

**Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Direktor: Herr Prof. Dr. med. Lars E. French

**Evaluation der fraktionierten, nicht-ablativen 1565nm Lasertherapie von
Selbstverletzungsnarben und Striae distensae albae anhand von objektiven
Messmethoden**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Anne Gürtler
aus
Essen

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Gerd Gauglitz

Mitberichterstatter: PD Dr. Ronald Sroka
Prof. Dr. Markus Braun-Falco

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: PD Dr. Markus Reinholtz

Dekan: Prof. Dr. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 24.10.2019

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Anne Gürtler, erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Evaluation der fraktionierten, nicht-ablativen 1565nm Lasertherapie von Selbstverletzungsnarben und Striae distensae albae anhand von objektiven Messmethoden“

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 24.10.2019

Anne Gürtler

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	2
Publikationsliste.....	3
Bestätigung der Ko-Autoren	4
1. Einleitung	5
1.1 Hinführung zum Thema.....	5
1.2 Physiologische Wundheilung und Narbenbildung.....	6
1.3 Pathologische Narben und Behandlungsoptionen.....	7
1.1.1 Hypertrophe Narben und Keloide	7
1.1.2 Atrophe Narben	8
1.4 Fraktionierte Laser zur Narbentherapie	9
1.5 Selbstverletzungsnarben.....	10
1.6 Striae distensae.....	11
1.7 Fragestellung und Zielsetzung	12
1.8 Studiendesign und Methodik	13
2. Zusammenfassung	16
2.1 Evaluation der fraktionierten, nicht-ablativen 1565nm Lasertherapie von Selbstverletzungsnarben und Striae distensae albae anhand von objektiven Messmethoden.	16
2.2 Objective evaluation of a fractional, non-ablative 1565nm laser in the treatment of deliberate self-harm scars and striae distensae	18
Veröffentlichung I	20
Veröffentlichung II.....	21
Literaturverzeichnis	22
Danksagung.....	26

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluoruracil
cm ²	Quadratzentimeter
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DSH	Deliberate self-harm
EGF	Epidermal growth factor
Er:glass	Erbium-glass
Er:YAG	Erbium-doped yttrium aluminium garnet
FU	Follow-up
HTN	Hypertrophe Narbe
IL	Interleukin
IPL	Intense pulsed light
µbeams	Mikrobeams
µm	Mikrometer
mJ	Millijoule
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MTZ	Microthermal treatment zones
nm	Nanometer
Nd:YAG	Neodymium-doped yttrium aluminium garnet
TAC	Triamcinolonacetat
TNF	Tumornekrosefaktor
TGF	Transforming growth factor
PDL	Pulsed dye laser
POSAS	Patient and Observer Scar Assesment Scale
PRIMOS	Phaseshift Rapid In vivo Measurement of Skin
PRP	Platelet-rich plasma
PDGF	Platelet-derived growth factor
SD	Striae distensae
VEGF	Vascular endothelial growth factor

Publikationsliste

1. **Guertler, A.**, Thomas, P., Herzinger, T. [Pseudo allergic reaction to metal implant]. *Hautarzt* **69**, 14-15 (2018)
2. **Guertler, A.**, Reinholtz, M., Steckmeier, S. & Gauglitz, G.G. Evaluation of a non-ablative, fractional 1565 nm laser for the improvement of striae distensae albae. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2018)
3. Knop, M., **Guertler, A.**, Wollenberg, A., [Topical therapy for atopic eczema]. *Hautarzt* **69**, 210-216 (2018)
4. **Guertler, A.**, et al. Objective evaluation of the efficacy of a non-ablative fractional 1565 nm laser for the treatment of deliberate self-harm scars. *Lasers Med Sci* **33**, 241-250 (2018)

Bestätigung der Ko-Autoren

Die Doktorandin, Frau Anne Gürtler, die in beiden Publikation als Erstautorin auftritt, hat das Thema der Dissertation sowie den Studienaufbau gemeinsam mit Herrn Priv. Doz. Dr. med. Gerd Gauglitz entwickelt. Vorbereitungen, wie das Erstellen des Ethik-Antrages, die Patientenrekrutierung, das Planen der Behandlungstermine und der Follow-Up-Termine sowie die Datenerfassung anhand objektiver und subjektiver Messmethoden und die Auswertung der Studiendaten, erfolgten eigenständig. Während des Studienverlaufs führten Herr Priv. Doz. Dr. med. Markus Reinholtz und Frau Dr. med. Stephanie Steckmeier die Laserbehandlungen durch.

Beide Publikationen wurden zunächst eigenständig durch die Doktorandin, Frau Anne Gürtler, verfasst und anschließend durch Herrn Priv. Doz. Dr. med. Markus Reinholtz, sowie final durch Herrn Priv. Doz. Dr. med. Gerd Gauglitz korrigiert und schließlich in eigenständiger Arbeit in ihre endgültigen Fassungen gebracht. Die weiteren Koautoren, Herr Julian Poetschke und Frau Hannah Schwaiger, standen unterstützend bei speziellen Fragestellungen zum Manuskript oder zur statistischen Auswertung, sowie der graphischen Darstellung von Studienergebnissen zur Verfügung.

Weder die vorliegende kumulative Dissertation, noch die angegebenen Publikationen sind Bestandteil einer anderen (laufenden oder abgeschlossenen) Dissertation der Doktorandin oder eines Ko-Autors.

1. Einleitung

1.1 Hinführung zum Thema

Das Streben nach einem makellosen Erscheinungsbild der Haut nimmt in unserer Gesellschaft einen immer größeren Stellenwert ein. Die Therapie von Narben ist hierbei ein wichtiger Bestandteil der Dermatologie. Die Abläufe der physiologischen Wundheilung erklären die Entstehung einer Narbe und zeigen, dass die Umbauprozesse im Narbengewebe bereits nach wenigen Monaten abgeschlossen sind. Somit stellt die Behandlung von reifen Narben, welche länger als ein Jahr bestehen, eine sehr große Herausforderung dar.

Die Arbeitsgruppe für Narbentherapie der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität in München betreut Patienten mit allen Formen der pathologischen Narbenbildung. Narben die durch autoaggressives Verhalten entstehen (*Selbstverletzungsnarben, Ritznarben*) stellen hierbei eine gesonderte Gruppe dar, für die es keine leitliniengerechte Therapieempfehlung gibt. Neben den etablierten Therapieansätzen der Narbenbehandlung ermöglicht der Einsatz von Lasern in den letzten Jahren neue Behandlungsmöglichkeiten.¹⁻³ Das vorliegende Forschungsvorhaben zeigt, dass das Erscheinungsbild von reifen Selbstverletzungsnarben durch den Einsatz eines fraktionierten, nicht-ablativen 1565nm Erbium glass (Er:glass) Lasers verbessert werden kann. Erstmals konnte hiermit eine minimal-invasive, effektive Therapieoption für Selbstverletzungsnarben aufgezeigt werden. Dabei wurde die Narbenqualität mittels modernster Messtechniken evaluiert. Neben subjektiven Messmethoden, wie digitaler Fotodokumentation und standardisierten Fragebögen, konnte durch die objektive Auswertung mittels *Phaseshift Rapid In vivo Measurement of Skin* (PRIMOS) absolute Daten zu kleinsten Veränderungen im Narbengewebe erhoben werden.

In der Behandlung von *Striae distensae albae* (*SD, Schwangerschaftsstreifen, Dehnungsstreifen, Wachstumsstreifen*) nimmt die Licht- und Lasertherapie bereits seit Längerem einen bedeutenden Stellenwert ein. SD entsprechen klinisch und histologisch atrophem Narbengewebe und zeigen sich sehr therapieresistent. Durch den Einsatz von Lasersystemen soll, auch noch nach Jahren ihres Bestehens, ein Gewebeumbau eingeleitet werden, der zu einer Reduktion ihrer Visibilität führt. Zahlreiche Studien zur Licht- und Lasertherapie von SD wurden in den letzten Jahren veröffentlicht, mit teils widersprüchlichen Daten. Die Studienlage wird daher kontrovers diskutiert. Häufig dient vorrangig eine Vorher-Nachher Fotodokumentation der Darstellung eines vermeintlichen Therapieerfolges. Aus diesem Grund ist ein weiteres Ziel dieser Arbeit die Generierung objektiver Daten zur Evaluation der Lasertherapie von SD albae, unter Verwendung des oben genannten Laseransatzes für die Behandlung

von Selbstverletzungsnarben. Hierfür wurden präzise Messtechniken, wie das PRIMOS Messgerät, sowie etablierte Fragebögen eingesetzt.

Die Ergebnisse der Forschungsvorhaben wurden in zwei getrennten Publikationen und als Originalarbeiten in internationalen Journals veröffentlicht. Die vorliegende kumulative Dissertation schafft mit der einleitenden Zusammenfassung einen Überblick über die Abläufe der physiologischen Wundheilung und über die verschiedenen Formen der pathologischen Narbenbildung, um anschließend die untersuchten Indikationen sowie die in der Studie angewandte Methodik, darzustellen.

