign unerwarteterweise limitierte. Bei der 3. Behandlung war geplant, den TL im Vergleich zur 2. Sitzung erneut zu erhöhen. Dies konnte jedoch aufgrund der starken Schmerzbelastung bei der 2. Behandlung mit TL7 nicht durchgeführt werden und das Behandlungsprotokoll wurde dementsprechend geändert.

Für einen Probanden war der Schmerz bei TL7 und 70 mJ pro MTZ so stark, dass er das schon limitierte Studiendesign nicht einhalten konnte und die Studie vorzeitig beendete. Ein weiterer Proband verweigerte die Erhöhung der Behandlungsenergien.

Es zeigte sich, dass das Schmerzempfinden der Probanden bei der Behandlung der Gesichtshaut bei hoher Energie pro MTZ in Kombination mit hohem TL viel stärker war, als nach bisheriger Studienlage erwartet wurde.

Anekdotisch verglich ein Proband den Unterschied zwischen den Energiestufen 6 mJ und 70 mJ pro MTZ bei TL7 mit dem Besuch beim Zahnarzt, wobei der Schmerz bei einer Zahnreinigung der 6 mJ-Behandlung entsprach und die Zahnextraktion ohne Anästhesie der 70 mJ-Behandlung. Der Schmerz scheint somit ein entscheidend limitierender Faktor für die Erhöhung der Energie pro MTZ und des TLs bei FP zu sein, der auch trotz Lokalanästhesie zum Abbruch der Therapie führen kann.

Zu den Auswertungen des Schmerzempfindens **nach** FP-Behandlung gibt es in der bisherigen Literatur kaum Aussagen oder Untersuchungen. Anhand der Fragebögen wurde in dieser Studie zusätzlich an den Tagen 1-7 nach Behandlung der Schmerz nach FP-Behandlung in Bezug auf die Laserparameter ausgewertet.

**Hohes TL** verursachte bei beiden Energien pro MTZ signifikant stärkere Schmerzen am Behandlungstag (Abb. 4.1.4-3 und Abb. 4.1.4-4).

**Hohe Energie pro MTZ** verursachte auch noch am 1. Tag nach Behandlung signifikant mehr Schmerzen (Abb. 4.1.4-1 und Abb. 4.1.4-2).

Die Kombination aus einer Behandlung mit hoher Energie pro MTZ (70 mJ) und mit hohem TL (TL7) verursachte signifikant stärkere Schmerzen auch am 2. Tag nach Behandlung noch (Abb. 4.1.4-2 und Abb. 4.1.4-4).

Die Ergebnisse dieser Studie widersprechen in diesem Punkt der Aussage von Manstein et al. (41), dass die Schmerzen nach FP-Behandlung nur für 10-60 min anhielten.

### **6.1.2 Einfluss der Laserparameter auf die Langzeitnebenwirkungen (Hyperpigmentierungsrate)**

Die häufigste Langzeit-Nebenwirkung bei Fraktionierter Photothermolyse ist die Hyperpigmentierung der Haut.

Bisherige Studien (44) beschreiben, dass bei 1-32% der Patienten, abhängig vom benutzten Lasersystem, den Laser-Parametern und vom Hauttyp, Hyperpigmentierungen der Haut nach Fraktionierter Photothermolyse auftreten. Vermehrt tritt diese Komplikation bei dunkleren Hauttypen (Fitzpatrick 3-4) auf (25).



Chua et al. (16) beschreiben eine Inzidenz von 39% bei asiatischen Probanden (Hauttypen IV-V).

Die Hyperpigmentierung ist nach Chan et al. (13) sogar die häufigste auftretende Nebenwirkung nach Laserbehandlung bei asiatischen Patienten.

