

Aus der Abteilung für Handchirurgie, Plastische und Ästhetische Chirurgie

Klinik der Universität München

Direktor: Univ-Prof. Dr. med. Riccardo Giunta

**Überprüfung von Effektivität und Sicherheit einer Hyaluronsäure-basierten
Fillerbehandlung im Gesicht mittels 3-D Oberflächenanalysen und anatomischen
Präparationen**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

David Lysander Freytag

aus

München

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: apl. Prof. Dr. med. Thilo Schenck

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. Carl-Peter Cornelius
apl. Prof. Joachim-Christian Gabka
apl. Prof. Dr. med. Gerd Gauglitz

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: apl. Prof. Dr. med. Thilo Schenck

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.11.2022

Für
meine Familie und Freunde

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----|---|-----|
| 1 | Inhalt | |
| 2 | Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen | 5 |
| 3 | Einleitung | 9 |
| 3.1 | Gesicht und Ästhetik | 9 |
| 3.2 | Die Einteilung des Gesichts | 10 |
| 3.3 | Alterungsprozesse und deren Erscheinungsbild im Gesicht | 18 |
| 3.4 | Komplikationen bei minimal-invasiven Therapieoptionen | 35 |
| 3.5 | Strategien zur Vermeidung von Komplikationen minimal-invasiver Prozeduren | 38 |
| 3.6 | Gefährdete Gefäße im Gesichtsbereich | 40 |
| 3.7 | Nadel oder Kanüle | 47 |
| 3.8 | Zusammenfassung | 48 |
| 4 | Zielsetzung der Arbeit | 49 |
| 5 | Material und Methoden | 50 |
| 5.1 | Generelle Analysestrategie | 50 |
| 5.2 | Untersuchte Studienpopulation | 51 |
| 5.3 | Injektionen am anatomischen Präparat | 53 |
| 5.4 | 3D Oberflächen Analysen | 70 |
| 5.5 | Statistischer Analyseweg | 76 |
| 5.6 | Anatomische Präparationen | 83 |
| 6 | Ergebnisse | 84 |
| 6.1 | Anatomische Präparationen | 84 |
| 6.2 | Ergebnisse der 3D Oberflächenanalysen | 95 |
| 7 | Diskussion | 109 |
| 7.1 | Zusammenfassung der Ergebnisse | 109 |
| 7.2 | Stärken der Untersuchung | 111 |
| 7.3 | Limitationen der Untersuchung | 112 |
| 7.4 | Effizienz der verwendeten minimal-invasiven Injektionstechnik | 114 |
| 7.5 | Sicherheit der verwendeten minimal-invasiven Injektionstechnik | 119 |
| 7.6 | Effizient vs. Sicherheit bei minimal-invasiven Therapieoptionen | 123 |
| 8 | Zusammenfassung der Arbeit | 125 |
| 9 | Literaturverzeichnis | 128 |

2 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

| | |
|--------------|---|
| Abbildung 1 | Schematische Unterteilung des Gesichts in die jeweiligen Gesichtsdrittel |
| Tabelle 1 | Informationen über die Codierung der behandelten Gesichtsareale beider Gesichtshälften |
| Abbildung 2 | Schematische Darstellung des zu analysierenden Areal 1 |
| Abbildung 3 | Schematische Darstellung des zu analysierenden Areal 2 |
| Abbildung 4 | Schematische Darstellung des zu analysierenden Areal 3 |
| Abbildung 5 | Schematische Darstellung des zu analysierenden Areal 4 |
| Abbildung 6 | Schematische Darstellung des zu analysierenden Areal 5 |
| Abbildung 7 | Schematische Darstellung des zu analysierenden Areal 6 |
| Abbildung 8 | Manifestationen von ausgewählten altersabhängigen Veränderungen im Gesicht (mit freundlicher Genehmigung des Thieme Verlags) |
| Tabelle 2 | Demographische Daten der 10 untersuchten Körperspender |
| Abbildung 9 | Lagerung und Fixierung einer der untersuchten Körperspender |
| Tabelle 3 | Informationen über die behandelten Bereiche des Gesichts, inklusive des applizierten Volumens, des verwendeten Injektors und dessen Größe, des Punktes des Einstiches und des Punktes der Applikation |
| Abbildung 10 | Schematische Darstellung der Einstichstelle für die Applikation von Material in die Schläfe mit konstantem Knochenkontakt |
| Abbildung 11 | Schematische Darstellung der Einstichstelle und der Applikationsstelle für die Injektion von Material in den Bereich der lateralen Stirn bei konstantem Knochenkontakt |

| | |
|--------------|---|
| Abbildung 12 | Schematische Darstellung der Einstichstelle und der Applikationsstelle für die Injektion des lateralen Gesichtsdrittels in subdermaler Lage |
| Abbildung 13 | Schematische Darstellung der Einstichstelle und der Applikationsstelle für die Injektion des medialen Gesichtsdrittels in supraperiostaler Lage |
| Abbildung 14 | Schematische Darstellung der Einstichstelle und der Applikationsstelle für die Injektion an der Ala nasi in supraperiostaler Lage |
| Abbildung 15 | Schematische Darstellung der Einstichstelle und der Applikationsstelle für die Injektion im unteren Gesichtsdrittel |
| Abbildung 16 | Schematische Darstellung der Einstichstelle und der Applikationsstelle für die Injektion am Kinn |
| Abbildung 17 | Kamera der Firma Canon Modell EOS Rebel T6i (Tokyo, Japan) mit einem Vectra H1 Aufsatz (Canfield Scientific, Parsippany, New Jersey, USA) |
| Abbildung 18 | Anleitung für die Aufnahme der linken Gesichtshälfte für die benötigte Bilderserie (Mit freundlicher Genehmigung der Firma Canfield Scientific) |
| Tabelle 4 | Informationen über die Codierung der behandelten Gesichtsareale beider Gesichtshälften |
| Abbildung 19 | Schematische Darstellung des zu analysierenden Areal 1 |
| Abbildung 20 | Schematische Darstellung des zu analysierenden Areal 2 |
| Abbildung 21 | Schematische Darstellung des zu analysierenden Areal 3 |
| Abbildung 22 | Schematische Darstellung des zu analysierenden Areal 4 |
| Abbildung 23 | Schematische Darstellung des zu analysierenden Areal 5 |
| Abbildung 24 | Schematische Darstellung des zu analysierenden Areal 6 |

- Abbildung 25 Darstellung einer schichtweisen Präparation der Stirn, nachdem eine tiefe supraperiostale Injektion mittels gefärbten HS-basierten Filler erfolgt ist
- Abbildung 26 Darstellung einer schichtweisen Präparation der Schläfe, nachdem eine tiefe supraperiostale Injektion mittels gefärbten HS-basierten Filler erfolgt ist
- Abbildung 27 Darstellung einer schichtweisen Präparation des medialen Mittelgesichtsdrittels, nachdem eine tiefe supraperiostale Injektion mittels gefärbten HS-basierten Filler erfolgt ist
- Abbildung 28 Darstellung einer schichtweisen Präparation der Basis der Ala nasi im medialen Mittelgesichtsdrittel, nachdem eine tiefe supraperiostale Injektion mittels gefärbten HS-basierten Filler erfolgt ist
- Abbildung 29 Darstellung einer schichtweisen Präparation des lateralen Mittelgesichts, nachdem eine tiefe subdermale Injektion mittels gefärbten HS-basierten Filler erfolgt ist
- Abbildung 30 Darstellung einer schichtweisen Präparation des Kinns, nachdem eine oberflächliche subdermale Injektion mittels gefärbten HS-basierten Filler erfolgt ist
- Abbildung 31 Darstellung einer schichtweisen Präparation des Kieferwinkels, nachdem eine oberflächliche subdermale Injektion mittels gefärbten HS-basierten Filler erfolgt ist
- Tabelle 5 Mittelwerte der injizierten und gemessenen Volumina pro Areal
- Abbildung 32 Graphische Darstellung der mittels 3D Oberflächenanalyse gemessenen Volumina pro analysiertem Areal
- Tabelle 6 Mittelwerte der X- und Y-Werte der Hautverschiebungsvektoren in Millimetern für die jeweils 6 untersuchten Areale

- Abbildung 33 Punktdiagramm der Hautverschiebung in X- und Y-Werten in Millimetern (Areal 1)
- Abbildung 34 Punktdiagramm der Hautverschiebung in X- und Y-Werten in Millimetern (Areal 2)
- Abbildung 35 Punktdiagramm der Hautverschiebung in X- und Y-Werten in Millimetern (Areal 3)
- Abbildung 36 Punktdiagramm der Hautverschiebung in X- und Y-Werten in Millimetern (Areal 4)
- Abbildung 37 Punktdiagramm der Hautverschiebung in X- und Y-Werten in Millimetern (Areal 5)
- Abbildung 38 Punktdiagramm der Hautverschiebung in X- und Y-Werten in Millimetern (Areal 6)
- Abbildung 39 Graphische Darstellung der Mittelwerte der Hautverschiebungsvektoren in Y-Richtung (= Lifting-Effekt) in der lateralen Gesichtshälfte nach der Injektion in das Areal 2

3 Einleitung

3.1 Gesicht und Ästhetik

Die Begeisterung für Ästhetik und Schönheit ist kein exklusives Phänomen unserer heutigen Zeit. Obgleich der aktuelle, ubiquitäre Zugang zu global vernetzten Medien und die Omnipräsenz idealisierter Personen aus beispielsweise Mode und Film einen gesellschaftlichen, pseudonormten Ästhetik-Konsens vereinfachen, existieren Schönheitsideale praktisch seit Menschengedenken. Zeugnis davon geben unter anderem die idealisierten Züge der Totenmasken der Pharaonen im alten Ägypten, die antike griechische Bildhauerei¹ oder die Kunstwerke des Barocks.² Schönheitsideale unterliegen als Konsequenz des Zeitgeists einem kontinuierlichen Wandel. Bedingt durch den stärkeren interkulturellen Austausch durch Medien und Mobilität sind regionale Differenzen von Schönheitsidealen schwächer, als dies beispielsweise noch im Mittelalter der Fall war, wo sich die Vorstellungen von Schönheit natürlich nicht an noch unbekanntes Ethnien bedienen konnte.² Der Schönheits-Begriff wird von einer Pluralität an Faktoren geprägt, wie etwa der zugrunde liegenden Kultur, der Ethnizität, dem Alter und der Persönlichkeit des Menschen^{3,4}, welche für jedes Individuum darüber entscheiden ob es als „schön“ angesehen wird. Dennoch existieren auch einige unabhängige interindividuelle Charakteristika, welche losgelöst von diesen variierenden Faktoren gemeinhin einen Beitrag zu einem ästhetischen Erscheinungsbild beitragen.¹ So stellen etwa gewisse Faktoren des Hautbildes, wie etwa die Tönung der Haut, die Reinheit und die Textur Aspekte dar, welche gemeinhin mit einem attraktiveren Erscheinungsbild assoziiert sind.⁵⁻⁹ Abseits der Aspekte der reinen Ästhetik spielen manche dieser Faktoren auch eine weitere bedeutende Rolle in unterbewusst ablaufenden Bewertungsprozessen von humanen Individuen. So wird beispielsweise eine rosige Hautfarbe des Gesichts mit einem gesunden Gesamterscheinen assoziiert, wohingegen ein blasser Hautton eher mit einer etwaigen Erkrankung oder Unwohlsein verbunden wird.¹⁰⁻

3.2 Die Einteilung des Gesichts

Die Gesichtsdrittel

Die gängige klinisch-ästhetische, topographische Einteilung des Gesichts erfolgt in Gesichtsdrittel, welche in ähnlicher Form bereits von den alten Griechen anhand von oberflächlichen Strukturen vorgenommen wurde.² So reicht das Obergesicht vom Haaransatz (Trichion) zum Nasenansatz (Nasion). Das Mittelgesicht wird kranial vom Nasenansatz (Nasion) und kaudal vom Nasenwinkel (Subnasale), dem Punkt am Übergang von der Nase in die Oberlippe, begrenzt. Das Untergesicht erstreckt sich wiederum vom Subnasale bis zum Kinnpunkt (Gnathion), was dem am weitesten vorstehenden Punkt des Unterkieferrands entspricht.^{13,14} Diese Dreiteilung des Gesichts wurde als Grundlage des Behandlungsprotokolls, sowie der sich daran anschließenden Analyse des Behandlungserfolgs, weitestgehend übernommen. Einzig die untere Begrenzung des Mittelgesichts wurde alteriert, in dem an Stelle des Subnasale die Grenze des Lippenrots verwendet wurde. Dadurch konnte weiter lateral als Grenze eine imaginäre Gerade verwendet werden, welche den Mundwinkel mit dem Tragus verbindet.

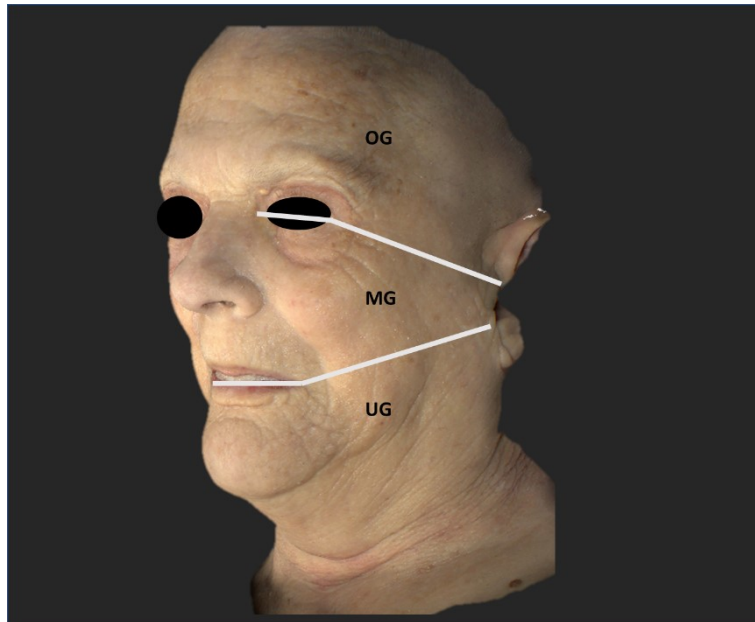


Abbildung 1: Schematische Unterteilung des Gesichts in die jeweiligen Gesichtsdrittel. OG = Obergesicht, MG = Mittelgesicht, UG = Untergesicht

Die Unterteilung in 6 Areale

| | Gesichtsbereich |
|---------|-------------------------|
| Areal 1 | Stirn |
| Areal 2 | Schläfe |
| Areal 3 | Mediales Mittelgesicht |
| Areal 4 | Laterales Mittelgesicht |
| Areal 5 | Kinn |
| Areal 6 | Kieferwinkel |

Tabelle 1: Informationen über die Codierung der behandelten Gesichtsareale beider Gesichtshälften

Das Obergesicht

Das obere Gesichtsdrittel wurde im Rahmen dieser Arbeit weiter unterteilt in einen medialen und einen lateralen Bereich, welche durch die knöchernen, sichtbare und gut zu palpierende Crista temporalis voneinander abgegrenzt sind.

Der mediale Teil des Obergesichts entspricht der Stirnregion (Areal 1) (Abb. 2), welche kranial durch den Haaransatz und kaudal durch die Glabella, die Augenbraue und den Überaugenwulst begrenzt wird.¹⁴ Die mediale Begrenzung ist die Medianebene. Davon abgegrenzt durch die bereits genannte Linea temporalis superior, befindet sich lateral der Stirn die Schläfenregion, welche das Areal 2 (Abb. 3) darstellt. Für selbiges stellte die kraniale Begrenzung die Crista temporalis dar. Als kaudale Grenze wurde der Oberrand des Bogens des Zygomas gewählt, welcher sich vom lateralen Orbitalrand bis zum Tragus erstreckt. Die hintere Begrenzung stellen das Ohr und der sich daran nach kranial anschließende Haaransatz dar.

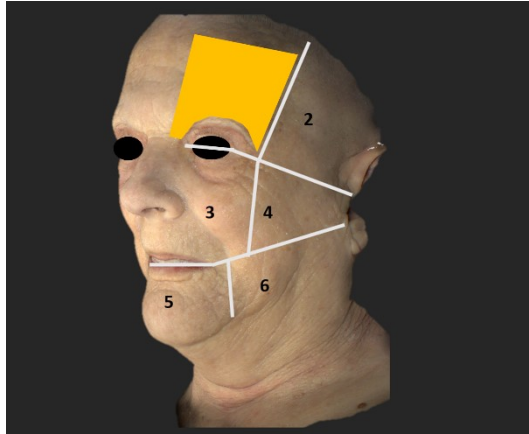


Abbildung 2: Schematische Darstellung des zu analysierenden Areal 1. Der gelbe Bereich stellt das Areal 1 (Stirn) dar

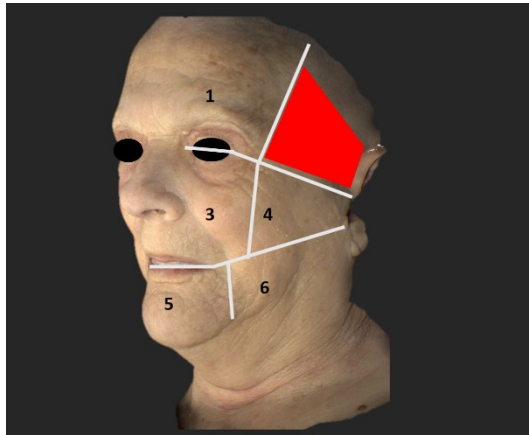


Abbildung 3: Schematische Darstellung des zu analysierenden Areal 2. Der rote Bereich stellt das Areal 2 (Schläfe) dar.

Das Mittelgesicht

Die Unterteilung des Mittelgesichts in ein mediales (Areal 3, Abb. 4) und ein laterales (Areal 4, Abb. 5) Mittelgesichtsdrittel erfolgte nach dem in jüngerer Literatur¹⁵⁻¹⁸ vorgestellten Konzept der „line of ligaments“. Dieses Modell entspricht der Anordnung der Ligamente des Gesichts, als echte osteo-kutane Verbindungen, welche in der Schläfenregion beginnt („temporal ligamentous adhesion“)¹⁹ und sich über die Orbita („lateral orbital thickening“)²⁰ und den Bogen des Zygomias („zygomatic ligament“ = McGregors patch)²¹ zur Mandibula („mandibular ligament“)²² erstreckt. Diese ligamentäre Linie liegt hinter dem lateralen Rand der Orbita und separiert das Gesicht so in eine mediale und eine laterale Region. Die mediale Begrenzung des medialen Mittelgesichtsdrittels ist die laterale Wand der Nase, die obere Begrenzung ist die untere knöchernen Orbitakante und die untere Begrenzung ist die Oberlippe. Die „line of ligaments“ stellt die laterale Begrenzung des Areal 3 und die mediale Begrenzung des Areal 4 dar. Die laterale Begrenzung des lateralen Mittelgesichtsdrittels ist der Tragus, die obere Begrenzung der Arcus zygomaticus und die untere Begrenzung ist die Grenze zwischen dem mittleren und dem unteren Gesichtsdritteln, eine imaginäre Verbindung des lateralen Mundwinkels mit dem Unterrand des Tragus.

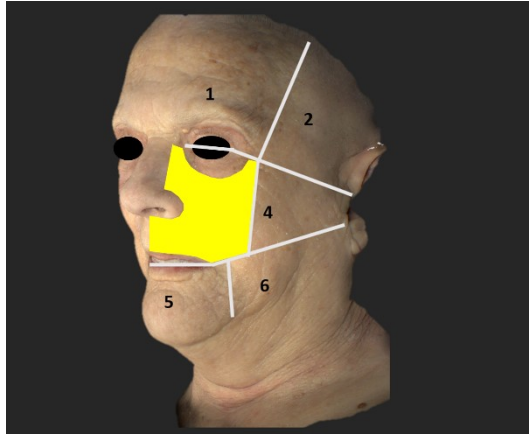


Abbildung 4: Schematische Darstellung des zu analysierenden Areal 3. Der gelbe Bereich stellt das Areal 3 (mediales Mittelgesichts-drittel) dar.

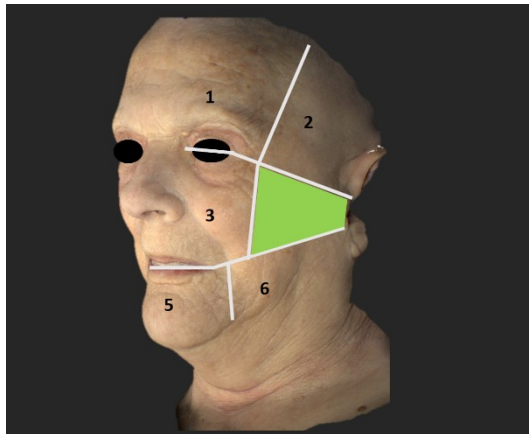


Abbildung 5: Schematische Darstellung des zu analysierenden Areal 4. Der grüne Bereich stellt das Areal 4 (laterales Mittelgesichts-drittel) dar.

Das Untergesicht

Dem Konzept der „line of ligaments“ folgend, ergibt sich für das untere Gesichtsdrittel eine Unterteilung in einen medialen Abschnitt, den Kinnbereich umfassend (Areal 5) (Abb. 6) und einen lateralen Abschnitt, mit Einschluss der Region des Kieferwinkels (Areal 6) (Abb. 7). Diese Separation erfolgt durch das Mandibula-Ligament. Dieses ist eine osteokutane Verbindung, welche von anterioren Drittel der Mandibula aufsteigt und direkt in der Dermis ansetzt^{15,16,23} und dessen Fasern den inferioren Teil des M. depressor anguli oris durchsetzen.²⁴ Daraus ergibt sich, dass die Unterteilung etwa der Marionettenlinie folgt. Die Kinnregion (Areal 5) begrenzt sich dadurch medial durch die Medianebene, kranial durch die Unterlippe, lateral durch die Marionettenlinie und kaudal durch die Mandibulakante. Die Begrenzungen der Kieferwinkelregion (Areal 6) stellen nach medial die Marionettenlinie, nach kranial die imaginäre Verbindungsgerade vom Mundwinkel zum Tragus und nach kaudal und lateral die Mandibulakante dar.

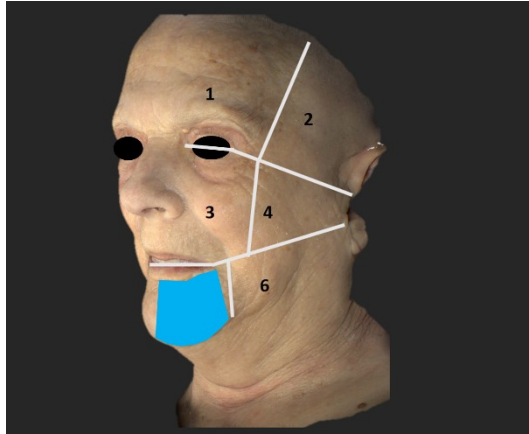


Abbildung 6: Schematische Darstellung des zu analysierenden Areal 5. Der blaue Bereich stellt das Areal 5 (Kinn) dar.

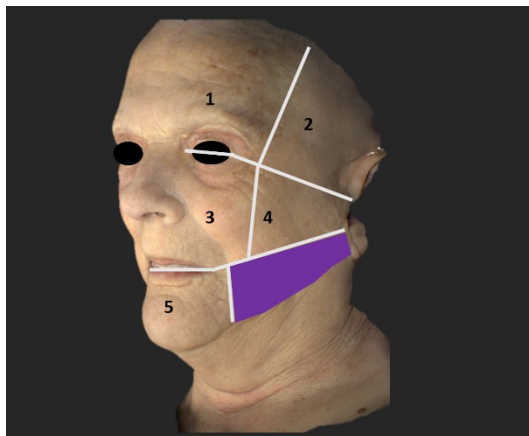


Abbildung 7: Schematische Darstellung des zu analysierenden Areal 6. Der lila Bereich stellt das Areal 6 (Kieferwinkel) dar.

3.3 Alterungsprozesse und deren Erscheinungsbild im Gesicht

Der Alterungsprozess des Gesichts ist ein multifaktoriell bedingter Vorgang, welcher sowohl in morphologischen, sowie physiologischen Veränderungen resultiert und sich gleichermaßen auf hartes Gewebe wie Knochen, wie auch auf weiches Gewebe wie Ligamente, Muskeln, Faszien, subkutanes Fettgewebe und die Haut, auswirkt. Wann die jeweiligen spezifischen altersbedingten Veränderungen auftreten und wie schnell selbige in den jeweiligen Strukturen voranschreiten, variiert zwischen Individuen, Geschlechtern und verschiedenen Ethnien.^{25,26}

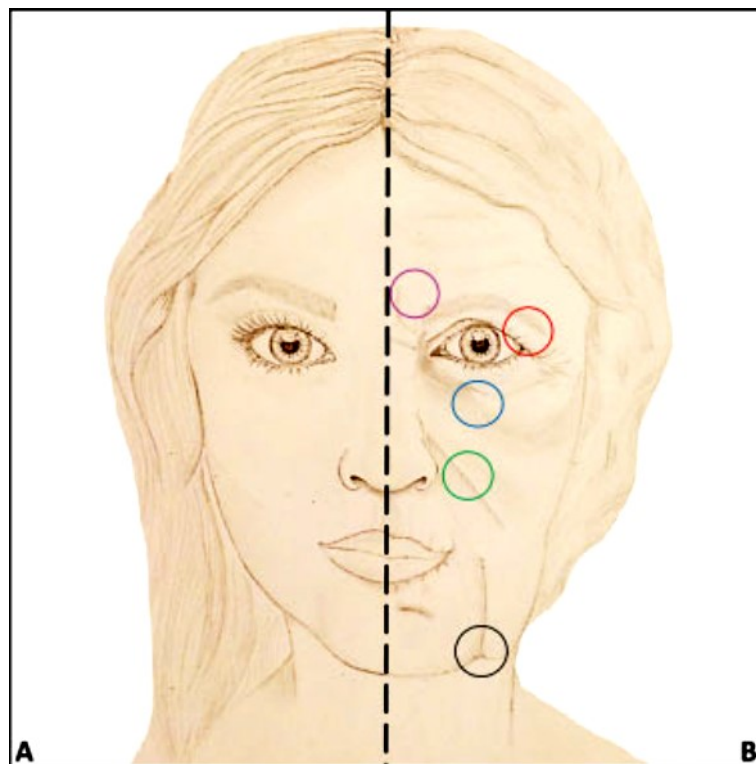


Abbildung 8: Manifestationen von ausgewählten altersabhängigen Veränderungen im Gesicht nach Cotofana et al.²⁵ Darstellung eines jungen (A) und eines gealterten Gesichts (B). Grüner Kreis: Prominenter Sulcus nasolabialis, Schwarzer Kreis: Hamsterbacken, Blauer Kreis: Tränenrinne, Lila Kreis: Zornesfalten, Roter Kreis: Hautlaxizität.

Der Alterungsprozess am Weichteilmantel

Der Alterungsprozess manifestiert sich im Gesicht mit bestimmten aber individuell unterschiedlichen Veränderungen des Weichteilmantels. Dieser Prozess selbst resultiert dabei aus einem Zusammenspiel von Veränderungen des Knochens^{27,28}, Deflation der subkutanen und tiefen Fettkompartimente^{29,30}, zunehmender Laxizität der fazialen Haltebänder¹⁶, einem veränderten Tonus der mimischen Muskulatur, sowie einer verminderten Eigenelastizität und Vitalität der Haut selbst.^{31,32} So kommt es durch einen Verlust an Masse und einer Einschränkung der physiologischen Funktion in der mimischen Muskulatur^{33,34} zu einem erhöhten Muskeltonus, sowie einer verringerten Bewegungsamplitude, mit einem Ruhetonus näher am Tonus der maximalen Kontraktur, als bei junger und gesunder mimischer Muskulatur.³⁵ Diese Veränderungen können möglicherweise eine Ursache für eine generelle Versteifung der Gesichtsmuskulatur mit einem verringerten Umfang an mimischem Ausdruck sein. Auch könnten sie durch eine permanente Kontraktur der Muskulatur eine Verlagerung von Fettgewebe verursachen, was in einer Betonung und andauernder Manifestation von Hautfalten resultiert und zu einer Umwandlung von dynamischen in statische Gesichtslinien führt, wie etwa im Fall der sogenannten „Krähenfüße“.³⁶ Jedoch ist nicht klar ersichtlich, ob die klinisch beobachteten Veränderungen auf diese Veränderungen in der Muskulatur selbst zurückzuführen sind, oder sekundäre Folgen von altersbedingten Veränderungen der Knochen und Ligamente im Gesicht sind. Grundsätzlich bestehen Ligamente des Gesichts aus Kollagen, Proteoglykanen, Glycosaminoglykanen (GAG) und Wasser. Diese gewährleisten durch ein gemeinsames Zusammenspiel der Proteine neben einer adäquaten intrafaszikulären Lubrikation, die Grundlage der mechanischen Funktion der Ligamente und unterliegen laut vorangegangenen Studien zu Folge keinerlei altersbedingten Änderungen.^{37,38} Eine weitere Studie, durchgeführt in den medialen Kollateralbändern der Knie von Hasen, bestätigte, dass es keine altersbedingten Veränderungen im Kollagen, den GAG Bestandteilen und dem

Wasseranteil gibt, es jedoch eine Veränderung in der Genexpression des Lubricin/PRG4 Gens gibt, welches laut den Autoren einen Beitrag zur intrafaszikulären Lubrikation leistet und durch eine Beeinträchtigung der Expression eine veränderte mechanische Funktion der Ligamente im Alter bedingen könnte.³⁹ Zusätzlich alterieren die altersbedingten Veränderungen des Knochens, die Position und die Verläufe der Ligamente, da sich, durch selbige strukturelle Änderungen, die Ansatzflächen der Bänder wandeln und dadurch die normalerweise sehr enge Verbindung zur Haut und weiteren eng in Verbindung stehenden Strukturen beeinträchtigt wird.²⁵

Der Alterungsprozess in den 5 Schichten des Gesichts

Der Weichteilmantel des Gesichts besteht aus 5 verschiedenen Schichten: Die Haut (Schicht 1), Bindegewebe, hier das subkutane Fett (Schicht 2), das superfizielle muskuloaponeurotische System, kurz SMAS (Schicht 3), das lockere Bindegewebe mit dem tiefen Fettgewebe (Schicht 4) und das Periost oder die tiefe Faszie (Schicht 5). Hier ist jedoch zu berücksichtigen, dass diese Einteilung zwar grundsätzlich zutrifft, manche Regionen des Gesichts jedoch von diesem Schema abweichen können. So gestaltet sich die Schicht 2 im präatarsalen, medialen Teil der infraorbitalen Region so kompakt, dass hier das subkutane Fettgewebe und damit die gesamte Schicht 2 praktisch nicht nachzuweisen ist und sich faktisch hier nur drei Schichten klar identifizieren lassen. Hingegen lassen sich in der Schläfenregion, durch eine genauere Betrachtung der lokalen Schichtung, sogar neun Schichten darstellen.⁴⁰ Die Schichten des Gesichts leisten alle, neben einigen interindividuell prädisponierten Regionen des Gesichts, in welchen sich phänotypische Veränderungen charakteristischerweise präsentieren, einen Beitrag zum visuellen Alterungsprozess des menschlichen Gesichtes.^{25,41}

Die altersbedingten Veränderungen finden in jeder der genannten Strukturen in einer unterschiedlichen Geschwindigkeit statt und starten in jedem Individuum zu einem anderen Alter und laufen in verschiedenen Ethnien unterschiedlich ab.²⁶ Daher ist es schwer zu evaluieren, welche der Strukturen die Hauptursache des Alterungsprozesses darstellt.²⁵

Die Haut besteht vornehmlich aus Kollagen- und Elastinfasern. Während des Alterungsprozesses kommt es zu einer Reduktion der Anzahl an Kollagenfasern und zu einer Degeneration im Fasernetzwerk des Elastins was zu einer zunehmenden Laxizität der Haut führt.⁴²

Das subkutane Fettgewebe variiert in seiner Schichtdicke, sowie seiner Ausdehnung im Gesichtsbereich.²⁵ Fibröse Septen unterteilen das Fettgewebe in einzelne Kompartimente^{30,40,43-45}, welche unter anderem als Verbindungen der Haut zu unterliegender Muskulatur, Faszien oder dem Knochen dienen. Auch stellen selbige Septen einen Schutz für durch das subkutane Fettgewebe ziehende Strukturen, wie etwa kutane Nervenäste oder Gefäße dar.²⁵ Durch das SMAS ist das subkutane Fettgewebe vom tiefen, lockeren Bindegewebe und dem darin enthaltenen Fettgewebe getrennt.²⁵ Das superfizielle Fett-Kompartiment verliert während des Alterungsprozesses an subkutaner Fett-Masse. Dies wird als einer der Gründe des sichtbaren Alterns des Gesichtes angesehen. Selbiger Volumenverlust ist jedoch einer der Ansätze der Behandlung mit subdermalen Fillern im Allgemeinen⁴⁶ und der in dieser Arbeit vorgestellten Behandlungstechnik mit Hyaluronsäure (im Folgenden kurz „HS“) im Speziellen.