1.2 Physiologische Wundheilung und Narbenbildung

Die physiologische Wundheilung ist ein dynamischer Prozess der in drei ineinander übergehenden Phasen abläuft: exsudative bzw. inflammatorische Phase, Proliferationsphase und Regenerationsphase⁴, welche im Folgenden näher dargestellt werden. Nur epidermale Läsionen oder Wunden der fetalen Haut heilen als *restitutio ad integrum* komplikationslos und narbenlos ab.⁵

Die exsudative bzw. inflammatorische Phase umfasst die ersten Stunden nach einem Trauma. Bei dermalen Gewebeverletzungen kommt es nach Beschädigung von Gefäßen zunächst zur Thrombozytenaggregation und initialen Blutstillung. Parallel folgt die enzymatische Aktivierung der Gerinnungskaskade und des Komplementsystems. Es bildet sich ein provisorischer Wundverschluss aus Thrombozyten, Fibrinfasern und Fibronektin. Aus Thrombozytengranula freigesetzte Zytokine locken Lymphozyten, neutrophile Granulozyten und Makrophagen an, die in das geschädigte Gewebe einwandern und Zelltrümmer phagozytieren.⁶ Die frei werdenden proinflammatorischen Substanzen (u.a. *transforming growth factor* (TGF)-beta, Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha, *epidermal growth factor* (EGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *platelet-derived-growth factor* (PDGF)) induzieren eine lokale Entzündungsreaktion und führen zur Aktivierung von Keratinozyten und Fibroblasten.⁷ Die Reepithelialisierung beginnt innerhalb von Stunden nach einer Verletzung. Epidermale Stammzellen aus Hautanhängsgebilden wie den Haarfollikeln, lösen den geronnenen Blutpfropf. Sie proliferieren unter dem Einfluss von Wachstumsfaktoren, migrieren vom Wundrand in den Gewebedefekt ein und führen zu einem epithelialen Verschluss.⁶

48 bis 72 Stunden nach der initialen Verletzung setzt die Proliferationsphase ein, welche drei bis sechs Wochen anhalten kann. Unter dem kontinuierlichen Einfluss von Wachstumsfaktoren wandern Fibroblasten aus dem Wundrand in das beschädigte Gewebe ein. Diese synthetisieren das Granulationsgewebe, bestehend aus Prokollagen, Proteoglykanen und Hyaluronsäure.⁸ Zahlreiche neue Kapillaren proliferieren unter dem Einfluss des von Keratinozyten freigesetzten VEGF.⁹ Die Bildung neuer Blutgefäße ist notwendig um Sauerstoff und Nährstoffe in die Wunde zu transportieren und den Zellstoffwechsel im Granulationsgewebe aufrecht zu halten.

In der Regenerationsphase, welche bis zu einem Jahr andauern kann, kommt es zur Bindegewebsverdichtung und Kontraktion der Wunde. Durch die Wirkung von TGF-beta differenzieren Fibroblasten zu Myofibroblasten. Durch die Bildung von kontraktilen, aktinhaltigen Mikrofilamenten

und einer Steigerung der Kollagenproduktion führen sie zu einer zunehmenden Wundkontraktion. Während des Übergangs vom Granulationsgewebe zum Narbengewebe wird das Typ-III Kollagen zu reifem Typ-I Kollagen umgebaut.⁶ Dies bewirkt eine Zunahme der Reißfestigkeit und mechanischen Belastbarkeit des Gewebes.

Im Verlauf nehmen Zeldichte und Vaskularisierung ab. Die während der Proliferationsphase vermehrten gebildeten extrazellulären Matrixbestandteile werden über proteolytische Enzyme abgebaut. Die verdichtete Vaskularisierung wird durch apoptotische Vorgänge reduziert.¹⁰

Die Abläufe der Wundheilung sind für das Verständnis des vorliegenden Forschungsvorhabens wichtig. Die physiologischen Umbauprozesse der Wundheilung verlangsamen sich wenige Monate nach dem Trauma, bis sie schließlich stagnieren. Als Endzustand der Wundheilung resultiert azelluläres Narbengewebe (*lat. cicatrix*), was therapeutisch schwierig zu behandeln ist. Das narbige Ersatzgewebe kennzeichnet sich durch den Verlust von Hautanhangsgeweben wie Haarfollikeln, Talg- und Schweißdrüsen, das Fehlen von Melanozyten sowie den Untergang der ursprünglichen Kollagenstruktur mit deutlich reduzierter Belastbarkeit im Vergleich zur unversehrten Haut.¹¹

Eine Dysregulation in Synthese und Abbau der oben beschriebenen komplexen Abläufe kann in der Bildung einer sogenannten pathologischen Narbe resultieren. Die Entstehung einer pathologischen Narbe hängt hierbei von individuellen Faktoren, wie dem Verletzungshergang, der Lokalisation des Traumas, dem Alter des Patienten und der genetischen Prädisposition ab.^{12,13}

1.3 Pathologische Narben und Behandlungsoptionen

Basierend auf den deutschen und englischsprachigen Leitlinien zur Narbentherapie werden verschiedene pathologische Narbentypen unterschieden: Hypertrophe Narben (HTN), Keloide und atrophe Narben.^{1-3 12}

1.1.1 Hypertrophe Narben und Keloide

HTN sind gutartige Bindegewebsvermehrungen der Haut, die aufgrund einer fehlgesteigerten Proliferation von Fibroblasten und einer konsekutiv überschließenden Bildung von extrazellulären Matrixbestandteilen entstehen.⁶ Dies führt zur einer über das Hautniveau erhabenen, aber stets innerhalb der Grenzen der ursprünglichen Verletzung bestehenden Narbe.¹³ Eine genetische Prädisposition für das Auftreten von HTN scheint nicht vorzuliegen. Schon innerhalb weniger Wochen nach einem Trauma kann es zu ihrer Entwicklung kommen. HTN zeigen im ersten Jahr eine spontane Rückbildungstendenz.¹⁴

Keloide sind, ähnlich wie HTN, benigne Wucherungen der Haut, die aufgrund eines gestörten Gleichgewichts aus Synthese und Abbau dermaler Fasern innerhalb des Wundheilungsprozesses entstehen. Ihre genaue Pathogenese ist nur unzureichend verstanden und Gegenstand aktueller Forschungsbemühungen. In der Entstehung von Keloiden werden ein gestörtes Zusammenspiel von

exogenen und endogenen Wachstumsfaktoren, eine dysregulierte Apoptose und hormonelle Einflussfaktoren diskutiert.¹³ Im Vergleich zu HTN scheint bei der Entstehung von Keloiden eine genetische Prädisposition vorzuliegen. Menschen mit dunklem Hautkolorit (Fitzpatrick IV-VI) sind besonders häufig betroffen.¹⁵ Keloide wuchern als scharf begrenzte, knotige bis flächige, panzerartige Gewebevermehrungen derber Struktur über die Grenzen der vorausgegangenen Verletzung hinaus und infiltrieren dabei die angrenzende Haut. Prädilektionsstellen sind die Schultern, der obere Rückenbereich, das Dekolleté und die Ohrläppchen. Oftmals entstehen sie erst Monate nach einem banalen Mikrotrauma.¹ Eine spontane Rückbildung ist nicht beschrieben. Keloide können über Monate bis Jahre progredient wachsen und auch nach einer abgeschlossenen Behandlung als Rezidiv wieder auftreten. Eine Vielzahl der betroffenen Patienten leidet unter Symptomen wie Schmerzen und Pruritus.¹⁶

Die Therapieoptionen für HTN und Keloide haben sich in den letzten Jahren stetig erweitert. Etablierte Verfahren sind die intraläsional angewandte Glukokortikosteroidapplikation mit kristalliner Triamcinolonacetat (TAC) Suspension, meist in Kombination mit einer vorhergehenden Kyrotherapie im offenen Sprühverfahren.^{1,17} Durch drei bis vier Behandlungen im Abstand von jeweils einem Monat können signifikante Verbesserungen erzielt werden. Die Wirksamkeit beruht auf einer antientzündlichen Wirkung innerhalb der Narbe, die bei gehemmtem Fibroblastenwachstum mit einer verminderter Kollagensynthese einhergeht.¹⁸ Bei therapieresistenten Keloiden kann ein Off-Label-Use mit 5-Fluorouracil (5-FU) erwogen werden. Als Pyrimidinanalagon hemmt 5-FU die Synthese von Desoxyribonukleinsäurebestandteilen. Ohne das Strukturelement soll die Biosynthese von schnell proliferierenden Zellen, wie den Fibroblasten, gestoppt und ein Narbenabbau gefördert werden.¹⁹ Für Risikopatienten mit bekannter Neigung zur Ausbildung von pathologischen Narben kann eine präventive Anwendung von intraläsional applizierter Glukokortikosteroidapplikation nach operativem Eingriff empfohlen werden. Zur postoperativen Prophylaxe einer Narbenbildung werden silikonhaltige oder zwiebelextrakt-haltige Externa empfohlen. An Lokalisationen mit elastischem Gewebe, wie dem Ohr, kann eine Druckbehandlung der Narben mit 20 bis 30 mmHg über 24 Stunden für 6 bis 24 Monate indiziert sein.²⁰ Weiter kann die Anwendung von Imiquimod 5% Creme²¹, intraläsional angewandtes Bleomycin²² oder Botulinum Toxin A²³ zu einer Verbesserung führen. Kommt es zur Ausbildung von HTN oder Keloiden über einem mechanisch stark belasteten Areal, wie beispielsweise über dem Schultergelenk, können operative Eingriffe (Z-Plastik, W-Plastik, Spalt-, und Vollhauttransplantate) zur Entlastung der Zugspannung zum Einsatz kommen.¹³

1.1.2 Atrophe Narben

Atrophe Narben präsentieren sich klinisch als eingesunkene Gewebedefekte. Entsprechend dem Erscheinungsbild von atrophen Akne Narben werden schmale und tiefe (ice-pick scars), eckig ausgestanzte (boxcar scars) und halbkugelige Substanzdefekte (rolling scars) unterschieden.²⁴

Histologisch werden atrophe Narben durch den Rückgang von kollagenen Fasern im Stratum papillare charakterisiert. Auch SD zählen zu den atrophen Narben.