Chan et al. (11) untersuchten in einer retrospektiven Studie 119 Behandlungen bei 37 Chinesen und zeigten bei konstanter Gesamtenergie sowohl eine direkte Korrelation zwischen der Dichte der MTZ-Läsionen und der Hyperpigmentierungsrate, als auch zwischen der Energie pro MTZ-Läsion und der Hyperpigmentierungsrate. Sowohl die Behandlung mit höherer Dichte der MTZ-Läsionen, als auch die Behandlung mit einer höheren Behandlungsenergie verursachten eine höhere Inzidenz an Hyperpigmentierungen der Haut. Dabei war der Einfluss der Dichte der MTZ-Läsionen auf die Hyperpigmentierungsrate unsignifikant stärker als der Einfluss durch die höhere Energie pro MTZ.

Im Widerspruch dazu beschreiben Kono et al. (32) nach FP-Behandlung bei konstanter Gesamtenergie bei hoher Dichte der MTZ-Läsionen ebenso wie bei hoher Energie pro MTZ-Läsion eine gleich hohe Hyperpigmentierungsrate, wobei analog zu Chan et al. (11) eine höhere Energie pro MTZ-Läsion ebenso wie eine höhere Dichte der MTZ-Läsionen mehr Hyperpigmentierungen auslöste. Bei erhöhter Gesamtenergie zeigte eine höhere Dichte der MTZ-Läsionen hingegen mehr Hyperpigmentierungen als eine Behandlung mit höherer Energie pro MTZ-Läsion (32).

Sherling et al. (52) grenzten in ihren herausgegeben Empfehlungen zum Gebrauch eines FP-Lasers nur die Dichte der MTZ-Läsionen als beeinflussenden Parameter in Bezug auf die Hyperpigmentierungsrate ein, nicht die Energie pro MTZ-Läsion.

Mahmoud et al. (40) beschreiben, dass die Hyperpigmentierungsrate unabhängig von der Energie pro MTZ-Läsion ist. Sie fanden nach 40- und 10 mJ-Behandlungen keine Unterschiede bezüglich der Hyperpigmentierungsraten.

Die bisherigen Studien dokumentierten somit insgesamt entweder eine höhere Hyperpigmentierungsrate nach Laserbehandlung mit hoher Dichte der MTZ-Läsionen (11), einen ähnlich starken Einfluss von Behandlungsenergie und Dichte der MTZ-Läsionen auf die Hyperpigmentierungsrate (32) oder keine Korrelation zwischen Behandlungsenergie und Hyperpigmentierungsrate (40).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bezüglich der Einflüsse der Laserparameter auf die Inzidenz einer postentzündlichen Hyperpigmentierung widersprechen den Aussagen der bisherigen Studien in diesen Punkten.

So konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass die Behandlung mit einer hohen Energie pro MTZ-Läsion bei niedriger Dichte der MTZ-Läsionen eine höhere Inzidenz von Hyperpigmentierungen hervorrief als bei hoher Dichte der MTZ-Läsionen in Kombination mit niedriger Energie pro MTZ-Läsion bei gleicher Gesamtenergie.

Die Gesichtshälften der Patienten, die mit 70 mJ pro MTZ und niedriger MTZ-Anzahl behandelt wurden, zeigten signifikant häufiger eine Hyperpigmentierung (Tabelle 4.2.1-1) bei normal hyperpigmentierter kontralateraler Gesichtshälfte nach 6 mJ pro MTZ-Behandlung (und hoher MTZ-Anzahl). Bei beiden Gesichtshälften blieb die Gesamtenergie konstant.

Die Ergebnisse dieser Studie stimmen insofern mit Chans et al. (11) und Konos et al. (32) Studien-Ergebnissen überein, dass eine höhere Energie pro MTZ-Läsion mehr Hyperpigmentierungen der Haut verursacht als niedrige Energie pro MTZ-Läsion.

Entgegen den bisherigen Studienergebnissen, dass es bei dunkleren Hauttypen eher zu Hyperpigmentierungen kommt, zeigten die beiden asiatischen Patienten dieser Studie keine Pigmentveränderungen, jedoch wiesen 6 der 19 hellen Hauttypen bei gleicher Behandlung Hyperpigmentierungen auf. Möglicherweise ist dies bedingt durch eine Verzerrung (Bias) aufgrund weniger asiatischer Probanden in dieser Studie oder auch durch die besser eingehaltene Fotoprotektion dieser Untergruppe.