Auch das tiefe Fettkompartiment ist in einzelnen Kompartimenten organisiert^{29,47,48} und dient mit deren Begrenzungen den dortigen Strukturen, wie Nerven oder Gefäßen, als schützendes Polster.^{25,49-51} Auch wird teils postuliert, selbige Schicht diene als „Gleitlager“ der mimischen Muskulatur.^{32,52} Histologisch unterscheidet sich das tiefe Fettkompartiment vom subkutanen Fettgewebe jedoch, unter anderem durch die kleinere Größe⁵³ der im tiefen Fettgewebe vorhandenen Adipozyten und einer anderen morphologischen Erscheinung.^{25,54} Sowohl das subkutane als auch das tiefe Fettgewebe sind in einzelnen Kompartimenten organisiert, welche durch Septen, Faszien, Ligamenten oder Muskeln begrenzt sind.⁵⁵ Beide Schichten gewährleisten durch ihr Volumen und ihre Stabilität einen Beitrag zur grundsätzlichen Erscheinung des Gesichtes.³⁰

Im Rahmen des Alterungsprozess kommt es nun beispielsweise im Bereich der Nasolabialfalte zu einer progredienten Prominenz des oberflächlichen Fettgewebes. Dies liegt daran, dass es im Alter, bedingt durch Veränderungen des knöchernen Gerüsts, sowie durch strukturelle Änderungen der Ligamente, zu einem Stabilitätsverlust des subkutanen Fettkompartiments kommt. Als Folge davon kommt es, in Kombination mit weiteren Faktoren, wie etwa der

zunehmenden Laxizität der Haut in diesem Bereich, einer veränderten Muskelphysiologie, sowie dem Einfluss der Schwerkraft, zu einer Verlagerung des subkutanen Fettgewebes in inferiore Richtung. Da jedoch die mimische Muskulatur eine straffe Verbindung zur Nasolabialfalte⁵⁶ aufweist und das nasolabiale Fettkompartiment von inferior zusammen mit dem SMAS abgrenzen, kann das Fettgewebe nicht über den Sulcus nasolabialis hinaus nach inferior sinken und es kommt zu einer Art „Stauungseffekt“ des Fettgewebes am Sulcus nasolabialis. Dies resultiert in einer zunehmenden Betonung des selbigen.²⁵

Das superfizielle musculo-aponeurotische System (SMAS) kann phylogenetisch auf den Panniculus carnosus zurückgeführt werden und besteht in seiner Gesamtheit aus muskulären (Platysma, mimische Muskulatur) und bindegewebigen (in der Regio buccalis) Komponenten. Histologisch besteht das SMAS aus Adipozyten, kollagenen und retikulären Fasern. Als Schicht 3 der Gesichtsregion grenzt es das subkutane Fettgewebe vom tiefen Fettgewebe ab. Über den Alterungsprozess des SMAS ist bisher noch nichts genaueres bekannt.⁵⁷

Die altersbedingten Veränderungen des Knochens führen zu einer Resorption von Knochenmasse. Manche Regionen haben hierbei eine besondere Prädisposition für selbigen Prozess, besonders die Maxilla inklusive des pyriformen Bereichs der Nase, die superior-medialen und inferior-lateralen Bereiche des Orbitarands, sowie dem Bereich vor dem Sulcus labiomentalis. Diese Bereiche haben einen spezifischen und stereotypischen Verlauf der Resorption von Knochenmasse und tragen durch diesen Verlust von strukturtragendem Gewebe zum visuellen Alterungsprozess bei.⁵⁸ So leisten Veränderungen in der Knochenstruktur einerseits einen direkten Beitrag zum Alterungsprozess durch die Veränderung der grundsätzlichen Gesichtsform. Außerdem stellen die knöchernen Strukturen jedoch auch eine Art Basisgerüst der darüber liegenden Strukturen dar. So nehmen beispielsweise sowohl Ligamente als auch darüber liegende Fettkompartimente ihren Ursprung von diesem Gerüst.

Eine der daraus möglichen Folgen ist exemplarisch die Abflachung des Kieferwinkels im zunehmenden Alter, welche möglicherweise für eine Erweiterung des unteren Orbitarands ursächlich ist und dadurch einen Abfall des Orbita Septums in eine anteriore Position bedingt. Dies stellt eine Prädisposition für einen Pseudoprolaps des retroseptalen Fett-Kompartiments dar, da durch diese Veränderungen die stabilisierende Komponente der Strukturen kompromittiert wird. Dadurch kann es beispielsweise zu einer Verstärkung der Lidtaschen kommen.²⁵

Die Alterungsprozesse in den einzelnen Gesichtsarealen

Alterungsprozesse und Behandlungsansätze im Obergesicht

Im Rahmen des Alterungsprozesses kommt es zu einem strukturellen Verlust an subkutaner Masse im Bereich der Stirn, der Augenbraue und der Region der Schläfe, was eine Betonung der darunterliegenden anatomischen Strukturen zur Folge hat.⁵⁹ So kommt es neben einer Betonung des knöchernen Gerüsts des Schädels und der oberen Orbitakante, auch zu einer zunehmenden Visualisierung der Muskulatur im Bereich der Augenbrauen (vor allem der M. corrugator supercilii und der M. procerus), sowie zu einem Hervortreten der Blutgefäße der Schläfe.⁶⁰ Ein zunehmender Verlust von stützendem Gewebe im Schläfenbereich, kombiniert mit einem Strukturverlust in der Region des Oberlids, führt zum Eindruck einer Augenbrauenptose⁶⁰, dadurch, dass die Augenbraue scheinbar in eine Position auf Höhe der oberen Orbitakante absinkt, oder sogar darunter.⁶¹ Durch eine zunehmende Schwäche des orbitalen Septums, kann es zu einer Protrusion des infraorbitalen Fetts kommen, wodurch die knöchernen Strukturen weiter betont werden.⁵⁹ Der voranschreitende Volumenverlust des subkutanen Fetts, welches die Muskulatur unterhalb der Haut bedeckt, bedingt, dass der intrinsische Muskeltonus der Muskulatur im Bereich der Stirn, Glabella und Augenbraue mit zunehmendem Alter zur Entstehung von Falten führt.⁵⁹ Diese Kombination, von fixierten Falten in der Region der Glabella, transversale Stirnfalten, Volumenverlust im Schläfenbereich („temporal hollowing“), die knöcherne Strukturbetonung des oberen Orbitarands, sowie ein relatives Übergewicht der Haut des Oberlids sind für den visuellen Alterungsprozess im Bereich des oberen Gesichtsdrittels verantwortlich, wobei selbiger Prozess interindividuell und sogar intraindividuell pro Gesichtsseite verschieden ablaufen kann.⁵⁹

Mögliche Behandlungsansätze, um den Volumenverlust im Schläfenbereich auszugleichen, stellen unter anderem Implantate⁶², Eigenfettinjektionen oder Injektionen von Fillern dar.⁶³ Für

die Behandlung der altersbedingten Veränderungen im Bereich der Augenbrauen, sowie der periorbitalen Region, wie zum Beispiel die dort entstehenden Falten („Zornesfalten“), existieren einige Optionen, welche unter anderem Hauterneuerungen mittels Laserbehandlung, Hautstraffung mittels Hochfrequenztherapie, chirurgische Interventionen oder aber Injektionen mit Botulinumtoxin oder Fillern umfassen.⁶⁴⁻⁶⁷

Alterungsprozesse und Behandlungsansätze im Mittelgesicht

Im Mittelgesicht resultiert ein Hervortreten des Zygomas bedingt durch subkutanen Volumenverlust und gleichzeitigem fortschreitendem Einfallen der Backenregion („buccal hollowing“) in einer ungesund erscheinenden Gesichtsproportion.⁵⁹ Analog zur Faltenbildung im Obergesicht kommt es im Mittelgesicht im Bereich des M. orbicularis oculi zur Bildung der sogenannten „Krähenfüße“.⁵⁹ Auch wird durch selbigen Volumenverlust die inferiore Begrenzung des M. orbicularis oculi betont und bedingt dadurch die zunehmend entstehende Erscheinung eines halbmondförmigen Einfalls oberhalb des medialen Zygomas im lateralen Bereich der inferioren Orbitakante, sowie einer Verstärkung der nasojugalen Falte, oder Tränenrinne im medialen Bereich der inferioren Orbitakante.⁵⁹ Zusätzlich zum Verlust an Volumen kommt es durch eine Schwächung des orbitalen Septums zu einem Absinken des infraorbitalen Fetts, was die Erscheinung einer vertieften und erweiterten Orbita und eine doppelt konvexe Erscheinung des Unterlids bedingt.⁶⁸ Der Verlust an subkutanem Gewebe zwischen dem M. orbicularis oculi und der darüber liegenden Haut, bringt selbige Schichten näher aneinander und steht im Verdacht so eine dunklere Kolorierung der infraorbitalen Haut zu verursachen, wobei selbige auch auf eine veränderte Melanin Disposition zurückzuführen sein könnte.⁶⁹ Durch eine Ptose des Wangenfetts kommt es zu einer Verstärkung der Nasolabial-Falte, bei gleichzeitigem Volumenverlust im Bereich des Zygomas.⁵⁹ Da die mimische Muskulatur jedoch, wie bereits erwähnt, eine straffe Verbindung zur Nasolabialfalte⁵⁶ aufweist und das nasolabiale Fettkompartiment von inferior zusammen mit dem SMAS abgrenzen, kann das Fettgewebe nicht über den Sulcus nasolabialis hinaus nach inferior sinken und es kommt zu einer Art „Stauungseffekt“ des Fettgewebes am Sulcus nasolabialis. Dies resultiert in der zunehmenden Betonung des selbigen.²⁵

Der Prozess des Alterns betrifft auch das knorpelige Nasenskelett, sowie das darüberliegende Weichteilgewebe.⁷⁰ Der Großteil des Strukturverlusts ereignet sich im Bereich der Glabella, des Nasion und des oberen Nasenrückens. Durch eine altersbedingte Abflachung der medialen Stirn und einem damit verbundenen abgeflachten nasofrontalen Winkel, entsteht der Eindruck einer im Alter verlängerten Nase.⁵⁹ Auch werden die Verbindungsstellen zwischen dem oberen und unteren Nasenknorpel mit der Zeit schwächer, was zu einem progressiven Absinken der Nasenspitze führt.⁵⁹ Strukturelle Veränderungen im Bereich des piriformen Raums beeinflussen die knöcherne Basis des Nasenflügels und führen, gemeinsam mit der knöchernen Resorption der oberen Maxilla, zu einer Verkleinerung des nasolabialen Winkels und zudem zur Verstärkung des Nasenspitzenabfalls.⁵⁹ Das, im Abschnitt des Untergesichts geschilderte Absinken des Kinnfetts, welches durch eine strukturelle, knöcherne Resorption der Mandibula entsteht, verstärkt die verlängerte Nasenerscheinung zusätzlich.⁵⁹ Auch im Bereich des Mittelgesichts können Volumenverluste, wie sie beispielsweise im Bereich des lateralen Mittelgesichts auftreten, durch eine Applikation von Fillern behandelt werden um diesen Verlust auszugleichen.⁷¹ Für die Behandlung von Falten des Mittelgesichts wie etwa den „Krähenfüßen“ existieren analog zur Behandlung der „Zornesfalten“ im Obergesicht vergleichbare Optionen.⁶⁴ Zur Korrektur der Nase existieren neben chirurgischen Maßnahmen⁷² auch Möglichkeiten einer Behandlung mit Fillermaterialien.⁷³ Auch bei der Behandlung des Sulcus nasolabialis bietet sich die Revoluminisierung via eines Fillers an.⁷⁴

Alterungsprozesse und Behandlungsansätze im Untergesicht

Mit im Alter progressiv zunehmender Hautlaxizität, einem strukturellem Verlust von Fettgewebe im Bereich des Zygomas und der perioralen Region, sowie einer knöchernen Resorption des alveolären Knochens, kommt es zu einem relativen Hautüberschuss im Untergesicht, was zu einem Verlust der scharfen Grenze der Mandibulakante führt.⁵⁹ Durch ein zunehmendes Absinken des Platysmas, des subkutanen Fetts, sowie der Haut bei gleichzeitiger Stabilisation durch das Masseter-Ligament, kommt es zu einem Absinken des gesamten Weichteilmantels in Richtung der Mandibulakante, was im Phänomen der „jowl deformity“ oder „Hängebacken/Hamsterbacken“ resultiert.²² Teilweise kann beobachtet werden, dass sich der Sulcus nasolabialis in einer weiteren Falte fortsetzt, die dann bis zum Unterkiefer zu verfolgen ist.⁴¹ Durch die Ähnlichkeit zu einer Marionette wird selbige Furche auch als Marionettenfalte bezeichnet. Zur Behandlung der altersbedingten Veränderungen an der Mandibulakante, wie etwa den „Hamsterbacken“, können neben chirurgischen Maßnahmen⁷⁵ auch Voluminisatoren wie Eigenfett oder Filler verwendet werden.⁷⁶ Auch die im Alter teilweise stark prominente Marionettenfalte kann mit einer Vielzahl an injizierbaren Produkten behandelt werden, wie etwa Botulinumtoxin oder HS.⁷⁷

Minimal-invasive Therapieoptionen für das alternde Gesicht

Neben chirurgischen Prozeduren am Gesicht, wie zum Beispiel dem Facelift⁷⁸, der Ober-⁷⁹ oder Unterliedblepharoplastik⁸⁰ oder diversen chirurgischen Augmentationen der Wange oder des Kinns durch die Einbringung von Implantaten⁸¹, haben sich in den letzten Jahrzehnten minimal-invasive Therapieoptionen zunehmender Beliebtheit erfreut. Gründe hierfür sind beispielsweise die Behandlung mittels einer weniger invasiven Nadel (oder Kanüle) anstatt eines Skalpells, was beispielsweise das Risiko einer Narbenbildung reduziert und es hier zudem keiner Vollnarkose bedarf, eine verkürzte Rekonvaleszenzzeit⁸² sowie die Teilreversibilität der jeweiligen Behandlung, wenn HS-basierte Filler gewählt wurden.^{83,84} Blickt man in die jährliche statistische Auswertung der American Society of Plastic Surgeons der USA⁸⁵ und vergleicht hierbei die Jahre 2017 und 2000, so findet man eine Abnahme von chirurgischen Prozeduren am Gesicht von 31.1% von 1,027,436 Eingriffen in Jahre 2000 auf 708,381 Eingriffe im Jahre 2017. Im Vergleich hierzu haben minimal-invasive Prozeduren im Gesicht um 312% zugenommen von 652,885 Prozeduren im Jahre 2000 auf 2,691,265 im Jahre 2017. Hiervon stellen HS-basierte Filler mit 77.7% den größten Anteil dar.

Hyaluronsäurepräparate

Im Jahre 1934 isolierten der Biochemiker Karl Meyer und sein Assistent John Palmer an der Columbia University eine bisher unbekannte Substanz aus dem Glaskörpern von Kühen, die sie HS nannten.⁸⁶ HS ist ein natürlich vorkommendes Glykosaminoglykan, welches einen Bestandteil der extrazellulären Matrix des Bindegewebes, der Synovialflüssigkeit, sowie weiteren Geweben wie dem Glaskörper, Knorpelgewebe, Faszien oder der Nabelschnur darstellt. HS besteht aus sich wiederholenden polyanionischen Disaccharid Verbindungen, bestehend aus Glucuronsäure und N-Acetyl-Glucosamin, welche durch sich abwechselnde β 1-3 und β 1-4 Bindungen miteinander verbunden sind.⁸⁷ Ein limitierender Faktor der Applikation von HS ist deren rasche Metabolisierung im menschlichen Körper. Daher wird in den industriell hergestellten HS-Produkten eine chemische Modifizierung der Struktur vorgenommen, welche die physikochemische Stabilität der Verbindungen verbessert, während es die weiteren Parameter wie etwa Biokompatibilität, den Abbauweg und die fehlende Immunogenität der Struktur nicht verändert. Die grundsätzlich angewandten Methoden um die HS-Derivat Produktion zu gewährleisten, sind unter anderem Esterifikationen oder Cross-linking, dies entspricht einem chemischen Vorgang bei dem zwei oder mehr Moleküle durch kovalente Anbindungen verbunden werden, und Grafting, was einem chemischen „Anhängen“ verschiedener Aminosäuren entspricht und das Molekül dadurch stabilisiert⁸⁸.

In den USA sind laut FDA 15 HS-basierte Filler⁸⁹ zugelassen. Hingegen gelten Filler in Großbritannien und der EU als nicht-verschreibungspflichtige Medizinprodukte und bedürfen lediglich einer CE Zertifizierung um auf dem europäischen Markt verkauft werden zu dürfen. Daher gibt es derzeit über 140 verschiedene injizierbare Filler auf dem europäischen und britischen Markt.⁹⁰

HS-Filler sind die am häufigsten verwendeten subdermalen Filler weltweit, da sie ein recht gutes Sicherheitsprofil in ihrem Einsatz aufweisen, zudem effektiv in ihrer kosmetischen Wirkung sind, sich ihre Wirkung in gewissem Umfang antagonisieren lässt⁸³ und sie einen natürlich aussehenden Effekt erzielen.⁹¹ Außerdem folgt auf eine Behandlung nur eine kurze Rekonvaleszenzzeit.⁸² Filler dieser Art bestehen aus Ketten von HS, die durch einen Cross-linker, wie beispielsweise 1,4-Butandiol-Diglycidyl-Ether, miteinander verbunden sind. Jeder verschiedene HS-Filler hat einen unterschiedlichen Anteil von HS und verwendet eine unterschiedliche Cross-link, welche in verschiedenen Frequenzen auftreten. Beides trägt signifikant zu den fillerspezifischen Eigenschaften, wie der Viskosität, und damit den ästhetischen Einsatzmöglichkeiten bei.⁹¹

Die Indikationen zur Verwendung von HS-basierten Fillern im Gesichtsbereich sind unter anderem die Behandlung von Volumenverlust und Falten. Besonders häufig wird ein Volumenverlust im Bereich der Lippen, der Wangen, der Schläfe und der Stirn therapiert. Jedoch haben sich auch neue Regionen für diese Behandlungsoption bewährt, wie zum Beispiel die Tränenrinne, Sulcus labiomandibularis oder der Sulcus nasolabialis.⁹² Hierbei steht nicht der Volumenverlust im Mittelpunkt, sondern eine Reduzierung der Tiefe der jeweiligen Furche oder einer Verminderung einer dunklen Verfärbung.⁹¹

Ein wichtiger Vorteil von HS-basierten Fillern ist, dass sie durch Hyaluronidase aufgelöst werden können, falls zu viel Material appliziert, oder die falsche Region behandelt wurde. Zusätzlich spielt Hyaluronidase die entscheidende Rolle bei akzidentiellen Injektionen von HS-basierten Fillern in die arterielle Strombahn.^{83,84} Weiteres hierzu wird in den folgenden Kapiteln beschrieben.

Neuromodulatoren

Neben HS-basierten Fillern haben auch weitere minimalinvasive Therapieverfahren einen Stellenwert in der ästhetischen und kosmetischen Medizin. Einer der prominenten Vertreter ist die Behandlung mittels des Neuromodulators Botulinum Toxin. Botulinum Toxin ist ein neurotoxisches Protein, welches unter anderem von ihrem namengebenden Bakterium *Clostridium botulinum* gebildet wird.⁹³ Zusammenfassend gesagt hemmt Botulinumtoxin die Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin und blockiert konsekutiv die Reizübertragung an der motorischen Endplatte und dadurch die muskuläre Aktivität und deren langfristige Auswirkung auf das äußere Erscheinungsbild. Wurde die muskellähmende Eigenschaft des Botulinumtoxins initial vor über 25 Jahren erstmalig bei der Behandlung von Zornesfalten verwendet, hat sich das Anwendungsspektrum des Neurotoxins im Laufe der Zeit deutlich erweitert und erfährt heutzutage eine Nutzung in nahezu allen Bereichen des Gesichts mit dem Ziel ein jugendliches, volles und ansprechendes Erscheinungsbild zu generieren.⁹³

Nach einer intramuskulären Injektion kann der dosisabhängige Effekt des Botulinumtoxins innerhalb von 2 bis 3 Tagen beobachtet werden. Der maximale Effekt tritt innerhalb der ersten zwei Wochen ein, hält zwischen drei bis sechs Monaten an und schwächt sich, auf Grund des anhaltenden Umsatzes von Synapsen an der neuromuskulären Bindungsstelle, innerhalb weniger Monate wieder ab.⁹⁴ In der ästhetischen Medizin finden in Deutschland ausschließlich Botulinumtoxine des Serotyp A Anwendung. Eine Zulassung für kosmetische Prozeduren haben lediglich die Produkte Azzalure® (Galderma Lab. GmbH, Düsseldorf, Deutschland), Bocouture® (Merz Pharmaceuticals GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland) und Vistabel® (Allergan Pharmaceuticals, Westport, Irland).⁹⁵

Weitere minimal-invasive Therapieoptionen

Im Laufe des Alterungsprozesses kommt es in den Fett-Kompartimenten zu einem Volumenverlust, welcher signifikant zum Erscheinungsbild des alternden Gesichts beiträgt.^{45,96,97} Dieser Volumenverlust kann durch die Behandlung mit Eigenfett behandelt werden. Hierbei wird das autologe Fettgewebe durch hauptsächlich Vakuumaspiration, Nadelaspiration oder direkte chirurgische Intervention⁹⁸ beispielsweise vom Abdomen oder der Oberschenkelregion gewonnen.^{99,100} Das Fettgewebe muss vor der Transplantation aufgearbeitet werden, was in den meisten Fällen durch Sedimentationen, Filterung, Waschen und Zentrifugation erfolgt, um die Adipozyten von den weiteren Bestandteilen der Fettaspiration, wie etwa Kollagenfasern oder Blutbestandteilen zu trennen, da sich selbige Bestandteile inflammatorisch auf der Empfängerseite auswirken können.¹⁰¹ Im Anschluss kann das Fettgewebe im gewünschten Bereich injiziert werden, entweder als eigenständige Prozedur, oder als ein Additivum zum chirurgischen Face-Lift¹⁰².

Die zunehmende Laxizität der Haut⁴² oder sukzessive Entstehung der „Jowl Deformität“²² können einen herabhängenden Eindruck des Gesichts erzeugen. Ein Behandlungsansatz dieser optischen Phänomene des Alterns besteht im sogenannten Thread-Lifting. Hierbei handelt es sich um eine minimalinvasive Methode, bei welcher eine Nadel mit Faden unter der Haut eingebracht wird und die jeweils gewünschte Struktur des Gesichts mittels Fadenzug angehoben wird.¹⁰³

3.4 Komplikationen bei minimal-invasiven Therapieoptionen

Eine Statistik der International Society of Aesthetic Plastic Surgery aus dem Jahre 2017 beziffert für Deutschland die Zahl der Verwendungen von HS Präparaten im Jahr 2017 auf 137 919 Prozeduren, bei einem absoluten Einsatz von minimalinvasiven Injektionen jeglicher Art in 364 046 Fällen. Wodurch die Behandlung mit HS, neben dem Einsatz von Botulinumtoxin Präparaten (220 211 Fälle), den Großteil der Prozeduren ausmachte. Im Jahre 2017 belegte Deutschland im internationalen Vergleich der Anwendung minimalinvasiver Injektionen mit dieser Zahl den 5. Rang, was einem weltweiten Anteil von 4,2% aller entsprechenden Eingriffe entsprach.¹⁰⁴

Parallel zu diesem Trend, lieferten neuere Studien jedoch auch Hinweise darauf, dass es beispielsweise zu einem vermehrten, mit den Filler-Behandlungen assoziierten, Auftreten von Blindheit als Komplikation kommt.¹⁰⁵

Daher liegt eine besondere Relevanz darin, eine Technik zur Produktapplikation zu entwickeln, die in der Lage ist, die typischen Komplikationen der Anwendung subdermaler Filler im Gesicht zu minimieren.

Neben den in der Regel weniger schwerwiegenden Komplikationen, die durch die Injektion auf der jeweiligen Seite der Applikation auftreten können (Granulome, Infektionen, Ödeme, Einblutungen, Schwellungen, Erytheme, Verhärtungen, Schmerzen, Juckreiz, Parästhesien Knotenbildung, Produktmigration)^{74,92,106-109} gibt es auch die selteneren, jedoch besonders schwerwiegenden Folgen der Behandlung, wie beispielsweise höhergradige Gefäßverschlüsse, welche zu Haut-Nekrosen^{92,110} oder Erblindungen¹¹¹⁻¹¹⁴ führen können. Besonders letztere ist eine seltene, jedoch besonders gefürchtete Komplikation. Am häufigsten kommt es zu einer Erblindung nach einer Injektion von Material im Bereich der Glabella, der Nase, der Nasolabialfalte und der Stirn.¹¹⁴ Als Ursache dieser Komplikation wird vermutet, dass das

applizierte Filler-Material durch Gefäßpenetration im Verlauf der Injektion in die arterielle Blutbahn und konsekutiv, über Kollateralen, zu einer arteriellen Embolisation führt.^{115,116} Hierbei wird angenommen, dass es bei einem zu hohen Applikationsdruck im Rahmen der Behandlung, zu einem Übersteigen des systolischen Blutdrucks kommen kann, was zu einer retrograden Embolisation des Filler-Materials entgegen des physiologischen Blutstroms, von intrakraniell nach extrakraniell,^{114,116} führen kann. Dadurch kann es konsekutiv, durch die dortigen Anastomosen, zu einem Verschluss der A. ophthalmica oder A. retinalis kommen.¹¹⁶ Selbige sind für die Versorgung des Auges und der Retina zuständig und können daher bei Verschluss zur Erblindung führen.¹¹⁷ Auch kann es bei einer fehlerhaften Produktapplikation zum sogenannten Tyndall-Effekt kommen. Hierbei ist das Produkt auf Grund einer zu oberflächlichen Injektion durch die Haut sichtbar und es kommt zu bläulich erscheinenden Hautverfärbungen.¹¹⁰ Die bläuliche Färbung entsteht durch eine multidirektionale Lichtbrechung an den Partikeln im Filler Produkt. Da der Lichtanteil mit einer größeren Wellenlänge besser durch das Filler-Material tritt und das kurzwellige blaue Licht stärker von den Filler-Partikeln reflektiert wird kann so der charakteristische bläuliche Schimmer entstehen.^{106,118} Weitere Folgen einer zu oberflächlichen Injektion können erhabene Knoten sein, welche sichtbar sein können, sich jedoch auch lediglich tastbar darstellen können. Sie entstehen dadurch, dass sich der Filler, durch die Produktabgabe in die falsche Schicht nicht gut verteilen kann und so am Ort der Injektion residiert.¹¹⁰ In manchen Fällen kann das Produkt selbst zu einer Hypersensibilisierungsreaktion des Körpers führen und eine allergische Reaktion hervorrufen.¹¹⁰

Sofern es im Rahmen der Fillerapplikation zu einem Transport von Bakterien der Hautoberfläche über die Nadel- oder Kanülenspitze in die tieferen Gewebeschichten des Injektionsortes kommt, kann es neben einer normalen Infektion auch zur Bildung eines Biofilms kommen, durch welchen den Bakterien ein optimaler Nährboden zur Vermehrung und

zum Wachstum gegeben wird, was in einer schwer zu behandelnden Infektion resultieren kann.⁹²

3.5 Strategien zur Vermeidung von Komplikationen minimal-invasiver Prozeduren

Es existieren einige grundsätzliche Prinzipien, welche im Rahmen von minimal-invasiven Injektionen berücksichtigt werden sollten, um das Risiko für Komplikationen zu minimieren. So gilt, dass möglichst reversible Fillermaterialien, wie HS-basierte Filler verwendet werden sollten.¹¹⁹ Es sollten Kanülen immer eingesetzt werden, wenn es möglich und zielführend ist.^{84,119} Es sollte eine retrograde Injektionstechnik verwendet werden, sprich die Spitze der Nadel oder Kanüle sollte in konstanter Bewegung sein.^{84,119} Die Injektionen sollten unter einem geringen Injektionsdruck durchgeführt werden, da ein hoher Injektionsdruck die Gefahr von Strukturverletzungen, sowie ungewollter Produktplatzierung erhöht.^{84,119} Besondere Vorsicht gilt, wenn sich im Injektionsbereich vorangegangene Verletzungen und/oder Narben präsentieren oder anderweitige relevante Vorerkrankungen vorliegen.⁸⁴ Unter Umständen sollte hier komplett auf die Injektion verzichtet werden.¹¹⁹ Grundsätzlich ist eine Kenntnis über die zugrunde liegenden anatomischen Gegebenheiten unabdingbar.^{84,119} Der behandelnde Arzt/ die behandelnde Ärztin sollte stets ein Rettungs-Kit zur Behandlung von auftretenden Komplikationen parat haben.¹¹⁹ Der Patient sollte grundsätzlich überwacht werden und eine Injektion sollte dann gestoppt werden, wenn der Patient Schmerzen oder Unbehagen empfindet, oder wenn der Arzt während der Injektion einen Widerstand spürt.⁸⁴ Auch sollte vor einer Applikation zunächst aspiriert werden, um eine intravasale Produktapplikation auszuschließen.⁸⁴ Die Produktapplikation sollte in kleineren Boli a 0,1 bis 0,2 ml erfolgen.⁸⁴ Zudem zeigte eine neuere Studie, dass ein größerer Durchmesser von Kanülen, die Wahrscheinlichkeit einer Gefäßperforation verringert, da dort ein größerer Kraftaufwand zur Perforation der Gefäßwand von Nöten ist. Dementsprechend sollten großkalibrige Kanülen bei der Behandlung zum Einsatz kommen.¹²⁰

Hinsichtlich der Gefäße im Gesichtsbereich ist das Wissen essenziell, dass die Arterien der Retina ein weitreichendes Netzwerk von Kollateralen formen, welche zum einen mit der

kontralateralen Seite des Gesichts anastomosieren und zum anderen die arteriellen Kreisläufe der A. carotis interna und der A. carotis externa miteinander verbinden.¹²¹ Neuere anatomische Erkenntnisse lieferten Hinweise darauf, dass die Gesichtarterien in ihrem Verlauf interindividuell und auch, abhängig von der Gesichtshälfte, intraindividuell in ihrem Verlauf, innerhalb einer Schicht, stark variieren können. Abweichungen hinsichtlich des Tiefenverlaufs der Arterien kommen hingegen weitaus seltener vor, was Rückschlüsse dahingehend zulässt, dass die Gesichtarterien in ihrem Verlauf hinsichtlich der Schicht relativ konstant sind.¹²¹

Filler-Behandlungen erfolgen durch Injektionen mittels entweder spitzen Nadeln oder stumpfen Kanülen. Aktuelle Studien konnten nachweisen, dass es bei der Verwendung von Nadeln in senkrechter Position zur Knochenoberfläche, zu einer ungewünschten Produktverteilung in alle Schichten kommt, wohingegen die Verwendung einer Kanüle in einem möglichst flachen Winkel zur Knochenoberfläche, eine präzise Produktapplikation in die anvisierte Schicht ermöglicht.^{120,122} Um eine ungewünschte intraarterielle Produktapplikation zu vermeiden, gilt es selbige Erkenntnisse umzusetzen und bei einer potenziellen Leitlinie im Rahmen eines ganzheitlichen Behandlungsansatzes des Gesichts zu berücksichtigen. Die Berücksichtigung der sogenannten „Danger-Zones“ kann hilfreich sein¹²³, jedoch bietet eine Leitlinie, welche sichere Zonen und Schichten des Ober-, Mittel- und Untergesichts anhand der Anatomie klassifiziert, einen potenziell besseren Ansatz für den klinischen Alltag.