Die Behandlungsoptionen atropher Narben umfassen unter anderem das Microneedling, chemische Peelings, Dermabrasion/Mikrodermabrasion und den Einsatz von Lasern.

Microneedling nutzt sterile Hautroller mit dünnen Nadeln verschiedener Länge (1,5 mm bis 2 mm), um kleine dermale Traumata zu setzen und somit den physiologischen Wundheilungsprozess mit Freisetzung von Wachstumsfaktoren und Kollagenproduktion anzustoßen.²⁵ Die Epidermis bleibt hierbei als Hautbarriere bestehen. Die Technik erlaubt auch eine verbesserte Absorption von topischen Wirkstoffen, wie von plättchenreichem Plasma (PRP).²⁶

Verschiedene Säuren (Glykolsäure, Benztraubensäure, Salizylsäure, Trichloressigsäure) können als chemische Peelings angewandt werden, um die oberflächlichen epidermalen Hautschichten zu zerstören und einen Reparaturprozess über eine gesteigerte Interleukin (IL)-6 Produktion anzustoßen.²⁴ Die Wirkung und Penetrationstiefe hängt hierbei von der angewandten Säurekonzentration ab.

Die Dermabrasion beschreibt die Abtragung der Epidermis bis zur papillären Dermis durch motorisierte Handstücke. Hierdurch soll die Regenerationsfähigkeit der Haut angestoßen werden und eine Verbesserung des Hautbildes erzielt werden. Die Mikrodermabrasion stellt im Vergleich zur Dermabrasion einen schonenderen Ansatz zur Behandlung von atrophen Narben dar. Hierbei werden nur die äußeren epidermalen Schichten entfernt.²⁵ All diese Therapieansätze wurden auch in der Behandlung von SD albae untersucht.

Neben diesen Behandlungsansätzen stehen vielfältige Lasertechnologien verschiedener Wellenlängen für die Therapie von Narben zur Verfügung.

1.4 Fraktionierte Laser zur Narbentherapie

Der Einsatz von Lasern verschiedener Wellenlängen hat die Therapieoptionen von Narben zuletzt revolutioniert.²⁷⁻²⁹ Fraktionierte Laser, deren Wellenlicht in Wasser absorbiert wird, nutzen das Wirkprinzip der sogenannten selektiven Photothermolysse: die Bildung von säulenförmigen, isolierten, mikrothermalen Behandlungszonen (MTZ) in der Haut. Analog zur physiologischen Wundheilung wird durch die Wärmeenergie eine Entzündungsreaktion ausgelöst, welche über zelluläre Signalkaskaden Umbauprozesse zur Wiederherstellung der ursprünglichen Kollagenarchitektur des Gewebes angeregt.³⁰⁻³³ Das nicht laserbehandelte Gewebe, um die MTZ, führt zu einer schnellen Reepithelisierung. Die fraktionsierten Laser können weiter in ablative und nicht-ablative Systeme unterteilt werden. Ablative Laser, wie der ablative CO₂ Laser, nutzen Wellenlängen von 2940nm und 10.600nm und führen zu einer Vaporisation der oberen epidermalen Hautschichten.^{24,34} Nebenwirkungen wie Behandlungsschmerz, Pigmentstörungen, Narbenbildung, verzögerte Wundheilung und ein hohes Infektionsrisiko sind beschrieben.³⁵ Nicht-ablative Laser, wie der Er:glass Laser, nutzen Wellenlängen von 1540nm, 1550nm und 1565nm, schonen die Epidermis als schützende Hautbarriere und zeigen eine sehr gute Verträglichkeit.²⁷⁻²⁹ Das nicht-ablative, fraktionierte Lasersystem konnte bisher vielversprechende Ergebnisse in der Behandlung von Verbrennungsnarben³⁶,

Aknenarben³⁷, Narbenkontraktuuren³⁸, SD rubrae und albae^{39,40}, sowie in der postoperativen Prävention einer pathologischen Narbenbildung⁴¹ zeigen.

Das hier beschriebene Forschungsvorhaben hat zwei Ziele: a) Die erstmalige Evaluation der fraktionierten, nicht-ablativen 1565nm Lasertherapie in der Behandlung von reifen Selbstverletzungsnarben und b) die Evaluation der Wirksamkeit des Laserverfahrens in der Therapie von SD albae durch objektivierbare Messmethoden.

1.5 Selbstverletzungsnarben

Selbstverletzungsnarben entstehen durch das Zufügen von Traumata mit scharfen und spitzen Gegenständen (Rasierklingen, Scherben, Messern, Scheren) oder durch eigenverschuldete Kratzverletzungen, Prellungen, Verbrennungen und Manipulation der Wundheilung. Manuell gut zu erreichende Körperpartien, wie der nicht-dominante Unterarm, die Oberschenkel und der Rumpf, sind häufig betroffen.⁴² Je nach Verletzungsmuster präsentieren sich die Narben variabel. Meist erscheinen sie atroph, strichförmig, hypopigmentiert und dicht beieinanderstehend. Einige Selbstverletzungsnarben sind dehiszent oder hypertroph.

Das charakteristische Schnittmuster an typischen Prädilektionsstellen stigmatisiert betroffene Patienten. Studien haben gezeigt, dass Selbstverletzungsnarben unter allen Formen von pathologischen Narben zu der mit Abstand größten Beeinträchtigung der Lebensqualität führen.⁴³ Insbesondere Jugendliche zeigen selbst verletzendes Verhalten. Das Zufügen von Ritznarben stellt, nach dem Missbrauch von selbstschädigenden Substanzen, die zweithäufigste Art eines selbst verletzenden Verhaltens dar.⁴⁴ Hierbei sind überwiegend Frauen betroffen.⁴⁵



Abbildung 1: Beispiele von Selbstverletzungsnarben.

(Links) Betroffen ist der linke Unterarm einer 27 Jahre alten Patientin, mit seit acht Jahren bestehenden Selbstverletzungsnarben. Es finden sich horizontal verlaufende, hypopigmentierte, strichförmige, gruppiert stehende atrophe Narben. (Rechts) Betroffen ist der linke Unterarm und Oberarm einer 20 Jahre alten Patientin, mit seit drei bis vier Jahren bestehenden Selbstverletzungsnarben. In der Circumferenz finden sich hypopigmentierte, atrophe bis hypertrophe teils dehiscente Narben.

Es gibt viele Untersuchungen, welche die zugrundeliegenden Motive eines selbstverletzenden Verhaltens und psychiatrische Behandlungsempfehlungen thematisieren, jedoch sehr wenige Studien,

die sich mit der Therapie des somatischen Folgeschadens der Narbenbildung befassen.⁴⁶ Therapieoptionen konzentrieren sich bisher vor allem auf chirurgische Interventionen, bei denen die oft großflächig betroffenen Narbenareale exzidiert und mit einer Lappenplastik gedeckt werden.^{47,48} Das chirurgische Vorgehen eliminiert zwar das charakteristische Schnittmuster, resultiert jedoch in weiterer Narbenbildung. Weitere Therapieversuche sind die intraläsional angewandte Glukokortikosteroidapplikation zur Verbesserung von hypertrophen Selbstverletzungsnarben, sowie das Microneedling. Die Anwendung von Camouflage Makeup kann zu einer temporären Abdeckung der Narben genutzt werden, stellt aber keine zufriedenstellende und langfristige Therapieoption dar. Durch das hier beschriebene Forschungsvorhaben wird erstmalig die Wirksamkeit eines fraktionierten, nicht-ablativen 1565nm Er:glass Lasers in der Behandlung von reifen Selbstverletzungsnarben, als minimal invasive Therapieoption untersucht.