## **6.2 Resümee**

Insgesamt zeigen sowohl eine höhere Energie pro MTZ als auch ein höheres Treatmentlevel stärkere und länger anhaltende Nebenwirkungen.

Somit ergibt sich für zukünftige FP-User die Handlungsanweisung sowohl die Energie pro MTZ als auch das Treatmentlevel möglichst niedrig zu halten. Die Ergebnisse dieser Studie lassen jedoch keine Aussagen zur korrelierenden Effektivität zu. Ebenso wenig können Schwellen- oder Grenzwerte für die Laserparameter und die konsekutiv dadurch ausgelösten Nebenwirkungen angegeben werden, da die Nebenwirkungen wie z.B. die Rötung und Schwellung der Haut nach der Behandlung von den Patienten sehr individuell unterschiedlich bewertet wurden und werden.

## 7. Limitationen

Limitiert wurde diese Studie zum einen durch das Studiendesign. Die Daten bezüglich der aufgetretenen Nebenwirkungen nach FP-Behandlung basieren auf den subjektiven Einschätzungen und Beurteilungen der Probanden. Zudem stellt die Dokumentation der subjektiven Daten in Tagebüchern kein validiertes Verfahren dar. Berücksichtigt werden sollte jedoch, dass eine Be- und Auswertung von auftretenden Nebenwirkungen, unabhängig von der angewandten Messmethode, grundsätzlich auf dem subjektiven Empfinden von Probanden basiert.

Zusätzlich ergab sich eine Einschränkung durch die Verknüpfung der einzelnen Laserparameter. Eine getrennte Bewertung und Dokumentation der Korrelation zwischen den Laserparametern und der Nebenwirkungsrate war nicht möglich, da die einzelnen Parameter wie Energie pro MTZ, Gesamtenergie und die Dichte der MTZ-Läsionen nicht unabhängig voneinander variiert werden konnten.

Darüber hinaus wurde die Analyse des Hyperpigmentierungsrisikos bei unterschiedlichen Laserparametern durch die geringe Anzahl von Probanden mit dunklem Hauttyp in der Studie sowie durch die unterschiedliche Einhaltung der Fotoprotektion durch die Probanden beeinträchtigt und verzerrt.

## 8. Zusammenfassung

Zum Einfluss der Laserparameter der nicht-ablativen Fraktionierten Photothermolyse (FP) auf die Nebenwirkungsrate bei der Behandlung von Aknenarben gibt es bisher kaum detaillierte Studien. Deshalb war es das Ziel dieser prospektiven Halbseitenstudie die Korrelationen zwischen den Laserparametern und den Kurzzeit- und Langzeitnebenwirkungen zu untersuchen. In 3 Behandlungssitzungen wurden Probanden mit Aknenarben mit FP behandelt. Nach der FP-Behandlung wurden die nach Studienlage zu erwartenden Nebenwirkungen untersucht. Das Auftreten, die Dauer und das Ausmaß der Nebenwirkungen wurden von den Probanden in Tagebüchern und entsprechenden Fragebögen auf einer visuellen Analogskala von 0 bis 10 dokumentiert.

Dabei zeigte sich eine eindeutige Korrelation zwischen den Laserparametern und dem konsekutiven Auftreten, der Dauer und dem Ausmaß der meisten Nebenwirkungen.

Eine Erhöhung der Energie pro Microscopic Treatment Zone (MTZ) bei gleicher Gesamtenergie führte zu signifikant mehr und länger anhaltender Gesichtsrötung und Schwellung sowie zu signifikant mehr pustulären Hautveränderungen am 2. Tag nach Behandlung und zu mehr Hautschuppung nach dem 2. Tag.

Bei Erhöhung des Treatmentlevels (erhöhte Gesamtenergie) entstand eine signifikant stärkere und länger anhaltende Rötung und Schwellung des Gesichts als bei niedrigem Treatmentlevel, sowie signifikant mehr braune Schuppung mit einem Maximum nach 2-3 Tagen.