3.6 Gefährdete Gefäße im Gesichtsbereich

Relevante Gefäße im Bereich der Stirn (Areal 1)

Die A. supratrochlearis, ein Ast der A. ophthalmica, verlässt die Orbita im superomedialen Bereich, etwa 17-22 mm lateral der Medianebene, um den M. corrugator supercilii zu durchbohren oder direkt oberflächlich zu diesem und profund des M. orbicularis oculi und des M. frontalis zu verlaufen.^{119,124-126} Circa 15-25 mm oberhalb des oberen Orbitarands durchstößt die Arterie den M. orbicularis oculi und den M. frontalis, um dann in der subkutanen Schicht (Schicht 2) zu verlaufen.^{119,126} Die Arterie verläuft weiter nach superior in paramedianer Position.¹²⁴ Auf Höhe der Augenbraue läuft die Arterie vertikal zu ihr entlang des medialen Kanthus mit plus oder minus 3 mm Abweichung.¹²⁷ Die Äste der A. supratrochlearis anastomosieren mit der A. angularis, der A. supraorbitalis und der A. dorsalis nasi.¹¹⁹ Die A. supraorbitalis, ebenfalls ein Ast der A. ophthalmica, verlässt die Orbita durch das Foramen supraorbitale, etwa 32 mm lateral der Medianebene, wobei die Position des Foramen grundsätzlich mit einem Punkt auf einer gedachten Linie durch den medialen Saum der Kornea korrespondiert.^{119,125,126} Laut Erdogmus und Govsa durchstößt die Arterie den M. frontalis meist rund 20 bis 40 mm oberhalb des oberen Orbitarands und läuft nach etwa 40 bis 60 mm oberflächlich in das subkutane Gewebe (Schicht 2).^{119,128} Kleintjes hingegen beschreibt einige vertikale Äste der A. supraorbitalis, welche bereits 15 bis 20 mm oberhalb des oberen Orbitarands, nach einem kurzen intramuskulären Abschnitt, in Schicht 2 verlaufen.^{119,126} Zusätzlich zu den Aa. dorsalis nasii, supratrochlearis und angularis sendet auch die A. supraorbitalis Äste aus, welche mit dem anterioren Ast der A. temporalis superficialis anastomosieren.^{119,126} Zusammengefasst ist der Verlauf der Vaskulatur im Stirnbereich kaudal zunächst tief, steigt nach kranial rasch in die intramuskuläre und anschließend in die subkutane

Schicht auf.¹¹⁹ Scheuerer et al. empfehlen daher eine intradermale Produktapplikation, um die maximale Sicherheit während der Behandlung zu gewährleisten.¹¹⁹

Eine intravaskuläre Injektion im Bereich der Stirn kann durch einen retrograden Verschluss der zahlreichen Anastomosen zwischen den Arterien supraorbitalis, supratrochlearis und ophthalmica zu Erblindung und Gewebenekrosen führen.^{114,119} Grundsätzlich ist die Region der Glabella die Region, in der als Komplikation der Behandlung mit Fillern Erblindung am häufigsten auftritt.^{119,129-132}

Relevante Gefäße im Bereich der Schläfe (Areal 2)

In der Schläfengrube verlaufen der anteriore Ast der A. temporalis superficialis und der temporale Ast des N. facialis innerhalb der parietotemporalen Faszie.^{119,133} In einer anatomischen Studie wurde der Ursprung des anterioren Asts der A. temporalis superficialis 17,2 mm anterior und 36,9 mm superior zur Spitze des Tragus verortet.^{119,134} Normalerweise verläuft der anteriore Ast der A. temporalis superficialis oberflächlich des M. frontalis, etwa 15,8 mm superior und 14,8 mm posterior zum höchsten Punkt der Augenbraue.^{119,134} Zunächst verläuft der Ast innerhalb der parietotemporalen Faszie, etwa 2 cm oberhalb des Zygomas und in Nähe zum temporalen Ast des N. facialis¹³⁵, um dann im Bereich knapp oberhalb der Augenbraue und in direkter Nähe zur Grenze des M. frontalis in die subkutane Schicht (Schicht 2) zu wechseln.¹¹⁹ Die bereits erwähnten, zahlreichen Anastomosen mit der A. supraorbitalis in sowohl oberflächlichen, wie auch tiefen Schichten, bietet einen potenziellen Weg der retrograden Embolisation der arteriellen Versorgung des Kopfes.^{116,119}

Auch die mittlere Schläfenvene (V. zygomaticotemporalis) ist während einer Behandlung zu berücksichtigen. Meist verläuft sie circa 20 mm oberhalb und parallel zum Zygoma innerhalb des superfiziellen Fettkörpers.¹¹⁹ Auf Grund ihrer durchschnittlichen Größe von 5,1 mm und ihrer Verbindung zum Sinus cavernosus, empfiehlt die Literatur eine supraperiostale Injektion, innerhalb einer Fingerbreite, oberhalb des Arcus zygomaticus.^{119,136} Zwar ist es ein sehr seltenes Vorkommnis, jedoch existieren Berichte über Lungenembolien, die durch eine Injektion in die mittlere Schläfenvene ausgelöst wurden.^{119,137}

Um eine möglichst sichere Injektion im Schläfenbereich zu gewährleisten sollten Filler hier entweder tief in der supraperiostalen Schicht oder oberflächlich in der subkutanen Schicht erfolgen.¹¹⁹ Sofern eine supraperiostale Injektion gewählt wird, sollte selbige im Bereich der Schläfengrube 25 mm oder höher oberhalb des Zygomas erfolgen um eine Perforation der mittleren Schläfenvene zu vermeiden.¹¹⁹ Da der anteriore Ast der A. temporalis superficialis,

bis zur Transitzone im Bereich der Grenze des M. frontalis, innerhalb der parietotemporalen Schläfenfaszie verläuft, ist es auch möglich eine nach lateral orientierte und lateral der Transitzone beginnende Behandlung in der subdermalen Schicht durchzuführen.¹¹⁹

Sofern es zu einer arteriellen Perforation kommt, kann es, bedingt durch die bereits erwähnten, dortig zahlreichen Anastomosen, ebenfalls zu Erblindung kommen.¹¹⁹ In der Tiefe der Schläfengrube und in enger Nähe zum Periost befinden sich die anteriore und posteriore A. temporalis profunda.¹²¹ Vom lateralen Orbitarand aus gemessen, haben die beiden Arterien bei longitudinalem Verlauf eine Distanz von 1,5 bis 2,0 cm nach lateral für die anteriore A. temporalis profunda und einen Abstand nach lateral von 2,5 bis 3,0 cm für die posteriore A. temporalis profunda.¹²¹ Eine tiefe Injektion im Schläfenbereich kann trotz des tiefen Verlaufs dieser beiden Arterien mittels der „one up and one over“ Technik durchgeführt werden, wobei hier von der Verbindungsstelle der Crista temporalis mit dem Orbitarand, als sehr prominente knöcherne Struktur, gemessen werden kann. Dies stellt einen guten Kennpunkt dar, um eine Produktplatzierung anterior zu den beiden tiefen Schläfenarterien zu gewährleisten.^{17,138}

Unsere Injektionen im Schläfenbereich erfolgten sowohl supraperiostal, wie auch subdermal.

Relevante GefäÙe im Bereich des Mittelgesichts (Areal 3 und 4)

Die A. und der N. infraorbitalis treten durch das Foramen infraorbitale aus dem Schädelknochen aus. Hinsichtlich der Lage des Foramen infraorbitale gibt es in der Literatur eine größere Variation, so gibt es Studien, die die potenzielle Lage in einer vertikalen Linie vom ersten Prämolare, dem zweiten Prämolare oder dem Eckzahn verorten.^{119,139,140}

Auch hier existiert bei foramennaher Perforation ein weiterer Weg der potentiellen Filler-Embolisation.¹¹⁹ Eine Nervenverletzung kann zu Hyper- oder Hypästhesie, sowie Schmerzen im respektiven Bereich führen.¹¹⁹ Eine geringe Zahl von Patienten hat demnach sogar mehrere Foramina.^{119,141–143} Die durchschnittliche Distanz des Foramen infraorbitale und der unteren Kante der Orbita beträgt 6,3 bis 10,9 mm.^{119,139–141,143–145} Der durchschnittliche Abstand vom infraorbitalen Foramen zur Medianebene liegt bei 25,7 bis 27,1 mm bei Männern und 24,2 bis 26,8 mm bei Frauen.^{119,139–141,144,145} In einer neueren anatomischen Studie von Hufschmidt et al. befanden sich alle Äste der A. infraorbitalis nach dem Austritt aus dem Foramen zunächst in der supraperiostalen Schicht.¹⁴⁶ Der zygomaticomalare Ast wurde circa 17 mm medial zum Rand des Zygomats oberflächlicher, in dem er durch den malaren Fettkörper verlief und letztlich an der Haut der Backe mündete.¹⁴⁶ Der nasale Ast blieb in seinem gesamten Verlauf in der supraperiostalen Schicht, bevor er mit der A. angularis, der A. dorsalis nasii oder direkt mit der A. supratrochlearis anastomosierte.¹⁴⁶ Während tiefen Injektionen im Bereich des medialen Mittelgesichts sollten oben geschilderte Abmessungen im Hinterkopf behalten werden, um eine Gefäßpenetration zu vermeiden.¹¹⁹ Scheuer et al. empfehlen tiefe Injektionen in der infraorbitalen Region komplett zu vermeiden und selbige grundsätzlich auch eher in dessen lateralem Bereich durchzuführen. Sofern eine Fillerbehandlung im Bereich des medialen Kanthus nötig ist sollte ein potentieller Zugang durch einen nach medial gerichteten Zugangsweg aus dem lateralen Bereich erfolgen.¹¹⁹ Die von uns durchgeführten Injektionen in der Infraorbitalregion erfolgten subdermal, mittels eines Zugangs knapp unterhalb des lateralen

Kanthus. Im Bereich des Sulcus nasolabialis läuft die A. facialis in enger Positionierung zum Sulcus nach kranial.^{119,147} So zeigte beispielsweise eine anatomische Studie, dass der Verlauf der A. facialis in diesem Bereich in 42,9% der Fälle strikt medial des Sulcus und in 23,2% der Fälle strikt lateral des Sulcus lag. In 33,9% der Fälle kreuzte die Arterie den Sulcus.^{119,147} Im Bereich der Basis des Nasenflügels gibt die A. facialis Äste ab, die im Anschluss die A. alaris inferior und die A. nasalis lateralis formen.^{119,148} Im Anschluss verläuft die A. facialis häufig weiter nach kranial, wobei sie dann als A. angularis bezeichnet wird, wobei es hier auch zu alternativen Versorgungsmustern kommen kann.¹¹⁹ Eine neuere Studie beschrieb die Lage der A. facialis in Bezug zur umgebenden Gesichtsmuskulatur.^{119,149} In 85,2% der Fälle befand sich die Arterie im Bereich zwischen des Modiolus und der Basis des Nasenflügels, zumindest zeitweise, superfiziell zur mimischen Gesichtsmuskulatur. In 16,7% der Fälle befand sich die A. facialis im gesamten Verlauf dieser Strecke in der subkutanen Schicht. In nur 14,8% der Fälle verlief die Arterie komplett profund zur Muskulatur im selbigen Bereich.¹⁴⁹ In den Präparationen von Scheuer et al. verzweigte sich die A. facialis im oberen Drittel des Sulcus sehr oberflächlich in die A. alaris inferior und die A. nasalis lateralis. Besonders dieser Bereich ist bei Filler-Injektionen gefährdet.¹¹⁹ In den unteren zwei Dritteln stellen sich Injektionen sowohl in die tieferen Hautschichten, wie auch die subkutane Schicht als relativ sicher dar, da die Arterie zum Großteil auf oder unterhalb der Muskulatur verläuft. Im Bereich der Basis des Nasenflügels wird die Arterie oberflächlich, daher sollten Injektionen in diesem Bereich entweder intradermal oder in der supraperiostalen Schicht erfolgen.¹¹⁹ Subkutane Injektionen können in diesem Bereich zu Nekrosen im Bereich des Nasenflügels und der Backe führen, wenn die A. facialis oder deren Äste verletzt werden.¹¹⁹ Auch hier existiert wieder ein möglicher Weg zur Embolie im retinalen Kreislauf, was zu Erblindung führen kann.¹¹⁹ Unsere Injektion im Bereich der Basis des Nasenflügel erfolgte in der supraperiostalen Schicht. Die potenzielle Gefährdung durch die subdermale Behandlung des lateralen Mittelgesichts wurde bereits im Bereich der Behandlung der Schläfenregion (Areal 2) beschrieben.

Relevante Gefäße im Bereich des Kinns (Areal 5)

Im Bereich des Kinns findet sich der aufsteigende Ast der A. mentalis in der paramedianen Ebene in superfiziellen Schichten.¹⁵⁰ Um eine Gefährdung der Arterie zu minimieren, erfolgte die Behandlung des Kinns mittels einer Injektion in das tiefe Fettkompartiment des Kinns in der supraperiostalen Schicht und damit profund zum Verlauf der A. mentalis. Zusätzlich erfolgte der Einstich annähernd der Mittellinie¹⁷ und daher medial des Arterienverlaufs.

Relevante Gefäße im Bereich des Kieferwinkels (Areal 6)

Im Bereich des Kieferwinkels, sowie an der Mandibulakante, befinden sich die wichtigsten größeren Arterien und Venen in einer tiefen Schicht unterhalb des Platysmas.^{121,151–153} Auf Grund des tiefen Verlaufs der relevanten neurovaskulären Strukturen erfolgte die Behandlung der Region des Kieferwinkels mit einer strikt subdermalen und daher superfiziellen Injektion in Bezug zu den gefährdeten Strukturen. Dadurch konnte das Risiko einer Verletzung in diesem Bereich minimiert werden.

3.7 Nadel oder Kanüle

Um Filler-Material in eine Zielstruktur zu applizieren, kommen als Injektoren entweder Nadeln oder Kanülen in Frage. Für gewöhnlich wird die Verwendung von Kanülen als „atraumatisch“ bezeichnet, da deren Spitze stumpf ist und sich die Öffnung zur Produktabgabe an der Seite befindet und nicht, wie bei Nadeln, an einer scharfen Spitze am Ende.¹⁵⁴ Der Vorteil von Nadeln besteht darin, dass der behandelnde Arzt während der Bewegung Strukturen sehr präzise anvisieren kann.¹⁵⁵ Außerdem ist beispielsweise die suprapariostale Schicht schnell und leicht mittels einer Nadel zu erreichen.¹⁵⁶ Jedoch bieten Kanülen den Vorteil, dass sie weniger Verletzungen von relevanten Strukturen mit sich bringen, weniger Eintrittspforten für einen zu behandelnden Bereich benötigen und sich das applizierte Produkt, im Gegensatz zur Behandlung mit Nadeln, nach der Behandlung häufiger ausschließlich in der gewünschten Schicht befindet.^{122,157}

3.8 Zusammenfassung

Jedliches, in der plastisch-ästhetischen Chirurgie verwendete Filler-Material ist mit einem Risiko behaftet, Komplikationen nach sich zu ziehen, wobei der Großteil davon durch das jeweils injizierte Volumen oder die Applikationstechnik beeinflusst sind. Teilweise ist das verwendete Material selbst die Ursache.⁹²

Der Großteil der weltweit durchgeführten minimalinvasiven subdermalen Volumenbehandlungen werden mit HS durchgeführt, da diese in ihren Eigenschaften relativ sicher, effektiv und partiell antagonisierbar ist^{83,84}. Daher ist es sinnvoll eine etwaige neue Technik dementsprechend für den Einsatz von HS Präparaten zu entwickeln und zu evaluieren. Selbige Technik sollte in der Lage sein, die injektionsbedingten Komplikationen, wie etwa Gefäßverletzungen, nachweislich zu reduzieren und gleichzeitig fähig sein, den Folgen des weiter oben geschilderten Alterungsprozesses in einer möglichst effektiven Weise entgegen zu wirken. Die in dieser Arbeit vorgestellte Technik greift, um dies zu bewerkstelligen, in der Schicht des subkutanen Fettgewebes, sowie der Schicht des Periosts ein.

4 Zielsetzung der Arbeit

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist die Beurteilung ausgewählter HS-basierter Injektionstechniken in Bezug auf deren Sicherheit und Effizienz bei der Applikation im Rahmen eines ganzheitlichen Behandlungsansatzes des Gesichts.

Die Effektivität der Injektionstechnik wurde mittels 3D Oberflächenanalysen untersucht, bei der die Verschiebung der Haut im Anschluss an die jeweilige Injektion gemessen wurde.

Die Sicherheit der Injektionstechnik wurde mittels anatomischer Präparation untersucht. Hierbei wurde das initial applizierte Material (HS-basierter Filler) mittels Farbe sichtbar gemacht und die Relation zu benachbarten anatomischen Strukturen visualisiert.

5 Material und Methoden

5.1 Generelle Analysestrategie

Ausgewählte Injektionstechniken werden am anatomischen Präparat ausgeführt in selbiger Technik, wie es am Patienten erfolgen würde. Es wird hierbei dasselbe Material verwendet (HS-basierter Filler), mit dem Unterschied, dass das Material im Vorfeld mittels Lebensmittelfarbe angefärbt wurde. Es werden ebenfalls dieselben spitzen Nadeln und stumpfen Kanülen verwendet, wie sie auch in der täglichen Praxis am Patienten zum Einsatz kommen würden.

Jeweils vor und nach der Injektion von Material werden dreidimensionale Scans erstellt, die dann mittels Analysesoftware miteinander verglichen werden. Veränderungen der Position an der Hautoberfläche werden mittels Vektorenanalyse berechnet und graphisch dargestellt, um die Effektivität der jeweiligen Injektion zu überprüfen. Als „effektiv“ wurde dadurch bestimmt, ob durch die Fillerinjektionen ein mit den Softwaredaten quantifizierbarer Unterschied in der Position des Weichteilgewebemantels bestimmt werden konnte.

Lokale und regionale Effekte werden hierbei miteinander verglichen und in Bezug zu den Weichteilgewebeeigenschaften des Präparates gesetzt. Lokale Effekte wurden hier definiert als, quantifizierbare HS-Filler Auswirkungen im unmittelbaren Bereich der Injektion, ergo den anvisierten Arealen. Regionale Effekte wurden konsekutiv als quantifizierbare Effekte der HS-Fillerinjektionen in den nicht unmittelbar anvisierten Arealen definiert, beispielsweise der Auswirkung einer Injektion in die Schläfe (Areal 2) auf das laterale Mittelgesicht (Areal 4).

Anschließend wird das jeweilige Gesicht präpariert und das injizierte Material, welches zuvor angefärbt wurde, dargestellt. Die Lage des identifizierten Materials wird dann in Relation zu benachbarten Strukturen gesetzt, um die Sicherheit der jeweiligen Injektion zu überprüfen. Als „sicher“ wurde eine Injektion dann eingestuft, wenn sich das injizierte Material abseits jeglicher neurovaskulärer und dadurch gefährdeter Strukturen wiederfinden ließ.

5.2 Untersuchte Studienpopulation

In dieser Studie wurden Körperspender verwendet, die aus dem Körperspender Programm des Albany Medical College – Anatomical Gift Programm entstammen.¹⁵⁸ Die Körperspender wurden für diese Untersuchung freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Für diese Untersuchung bedurfte es keiner Genehmigung einer überprüfenden Instanz wie z.B. eines institutional review boards = IRB oder einer Ethikkommission, da es sich hierbei um eine Studie an nicht lebenden Individuen handelt und dafür nach den Gesetzen des Bundesstaates New York keine Notwendigkeit besteht. Alle Teile der Untersuchung sind unter ständiger Überwachung eines Mitglieds des Köperspende Programms durchgeführt worden und in ständigem Einklang mit den Formalitäten des Department of Medical Education des Albany Medical College, Albany, New York, USA.

Alle Körperspender, die in diese Untersuchung aufgenommen wurden, gaben zu Lebzeiten ihre bezeugte schriftliche Einwilligung, dass deren Körper nach dem Ableben für medizinische Lehre, Ausbildung und Forschung verwendet werden dürfen.

In diese Untersuchung wurden 10 Körperspender aufgenommen und deren beider Gesichtshälften behandelt und analysiert (N = 20). Von den 10 Körperspendern waren drei Männer und sieben Frauen, mit einem durchschnittlichen Alter von 83,5 Jahren (SD ± 6,8 Jahre; Min/Max 75 bis 95). Alle Körperspender waren von Kaukasischer Ethnie.

Die durchschnittliche Körpergröße lag bei 164,9 cm (SD ± 10,1cm; Min/Max 152 cm bis 180 cm). Der mittlere Wert des Körpergewichts lag bei 69,0 kg (SD ± 14,3kg; Min/Max 41 kg bis 85 kg). Aus diesen vorangegangenen Werten ergab sich ein mittlerer body mass index (BMI) von 25,25 kg/m² (SD ± 4,27; Range 17,07 bis 31,60).

Die demographischen Daten der Körperspender sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

| Demographische Parameter | Anzahl insgesamt: N = 10 |
|--|--|
| Männer (%) | 3 (30) |
| Frauen (%) | 7 (70) |
| Durchschnittsalter (Jahre; Durchschnitt \pm SD) [Min/Max] | 83,5 (\pm 6,8) [75-95] |
| Größe (cm; Durchschnitt \pm SD) [Min/Max] | 164,9 (\pm 10,1) [152,0-180,0] |
| Gewicht (kg; Durchschnitt \pm SD) [Min/Max] | 69,0 (\pm 14,3) [41-85] |
| Body Mass Index (kg/m ² ; Durchschnitt \pm SD) [Min/Max] | 25,25 (\pm 4,27) [17,07 – 31,60] |
| Kaukasisch- Prozent (%) | 10 (100) |

Tabelle 2: Demographische Daten der 10 untersuchten Körperspender

5.3 Injektionen am anatomischen Präparat

Vorbereitung der Präparate

Nachdem die Körperspender in das Simulationszentrum des Albany Medical College gebracht wurden, sind sie auf einen handelsüblichen Operationstisch umgelagert worden (STERIS®; Amsco® 3085 SP™, Mentor, Ohio, USA). Anschließend sind die Körperspender gegen ein Herabgleiten fixiert worden und deren Oberkörper ist in eine senkrechte Position aufgestellt worden (Abb. 9). In dieser Position stabil gelagert und fixiert, sind jegliche Gesichts- und Kopfbehaarungen entfernt worden. Zudem wurde bei allen Körperspendern der Mund mittels einer intramukosalen Naht verschlossen. Der Kopf wurde mittels Lagerungspolstern fixiert; in einer senkrechten Position mit horizontal ausgerichteter Kopfachse (Blickrichtung waagrecht nach vorne). Die Oberlider wurden invertiert, um die Pupille von jedweder Seitenansicht des Körperspenders sichtbar zu machen, da die Pupillen als Referenzpunkt für die 3D Analysen genutzt wurden.



Abbildung 9: Lagerung und Fixierung einer der untersuchten Körperspender

Das verwendete Filler-Material

Ein in seinen Produkteigenschaften handelsüblicher HS-basierter Filler (Perfectha® Subskin; Sinclair®) wurde für diese Untersuchung von Sinclair® Pharma (London, UK) freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Das Material wurde nach Positionierung des jeweiligen Körperspenders mit handelsüblicher Lebensmittelfarbe (Dr. August Oetker Nahrungsmittel KG, Bielefeld, Deutschland) eingefärbt. Dieser Vorgang wurde durchgeführt, um bei den anschließenden anatomischen Präparationen das injizierte Material im Weichteilmantel des Gesichts identifizieren zu können, da handelsüblicher HS-basierter Filler farblos ist.

Nachdem jeder Körperspender wie oben beschrieben positioniert wurde, sind die Injektionen in das jeweilige Gesichtsdrittel (oberes/mittleres/unteres) erfolgt. Hierbei ist jeweils zwischen dem Punkt der Hautpenetration, also der Einstichstelle im engeren Sinne und dem Punkt, an dem das Material appliziert wurde, also der eigentlichen Applikationsstelle, zu unterscheiden. In Tabelle 3 werden diese jeweiligen beiden Punkte (Einstichstelle vs. Applikationsstelle), sowie Charakteristika der verwendeten Injektoren und das applizierte Volumen arealspezifisch aufgelistet und im Folgenden im Detail für die jeweiligen Gesichtsdrittel erläutert.

Injektionsprotokoll

| Areal | Stelle der Hautpenetration | Stelle der Applikation | Nadel/Kanüle mit Länge | Appliziertes Volumen |
|-------------------------|---|---|------------------------|----------------------|
| Stirn | 1 cm lateral des lateralen Canthus und 1 cm unterhalb der Crista temporalis | Fächerförmig oberhalb der Augenbraue | 21G Kanüle (70 mm) | 0,5 ml |
| Schläfe | 1 cm lateral des lateralen Canthus und 1 cm unterhalb der Crista temporalis | An der Einstichstelle in Kontakt mit dem Knochen | 25G Nadel (38 mm) | 1,0 ml |
| Mediales Mittelgesicht | 1 cm inferior des lateralen Kanthus | Bolus an der Einstichstelle | 21G Kanüle (70 mm) | 0,2 ml |
| | | In der Tränenrinne mit retrograder Applikation in drei Boli | 21G Kanüle (70 mm) | 0,3 ml (3 x 0,1 ml) |
| | Alar Basis | Alar nasi in Kontakt mit dem Knochen | 25G Nadel (38 mm) | 0,5 ml |
| Laterales Mittelgesicht | 1 cm inferior des lateralen Kanthus | Fächerförmig oberhalb des Arcus zygomaticus | 21G Kanüle (70 mm) | 0,5 ml |
| Kinn | Höhe des Pogonion | Pogonion in Kontakt mit dem Knochen | 25G Nadel (38 mm) | 0,5 ml |
| Kieferwinkel | Mittelpunkt am Unterrand der Mandibula an der anterioren Grenze des M. masseter | Vom Kieferwinkel aus mit retrograder Applikation | 21G Kanüle (70 mm) | 0,5 ml |
| | | Vom Mundwinkel aus fächerförmig verteilt | 21G Kanüle (70 mm) | 0,5 ml |

Tabelle 3: Informationen über die behandelten Bereiche des Gesichts, inklusive des applizierten Volumens, des verwendeten Injektors und dessen Größe, des Punktes des Einstiches und des Punktes der Applikation. Die dargestellten Informationen beziehen sich auf beide Gesichtshälften.

Die Auswahl der Injektionspunkte des Behandlungsprotokolls erfolgten einerseits unter strikter Berücksichtigung anatomischer Grundlagen und andererseits den gängigen klinisch angewandten Injektionstechniken folgend.

Über gewisse Einstichstellen im Gesicht existiert ein internationaler Konsensus. So listen de Maio et al. in ihrer Arbeit, stellvertretend für die führenden Experten im Facial Aesthetics Consensus Committee beispielsweise die Position 1 cm lateral des lateralen Canthus und 1 cm unterhalb der Crista temporalis als Stelle für die Applikation eines supraperiostalen Bolus von Fillermaterial.¹³⁸ Diese Stelle bietet den Vorteil eines geringeren Risikos von intraarterieller Injektion auf Grund von statistischer Avaskularität. Dieser Empfehlung, bezüglich Position der Hautpenetration, wie auch der supraperiostalen Bolusapplikation folgt auch dieses Protokoll. Neben der auch von de Maio geschilderten Technik zur Volumisierung der Schläfe (Areal 2) wurde im Rahmen dieser Arbeit entsprechende Stelle zusätzlich als Ausgangspunkt für die Behandlung der Stirn (Areal 1) genutzt. Im Bereich der Stirn besteht ein Konsensus, dass tiefe Injektionen durchzuführen sind, um die subkutan verlaufenden neurovaskulären Strukturen nicht zu gefährden. Die Distribution des Fillermaterials kann sowohl mittels Nadel oder mittels Kanüle erfolgen.¹³⁸ Die gewählte Technik dieses Behandlungsprotokolls, eine supraperiostale, fächerförmige, retrograde Injektion mittels Kanüle^{159,160}, nutzt den bereits präformierten und sicheren Nadelstichkanal, welcher für die Schläfenvolumisierung genutzt wurde.

Auch über weitere Punkte der Injektion und Hautpenetration haben de Maio et al. in ihrer Arbeit einen internationalen Konsensus formuliert. So wird von Ihnen sowohl die supraperiostale Bolusinjektion mittels einer Nadel im Bereich der Ala nasi (Areal 3), wie auch die supraperiostale Bolusinjektion mittels Nadel im Bereich des Kinns (Areal 5), explizit als Standardverfahren zur Behandlung der respektiven Bereiche genannt.¹⁶¹ Auch für die Behandlung des Lid-Wangen-Übergangs inklusive der Tränenrinne wird von diesem Experten-Team eine Empfehlung ausgesprochen. So sollten mehrere kleine supraperiostale Bolusapplikationen entweder mit einer Nadel oder einer stumpfen Kanüle erfolgen.¹⁶² In

diesem Behandlungsprotokoll erfolgte die Hautpenetration im Bereich 1 cm kaudal des lateralen Orbitalrands (im Bereich des mittleren Drittels des Zygomas) und die supraperiostalen Injektionen erfolgten, der Empfehlung von de Maio et al. folgend, mittels retrograder Applikation über eine Kanüle. Die gleiche Stelle der Hautpenetration wurde zudem für die zusätzliche Behandlung der lateralen Schläfe/lateralen Mittelgesichts (Areal 4) genutzt um dort mittels subdermaler Fillerinjektion einen etwaigen Lifting-Effekt zu erzielen.^{163,164} Für die Behandlung des Bereichs unmittelbar anterior der sogenannten Jowls (Hängebacken) empfehlen de Maio et al. eine subkutane Behandlung mittels fächerförmiger Applikation.¹⁶¹ Während sie diese Injektionen jedoch von weiter anterior in Richtung Kieferwinkel vornahmen, erfolgte die Behandlung in diesem Injektionsprotokoll aus posteriorer Position, um für die Behandlung des Kieferwinkels und der Marionettenlinie lediglich eine singuläre kutane Eintrittspforte zu benötigen. Auch zur Behandlung der Kante der Mandibula in Richtung Kieferwinkel kann eine subdermale Produktapplikation erfolgen, wobei auch hier regelhaft neben Nadeln auch stumpfe Kanülen zum Einsatz kommen.^{162,165}

Injektionen im Obergesicht

Die Einstichstelle durch die Haut für das obere Gesichtsdrittel erfolgt im Bereich der oberen und vorderen Schläfe. Dieser Punkt liegt 1cm inferior der Crista temporalis auf einer senkrechten Linie, die 1cm lateral der knöchernen Orbita verläuft (Abb. 10).

Für die Applikation von Material in die Schläfe wird die Haut der oben beschriebenen Einstichstelle mit einer spitzen 25G Nadel durchstoßen und bis zum Knochenkontakt mit der Fossa temporalis vorgeschoben. Ist Knochenkontakt mit der Fossa temporalis erreicht, wird die Nadel um 45° nach unten gekippt und bei weiterhin bestehendem Knochenkontakt, nach initialer Aspiration, wird 1,0 ml HS-basierter Filler injiziert. Hierbei liegt die Applikationsstelle in direkter Nachbarschaft zur Einstichstelle (Abb. 10).