1.6 Striae distensae

SD sind in unserer Gesellschaft weit verbreitet. Mit einer Prävalenz von bis zu 80% treten Sie bei Frauen und Männern aller Hauttypen auf.⁴⁹ Die genaue Pathogenese ist nur unzureichend verstanden. Grundlegend scheint eine starke mechanische Überdehnung von Gewebe innerhalb kurzer Zeit ursächlich zu sein.⁵⁰ 90% der schwangeren Frauen entwickeln SD, insbesondere im dritten Trimenon.^{51,52} Exzessiver Muskelaufbau, schnelles Größenwachstum während der Pubertät und Gewichtsschwankungen begünstigen ein Auftreten, häufig am Bauch, den Armen, den Mammae, dem Gesäß und den Oberschenkeln. SD sind assoziiert mit dem Cushing-Syndrom⁵³ sowie mit erblich bedingten Bindegewebsschwächen, wie dem Ehler-Danlos Syndrom und dem Marfan-Syndrom.⁵⁴ Klinisch und histologisch lassen sich zwei Formen von SD unterscheiden. Zunächst wird die Epidermis infolge einer starken und kontinuierlichen Überdehnung des Gewebes atroph.⁵⁵ Das verstärkt durchblutete dermale Gewebe schimmert durch die ausgedünnten epidermalen Schichten hindurch und lässt die SD anfänglich rötlich-livide erscheinen (*Striae distensae rubrae*). Durch narbige Umbauprozesse, mit Verlust der Reteleisten und Untergang von elastischen Fasern in der Dermis, entwickeln sich die Dehnungsstreifen schließlich im Verlauf zu hypopigmentierten, eingezogenen Rillen (*Striae distensae albae*).⁵⁶ In diesem Stadium bilden sich SD nicht mehr zurück. Histologisch entsprechen sie einer atrophen Narbe.^{56,57}

Die hohe Prävalenz von SD und das große Interesse der kosmetischen Industrie an der Verbesserung des Hautbilds bedingen die fortlaufende Veröffentlichung neuer Studien mit neuen Behandlungsansätzen, aber oft widersprüchlichen Ergebnissen. Eine einheitliche, effektive, leitliniengerechte Therapieempfehlung existiert bisher nicht. Therapieoptionen reichen von diversen topischen Präparaten und chemischen Peelings, über Mikrodermabrasion, Radiofrequenztherapie, bis zur Lasertherapie.⁵⁸⁻⁶⁴ Insbesondere der Laser- und Lichtbehandlung kommt ein großer Stellenwert in der Behandlung von SD zu. Hierbei muss die Behandlung von SD rubrae und SD albae unterschieden werden. Der auffallend rote Farbcharakter von SD rubrae kann erfolgreich mit dem Einsatz von *Intense Pulsed Light* (IPL) und *Pulsed dye Lasern* (PDL) verbessert werden.^{65,66}



Abbildung 2: Beispiele von Striae distensae albae

(Links) Betroffen ist der Bauch einer 28-jährigen Patientin, mit seit zehn Jahren bestehenden SD. Diese seien in Folge starker Gewichtszunahme entstanden. Es finden sich teils vertikal, zu den Hüften horizontal verlaufende Striae distensae albae. Das charakteristisch eingesunkene Relief und die schimmernde Oberflächenstruktur lassen sich gut erkennen. (Rechts) Abgebildet ist die linke Flanke einer 20-jährigen Patientin, mit seit drei Jahren bestehenden SD. Diese seien in Folge starker Gewichtszunahme entstanden. Es finden sich vertikal verlaufende hypopigmentierte Striae distensae albae.

SD albae hingegen sind deutlich therapierefraktär.^{67,68} Gemäß dem bekannten Wirkmechanismus der Laser sollen Umbauprozesse im Narbengewebe induziert werden. Hierzu wurde eine Vielzahl an nicht-fraktionierten Laseransätzen, wie Excimer-Laser, Nd:YAG-Laser oder Diodenlaser in der Behandlung erprobt.^{67,69-72} Auch fraktionierte Lasersysteme, wie der ablative CO₂ Laser und der nicht-ablative Er:glass Laser wurden in der Behandlung von SD albae untersucht.^{73,74} Der fraktionierte, nicht-ablative Er:glass Laser wurde erfolgreich in verschiedenen Wellenlängen, unter anderem 1540nm, 1550nm und 1565nm, in der Behandlung von SD albae angewandt.^{39,75-78} Hierbei scheint sich insbesondere der 1565nm Er:glass Laser als sichere und vielversprechende Therapieoption für SD albae zu eignen.³⁹ Da aktuelle Studienergebnisse jedoch oft auf der Auswertung subjektiver Messmethoden beruhen, ist es ein Ziel der vorliegenden Studie die Wirksamkeit dieses Lasers durch objektivierbare und reproduzierbare Messmethoden zu evaluieren. Da es sich bei SD albae um atrophe Narben handelt, werden etablierte Messmethoden zur Narbenevaluation, wie PRIMOS und standardisierte Fragebögen (*Dermatology Life Quality Index (DLQI), Patient and Observer Scar Assessment Scale (POSAS)*), eingesetzt.

1.7 Fragestellung und Zielsetzung

Die Behandlung von Narben ist ein zentraler Teil der Dermatologie. Neben etablierten Therapieverfahren eröffnet die Lasertherapie hier neue Behandlungsmöglichkeiten. Übergeordnet untersucht das vorliegende Forschungsvorhabens, ob der Einsatz eines fraktionierten, nicht-ablativen Lasers neue Impulse im Narbenumbauprozess reifer und bereits inaktiver Narben setzen und so zu einer Homogenisierung des Hauterscheinungsbildes führen kann. Erstmals werden hierzu

Selbstverletzungsnarben mit einem fraktionierten, nicht-ablativen 1565nm Er:glass Laser minimal invasiv therapiert und Veränderungen in der Narbenstruktur mittels modernster Messmethoden bewertet. Neben standardisierten Fragebögen (POSAS, DLQI) und Fotovergleichen (digitale Photographie, Vectra) wird vor allem eine objektive Auswertung mittels PRIMOS zentraler Bestandteil der Studie sein. Diese Technik ermöglicht eine objektive Oberflächenanalyse der Narben im Mikrometer-Bereich.

Die Arbeitsgruppe für Narbentherapie der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität in München konnte diese Messmethoden bereits erfolgreich in der Evaluation von anderen pathologischen Narbenformen, wie HTN und Keloiden, einsetzen. Während der Einsatz von Lasern in der Behandlung von Selbstverletzungsnarben eine innovative Therapieoption darstellt, wurden zum Thema Licht- und Lasertherapie von SD albae bereits zahlreiche Studien veröffentlicht. Die Ergebnisse vieler Studien wurden hierbei vorrangig rein subjektiv evaluiert, mit widersprüchlichen Ergebnissen. Die vorliegende Studie evaluiert aus diesem Grund zudem den Einsatz der fraktionierten, nicht-ablativen 1565nm Lasertherapie anhand von oben genannten objektiven Messmethoden für die Therapie von SD albae.

Die Ergebnisse des vorliegenden Forschungsprojekts wurden in zwei getrennten Publikationen als Originalarbeiten in internationalen Journals veröffentlicht. Die erste Publikation aus 10/2017 aus dem Journal „*Lasers in Medical Science*“ (*Impact factor 1,9; Stand November 2018*) thematisiert den Einsatz des fraktionierten, nicht-ablativen 1565nm Er:glass Lasers in der Behandlung von reifen Selbstverletzungsnarben. Erstmals konnte für diesen gesonderten Narbensubtyp eine vielversprechende Therapieoption mittels Laser aufgezeigt werden.

Die zweite Publikation aus 08/2018, veröffentlicht im „*Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*“ (*Impact factor 4,2; Stand November 2018*), bekräftigt die Wirksamkeit eines fraktionierten, nicht-ablativen Lasers in der Behandlung von SD albae durch signifikante, objektive Daten. So konnten weitere Argumente für die Wirksamkeit der oft kontrovers diskutierten Lasertherapie für SD generiert werden.

1.8 Studiendesign und Methodik

Nach Erhalt des positiven Ethikvotums fand im Zeitraum von vier Monaten die Rekrutierungsphase von Patienten über die Narbensprechstunde der Klinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität in München statt. 32 Patienten, jeweils 16 pro Indikation, wurden gemäß der Ein-, und Ausschlusskriterien in die Studien integriert. Patienten mit Selbstverletzungsnarben, sowie Patienten mit Dehnungsstreifen bildeten jeweils ein Patientenkollektiv.

