

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

**Einfluss unterschiedlicher Behandlungsparameter der  
non-ablativen fraktionierten Photothermolyse auf die  
Sebumexkretionsrate humaner Talgdrüsen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Hans Bayer  
aus Au im Bregenzerwald / Österreich

2013

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Dr.h.c. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. T. Goerge

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. Ph. Kämpers

Tag der mündlichen Prüfung: 13.03.2013

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

## ZUSAMMENFASSUNG

„Einfluss unterschiedlicher Behandlungsparameter der non-ablativen fraktionierten Photothermolyse auf die Sebumexkretionsrate humaner Talgdrüsen“

Bayer Hans

Die Behandlung humaner Gesichtshaut mittels eines Lasersystems zur non-ablativen fraktionierten Photothermolyse führt zu einer Reduktion der Sebumexkretion von Talgdrüsen. Bisher wurde noch nicht untersucht, wie sich unterschiedliche Behandlungsparameter dieser Lasertherapie auf die Sebumexkretion auswirken.

Wir führten daher eine randomisierte, einfach verblindete „Split-Face“-Studie durch, um den Effekt von unterschiedlichen Laser-Behandlungsparametern zu untersuchen.

25 Probanden mit Seborrhoe erhielten jeweils drei Laserbehandlungen des gesamten Gesichts. Bei insgesamt gleichbleibender Gesamtenergie je Gesichtshälfte (ca. 3 Kilojoule) wurde eine Gesichtshälfte randomisiert mit 6mJ- und die andere mit 70mJ/Microscopic Treatment Zone behandelt. Die Talgsekretion wurde mit Sebutapes<sup>®</sup> vor der ersten Behandlung und nach einem, drei und sechs Monaten gemessen und zwar an der Stirn und an der Wange. Zeitgleich wurde die subjektive Probandeneinschätzung bezüglich der Seborrhoe mittels Fragebögen erhoben.

Die Behandlung führte zu einer signifikanten, lang anhaltenden Reduktion der Sekretion in allen Testarealen ( $p < 0,05$ ). Dies spiegelt sich auch in der Patientenselbsteinschätzung wider. Im direkten Vergleich der beiden unterschiedlich behandelten Gesichtshälften zeigt sich allerdings zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Seitenunterschied.

Eine direkte Schädigung der GII. Sebaceae als alleiniger Wirkmechanismus für die Reduktion der Sebumexkretion erscheint unwahrscheinlich und andere - der Lasertherapie assoziierte Prozesse - sollten in Betracht gezogen werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 13.03.2013

## Erklärung

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

### **Einfluss unterschiedlicher Behandlungsparameter der non-ablativen fraktionierten Photothermolyse auf die Sebumexkretionsrate humaner Talgdrüsen**

in der Universitätshautklinik Münster, unter der Anleitung von  
Herrn PD Dr.med. Tobias Goerge

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.

Münster, den 25.09.2012

Name: Hans Bayer

Ort, Datum

Unterschrift:

„Lerne anständig zu verlieren und in Bescheidenheit zu gewinnen.“

(Hans Wilhelm Gäb \*1936)

„Eigentlich bin ich nur nach Deutschland gegangen, um eine neue Sprache zu lernen“

(Toni Polster \*1964)

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>GRUNDLAGEN</b>	<b>2</b>
2.1	Die Talgdrüse: Anatomie und Funktion	2
2.2	Seborrhoe	4
2.2.1	Akne Vulgaris als wichtiges, der Seborrhoe assoziiertes, Krankheitsbild	6
2.3	Laser	8
2.3.1	Lasergrundlagen	9
2.3.2	Eigenschaften der Laserstrahlung	10
2.3.3	Laserarten	11
2.4	Die fraktionierte Photothermolyse	11
2.4.1	Hintergrund	11
2.4.2	Technik	12
2.4.3	Nebenwirkungen	14
2.5	Problem	14
2.6	Zielsetzung	16
<b>3</b>	<b>PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>17</b>
3.1	Patienten	17
8.	Stark sonnengebräunte Haut	19
3.2	Material und Methoden	19
3.2.1	Behandlung mit dem 1.550nm nFP-Lasersystem	19
3.2.2	Messung der Sebumexkretionsrate mittels Sebutape®	22
3.2.3	Datenerhebung	25
3.2.4	Statistische Analyse	25
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>26</b>
4.1	Sebumexkretionsrate	26
4.2	Vergleich der unterschiedlichen Behandlungsparameter	27
4.3	Vergleich der SER zwischen sebumreicher T- und sebumarmer U- Region	28
4.4	Probandenselbsteinschätzung	29
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>31</b>
5.1	Therapie mit FP führt zu einer langanhaltenden, effektiven Reduktion der SER humaner Talgdrüsen	32
5.2	Vergleich der Sebumsuppression zwischen T- und U-Region einer Gesichtshälfte.	32

<b>5.3</b>	<b>Vergleich der beiden unterschiedlichen Behandlungskonzepte (Patientenselbsteinschätzung und Sebutape-Messungen)</b>	<b>33</b>
<b>5.4</b>	<b>Systemische Suppression der Sebumexkretionsrate nach Fraktionierter Photothermolyse?</b>	<b>34</b>
<b>5.5</b>	<b>Limitationen</b>	<b>34</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK</b>	<b>36</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>37</b>
<b>8</b>	<b>ABKÜRZUNGEN</b>	<b>43</b>
<b>9</b>	<b>DANK</b>	<b>44</b>
<b>10</b>	<b>LEBENS LAUF</b>	<b>45</b>



# 1 EINLEITUNG

Bei der Seborrhoe handelt es sich um eine häufige funktionelle Störung der Talgdrüsen welche durch grobporige, fettige Haut charakterisiert ist. Da häufig auch jüngere Menschen von dieser Überfunktion der Talgdrüsen betroffen sind, geht die Erkrankung mit einem hohen kosmetischen Leidensdruck einher. Insgesamt findet sich wenig Fachliteratur zur Therapie dieser funktionellen Störung (1, 2).

Rezente Studien zur Therapie der aktiven Akne mittels eines im nahen Infrarotbereich arbeitenden Lasersystems, der fraktionierten Photothermolyse (FP), konnten neben einer klinischen Verbesserung der Akne auch eine signifikante Reduktion der Sebumexkretionsrate (SER) nach Therapie zeigen (3, 4).

Bei der fraktionierten Photothermolyse handelt es sich um ein relativ neues Laserverfahren, welches von Manstein et al entwickelt wurde und eine Mischform aus ablativen und nicht-ablativen Lasersystemen darstellt (5, 6). Im Vergleich zu traditionellen ablativen Lasersystemen wie dem CO<sub>2</sub>- und dem Erb-YAG- Laser, welche die gesamte Epidermis und Teile der papillären Dermis entfernen (7), werden bei der nicht-ablativen fraktionierten Photothermolyse (nFP) gezielt multiple, mikroskopisch kleine thermische Nekrosezonen, die „Microscopic Treatment Zones“ (MTZ) geschaffen, welche weder das Stratum Corneum noch das umliegende Gewebe schädigen (5).

Die Reduktion der Sebumexkretionsrate stellte in den oben erwähnten Studien keinen primären Endpunkt dar, die Autoren postulieren jedoch, dass das spezifische Schädigungsmuster der fraktionierten Photothermolyse zu einer direkten, thermischen Zerstörung bzw. Schädigung der Talgdrüsen und deren Bestandteilen führen könnte. Hieraus würde sich auch der positive Effekt auf die aktive Akne und die Seborrhoe erklären.

*Diese Arbeit wurde entsprechend den neuen amtlichen Rechtschreibregeln [42] verfasst. Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenzeichen usw. erfolgt ohne besondere Kennzeichnung. In Kapitel 8 findet sich ein Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen.*

## 2 GRUNDLAGEN

### 2.1 Die Talgdrüse: Anatomie und Funktion

Bei den Talgdrüsen, den *Glandulae sebaceae*, handelt es sich um holokrine Drüsen, welche bis auf die *Palmae* und *Plantae* in der gesamten Haut gefunden werden. Man unterscheidet zwischen den seltenen freien Talgdrüsen und den viel häufigeren an den Haarfollikelapparaten assoziierten Talgdrüsen. Freie Talgdrüsen finden sich an den Genitalien (*Glans penis* und *Penisstamm*, *Labia minora*, *Anus*), der Mundschleimhaut und der Mamille. Sonderformen der freien Talgdrüsen stellen die freien Talgdrüsen des Augenlids dar. Hierzu gehören die: *Zeiss'sche Drüse* und die *Meibom'sche Drüse* (2).

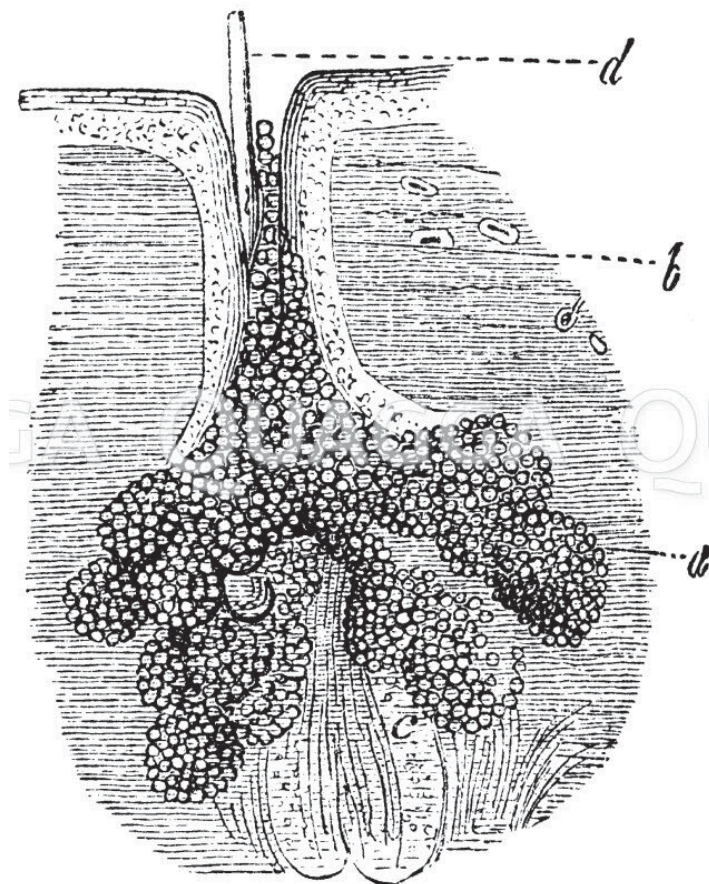


Abb.1: Historische Darstellung einer Haarfollikelassoziierten Talgdrüse. a) Drüsenkörper, b) Infundibulum, c) Haarbalg. (Quelle: Quagga; Bildagentur für historische Illustrationen)

Der Mechanismus der Sebumexkretion ist, wie zuvor erwähnt, ein holokriner Vorgang. Ausgehend von einer in der Peripherie der Drüse liegenden multipotenten, basalen Zellschicht wandern Zellen in das Zentrum der Drüse. Dabei werden Sie zunehmend von Fettvakuolen durchsetzt und nehmen deutlich an Größe zu. Schließlich gehen die Organellen zugrunde und aus der ehemaligen basaloiden Drüseneupithelie selbst entsteht das eigentliche Sebum.

Die Zahl der Talgdrüsen ist insgesamt relativ konstant. Im Bereich der seborrhoeischen Areale, wie der vorderen und der hinteren Schweißrinne, dem Capillitium und der sebumreichen T-Region des Gesichtes sind die Gll. Sebaceae mehrlappig aufgebaut und deutlich hypertrophiert (2, 8). Das Sebum stellt den hauptsächlichen Anteil des Oberflächenfettfilms der Haut dar. Unsere Haut wird dadurch vor Austrocknung geschützt und ist zudem hydrophob. Eine weitere Hauptfunktion des Sebums ist der Transport von verschiedenen fettlöslichen Antioxidantien, wie z.B.: Vitamin E zur Hautoberfläche (9). Aufgrund der oben erwähnten Hypertrophie der Talgdrüsen im Gesichtsbereich und dem Capillitium kommt hierbei dem photoprotektiven Effekt von Vitamin E eine besondere Funktion zu. Sebum generiert sozusagen einen physiologischen UV-Schutz im Bereich der Lichtterrassen des Körpers. Des Weiteren zeichnet sich das Sebum für den sauren pH-Wert unserer Haut als mitverantwortlich aus. Physiologische Corynebakterien spalten das Sebum auf und generieren damit ein feindliches Umfeld für Pilzhyphen und fakultativ pathogene Bakterien(10). Eine immunologische Funktion des Sebums ist die durch Sebozyten vermittelte proinflammatorische Chemotaxis (11).