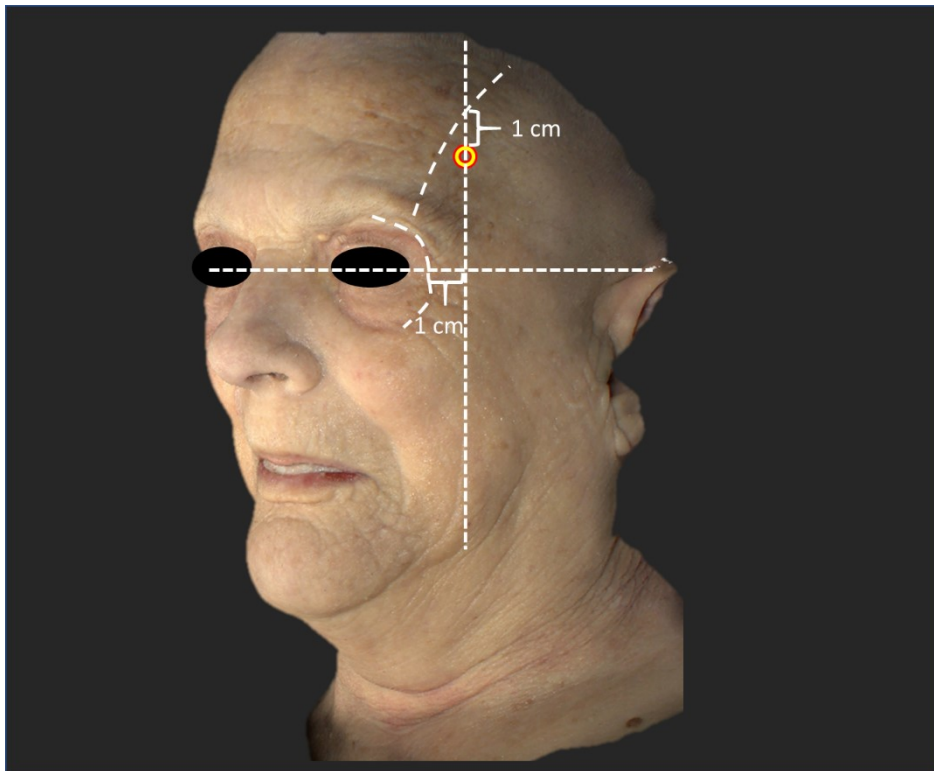


Abbildung 10: Schematische Darstellung der Einstichstelle für die Applikation von Material in die Schläfe mit konstantem Knochenkontakt. Die rote Markierung stellt die Einstichstelle durch die Haut dar, während die gelbe Markierung den Ort der Materialapplikation darstellt. In diesem Fall liegen diese beiden Punkte in engster Nachbarschaft.

Für die Injektion der Stirn wird ebenfalls die oben beschriebene Hauteinstichstelle verwendet. Die Haut wird jedoch mit einer 18G Nadel vorgedehnt, sodass eine stumpfe 21G Kanüle eingeführt werden kann. Die Kanüle wird in horizontaler-anteriorer Richtung vorgeschoben, bis Knochenkontakt mit dem Os frontale der Stirn erfolgt. Bei bestehendem Knochenkontakt wird 0,5 ml des gefärbten Materials fächerförmig in den Bereich der oberen lateralen Stirn in supra-periostaler Position in das tiefe laterale Stirnkompartiment injiziert. Hierbei liegt die Applikationsstelle nicht in engster Nachbarschaft zur Hauteinstichstelle (Abb. 11).

Unsere Injektion im Stirnbereich erfolgte supraperiostal, jedoch superior der in der aktuellen Literatur genannten Transitzone der Gefäße in die subdermale Schicht.^{119,126,128}

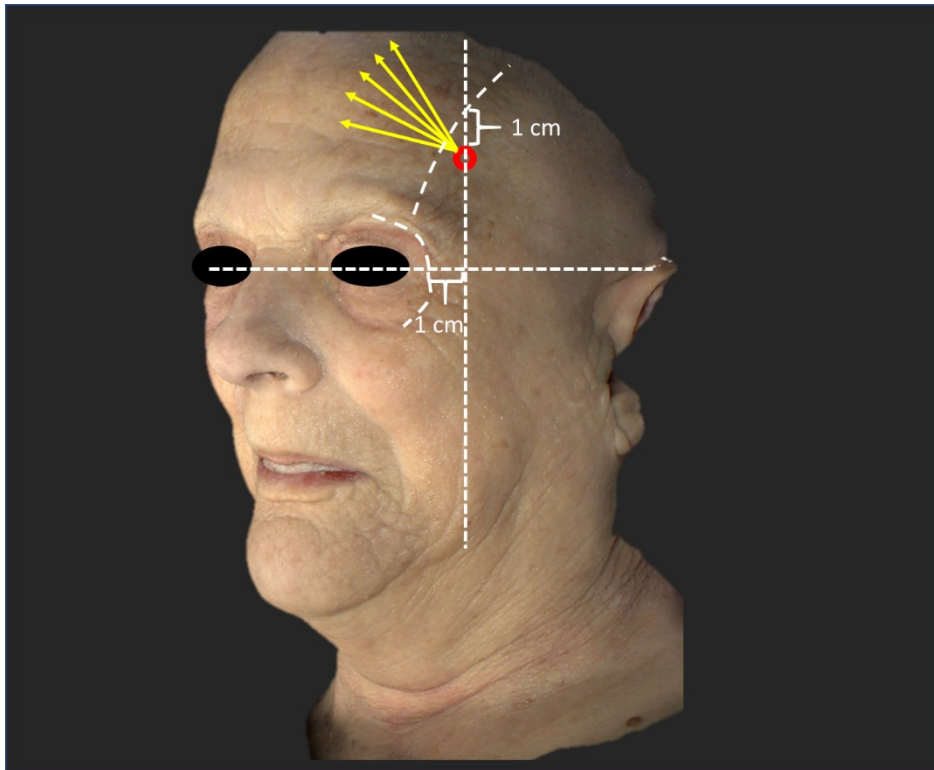


Abbildung 11: Schematische Darstellung der Einstichstelle und der Applikationsstelle für die Injektion von Material in den Bereich der lateralen Stirn bei konstantem Knochenkontakt. Die rote Markierung stellt die Einstichstelle durch die Haut dar, während die gelben Markierungen den Ort der Materialapplikation darstellen. In diesem Fall liegen diese beiden Punkte nicht in engster Nachbarschaft.

Insgesamt sind damit im Bereich des oberen Gesichtsdrittels 1,5 ml HS-basierter Filler appliziert worden.

Injektionen im Mittelgesicht

Die Einstichstelle für das mittlere Gesichtsdrittel liegt 1 cm inferior des Ligamentum canthi lateralis, auf Höhe der lateralen Begrenzung der knöchernen Orbita (Abb. 12). Hier befindet sich oberflächlich das superfizielle mediale Wangenfettkompartiment, auch malarer Fettkörper genannt.¹⁶⁶ In der Tiefe befindet sich unterhalb des M. orbicularis oculi das sub-orbicularis oculi Fettkompartiment (SOOF), welches als eines der tiefen Gesichtsfettkompartimente klassifiziert werden kann.¹⁶⁶ Die Haut wird mit einer 18G Nadel vorgedehnt, sodass eine stumpfe 21G Kanüle eingeführt werden kann.

Für die Applikation von Material in das laterale Mittelgesichtsdrittel wird die stumpfe Kanüle subdermal in okzipitaler Richtung oberhalb des Jochbogens vorgeschoben. 0,5 ml des gefärbten Materials wird hierbei fächerförmig im Bereich der Schläfe oberhalb des Jochbogens in subdermaler Lage appliziert. Visuelle Kontrolle ermöglicht eine strikt subdermale Applikation des HS-basierten Fillers, da die Spitze der stumpfen Kanüle in ihrem Verlauf sichtbar ist. Hierbei liegt die Applikationsstelle nicht in engster Nachbarschaft zur Hauteinstichstelle. Insgesamt sind damit im Bereich des lateralen Mittelgesichtsdrittels 0,5 ml des HS-basierten Fillers in subdermaler Position injiziert worden.

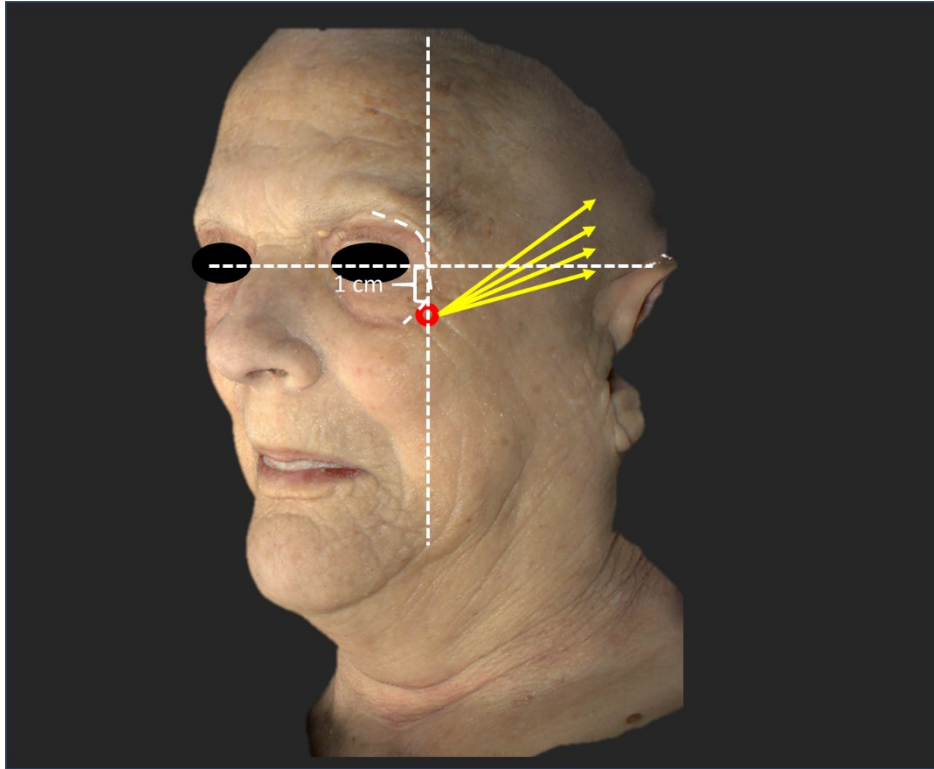


Abbildung 12: Schematische Darstellung der Einstichstelle und der Applikationsstelle für die Injektion des lateralen Gesichtsdrittels in subdermaler Lage. Die rote Markierung stellt die Einstichstelle durch die Haut dar, während die gelben Markierungen den Ort der Materialapplikation darstellen. In diesem Fall liegen diese beiden Punkte nicht in engster Nachbarschaft.

Für die Behandlung des medialen Mittelgesichtsdrittels wird dieselbe Einstichstelle, wie für das laterale Mittelgesicht verwendet (Abb. 13). Hierbei wird die stumpfe Kanüle nach Durchtritt durch die Haut bis zum Knochenkontakt senkrecht vorgeschoben. Nachdem Knochenkontakt erreicht wurde, wird die Spitze der stumpfen Kanüle nach medial in Richtung der Tränenrinne in ständigem Knochenkontakt vorgeschoben. Manuelle Kontrolle über den Verlauf der Kanüle gewährleistet die finale Lage der Kanülenspitze diskret unterhalb des Ligamentum canthi medialis. Nachdem diese Position mit der Kanülenspitze erreicht wurde, wird die Kanüle langsam zurückgezogen. Im Verlauf des Rückzugs werden insgesamt 3 x 0,1 ml Boli des gefärbten Materials abgegeben. Bevor die Hauteinstichstelle erreicht wird, wird in der Tiefe ein weiterer Bolus von 0,2 ml verabreicht, sodass insgesamt 0,5 ml des HS-basierten Fillers in supraperiostaler Position injiziert wurde.

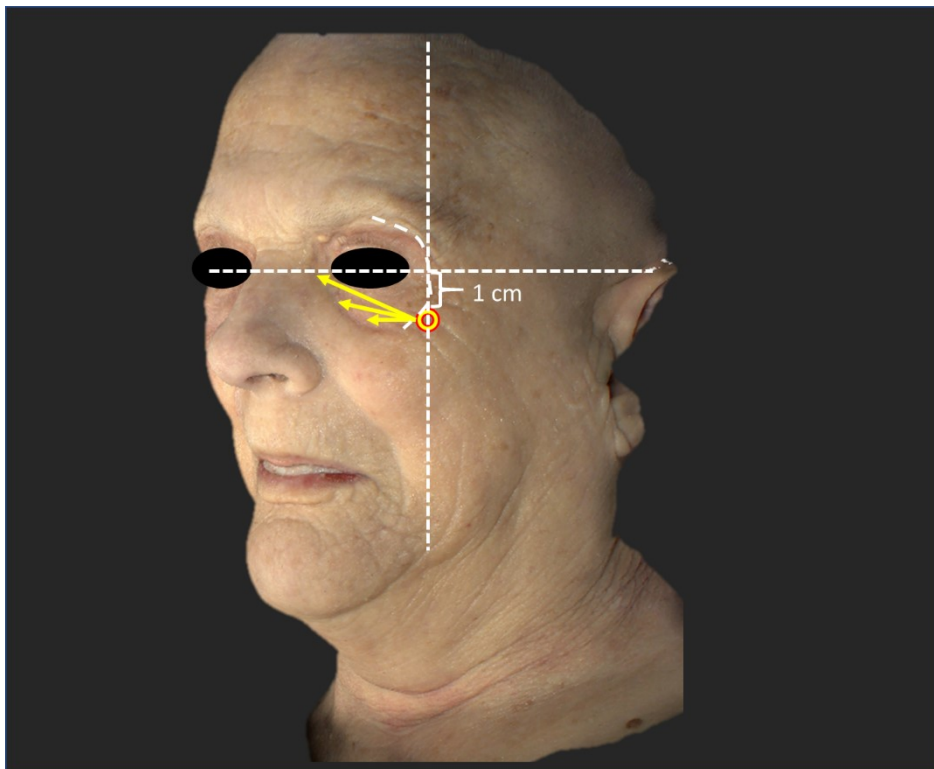


Abbildung 13: Schematische Darstellung der Einstichstelle und der Applikationsstelle für die Injektion des medialen Gesichtsdrittels in supraperiostaler Lage. Die rote Markierung stellt die Einstichstelle durch die Haut dar, während die gelben Markierungen den Ort der Materialapplikation darstellen. In diesem Fall liegen diese beiden Punkte teilweise nicht in engster Nachbarschaft.

Als weiterer Punkt im mittleren Gesichtsdrittel ist der Sulcus nasolabialis injiziert worden. Der Punkt für die Hauteinstichstelle war hierbei der Verbindungsbereich zwischen der Nasolabialfalte und dem lateralen Rand des Nasenflügels. In diesem Bereich kann eine leichte Depression bemerkt werden, die als klinischer Anhaltspunkt verwendet wurde (Abb. 14). Es wurde erneut eine 25G spitze Nadel verwendet, die am Hauteinstichpunkt in die Tiefe bis zum Knochenkontakt senkrecht vorgeschoben wurde. Ist Knochenkontakt erreicht worden, so ist das Material ohne Veränderung des Nadelwinkels appliziert worden. Insgesamt sind 0,5 ml des HS-basierten Fillers appliziert worden.



Abbildung 14: Schematische Darstellung der Einstichstelle und der Applikationsstelle für die Injektion an der Ala nasi in supraperiostaler Lage. Die rote Markierung stellt die Einstichstelle durch die Haut dar, während die gelben Markierungen den Ort der Materialapplikation darstellen. In diesem Fall liegen diese beiden Punkte teilweise in engster Nachbarschaft.

Insgesamt wurden im mittleren Gesichtsdrittel (laterales Mittelgesicht, mediales Mittelgesicht und Ala nasi) 1,5 ml des HS-basierten Fillers appliziert.

Injektionen im Untergesicht

Um die Hauteinstichstelle für das untere Gesichtsdrittel zu identifizieren, wird die Symphyse und der Ramus der Mandibula palpiert und deren Länge gefühlt. In der Mitte dieser Distanz befindet sich die Hauteinstichstelle (Abb. 15). Eine 18G Nadel wird verwendet, um die Haut aufzudehnen und um eine 21G Kanüle einführen zu können.

Zuerst wird die stumpfe Kanüle in subdermaler Lage nach okzipital und parallel zur Verlaufsrichtung der Mandibulakante vorgeschoben. Visuelle Kontrolle ermöglicht eine strikt subdermale Applikation des HS-basierten Fillers, da die Spitze der stumpfen Kanüle in ihrem Verlauf sichtbar ist. Ist der Kieferwinkel erreicht, so wird dort ein Bolus von 0,5 ml HS-basiertem Filler appliziert.

Ist der Bolus am Kieferwinkel appliziert worden, wird die Kanüle in Richtung der Hauteinstichstelle zurückgezogen und um 180° gedreht. Nun wird die 21G Kanüle in Richtung des Kinns in subdermaler Lage vorgeschoben. Im Bereich des Sulcus labiomandibularis wird dann fächerförmig Material derart appliziert, dass die Region zwischen Mundwinkel und Mandibulakante breit abgedeckt wird. Hierbei wird insgesamt 0,5 ml HS-basierter Filler fächerförmig verteilt (Abb. 15).

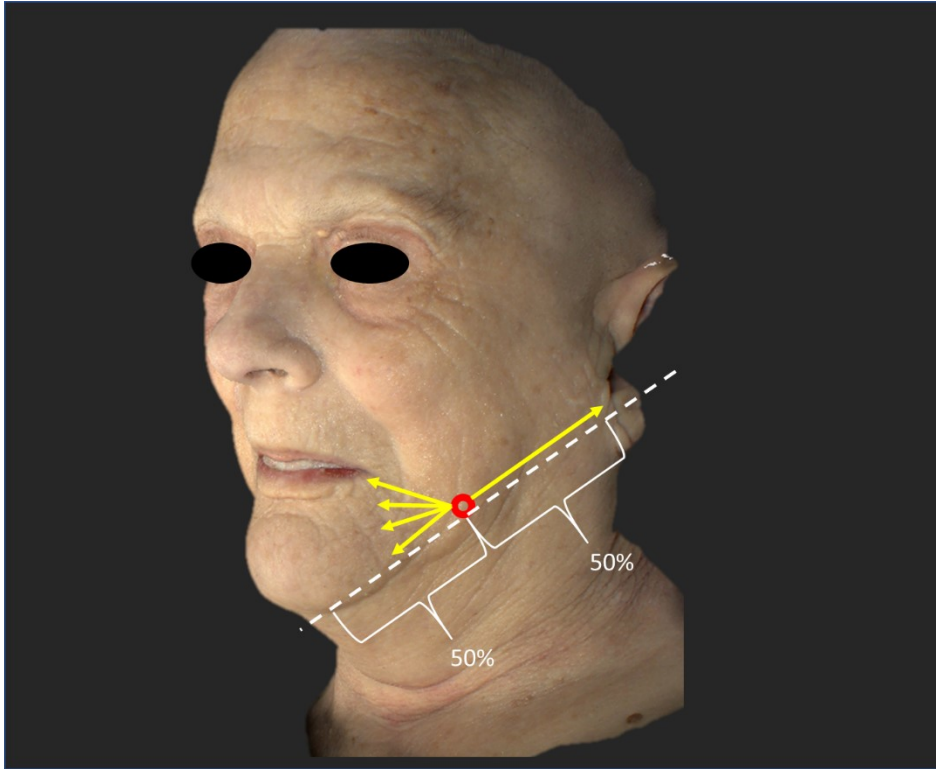


Abbildung 15: Schematische Darstellung der Einstichstelle und der Applikationsstelle für die Injektion im unteren Gesichtsdrittel. Die rote Markierung stellt die Einstichstelle durch die Haut dar, während die gelben Markierungen den Ort der Materialapplikation darstellen. In diesem Fall liegen diese beiden Punkte nicht in engster Nachbarschaft.

Als weiterer Punkt im unteren Gesichtsdrittel ist das Kinn injiziert worden. Hierbei lag die Hauteinstichstelle 1 cm kranial der Mandibulakante und etwa 1 cm paramedian. Klinisch ist dieser Punkt als leichte Vorwölbung des darunter liegenden M. mentalis zu erkennen. Es wird eine 25G spitze Nadel verwendet, um die Haut senkrecht zu durchstoßen und bis zum Knochenkontakt vorgeschoben. 0,5 ml von HS-basiertem Filler wird hierbei in ständigem Knochenkontakt appliziert (Abb.16).



Abbildung 16: Schematische Darstellung der Einstichstelle und der Applikationsstelle für die Injektion am Kinn. Die rote Markierung stellt die Einstichstelle durch die Haut dar, während die gelben Markierungen den Ort der Materialapplikation darstellen. In diesem Fall liegen diese beiden Punkte in engster Nachbarschaft.

Insgesamt sind im unteren Gesichtsdrittel (Kieferwinkel, Sulcus labiomandibularis und Kinn) 1,5 ml HS-basierter Filler appliziert worden.

Insgesamt sind pro Gesichtshälfte 4,5 ml HS-basierter Filler mit den oben beschriebenen Techniken appliziert worden, welches einem Gesamtvolumen pro Körperspender von 9,0 ml HS-basierter Filler entspricht.

5.4 3D Oberflächen Analysen

Nach jedem Injektionsschritt pro Gesichtshälfte und Gesichtsdrittel (Beschreibung siehe oben) sind Bilder des Gesichtes des jeweiligen injizierten Körperspenders gemacht worden. Durch den Vergleich zwischen dem ersten entstandenen Bild (Baseline-Aufnahme) und allen nachfolgenden Bildern (Follow-up-Aufnahmen), kann ein Unterschied zwischen der Hautposition vor und nach einer jeweiligen Injektion in den entsprechenden Gesichtsdritteln berechnet werden.

Bildgebung mittels 3D Oberflächenanalysen

Nachdem jeder der 10 in die Studie eingeschlossenen Körperspender entsprechend gelagert und in der gewünschten Körperposition fixiert wurden, ist ein erstes Bild aufgenommen worden. Dieses Bild ist das Nativ-Bild und wird als Vergleichsreferenz für alle anschließend aufgenommenen Bilder dienen (Baseline-Aufnahme). Alle im Nachfolgenden aufgenommenen Bilder sind Anschlussbilder, die nach einer jeweiligen Behandlung pro Gesichtshälfte und pro jeweiligem Gesichtsdrittel aufgenommen wurden (Follow-up-Aufnahmen).

Alle Aufnahmen sind mit einer Kamera der Firma Canon Modell EOS Rebel T6i (Tokyo, Japan) und einem Vectra H1 Aufsatz (Canfield Scientific, Parsippany, New Jersey, USA) gemacht worden. Alle entstandenen Bilder sind auf einer austauschbaren SD-Karte innerhalb der Kamera gespeichert und für die Bildverarbeitung mittels eben dieser SD-Karte transferiert worden.



Abbildung 17: Kamera der Firma Canon Modell EOS Rebel T6i (Tokyo, Japan) mit einem Vectra H1 Aufsatz (Canfield Scientific, Parsippany, New Jersey, USA)

Um einen kompletten Datensatz des Gesichtes generieren zu können, bedarf es einer Serie von 3 Aufnahmen. Diese 3 Aufnahmen erfolgen von der linken Gesichtshälfte, der rechten Gesichtshälfte und frontal. Für die Aufnahmen der jeweiligen Gesichtshälften, wird eine Aufnahme im Abstand von circa 30 cm in einem Winkel von 45° von der Medianebene nach lateral und einem Winkel von 15° nach oben gekippter Richtung aufgenommen (Abb. 18). Die Aufnahme des zentralen Gesichtsovals erfolgt von vorne in der Medianebene und in einem Winkel von 15° nach oben gekippter Richtung. Nachdem ein kompletter Datensatz (bestehend aus 3 Bildern) generiert wurde, werden die Bildinformationen mittels SD-Karte zu einem Rechner transferiert, auf dem das Bildbearbeitungsprogramm Vectra H1 (Canfield Scientific, Parsippany, New Jersey, USA) befindlich ist.

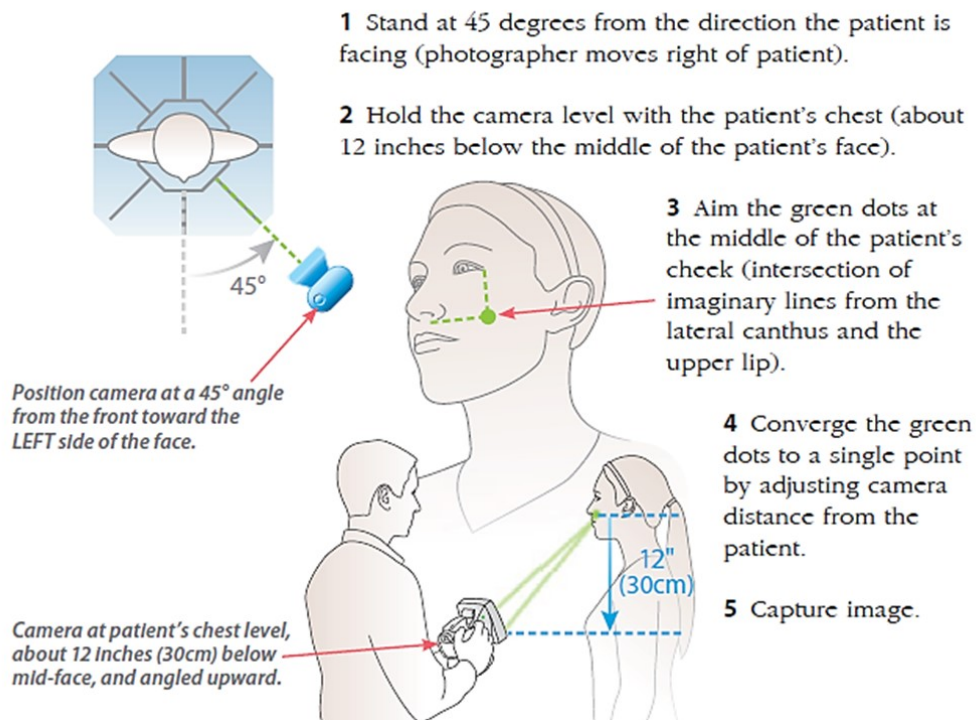


Abbildung 18: Anleitung für die Aufnahme der linken Gesichtshälfte für die benötigte Bilderserie (bestehend aus insgesamt 3 Aufnahmen: linken Gesichtshälfte, der rechten Gesichtshälfte und vom zentralen Gesichtsoval) aus dem Vectra H1 Benutzerhandbuch. Download des Handbuchs von: <http://canfieldupgrade.com/assets/media/VECTRA-H1-User-Guide.pdf>¹⁶⁷

Bildanalyse der 3D Oberflächendaten

Generierung der 3D Bilder aus dem 2D Datensatz

Der auf der SD-Karte abgespeicherte Bilderdatensatz befindet sich in einem CR2-Format, welches vom Bildbearbeitungsprogramm Vectra H1 (Canfield Scientific, Parsippany, New Jersey, USA) identifiziert und ausgelesen werden kann. Das Bildverarbeitungsprogramm ist auf einem Laptop (Dell Technologies, Round Rock, Texas, USA) installiert, der eine Aufnahme- und Abgabestelle für die oben beschriebene SD-Karte besitzt.

Der Bilderdatensatz wird in die Software importiert und bearbeitet. Mittels eines internen Algorithmus werden die 3 generierten Bilder (linke Gesichtshälfte, rechte Gesichtshälfte und zentrales Gesichtsoval) in ein einziges 3D Bild umgewandelt. Hierbei werden Fixpunkte in den jeweiligen Bildern automatisch durch die Software erkannt und als Markierung verwendet, um aus 3 einzelnen 2D Bildern ein einziges 3D Bild zu generieren (=stitching). Diese Fixpunkte sind die Pupille, die Nasenwurzel und die Nasenspitze. Ist ein 3D Bild generiert worden, wurde dieses Bild unter der laufenden Nummer des jeweiligen Körperspenders mit dem jeweiligen Zusatz, ob es eine Baseline-Aufnahme oder eine der zahlreichen Follow-up-Aufnahmen war, auf dem Laptop in einem gesicherten Ordner abgespeichert.

Berechnung von Volumenveränderungen

Sind zwei oder mehr 3D Datensätze von einem Körperspender generiert worden, so können Berechnungen über Volumenveränderungen des jeweiligen Gesichtsdrittels erstellt werden. Hierbei wird in der Vectra H1 Software das jeweils zu untersuchende Datenpaar ausgewählt und im „comparison“ Modus geöffnet. Das ausgewählte Datenpaar war in der aktuellen Untersuchung jeweils immer die 3D Baseline-Aufnahme und eine der im Anschluss erfolgten 3D Follow-up-Aufnahmen. Dadurch konnte der Unterschied im Vergleich zum nicht-injizierten Zustand des jeweiligen Gesichtsdrittels bestimmt werden.

Der „comparison“ Modus vergleicht mittels eines internen Algorithmus der Vectra H1 Software die Veränderungen der Hautoberfläche in Relation zu definierten Fixpunkten. Dadurch kann eine Volumenveränderung identifiziert werden, wie es zum Beispiel nach der Applikation von einem HS-basierten Filler erfolgen kann. Diese Volumenveränderung wird in Millilitern angegeben und kann ein positives Vorzeichen (bei Volumenzunahme) oder ein negatives Vorzeichen (bei Volumenabnahme) haben. Die Volumenberechnung ist nach jeder Injektion in das jeweilige Gesichtsdrittel (oberes/mittleres/unteres) erfolgt.

Berechnung von Hautverschiebungsvektoren

Der „comparison“ Modus vergleicht ebenfalls mittels eines internen Algorithmus der Vectra H1 Software die Verschiebung der Hautoberfläche. Hierbei werden definierte Punkte der Hautoberfläche miteinander verglichen und der Unterschied in der Lokalisation dieser Punkte zwischen der 3D Baseline-Aufnahme und der im Anschluss erfolgten 3D Follow-up-Aufnahme errechnet. Der Unterschied in der Lokalisation zwischen den definierten Punkten zwischen der 3D Baseline-Aufnahme und der im Anschluss erfolgten 3D Follow-up-Aufnahme wird als 2-dimensionaler Vektor angegeben, der einen X-Wert (horizontale Verschiebung) und einen Y-Wert (vertikale Verschiebung) besitzt. Der Vektor entspricht jeweils der stattgefundenen Hautverschiebung angegeben in Millimetern. Die Berechnung der Hautverschiebungsvektoren ist nach jeder Injektion in das jeweilige Gesichtsdrittel (oberes/mittleres/unteres) erfolgt.

Für die Analyse der Kreuzbeeinflussung der Injektionen in der lateralen Gesichtshälfte (Areale 2/4/6) wurden die mittleren Hautverschiebungsvektoren dieser Areale nach jeder einzelnen Injektion innerhalb der lateralen Gesichtshälfte berechnet und miteinander in Verhältnis gesetzt, um die prozentualen Unterschiede nach jeder einzelnen Injektion in allen drei der Areale bestimmen zu können. Somit konnte für jedes der drei Areale die regionale Beeinflussung durch nicht-lokale Injektionen quantifiziert werden.

5.5 Statistischer Analyseweg

Definition der zu untersuchenden Gesichtsareale

Die Gesichtsdritteln

Eine jeweilige Gesichtshälfte wird in ein oberes/mittleres/unteres Gesichtsdritteln unterteilt. Die untere Begrenzung des oberen Gesichtsdritteln und damit die obere Begrenzung des mittleren Gesichtsdritteln ist eine gerade Verbindungslinie, welche den lateralen Augenwinkel mit dem Oberrand des Tragus verbindet. Diese Verbindungslinie entspricht größtenteils dem Verlauf des Arcus zygomaticus. Die untere Begrenzung des mittleren Gesichtsdritteln und damit die obere Begrenzung des unteren Gesichtsdritteln ist eine gerade Verbindungslinie, welche den Mundwinkel mit dem Unterrand des Tragus verbindet.

Die Unterteilung in 6 Areale

Die Unterteilung des Gesichts in die Areale zur statistischen Analyse erfolgt nach dem, in der Einleitung geschilderten, Schema und wird im Folgenden noch einmal zusammenfassend dargestellt.

| | Gesichtsbereich |
|---------|-------------------------|
| Areal 1 | Stirn |
| Areal 2 | Schläfe |
| Areal 3 | Mediales Mittelgesicht |
| Areal 4 | Laterales Mittelgesicht |
| Areal 5 | Kinn |
| Areal 6 | Kieferwinkel |

Tabelle 4: Informationen über die Codierung der behandelten Gesichtsareale beider Gesichtshälften

Die Areale 1 und 2

Areal 1: Das Areal 1 ist der Bereich der Stirn. Die mediale Begrenzung ist die Medianebene, die laterale Begrenzung ist die Crista temporalis und die untere Begrenzung ist die obere knöcherner Orbitakante (Abb. 19).