Das Patientenkollektiv I – Indikation Selbstverletzungsnarben – bestand aus 15 weiblichen und einem männlichen Patienten, Hauttyp I-III nach Fitzpatrick, im Alter von 18 bis 36 Jahren (Durchschnittsalter $24,1 \pm 5,6$ Jahre). Die Narben bestanden im Durchschnitt seit $7,1 \pm 4,6$ Jahren. Die meisten Patienten

zeigten bis zu 100 Narben am gesamten Integument, konzentriert auf die Extremitäten. Das Patientenkollektiv II – Indikation SD albae – bestand aus 16 weiblichen Patienten, Hauttyp I-III nach Fitz-Patrick, im Alter von 18 bis 44 Jahren (Durchschnittsalter $25,75 \pm 6,31$). Die Dehnungsstreifen bestanden im Durchschnitt seit $7,6 \pm 4,3$ Jahren und zeigten sich an Oberschenkeln, Hüften, Armen, Mammae, Flanke und Rücken.

Jeder Studienteilnehmer durchlief den gleichen Studienablauf mit sechs festgelegten Terminen, drei zur Erhebung der Daten (Baseline, 1 Monat Follow-up (FU) und 6 Monate FU), sowie drei für die Laserbehandlungen. Die objektive Evaluation erfolgte mittels PRIMOS. Weitere Daten wurden durch die Auswertung dreidimensionaler Vectra® Aufnahmen, digitaler Fotographie und standardisierter Fragebögen wie dem DLQI und POSAS generiert.¹⁶ Zwischen Baseline und 1 Monat FU fanden drei fraktionierte, nicht-ablative 1565nm Er:glass Laserbehandlungen im Abstand von jeweils vier Wochen statt.

PRIMOS wurde als optisches dreidimensionales Hautmessgerät eingesetzt. Mit diesem konnte eine präzise Oberflächenstrukturanalyse der Haut generiert und somit objektive Werte über den Behandlungsfortschritt abgeleitet werden. Unebenheiten der Hautoberfläche in µm können dabei durch Ablenkung einer parallel zur Oberfläche ausgerichteten Streifenprojektion detektiert werden. Hierbei wurden verschiedene „Flächenrauheitsparameter“, wie der tiefste und höchste Oberflächenpunkt, sowie die prozentuale Unebenheit in Bezug zu einer planen Oberfläche bestimmt.^{79 80} Mittels einer integrierten *Overlay-* und *Matchingfunktion* gelang es zu jedem Messzeitpunkt das gleiche auszuwertende Hautareal wiederzufinden.

Der Therapieverlauf von Narben und SD wurde darüber hinaus zu allen Messzeitpunkten mittels Vectra®⁸¹ – einer dreidimensionalen Aufnahmetechnik – und digitaler Fotographie dokumentiert. Dabei wurde insbesondere auf identische Aufnahmebedingungen geachtet: der verwendete Raum, die Lichtverhältnissen, die Position und der Aufnahmewinkel wurden für jede Aufnahme beibehalten, um realistische Vorher-Nachher Vergleiche zu erzielen. Anhand dieser Bilder wurde der Therapieerfolg in einer einfachblindlen Evaluation durch studienunbeteiligte Ärzte kontrolliert. Zu allen Messpunkten wurde der Studienverlauf durch Fragebögen evaluiert. Der DLQI wurde als standardisiertes Messinstrument zur Erhebung der Frage, welchen Einfluss die dermatologische Gesundheit auf die Lebensqualität eines Patienten hat, herangezogen.⁸² Parameter wie tägliche Aktivität, Freizeit, Arbeit oder Studium, Familienleben und Partnerschaft in Bezug auf die Hauterkrankung wurden erfragt.⁸³

Da weder für Selbstverletzungsnarben, noch für SD albae eine einheitliche Klassifikation zur Erhebung des Schweregrades existiert, wurde der POSAS zur Bewertung der Narbengewebe verwendet.⁸⁴ Sowohl der Patient, als auch ein studienunabhängiger Arzt, bewerteten sieben Narbencharakteristika anhand einer Punkteskala, welche als Einzelwerte und als Gesamtwert ausgewertet wurden. Je höher der Punktestand, desto ausgeprägter zeigte sich dabei der Narbenbefund.^{84,85}

Mit dem fraktionierten, nicht-ablativen 1565nm Er:glass Laser (ResurFX mode, M22, Lumenis[®], Yokneam, Israel) stand der Studie zum Behandlungszeitpunkt eines der modernsten, zur Narbenbehandlung offiziell zugelassenen, Lasersysteme zur Verfügung.

Vor Beginn der Laserbehandlungen wurde das zu behandelnde Areal durch Anwendung einer Creme zur Oberflächenanästhesie (Pliaglis, Galderma[®] Lidocain 70mg/g, Tetracain 70mg/g) betäubt. Nach der Einwirkzeit wurden Cremerückstände entfernt und der zu behandelnde Bereich sorgfältig desinfiziert. Um vergleichbare Ergebnisse zu generieren, waren die Lasereinstellungen und die Behandlungsbedingungen für jeden Patienten identisch. Eine Behandlung bestand aus zwei Laserdurchgängen. Zunächst wurde der Laser mit einem linearen Spot und einer hohen Energiedichte ($300 \mu\text{beams}/\text{cm}^2$, 40 mJ) direkt über die Läsionen gesetzt. Anschließend wurde mit einem größeren, quadratischen Spot das angrenzende Areal der Narben mit einer geringeren Energiedichte ($150 \mu\text{beams}/\text{cm}^2$, 50 mJ) behandelt. Während der Lasersitzung erfolgte eine Kühlung des Behandlungsareals durch die im Laserhandstück integrierte Kühlfunktion.

Im Anschluss an die Behandlungen wurden die Patienten angewiesen, zum Schutz vor Pigmentverschiebungen, direkte Sonnenexposition zu meiden und hohen Lichtschutzfaktor auf das Behandlungsareal zu applizieren. Eine spezielle Nachbehandlung, beispielsweise in Form eines Wundverbandes, war im Anschluss der Lasersitzungen nicht notwendig.

2. Zusammenfassung

2.1 Evaluation der fraktionierten, nicht-ablativen 1565nm Lasertherapie von Selbstverletzungsnarben und Striae distensae albae anhand von objektiven Messmethoden

Die Behandlung von Narben stellt im klinischen Alltag eine große Herausforderung dar. Insbesondere ältere und inaktive Narben, bei denen die Abläufe der physiologischen Wundheilung bereits abgeschlossen sind, zeigen sich äußerst therapieresistent. Der Einsatz von Lasern, als vielversprechende Intervention, konnte die Möglichkeiten der Therapie in den letzten Jahren bedeutend weiterentwickeln. Die Lasertherapie vermag es auch in älterem Narbengewebe eine Entzündungsreaktion zu induzieren und somit durch konsekutiv gesteigerte Zellproliferation und Zunahme von kollagenen und elastischen Fasern eine klinische Verbesserung des Hautbefundes zu bewirken.

Das vorliegende Forschungsvorhaben untersucht erstmalig die Wirksamkeit eines fraktionierten, nicht-ablativen 1565nm Er:glass Lasers bei reifen Selbstverletzungsnarben. Für diesen Narbensubtyp existieren, neben der chirurgischen Exzision, nur wenige Behandlungsoptionen. Der Einsatz des Lasers stellt eine neue, minimal-invasive Therapiemöglichkeit für diese Indikation dar. Zur Evaluation des Therapieverlaufs wurden etablierte Messmethoden eingesetzt. Neben standardisierten Fragebögen, wie dem POSAS und dem DLQI, sowie einer digitalen und dreidimensionalen Fotodokumentation, lag ein besonderer Fokus in der objektiven Messmethodik (PRIMOS). Durch den Einsatz von PRIMOS konnten Veränderungen in der Narbenoberfläche objektiv evaluiert und durch absolute Zahlen in Mikrometern beziffert werden.

Für die Indikation Selbstverletzungsnarben wurden 16 Patienten, mit einem im Durchschnitt seit sieben Jahren bestehendem Narbenbefund, in die Studie eingeschlossen. Sie erhielten drei fraktionierte, nicht-ablative 1565nm Er:glass Laserbehandlungen im Abstand von jeweils vier Wochen. Vor Behandlungsbeginn, sowie einen Monat und sechs Monate nach der letzten Behandlung wurden die Endpunkte erhoben.

Die Auswertung der Ergebnisse ergab, dass der Laser einen signifikanten Umbau im Gewebe der reifen Selbstverletzungsnarben erzielen konnte. Im 6 Monate FU zeigte sich eine Tiefenreduktion von atrophen Narben von $-294,1 \pm 74,62\mu\text{m}$ zu $213,3 \pm 49,02\mu\text{m}$ um 27,5 % und eine Abflachung von hypertrophen Narben von $379,9 \pm 109,9\mu\text{m}$ zu $217,7 \pm 42,23\mu\text{m}$ um 42,7%; $p=<0,001$. Das ebenmäßigere Hautbild spiegelte sich in einer verbesserten Lebensqualität der betroffenen Patienten wieder. Zum 6 Monate FU zeigte sich eine Besserung des DLQI-Werts um 61,4%; $p=<0,001$. Eine positive Veränderung der Farbe, Festigkeit, Unebenheit und Dicke fiel sowohl Patienten, als auch einem studienunabhängigen Arzt auf (POSAS). Dabei konnte nachgewiesen werden, dass insbesondere Narben, welche weniger als fünf Jahre bestehen, von einer Laserbehandlung am deutlichsten profitieren. Somit kann die häufig beschriebene inverse Korrelation von Narbenalter und Therapieerfolg bestätigt werden. Die größte Veränderung im Narbengewebe konnte zwischen Baseline und 1 Monat FU erreicht werden. Zwischen

1 Monat und 6 Monate FU konnte nur noch eine insignifikante Verbesserung der Endpunkte erreicht werden, die positiven Veränderungen nach 1 Monat FU konnten jedoch bis 6 Monate FU aufrechterhalten werden.