Die Zusammensetzung des Talgs variiert interindividuell und im Laufe des Lebens. Die Qualität des Sebums bei pathologischer Exkretion bleibt im Vergleich zur physiologischen Exkretion jedoch konstant, lediglich die Quantität ändert sich.

Folgende Zusammensetzung zeigt das humane Sebum:

- ca. 15% Squalene
- ca. 23% Wachs Monoester
- ca. 41% Triglyceride
- ca. 16% Freie Fettsäuren
- ca. 5% Cholesterin

Wie bereits erwähnt, wandelt sich die Zusammensetzung des Sebums im Laufe des Lebens. So produzieren Talgdrüsen in utero die Vernix caseosa, welche die postpartale Barrierefunktion der Haut darstellt (12). Im Rahmen der Pubertät kommt es androgeninduziert zu einer erhöhten Aktivität der Talgdrüsen. Häufig beginnt auch die Seborrhoe und die Akne Vulgaris zu diesem Zeitpunkt (10). Im Alter zeigt sich eine androgeninduzierte Involution der Talgdrüsen und somit hat die Talgdrüse auch erheblichen Anteil an der intrinsischen Hautalterung (13).

Der stärkste positiv regulierende Faktor der Talgdrüse sind Androgene, genauer gesagt Dihydrotestosteron. Negativ-Regulation erfolgt durch Retinoide, Hunger- und Wundheilungsphasen.

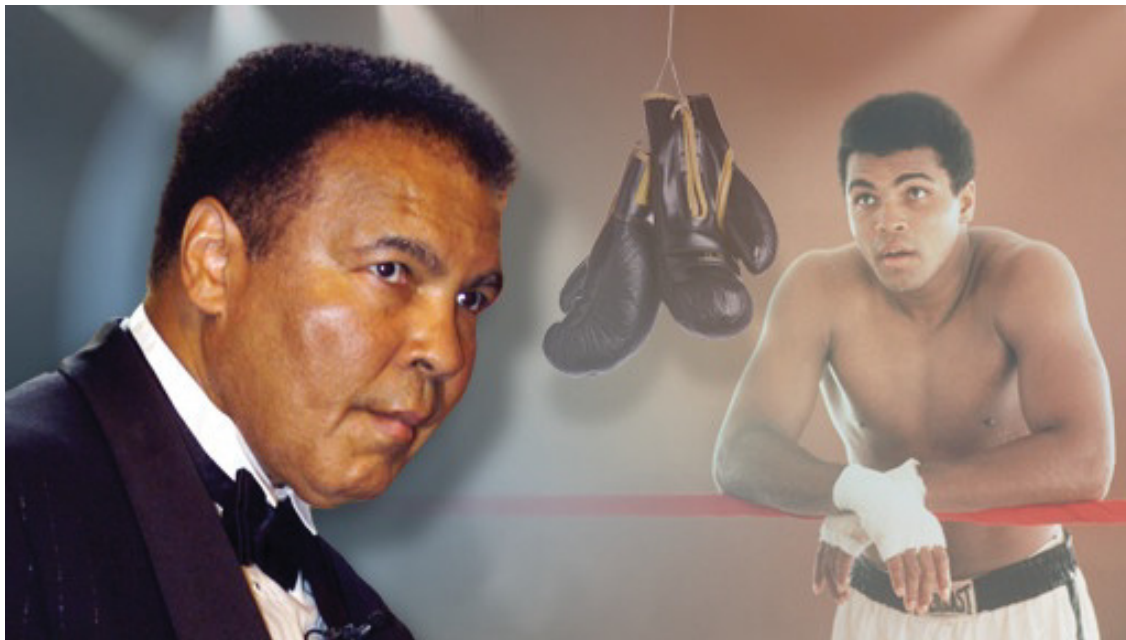
## 2.2 Seborrhoe

Unter dem Begriff „Seborrhoe“ versteht man eine funktionelle Störung der Talgdrüsen der Haut, welche zu einer pathologisch erhöhten Sekretion von Talg (Sebum) führt. Unter dem Begriff der „Seborrhoea oleosa“ fasst man die eigenständige klinische Entität mit Neigung zur vermehrten Talgproduktion der Haut, fettigem Haar und grobporiger Haut zusammen (2).

Die Seborrhoea oleosa ist häufig hormonassoziiert und tritt meist mit Beginn der Pubertät auf und zeigt für gewöhnlich einen selbstlimitierenden Verlauf. Oft findet sich eine Seborrhoea oleosa auch als Residualbefund nach Akne Vulgaris und Rosazea (14). Häufig finden sich aber auch idiopathisch Verläufe. Wichtige ätiologische Faktoren hierzu sind eine erbliche Disposition und emotionale Faktoren (1).

Neben den typischen seborrhoischen Arealen wie vorderer und hinterer Schweißrinne sind vor allem das Capillitium und das Gesicht von der Seborrhoe betroffen. Im Gesichtsbereich wird zwischen einer sebumreichen T- und einer sebumarmen U-Region unterschieden. Die Stirn, Augenlider, Nase, Nasolabialfalte und die Kinnregion werden der sebumreichen T-Region zugerechnet. Die Wangenregion repräsentiert die sebumärmere U-Region (15).

Sekundär bzw. als Kofaktor findet sich eine Seborrhoe als sogenanntes „Salbengesicht“ im Rahmen eines Morbus Parkinson. Des Weiteren auch bei hormonellen Störungen wie der Akromegalie und der Thyreotoxikose (16, 17).



**Abb.2: Typ. Salbengesicht bei Muhammed Ali. 1984 wurde bei Ihm ein Morbus Parkinson diagnostiziert (Quelle: Bayerischer Rundfunk)**

In der Literatur finden sich zahlreiche seltene Sonderformen der Seborrhoe wie z.B.:

- Seborrhoea sicca
- Seborrhoea desquamativa neonatorum
- Seborrhoea adiposa
- Seborrhoea capitis
- Seborrhoea capillitii
- Seborrhoea oleosa

Neben diesen seltenen Formen und sekundären Erscheinungsbildern der Seborrhoe ist die pathologische Überfunktion der Gll. Sebaceae ein wichtiger pathophysiologischer Faktor in der Entstehung von Erkrankungen wie der Akne Vulgaris, der Rosazea sowie dem seborrhoischen Ekzem (12, 13).

Die betroffenen Individuen leiden erheblich unter dieser kosmetisch beeinträchtigenden und stigmatisierenden Entität und suchen vielfach ärztlichen oder professionellen kosmetischen Rat auf.

Allerdings findet sich nur wenig Literatur zur Therapie dieser funktionellen Störung. Lokalthérapien mit alkoholischen Lösungen können bei leichten Fällen zu einer Linde-

rung führen. Bei Frauen kann ein Therapieversuch mit Kontrazeptiva angestrebt werden, in welchen der Östrogenanteil überwiegt (1).

In einer klinischen Studie zur Therapie der Seborrhoe konnten Geißler et al mit niedrig dosierten oralen Retinoiden eine Reduktion der Sebumexkretionsrate von bis zu 64 % erreichen. Unter dieser Dosierung wurden in dem insgesamt 6 Monate dauernden Follow-Up keine schweren Nebenwirkungen oder Blutbildveränderungen gesehen. Diese Therapie sollte aufgrund des ungünstigen Nutzen- Nebenwirkungsprofil jedoch nur in schweren Fällen angewandt werden.

Eine effektive topische, sebosuppressive Medikation ist bislang nicht kommerziell erhältlich (14).

Zuletzt konnten klinische Studien, in welcher die fraktionierte Photothermolyse zum Einsatz kam, eine signifikante Reduktion der SER bzw. eine Verkleinerung der vergrößerten Poren einer Seborrhoea oleosa nach Therapie zeigen (3, 4).

### **2.2.1 Akne Vulgaris als wichtiges, der Seborrhoe assoziiertes, Krankheitsbild**

Die Akne Vulgaris ist eines der häufigsten dermatologischen Krankheitsbilder und sicherlich die häufigste mit einer Seborrhoe einhergehende Krankheit. Einige Autoren gehen davon aus, dass jedes Individuum in bzw. nach der Pubertät wenigstens eine minimale Akne entwickelt (2, 18). Von besonderem Interesse für diese Arbeit ist auch die Vielzahl an Literatur zur Therapie der Akne mit diversen Lasersystemen. Beinahe jedes verfügbare Laser- oder andere Lichtbasierte System wurde zumindest probatorisch zur Therapie der aktiven Akne herangezogen (19).

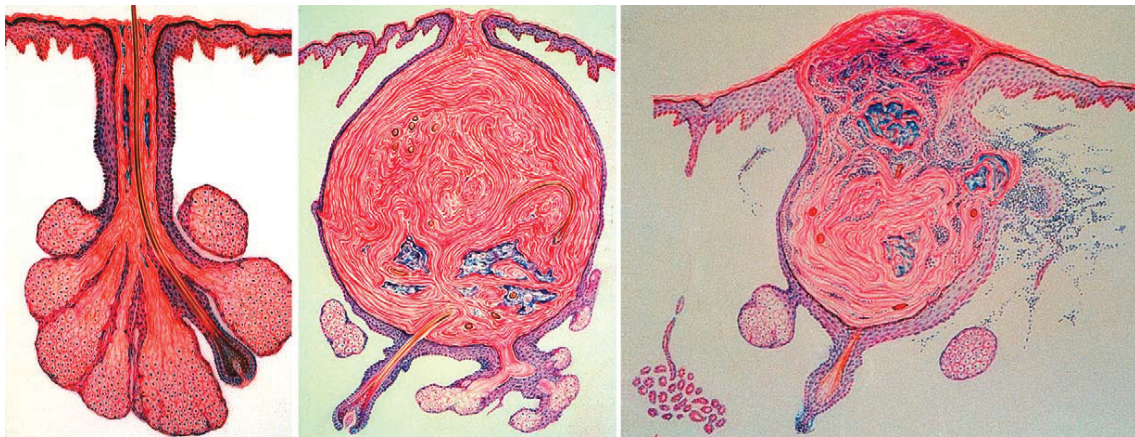
Im Zentrum des chronisch entzündlichen Prozesses der Akne Vulgaris steht die Funktionseinheit aus Haarfollikel und Talgdrüse, die „Pilosebaceous unit“ (18).

Das klinische Bild der Akne Vulgaris ist gekennzeichnet durch eine ausgeprägte Seborrhoe, nicht entzündliche Veränderungen (offene und geschlossene Komedonen) und entzündliche Läsionen (Papeln und Pusteln). Der Endzustand des entzündlichen Prozesses sind unterschiedliche Formen der Vernarbung mit häufig residualer Seborrhoe. Man vermutet, dass 20% der US-amerikanischen Teenager von Aknenarben betroffen sind (20).



Folgende Formen der Akne Vulgaris können unterschieden werden:

1. Akne komedonica
2. Akne papulopustulosa
3. Akne nodulozystica
4. Maximalform der Akne fulminans



**Abb. 3:** Entwicklung einer rupturierten, sekundär inflammierten Akne Läsion(rechts) ausgehend von einer regulären Talgdrüse(1) über einen Komedo(2). (Quelle: Degitz et al; 2007)

Vier verschiedene Prozesse haben sich mittlerweile als pathophysiologische Schlüsselfaktoren in der Genese der Akne Vulgaris herausgestellt. Hierbei handelt es sich um:

1. Androgen induzierte Seborrhoe
2. Hyperkeratinisierung
3. Inflammation
4. Kolonisation durch *Propionibacterium acnes*

Die Akne Vulgaris beginnt klassischerweise in der Pubertät mit dem Einsetzen der Androgenausschüttung. Talgdrüsen besitzen eigene Androgenrezeptoren und somit steht eine Seborrhoe insbesondere im Bereich der T-Region des Gesichtes und der vorderen und hinteren Schweißrinne im Vordergrund (21). Zu Beginn des Erkrankungsprozesses steht also die Seborrhoe, welche oft auch noch lange nach Abklingen der eigentlichen Akne vorhanden ist (22).