Entgegen der bisherigen Studienlage rief eine Behandlung mit hoher Energie pro MTZ-Läsion mehr Hyperpigmentierungen hervor als eine Behandlung mit niedriger Energie pro MTZ (bei gleicher Gesamtenergie).

Der Schmerz bei und nach FP-Behandlung stellte sich ebenfalls entgegen der bisherigen Studienlage bei Variation der Laserparameter als ein wesentlicher und stark limitierender Faktor heraus. Dabei verursachte eine Erhöhung der Energie pro MTZ ebenso wie eine Erhöhung des Treatmentlevels stärkeres Schmerzempfinden.

Insgesamt zeigten somit eine höhere Energie pro MTZ ebenso wie ein höherer Treatmentlevel (höhere Gesamtenergie) stärkere und länger anhaltende Nebenwirkungen.

## **9. Ausblick**

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss unterschiedlicher Laserparameter auf die Nebenwirkungen der nicht-ablativen Fraktionierten Photothermolyse bei der Behandlung von Aknenarben hinreichend untersucht und belegt.

Dabei stellte sich entgegen der bisherigen Studienergebnisse heraus, dass die, durch FP-Behandlung ausgelösten, Schmerzen einen limitierenden Faktor in Bezug auf die Variation der Laserparameter darstellen.

Eine weitergehende, detaillierte Analyse der Korrelation zwischen den Laserparametern und den durch die FP- Behandlung ausgelösten Schmerzen wäre daher in zukünftigen Studien sinnvoll.

Ebenso wurde bisher die Abhängigkeit der Effektivität einer FP-Behandlung von den jeweiligen Laserparametern noch nicht detailliert untersucht.

## 10. Literaturverzeichnis

1. Alster TS, West TB; Resurfacing of atrophic facial acne scars with a high-energy, pulsed carbon dioxide laser; *Dermatol Surg.* 1996 Feb;22(2):151-4
2. Alster TS, Tanzi EL, Lazarus M.; The use of fractional laser photothermolysis for the treatment of atrophic scars. *Dermatol Surg.* 2007 Mar;33(3):295-9
3. Altmeyer P. *Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin.* 2011;2. Vollständig überarbeitete Auflage:2051.
4. Babilas P, Schreml S, Eames T, Hohenleutner U, Landthaler M, Hohenleutner S.; Experience with non-ablative fractional photothermolysis with a dual-mode laser device (1,440/1,320 nm): no considerable clinical effect on hypertrophic/acne scars and facial wrinkles; *Lasers Med Sci.* 2011 Jul;26(4):473-9
5. Badawi A, Tome MA, Atteya A, Sami N, Morsy IA.; Retrospective analysis of non-ablative scar treatment in dark skin types using the sub-millisecond Nd:YAG 1,064 nm laser. *Lasers Surg Med.* 2011 Feb;43(2):130-6
6. Baldwin H.E.: The interaction between acne vulgaris and the psyche. *Cutis* 2002; 70 (2): 133–9.
7. Bedi VP, Chan KF, Sink RK, Hantash BM, Herron GS, Rahman Z.; The effects of pulse energy variations on the dimensions of microscopic thermal treatment zones in nonablative fractional resurfacing. *Lasers in surgery and medicine.* 2007;39(2):145-55.
8. Bernstein LJ, Kauvar AN, Grossman MC, Geronemus RG (1997) The short- and long-term side effects of carbon dioxide laser resurfacing. *Dermatol Surg* 23: 519–525
9. Bowe WP, Doyle AK, Crerand CE, Margolis DJ, Shalita AR.; Body image disturbance in patients with acne vulgaris. . *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011 Jul;4(7):35-41.
10. Campaner AB, Ferreira LM, Gragnani A, Bruder JM, Cusick JL, Morgan JR; Upregulation of TGF-beta1 expression may be necessary but is not sufficient for excessive scarring.; *J Invest Dermatol.* 2006 May;126(5):1168-76