In der Therapie von SD albae nimmt der Einsatz von Licht- und Lasersystemen bereits heute einen zentralen Stellenwert ein. Obwohl es unzählige Studien zu verschiedenen Lasern und Wellenlängen in der Therapie von SD albae gibt, führen diese nur selten objektive Daten zur Unterstützung Ihrer Ergebnisse auf. Meist werden lediglich fotodokumentierte Vorher-Nachher Vergleiche oder die Patientenzufriedenheit nach Lasertherapie zur Evaluation des Therapieerfolges verwendet. Das vorliegende Forschungsprojekt soll anhand der etablierten Messmethoden zur Beurteilung von Narbengeweben den Einsatz eines fraktionierten, nicht-ablativen 1565nm Er:glass Lasers in der Behandlung von reifen SD albae objektivieren. 16 Patientinnen, mit durchschnittlich sieben Jahre alten Dehnungsstreifen, durchliefen das oben für Selbstverletzungsnarben beschriebene Studiendesign.

Die Datenauswertung der Patienten mit SD albae ergab, dass die Tiefe der Dehnungsstreifen nach drei Laserbehandlungen signifikant von $-285,0 \pm 63,66\mu\text{m}$ auf $-194,6 \pm 37,32\mu\text{m}$ um 31,7 % reduziert werden konnte ($p=<0,001$). Die Hautoberfläche wurde homogener, ein signifikanter Rückgang der Flächenunebenheit von 9,64% auf 4,13% ($p=<0,001$) konnte gezeigt werden. Die eingeschlossenen Patienten zeigten sich mit ihrem Hauterscheinungsbild nach Laserbehandlung deutlich zufriedener (Verbesserung des Patient Overall Score, POSAS, um 58,8%; $p=<0,001$) Die Lebensqualität verbesserte sich um 68,1%; $p=<0,001$ (DLQI). Auch für die studienunbeteiligten Ärzte waren die Veränderungen in einer verblindeten Gegenüberstellung von Vorher-Nachher Bildern sichtbar. Sie wählten zu 84,4% das Bild, welches nach den Behandlungen aufgenommen wurde, als den klinisch besseren Hautbefund. Auch in der SD albae Studiengruppe konnte die größte positive Veränderung des Hautbefundes zwischen Baseline und 1 Monat FU erzielt werden. Auch hier konnte zwischen 1 Monat FU und 6 Monate FU keine zusätzliche signifikante Verbesserung nachgewiesen werden, die Ergebnisse des 1 Monat FU konnten nach 6 Monaten FU jedoch erneut reproduziert werden, was somit die Nachhaltigkeit der Laserbehandlung unterstreicht.

Alle eingeschlossenen Patienten beider Indikationen beendeten die Studie. Neben einem moderaten Schmerzniveau während, sowie Ödembildung und Erythem direkt im Anschluss an die Behandlung, traten keine schweren Nebenwirkungen auf. Die Lasertherapie war somit gut verträglich. Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz eines fraktionierten, nicht-ablativen 1565nm Er:glass Lasers eine effektive und sichere Therapieoption in der Behandlung von Selbstverletzungsnarben und SD albae darstellt. Diese Indikationen stellen als reife und therapierefraktären Narbensubtypen in der Behandlung eine große Herausforderung dar. Die vorliegenden Daten sind vielversprechend, müssen aber durch weitere Studien mit größeren Patientenkollektiv, histologischer Untersuchung, weiteren Behandlungssitzungen und einer längeren Follow-up Zeit in Zukunft noch gefestigt werden.

2.2 Objective evaluation of a fractional, non-ablative 1565nm laser in the treatment of deliberate self-harm scars and striae distensae

The treatment of scarring can be a major challenge in everyday clinical practice. Especially older and inactive scars are very resistant to treatment attempts, once physiological wound repair has terminated. The use of lasers has significantly advanced the therapeutic options for pathologic scars in recent years, by being able to induce inflammation even in mature scar tissue and consecutively increase collagen and elastin production. The present clinical study investigated the efficacy of a fractional, non-ablative 1565nm Er:glass laser in the treatment of deliberate self-harm (DSH) scars, a special indication with little to no therapeutic options available. In contrast to surgical excision of scarred skin, the use of lasers represents a new minimal invasive therapy option for this indication.

Well-established methods for evaluating changes in scar tissue were applied within this study. In addition to standardizes questionnaires like POSAS and DLQI, there was a particular focus on obtaining objective measurements using PRIMOS. PRIMOS allowed us to detect absolute changes of the scar surface in micrometre range. 16 Caucasians were included in the prospective clinical trial in order to evaluate the effectiveness and safety of a non-ablative fractional 1565nm Er:glass laser. Every patient received three treatments – one every four weeks. The study data was obtained at baseline, as well as one and six months after the last treatment. The results revealed significant remodelling in scar tissue with a reduction of depth of atrophic scars by 27.5% ($294.1 \pm 74.62\mu\text{m}$ to $213.3 \pm 49.02\mu\text{m}$) and a flattening of hypertrophic scars by 42.7% ($379.9 \pm 109.9\mu\text{m}$ to $217.7 \pm 42.23\mu\text{m}$) ($p=<0.001$) after laser treatment. Evaluation of the POSAS questionnaire showed great improvement in scar categories like colour, stiffness and thickness. Positive changes were not only evident to the patient but also to a blinded observer. Improvement in scar appearance was associated with a great increase by 61.4% ($p=<0.001$) in patients' quality of life, as indicated by DLQI results. Scars which persisted for less than five years benefited most from the laser treatment, reinforcing the inverse relationship between scar age and the ability to achieve a therapeutic remodelling processes. The greatest change in scar tissue was achieved between baseline and 1 month FU. Without further laser treatments between 1 and 6 months FU the positive results in scar appearance could be reproduced.

The use of light and laser systems is of central importance in the treatment of striae distensae albae (SD). Although there are countless studies on different lasers and wavelengths in the therapy of SD albae, they rarely provide objective data to support their findings. Usually, before and after treatment clinical pictures and evaluation of patients' satisfaction are used as outcome parameters, however often showing contradictory results. Thus, this research project aims to objectify the use of a fractionated, non-ablative 1565nm Er: glass laser in the treatment of mature SD albae using established measurement methods for the evaluation of scar tissue. Sixteen patients with an average of seven-year-old stretch marks underwent the same study design as described above for DSH scars. The depth of atrophic lesions decreased significantly after three laser treatments by 31.7% from $-285.0 \pm 63.66\mu\text{m}$ to $-194.6 \pm 37.32\mu\text{m}$.

($p=<0.001$). Furthermore, the skin surface became more homogenous with a decrease in area unevenness from 9.64% to 4.13 % ($p=<0.001$). Positive results after laser treatment in objective measurements were underlined by patients' clinical evaluation. A more discreet SD outlook was associated with an increase in patients' life quality by 68.1%. (DLQI results)

Similar to the data of patients with DSH scars, evaluation of SD albae data showed that the greatest positive change in scar tissue was achieved between 1 and 6 months FU. The results of 1 month FU could be reproduced at the end of the study after 6 months, hence demonstrating the longevity of the lasers' effect. To summarize, the study was able to substantiate the effect of a fractional non-ablative laser in the treatment of SD albae with objective data using PRIMOS software.

All patients of both indications completed the study. The tolerability of the laser was very good. There were no adverse side effects, besides moderate level of pain during the procedures as well as edema and erythema immediately after the procedures.

These studies provide evidence that use of a fractional, non-ablative 1565nm Er:glass laser represents a promising and safe approach for the therapy of DSH scars and SD albae. Although scar entities will never fully resolve, their appearance can be improved significantly. In future, further trials on larger cohorts of patients, with histological evaluation and additional treatment sessions are needed to confirm our findings.