Parallel zur Ausbildung der Seborrhoe kommt es auch zur Epithelproliferation im Haarbalg und Modifizierung der Verhornung des Haarepithels zu einem epidermalen Ver-

hornungstyp hin („cornified envelopes“). Die nunmehr insgesamt umgebauten sebumreichen Haarfollikel stellen eine optimale Umgebung zur Proliferation des sonst apathogenen *Propionibacterium acnes* dar. Verschiedene Mechanismen wie die Bindung von *Propionibacterium acnes* an toll-like Rezeptoren in Keratinozyten und Makrophagen (18) und das Abspalten von freien Fettsäuren aus dem Sebum mit konsekutiver Chemotaxis (10) stimulieren die sich entwickelnde Inflammation.

Die Therapie der Akne Vulgaris ist nach wie vor herausfordernd und es besteht eine unüberschaubare Vielzahl an verschiedenen frei erhältlichen Kosmetika. Von diesen zeigen aber nur die Wenigen einen Benefit, welche einen, wenn auch gering konzentrierten, medizinischen Wirkstoff enthalten. Meist handelt es sich hier um Antiseptika, vor allem Benzoylperoxid.

Milde und moderate Formen der Akne werden mit topischer Medikation behandelt. Hierzu gehören: Benzoylperoxid, topische Retinoide und topische Antibiotika. Gabe von oralen Kontrazeptiven, in welchen der Östrogenanteil überwiegt, hat die Intensität der Akne bei Mädchen deutlich zurückgehen lassen (2). Bei schweren Formen der Akne Vulgaris wird topische Medikation, insbesondere Benzoylperoxid, gerne mit systemischer Medikation wie Antibiotika kombiniert. Die potenteste Aknemedikation stellt die Gruppe der Retinoide dar. Sie gehen aber mit einem nicht unerheblichen Nebenwirkungsprofil einher (23).

Eine optimale Therapie für die Akne Vulgaris ist bis dato noch nicht gefunden worden. Die Betroffenen wünschen sich keine aufwendige, permanente Medikation mit potentiellen, schwerwiegenden Folgewirkungen wie z.B.: permanenter Leberschädigung. Der Wunsch der Patienten nach einer solchen Therapie und die psychische Belastung der Betroffenen im Alltag, haben zur Entwicklung mehrerer spezialisierter Lasersysteme zur Therapie der Akne Vulgaris geführt.

### **2.3 Laser**

Der Begriff Laser ist ein Akronym, welches für: „Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation“ steht. Das Prinzip der stimulierten Emission wurde 1917 von Albert Einstein als Umkehrung der Absorption beschrieben (24). Der erste Laser, ein blitzlampengepumpter Rubinlaser, wurde 1960 von Maiman konstruiert. Bereits 1964 wurde der erste CO<sub>2</sub>-Laser gebaut. Der erste medizinische Einsatz eines Lasersystems, dem von Goldman et al eingeführten Argon Laser, erfolgte in den frühen 70er-Jahren.



Ein Meilenstein in der Entwicklung der Laser und unseres Verständnisses von Lasern war 1983 die Beschreibung des Konzeptes der „selektiven Photothermolyse“ durch RR Anderson (25). Je nach verwendeter Wellenlänge und Energie des Lasersystems kann hierbei klinisch zwischen ablativen und nicht-ablativen Lasersystemen unterschieden werden. Der CO<sub>2</sub>-Laser, als klassisches ablatives System arbeitet mit so hoher Energie, dass es zu einer Gewebeerhitzung >300 Grad Celsius kommt und die Epidermis sowie Anteile der papillären Dermis vaporisieren (7). Bei den nicht-ablativen Lasersystemen bleibt die Epidermis, gemäß den Gesetzmäßigkeiten der selektiven Photothermolyse, unbeeinträchtigt und verschieden tief gelegene Zielstrukturen werden selektiv behandelt.

### **2.3.1 Lasergrundlagen**

Die prinzipielle Wirkungsweise eines Lasers beruht auf der Lichtemission von angeregten Molekülen innerhalb eines Lasermediums. Dabei ist allen Laserarten ein prinzipieller Aufbau gemein, charakterisiert durch folgende Hauptbestandteile:

1. Pumpquelle
2. Lasermedium
3. Resonator

Die Pumpquelle dient der Anregung der Moleküle innerhalb des Lasermediums. Dies können verschiedene Quellen wie z.B. ein anderer Laser, Blitzlampen, chemische und nukleare Energiequellen sein(24).

Das Lasermedium wird durch die Pumpquelle in einen angeregten Zustand versetzt. Durch wiederholten Durchlauf der Photonen durch das Lasermedium wird dabei der Vorgang der stimulierten Emission potenziert. Genau dies wird durch den Resonator erreicht. Hierbei handelt es sich um mindestens zwei Spiegel, von denen nur der letzte Spiegel vor Lichtaustritt teildurchlässig ist. Im Gegensatz zur physiologischerweise gesehenen inkohärenten, stimulierten Emission, bei der sichtbares Licht entsteht, handelt es sich bei der Laserstrahlung um kohärente Strahlung mit identischer Frequenz, Energie, Ausbreitungsrichtung, Phase und Polarisierung.

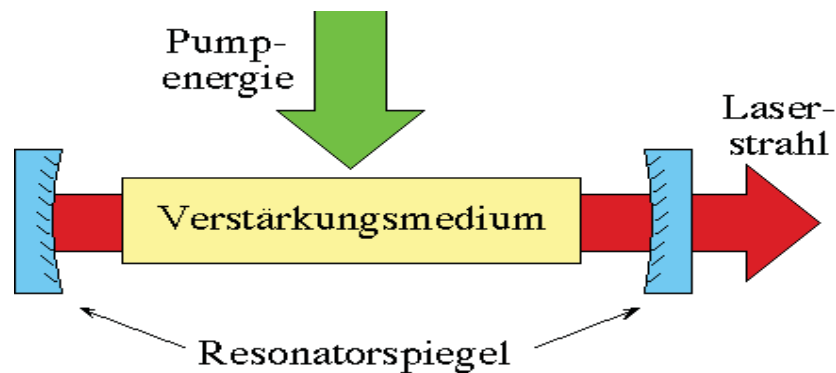


Abb.4: Schematischer Aufbau eines Lasersystems (Quelle: Berufsförderungswerk Berlin- Brandenburg).

### 2.3.2 Eigenschaften der Laserstrahlung

Laserstrahlung unterscheidet sich von sichtbarem Licht durch einige grundlegende Eigenschaften:

#### Kohärenz

Die Lichtwellen des Lasers sind im Vergleich zu normalem Licht räumlich und zeitlich phasengekoppelt.

#### Monochromasie

Laserlicht wird in einem äußerst schmalen und exakt gehaltenen Wellenlängenbereich emittiert, sprich es ist streng einfarbig. So emittiert z.B. der Farbstofflaser streng bei 585nm. Nach dem Prinzip der selektiven Photothermolyse ist seine Zielchromophore somit rot. Folglich wird dieses Lasersystem zur Behandlung vaskulärer Läsionen verwendet (25).

#### Polarisation

Durch den Aufbau des Resonators wird ein polarisiertes Licht, das bedeutet, nahezu gleich ausgerichtete Wellen durch den Laser emittiert.

#### Kollimation

Die Laserstrahlung hat eine äußerst geringe Divergenz. Durch diesen parallelen Charakter der Strahlung lässt sich das Licht sehr gut fokussieren. Dadurch ist eine präzise Applikation über einen sehr schmalen Lichtleiter möglich.

#### Pulsdauer

Die Pulsdauer ist für viele medizinische Anwendungen von besonderer Bedeutung. Sie hilft, z.B. beim Einsatz des Farbstofflasers, gezielt vaskuläre Strukturen zu zerstören ohne umliegendes Gewebe zu beeinträchtigen. Der Farbstoff-

laser arbeitet mit Pulsdauern von 0,5-20 (40) Millisekunden. Modernste Tattoo-Laser arbeiten im Picosekunden-Bereich (26).

### 2.3.3 Laserarten

Je nach Art des Lasermediums werden verschiedene Laserarten unterschieden:

Gaslaser:

Hier besteht das Lasermedium aus Gas. Gas als aktives Medium erzeugt hohe Strahlungsleistungen. Der typische Vertreter aus dieser Gruppe ist der CO<sub>2</sub>-Laser, welcher bei 10,6 µm emittiert. Aufgrund der hohen emittierten Energie führen sie zu einer Gewebevaporisation.

Farbstofflaser:

Das aktive Medium des Farbstofflasers besteht aus einem organischen, meist flüssigem Farbstoff. Dieser bildet die Basis des zuvor erwähnten „Blitzlicht gepumpten Farbstofflasers“.

Festkörperlaser:

Hier besteht das Medium meist aus einem kristallinen oder glasartigen Festkörper. In der Medizin kommen diese Systeme beim Neodymium-YAG und beim Erbium-YAG Laser zum Einsatz. Auch bei der fraktionierten Photothermolyse handelt es sich um ein blitzlichtgepumptes Glasfaser-Erbium-YAG Lasersystem.

## 2.4 Die fraktionierte Photothermolyse

### 2.4.1 Hintergrund

Die nicht-ablativen und ablativen Lasersysteme gehen im Rahmen der Behandlung humaner Gesichtshaut mit deutlichen Einschränkungen einher (7). Die ablativen Verfahren, wie CO<sub>2</sub>- und Erb-YAG Laser, sind zwar äußerst effektiv, zeigen aber ein hohes Risiko-Nutzen-Profil (27). Aus diesem Grunde werden diese Systeme sowohl von Patienten als auch den behandelnden Ärzten zunehmend abgelehnt. Insbesondere das Risiko einer Narbenbildung, permanenter Pigmentverschiebung und von Infektio-

nen ist gefürchtet. Die nicht-ablativen Lasersysteme beeinträchtigen, bei normalen Lasereinstellungen, die Epidermis nicht und somit sind Nebenwirkungen, wie Infektionen und Narbenbildung, sehr selten (28). Die gute Verträglichkeit der nicht-ablativen Systeme geht allerdings auch mit einer deutlich eingeschränkten Effektivität einher. Um einerseits die Nebenwirkungen der ablativen Lasersysteme zu umgehen und andererseits die limitierte Effektivität der nicht-ablativen Lasersysteme zu verbessern, wurde 2004 von Manstein et al das Konzept der Fraktionierten Photothermolyse (FP) eingeführt (7).

Das erste kommerziell erhältliche und auch für unsere Studie verwendete FP-System war der Fraxel re:store<sup>®</sup> (Solta Medical, USA). Hierbei handelt es sich um einen Erbium-Glas gepumpten, non-ablativen fraktionierten Laser. Mit einer Wellenlänge von 1.550 nm arbeitet der Laser im nahen Infrarotbereich.

#### **2.4.2 Technik**

Das besondere an der fraktionierten Lasertechnik ist, dass sie im Gegenteil zu bisherigen Systemen in einem fraktalen Muster eine Vielzahl von mikroskopisch kleinen thermischen Gewebenekrosen setzt, welche „Microscopic treatment zones“ (MTZ) genannt werden. Am Laser selber lässt sich die Energie pro MTZ, aber auch die insgesamt Behandlungintensität als „Treatment Level“ variabel einstellen. Eine Erhöhung der Energie pro MTZ führt zu einer erhöhten Eindringtiefe des Laserstrahls, sowie zu einem erweiterten Durchmesser der einzelnen MTZ (29). Die einzelne MTZ hat typischerweise einen Durchmesser von ca. 200  $\mu\text{m}$ . Wird die Behandlung mit einer Energie von 6mJ/MTZ durchgeführt, erreicht der Laser eine Eindringtiefe von ca. 450  $\mu\text{m}$ . Wird hingegen mit 70mJ/MTZ behandelt, so wird eine Eindringtiefe von bis zu 1400 $\mu\text{m}$  erreicht.



Indikation sind drei bis fünf Behandlungen FP mit einem Behandlungsintervall von drei bis fünf Wochen nötig.

### **2.4.3 Nebenwirkungen**

Die Laserbehandlung selber wird als unterschiedlich schmerzhaft empfunden. Generell gilt, je höher das verwendete Treatment Level umso schmerzhafter die Behandlung. Durch die Anwendung eines speziellen topischen Lokalanästhetikums vor Therapie und einer Kühlung während der Behandlung lässt sich die Schmerzhaftigkeit jedoch deutlich reduzieren.

Unmittelbar nach Behandlung zeigen sich ein variabel ausgeprägtes Ödem und Erythem, welche sich jedoch meist innerhalb von drei bis vier Tagen zurückbilden. Patienten mit einer Herpesanamnese müssen eine entsprechende antivirale Prophylaxe betreiben. Lichtschutz zur Vermeidung einer postinflammatorischen Hyperpigmentierung ist ebenfalls obligat. Sehr selten kommt es zur Ausbildung von Infektionen oder allergischen Reaktionen auf das topische Anästhetikum. Narbenbildung wird eigentlich nur gesehen, wenn ein Areal zu oft behandelt wird (31).