- 11.** Chan HH, Manstein D, Yu CS, Shek S, Kono T, Wei WI.; The prevalence and risk factors of post-inflammatory hyperpigmentation after fractional resurfacing in Asians. *Lasers Surg Med.* 2007 Jun;39(5):381-5.
- 12.** Chan HH, Lam LK, Wong DS, Kono T, Trendell-Smith N; Use of 1,320 nm Nd:YAG laser for wrinkle reduction and the treatment of atrophic acne scarring in Asians. *Lasers Surg Med.* 2004;34(2):98-103.
- 13.** Chan NP, Ho SG, Yeung CK, Shek SY, Chan HH; The use of non-ablative fractional resurfacing in Asian acne scar patients. *Lasers Surg Med.* 2010 Dec;42(10):710-715.
- 14.** Choudhary S., McLeod M., Meshkov L., Nouri K.; Lasers in the Treatment of Acne Scars; *Expert Rev Dermatol.* 2011;6(1):45-60.
- 15.** Chrastil B, Glaich AS, Goldberg LH, Friedman PM.; Second-generation 1,550-nm fractional photothermolysis for the treatment of acne scars. *Dermatol Surg.* 2008 Oct;34(10):1327-32.
- 16.** Chua SH, Ang P, Khoo LS, Goh CL.; Nonablative 1450-nm diode laser in the treatment of facial atrophic acne scars in type IV to V Asian skin: a prospective clinical study. *Dermatol Surg.* 2004 Oct;30(10):1287-91.
- 17.** Degitz K, Krauß HJ; Pathogenese, Klinik und Pharmakotherapie der Akne; S.15
- 18.** Fabbrocini G, Annunziata M. C., D'Arco V., De Vita V, Lod, G., Mauriello M. C., Pastore F., Monfrecola G; Acne Scars: Pathogenesis, Classification and Treatment; *Dermatology Research and Practice* Volume 2010, Article ID 893080, 13 pages, Review Article
- 19.** Fisher GH, Geronemus RG. Short-term side effects of fractional photothermolysis. *Dermatol Surg.* 2005 Sep;31:1245-9
- 20.** Fisher GH, Kim KH, Bernstein LJ, Geronemus G.; Concurrent use of a handheld forced cold air device minimizes patient discomfort during fractional photothermolysis.; *Dermatol Surg.* 2005 Sep;31(9 Pt 2):1242-3
- 21.** Friedman PM, Jih MH, Skover GR, Payonk GS, Kimyai-Asadi A, Geronemus RG; Treatment of atrophic facial acne scars with the 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser: six-month follow-up study. *Arch Dermatol.* 2004 Nov; 140(11):1337-41.

- 22.** Glaich AS, Rahman Z, Goldberg LH, Friedman PM. Fractional resurfacing for the treatment of hypopigmented scars: a pilot study. *Dermatol Surg.* 2007;33: 289–294.
- 23.** Goldman M.P., Fitzpatrick R.E., Ross V., Kilmer S.L., Weiss R.A.; *Lasers and Energy Devices for the Skin*; CRC Press; Auflage: 2 (2. Mai 2013), S.180
- 24.** Goodman, Greg J ; Post-acne scarring: A short review of its pathophysiology; Review; *Australasian Journal of Dermatology*; 2001; 42; p 84–90
- 25.** Graber EM, Tanzi EL, Alster TS.; Side effects and complications of fractional laser photothermolysis: experience with 961 treatments. *Dermatol Surg.* 2008 Mar;34(3):301-5; discussion 305-7.
- 26.** Gupta M. A. and Gupta A. K. ; Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br.J.Dermatol.* 1998; 139: 846-850.
- 27.** Hatz RA., Niedner R., Vanscheidt W., Westerhof W ; *Wundheilung und Wundmanagement, Ein Leitfaden für die Praxis*; Springer Berlin, 1994 (199. Auflage), S.1-17
- 28.** Hoffmann K., Altmeyer P.; *Ästhetische und plastische Operationen in der Dermatologie: Curriculum Ästhetik*; W3I; Auflage: 1., Aufl. (12. März 2007) ; S276
- 29.** Holland D.B, Jeremy A.H.T., Roberts S.G., Seukeran D.C, Layton A.M., Cunliffe W.J. Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar; *Br J Dermatol.* 2004 Jan;150(1):72-81.
- 30.** Isarría MJ, Cornejo P, Muñoz E, Royo de la Torre J, Moraga JM; Evaluation of clinical improvement in acne scars and active acne in patients treated with the 1540-nm non-ablative fractional-Laser; *J Drugs Dermatol.* 2011 Aug;10(8):907-12
- 31.** Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS; Acne scarring: a classification system and review of treatment options;. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Jul;45(1):109-17.
- 32.** Kono T, Chan HH, Groff WF, Manstein D, Sakurai H, Takeuchi M, Yamaki T, Soejima K, Nozaki M.; Prospective direct comparison study of fractional resurfacing using different fluences and densities for skin rejuvenation in Asians. *Lasers Surg Med.* 2007 Apr;39(4):311-4.