Veröffentlichung I

Guertler, A., et al. Objective evaluation of the efficacy of a non-ablative fractional 1565 nm laser for the treatment of deliberate self-harm scars. *Lasers Med Sci* **33**, 241-250 (2018)

Veröffentlichung II

Guertler, A., Reinholtz, M., Steckmeier, S. & Gauglitz, G.G. Evaluation of a non-ablative, fractional 1565 nm laser for the improvement of striae distensae albae. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2018)

Literaturverzeichnis

1. Nast, A., et al. German S2k guidelines for the therapy of pathological scars (hypertrophic scars and keloids). *J Dtsch Dermatol Ges* **10**, 747-762 (2012).
2. Gold, M.H., et al. Updated international clinical recommendations on scar management: part 1-evaluating the evidence. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]* **40**, 817-824 (2014).
3. Gold, M.H., et al. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2-algorithms for scar prevention and treatment. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]* **40**, 825-831 (2014).
4. Profyris, C., Tziotzios, C. & Do Vale, I. Cutaneous scarring: Pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics Part I. The molecular basis of scar formation. *Journal of the American Academy of Dermatology* **66**, 1-10; quiz 11-12 (2012).
5. Burrington, J.D. Wound healing in the fetal lamb. *J Pediatr Surg* **6**, 523-528 (1971).
6. Singer, A.J. & Clark, R.A. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* **341**, 738-746 (1999).
7. Eming, S.A., Krieg, T. & Davidson, J.M. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol* **127**, 514-525 (2007).
8. Werner, S., Krieg, T. & Smola, H. Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing. *J Invest Dermatol* **127**, 998-1008 (2007).
9. Gurtner, G.C., Werner, S., Barrandon, Y. & Longaker, M.T. Wound repair and regeneration. *Nature* **453**, 314-321 (2008).
10. Barnes, L.A., et al. Mechanical Forces in Cutaneous Wound Healing: Emerging Therapies to Minimize Scar Formation. *Adv Wound Care (New Rochelle)* **7**, 47-56 (2018).
11. Erickson, J.R. & Echeverri, K. Learning from regeneration research organisms: The circuitous road to scar free wound healing. *Dev Biol* **433**, 144-154 (2018).
12. Gauglitz, G.G., Potschke, J. & Clementoni, M.T. [Therapy of scars with lasers]. *Hautarzt* **69**, 17-26 (2018).
13. Ogawa, R. Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis. *Int J Mol Sci* **18**(2017).
14. Hepp, M.V., et al. Current Strategies in the Treatment of Scars and Keloids. *Facial Plast Surg* **31**, 386-395 (2015).
15. Ud-Din, S. & Bayat, A. New insights on keloids, hypertrophic scars, and striae. *Dermatol Clin* **32**, 193-209 (2014).
16. Poetschke, J., Reinholtz, M., Schwaiger, H., Epple, A. & Gauglitz, G.G. DLQI and POSAS Scores in Keloid Patients. *Facial Plast Surg* **32**, 289-295 (2016).
17. Schwaiger, H., Reinholtz, M., Poetschke, J., Ruzicka, T. & Gauglitz, G. Evaluating the Therapeutic Success of Keloids Treated With Cryotherapy and Intralesional Corticosteroids Using Noninvasive Objective Measures. *Dermatol Surg* **44**, 635-644 (2018).
18. Gauglitz, G.G. Management of keloids and hypertrophic scars: current and emerging options. *Clin Cosmet Investig Dermatol* **6**, 103-114 (2013).
19. Shah, V.V., et al. 5-Fluorouracil in the Treatment of Keloids and Hypertrophic Scars: A Comprehensive Review of the Literature. *Dermatol Ther (Heidelb)* **6**, 169-183 (2016).
20. Gauglitz, G.G., Korting, H.C., Pavicic, T., Ruzicka, T. & Jeschke, M.G. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med* **17**, 113-125 (2011).
21. Berman, B., et al. Treatment of keloid scars post-shave excision with imiquimod 5% cream: A prospective, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Journal of drugs in dermatology : JDD* **8**, 455-458 (2009).
22. Saray, Y. & Gulec, A.T. Treatment of keloids and hypertrophic scars with dermojet injections of bleomycin: a preliminary study. *Int J Dermatol* **44**, 777-784 (2005).
23. Xiao, Z., Zhang, F., Lin, W., Zhang, M. & Liu, Y. Effect of botulinum toxin type A on transforming growth factor beta1 in fibroblasts derived from hypertrophic scar: a preliminary report. *Aesthetic Plast Surg* **34**, 424-427 (2010).

24. Connolly, D., Vu, H.L., Mariwalla, K. & Saedi, N. Acne Scarring-Pathogenesis, Evaluation, and Treatment Options. *J Clin Aesthet Dermatol* **10**, 12-23 (2017).
25. Fabbrocini, G., et al. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract* **2010**, 893080 (2010).
26. El-Domyati, M., Abdel-Wahab, H. & Hossam, A. Microneedling combined with platelet-rich plasma or trichloroacetic acid peeling for management of acne scarring: A split-face clinical and histologic comparison. *J Cosmet Dermatol* **17**, 73-83 (2018).
27. Lipper, G.M. & Perez, M. Nonablative acne scar reduction after a series of treatments with a short-pulsed 1,064-nm neodymium:YAG laser. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]* **32**, 998-1006 (2006).
28. Maluki, A.H. & Mohammad, F.H. Treatment of atrophic facial scars of acne vulgaris by Q-Switched Nd:YAG (Neodymium: Yttrium-Aluminum-Garnet) laser 1064 nm wavelength. *Journal of cosmetic and laser therapy : official publication of the European Society for Laser Dermatology* **14**, 224-233 (2012).
29. Cohen, B.E., Brauer, J.A. & Geronomus, R.G. Acne scarring: A review of available therapeutic lasers. *Lasers Surg Med* **48**, 95-115 (2016).
30. Karmisholt, K.E., et al. Early laser intervention to reduce scar formation - a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2018).
31. Shin, M.K., Choi, J.H., Ahn, S.B. & Lee, M.H. Histologic comparison of microscopic treatment zones induced by fractional lasers and radiofrequency. *Journal of cosmetic and laser therapy : official publication of the European Society for Laser Dermatology* **16**, 317-323 (2014).
32. Kim, B.J., et al. Fractional photothermolysis for the treatment of striae distensae in Asian skin. *Am J Clin Dermatol* **9**, 33-37 (2008).
33. Hantash, B.M., Bedi, V.P., Struck, S.K. & Chan, K.F. Immunohistochemical evaluation of the heat shock response to nonablative fractional resurfacing. *J Biomed Opt* **15**, 068002 (2010).
34. Tanzi, E.L. & Alster, T.S. Treatment of atrophic facial acne scars with a dual-mode Er:YAG laser. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]* **28**, 551-555 (2002).
35. Chapas, A.M., et al. Successful treatment of acneiform scarring with CO₂ ablative fractional resurfacing. *Lasers Surg Med* **40**, 381-386 (2008).
36. Taudorf, E.H., et al. Non-ablative fractional laser provides long-term improvement of mature burn scars--a randomized controlled trial with histological assessment. *Lasers Surg Med* **47**, 141-147 (2015).
37. Yang, Q., et al. Efficacy and safety of 1550-nm fractional laser in the treatment of acne scars in Chinese patients: A split-face comparative study. *J Cosmet Laser Ther* **18**, 312-316 (2016).
38. Finney, R., Torbeck, R. & Saedi, N. Non-ablative fractional resurfacing in the treatment of scar contracture. *Lasers Surg Med* **48**, 170-173 (2016).
39. Tretti Clementoni, M. & Lavagno, R. A novel 1565 nm non-ablative fractional device for stretch marks: A preliminary report. *Journal of cosmetic and laser therapy : official publication of the European Society for Laser Dermatology* **17**, 148-155 (2015).
40. Guida, S., Galimberti, M.G., Bencini, M., Pellacani, G. & Bencini, P.L. Treatment of striae distensae with non-ablative fractional laser: clinical and in vivo microscopic documentation of treatment efficacy. *Lasers Med Sci* **33**, 75-78 (2018).
41. Karmisholt, K.E., et al. Laser Treatments in Early Wound Healing Improve Scar Appearance: -A Randomized Split-Wound Trial with Non-ablative Fractional Laser Exposures versus Untreated Controls. *Br J Dermatol* (2018).
42. Greydanus, D.E. & Shek, D. Deliberate self-harm and suicide in adolescents. *Keio J Med* **58**, 144-151 (2009).
43. Reinholtz, M., et al. The dermatology life quality index as a means to assess life quality in patients with different scar types. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **29**, 2112-2119 (2015).
44. Greydanus, D.E. & Apple, R.W. The relationship between deliberate self-harm behavior, body dissatisfaction, and suicide in adolescents: current concepts. *J Multidiscip Healthc* **4**, 183-189 (2011).
45. Scoliers, G., et al. Reasons for adolescent deliberate self-harm: a cry of pain and/or a cry for help? Findings from the child and adolescent self-harm in Europe (CASE) study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* **44**, 601-607 (2009).