Allgemein ist die Behandlung sehr gut verträglich und die behandelten Individuen können bereits drei bis fünf Tage nach Lasertherapie wieder am sozialen Leben teilnehmen. Aufgrund des Wirkungsprofils und der Sicherheit der FP ist sie zu einem der am häufigsten eingesetzten ästhetischen Verfahren geworden. Zuletzt wurde die FP auch zunehmend für medizinische Indikationen eingesetzt (32, 33).

## **2.5 Problem**

Einerseits macht die Assoziation der Seborrhoe zu hormonellen Umstellungen wie z.B. der Pubertät bzw. pathologischen Störungen in hormonellen Achsen, wie der Akromegalie, eine therapeutische Intervention oft kompliziert und anspruchsvoll.

Andererseits wird die deutlich häufigere, idiopathische Seborrhoe meist aus dem medizinischen Kontext herausgenommen und dem Feld der Kosmetik zugerechnet. Tatsächlich besteht auch eine „kosmetische“ Einteilung der Gesichtshaut in trockene, normale, fettige und Mischhaut. Hierbei handelt es sich um eine allgemein geläufige Unterscheidung, aber keine exakt medizinisch definierte (34).

Aufgrund dieser Tatsache stehen die Seborrhoe bzw. die Seborrhoea oleosa als eigenständige Entität selten im Zentrum der medizinischen Forschung. Dementspre-

chend sind wenige Behandlungsoptionen zur Therapie der Seborrhoe wissenschaftlich evaluiert worden.

Heute werden zahlreiche Laser- und andere lichtbasierte Systeme zur Therapie der aktiven Akne Vulgaris verwendet (3, 4, 19). Zuletzt konnte aktive Akne auch erfolgreich mittels fraktionierter Photothermolyse behandelt werden (5). In der Literatur wird vermutet, dass die klinische Besserung der aktiven Akne bei Behandlung mit FP auf eine Schädigung der Talgdrüsen zurückzuführen sei (3, 4).

Diese „Direct-Hit“-Theorie gilt als naheliegendste und allgemein anerkannte Hypothese zur Erklärung des Wirkmechanismus der FP auf die sebumproduzierenden Talgdrüsen der Haut.

Eine Erhöhung der Energie pro MTZ führt zu einer erhöhten Eindringtiefe des Laserstrahls sowie zu einem erweiterten Durchmesser der einzelnen MTZ (29). Die humane faciale Gl. Sebacea liegt üblicherweise in einer Tiefe von 300 bis 1000  $\mu\text{m}$  (35). Non-ablative fraktionierte Photothermolyse mit einer Energie von 6 mJ/MTZ erreicht eine Eindringtiefe von ca. 450  $\mu\text{m}$ . Der Laserstrahl kann somit direkt nur oberflächliche Talgdrüsenanteile, wie das Acroinfundibulum, schädigen. Bei einer Behandlung mit 70 mJ/MTZ wird hingegen eine Eindringtiefe von bis zu 1400  $\mu\text{m}$  erreicht und die gesamte Gl. Sebacea könnte so zerstört werden.

Bei jeder Behandlung mit nFP werden ca. 20% der Hautoberfläche erfasst. Dadurch sollte es nach drei Behandlungen zur thermischen Nekrose von mindestens 50% der Talgdrüsen kommen. Gemäß der „Direct-Hit“-Theorie wäre eine signifikant stärkere Reduktion der SE auf der mit 70mJ/MTZ behandelten Seite zu erwarten. Andererseits ist die Behandlung mit 70mJ/MTZ deutlich schmerzhafter.

Es wäre aber auch vorstellbar, dass durch das „Remodeling“ nach Therapie, welche durch Epithelregeneration und Kollagenneogenese gekennzeichnet ist eine funktionelle Reduktion der Sebumexkretion auftritt. In diesem Falle wäre auch eine oberflächliche Therapie mit 6mJ/MTZ ausreichend. Diese Therapie ginge mit deutlich weniger Nebenwirkungen und geringeren Behandlungsschmerzen einher.

Es gibt bis dato jedoch noch keine klinische Studie, die diese Vermutungen untersucht. Weiterhin werden bei der Behandlung mit FP keine evaluierten, optimierten Einstellungen verwendet. Die Lasereinstellungen entstammen der „good clinical practice“, also von Industrie und Ärzten gesammelten Erfahrungswerten. Es bestehen aktuell keine

Studienergebnisse, welche die optimalen Behandlungsparameter zur Reduktion der SER untersuchen und damit zur Besserung der aktiven Akne beitragen.

Da die bisherigen Studien jeweils kurze „Follow-Up“ Zeiten von einem Monat hatten, fehlen desweiteren Daten dazu, ob es sich bei der Reduktion der SER nach nFP um einen transienten oder lang anhaltenden Prozess handelt.

## 2.6 Zielsetzung

Wir führten aus diesem Grund eine randomisierte, einfach verblindete, klinische „Split-face“ Studie durch, um den Einfluss unterschiedlicher Behandlungsparameter der nFP auf die SER bei konstant bleibender Gesamtenergie zu untersuchen.

Basierend auf den Studiendaten wurden für die Evaluation innerhalb dieser Arbeit folgende Leitfragen formuliert:

- (1) Führt die Behandlung humaner Gesichtshaut mittels non-ablativer fraktionierter Photothermolyse (nFP) tatsächlich zu einer objektivierbaren, effektiven Reduktion der Sebumexkretionsrate von Talgdrüsen?

*Neben der Probandenselbsteinschätzung erfolgten zudem wiederholte Messungen der SER mittels Sebutape.*

- (2) Kommt es durch die Behandlung mit unterschiedlichen Behandlungsparametern der nFP (6mJ/MTZ vs. 70mJ/MTZ) bei insgesamt konstant bleibender Gesamtenergie (ca. 3kJ) zu einem unterschiedlichen Einfluss auf die SER?

- (3) Handelt es sich bei der Reduktion der Sebumexkretion um einen transienten oder langanhaltenden Prozess?

*Während in den bisherigen Studien lediglich eine Messung der SER nach Behandlung erfolgte führten wir Follow-Up (FU) Untersuchungen über 6 Monate durch.*

- (4) Besteht innerhalb der Gesichtshälfte ein Unterschied in der Reduktion der Sebumexkretionsrate zwischen sebumreicher T- und sebumarmer U-Region?



## **3 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN**

### **3.1 Patienten**

Wir schlossen 25 gesunde Probanden, welche die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, in unsere prospektive Studie ein. Die Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster stimmten dem Prüfplan zu. Die Probanden gaben vor Aufnahme in die Studie eine schriftliche Einwilligungs- und Einverständniserklärung ab. Nach einer initialen Untersuchung („Baseline“) erhielten die Probanden in einem Intervall von jeweils 4 Wochen insgesamt 3 FP Behandlungen mittels eines Erbium-Glas gepumpten, non-ablativen fraktionierten Lasersystems (Fraxel re:store<sup>®</sup>, Solta Medical, USA).

Die SER wurde zu jedem Untersuchungszeitpunkt mit Sebutapes<sup>®</sup> gemessen. Zeitgleich wurde die subjektive Probandeneinschätzung bezüglich der Seborrhoe mittels Fragebögen erhoben und es wurde eine Fotodokumentation durchgeführt.

Einschlusskriterien
<p data-bbox="252 436 1342 472">Für den Einschluss in die Studie muss der Proband die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol data-bbox="300 636 1150 1108" style="list-style-type: none"><li data-bbox="300 636 1150 741">5. Patient wurde über die Studie aufgeklärt und hat seine schriftliche Einwilligung (informed consent) zur Studienteilnahme gegeben.</li><li data-bbox="300 786 1150 857">6. Weibliche oder männliche Patienten älter als 18 Jahre, Fitzpatrick Hauttyp I-IV.</li><li data-bbox="300 920 1150 992">7. Seborrhoea oleosa oder keine aktive Akne vulgaris des Gesichts mit residualer Seborrhoe</li><li data-bbox="300 1037 1150 1108">8. Studienteilnehmer sollten frei von schwerwiegenden systemischen Erkrankungen sein.</li></ol>
Ausschlusskriterien
<p data-bbox="252 1400 1358 1485">Ein Ausschluss aus der Studie erfolgt, wenn der Proband eine der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ol data-bbox="252 1603 1230 1917" style="list-style-type: none"><li data-bbox="252 1603 1230 1639">1. Probanden mit einer aktiven, entzündlichen, facialem Acne vulgaris.</li><li data-bbox="252 1684 810 1720">2. Schwangere oder stillende Frauen.</li><li data-bbox="252 1765 938 1800">3. Gleichzeitige Teilnahme an anderen Studien.</li><li data-bbox="252 1845 954 1917">4. Gleichzeitige Einnahme von oralen Vitamin-A-Derivaten zur Behandlung der Akne vulgaris.</li></ol>

5. Bakterielle, virale oder mykotische faziale Hautinfekte.
6. Verdacht auf Alkoholabusus, Drogen- oder Medikamentenmissbrauch
7. Weitere schwerwiegende systemische oder dermatologische Erkrankungen
8. Stark sonnengebräunte Haut
9. Bekannte Unverträglichkeit gegenüber Lokalanästhetika

**Grafik 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie**

## **3.2 Material und Methoden**

### **3.2.1 Behandlung mit dem 1.550nm nFP-Lasersystem**

Im Rahmen der initialen Untersuchung („Baseline“) wurden die 25 Studienteilnehmer randomisiert und einfach verblindet in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Zuteilung der Gesichtshälften wurde randomisiert, um beide Therapiekonzepte verblindet auswerten zu können. Während wir eine Gesichtshälfte mit sehr hoher Energie pro MTZ (70mJ/MTZ) bei geringerer MTZ Gesamtzahl (220 MTZ/cm<sup>2</sup>) behandelten, wurde die kontralaterale Gesichtshälfte mit niedriger Energie pro MTZ (6mJ/MTZ) und hoher MTZ Gesamtzahl (2625 MTZ/ cm<sup>2</sup>) therapiert. Im Vergleich zu anderen Studien blieb die Gesamtenergie pro Gesichtshälfte in unserer Studie konstant und zwar bei ca. 3 Kilojoule (kJ).

Die Probanden erhielten insgesamt drei Behandlungen. Das Intervall zwischen den Behandlungen betrug dabei vier Wochen. Patienten mit einer positiven Herpes-Anamnese erhielten eine medikamentöse Prophylaxe mit Valaciclovir® 2 x 500 mg/Tag.

Am Behandlungstag wurde die Gesichtshaut der Probanden zunächst mit Octenisept® desinfiziert. Dies diente einerseits der Entfernung von Make-Up, einer Keimreduktion der oberflächlichen Haut und insbesondere der Entfettung der Haut zur nachfolgenden Messung der SER. Nach Messung der SER mittels Sebutapes (siehe dort) wurde die Haut mit einer speziellen anästhesierenden Crème (Zusammensetzung: Lidocain Base

23%, Tetracain Base 3.5%, Tetracain-HCL 3.5%, Lipothene 133 Base ad 100%) über eine Stunde inkubiert. Aufgrund der besonderen Galenik der Crème ist eine deutlich höhere Konzentration an Lokalanästhetikum im Vergleich zu kommerziell erhältlichen topischen Anästhetika möglich.

Unmittelbar vor Therapiebeginn wurde dann eine blaue Lebensmittelfarbe (OptiGuide Blue, Reliant Technologies®) als Kontrastmittel aufgetragen und der Patient erhielt einen Augenschutz. Ein spezieller Sensor im Handstück misst unter Zuhilfenahme des Kontrastmittels die Behandlungsgeschwindigkeit in Echtzeit und setzt dann, an die Geschwindigkeit adaptiert, immer eine konstante Menge von Laserimpulsen.



Abb. 6: Der Fraxel re:store® Laser (Quelle: Solta Medical, USA).

Die eigentliche Behandlung lief folgendermaßen ab:

Die Laserbehandlung orientiert sich an den ästhetischen Einheiten des Gesichtes. Die Gesamtenergie wird nicht in einem Durchgang appliziert, sondern es wird in insgesamt vier Durchgängen behandelt. Hierzu wird die Haut innerhalb der ästhetischen Einheit zunächst in horizontalen Linien mit einem 50%-igen Overlap behandelt. Danach wird senkrecht dazu in der vertikalen Richtung mit ebenfalls einem Overlap von 50% behandelt. Dieser Vorgang wird dann entsprechend wiederholt. Die Behandlung erfolgte einseitig verblindet, d.h. nur der behandelnde Prüfarzt kannte die Lasereinstellungen.