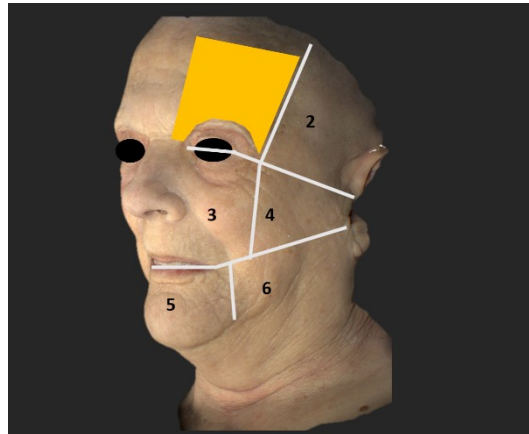


Abbildung 19: Schematische Darstellung des zu analysierenden Areal 1. Der gelbe Bereich stellt das Areal 1 (Stirn) dar

Areal 2: Das Areal 2 ist der Bereich der Schläfe. Die mediale Begrenzung ist die Crista temporalis und die untere Begrenzung ist der Arcus zygomaticus (Abb. 20).

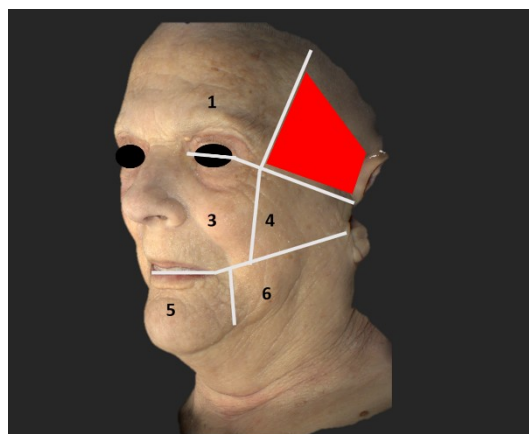


Abbildung 20: Schematische Darstellung des zu analysierenden Areal 2. Der rote Bereich stellt das Areal 2 (Schläfe) dar.

Die Areale 3 und 4

Areal 3: Das Areal 3 ist der Bereich des medialen Mittelgesichtsdrittels. Die mediale Begrenzung ist die laterale Wand der Nase und die laterale Begrenzung ist eine senkrechte Linie durch den lateralen Augenwinkel. Die obere Begrenzung ist die untere knöchernen Orbitakante und die untere Begrenzung ist die Oberlippe (Abb. 21).

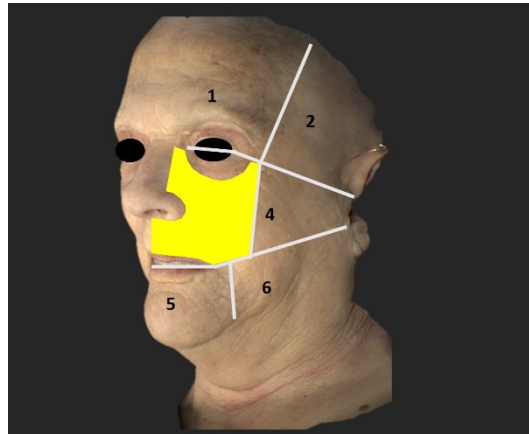


Abbildung 21: Schematische Darstellung des zu analysierenden Areal 3. Der gelbe Bereich stellt das Areal 3 (mediales Mittelgesichtsdrittel) dar.

Areal 4: Das Areal 4 ist der Bereich des lateralen Mittelgesichtsdrittels. Die mediale Begrenzung ist eine senkrechte Linie durch den lateralen Augenwinkel und die laterale Begrenzung ist der Tragus. Die obere Begrenzung ist der Arcus zygomaticus und die untere Begrenzung ist die Grenze zwischen dem mittleren und dem unteren Gesichtsdrittel (Abb. 22).

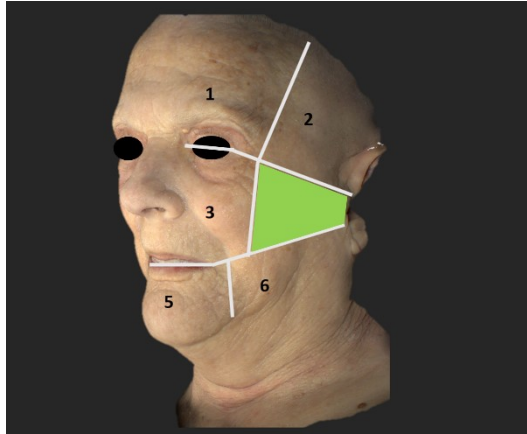


Abbildung 22: Schematische Darstellung des zu analysierenden Areal 4. Der grüne Bereich stellt das Areal 4 (laterales Mittelgesichtsdrittel) dar.

Die Areale 5 und 6

Areal 5: Das Areal 5 ist der Bereich des Kinns. Die mediale Begrenzung ist die Medianebene und die laterale Begrenzung ist der Sulcus labiomandibularis (Marionettenlinie). Die obere Begrenzung ist die Unterlippe und die untere Begrenzung ist die knöchernen Mandibulakante (Abb. 23).

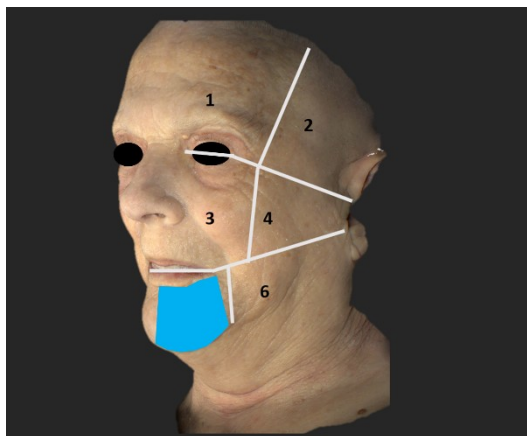


Abbildung 23: Schematische Darstellung des zu analysierenden Areal 5. Der blaue Bereich stellt das Areal 5 (Kinn) dar.

Areal 6: Das Areal 6 ist der Bereich des Kieferwinkels. Die mediale Begrenzung ist der Sulcus labiomandibularis (Marionettenfalte) und die laterale Begrenzung ist der Kieferwinkel. Die obere Begrenzung ist die Grenze zwischen dem mittleren und dem unteren Gesichtsdrittel und die untere Begrenzung ist die knöchernen Mandibulakante (Abb. 24).

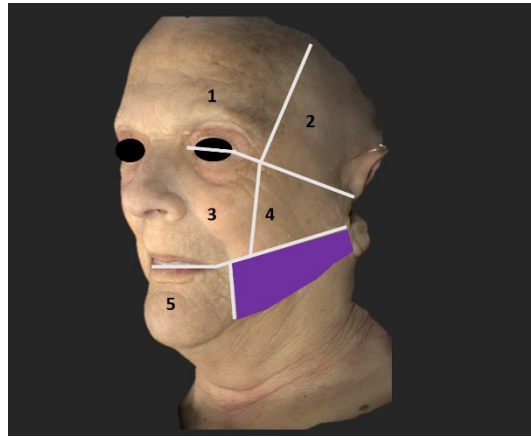


Abbildung 24: Schematische Darstellung des zu analysierenden Areal 6. Der lila Bereich stellt das Areal 6 (Kieferwinkel) dar.

Vergleichende Statistik

Basierend auf den automatisch generierten Analysen des „comparison“ Modus der Vectra H1 Software, wurden Werte für die Volumenveränderung und für die Hautverschiebungsvektoren berechnet. Diese Werte waren Relativwerte für die Volumenveränderung (Volumen der Follow-up-Aufnahme minus Volumen der Baseline-Aufnahme) und für die Hautverschiebung (X- und Y- Werte der Vektoren aus der Follow-up-Aufnahme minus X- und Y- Werte der Vektoren aus der Baseline-Aufnahme). Die jeweiligen Relativwerte wurden in ein Statistikprogramm überführt (SPSS Version 25, IBM, Armonk, New York, USA) und den jeweiligen sechs Arealen zugeordnet. Deskriptive Statistik für die Volumenveränderungen in Millilitern, sowie für die Hautverschiebung in X- und Y- Richtung, angegeben in Millimetern, wurden durchgeführt. Vergleichende Statistik mittels gepaartem t-Test wurden durchgeführt. Statistische Ergebnisse wurden graphisch mittels Balken- und Punktdiagrammen visualisiert.

5.6 Anatomische Präparationen

Die Injektionen des HS-basierten Fillers sind in die jeweiligen Gesichtsareale mit den oben beschriebenen Techniken erfolgt. Dadurch, dass der HS-basierte Filler mittels Lebensmittelfarbe im Vorfeld gefärbt wurde, konnte das Material im Zuge der anatomischen Präparationen identifiziert werden.

Die anatomischen Präparationen erfolgten in schichtweiser Darstellung der Strukturen aus den Arealen 1 bis 6. Hierbei wurde jede Schicht sorgsam präpariert und die benachbarten Strukturen dargestellt. Die Verteilung des gefärbten HS-basierten Fillers ist identifiziert worden. Zugunsten der Übersichtlichkeit erfolgt die genauere Darstellung der Vorgehensweise bei den anatomischen Präparationen gemeinsam mit deren Ergebnissen und nicht im Methoden-Teil.

6 Ergebnisse

6.1 Anatomische Präparationen

Die anatomischen Präparationen sind durch die Injektion des gefärbten HS-basierten Fillers unterstützt worden. Dadurch, dass das injizierte Material gefärbt wurde war es im Gewebe gut sicht- und abgrenzbar. Im Folgenden soll die Anatomie der einzelnen Areale in Zusammenschau mit dem HS-basierten Filler Schicht für Schicht beschrieben werden.

Anatomische Präparation des Obergesichts (Arale 1 und 2)

Areal 1: Stirn (supraperiostale Injektion mittels 21G [70 mm] Kanüle)

Die Haut wurde von kranial nach kaudal vom subkutanen Fettgewebe derart getrennt, dass ein an der Augenbraue hängender dermaler Lappen entstanden ist (Abb. 25). Im subkutanen Fettgewebe (Schicht 2) ist die Anastomose zwischen der A. supraorbitalis und dem Ramus anterior der A. temporalis superficialis identifiziert worden. In dieser Schicht jedoch war kein gefärbter Filler sichtbar. Das subkutane Fettgewebe ist eng mit dem darunter liegenden M. frontalis verbunden und variabel in seiner Dicke. Aufgrund der unterschiedlichen subkutanen Fettgewebsdicke ist keine Trennung zwischen Schicht 2 und dem M. frontalis (Schicht 3) erfolgt. Im nächsten Präparationsschritt ist der M. frontalis samt seiner unterliegenden Faszie abgehoben worden. Bei der Präparation in Richtung der knöchernen Orbitakante sind zwischen der Faszie und dem M. frontalis die supraorbitalen und supratrochlearen neurovaskulären Strukturen identifiziert worden. Nachdem der M. frontalis samt seiner Faszie abpräpariert wurde, ist das lockere Bindegewebe der Schicht 4 eröffnet worden. Der gefärbte Filler ist ausschließlich in dieser Schicht identifiziert worden, ohne Verbindung in Richtung der darüber liegenden Schichten bzw. Strukturen. Die supraorbitalen und supratrochlearen neurovaskulären

Strukturen waren in dieser Schicht nicht zu finden und waren damit nicht in direkter angrenzender Nachbarschaft zu dem injizierten Material, da diese durch die Faszie des M. frontalis getrennt worden sind. Das gefärbte Material ist superfiziell des Periosteums zum Liegen gekommen und war auf jene Bereiche limitiert, die direkt injiziert worden sind und ist damit nicht in andere Bereiche, wie zum Beispiel Foramen supraorbitale oder Foramen supratrochleare, migriert.

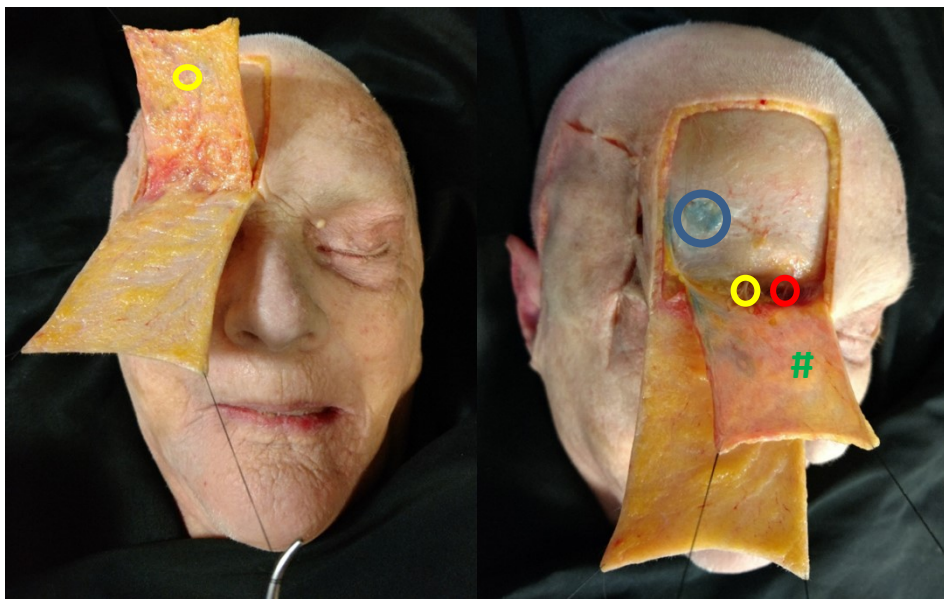


Abbildung 25: Darstellung einer schichtweisen Präparation der Stirn (Areal 1), nachdem eine tiefe suprapariostale Injektion mittels gefärbten HS-basierten Filler (blauer Kreis) erfolgt ist. In Bild A zeigen sich die Hautschicht (schwarze Raute), sowie der M. frontalis (grüne Raute). Der gelbe Kreis zeigt hier den Verlauf der A. supraorbitalis an. In Bild B sieht man blau umkreist das injizierte Fillermaterial in der Tiefe des M. frontalis (grüne Raute). Der gelbe Kreis zeigt hier sowohl die A. wie auch den N. supraorbitalis an. Der rote Kreis zeigt die A. und N. supratrochlearis an. Die schwarze Raute steht auch hier erneut für die Hautschicht. Das Fillermaterial findet sich entfernt von den relevanten neurovaskulären Strukturen.

Areal 2: Schläfe (supraperiostale Injektion mittels 25G [38 mm] Nadel)

Die Haut wurde von kranial nach kaudal vom subkutanen Fettgewebe derart getrennt, dass ein am Jochbogen hängender dermaler Lappen entstanden ist (Abb. 26). Im subkutanen Fettgewebe (Schicht 2) war kein gefärbter Filler nach supraperiostaler Injektion mittels 21G Nadel sichtbar. Im Bereich der Crista temporalis ist der Übergang des Ramus anterior der A. temporalis superficialis aus der Faszia temporalis superficialis (Schicht 3) in das subkutane Fettgewebe (Schicht 2) der Stirn identifiziert worden. Im nächsten Schritt wurde die Faszia temporalis superficialis von kranial nach kaudal (Crista temporalis – Arcus zygomaticus) abgehoben und die tiefen Kompartimente der Schläfe dargestellt (Schicht 4): Oberes Schläfenkompartiment und unteres Schläfenkompartiment. Während das obere Schläfenkompartiment frei von Fett und jedweden neurovaskulären Strukturen war, sind im unteren Schläfenkompartiment die motorischen Äste des Ramus frontalis des N. facialis, eingebettet im tiefen Fett, identifiziert worden. Erneut ist in dieser Schicht kein gefärbter Filler entdeckt worden. Im nächsten Schritt ist die Faszia temporalis profunda (Schicht 5, 6, 7) abgelöst und bis zum Jochbogen präpariert worden. Die beschriebene Faszie trennt sich 2 cm oberhalb des Jochbogens in eine Lamina superfizialis (Schicht 5) und in eine Lamina profunda (Schicht 7), die gemeinsam den superfiziellen Schläfenfettkörper (Schicht 6) einschneiden. Nachdem die Faszia temporalis profunda abgelöst wurde, ist der tiefe Schläfenfettkörper (temporaler Ausläufer des Bichatschen Wangenfettkörpers, Schicht 8) und der M. temporalis entdeckt worden (Schicht 9). Im nächsten Präparationsschritt ist der M. temporalis (Schicht 9) vom Periosteum (Schicht 10) scharf abpräpariert worden. In dieser Ebene ist die Gesamtheit des gefärbten Fillers identifiziert worden. Die erfolgte supraperiostale Injektion kann mit einer intramuskulären Injektion in den M. temporalis gleichgesetzt werden. Keine sichtbaren relevanten neurovaskulären Strukturen sind in unmittelbarer Nachbarschaft des injizierten Materials gefunden worden.

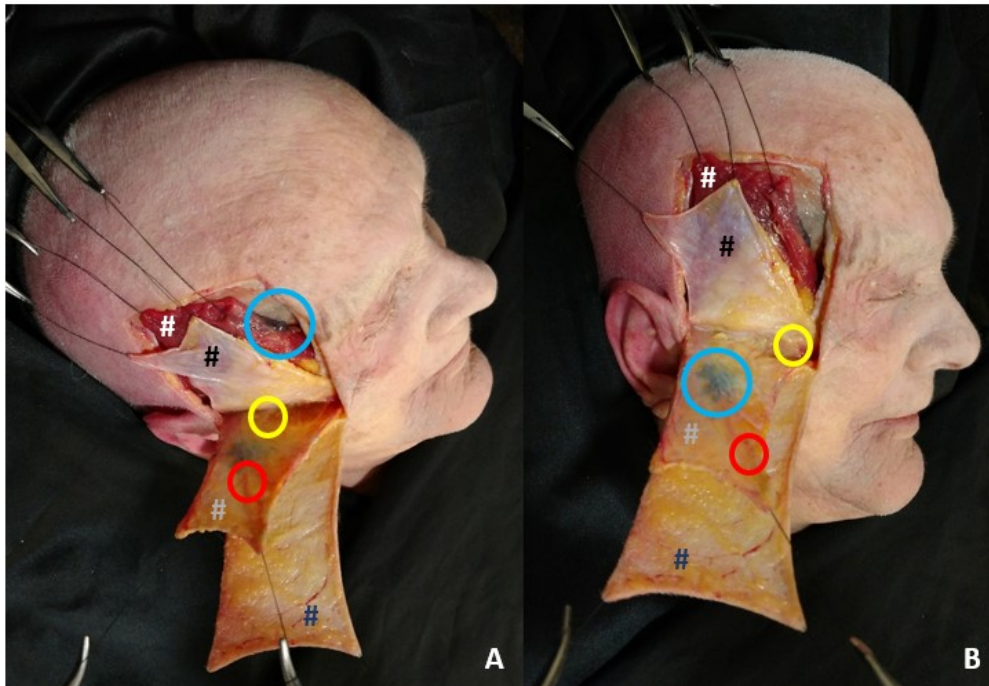


Abbildung 26: Darstellung einer schichtweisen Präparation der Schläfe (Areal 2), nachdem eine tiefe supraperiostale Injektion mittels gefärbten HS-basierten Filler (blau) erfolgt ist. Zu beachten ist, dass die blaue Farbe im subkutanen Fettgewebe (Schicht 2, blauer Kreis in Bild B) durch die Mittelgesichtsinjektionen und nicht durch die Schläfeninjektionen in das Gewebe eingebracht wurden. In Bild A und B erfolgt die Einteilung in die jeweils präparierten Schichten (weiße Raute = M. temporalis, schwarze Raute = tiefe Faszie des M. temporalis, graue Raute = superfizielle Faszie des M. temporalis [hier findet sich rot umzirkelt die A. temporalis superficialis], dunkelblaue Raute = Haut). Zwischen der superfiziellen und tiefen Faszie findet sich in beiden Bildern gelb umkreist der N. facialis. Bild A erlaubt zudem einen Blick auf das blau umkreiste Fillermaterial in der Tiefe der Schläfe im Anschluss an die supraperiosteale Bolusinjektion.

Anatomische Präparationen des Mittelgesichts (Areale 3 und 4)

Areal 3: Mediales Mittelgesichtsdrittel (supraperiostale Injektion mittels 21G [70 mm] Kanüle)

Die Haut wurde von kaudal nach kranial vom subkutanen Fettgewebe derart getrennt, dass ein am Tarsus des Unterlides hängender dermaler Lappen entstanden ist (Abb. 27). Inferior der Orbitakante ist subkutanes Fett entdeckt worden (Schicht 2). Im Bereich des Unterlides und im Bereich der Tränenrinne ist jedoch kein subkutanes Fett identifiziert worden. Im nächsten Präparationsschritt ist das subkutane Fett (Schicht 2) gemeinsam mit dem M. orbicularis oculi in kranialer Richtung abgelöst und nach oben geklappt worden. Dadurch ist das tiefe Fettgewebe sichtbar gemacht worden, welches sich profund des M. orbicularis oculi befindet. Dieses Fettgewebe (Schicht 4) wird als sub-orbicularis oculi Fett (SOOF) bezeichnet und hat das Ligamentum orbicularis (engl: orbicularis retaining ligament) als obere Begrenzung und das Ligamentum zygomatico-cutaneum bzw. den M. zygomaticus minor als untere Begrenzung. Die mediale Begrenzung des SOOF wird durch die V. angularis gebildet, welche auch die untere Begrenzung der Tränenrinne bildet. Medial und inferior der V. angularis konnte in diesem Bereich das tiefe nasolabiale Fettkompartiment (Schicht 4), sowie der darunter liegende M. levator labii superioris alaeque nasi identifiziert werden. Die A. angularis konnte medial der V. angularis erkannt werden. Innerhalb des SOOFs, sowie im Bereich der Tränenrinne ist der gefärbte Filler entdeckt worden. Das Material befand sich kranial der V. angularis, medial der A. angularis, kranial des M. levator labii superioris alaeque nasi, sowie inferior des Ligamentum orbicularis (Abb. 27).

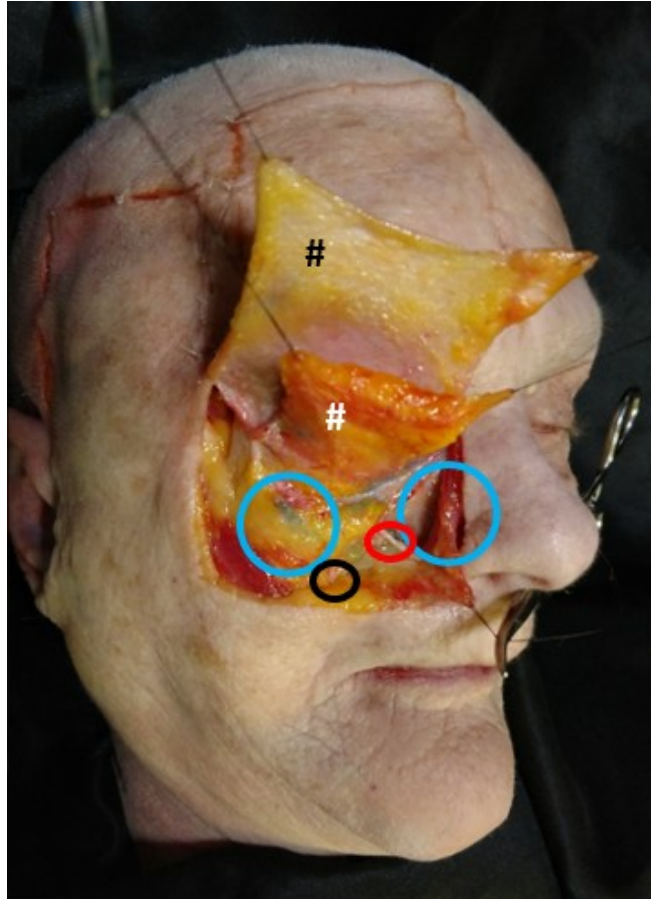


Abbildung 27: Darstellung einer schichtweisen Präparation des medialen Mittelgesichtsdrittels (Areal 3), nachdem eine tiefe supraperiostale Injektion mittels gefärbten HS-basierten Filler (blau) erfolgt ist. Die Abbildung zeigt blau umkreist das Fillermaterial in der Tiefe des M. orbicularis oculi (weiße Raute) und des tiefen pyriformen Raums. Schwarz umkreist sieht man die V. angularis. Das infraorbitale neurovaskuläre Bündel (A. und N. infraorbitalis) ist rot eingekreist. Die schwarze Raute steht für die Hautschicht.

Areal 3: Basis der Ala nasi / Sulcus nasolabialis (supraperiostale Injektion mittels 25G [38 mm] Nadel)

Die Präparationen für die Darstellung der Injektionen im Bereich der Ala nasi erfolgten in identischer Weise, wie jene für die Präparation des medialen Mittelgesichtsdrittels (siehe oben). Zusätzlich ist hierfür jedoch der M. levator labii superioris alaeque nasi von seinem knöchernen Ursprung abgetrennt und nach vorne flektiert worden. Dadurch ist das Foramen infraorbitale mit den entsprechenden neurovaskulären Strukturen freigelegt worden. Medial des Foramen infraorbitale befindet sich der Ristow'sche Raum. Lateral des Foramens und medial der V. angularis, welche sich in der Tiefe der nasojugalen Furche (Vertiefung unmittelbar unterhalb

des Tränensacks) etwa 4,2 mm inferior des unteren Randes der Orbita befindet, findet sich innerhalb Schicht 4 das tiefe mediale Wangenfett (deep medial cheek fat compartment, DMC), und lateral der V. angularis und medial des M. zygomaticus major das tiefe laterale Wangenfett (deep lateral cheek fat compartment, DLC).^{29,30,168,169} Da sich der Ristow'sche Raum bis an die Basis des Nasenflügels ausdehnt, konnte in den inferioren Aspekten dieses Raumes der gefärbte Filler erkannt werden. Die A. angularis konnte medial und superfiziell dieses Raumes dargestellt werden, während die V. angularis die laterale Begrenzung des tiefen medialen Gesichtskompartimentes bildete (Abb. 28).

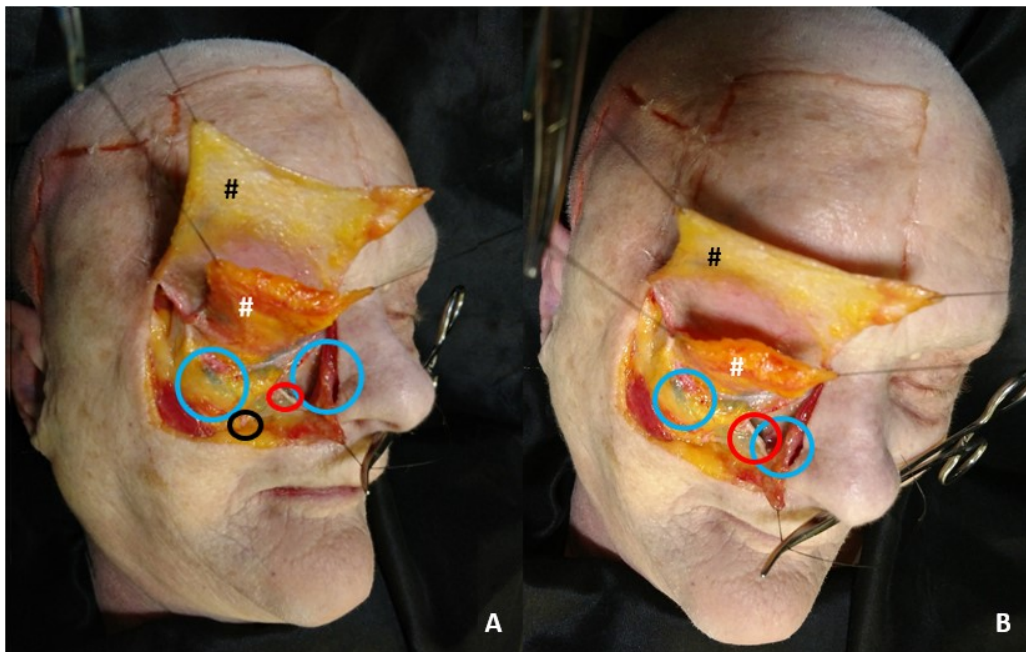


Abbildung 28: Darstellung einer schichtweisen Präparation der Basis der Ala nasi im medialen Mittelgesichtsdrittel (Areal 3), nachdem eine tiefe supraperiostale Injektion mittels gefärbten HS-basierten Filler (blau) erfolgt ist. Die Abbildungen A und B zeigen beide blau umkreist das Fillermaterial in der Tiefe des M. orbicularis oculi (weiße Raute) und des tiefen pyriformen Raums. Schwarz umkreist sieht man die V. angularis. Das infraorbitale neurovaskuläre Bündel (A. und N. infraorbitalis) sind rot eingekreist. Die schwarze Raute steht für die Hautschicht. Bild B erlaubt einen besseren Blick in den tiefen pyriformen Raum.

Areal 4: laterales Mittelgesichtsdrittel (subdermale Injektion mittels 21G [70 mm] Kanüle)

Um die Injektionen in dieser Region zu identifizieren, sind dieselben Präparationsschritte durchgeführt worden, wie bei der Präparation der Schläfe (Areal 2). Das gefärbte Fillermaterial ist hierbei im subdermalen Bereich innerhalb des subkutanen Fetts (Schicht 2) aufgefunden worden (Abb. 29). Keine neurovaskulären Strukturen sind in unmittelbarer Nachbarschaft identifiziert worden.

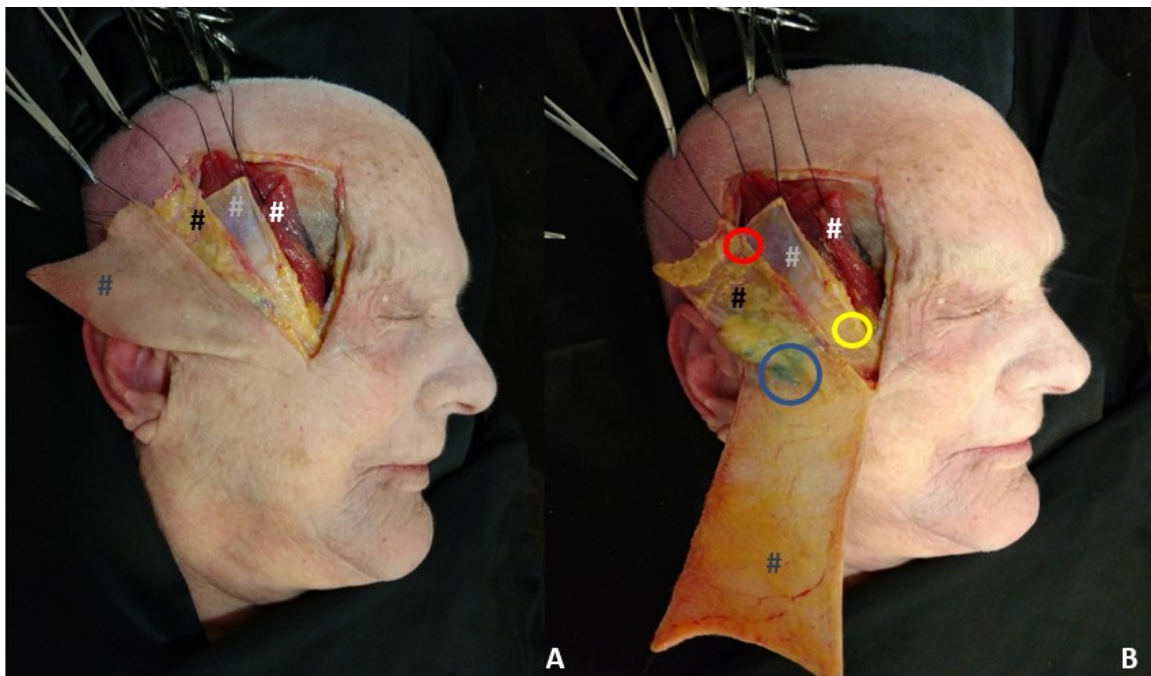


Abbildung 29: Darstellung einer schichtweisen Präparation des lateralen Mittelgesichts (Areal 4), nachdem eine tiefe subdermale Injektion mittels gefärbten HS-basierten Filler (blauer Kreis in Bild B) erfolgt ist. In Bild A und B erfolgt die Einteilung in die jeweils präparierten Schichten (weiße Raute = M. temporalis, graue Raute = tiefe Faszia des M. temporalis, schwarze Raute = superfizielle Faszia des M. temporalis [hier findet sich rot umzirkelt die A. temporalis superficialis], dunkelblaue Raute = Haut). Zwischen der superfiziellen und tiefen Faszia findet sich in Bild B gelb umkreist der Ramus frontalis des N. facialis. Das Fillermaterial in der Tiefe des M. temporalis wurde hier nicht extra umkreist. Das Fillermaterial findet sich entfernt von relevanten neurovaskulären Strukturen.