46. Lauw, M., How, C.H. & Loh, C. Authors' reply: Deliberate self-harm in adolescents. *Singapore Med J* **56**, 531 (2015).
47. Ismail, A., Jarvi, K. & Canal, A.C. Successful resurfacing of scars from previous deliberate self-harm using Integra dermal matrix substitute. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* **61**, 839-841 (2008).
48. Todd, J., Ud-Din, S. & Bayat, A. Extensive self-harm scarring: successful treatment with simultaneous use of a single layer skin substitute and split-thickness skin graft. *Eplasty* **12**, e23 (2012).
49. Ud-Din, S., McGeorge, D. & Bayat, A. Topical management of striae distensae (stretch marks): prevention and therapy of striae rubrae and albae. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **30**, 211-222 (2016).
50. Chang, A.L., Agredano, Y.Z. & Kimball, A.B. Risk factors associated with striae gravidarum. *Journal of the American Academy of Dermatology* **51**, 881-885 (2004).
51. Osman, H., Rubeiz, N., Tamim, H. & Nassar, A.H. Risk factors for the development of striae gravidarum. *American journal of obstetrics and gynecology* **196**, 62 e61-65 (2007).
52. Korgavkar, K. & Wang, F. Stretch marks during pregnancy: a review of topical prevention. *The British journal of dermatology* **172**, 606-615 (2015).
53. Nieman, L.K. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol* **173**, M33-38 (2015).
54. Castori, M. Ehlers-danlos syndrome, hypermobility type: an underdiagnosed hereditary connective tissue disorder with mucocutaneous, articular, and systemic manifestations. *ISRN Dermatol* **2012**, 751768 (2012).
55. Sheu, H.M., Yu, H.S. & Chang, C.H. Mast cell degranulation and elastolysis in the early stage of striae distensae. *J Cutan Pathol* **18**, 410-416 (1991).
56. Elsaie, M.L., Baumann, L.S. & Elsaiaiee, L.T. Striae distensae (stretch marks) and different modalities of therapy: an update. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]* **35**, 563-573 (2009).
57. Lung, P.W., et al. In vivo study of dermal collagen of striae distensae by confocal Raman spectroscopy. *Lasers Med Sci* **33**, 609-617 (2018).
58. Hague, A. & Bayat, A. Therapeutic targets in the management of striae distensae: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* **77**, 559-568 e518 (2017).
59. Pribanich, S., Simpson, F.G., Held, B., Yarbrough, C.L. & White, S.N. Low-dose tretinoin does not improve striae distensae: a double-blind, placebo-controlled study. *Cutis* **54**, 121-124 (1994).
60. Draelos, Z.D., et al. Evaluation of an onion extract, Centella asiatica, and hyaluronic acid cream in the appearance of striae rubra. *Skinmed* **8**, 80-86 (2010).
61. Manuskiatti, W., Boonthaweeeyuwat, E. & Varothai, S. Treatment of striae distensae with a TriPollar radiofrequency device: a pilot study. *J Dermatolog Treat* **20**, 359-364 (2009).
62. Ibrahim, Z.A., El-Tatawy, R.A., El-Samongy, M.A. & Ali, D.A. Comparison between the efficacy and safety of platelet-rich plasma vs. microdermabrasion in the treatment of striae distensae: clinical and histopathological study. *J Cosmet Dermatol* **14**, 336-346 (2015).
63. Gamil, H.D., Ibrahim, S.A., Ebrahim, H.M. & Albalat, W. Platelet-Rich Plasma Versus Tretinoin in Treatment of Striae Distensae: A Comparative Study. *Dermatol Surg* **44**, 697-704 (2018).
64. Ramaut, L., Hoeksema, H., Pirayesh, A., Stilltaert, F. & Monstrey, S. Microneedling: Where do we stand now? A systematic review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* **71**, 1-14 (2018).
65. Shokeir, H., El Bedewi, A., Sayed, S. & El Khalafawy, G. Efficacy of pulsed dye laser versus intense pulsed light in the treatment of striae distensae. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]* **40**, 632-640 (2014).
66. Al-Dhalimi, M.A. & Abo Nasyria, A.A. A comparative study of the effectiveness of intense pulsed light wavelengths (650 nm vs 590 nm) in the treatment of striae distensae. *Journal of cosmetic and laser therapy : official publication of the European Society for Laser Dermatology* **15**, 120-125 (2013).
67. Aldahan, A.S., et al. Laser and Light Treatments for Striae Distensae: A Comprehensive Review of the Literature. *Am J Clin Dermatol* **17**, 239-256 (2016).

68. Hague, A. & Bayat, A. Therapeutic targets in the management of striae distensae: A systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2017).
69. Goldberg, D.J., Sarradet, D. & Hussain, M. 308-nm Excimer laser treatment of mature hypopigmented striae. *Dermatol Surg* **29**, 596-598; discussion 598-599 (2003).
70. Ostovari, N., Saadat, N., Nasiri, S., Moravvej, H. & Toossi, P. The 308-nm excimer laser in the darkening of the white lines of striae alba. *J Dermatolog Treat* **21**, 229-231 (2010).
71. Goldman, A., Rossato, F. & Prati, C. Stretch marks: treatment using the 1,064-nm Nd:YAG laser. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]* **34**, 686-691; discussion 691-682 (2008).
72. Tay, Y.K., Kwok, C. & Tan, E. Non-ablative 1,450-nm diode laser treatment of striae distensae. *Lasers Surg Med* **38**, 196-199 (2006).
73. Cho, S.B., et al. Treatment of striae alba using the 10,600-nm carbon dioxide fractional laser. *J Cosmet Laser Ther* **12**, 118-119 (2010).
74. Lee, S.E., et al. Treatment of striae distensae using an ablative 10,600-nm carbon dioxide fractional laser: a retrospective review of 27 participants. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]* **36**, 1683-1690 (2010).
75. Malekzad, F., Shakoei, S., Ayatollahi, A. & Hejazi, S. The Safety and Efficacy of the 1540nm Non-Ablative Fractional XD Probe of Star Lux 500 Device in the Treatment of Striae Alba: Before-After Study. *J Lasers Med Sci* **5**, 194-198 (2014).
76. Guimaraes, P.A., Haddad, A., Sabino Neto, M., Lage, F.C. & Ferreira, L.M. Striae distensae after breast augmentation: treatment using the nonablative fractionated 1550-nm erbium glass laser. *Plast Reconstr Surg* **131**, 636-642 (2013).
77. Stotland, M., et al. The safety and efficacy of fractional photothermolysis for the correction of striae distensae. *Journal of drugs in dermatology : JDD* **7**, 857-861 (2008).
78. de Angelis, F., Kolesnikova, L., Renato, F. & Liguori, G. Fractional nonablative 1540-nm laser treatment of striae distensae in Fitzpatrick skin types II to IV: clinical and histological results. *Aesthet Surg J* **31**, 411-419 (2011).
79. Bloemen, M.C., van Gerven, M.S., van der Wal, M.B., Verhaegen, P.D. & Middelkoop, E. An objective device for measuring surface roughness of skin and scars. *J Am Acad Dermatol* **64**, 706-715 (2011).
80. Poetschke, J., Schwaiger, H. & Gauglitz, G.G. Current and Emerging Options for Documenting Scars and Evaluating Therapeutic Progress. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]* **43 Suppl 1**, S25-S36 (2017).
81. Verhulst, A., et al. Three-Dimensional Imaging of the Face: A Comparison Between Three Different Imaging Modalities. *Aesthet Surg J* (2018).
82. Reinholtz, M., et al. The dermatology life quality index as a means to assess life quality in patients with different scar types. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2015).
83. Finlay AY, K.G. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and Experimental Dermatology*, 210-216 (1994).
84. Draaijers, L.J., et al. The patient and observer scar assessment scale: a reliable and feasible tool for scar evaluation. *Plastic and reconstructive surgery* **113**, 1960-1965; discussion 1966-1967 (2004).
85. DeJong, H.M., Phillips, M., Edgar, D.W. & Wood, F.M. Patient opinion of scarring is multidimensional: An investigation of the POSAS with confirmatory factor analysis. *Burns* **43**, 58-68 (2017).

Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Priv. Doz. Dr. med. Gerd Gauglitz für seine stetige Unterstützung während der Studienzeit und im Hinblick auf meine berufliche Zukunft. Die Promotionsarbeit in seinem Arbeitskreis war der Beginn meiner Begeisterung und Freude am Fach Dermatologie. Ich bedanke mich für die herausragende Zusammenarbeit, die intensive Förderung und die Vermittlung von Prinzipien zur erfolgreichen Durchführung klinischer Studien.

Ein sehr großer Dank gilt meinem Kollegen Herrn Priv. Doz. Dr. med. Markus Reinholtz für seine hervorragende Betreuung und fachliche Unterstützung der Studie. Auch während langer Behandlungssitzungen und bei der mühevollen Durchsicht der Veröffentlichungen vermittelte er immer Freude am wissenschaftlichen Arbeiten und schaffte eine freundschaftliche Arbeitsatmosphäre.

Herzlichen Dank an Frau Dr. med. Stephanie Steckmeier für ihre große entgegengebrachte Hilfsbereitschaft während der Studienzeit.

Darüber hinaus danke ich Frau Hannah Schwaiger und Herrn Julian Poetschke sowie Frau Undine Wolf für die wertvollen Anregungen, die kollegiale und persönliche Zusammenarbeit, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir alles ermöglichen und stets mit Unterstützung, Zeit und Liebe für mich da sind.