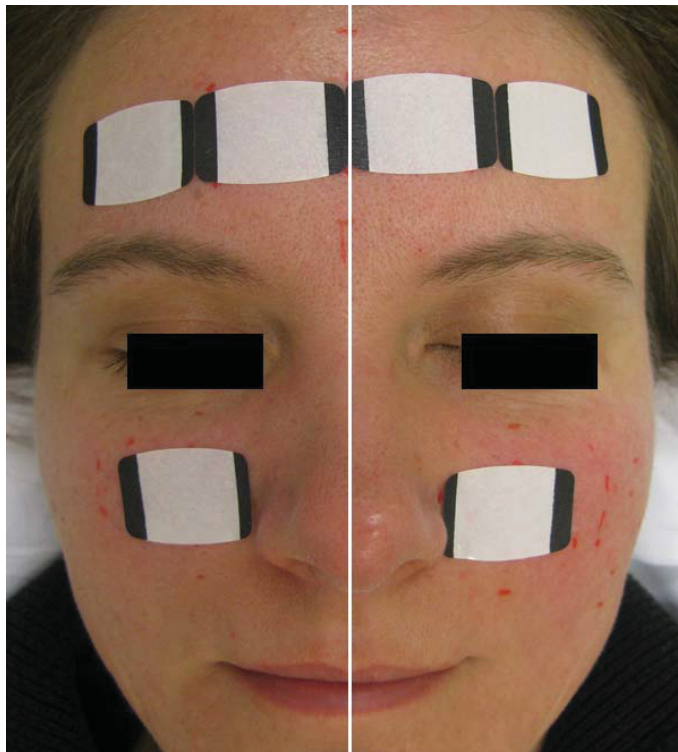


**Abb.7: Behandlung mit dem Fraxel re:store<sup>®</sup> und Optiguide Blue. Bildrand rechts: Kühlung (Quelle: Solta Medical, USA).**

Nach Therapie wurde die Optiguide Blue Farbe mit einer antiseptischen Waschlotion (Octenisan<sup>®</sup>, Schuelke) vorsichtig entfernt. Die Patienten wurden anschließend mit einer speziellen Crème (Cicalfate<sup>®</sup>, Avène) versorgt und wurden angewiesen die Haut mit Coolpacks gut zu kühlen. Eine regelmäßige Nachsorge wurde am ersten oder zweiten Tag nach Behandlung durchgeführt.

### 3.2.2 Messung der Sebumexkretionsrate mittels Sebutape®

Im Rahmen der Ausgangsuntersuchung sowie bei jeder der insgesamt drei Nachsorgeuntersuchungen wurde bei den Probanden an der Stirn innen, der Stirn außen sowie an den Wangen die Sebumexkretion mittels Sebutape® (CuDerm Corporation, 2929 Carlisle, Ste.380 Dallas, TX 75204, USA) gemessen. Somit standen pro Untersuchung für jeden Probanden insgesamt sechs Sebumwerte zur Verfügung. Stirninnen- und Stirnaußenseite wurden als sebumreiche T-Region zusammengefasst, während die Wange die sebumärmere U-Region repräsentiert (34). Die Messung der SER erfolgte für jeden Probanden zur jeweils selben Tageszeit. Dies soll der diurnalen Schwankung der SER Rechnung tragen. Initial wurde die Gesichtshaut mit einer desinfizierenden Lösung (Octenisept®, Schuelke) entfettet. Nach 40 Minuten wurde die Haut erneut entfettet und die Sebutapes wurden an zuvor gekennzeichneten Stellen aufgebracht. Die Kennzeichnung am Patienten erfolgte mittels der initial durchgeführten Photodokumentation. Dies war insofern von Bedeutung, damit die Sebutapes konstant an der selben Stelle angebracht wurden. Der Meßzyklus pro Areal betrug 20 Minuten. Das Sebutape wurde mit Pinzette vom Probanden entfernt belassen auf eine spezielle kontrastierende Tafel zur Auswertung übertragen.

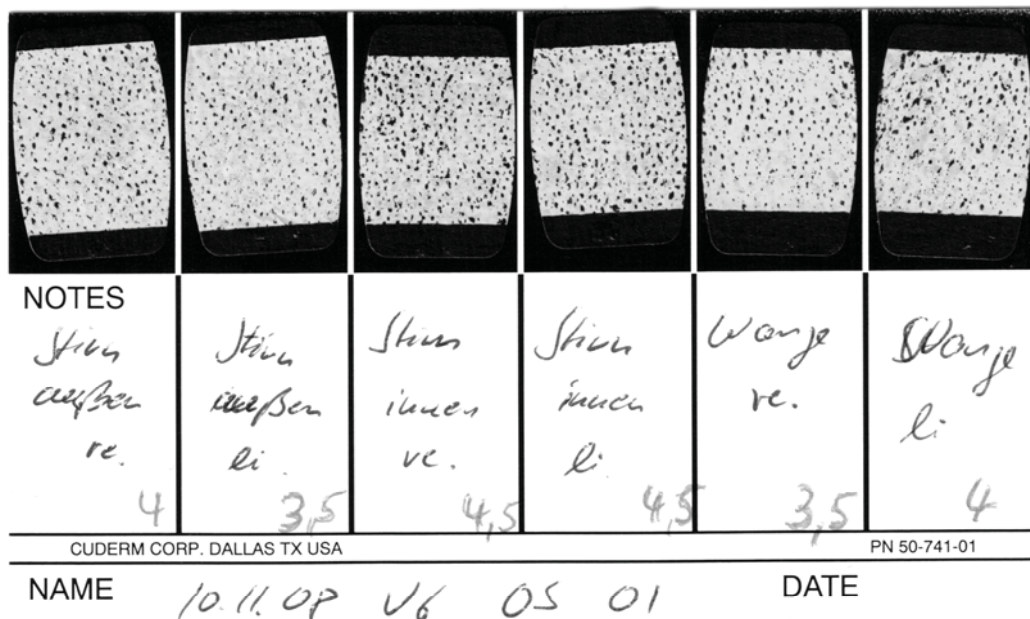


**Abb. 8: Behandlungsbeispiel und Messung der SER mit Sebutape®**

**(1. Gesichtshälfte: 3 Behandlungen mit Fraxel re:store®, 6 mJ/MTZ, MTZ Dichte 2632/cm<sup>2</sup>, Gesamtenergie 3 KJ, jeweils Stirn innen, Stirn außen, Wange**

**2. Gesichtshälfte: 3 Behandlungen mit Fraxel re:store®, 70 mJ/MTZ, MTZ Dichte 220/cm<sup>2</sup>, Gesamtenergie 3 KJ, jeweils Stirn innen, Stirn außen, Wange)**

Sebutapes bestehen aus einem lipidabsorbierenden, polymerischen Filmstreifen. Dieser Filmstreifen wird auf die zuvor entfettete Haut aufgebracht und kleinste Sebumexkretionen werden auf dem lipophilen Film aufgefangen. Der Ort der Sebumaufnahme wird dadurch transparent für sichtbares Licht und die Quantität und Größe der Lipidtröpfchen ist direkt proportional der Sebumexkretion des Individuums in diesem Areal. Die gesammelten Sebutapes werden auf eine kontrastierende schwarze Karte aufgebracht und können dann subjektiv visuell bewertet werden bzw. einer computerbasierten Bildanalyse, in unserem Falle mit Adobe Photoshop® CS3, unterzogen werden.



**Abb.9:** Sebutapes auf der entsprechend beschrifteten, kontrastierenden Karte.

Vorteile dieser Methodik sind ihre benutzerfreundliche Anwendbarkeit und ihre Reproduzierbarkeit. Nachteilig ist die teils mindere Haftung des Filmstreifens auf der Haut, wodurch falsch negative Abschnitte entstehen können. Nicht sorgfältig entfettete Haut führt wiederum zu einer falsch positiven Verfälschung des Ergebnisses. Kommerziell erhältliche Analysesoftware, welche die Lipidtröpfchen pro Areal berechnet, erlaubt es nicht, diese Areale von der Bewertung auszugrenzen. Wir entschlossen uns daher, die Auswertung der Daten selbstständig mittels des Bildbearbeitungsprogrammes Adobe Photoshop® CS3 (Adobe Systems GmbH®, München) durchzuführen. Hierdurch konnten wir die makroskopisch deutlich zu erkennenden falsch negativen, bzw. falsch positiven Flächen des Sebutapes von der Analyse ausschließen. Den eventuell entstehenden Untersucher-Bias nahmen wir bewusst in Kauf. Dieser erscheint im Vergleich zu den Abweichungen die durch die Analyse fehlerhafter Messareale entstehen würde gering. Die durch die Sebumexkretion veränderte Oberfläche innerhalb des einzelnen Sebutapes wurde dann als prozentualer Anteil an der Gesamtfläche des Analyseareals ausgemessen.



### 3.2.3 Datenerhebung

Neben der Messung der SER mittels Sebutape wurden standardisierte Photographien am Tag vor der ersten Behandlung und im Rahmen der Nachsorgeuntersuchungen nach einem, drei und sechs Monate nach Behandlung aufgenommen.

Im Rahmen der Ausgangsuntersuchung („Baseline“) sowie der Nachsorgeuntersuchungen wurden die Probanden mittels Fragebögen zur Hautfettigkeit befragt. Die Probandenselbsteinschätzung wurde dann separat für jede Gesichtshälfte auf einer Skala von 0 (keine Hautfettigkeit) bis 5 (stärkste Ausprägung der Hautfettigkeit) eingetragen.

### 3.2.4 Statistische Analyse

Sämtlichen erhobenen Daten wurden einer statistischen Analyse zugeführt. Wir verwendeten für den Vergleich der beiden therapeutischen Konzepte (70 mJ/MTZ vs. 6 mJ/MTZ) zu den jeweiligen Beobachtungszeiten (FU nach einem, drei und sechs Monaten) untereinander und im Kontext des zeitlichen Verlaufs (Follow-UP für 6 Monate) zwei verschiedene Analysemethoden.

Einerseits erfolgte eine univariante Varianzanalyse (ANOVA vom englischen: Analysis of Variance), andererseits erfolgten gepaarte, zweiseitige t-Tests.

Als statistisch signifikant wurden p-Werte  $< 0,05$  angenommen.

Die Daten wurden in Microsoft Excel<sup>®</sup> aufbereitet und mit GraphPad Prism Version 5.0<sup>®</sup> (GraphPad Software<sup>®</sup>, Inc., La Jolla, CA 92037 USA) statistisch ausgewertet und visualisiert.

## 4 ERGEBNISSE

Von den ursprünglich 25 Probanden, welche wir in die Studie aufgenommen hatten, haben 22 alle Nachuntersuchungen absolviert. Bei zwei Probanden musste aufgrund der mit der Behandlung verbundenen Schmerzen vom ursprünglichen, standardisierten Behandlungsprotokoll abgewichen werden. Damit konnten die vollständigen Datensätze von 20 Probanden der Auswertung zugeführt werden.

Pro Proband standen zu jedem der vier Untersuchungstermine (Baseline, FU- eins, zwei und drei) für jeweils beide Verfahren die Messungen der Sebum-Exkretion für Stirn-Innenseite, Stirn-Außenseite und Wange zur Verfügung. Die beiden Werte für die Stirn wurden jeweils gemittelt und denen der Wange gegenüber gestellt. Zudem wurden auch die Mittelwerte aller drei Lokalisationen einer statistischen Betrachtung zugeführt.

### 4.1 Sebumexkretionsrate

Die Behandlung humaner Gesichtshaut mit nFP mit 6 mJ/MTZ beziehungsweise mit 70 mJ/MTZ führte zu jedem untersuchten Zeitpunkt, also nach einem, nach drei sowie nach sechs Monaten, zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Sebum-Exkretionsrate ( $p < 0,05$ ) im Vergleich zum gemessenen Ausgangswert.

Bei beiden Verfahren kam es zum ersten Follow-Up, einen Monat nach der letzten Behandlung, zu einer Halbierung der Sebum-Exkretion. Dieser Reduktion folgte dann ein Anstieg auf 83% des Ausgangswertes nach drei Monaten.

Interessanterweise zeigte sich ein erneuter Abfall (auf 55% des Ausgangswertes) nach sechs Monaten (Abbildung 10). Somit konnte gezeigt werden, dass die Therapie humaner Gesichtshaut mit FP zu einer signifikanten Reduktion der SE führt.