Anatomische Präparationen des Untergesichts (Areale 5 und 6)

Areal 5: Kinn (subdermale Injektion mittels 21G [70 mm] Kanüle)

Die Haut wurde vom Kieferwinkel beginnend bis in die Medianebene reichend, also von lateral nach medial abpräpariert. Dadurch ist das subkutane Fettgewebe (Schicht 2) dargestellt worden (Abb. 30). Medial des Sulcus labiomandibularis ist keine einheitliche subkutane Fettschicht aufgefunden worden, da in diesem Bereich ein anderes subkutanes Arrangement zu finden war. Hierbei inserieren die mimischen Muskeln direkt in die darüber liegende Dermis, ohne dass eine einheitliche subkutane Fettschicht vorhanden ist. In dieser Schicht (Schicht 2) wurden keine relevanten neurovaskulären Strukturen entdeckt. Jedoch wurde in dieser Schicht der gefärbte Filler identifiziert (Abb. 30). Interessanterweise ist der Großteil des gefärbten Fillers im Bereich des Übergangs von der einheitlichen subkutanen Fettschicht zur inhomogenen subkutanen Fettschicht in der Zone des Sulcus labiomandibularis gefunden worden. Wie in der anatomischen Präparation festgestellt wurde, kam das gesamte Fillermaterial innerhalb der subkutanen Schicht 2 zum Liegen. Profund des Platysmas (Schicht 3) konnte kein Fillermaterial identifiziert werden.

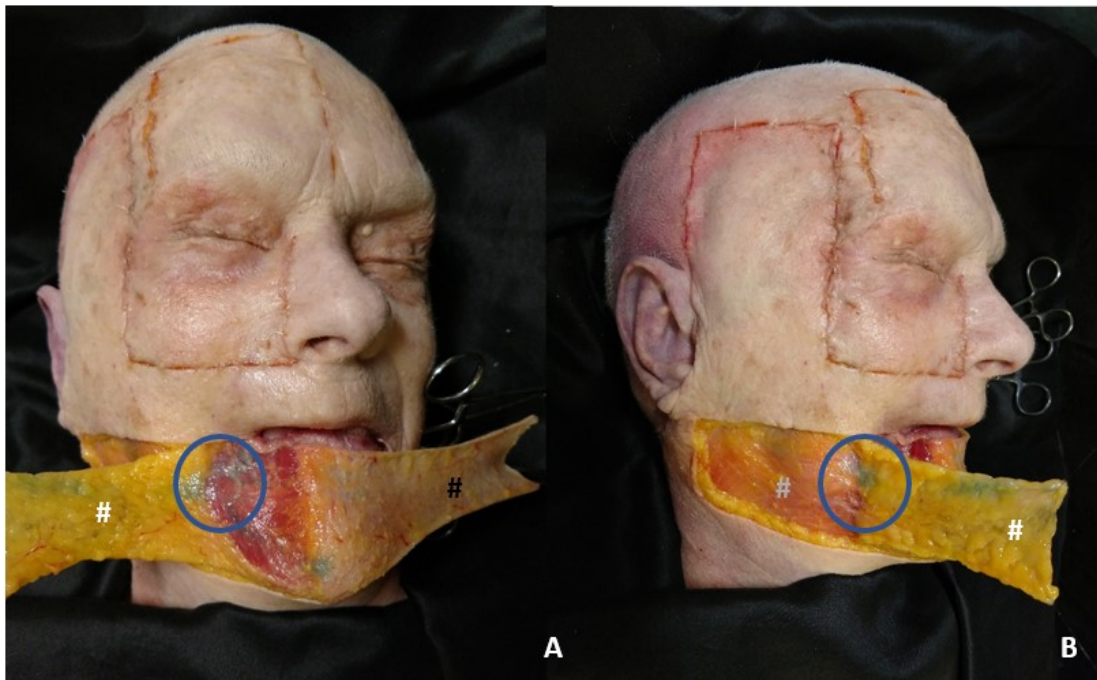


Abbildung 30: Darstellung einer schichtweisen Präparation des Kinns (Areal 5), nachdem eine oberflächliche subdermale Injektion mittels gefärbten HS-basierten Filler (blauer Kreis) erfolgt ist. Zur Besseren Veranschaulichung erfolgt die Abbildung der jeweiligen Schichten in zwei Bildern. Auf Bild A ist das blau umkreiste Fillermaterial im subkutanen Fettgewebe in unmittelbarer Nähe zur mimischen Muskulatur (hier M. orbicularis oris) zu sehen. Die schwarze Raute zeigt die Hautschicht. Die weiße Raute markiert das subkutane Fettgewebe. In Bild B ist das subkutane Fettgewebe zur Seite geklappt (weiße Raute) und erlaubt einen Blick auf das Platysma (graue Raute). Der blau umkreiste Filler findet sich hierbei ausschließlich in der subkutanen Fettgewebsschicht.

Areal 5: Kinn (tiefe supraperiostale Injektion mittels 25G [38 mm] Nadel)

Die Präparationen für die Darstellung der Injektionen im Bereich des zentralen Kinns erfolgten mittels eines senkrechten Schnittes durch alle Schichten bis zum Knochenkontakt. Der gefärbte Filler ist unterhalb des M. mentalis und innerhalb des Kinnfettkörpers identifiziert worden. Der Kinnfettkörper befindet sich in der Medianebene und ist damit medial der beiden Foramina mentale. Keine neurovaskulären Strukturen sind in unmittelbarer Nachbarschaft identifiziert worden.

Areal 6: Kieferwinkel (subdermale Injektion mittels 21G [70 mm] Kanüle)

Die Haut wurde vom Kieferwinkel beginnend bis in die Medianebene reichend, also von lateral nach medial abpräpariert. Dadurch ist das subkutane Fettgewebe (Schicht 2) dargestellt worden (Abb. 31). Der injizierte Filler ist im Bereich der subkutanen Fettschicht identifiziert worden. Kein Fillermaterial ist unterhalb des subkutanen Fettgewebes entdeckt worden, nachdem die Schicht 2 abgehoben wurde. Damit konnte identifiziert werden, dass kein Material tief in das Platysma (Schicht 3) zu liegen gekommen ist. Nach Präparation des Platysmas sind die A. und V. facialis aufgefunden worden, die sich anterior des M. masseter und tief im Ramus marginalis mandibulae des N. facialis befinden (Abb. 31).

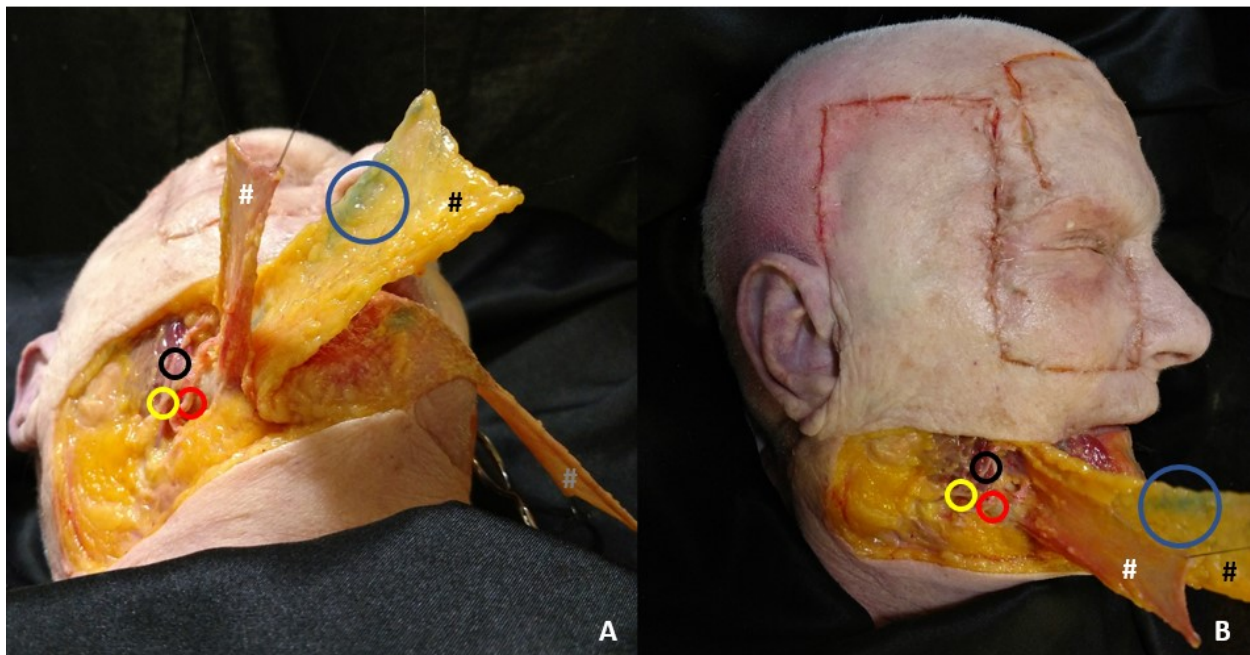


Abbildung 31: Darstellung einer schichtweisen Präparation des Kieferwinkels (Areal 6), nachdem eine oberflächliche subdermale Injektion mittels gefärbten HS-basierten Filler (blau) erfolgt ist. In Bild A zeigen sich die jeweils abpräparierten Schichten (graue Raute = Haut, schwarze Raute = subkutanes Fettgewebe, weiße Raute = Platysma), unterhalb des Platysmas sind die gefährdeten neurovaskulären Strukturen zu erkennen (schwarzer Kreis = V. facialis, gelber Kreis = N. facialis, roter Kreis = A. facialis). Das Filler Material findet sich blau umkreist ausschließlich im subkutanen Fettgewebe und daher nicht in Bezug zu den gefährdeten neurovaskulären Strukturen. Bild B liefert ein zentraleres Bild der anatomischen Verhältnisse, wobei die Farbkodierung Bild A entspricht.

6.2 Ergebnisse der 3D Oberflächenanalysen

Durch den Vergleich zwischen dem ersten entstandenen Bild (Baseline-Aufnahme) und allen nachfolgenden Bildern (Follow-up-Aufnahmen), kann ein Unterschied zwischen der Volumenveränderung vor und nach einer jeweiligen Injektion in den entsprechenden Gesichtsdritteln berechnet werden.

Volumenanalyse

| Areal | Injiziertes Volumen (ml) | Gemessenes Volumen (ml) | Oberflächenkoeffizient (Gemessenes Volumen / Injiziertes Volumen) |
|-------|--------------------------|-------------------------|---|
| 1 | 0,5 | 0,671 | 1,342 |
| 2 | 1 | 0,449 | 0,449 |
| 3 | 1 | 0,559 | 0,559 |
| 4 | 0,5 | 0,017 | 0,034 |
| 5 | 1 | 0,872 | 0,872 |
| 6 | 0,5 | -0,375 | -0,750 |

Tabelle 5: Mittelwerte der injizierten und gemessenen Volumina pro Areal. Der Oberflächenkoeffizient ist der Quotient aus gemessenem und injiziertem Volumen.

In Tabelle 5 sind die injizierten Volumina als Mittelwert der injizierten Körperspender pro Areal (Area 1 – 6) und die mittels 3D Volumenanalyse gemessenen Volumina aufgeführt. Ein Quotient wurde gebildet zwischen dem injizierten und dem gemessenen Volumen, um das Volumisierungspotential des jeweiligen Areals zu bestimmen. Dieser Quotient gibt Auskunft über den messbaren Effekt an der Hautoberfläche, der durch eine zuvor festgelegte Menge an injiziertem Material ausgelöst wurde. Dadurch ergibt sich eine mathematische Größe, welche den klinischen Effekt des injizierten Filler-Materials quantifiziert. Ein errechneter Quotient von

1,0 könnte hierbei als ein sehr effektiver klinischer Effekt interpretiert werden, wohingegen ein Quotient von 0 als ein nicht effektives Ergebnis angesehen werden kann. Anders ausgedrückt würde dies bedeuten, dass das injizierte Volumen keinen messbaren Effekt an der Hautoberfläche auslöst. Eine graphische Darstellung der gemittelten gemessenen Volumina ist in Abbildung 32 veranschaulicht.

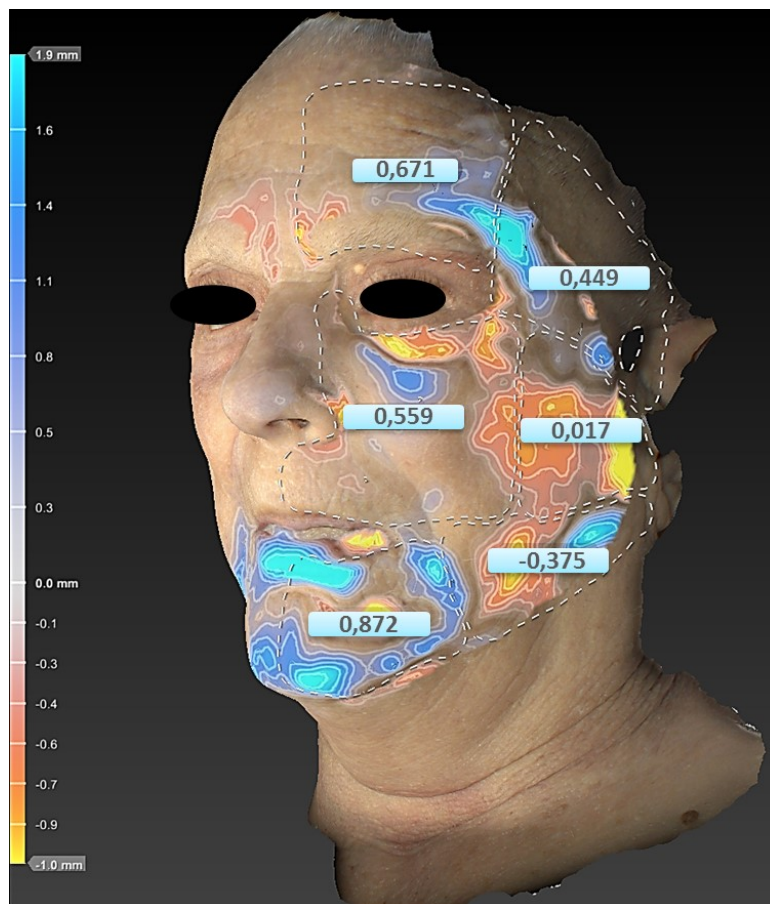


Abbildung 32: Graphische Darstellung der mittels 3D Oberflächenanalyse gemessenen Volumina pro analysiertem Areal (Areal 1 – 6).

Vektorenanalyse

Mit Hilfe des 3D-Analyseprogramms kann aus den jeweiligen dreidimensionalen Basisbildern (Baseline-Aufnahme) und allen nachfolgenden dreidimensionalen Bildern (Follow-up-Aufnahmen), die respektive Hautverschiebung in Form eines Hautverschiebungsvektors in Millimetern gemessen werden. Dessen Betrag und Richtung kann als X- und Y-Wert in einem 2-dimensionalen Koordinatensystem angegeben werden. Dadurch kann ein Unterschied zwischen vor und nach einer jeweiligen Injektion in die entsprechenden Gesichtsdrittel berechnet werden. Die Anzahl der Messpunkte der Hautverschiebungsvektoren erfolgt über den programminternen Algorithmus des Analyseprotokolls und variierte je nach Anzahl der respektiven detektierten Hautverschiebungen. Zur besseren Vergleichbarkeit der beiden Gesichtshälften wurden die X-Werte der rechten Gesichtshälfte für die Berechnungen invers verarbeitet. Dadurch repräsentieren die berechneten X-Mittelwerte die jeweilige Richtungsverschiebung beider Gesichtshälften korrekt. Die Y-Werte mussten nicht invers verarbeitet werden, da diese nicht von der Achsensymmetrie des Gesichts alteriert werden. Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die berechneten X- und Y-Mittelwerte der einzelnen Areale an.

| Areal | Hautverschiebung X-Achse | Hautverschiebung Y-Achse |
|----------|--|--|
| | Mittelwert (mm) (1-fache Standard Abweichung) | Mittelwert (mm) (1-fache Standard Abweichung) |
| 1 | -0,235 (1,76) | 1,109 (1,86) |
| 2 | -0,340 (1,32) | 0,567 (1,29) |
| 3 | 0,044 (1,23) | -0,110 (1,05) |
| 4 | -0,165 (1,87) | 0,808 (2,14) |
| 5 | -0,074 (1,58) | -0,743 (2,03) |
| 6 | -0,238 (2,71) | 0,292 (2,02) |

Tabelle 6: Mittelwerte der X- und Y-Werte der Hautverschiebungsvektoren in Millimetern für die jeweils 6 untersuchten Areale. Werte sind als Mittelwerte mit der einfachen Standardabweichung angegeben.

Areal 1: Stirn (supraperiostale Injektion mittels 21G Kanüle)

Die Applikation von HS-basierten Filler im Bereich der Stirn (Areal 1) resultierte in einer mittleren Hautverschiebung deren Richtung nach lateral (-0,235 mm) und nach kranial (1,109 mm) ausgerichtet war (Abb. 33). Diese Hautverschiebung bewirkte eine Anhebung der Augenbraue, bei gleichzeitiger Volumisierung der Stirn im injizierten Bereich.

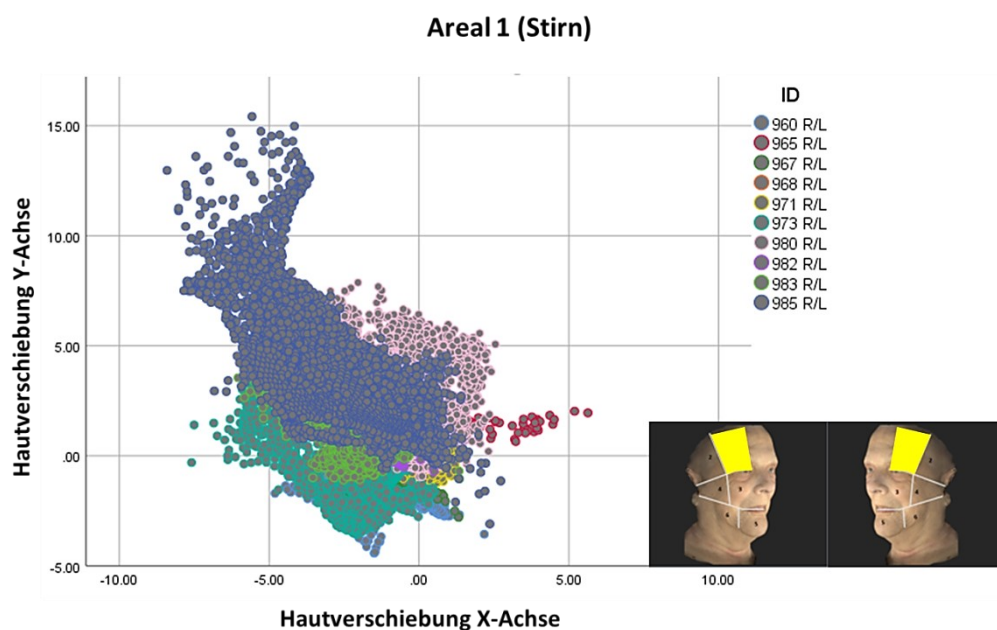


Abbildung 33: Punktdiagramm der Hautverschiebung in X- und Y-Werten in Millimetern. Punkte innerhalb des Koordinatensystems entsprechen der Richtung (X und Y Werte) und der Länge der jeweiligen Hautverschiebung nach Injektion; negative X-Achsenwerte entsprechen einer Hautverschiebung Richtung okzipital; positive X-Achsenwerte entsprechen einer Hautverschiebung Richtung rostral; negative Y-Achsenwerte entsprechen einer Hautverschiebung Richtung kaudal; positive Y-Achsenwerte entsprechen einer Hautverschiebung Richtung kranial

Areal 2: Schläfe (supraperiostale Injektion mittels 25G Nadel)

Die Applikation von HS-basierten Filler im Bereich der Schläfe (Areal 2) resultierte in einer mittleren Hautverschiebung deren Richtung nach lateral (-0,340 mm) und nach kranial (0,567 mm) ausgerichtet war (Abb. 34). Diese Hautverschiebung bewirkte eine Volumisierung des Bereichs der Schläfe im injizierten Bereich.

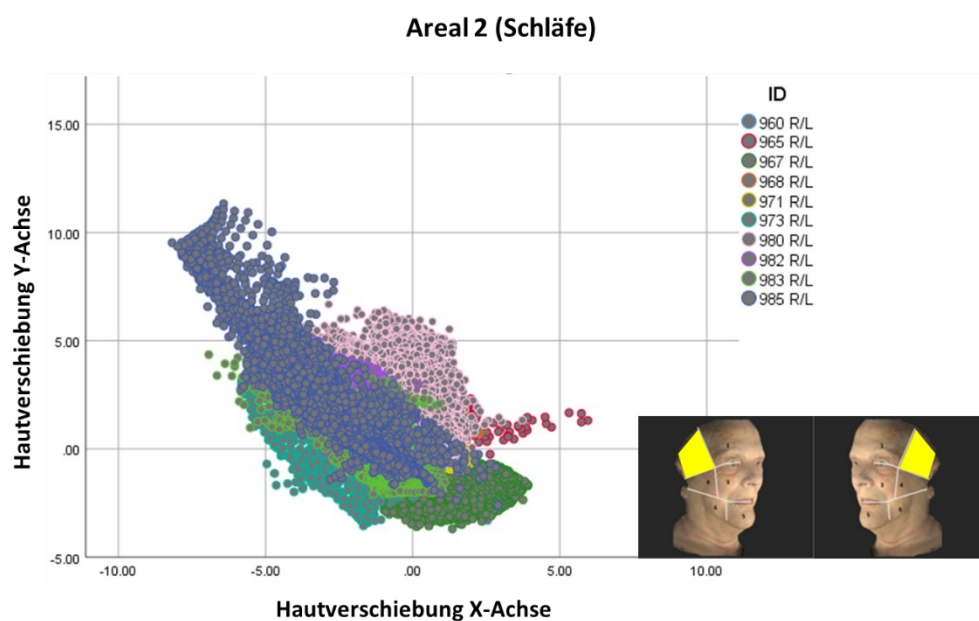


Abbildung 34: Punktdiagramm der Hautverschiebung in X- und Y-Werten in Millimetern. Punkte innerhalb des Koordinatensystems entsprechen der Richtung (X und Y Werte) und der Länge der jeweiligen Hautverschiebung nach Injektion; negative X-Achsenwerte entsprechen einer Hautverschiebung Richtung okzipital; positive X-Achsenwerte entsprechen einer Hautverschiebung Richtung rostral; negative Y-Achsenwerte entsprechen einer Hautverschiebung Richtung kaudal; positive Y-Achsenwerte entsprechen einer Hautverschiebung Richtung kranial

Areal 3: Mediales Mittelgesichtsdrittel (supraperiostal Injektion mittels 21G Kanüle)

Die Applikation von HS-basierten Filler im Bereich des medialen Mittelgesichtsdrittels (Areal 3) resultierte in einer mittleren Hautverschiebung deren Richtung nach medial (0,044 mm) und nach kaudal (-0,110 mm) ausgerichtet war (Abb. 35). Diese Hautverschiebung bewirkte eine Volumisierung der Tränenrinne, sowie der Basis der Ala nasi im injizierten Bereich.

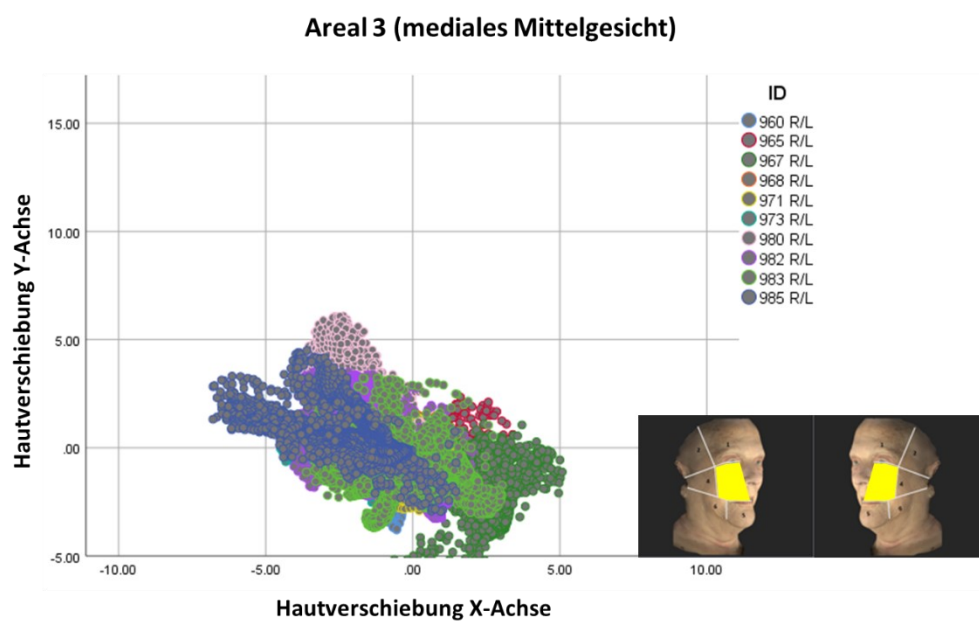


Abbildung 35: Punktdiagramm der Hautverschiebung in X- und Y-Werten in Millimetern. Punkte innerhalb des Koordinatensystems entsprechen der Richtung (X und Y Werte) und der Länge der jeweiligen Hautverschiebung nach Injektion; negative X-Achsenwerte entsprechen einer Hautverschiebung Richtung okzipital; positive X-Achsenwerte entsprechen einer Hautverschiebung Richtung rostral; negative Y-Achsenwerte entsprechen einer Hautverschiebung Richtung kaudal; positive Y-Achsenwerte entsprechen einer Hautverschiebung Richtung kranial

Areal 4: laterales Mittelgesichtsdrittel (subdermale Injektion mittels 21G Kanüle)

Die Applikation von HS-basierten Filler im Bereich des lateralen Mittelgesichtsdrittels (Areal 4) resultierte in einer mittleren Hautverschiebung deren Richtung nach lateral (-0,165 mm) und nach kranial (0,808 mm) ausgerichtet war (Abb. 36). Diese Hautverschiebung bewirkte eine weitere Volumisierung des Schläfenbereichs oberhalb des Arcus zygomaticus im injizierten Bereich.

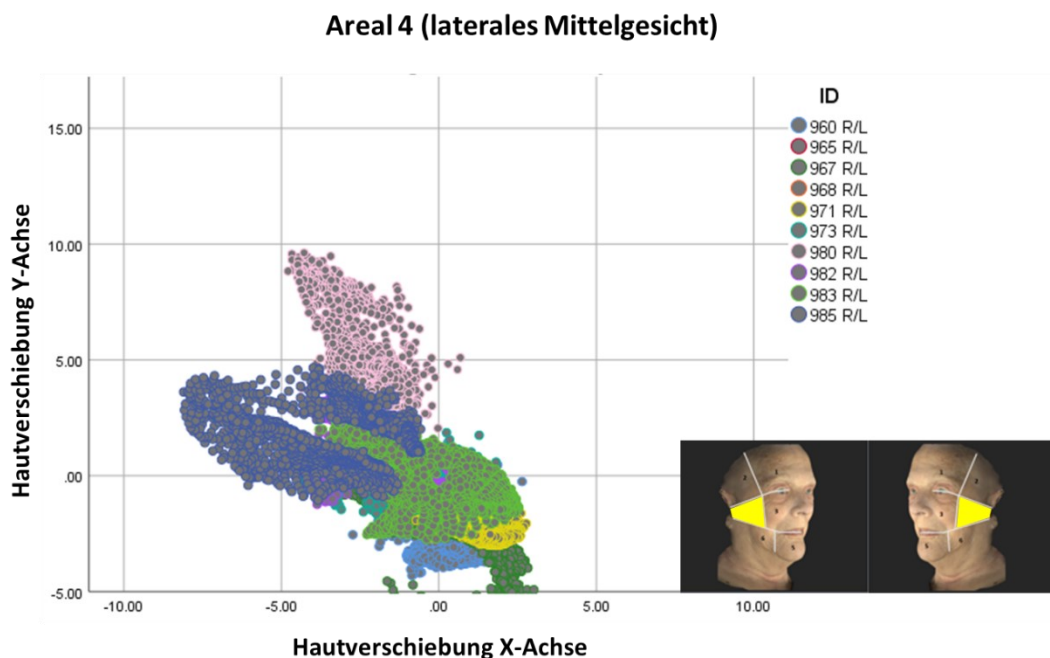


Abbildung 36: Punktdiagramm der Hautverschiebung in X- und Y-Werten in Millimetern. Punkte innerhalb des Koordinatensystems entsprechen der Richtung (X und Y Werte) und der Länge der jeweiligen Hautverschiebung nach Injektion; negative X-Achsenwerte entsprechen einer Hautverschiebung Richtung okzipital; positive X-Achsenwerte entsprechen einer Hautverschiebung Richtung rostral; negative Y-Achsenwerte entsprechen einer Hautverschiebung Richtung kaudal; positive Y-Achsenwerte entsprechen einer Hautverschiebung Richtung kranial

Areal 5: Kinn (subdermale Injektion mittels 21G Kanüle)

Die Applikation von HS-basierten Filler im Bereich des Kinns (Areal 5) resultierte in einer mittleren Hautverschiebung deren Richtung nach lateral (-0,074 mm) und nach kaudal (-0,743 mm) ausgerichtet war (Abb. 37). Diese Hautverschiebung bewirkte eine Projektion des Kinns, bei gleichzeitiger Volumisierung des Sulcus labiomandibularis im injizierten Bereich.

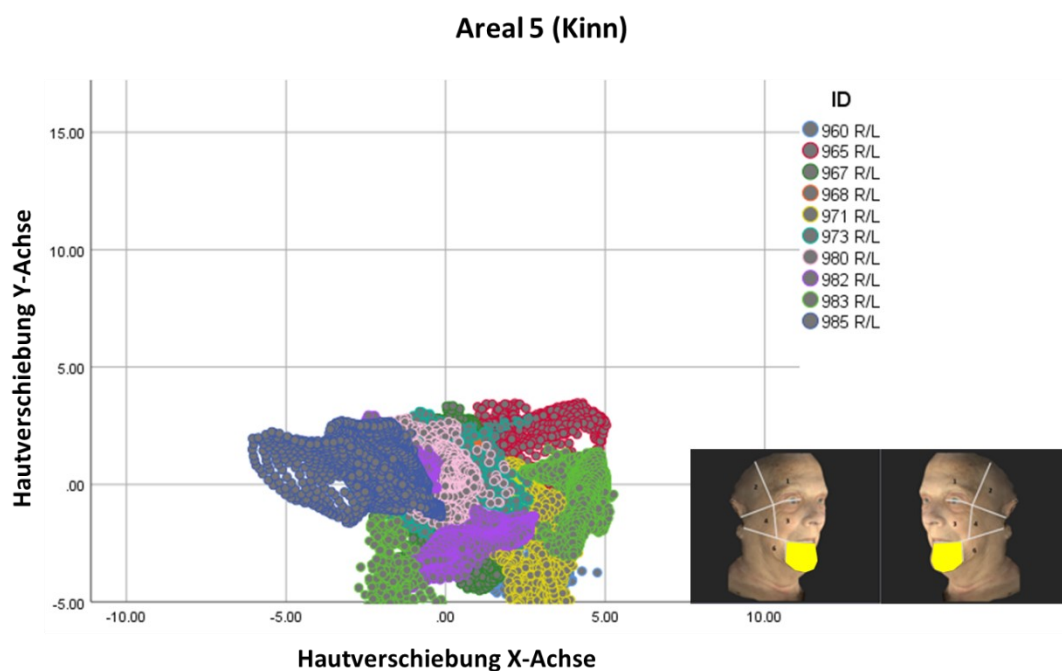


Abbildung 37: Punktdiagramm der Hautverschiebung in X- und Y-Werten in Millimetern. Punkte innerhalb des Koordinatensystems entsprechen der Richtung (X und Y Werte) und der Länge der jeweiligen Hautverschiebung nach Injektion; negative X-Achsenwerte entsprechen einer Hautverschiebung Richtung okzipital; positive X-Achsenwerte entsprechen einer Hautverschiebung Richtung rostral; negative Y-Achsenwerte entsprechen einer Hautverschiebung Richtung kaudal; positive Y-Achsenwerte entsprechen einer Hautverschiebung Richtung kranial

Areal 6: Kieferwinkel (subdermale Injektion mittels 21 G Kanüle)

Die Applikation von HS-basierten Filler im Bereich des Kieferwinkels (Areal 6) resultierte in einer mittleren Hautverschiebung deren Richtung nach lateral (-0,238 mm) und nach kranial (0,292 mm) ausgerichtet war (Abb. 38). Diese Hautverschiebung bewirkte eine Volumisierung des Kieferwinkels im injizierten Bereich.