- 33.** Krutmann J., Diepgen T., Billmann-Krutmann C.; Hautalterung: Grundlagen - Prävention - Therapie ;Springer; Auflage: 2., neu bearb. Aufl. 2008 (21. Juli 2008) S.61-74
- 34.** Landthaler M., Hohenleutner U. ;Lasertherapie in der Dermatologie: Atlas und Lehrbuch ; Springer Verlag; Auflage: 2., vollst. überarb. Aufl. (5. Juli 2006); S.165 , S9
- 35.** Lasek R. J. and Chren M. M. Acne vulgaris and the quality of life of adult dermatology patients. Arch Dermatol. 1998; 134: 454-458
- 36.** Laubach H.-J., Manstein D.: Fraktionierte Photothermolyse Hautarzt 2007 58:216–223
- 37.** Laubach HJ, Tannous Z, Anderson RR, Manstein D.; Skin responses to fractional photothermolysis; Lasers Surg Med. 2006 Feb;38(2):142-9.
- 38.** Lin JY, Warger WC, Izikson L, Anderson RR, Tannous Z.; A prospective, randomized controlled trial on the efficacy of fractional photothermolysis on scar remodeling. Lasers Surg Med. 2011 Apr;43(4):265-72.
- 39.** Magin P., Adams J., Heading G., et al. Psychological sequelae of acne vulgaris: results of a qualitative study. Can.Fam.Physician 2006; 52: 978-979.
- 40.** Mahmoud BH, Srivastava D, Janiga JJ, Yang JJ, Lim HW, Ozog DM. Safety and efficacy of erbium-doped yttrium aluminum garnet fractionated laser for treatment of acne scars in type IV to VI skin.Dermatol Surg. 2010 May;36:602-9.
- 41.** Manstein D, Herron GS, Sink RK, Tanner H, Anderson RR.; Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. Lasers Surg Med. 2004;34(5):426-38.
- 42.** Manstein D, Zurakowski D, Thongsima S, Laubach H, Chan HH.The effects of multiple passes on the epidermal thermal damage pattern in nonablative fractional resurfacing. Lasers Surg Med. 2009 Feb;41(2):149-53.
- 43.** Menaker GM, Wrone DA, Williams RM, Moy RL. Treatment of facial rhytids with a nonablative laser: a clinical and histologic study. Dermatol Surg. 1999 Jun;25(6):440-4.