Die ANOVA ergab für den Vergleich der beiden Therapien im Kontext des zeitlichen Verlaufs einen p-Wert von  $< 0,0001$ , die p-Werte der entsprechenden t-Tests analoge Werte. Dieser Messwert ist jedoch auch signifikant reduziert im Vergleich zum gemessenen Ausgangswert der Sebumexkretion ( $p < 0,05$ ).

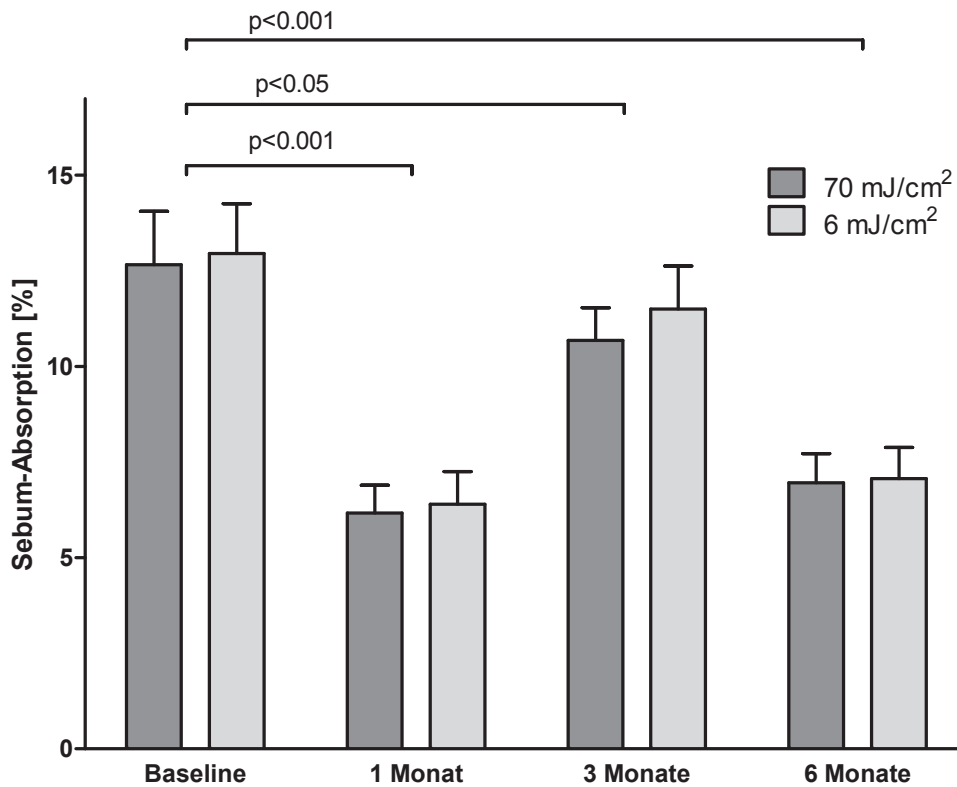


Abb. 10: Abnahme der Sebumexkretionsrate nach Therapie mit fraktionierter Photothermolyse im zeitlichen Verlauf. In Bezug auf die Ausgangsuntersuchung zeigten sich p-Werte von  $p < 0,001$  nach einem und nach 6 Monaten. Nach 3 Monaten ergab sich ein p-Wert von  $p < 0,05$ . Die Werte waren somit zu jedem gemessenen Zeitpunkt statistisch signifikant.

Der Abbildung ist ebenfalls zu entnehmen, dass es sich bei der Reduktion der SER nach FP um keinen transienten, sondern einen langanhaltenden Effekt handelt. Nach einem halben Jahr zeigte sich nach wie vor eine Reduktion der SE auf 55% des Ausgangswertes.

#### 4.2 Vergleich der unterschiedlichen Behandlungsparameter

Überraschende Ergebnisse zeigte eine der Kernfrage unserer Studie. Die Frage nach einem Unterschied in der Abnahme der Sebumexkretionsrate nach Behandlung mit 6 mJ/MTZ vs. 70 mJ/MTZ bei insgesamt gleichbleibender Gesamtenergie.

In der Auswertung der unterschiedlichen Therapiekonzepte gab es zu keinem Beobachtungszeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den mittels Sebutape be-

stimmten SER. Der p-Wert war dabei durchgehend  $> 0,05$ , die ANOVA erbrachte für den Vergleich der Therapien einen p-Wert von 0,7739 (Abbildung 11). Daraus lässt sich folgern, dass die Energie/MTZ und damit die unterschiedliche Eindringtiefe bei gleichbleibender Gesamtenergie für die von uns gewählten Parameter keinen Einfluss auf das Behandlungsergebnis haben.

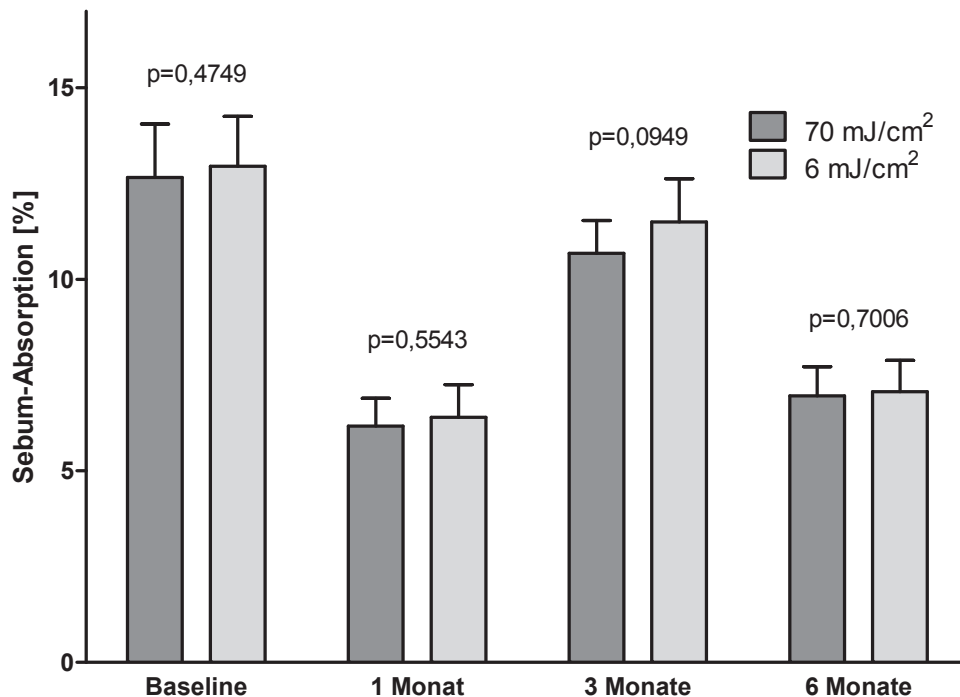


Abb.10: Vergleich der unterschiedlichen Behandlungskonzepte gegeneinander im Verlauf der Studie.

### 4.3 Vergleich der SER zwischen sebumreicher T- und sebumarmer U-Region

Bezüglich dieser Frage erfolgt der Vergleich der beiden Regionen nicht zwischen den unterschiedlich behandelten Gesichtshälften, sondern innerhalb der jeweils einem Therapiekonzept zugeführten Gesichtsseite. Diese Fragestellung war insofern interessant, da man sich im Rahmen der „Direct Hit“ Theorie erwarten könnte, dass die an Talgdrüsen reiche T-Region stärker von der Lasertherapie angegriffen wird als die mit weniger und kleineren Drüsen versorgte U-Region. Aber auch hier war der Vergleich der Sebumexkretion zwischen der sebumreichen T- und der sebumarmen U-Region

einer Gesichtshälfte zu keinem Zeitpunkt signifikant ( $p > 0,05$ ). Wie zu erwarten, verliefen die Muster der Sebumsuppression weitestgehend parallel.

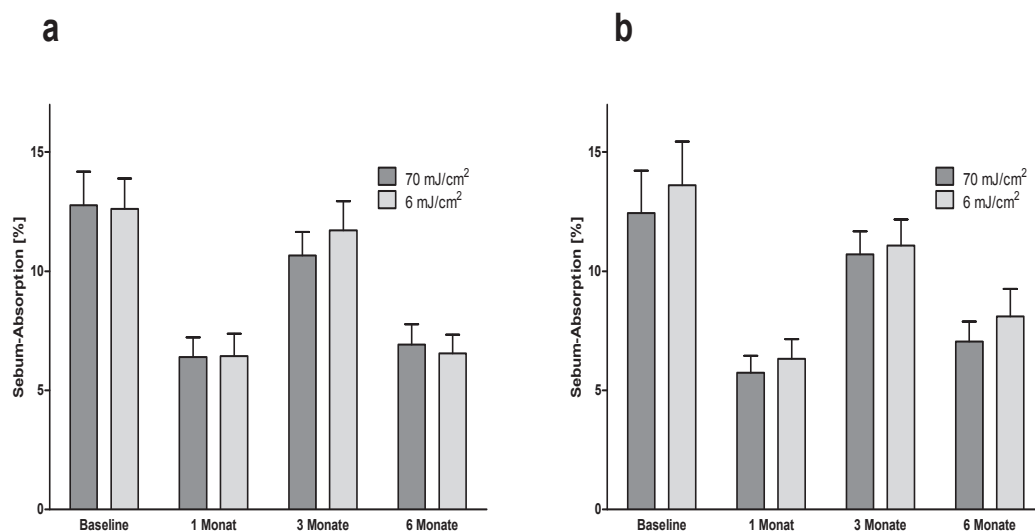


Abb.11: Vergleich der sebumreichen T- und der sebumarmen U- Region im zeitlichen Verlauf (a: Stirn, b: Wange).

#### 4.4 Probandenselbsteinschätzung

Die Probanden beantworteten bei der Ausgangsuntersuchung, sowie den drei Nachsorgeuntersuchungen Fragebögen zur absoluten Ausprägung der Hautfettigkeit zu. Analog zu den mittels Sebutape gemessenen Werten zeigt sich auch in der Probandenselbsteinschätzung nach einem, nach drei sowie nach sechs Monaten eine signifikante Reduktion der SER ( $p < 0,05$ ).

Da die Werte für die sebumreiche T- und sebumarme U-Region analog den gemessenen Daten keinen signifikanten Unterschied ergaben, wurde die Selbsteinschätzung für die Auswertung pro Gesichtshälfte gemittelt.

Der Vergleich der beiden unterschiedlich behandelten Gesichtshälften miteinander ergab ebenfalls keine messbare Signifikanz (Abbildung 13). Bei der ersten Nachsorgeuntersuchung zeigte sich eine annähernde Halbierung (auf 54% für 70 mJ bzw. 53% für 6 mJ), dann wieder ein Anstieg auf 87% des Ausgangswertes, bei der dritten Nachsorgeuntersuchung dann ein Wert von 61% des Ausgangswertes. In der Probandeneinschätzung spiegelt sich auch die geringfügigere Reduktion der SE im Rahmen der

2. Nachfolgeuntersuchung wider. Der Wert bleibt jedoch statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) vermindert im Vergleich zur Ausgangseinschätzung.

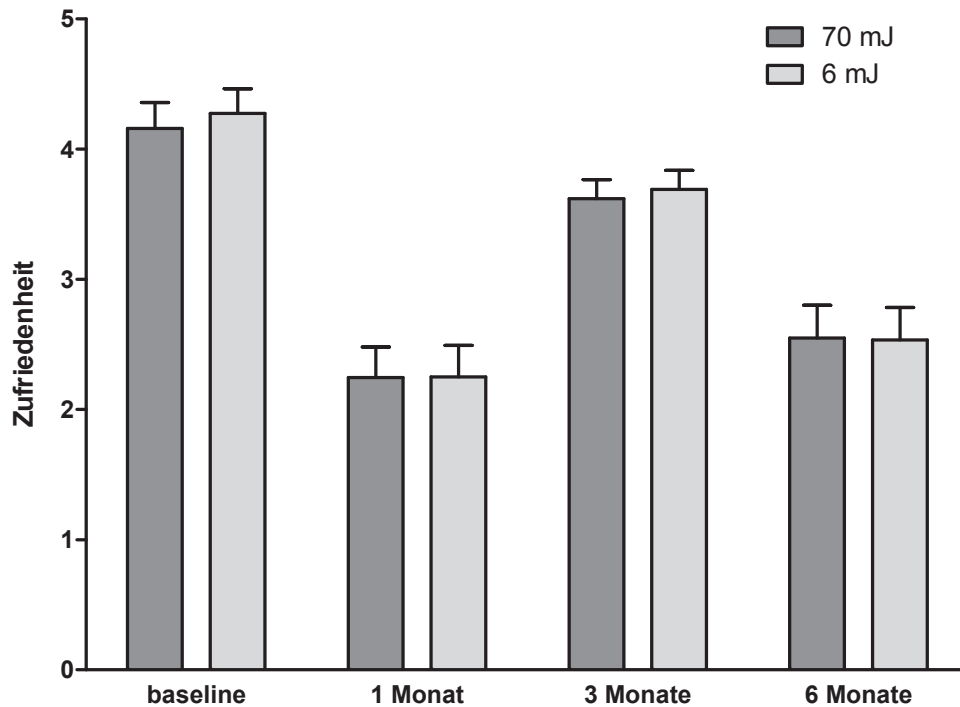


Abb. 13: Probandenselbsteinschätzungen zu den verschiedenen Behandlungszeitpunkten der Studie. Da sich auch hier keine Unterschied zwischen T- und U-Region zeigte erfolgt die gemittelte Darstellung aller Regionen des Gesichtes. (0=keine Hautfettigkeit, 5= maximale Ausprägung der Hautfettigkeit).