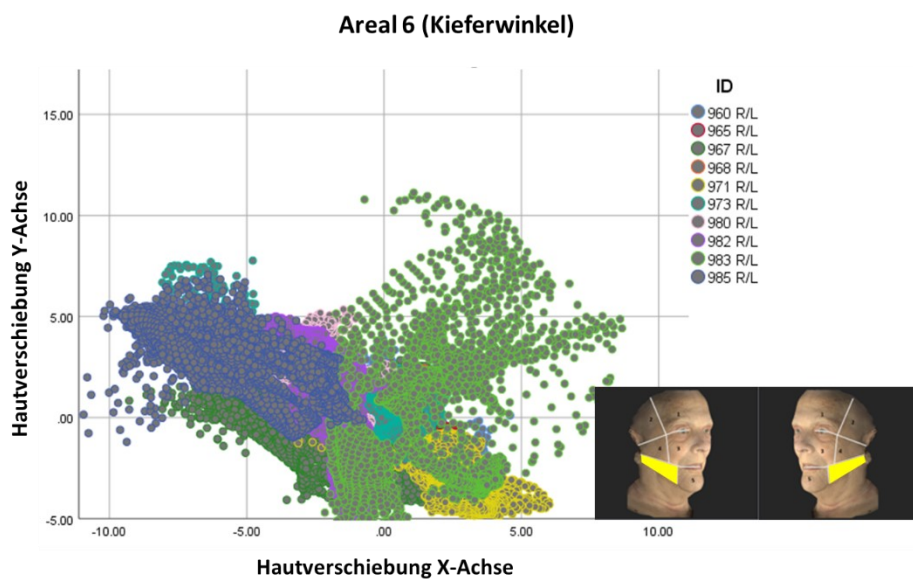


Abbildung 38: Punktdiagramm der Hautverschiebung in X- und Y-Werten in Millimetern. Punkte innerhalb des Koordinatensystems entsprechen der Richtung (X und Y Werte) und der Länge der jeweiligen Hautverschiebung nach Injektion; negative X-Achsenwerte entsprechen einer Hautverschiebung Richtung okzipital; positive X-Achsenwerte entsprechen einer Hautverschiebung Richtung rostral; negative Y-Achsenwerte entsprechen einer Hautverschiebung Richtung kaudal; positive Y-Achsenwerte entsprechen einer Hautverschiebung Richtung kranial

Kreuzbeeinflussung der Injektionen

Die Applikation von HS-basierten Filler resultierte in einer Hautverschiebung, welche im oben beschriebenen Analyseverfahren in Form eines Hautverschiebungsvektors dargestellt wurde. Durch die statistische Aufarbeitung der generierten Datensätze der Hautverschiebungsvektoren wurden die regionalen Folgen der Applikation von HS-basiertem Filler in den jeweiligen Arealen analysiert und quantifiziert. Neben selbigen regionalen Auswirkungen kommt es zudem im Zuge jeder Injektion in ein Areal des Gesichts auch zu einer zusätzlichen globalen Kreuzbeeinflussung der anderen, direkt in Verbindung stehenden, Areale, wie es bei der lateralen Gesichtshälfte (Areal 2/4/6) der Fall ist. Da keine prominenten Strukturen die untereinanderstehenden Areale (2/4/6) voneinander isolieren, wie es in der medialen Gesichtshälfte der Fall ist, werden in jedem Areal die durch die Injektion des HS-basierten Fillers ausgelösten Hautverschiebungen in die anderen Areale transduziert und führen dort ebenfalls zu einer regionalen Hautverschiebung. Dadurch hat jede Injektion in ein Areal der lateralen Gesichtshälfte sowohl einen direkten, regionalen Effekt im behandelten Areal, sowie einen globalen Effekt, durch die Transduktion der Hautverschiebung in die anderen Areale, die so einen indirekten Effekt der Injektion erfahren. Diese Kreuzbeeinflussung der Injektionen sind in Abbildung 39 dargestellt. Die Areale der medialen Gesichtshälfte (Areal 1/3/5) stehen auf Grund der prominenten Begrenzungen der einzelnen Gesichtsdrittel, wie der knöchernen Orbita und dem Mund, in keiner direkten Verbindung miteinander und die globale Kreuzbeeinflussung der jeweiligen Areal-Injektionen entfällt. Die tiefe Injektion im Bereich der Schläfe (Areal 2) führte lokal zu einer kranialen Hautverschiebung um 0,57 mm (y-Wert) im Bereich der Schläfe selbst. Zudem konnte ein regionaler Lifting-Effekt von 0,55 mm (y-Wert) im Bereich des lateralen Mittelgesichts (Areal 4) und von 0,03 mm (y-Wert) im Bereich des Kieferwinkels (Areal 6) gemessen werden. Die zusätzliche Injektion im lateralen Mittelgesicht (Areal 4) führte zu einer lokalen kranialen Hautverschiebung 0,81 mm (y-Wert).

Dies entspricht einem Anstieg von 47,3% (von 0,55 mm [y-Wert] nach der Injektion in Areal 2 auf 0,81 mm [y-Wert] nach der Injektion in Areal 4). Zusätzlich führte die Injektion in Areal 4 zu einer regionalen Hautverschiebung im Bereich der Schläfe (Areal 2) von 0,67 mm (y-Wert), was einem prozentualen Anstieg von 17,5% im Vergleich zur kranialen Hautverschiebung nach der Injektion in die Schläfe (Areal 2) selbst entspricht (von 0,57 mm [y-Wert] nach der Injektion in Areal 2 auf 0,67 mm [y-Wert] nach der Injektion in Areal 4). Zusätzlich kam es nach der Injektion in Areal 4 im Bereich des Kieferwinkels zu einer kranialen Hautverschiebung von 0,06 mm (y-Wert). Dies entspricht einem prozentualen Anstieg von 100% im Vergleich zur kranialen Hautverschiebung nach der Injektion im Bereich von Areal 2 (von 0,03 mm [y-Wert] nach der Injektion in Areal 2 auf 0,06 mm [y-Wert] nach der Injektion in Areal 4).

Die Injektionen im Kieferwinkel (Areal 6) führten zu einer lokalen kranialen Hautverschiebung im Areal 6 selbst von 0,29 mm (y-Wert). Dies entspricht einem prozentualen Anstieg von 483,3% im Vergleich zur kranialen Hautverschiebung im Areal 6 im Anschluss an die Injektionen in Areale 2 und 4 (von 0,06 mm [y-Wert] nach den Injektionen in Areal 2 und 4, auf 0,29 mm [y-Wert] nach der Injektion in Areal 6).

Die Injektion im Kieferwinkel führte zudem, im Bereich der Schläfe (Areal 2), zu einer insgesamt kranialen Hautverschiebung von 0,90 mm (y-Wert), was einer zusätzlichen Hautverschiebung von 0,23 mm (y-Wert) nach kranial und einem prozentualen Anstieg von 34,3% im Vergleich zum Zustand nach den Injektionen in die Areale 2 und 4 entspricht (von 0,67 mm [y-Wert] nach den Injektionen in den Arealen 2 und 4 auf 0,9 mm [y-Wert] nach der Injektion in Areal 6).

Im Bereich des lateralen Mittelgesichts (Areal 4) führte die zusätzliche Injektion im Bereich des Kieferwinkels zu einer Abnahme der kranialen Hautverschiebung auf 0,47 mm (y-Wert). Dies entspricht einer prozentualen Abnahme der kranialen Hautverschiebung von 42,0% im Vergleich zum Zustand nach den Injektionen in den Arealen 2 und 4, bei einem damaligen

Ausgangswert von 0,81 mm (y-Wert) kraniale Hautverschiebung (von 0,81 mm [y-Wert] nach den Injektionen in den Arealen 2 und 4 auf 0,47 mm [y-Wert] nach der Injektion in Areal 6).

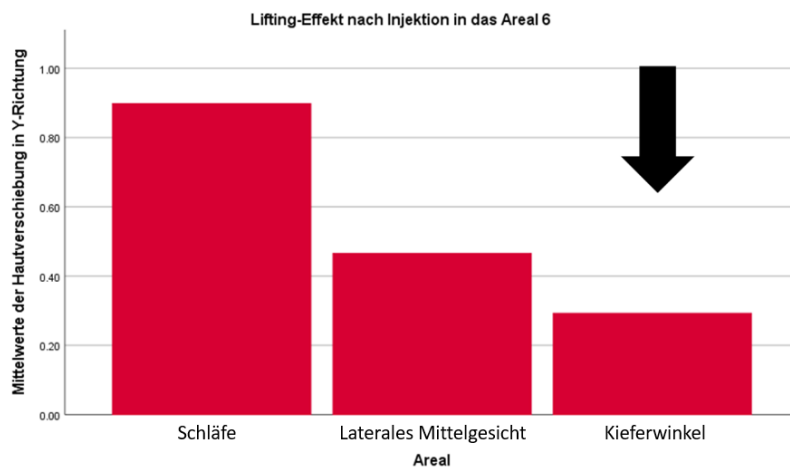
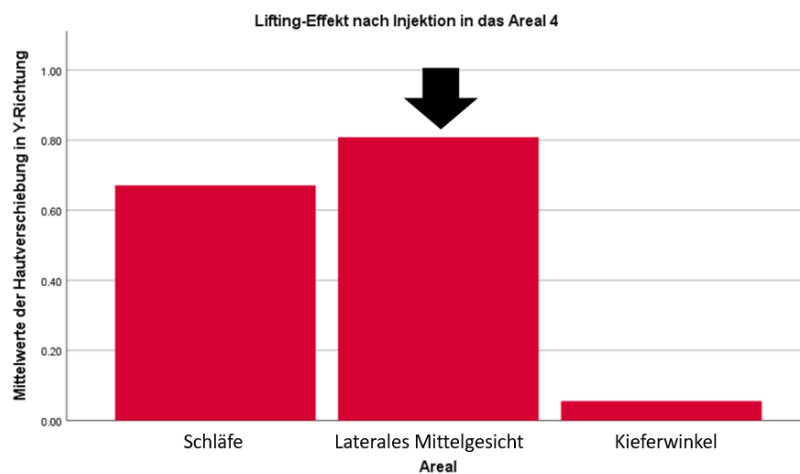
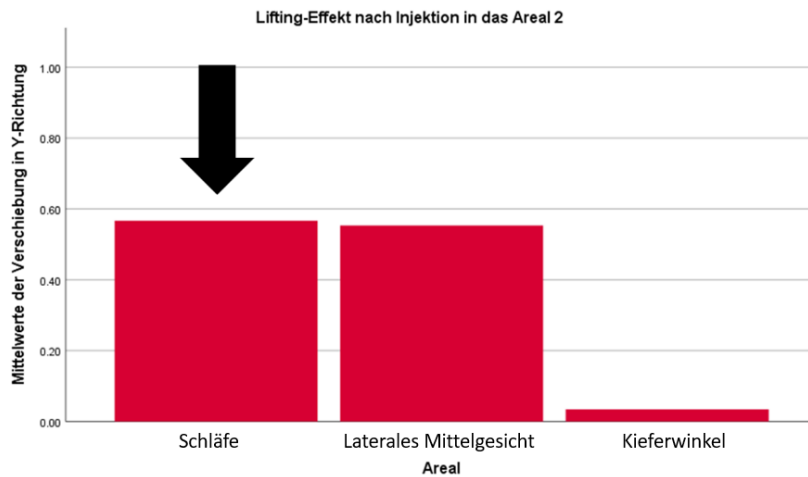


Abbildung 39: Graphische Darstellung der Mittelwerte der Hautverschiebungsvektoren in Y-Richtung (= Lifting-Effekt) in der lateralen Gesichtshälfte nach der Injektion in das Areal 2. Die positiven Mittelwerte auf der Y-Achse indizieren eine Mittlere Hautverschiebung nach kranial, was einem durch die Behandlung mit HS-basierten Filler gewünschten Lifting-Effekt der Haut in den auf der X-Achse genannten Arealen entspricht. Die Veränderungen aller Bargraphen nach den einzelnen Injektionen sprechen für eine Kreuzbeeinflussung der Areal-Injektionen untereinander.

7 Diskussion

7.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Rahmen der hier vorgestellten Studie wurde die Effektivität und Sicherheit von Weichgewebe-Fillern im Rahmen eines ganzheitlichen Behandlungsansatzes von insgesamt 6 definierten Arealen des Gesichts von anatomischen Präparaten untersucht. Mittels 3D-Analysen von Volumenänderungen und Vektorenanalysen der Hautverschiebung konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mittels HS-basierten Filler-Material in der Lage ist sowohl einen lokalen, wie auch einen regionalen Lifting-Effekt zu erzeugen. Injektionen von jeweils 1 ml in die Areale (1,3,5) der medialen Gesichtshälfte (Stirn, mediales Mittelgesicht, Kinn) resultierten in einer Zunahme des lokalen Oberflächenvolumens (0,67 ml, 0,56 ml, 0,87 ml) und in einem lokalen Lifting-Effekt (1,11, 0,11, 0,74 – y-Werte). Hingegen konnte in diesen Bereichen keine Kreuzbeeinflussung der lokalen Injektionen untereinander festgestellt werden, was auf die Abgrenzung dieser Areale durch die Position des Auges (natürliche Abgrenzung der Stirn vom medialen Mittelgesicht) und die Position des Mundes (natürliche Abgrenzung des medialen Mittelgesichts vom Kinn) zurückzuführen ist. Nach den Injektionen in die laterale Gesichtshälfte (Schläfe, laterales Mittelgesicht, Kieferwinkel), änderte sich das gemessene Volumen auf 0,45 ml, 0,02 ml und –0,38 ml in den untersuchten Arealen. Die tiefe Injektion im Bereich der Schläfe resultierte in einem lokalen Lifting-Effekt der Schläfe selbst (0,57 y-Wert) und in einem regionalen Effekt im lateralen Mittelgesicht (0,55 y-Wert). Jedoch hatte diese Behandlung kaum Kreuzbeeinflussung mit dem Bereich des Kieferwinkels (0,03 y-Wert). An 10 Körperspendern wurden zur Untersuchung einer minimal-invasiven Injektionstechnik mit dem Ziel der Vollgesichtsverjüngung mittels HS-basierten Filler, hinsichtlich deren Sicherheit und Effektivität, Injektionen im Gesicht vorgenommen. Hierbei wurde in jeden Körperspender in beiden Gesichtshälften ein mit Lebensmittelfarbe gefärbter, HS-basierter Filler in mehreren Schritten mittels eines zuvor standardisierten Injektionsprotokolls in zuvor

festgelegte 6 Areale des Gesichts eingebracht. Die anatomischen Präparationen wurden durch Färbung der HS-basierten Filler unterstützt, um das injizierte Material im Gewebe gut sichtbar und abgrenzbar zu machen. Durch die schichtweise erfolgte Dissektion in den definierten Arealen (1-6) in den drei Gesichtsdritteln (oberes/mittleres/unteres) konnte das injizierte Material im gesamten Gesicht in situ aufgesucht werden und zu den anatomischen Gegebenheiten in Relation gesetzt werden. Das gemäß der gewählten Technik injizierte Material war von wichtigen neurovaskulären Strukturen stets durch fasziale und/oder muskuläre Schichten, die vom Filler-Produkt nicht durchdrungen wurden, abgegrenzt. Diese strikte Abgrenzung spricht dafür, dass das angewandte Injektionsprotokoll eine sichere Produktapplikation gewährleistet, bei dem das injizierte Material nicht in enger Nähe zu wichtigen neurovaskulären Strukturen des Gesichts platziert wird. Während der Verwendung einer stumpfen Kanüle (außer im Bereich der Schläfe, des Kinns und dem oberen nasolabialen Sulcus) konnte bestätigt werden, dass das injizierte Material nicht aus der vorgesehenen und anvisierten Schicht migrierte.

7.2 Stärken der Untersuchung

Eine Stärke der hier präsentierten Studie ist die standardisierte, objektiv evaluierte Effektivität der durchgeführten Filler Injektionen. Die 3D Oberflächenanalyse ist in der Lage Veränderungen der Projektion von Volumen an der Hautoberfläche und die Veränderung von Hautbewegungen zwischen zwei generierten 3D Bildern zu detektieren und grafisch darzustellen.¹⁷⁰ Diese Messungen basieren auf einem automatischen und vom Beobachter unabhängigen mathematischen Algorithmus, welcher losgelöst von den ästhetischen Behandlungskapazitäten des Beobachters ist. Das Ergebnis dieser Berechnungen ist die Veränderung des Volumens (gemessen in ml) und die Hautverschiebung, dargestellt in einem zweidimensionalen Koordinaten System, welches x- und y-Werte enthält. Der y-Wert kann hierbei als der eigentliche Lifting-Effekt, ausgelöst durch das jeweils injizierte Filler-Material, angesehen werden. Ein weiterer positiver Aspekt der präsentierten Studie ist, dass die Körperspender während der Behandlung gesichert in einer aufrecht sitzenden Position ausgerichtet waren, um die Auswirkungen der Schwerkraft in der in-vivo Behandlung möglichst akkurat abzubilden. Auch die Verwendung eines handelsüblichen Fillers, welcher dieselben rheologischen Eigenschaften aufweist, wie die Filler-Materialien, welche im klinischen Alltag zum Einsatz kommen, kann als eine weitere Stärke der Studie angeführt werden. Dadurch wird gewährleistet, dass das verwendete Material der Studie ein ähnliches Verhalten des Produkts zeigt, wie das Produkt, welches im klinischen Alltag zum Einsatz kommt. Selbiger Filler wurde mit blauer Lebensmittelfarbe angefärbt, was es ermöglichte die Position und die Ausbreitung des Produkts während der Schicht für Schicht erfolgten Präparation nachzuvollziehen. Handelsübliche HS-basierte Filler sind farblos und deren Identifizierung innerhalb des gelblichen Weichteilgewebes ist daher limitiert.

7.3 Limitationen der Untersuchung

Eine Limitation der Studie ist der posthum erfolgte Einsatz von Körperspendern an Stelle einer in vivo Behandlung von Patienten. Der Grund für die Wahl von Körperspendern liegt darin, dass in der Bildverarbeitung der 3D-Software deutlich akkuratere Resultate erzielt werden konnten. Bei lebenden Patienten nehmen individuelle Mimik und die Veränderung der Gesichtsposition während der Bildergenerierung einen Einfluss auf die Hautposition, was die tatsächliche Änderung von Volumen und Hautbewegung alterieren und, trotz des integrierten mathematischen Algorithmus der Software, verfälschen kann. Diese Fehlerquelle ist bei anatomischen Präparaten nicht gegeben, da sich die Mimik und Position der Körperspender, mangels Bewegung, nicht zwischen der präoperativen und postoperativen Bildergenerierung ändert. Ein weiterer Grund für die Wahl der Verwendung von Körperspendern ist, dass sich die Patientenrekrutierung für das geschilderte standardisierte Studienmodell schwierig gestaltet. Jeder Patient ist verschieden und benötigt ein individuelles Behandlungsschema im Rahmen der Behandlung von altersbedingten Erscheinungen. Daher ist ein standardisierter Behandlungsalgorithmus mit der Verwendung von immer gleichen Volumina für die jeweiligen Areale nicht zielführend und würde keiner adäquaten Behandlung der Patienten entsprechen. Im Modell mit anatomischen Präparaten kann sich hingegen selbiges standardisierte Protokoll mühelos umsetzen lassen um objektive und standardisierte Ergebnisse zu erhalten. Ein Nachteil, welcher in jeder Studie mit anatomischen Präparaten gegeben ist, besteht darin, dass die untersuchten Probanden keinen Blutdruck, keinen muskulären Grundtonus und keinen normalen Gewebewiderstand haben und die Körpertemperatur anders ist, als es in lebenden Individuen der Fall ist. Valide wissenschaftliche Publikationen, die einen direkten Vergleich zwischen in einem gleichen Modell zwischen lebenden Probanden und anatomischen Präparaten erlauben, stehen zum aktuellen Zeitpunkt noch aus. Im Rahmen der Fragestellung der Sicherheit von minimalinvasiven Injektionen, erfolgte die Identifizierung des applizierten

Produkts hinsichtlich dessen Nähe zu relevanten neurovaskulären Strukturen. Hier ist hinzuzufügen, dass die Schichten des Gesichts und der Verlauf der fazialen neurovaskulären Strukturen im Alterungsprozess und/oder post mortem keinen Änderungen in ihrem Verlauf unterliegen. Daher sollte die letztliche Position von Nerven und Gefäßen in der jeweiligen Schicht bei jedem Individuum post mortem identisch sein, zu deren Positionierung zu Lebzeiten des Probanden. Dieses Faktum könnte eine zusätzliche Validität des gewählten Kadavermodells im Rahmen der Untersuchung hinsichtlich der Sicherheit von minimalinvasiven Injektionen liefern. Zusätzlich stellt auch die geringe Studienpopulation von lediglich 10 kaukasischen Körperspendern eine Limitation der Studie dar. Eine größere Studienpopulation mit einem diverseren ethnischen Hintergrund, hätte eine bessere Grundlage für die Anwendbarkeit der Studienergebnisse bei einem größeren Patientenspektrum erlaubt und die Schwierigkeiten der interindividuellen Variabilität im Rahmen einer Behandlung reduziert. Jedoch hängt die letztliche Studienpopulation, sowie deren ethnische Vielfalt von der grundsätzlichen Verfügbarkeit von Körperspendern im Rahmen des Körperspenderprogramms ab, welches auf einer freiwilligen Spende der lokal ansässigen Bevölkerung beruht und daher in seiner Zahl variiert und nicht beeinflusst werden kann.

7.4 Effizienz der verwendeten minimal-invasiven Injektionstechnik

Der Lifting-Effekt der Injektionen

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stimmen hinsichtlich der Gesichts-Anatomie mit der derzeit gängigen Literatur überein.^{15-18,50} In selbiger wurde das Konzept der sogenannten „line of ligaments“ eingeführt, bei welcher die Ligamente des Gesichts (echte osteo-kutane Verbindungen) in einer Linie angeordnet sind, welche in der Schläfe beginnt („temporal ligamentous adhesion“)¹⁹ und sich über die Orbita („lateral orbital thickening“)²⁰ und den Bogen des Zygomas („zygomatic ligament“ = McGregors patch)²¹ zur Mandibula („mandibular ligament“)¹⁷¹ erstreckt. Diese ligamentäre Linie liegt hinter dem lateralen Rand der Orbita und separiert das Gesicht so in eine mediale und eine laterale Region. Eine neuere Studie von Suwanchinda et al.¹⁶³ hatte die Zielsetzung, den Lifting-Effekt von subdermalen Injektionen in die Schläfenregion mittels soft tissue Fillern zu untersuchen und wurde an einer Studienpopulation von 14 lebenden Patienten und 3 Körperspendern durchgeführt. Interessanter Weise ergab diese Studie, dass die untersuchte Injektionstechnik eine valide Methode zur Behandlung des Volumenverlusts in der Schläfenregion selbst darstellt und gleichzeitig in der Lage ist Zeichen der altersbedingten Änderungen im Bereich des mittleren und unteren Gesichtsdrittels zu reduzieren. Die Autoren erklären dies durch eine Nutzung der biomechanischen Eigenschaften des superfiziellen Schläfenfettkompartiments¹⁷¹ und der geschichteten Anordnung der lateralen Gesichtsregion. Grundlage hiervon bildet die zur Hautoberfläche parallele Schichtanordnung im Bereich der lateralen Gesichtshälfte.¹⁷ Die einzelnen Schichten stehen über ligamentäre Adhäsionen und fibröse Septen miteinander in Verbindung. Diese Verzahnung zwischen der Dermis, der subdermalen Fettschicht, den kurzen subdermalen fibrösen Septen und der oberflächlichen Faszie bildet die biomechanische Grundlage für den beobachteten Lifting-Effekt.¹⁷²⁻¹⁷⁴ Diese biomechanische Einheit wird

superfizielles Faszien­system („superficial fascial system“) genannt¹⁷⁵ und spielt bei einer Vielzahl von chirurgischen und nichtinvasiven Maßnahmen eine Rolle.^{172–179} Die Biomechanik kann durch das Einbringen von zusätzlichem Volumen in das subdermale Fettgewebe, durch eine Veränderung der intrinsischen Spannung innerhalb dieser funktionellen Einheit, alteriert werden.¹⁷⁹ Diese Spannungsänderung führt im Gesicht zu einer Positionsänderung des Weichteilgewebemantels und kann als Lifting-Effekt zusammengefasst werden. Die vorliegende Arbeit stützt diese Erkenntnisse und erweitert deren Anwendungsbereich auf die gesamte laterale Gesichtsregion, da die vorliegenden Ergebnisse indizieren, dass eine Behandlung mit soft tissue Fillern, im Fall der Arbeit HS-basierter Filler, verwendet werden kann, um einen lokalen, sowie einen regionalen Lifting-Effekt zu generieren.

Der Oberflächen-Volumen-Koeffizient

Die berechneten Oberflächen-Volumen-Koeffizienten¹⁸⁰ nahmen im Bereich der Stirn hohe Werte ein, was für eine gute Effektivität des injizierten Produkts spricht. Ein Wert über 1 (= 100%) indiziert, dass die Oberfläche im direkten Bereich des Injektionsortes (= direkter Effekt des injizierten Produkts), sowie in unmittelbarer Nähe des Injektionsortes (= indirekter Effekt des injizierten Produkts) angehoben wurde. Der indirekte Effekt ist durch einen zeltförmigen Bewegungsmechanismus des umgebenden Weichteilgewebes in Anschluss an die Injektion zu erklären, was zu einem größeren Oberflächeneffekt führt, als das totale Volumen des injizierten Materials erwarten lassen würde. Der negative Oberflächen-Volumen-Koeffizient im Bereich der Mandibulakante bedingt sich durch den Lifting-Effekt der Schläfe, des lateralen Mittelgesichtsdrittels und des Kieferwinkels, welche die lokale Oberflächen Projektion reduziert, obwohl direkt im Bereich des Kieferwinkels eine Volumenabgabe erfolgte. Hierbei muss zusätzlich noch erwähnt werden, dass die Bereiche, in denen der Oberflächen-Volumen-Koeffizient gemessen wurde, in ihrer Ausdehnung größer sind, als der effektive Radius der Bolus Injektionen. Dies resultiert darin, dass der total gemessene Effekt eine summative Berechnung der kompletten Region ist, was die gemessenen Ergebnisse beeinflusst (Abb. 32.).

Der additive Lifting-Effekt durch Kreuzbeeinflussung

Die durchgeführten sequentiellen Injektionen in die laterale Gesichtsregion ergaben, dass Injektionen in den einzelnen Arealen der lateralen Gesichtshälfte eine Kreuzbeeinflussung zeigten. So zeigte sich beispielsweise, dass die Injektionen im Bereich der Schläfe lediglich einen geringen Lifting-Effekt für das untere Gesichtsdrittel haben, jedoch einen guten Lifting-Effekt für die Schläfe selbst, sowie für das laterale Mittelgesichtsdrittel generieren. Eine zusätzliche Applikation in die subdermale Schicht der Schläfe mittels fächerförmiger Applikationstechnik oberhalb des Bogens des Zygomas, mit einem Zugangspunkt in der infraorbitalen Region (Applikationen in Schläfenbereich und das laterale Mittelgesichtsdrittel), verstärkten den Lifting-Effekt im Bereich der Schläfe um weitere 17,5% (von 0,57 mm [y-Wert] auf 0,67 mm [y-Wert]) und im Bereich der Mandibulakante um 100% (von 0,03 mm [y-Wert] auf 0,06 mm [y-Wert]). Dies ist durch die kontinuierliche Verbindung der Schichten des Gesichts in diesem Bereich zu erklären: Die oberflächliche Schläfenfaszie ist durch das superfizielle muskulo-aponeurotische System (SMAS)¹⁸ mit dem Platysma des Halses verbunden¹⁶³. Eine Produktapplikation zwischen der Haut und dieser Faszie resultiert daher auf Grund der Kontinuität dieser Verbindung in einem Lifting-Effekt der gesamten lateralen Gesichtsregion. Die Behandlung des Kieferwinkels resultierte in einem Lifting-Effekt im Bereich der Mandibulakante selbst um 483,3% (von 0,06 mm [y-Wert] auf 0,29 mm [y-Wert]) und einem additiven Lifting der Schläfe um 34,3% (von 0,67 mm [y-Wert] auf 0,90 mm [y-Wert]). Durch die Filler Applikation in der subdermalen Schicht und den sich daran anschließenden Lift im Bereich des Kieferwinkels reduziert sich die gesamte in kaudale Richtung ziehende Komponente in der lateralen Gesichtsregion. Diese Reduktion der entgegengerichteten Komponente resultiert in einem insgesamt Anstieg des Lifting-Effekts der Schläfe. Auf Grund der Produktpositionierung und dem sich daraus ergebenden Lifting-Effekt im Bereich des Kieferwinkels wurde die Haut des lateralen Mittelgesichtsdrittels

komprimiert, dadurch lässt sich die Reduktion der Hautvektoren erklären, welche sich im Anschluss an die Behandlung des Kieferwinkels um -42,0% (von 0,81 mm [y-Wert] auf 0,47 mm [y-Wert]) reduzierten. Auf Grund der anatomischen und biomechanischen Eigenschaften der lateralen Gesichtshälfte kann eine Fillerinjektion im Bereich der Schläfe und des lateralen Mittelgesichts einen Lifting-Effekt bewirken. Dadurch wird Weichteilgewebe aus dem unteren Gesichtsdrittel in eine kranialere Position gebracht und es kommt konsekutiv zum Volumenverlust im unteren Gesichtsdrittel. Dies kann in der klinischen Praxis Nutzen finden, um eine quadratische Gesichtsform in eine eher ovale Gesichtsform zu bringen.

Insgesamt zeigte die Studie, dass im Bereich der lateralen Gesichtsregion ein Lifting-Effekt mit HS-basiertem Fillermaterial erreicht werden kann. Sogar, wenn es sich um einen in aufrechter Position fixierten Körperspender handelt, welcher über keinerlei Muskelspannung, Blutdruck oder normalen Turgor im Weichteilgewebe besitzt, um gegen die Effekte der Schwerkraft zu helfen.

7.5 Sicherheit der verwendeten minimal-invasiven Injektionstechnik

Lage des Fillers in Bezug zu anatomisch gefährdeten Strukturen

Im Bereich der Stirn (Areal 1) war das Filler-Material durch den M. frontalis von den Aa. und Nn. Supraorbitales und Supratrochleares abgegrenzt.

In der Schläfenregion (Areal 2) trennte die tiefe Schläfenfaszie das Produkt vom N. facialis und der A. temporalis superficialis und Muskelfasern des M. temporalis grenzten es von der A. temporalis profunda anterior ab.