44. Metelitsa AI, Alster TS.; Fractionated laser skin resurfacing treatment complications: a review. *Dermatol Surg.* 2010 Mar;36(3):299-306
45. Moll I; *Dermatologie Auflage 6*; S.472
46. Orfanos C., Garbe C.; *Therapie der Hautkrankheiten*; Springer Berlin, 1972 (2. Auflage) ; S.395/S.1345-1357
47. Ott D.; *Wundheilung unter der Lupe*; Pharmazeutische Zeitung Ausgabe 2003/20
48. Pruthi Gavneet K, Babu Nandita; Physical and Psychosocial Impact of Acne in Adult Females *Indian J Dermatol.* 2012 Jan-Feb; 57(1): 26–29.
49. Raulin C., Greve B., Hammes S.; *Laser- und IPL-Technologie in der Dermatologie und ästhetischen Medizin*: Schattauer Verlag; Auflage: 2., (Juli 2003)S.99
50. Rivera Albert E; Acne scarring: A review and current treatment modalities; *J Am Acad Dermatol* 2008;59:659-76
51. Sewon Kang, Soyun Cho, Jin Ho Chung, Craig Hammerberg, Gary J. Fisher, John J. Voorhees; Inflammation and Extracellular Matrix Degradation Mediated by Activated Transcription Factors Nuclear Factor- $\kappa$ B and Activator Protein-1 in Inflammatory Acne Lesions *in Vivo*; *Am J Pathol.* 2005 June; 166(6): 1691–1699.
52. Sherling M, Friedman PM, Adrian R, Burns AJ, Conn H, Fitzpatrick R, Gregory R, Kilmer S, Lask G, Narurkar V, Katz TM, Avram M.; Consensus recommendations on the use of an erbium-doped 1,550-nm fractionated laser and its applications in dermatologic laser surgery. *Dermatol Surg.* 2010 Apr;36(4):461-9.
53. Sung Bin Cho, Ju Hee Lee, Moon Jung Choi, Kyu-Yeop Lee, Sang Ho Oh; Efficacy of the Fractional Photothermolysis System with Dynamic Operating Mode on Acne Scars and Enlarged Facial Pores; *Dermatologic Surgery*; Volume 35, Issue 1, pages 108–114, January 2009
54. Tanzi EL, Alster TS. Single-pass carbon dioxide versus multiple-pass Er:YAG laser skin resurfacing: a comparison of postoperative wound healing and side-effect rates. *Dermatol Surg* 2003;29:80–84.
55. Tanzi EL, Alster TS.; Treatment of atrophic facial acne scars with a dual-mode Er:YAG laser; *Dermatol Surg.* 2002 Jul;28(7):551-5.

- 56.** Vogt P. M.; Praxis der Plastischen Chirurgie: Plastisch-rekonstruktive Operationen - Plastisch-ästhetische Operationen- Handchirurgie - Verbrennungschirurgie; Auflage: 2011 (23. September 2011) S.676-680
- 57.** Waldorf HA, Kauvar AN, Geronemus RG (1995) skin resurfacing of fine to deep rhytides using a char-free carbon dioxide laser in 47 patients. Dermatol Surg 21: 940–946
- 58.** Walia S, Alster TS; Prolonged clinical and histologic effects from CO<sub>2</sub> laser resurfacing of atrophic acne scars; Dermatol Surg. 1999 Dec;25(12):926-30.
- 59.** Wanner M, Tanzi EL, Alster TS. Fractional photothermolysis: treatment of facial and nonfacial cutaneous photodamage with a 1550nm erbium-doped fiber laser. Dermatol Surg. 2007;33(1):23–28
- 60.** Wörle B., Sattler G.; Ästhetische Chirurgie; Kohlhammer Verlag (10. Mai 2007) S.53
- 61.** Wu SF, Kinder B, Trunnell TN., Fulton JE.; Role of anxiety and anger in acne patients: A relationship with the severity of the disorder: Journal of the American Academy of Dermatology; Volume 18, Issue 2, Part 1, February 1988, Pages 325–333

## 11. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ANOVA	Analysis of variance
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
Erb-YAG	Erbium- YttriumAluminiumGranat
FP	Fraktionierte Photothermolyse
kJ	Kilojoule
LASER	Light amplification by stimulated emission of radiation
MEND	Microscopic epidermal necrotic debris
mJ	Millijoule
MTZ	Microscopic treatment zones
(Nd-)YAG	(Neodymium-) YttriumAluminiumGranat
nm	Nanometer
Tab	Tabelle
TGF-β	Transforming Growth Factor-β
TL	Treatmentlevel

## **12. Dank**

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. T. Görge, der diese Arbeit ermöglichte und mich stets gut betreute.

Besonders danke ich auch Herrn Dr. med. H.-J. Laubach für die Unterstützung bei der Planung, Durchführung und Auswertung der vorliegenden Arbeit sowie für die konstruktiven Diskussionen und hilfreichen Anregungen