## 5 DISKUSSION

Die Seborrhoe als funktionelle Störung der Talgdrüsen steht nur selten im Zentrum der klinischen Forschung. Obwohl sie sehr häufig ist und die Betroffenen stigmatisiert, bestehen kaum Therapieoptionen (1, 13). Dies scheint damit zusammenzuhängen, dass die Seborrhoe mehr als kosmetisches Problem, denn als eigene Krankheitsentität betrachtet wird und somit entsprechend wenige Forschungsdaten vorhanden sind (36). Zwei rezente Arbeiten (4, 36) konnten zeigen, dass FP zu einer wirksamen Reduktion der SER führt. Das bei der FP verwendete Lasersystem arbeitet mit einer Wellenlänge von 1.550 nm im nahen Infrarotbereich. Der Hauptabsorber der Laserenergie in diesem Wellenlängenbereich ist Wasser. Die von Isarria et al. postulierte „Direct-Hit Theorie“ besagt, dass das spezifische, thermale Schädigungsmuster der MTZs die Talgdrüsen und deren Bestandteile direkt schädigen bzw. zerstören könnte (4). Diese Erklärung gilt als allgemein anerkannte Hypothese zur Erklärung des Wirkmechanismus der FP auf die sebumproduzierenden Talgdrüsen der Haut. Eine weitere Hypothese(36) postuliert, dass es durch die Kollagenneogenese im Rahmen des Remodeling nach Laserbehandlung zu einer quasi „Straffung“ der Talgdrüse kommt. Zudem sollen Umbauvorgänge im Epithel der Epidermis zu einer Drosselung des Talgflusses führen.

Bislang wurde noch keine Studie durchgeführt, welche die Auswirkungen unterschiedlicher Behandlungsparameter der FP auf die Sebumexkretion untersucht. Um den Konzepten der „Direct Hit“ Theorie und der „Straffung“ der Talgdrüsen mit funktionellem epidermalembau gerecht zu werden, entschlossen wir uns eine klinische Studie mit zwei konträren Therapiekonzepten durchzuführen. Im Rahmen einer klinischen, prospektiven, einfach verblindeten Split-Face Studie untersuchten wir den Einfluss variabler Energieverteilungen des Lasers und somit unterschiedlich ausgedehnter MTZs auf die SER. Während die Gesamtenergie pro Gesichtshälfte bei jeweils 3 kJ konstant blieb, wurde randomisiert eine Gesichtshälfte mit 6 mJ/MTZ und die andere Gesichtshälfte mit 70 mJ/MTZ behandelt. Daraus resultierten für die mit 70 mJ/MTZ behandelte Gesichtshälfte lediglich 220 MTZ/cm<sup>2</sup>, welche jedoch eine Eindringtiefe von bis zu 1400 µm erreichen. Die kontralaterale, mit 6 mJ/MTZ behandelte Gesichtshälfte hingegen erreichte eine hohe MTZ Gesamtzahl von 2625 MTZ/ cm<sup>2</sup>, bei einer vergleichsweise niedrigen Eindringtiefe von 400 µm. Die Messungen erfolgten einerseits in der sebumreichen T-Region sowie der sebumärmeren U-Region des Gesichtes (15).

### **5.1 Therapie mit FP führt zu einer langanhaltenden, effektiven Reduktion der SER humaner Talgdrüsen**

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass es nach dreimaliger Behandlung humaner Gesichtshaut mittels nFP sowohl mit 6 mJ/MTZ als auch mit 70 mJ/MTZ zu einer langanhaltenden, signifikanten Reduktion der Sebumexkretion kommt. Die Reduktion der SER war im Vergleich zum Ausgangswert zu jedem Zeitpunkt der Nachuntersuchungen, sprich nach einem, drei und sechs Monaten signifikant reduziert. Issaria et al. beschreiben eine Reduktion der SER nach Behandlung mit nicht-ablativer FP. Das Follow-Up in dieser Studie erfolgte allerdings nur über einen Monat und die tatsächlichen Daten wurden nicht publiziert. In unserer Studie erfolgten die FU Untersuchungen über 6 Monate und zu diesem Zeitpunkt zeigte sich weiterhin eine Reduktion der SER von 45 %.

Diese eindrucksvollen Werte sind gleichwertig zu der Sebumsuppression, welche bei Therapie mit Isotretinoin erreicht wird (14, 15). Allerdings geht die nFP mit deutlich weniger unerwünschten Nebenwirkungen und Kontraindikationen einher. Die langanhaltende und hocheffektive Reduktion der SER scheint ein erster Hinweis für einen globaleren Wirkmechanismus der Lasertherapie als nur einer vorübergehenden lokalen Zerstörung eines Teils der Talgdrüsen oder eines funktionellen Umbaus im Rahmen des Remodeling zu sein. Durch die schnelle Regeneration der multipotenten basaloïden Sebozyten wäre ein frühzeitigerer Anstieg der Sebumexkretion nach spätestens 8 Wochen zu erwarten.

### **5.2 Vergleich der Sebumsuppression zwischen T- und U-Region einer Gesichtshälfte.**

Im Vergleich der sebumreichen Stirn (T-Region) und der sebumarmen Wange (U-Region) zeigte sich ein parallel verlaufendes, nahezu identes Muster der Reduktion der SER. Ein signifikanter Unterschied der Sebumsuppression zwischen T- und U-Region bestand allerdings zu keinem Zeitpunkt ( $p > 0,05$ ). Auch die subjektive Patientenselbsteinschätzung der Reduktion der SER ist nahezu deckungsgleich zu den mittels Sebutape gemessenen objektiven Daten. Hier zeigt sich ebenfalls zu jeder der drei NU eine signifikante Reduktion der SER. Dies spricht für die Sebutape-Messungen als gut anwendbare, reproduzierbare Methodik und auch für die gute Reproduzierbarkeit unserer Auswertungsmethodik mittels Photoshop®. Gemäß der „Direct-Hit“ Theorie



wäre eine stärkere Sebosuppression über der T-Region zu erwarten gewesen. Der streng parallele Verlauf der Reduktion der SER in den Messungen sowie in der Selbsteinschätzung der Probanden mit einem Anstieg im Rahmen des 3 Monate Follow-Ups und erneutem Absinken beim 6 Monate FU spricht erneut für einen bisher unbekanntem systemischen Effekt der Lasertherapie.

### **5.3 Vergleich der beiden unterschiedlichen Behandlungskonzepte (Patientenselbsteinschätzung und Sebutape-Messungen)**

Eine der Kernfragen unserer Studie beschäftigte sich mit dem Einfluss zweier erheblich unterschiedlicher Therapiekonzepte in Bezug auf die SER.

Das zunächst unerwartete Ergebnis unserer Studie war, dass sich zu keinem Zeitpunkt in der Nachsorge ein signifikanter Unterschied in der Reduktion der SE zwischen den beiden unterschiedlich behandelten Gesichtshälften zeigte ( $p > 0,05$ ). Dies war insofern verwunderlich, da der einzelne Laserstrahl in der MTZ bei einer Energie von 6 mJ eine Eindringtiefe von maximal 400(-450)  $\mu\text{m}$  erreicht. Ein Laserstrahl bei 70 mJ/MTZ erreicht eine Eindringtiefe von maximal 1500  $\mu\text{m}$  (Quelle: Solta Medical<sup>®</sup>, USA). Die humane faziale Gl. Sebacea liegt üblicherweise in einer Tiefe von 300 bis 1000  $\mu\text{m}$  (35). Mit einer Behandlungsenergie von 6mJ/MTZ und einer Eindringtiefe von bis zu 450  $\mu\text{m}$  erreicht der Laserstrahl nur die sehr oberflächlichen Anteile einiger Talgdrüsen, wie das Acroinfundibulum. Der eigentliche Hauptteil der Talgdrüsen, der Drüsenazinus, wird nicht erreicht. Gemäß der „Direct-Hit“-Theorie sollte daher diese Lasereinstellung die Sebumexkretion der Talgdrüsen nicht langfristig beeinflussen können. Dagegen wird bei einer Behandlung von 70 mJ/MTZ eine Eindringtiefe von weit über einem Millimeter erreicht und die gesamte Gl. Sebacea kann so bei einem „Direct-Hit“ zerstört werden. Da mit jeder Behandlung ca. 20 % der Hautoberfläche erfasst werden, sollte dies nach drei Behandlungen zur thermischen Nekrose von weit über 50 % der Talgdrüsen führen. Entsprechend der „Direct-Hit“-Theorie wäre daher eine signifikant stärkere Reduktion der SER auf der mit 70 mJ/MTZ behandelten Seite zu erwarten. Diese Theorie muss allerdings nun durch die vorliegenden Studiendaten angezweifelt werden. Wäre lediglich eine funktionelle Suppression der Sebumsekretion durch „Strafung der Talgdrüsen“ und epidermales Remodeling ein entscheidender Faktor gewesen, so hätte sich bei dem Therapiekonzept mit 6 mJ/MTZ eine deutlichere Sebosuppression zeigen müssen.

Da sich die beiden Therapiekonzepte nicht signifikant voneinander unterscheiden, weder im direkten Vergleich miteinander, noch zwischen dem sebumreichen und sebumarmen Areal der gleich behandelten Seite, wir aber auch nach sechs Monaten immer noch eine effektive Sebosuppression sehen, vermuten wir, dass andere sebosuppressive, der Lasertherapie assoziierte Mechanismen zumindest zusätzlich, wenn nicht hauptverantwortlich, für die lang anhaltenden Veränderungen der Sebumreduktion sein müssen.

#### **5.4 Systemische Suppression der Sebumexkretionsrate nach Fraktionierter Photothermolyse?**

In einer früheren Studie mit einem Lasersystem, welches ebenfalls im nahen Infrarotbereich arbeitet, untersuchten Laubach et al den Einfluss eines 1.450 nm Diodenlaser auf die SE nach dreimaliger Therapie. Die Suppression der SE erreichte auf dem behandelten Feld sowie auf dem nicht behandelten, kontralateralen Kontrollareal keine Signifikanz. Interessanterweise zeigte sich jedoch auf behandelter wie auf nicht behandelter Seite ein Rückgang der SE. Auch hier wurde von den Autoren vermutet, dass die gleichmäßige Reduktion der SE nach nFP auf einen systemischen Effekt der Laserbehandlung zurückzuführen sein (37).

Ein Mechanismus, der die gleichmäßige Reduktion der SE auf molekularem Niveau steuern könnte, ist eine Hochregulation von TGF- $\beta$ 1 und TGF- $\beta$ 2 nach nFP (38). TGF- $\beta$ 1 ist ein wichtiges antiinflammatorisches Zytokin und ein wichtiger Regulator der Talgdrüse. Kanda und Watanabe zeigten einen „anti-Androgen“ Effekt in der Haut, welcher somit einen relativen Rückgang der Sebumexkretion bewirken könnte (39). Zudem konnte gezeigt werden, dass TGF- $\beta$  eines der potentesten Immunsuppressiven Cytokine überhaupt darstellt (40). Somit könnte TGF- $\beta$  auf mehreren Ebenen systemisch zur langfristigen Suppression der SER beitragen.

#### **5.5 Limitationen**

Da wir großen Wert auf die möglichst exakte Abschätzung des Behandlungserfolges durch die Probanden legten, entschlossen wir uns eine panfaziale Gesichtsbehandlung durchzuführen. In der Literatur finden sich Studien, die das Problem der Beurteilung minimaler Veränderungen, dem Versuch objektive Messdaten und subjektive Einschätzungen zu korrelieren, als schwer auswertbar ansehen (41). Auch unserer eigenen

Erfahrung nach, ist es schwierig den Behandlungserfolg einer Lasertherapie einzuschätzen, wenn diese nur in einem kleinen Areal erfolgt und subtile Parameter wie die SER untersucht werden (37).

Durch diesen panfazialen Behandlungsansatz ergibt sich allerdings eine wichtige Limitation unserer Studie: Das Fehlen eines unbehandelten Test-Areals.

Ein Test-Areal wird in Bezug auf die Messung der Sebumexkretion wegen der wiederholt beschriebenen regionalen, saisonalen und auch diurnalen Fluktuationen der SE gefordert (42). Um dem circadianen Rhythmus der SE gerecht zu werden, erfolgte das Ablesen der Sebutapes immer in der Tagesmitte.

Bezüglich der saisonalen Unterschiede der Sebumexkretion wissen wir um einen Anstieg der basalen Sebumexkretion im Frühling und Sommer und einen Rückgang in Herbst und Winter. Die zweite Nachsorgeuntersuchung (FU) unserer Studie erfolgte im Hochsommer (Juni). In den Sebutapemessungen der FU-2 zeigte sich ein entsprechender Anstieg der SE im Vergleich zu der ersten FU (Winter) und der dritten FU (Herbst, Abbildungen 10-12). Im Vergleich zum Ausgangswert war die Suppression der SE für beide Gesichtshälften trotzdem zu allen Zeitpunkten signifikant ( $p > 0,05$ , Abbildung 2). Vergleicht man Kurven zur saisonalen Fluktuation der SE(42) mit unseren Ergebnissen, korreliert der Anstieg der SER im Hochsommer mit den bekannten Daten und unterstützt die Theorie einer konstanten, langanhaltenden Sebumsuppression durch Behandlung mit FP.

Auch in der Probandenselbsteinschätzung wurde bei der FU-2 eine Zunahme der SE angegeben. Die gemessene Reduktion der SE ist im Vergleich zum Ausgangswert aber immer noch statistisch signifikant für beide Gesichtshälften ( $p < 0,05$ ).

Die Anwendung kleiner behandelter und „negativ-kontrollierter“ Areale in der T- und der U-Region einer Gesichtshälfte würden einen jeweils korrelierenden Basalwert liefern. Eine exakte Einschätzung subtiler Änderungen, wie der SER Reduktion an Stirn und Wange, würde dadurch erheblich erschwert. Da die Daten zur Variation der SE an demorts hinlänglich untersucht wurden (42, 43) und somit fragliche Mehrinformation liefern würden, entschlossen wir uns für die Gewinnung einer exakteren Probandeneinschätzung zu einer panfazialen Behandlung.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Unsere prospektive, randomisierte Studie zeigt, dass FP humaner Gesichtshaut zu einer effektiven Reduktion der SE führt. Die Applikation unterschiedlicher Eindringtiefen bei gleichbleibender Gesamtenergie pro Flächeneinheit hatte keinen signifikanten Effekt auf den Grad der Sebumreduktion.

Neben einer direkten thermischen Zerstörung der Talgdrüsen muss an weitere, der Lasertherapie assoziierte Mechanismen gedacht werden. Eine Kombination aus systemischer Wirkung der Lasertherapie, Apoptose von Sebozyten und Induktion von sebestatischen Zytokinen, wie TGF- $\beta$ , könnte die Reduktion der SE nach FP erklären. Die signifikante Sebumsuppression, welche wir in unserer Studie zeigen konnten, wird normalerweise nur mit potenter Medikation wie Isotretinoin erreicht. Dem behandelnden Arzt könnte mit der FP eine wirkungsvolle, langanhaltende, nebenwirkungsarme Alternativtherapie der exzessiven Seborrhoe zur Verfügung stehen.

Unsere vielversprechenden Daten zur klinischen Wirksamkeit der FP bei Seborrhoe sollten durch weitere prospektive Studien, welche die systemischen und molekularen Veränderungen nach FP untersuchen, ergänzt werden. Diese könnten unsere Ergebnisse und Theorien stützen und darüberhinaus unser Verständnis von systemischen Wirkmechanismen der Lasertherapie verbessern.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Altmeyer P. Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin. 2011;2.Vollständig überarbeitete Auflage:2051.
2. Fritsch P. Dermatologie und Venerologie: Lehrbuch und Atlas. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 2004.
3. Perez-Maldonado A, Runger TM, Krejci-Papa N. The 1,450-nm diode laser reduces sebum production in facial skin: a possible mode of action of its effectiveness for the treatment of acne vulgaris. *Lasers in surgery and medicine*. 2007;39(2):189-92.
4. Isarria MJ, Cornejo P, Munoz 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. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2011;10(8):907-12.
5. Laubach HJ, Manstein D. [Fractional photothermolysis]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2007;58(3):216-8, 20-3.
6. 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 in surgery and medicine*. 2004;34(5):426-38.
7. Orringer JS, Kang S, Johnson TM, Karimipour DJ, Hamilton T, Hammerberg C, et al. Connective tissue remodeling induced by carbon dioxide laser resurfacing of photodamaged human skin. *Archives of dermatology*. 2004;140(11):1326-32.
8. Ashraf Z, Pasha U, Greenstone V, Akbar J, Apenbrinck E, Foulks GN, et al. Quantification of human

sebum on skin and human meibum on the eye lid margin using Sebutape(R), spectroscopy and chemical analysis. *Current eye research*. 2011;36(6):553-62.

9. Ekanayake-Mudiyanselage S, Thiele J. [Sebaceous glands as transporters of vitamin E]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2006;57(4):291-6.

10. Sakuma TH, Maibach HI. Oily skin: an overview. *Skin pharmacology and physiology*. 2012;25(5):227-35.

11. Nagy I, Pivarcsi A, Kis K, Koreck A, Bodai L, McDowell A, et al. Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. *Microbes and infection / Institut Pasteur*. 2006;8(8):2195-205.

12. Zouboulis CC. [The sebaceous gland]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2010;61(6):467-8, 4704, 476-7.

13. Fritsch M, Orfanos CE, Zouboulis CC. Sebocytes are the key regulators of androgen homeostasis in human skin. *The Journal of investigative dermatology*. 2001;116(5):793-800.

14. Geissler SE, Michelsen S, Plewig G. Very low dose isotretinoin is effective in controlling seborrhea. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2003;1(12):952-8.

15. Youn SW. The role of facial sebum secretion in acne pathogenesis: facts and controversies. *Clinics in dermatology*. 2010;28(1):8-11.

16. Fischer M, Gemende I, Marsch WC, Fischer PA. Skin function and skin disorders in Parkinson's disease. *Journal of neural transmission* 2001;108(2):205-13.

17. Goolamali SK, Evered D, Shuster S. Thyroid disease and sebaceous function. *British medical journal*. 1976;1(6007):432-3.
18. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet*. 2012;379(9813):361-72.
19. Hamilton FL, Car J, Lyons C, Car M, Layton A, Majeed A. Laser and other light therapies for the treatment of acne vulgaris: systematic review. *The British journal of dermatology*. 2009;160(6):1273-85.
20. Brown SK, Shalita AR. Acne vulgaris. *Lancet*. 1998;351(9119):1871-6.
21. Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2007;5(4):316-23.
22. Schafer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, Ring J. Epidemiology of acne in the general population: the risk of smoking. *The British journal of dermatology*. 2001;145(1):100-4.
23. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;56(4):651-63.
24. Grewe R. *Laser und IPL-Technologie in der Dermatologie und Ästhetischen Medizin*: Schattauer GmbH; 2003.
25. Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science (New York, NY)*. 1983;220(4596):524-7.
26. Izikson L, Farinelli W, Sakamoto F, Tannous Z, Anderson RR. Safety and effectiveness of black tattoo clearance in a pig model after a single treatment with a novel 758 nm 500 picosecond laser: a pilot study. *Lasers in surgery and medicine*. 2010;42(7):640-6.



27. Bernstein LJ, Kauvar AN, Grossman MC, Geronemus RG. The short- and long-term side effects of carbon dioxide laser resurfacing. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 1997;23(7):519-25.
28. Hohenleutner S, Hohenleutner U, Landthaler M. Nonablative wrinkle reduction: treatment results with a 585-nm laser. *Archives of dermatology*. 2002;138(10):1380-1.
29. Bedi VP, Chan KF, Sink RK, Hantash BM, Herron GS, Rahman Z, et al. 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.
30. Laubach HJ, Tannous Z, Anderson RR, Manstein D. Skin responses to fractional photothermolysis. *Lasers in surgery and medicine*. 2006;38(2):142-9.
31. Graber EM, Tanzi EL, Alster TS. Side effects and complications of fractional laser photothermolysis: experience with 961 treatments. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2008;34(3):301-5; discussion 5-7.
32. Waibel J, Wulkan AJ, Lupo M, Beer K, Anderson RR. Treatment of burn scars with the 1,550 nm nonablative fractional Erbium Laser. *Lasers in surgery and medicine*. 2012;44(6):441-6.
33. Ibrahimi OA, Syed Z, Sakamoto FH, Avram MM, Anderson RR. Treatment of tattoo allergy with ablative fractional resurfacing: a novel paradigm for tattoo removal. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;64(6):1111-4.
34. Youn SW, Kim SJ, Hwang IA, Park KC. Evaluation of facial skin type by sebum secretion: discrepancies between subjective descriptions and sebum secretion. *Skin research and technology : official journal of International Society for*



Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI). 2002;8(3):168-72.

35. Montagna W, Kligman A, Carlisle K. Estimation from histology photographs in Atlas of Normal Human Skin. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag; 1992.

36. Cho SB, Lee JH, Choi MJ, Lee KY, Oh SH. Efficacy of the fractional photothermolysis system with dynamic operating mode on acne scars and enlarged facial pores. Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]. 2009;35(1):108-14.

37. Laubach HJ, Astner S, Watanabe K, Clifford J, Rius-Diaz F, Zurakowski D, et al. Effects of a 1,450 nm diode laser on facial sebum excretion. Lasers in surgery and medicine. 2009;41(2):110-5.

38. Helbig D, Paasch U. Molecular changes during skin aging and wound healing after fractional ablative photothermolysis. Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI). 2011;17(1):119-28.

39. Kanda N, Watanabe S. Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology. Journal of dermatological science. 2005;38(1):1-7.

40. Fitzpatrick DR, Bielefeldt-Ohmann H. Transforming growth factor beta in infectious disease: always there for the host and the pathogen. Trends in microbiology. 1999;7(6):232-6.

41. Hohenleutner S, Koellner K, Lorenz S, Landthaler M, Hohenleutner U. Results of nonablative wrinkle reduction with a 1,450-nm diode laser: difficulties in the assessment

of "subtle changes". *Lasers in surgery and medicine*. 2005;37(1):14-8.

42. Youn SW, Na JI, Choi SY, Huh CH, Park KC. Regional and seasonal variations in facial sebum secretions: a proposal for the definition of combination skin type. *Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI)*. 2005;11(3):189-95.

43. Pierard-Franchimont C, Pierard GE, Kligman A. Seasonal modulation of sebum excretion. *Dermatologica*. 1990;181(1):21-2.

## 8 ABKÜRZUNGEN

Abb. ....	Abbildung
ANOVA .....	Analysis of variance
CO <sub>2</sub> .....	Kohlendioxid
Erb-YAG .....	Erbium- YttriumAluminiumGranat
FP .....	Fraktionierte Photothermolyse
nFP .....	nicht-ablative Fraktionierte Photothermolyse
FU .....	Follow-UP oder Nachsorgeuntersuchung
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
SE .....	Sebumexkretion
SER .....	Sebumexkretionsrate
TGF-β .....	Transforming Growth Factor-β
µm.....	Mikrometer

## 9 DANK

Eltern, Freunde, Familie. Ihr wisst, wer Ihr seid.

Hervorheben möchte ich noch:

Herrn PD Dr. Goerge für die gute Betreuung. Die stete Diskussionsbereitschaft, Ansprechbarkeit waren mir eine große Hilfe. Zudem ein besonderes Danke für die rasche Überarbeitung und Korrektur meiner Dissertation

Herrn PD Dr. M. Müller für die Anregungen zur Diskussion und die Hilfe zur Ausführung der statistischen Datenanalyse.

Anne Keunecke, Zoe und Jean Paul Krammer für die stete Unterstützung und Aufmunterung.

## **10 LEBENSLAUF**