Die Injektionen in das laterale Mittelgesichtsdrittel (Areal 4) erfolgten in die subdermale Schicht. Daher befand sich das Produkt stets oberflächlich zum N. facialis und der A. temporalis superficialis.

Bei den Injektionen im mittleren Mittelgesichtsdrittel (Areal 3) im Bereich der Tränenrinne erfolgte die Produktplatzierung in der Tiefe mit Knochenkontakt während der Applikation, welcher frei von jeglichen großen neurovaskulären Strukturen ist. Bei den Injektionen in den kranialen Teil des nasolabialen Sulcus erfolgte die Produktabgabe in den tiefen pyriformen Raum. Die Lokalisation der A. angularis war oberflächlich zu diesem tiefen Fettkompartiment des Gesichts, während die infraorbitalen neurovaskulären Strukturen in der lateralen Wand dieses Kompartiments zu finden waren.

Injektionen in das untere Gesichtsdrittel (Areal 6) platzierten das Produkt in die subdermale Schicht, das heißt superfiziell des Platysmas, sowohl im Bereich des Kieferwinkels, als auch im Bereich des Sulcus labiomandibularis. A., V. und N. facialis verlaufen tief zum Platysma.

Die Injektionen zur Projektion des Kinns erfolgten in den Fettkörper des Kinns, welcher sich tief zum M. mentalis und medial der relevanten neurovaskulären Strukturen des Kinns befindet.

Die Ergebnisse der Kadaverstudie können als praktische Leitlinie für den sicheren Einsatz von soft tissue Fillern im klinischen Alltag zum Einsatz kommen.

Wahl der Einstichstellen

Die jeweiligen Einstichstellen in der Haut wurden für jedes Gesichtsdrittel so ausgewählt, dass mehrere Areale erreicht und behandelt werden können, so zum Beispiel Stirn und Schläfe, mediales und laterales Gesichtsdrittel, sowie periorale Region und Kieferwinkel. Dieser minimalinvasive Ansatz zur Behandlung des gesamten Gesichts resultiert in einer geringeren Anzahl von Hauteinstichen als Zugangsweg (5x), was dem Wohlbefinden des Patienten im Rahmen der Behandlung zu Gute kommt. Da diese dermalen Einstichstellen auf interindividuell vorhandenen, standardisierten Gesichtsmerkmalen beruht, können selbige einfach mittels Palpation aufgefunden werden (Crista temporalis, lateraler Orbitarand, Symphysis mandibulae, Kieferwinkel), was zu einer hohen interindividuellen Reproduzierbarkeit führt.

Ein weiterer Vorteil der gewählten Einstichstellen ist, dass von jedem Punkt aus, eine sichere Schicht erreicht werden kann, um das Filler-Material sicher in die jeweilige Gesichtsregion einbringen zu können. In der Schläfenregion ist dies beispielsweise die intramuskuläre Schicht im superoanterioren Bereich des M. temporalis. Diese Positionierung erlaubt eine Produktapplikation tief zum anterioren Ast der A. temporalis superficialis, welcher sich in der A. supraorbitalis und letztlich in den Kreislauf der A. ophthalmica fortsetzt.¹²¹

Im Mittelgesicht befindet sich die Einstichstelle für den Zugang 1 cm unterhalb des lateralen Orbitarands. Von hier aus lässt sich die subdermale Schicht der Schläfe, sowie die supraperiostale Schicht der Infraorbitalregion erreichen. Die subdermale Schicht der Schläfe befindet sich oberflächlich zum Verlauf der A. temporalis superficialis. In der supraperiostalen Schicht der Infraorbitalregion befindet sich Tränenrinne und das SOOF, welche beide frei von größeren Arterien sind. Die zusätzliche Injektion in den oberen Bereich des Sulcus nasolabialis (mit einer Nadel durchgeführt) platziert das Produkt profund zur A. angularis in die supraperiostale Schicht.

Im unteren Gesichtsdrittel wird zur Behandlung die subdermale Schicht anvisiert. Hier finden sich keine größeren Arterien, da sich selbige unterhalb des Platysmas befinden, welches als eine Art Schutzmantel fungiert und die A. und V. facialis, sowie deren Äste abschirmt. Im Bereich des Kinns findet sich der aufsteigende Ast der A. mentalis in der paramedianen Ebene in superfiziellen Schichten.¹⁵⁰ Zur Behandlung des Kinns erfolgt die Injektion (mit einer Nadel) in das tiefe Fettkompartiment des Kinns, wobei sich die Einstichstelle annähernd in der Mittellinie befindet.¹⁷

Alle Arterien des Gesichts stehen miteinander in Verbindungen und haben vielfältige Anastomosen mit der kontralateralen Seite. Zudem wurde gezeigt, dass es kollaterale Äste zum Zirkulationskreislauf der A. ophthalmica gibt.¹²¹

Wahl von Kanülen oder Nadeln als Injektoren

Diese Arbeit stellt einen praktischen Leitfaden für die Behandlung des gesamten Gesichts unter hauptsächlichlicher Verwendung einer stumpfen 21G Kanüle vor, welche eine Produktapplikation in sichere Schichten ermöglicht und die Verletzung von Arterien minimiert. Eine vorangegangene Studie zeigte, dass ein größerer Durchmesser der Kanülen mit einem größeren Kraftaufwand zur Penetration von Gefäßen im Gesicht einhergeht, was als Beleg gesehen werden kann, dass die Verwendung von großkalibrigen, stumpfen Kanülen mit einer größeren Sicherheit einhergeht.¹²⁰ Nadeln kamen hingegen immer dann zum Einsatz, wenn ein Produkt-Bolus in die tiefe, suprapariostale Schicht appliziert werden sollte.

7.6 Effizient vs. Sicherheit bei minimal-invasiven Therapieoptionen

Da es sich bei der Behandlung von Alterungserscheinungen im Gesicht mittels minimal-invasiver Prozeduren um einen rein ästhetischen Ansatz handelt und dieser Wunsch nach Alteration dem Patientenwunsch, nicht aber einer klinischen Notwendigkeit entspringt, besteht bereits zu Beginn der Behandlung ein Missverhältnis von Effizienz und Sicherheit, da jeder invasive Eingriff mit Komplikationen verbunden sein kann.¹⁸¹ Um dem Patientenwunsch nach optischer Veränderung dennoch adäquat entsprechen zu können, liegt es nahe, ein Behandlungsprotokoll zu wählen, das den Patienten zufrieden stellt, gleichzeitig jedoch das Auftreten adverser Ereignisse minimiert. Im Laufe der Zeit kamen die unterschiedlichsten Materialien zum Einsatz, da sie diese beiden Kriterien vermeintlich in sich zu vereinen schienen. So etablierte sich Ende des 19. Jahrhunderts beispielsweise Paraffin beziehungsweise Vaseline als Behandlungsmethode im kosmetischen Bereich generell, und als das Mittel der Wahl zur Nasenaugmentation im Speziellen, da es durch seine biochemischen Eigenschaften einen niedrigen Schmelzpunkt aufweist und daher gut in den Körper injiziert werden konnte, anschließend schnell aushärtete und als inerte Substanz im Körper verweilte.^{182,183} Trotz häufig initial guter Behandlungsergebnisse, entwickelten sich manchmal noch Jahre später schwerste Komplikationen wie Knoten oder Parafinome.¹⁸⁴ Erklären lässt sich dies durch eine durch Paraffin ausgelöste initiale Entzündungsreaktion, die sekundär in eine latente Entzündung übergeht, welche über Jahre persistieren kann.¹⁸⁵ Mit der Zeit kalzifiziert das fettige Gewebe und entwickelt eine hyaline Sklerosierung, welche gelbliche Hautknoten entstehen lassen kann. Diese Knoten können sich dann infizieren oder Fisteln bilden. Da Paraffin nicht abgebaut werden kann, verweilt es unverändert im Körper und kann durch das Fettgewebe migrieren, wobei es in seiner Bewegung nur durch fasziale Schichten limitiert ist.¹⁸² Ein weiteres Beispiel für die Verwendung eines effektiven Filler Materials mit sich daran anschließenden Komplikationen, ist die Verwendung von flüssigem, injizierbarem Silikon. Im Jahre 1965

wurde ein solcher injizierbarer Silikon Filler mit dem Namen MDX4-4011 entwickelt.¹⁸⁶ Im Laufe der Jahre wurde festgestellt, dass dieses Produkt durch das Gewebe migrieren kann, teils Fisteln bildet und verantwortlich für mehrere Tode war.¹⁸² Bereits im Jahre 1964 wurde der Begriff „Silikonom“ für das im Anschluss an eine Silikon-Injektion entstehende Weichteil Granulom geprägt.¹⁸⁷ Diese, die Patienten teils entstellende Entzündungsreaktion, konnte teilweise noch Jahre nach der eigentlichen Behandlung entstehen. Auf Grund dieser potenziell lebensbedrohlichen Folgeerscheinungen verbot die FDA in den USA 1979 die Verwendung von flüssigen Silikon-Injektionen.¹⁸² Mittlerweile stellen die HS-basierten Filler die am häufigsten verwendeten subdermalen Filler in den USA dar⁸⁵, da sie sowohl sicher, effektiv und teilweise reversibel⁸³ sind. Außerdem schließt sich an eine solche minimal-invasive Behandlung, im Vergleich zu einem chirurgischen Eingriff, eine deutlich reduzierte Rehabilitationsdauer an.⁸² Hinsichtlich der Generierung eines möglichst sicheren Behandlungsprotokolls, bietet es sich an, als Filler Material HS zu wählen, was in der in dieser Arbeit vorgestellten Studie der Fall war. Auch die Verwendung von insgesamt nur 5 verschiedener Einstichkanäle, durch welche jedoch alle anvisierten Behandlungsbereiche adäquat und in einer nachweislich sicheren Schicht erreicht wurden, reduzierte die Gefahr von möglichen Komplikationen, wie etwa Injektionen oder Gefäßverletzungen. Den Erkenntnissen von Pavicic et al.¹²⁰ folgend, kamen im vorliegenden Behandlungsprotokoll Kanülen mit einem größeren Durchmesser zum Einsatz (21G, 70mm), da bei der Verwendung von großkalibrigeren Kanülen ein größerer Kraftaufwand zur Penetration von Gefäßen im Gesicht nötig ist und daher die Verwendung von großkalibrigen, stumpfen Kanülen mit einer größeren Sicherheit einhergeht. Durch die vorliegenden Studienergebnisse gestützt, kann das präsentierte Behandlungsprotokoll als eine sichere praktische Leitlinie in den klinischen Alltag Einzug finden, da es neben dem durch anatomische Präparationen gestützten Sicherheitsaspekt auch die Kriterien einer effektiven Behandlung erfüllt, was durch die Volumen- und Vektoranalysen gezeigt werden konnte.

8 Zusammenfassung der Arbeit

Die vorgestellte Arbeit liefert Hinweise darauf, dass HS-basierte Filler, welche traditionell und ihrem Namen entsprechend vor allem als Voluminisatoren Verwendung finden, auch einen Lifting-Effekt im Gesicht erzielen. Dies bedeutet, dass es neben dem klassischen Auffüllen an Orten von Volumenverlusten, verschiedener Genese, zusätzlich zu einer Kranialisierung und Lateralisierung des darüberliegenden Hautmantels kommt. Das Wissen über diesen parallelen Effekt kann man sich in der ästhetischen Medizin zu Nutze machen, um entsprechende Behandlungsprotokolle zu optimieren.

Es erfolgte eine Einteilung des Gesichts in insgesamt 6 Areale, deren Einteilung auf anatomischen Kennstrukturen basierte und Grundlage für die Produktapplikation, sowie deren Effektanalyse darstellte. Die Einteilung in eine laterale und eine mediale Gesichtshälfte, erfolgte entlang der so genannten „line of ligaments“ oder ligamentären Linie, welche eine klar definierte Linie ligamentärer Verwachsungen darstellt, die sich von der lateralen Orbitakante bis zum vorderen Drittel der Mandibula erstreckt. Innerhalb dieser 6 Areale wurden, einem zuvor generierten Behandlungsprotokoll folgend, an insgesamt 10 Körperspendern in beiden Gesichtshälften mehrere Injektionen mit gefärbten HS-basiertem Filler vorgenommen, mit der Fragestellung ob dieses Fillermaterial zum einen in einer sich anschließenden anatomischen schichtweisen Dissektion in avaskulären und damit „sicheren“ Schichten wieder finden ließe, und zum anderen ob die Fillerinjektionen einen mit Daten quantifizierbaren Unterschied in der Position des Weichteilgewebemantels generieren würden und damit „effektiv“ wären. Die Objektivierung des „Effekts“ erfolgte durch eine 3D-Datenanalyse, bei welcher ein computerprogramminterner Algorithmus eine Vergleichsberechnung zwischen einem präinterventionellen und einem postinterventionellen 3D-Bild für jedes der 6 Areale bezüglich der Hautverschiebung anstellte und diese mittels Vektordaten für jedes der behandelten Areale quantifizierte. Diese Daten konnten im Anschluss rechnerisch verarbeitet werden und Hinweise

auf die Frage nach „Effektivität“ unseres Behandlungsprotokolls geben. Hierbei wurde zwischen einem lokalen Effekt der Behandlung, also einer potenziellen entsprechenden Hautverschiebung in einem Areal nach einer Injektion in diesem Areal, und einem regionalen Effekt, also einer potenziellen Hautverschiebung in einem Areal, ausgelöst durch eine Injektion in einem anderen Areal, unterschieden. Dieser regionale Effekt wurde auch Kreuzbeeinflussung der Injektionen genannt. Auf Grund der Position der Augen und des Mundes, welche natürliche anatomische Höhlen darstellen, konnte in der medialen Gesichtshälfte keine Kreuzbeeinflussung der zusammenhängenden Areale detektiert werden. In der lateralen Gesichtshälfte hingegen, das heißt lateral der ligamentären Linie, liegt eine kontinuierliche fasziale Schichtung vor, was eine Kreuzbeeinflussung der dort untereinander liegenden Gesichtsareale (Schläfe [Areal 2], laterales Mittelgesicht [Areal 4], Kieferwinkel/Mandibulakante [Areal 6]) ermöglicht. Während die tiefe supraperiostale Injektion im Bereich der Schläfe singularär einen geringen regionalen Lifting-Effekt hat, generieren die kombinierten subdermalen Injektionen in die Schläfe, das laterale Mittelgesicht und den Kieferwinkel zusammen einen Lifting-Effekt der gesamten lateralen Gesichtsregion. Unterstützt durch schichtweise anatomische Präparationen und der entsprechenden Identifikation der genauen Lageschicht von gefärbten HS-basiertem Fillermaterial, konnte ein sicherer und praktischer Leitfaden mit entsprechenden Injektionspunkten und Applikationsschichten für jedes Drittel des Gesichts (oberes, mittleres, unteres) formuliert werden. Unter Verwendung von insgesamt 5 dermalen Eintrittspforten können die jeweiligen sicheren Schichten sowohl in der medialen, wie in der lateralen Gesichtsregion für die Produktapplikation erreicht werden. Durch die Schicht für Schicht Präparation, sowie die Verwendung von gefärbtem Filler konnte festgestellt werden, dass die anvisierten Schichten des Gesichts entweder durch weitere fasziale oder muskuläre Strukturen von relevanten neurovaskulären Strukturen abgegrenzt wurden. Durch die jeweilige Auswahl einer sicheren Schicht für die Applikation des Produkts kann das Risiko für eine versehentliche intraarterielle

Produktplatzierung reduziert und damit das mögliche Auftreten schwerwiegender Komplikationen, wie etwa eine Erblindung des Patienten, verringert werden.

9 Literaturverzeichnis

1. Iglesias-Linares, A. *et al.* Common standards in facial esthetics: Craniofacial analysis of most attractive black and white subjects according to people magazine during previous 10 years. *J. Oral Maxillofac. Surg.* (2011). doi:10.1016/j.joms.2010.12.052
2. Romm, S. The changing face of beauty. *Aesthetic Plast. Surg.* (1989). doi:10.1007/BF01571475
3. Mandall, N. A., McCord, J. F., Blinkhorn, A. S., Worthington, H. V. & O'Brien, K. D. Perceived aesthetic impact of malocclusion and oral self-perceptions in 14-15-year-old Asian and Caucasian children in Greater Manchester. *Eur. J. Orthod.* (2000). doi:10.1093/ejo/22.2.175
4. Sağlam, A. M. Ş. & Gazilerh, Ü. Analysis of Holdaway soft-tissue measurements in children between 9 and 12 years of age. *Eur. J. Orthod.* (2001). doi:10.1093/ejo/23.3.287
5. Fink, B., Bunse, L., Matts, P. J. & D'Emiliano, D. Visible skin colouration predicts perception of male facial age, health and attractiveness. *Int. J. Cosmet. Sci.* (2012). doi:10.1111/j.1468-2494.2012.00724.x
6. Fink, B., Grammer, K. & Matts, P. J. Visible skin color distribution plays a role in the perception of age, attractiveness, and health in female faces. *Evol. Hum. Behav.* (2006). doi:10.1016/j.evolhumbehav.2006.08.007
7. Fink, B. & Neave, N. The biology of facial beauty. *International Journal of Cosmetic Science* (2005). doi:10.1111/j.1467-2494.2005.00286.x
8. Lefevre, C. E., Ewbank, M. P., Calder, A. J., Von Dem Hagen, E. & Perrett, D. I. It is all in the face: Carotenoid skin coloration loses attractiveness outside the face. *Biol. Lett.* (2013). doi:10.1098/rsbl.2013.0633
9. Jaeger, B., Wagemans, F. M. A., Evans, A. M. & van Beest, I. Effects of Facial Skin

- Smoothness and Blemishes on Trait Impressions. *Perception* (2018).
doi:10.1177/0301006618767258
10. Stephen, I. D., Coetzee, V., Smith, M. L. & Perrett, D. I. Skin blood perfusion and oxygenation colour affect perceived human health. *PLoS One* (2009).
doi:10.1371/journal.pone.0005083
 11. Stephen, I. D., Law Smith, M. J., Stirrat, M. R. & Perrett, D. I. Facial skin coloration affects perceived health of human faces. *Int. J. Primatol.* (2009). doi:10.1007/s10764-009-9380-z
 12. Ikeda, H. *et al.* Facial radiance influences facial attractiveness and affective impressions of faces. *Int. J. Cosmet. Sci.* (2020). doi:10.1111/ics.12673
 13. Dausch-Neumann, D. Die vertikale Dreiteilung des Gesichts. *Fortschr. Kieferorthop.* (1964). doi:10.1007/BF02286527
 14. Garritano, F. G. & Quatela, V. C. Surgical Anatomy of the Upper Face and Forehead. *Facial Plast. Surg.* (2018). doi:10.1055/s-0038-1637727
 15. Furnas, D. W. The retaining ligaments of the cheek. *Plast. Reconstr. Surg.* (1989).
doi:10.1097/00006534-198901000-00003
 16. Stuzin, J. M., Baker, T. J. & Gordon, H. L. The relationship of the superficial and deep facial fascias: Relevance to rhytidectomy and aging. *Plast. Reconstr. Surg.* (1992).
doi:10.1097/00006534-199203000-00007
 17. Cotofana, S. & Lachman, N. Anatomy of the Facial Fat Compartments and their Relevance in Aesthetic Surgery. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology* (2019). doi:10.1111/ddg.13737
 18. Furnas, D. W. The superficial musculoaponeurotic plane and the retaining ligaments of the face. in *Deep face - lifting techniques* (ed. Psillakis, J.) (Thieme Medical Publishers, 1994).
 19. Alghoul, M. & Codner, M. A. Retaining ligaments of the face: Review of anatomy and

- clinical applications. *Aesthetic Surgery Journal* (2013).
doi:10.1177/1090820X13495405
20. Muzaffar, A. R., Mendelson, B. C. & Adams, W. P. Surgical anatomy of the ligamentous attachments of the lower lid and lateral canthus. *Plast. Reconstr. Surg.* (2002). doi:10.1097/00006534-200209010-00025
 21. McGregor M. Face Lift Techniques. Proceedings of the 1st Annual Meeting of the California Society of Plastic Surgeons. in (1959).
 22. Suwanchinda, A. *et al.* The layered anatomy of the jawline. *J. Cosmet. Dermatol.* (2018). doi:10.1111/jocd.12728
 23. Furnas, D. W. Anatomicohistologic study of the retaining ligaments of the face and use in face lift: Retaining ligament correction and SMAS plication. *Plastic and Reconstructive Surgery* (2002). doi:10.1097/00006534-200209150-00020
 24. Langevin CJ, Engel S, Z. J. Mandibular ligament revisited. in *Society of Plastic Surgery Annual Meeting*
 25. Cotofana, S. *et al.* The Anatomy of the Aging Face: A Review. *Facial Plast. Surg.* (2016). doi:10.1055/s-0036-1582234
 26. Kim, S. J., Kim, S. J., Park, J. S., Byun, S. W. & Bae, J. H. Analysis of age-related changes in asian facial skeletons using 3D vector mathematics on picture archiving and communication system computed tomography. *Yonsei Med. J.* (2015).
doi:10.3349/ymj.2015.56.5.1395
 27. Pessa, J. E. *et al.* Changes in ocular globe-to-orbital rim position with age: Implications for aesthetic blepharoplasty of the lower eyelids. *Aesthetic Plast. Surg.* (1999).
doi:10.1007/s002669900295
 28. Lambros, V. Observations on periorbital and midface aging. *Plast. Reconstr. Surg.* (2007). doi:10.1097/01.prs.0000279348.09156.c3
 29. Gierloff, M. *et al.* Aging changes of the midfacial fat compartments: A computed

- tomographic study. *Plast. Reconstr. Surg.* (2012).
doi:10.1097/PRS.0b013e3182362b96
30. Gierloff, M., Stöhring, C., Buder, T. & Wiltfang, J. The subcutaneous fat compartments in relation to aesthetically important facial folds and rhytides. *J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg.* (2012). doi:10.1016/j.bjps.2012.04.047
 31. Bilaç, C., Şahin, M. T. & Öztürkcan, S. Chronic actinic damage of facial skin. *Clinics in Dermatology* (2014). doi:10.1016/j.clindermatol.2014.02.014
 32. Gerth, D. J. Structural and volumetric changes in the aging face. *Facial Plast. Surg.* (2015). doi:10.1055/s-0035-1544252
 33. Campbell, M. J., McComas, A. J. & Petito, F. Physiological changes in ageing muscles. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (1973). doi:10.1136/jnnp.36.2.174
 34. Kavanagh, S., Newell, J., Hennessy, M. & Sadick, N. Use of a neuromuscular electrical stimulation device for facial muscle toning: A randomized, controlled trial. *J. Cosmet. Dermatol.* (2012). doi:10.1111/jocd.12007
 35. Louarn, C. L., Buthiau, D. & Buis, J. Structural aging: The facial recurve concept. *Aesthetic Plast. Surg.* (2007). doi:10.1007/s00266-006-0024-9
 36. George, R. M. & Singer, R. The lines and grooves of the face: a suggested nomenclature. *Plast. Reconstr. Surg.* (1993).
 37. Wong, C.-H. & Mendelson, B. Newer Understanding of Specific Anatomic Targets in the Aging Face as Applied to Injectables. *Plast. Reconstr. Surg.* (2015).
doi:10.1097/prs.0000000000001752
 38. Brandt, M. G., Hassa, A., Roth, K., Wehrli, B. & Moore, C. C. Biomechanical properties of the facial retaining ligaments. *Arch. Facial Plast. Surg.* (2012).
doi:10.1001/archfacial.2011.1533
 39. Thornton, G. M. *et al.* Aging affects mechanical properties and lubricin/PRG4 gene expression in normal ligaments. *J. Biomech.* (2015).

doi:10.1016/j.jbiomech.2015.06.005

40. Cotofana, S. *et al.* Midface: Clinical anatomy and regional approaches with injectable fillers. *Plast. Reconstr. Surg.* (2015). doi:10.1097/PRS.0000000000001837
41. Hamler, F. *et al.* Meilensteine in der Erforschung des menschlichen Gesichts Teil II: Klinische Manifestationen der Alterungsprozesse. *Face* (2015).
42. Uitto, J. The role of elastin and collagen in cutaneous aging: intrinsic aging versus photoexposure. *J. Drugs Dermatol.* (2008).
43. Pilsl, U. & Anderhuber, F. The chin and adjacent fat compartments. *Dermatologic Surg.* (2010). doi:10.1111/j.1524-4725.2009.01424.x
44. Pilsl, U. & Anderhuber, F. The septum subcutaneum parotideomassetericum. *Dermatologic Surg.* (2010). doi:10.1111/j.1524-4725.2010.01764.x
45. Rohrich, R. J. & Pessa, J. E. The fat compartments of the face: Anatomy and clinical implications for cosmetic surgery. *Plast. Reconstr. Surg.* (2007). doi:10.1097/01.prs.0000265403.66886.54
46. Schenck, T. L. *et al.* The Functional Anatomy of the Superficial Fat Compartments of the Face: A Detailed Imaging Study. *Plast. Reconstr. Surg.* (2018). doi:10.1097/PRS.0000000000004364
47. Rohrich, R. J., Arbique, G. M., Wong, C., Brown, S. & Pessa, J. E. The anatomy of suborbicularis fat: Implications for periorbital rejuvenation. *Plast. Reconstr. Surg.* (2009). doi:10.1097/PRS.0b013e3181b17b76
48. Rohrich, R. J., Pessa, J. E. & Ristow, B. The youthful cheek and the deep medial fat compartment. *Plast. Reconstr. Surg.* (2008). doi:10.1097/PRS.0b013e31817123c6
49. Mendelson, B. C., Freeman, M. E., Wu, W. & Huggins, R. J. Surgical anatomy of the lower face: The premasseter space, the jowl, and the labiomandibular fold. *Aesthetic Plast. Surg.* (2008). doi:10.1007/s00266-007-9060-3
50. Mendelson, B. C. & Wong, C. H. Surgical anatomy of the middle premasseter space

- and its application in sub-smas face lift surgery. *Plast. Reconstr. Surg.* (2013).
doi:10.1097/PRS.0b013e3182910b70
51. Wong, C. H. & Mendelson, B. Facial soft-tissue spaces and retaining ligaments of the midcheek: Defining the premaxillary space. *Plast. Reconstr. Surg.* (2013).
doi:10.1097/PRS.0b013e3182910a57
52. Dumont, T., Simon, E., Stricker, M., Kahn, J.-L. & Chassagne, J.-F. [Facial fat: descriptive and functional anatomy, from a review of literature and dissections of 10 split-faces]. *Ann. Chir. Plast. Esthet.* (2007). doi:10.1016/j.anplas.2006.04.003
53. Wan, D. *et al.* The differing adipocyte morphologies of deep versus superficial midfacial fat compartments: A cadaveric study. *Plast. Reconstr. Surg.* (2014).
doi:10.1097/PRS.0000000000000100
54. Andretto Amodeo, C., Casasco, A., Icaro Cornaglia, A., Kang, R. & Keller, G. S. The Suborbicularis Oculi Fat (SOOF) and the Fascial Planes. *JAMA Facial Plast. Surg.* (2013). doi:10.1001/jamafacial.2013.53
55. Cotofana, S. *et al.* Midface: Clinical Anatomy and Regional Approaches. *Plast. Reconstr. Surg.* (2015). doi:10.1097/PRS.0000000000001837
56. Bae, J. H. *et al.* Surgical consideration of the anatomic origin of the risorius in relation to facial planes. *Aesthet. Surg. J.* (2014). doi:10.1177/1090820X14541959
57. Cotofana, S., Redka-Swoboda, W., Weitgasser, L. & Schenck, T. L. Die Anatomie des Superfiziellen Musculo-Aponeurotischen Systems (SMAS). *Kosmet. Medizin* (2014).
58. Mendelson, B. & Wong, C. H. Changes in the facial skeleton with aging: Implications and clinical applications in facial rejuvenation. in *Aesthetic Plastic Surgery* (2012).
doi:10.1007/s00266-012-9904-3
59. Coleman, S. R. & Grover, R. The anatomy of the aging face: Volume loss and changes in 3-dimensional topography. *Aesthetic Surg. J.* (2006). doi:10.1016/j.asj.2005.09.012
60. Coleman, S. R. Structural Fat Grafting. *Aesthetic Surg. J.* (1998). doi:10.1016/S1090-

820X(98)70098-6

61. Sherris, D. A. & Larrabee, W. F. Anatomic Considerations in Rhytidectomy. *Facial Plast. Surg.* (1996). doi:10.1055/s-0028-1082412
62. Brennan HG. *Aesthetic Facial Surgery: A Clinical and Surgical Atlas. Aesthetic Facial Surgery: A Clinical and Surgical Atlas.* (Raven Press, 1991).
63. Lambros, V. A technique for filling the temples with highly diluted hyaluronic acid: The 'dilution solution'. *Aesthetic Surg. J.* (2011). doi:10.1177/1090820X10391214
64. Cohen, J. L., Swift, A., Solish, N., Fagien, S. & Glaser, D. A. OnabotulinumtoxinA and Hyaluronic Acid in Facial Wrinkles and Folds: A Prospective, Open-Label Comparison. *Aesthetic Surg. J.* (2019). doi:10.1093/asj/sjy116
65. Carruthers, A. *et al.* OnabotulinumtoxinA for Treatment of Moderate to Severe Crow's Feet Lines: A Review. *Aesthetic Surgery Journal* (2016). doi:10.1093/asj/sjw025
66. Beer, K. R. *et al.* Rapid onset of response and patient-reported outcomes after onabotulinumtoxinA treatment of moderate-to-severe glabellar lines. *J Drugs Dermatol* (2011).
67. Beer, K. R., Bayers, S. & Beer, J. Aesthetic treatment considerations for the eyebrows and periorbital complex. *Journal of drugs in dermatology : JDD* (2014).
68. Ellenbogen, R., Youn, A., Yamini, D. & Svehlak, S. The volumetric face lift. *Aesthetic Surg. J.* (2004). doi:10.1016/j.asj.2004.08.006
69. LOWE, N. J. *et al.* Inframorbital Pigmented Skin: Preliminary Observations of Laser Therapy. *Dermatologic Surg.* (1995). doi:10.1111/j.1524-4725.1995.tb00293.x
70. Guyuron, B. The aging nose. *Dermatol. Clin.* (1997). doi:10.1016/S0733-8635(05)70474-5
71. Micheels, P., Vandeputte, J. & Kravtsov, M. Treatment of age-related mid-face atrophy by injection of cohesive polydensified matrix hyaluronic acid volumizer. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* (2015).

72. Quatela, V. C. & Pearson, J. M. Management of the aging nose. *Facial Plastic Surgery* (2009). doi:10.1055/s-0029-1242032
73. Johnson, O. N. & Kontis, T. C. Nonsurgical rhinoplasty. *Facial Plast. Surg.* (2016). doi:10.1055/s-0036-1586209
74. Narins, R. S. *et al.* Improvement in nasolabial folds with a hyaluronic acid filler using a cohesive polydensified matrix technology: Results from an 18-month open-label extension trial. *Dermatologic Surg.* (2010). doi:10.1111/j.1524-4725.2010.01735.x
75. Reece, E. M., Pessa, J. E. & Rohrich, R. J. The mandibular septum: Anatomical observations of the jowls in aging - Implications for facial rejuvenation. *Plast. Reconstr. Surg.* (2008). doi:10.1097/01.prs.0000302462.61624.26
76. Reece, E. M. & Rohrich, R. J. The Aesthetic Jaw Line: Management of the Aging Jowl. *Aesthetic Surg. J.* (2008). doi:10.1016/j.asj.2008.09.007
77. Mess, S. A. Lower Face Rejuvenation with Injections: Botox, Juvederm, and Kybella for Marionette Lines and Jowls. *Plast. Reconstr. Surg. - Glob. Open* (2017). doi:10.1097/GOX.0000000000001551
78. Friedman, O. Facelift surgery. *Facial Plastic Surgery* (2006). doi:10.1055/s-2006-947718
79. Yang, P., Ko, A. C., Kikkawa, D. O. & Korn, B. S. Upper Eyelid Blepharoplasty: Evaluation, Treatment, and Complication Minimization. *Semin. Plast. Surg.* (2017). doi:10.1055/s-0037-1598628
80. Murri, M., Hamill, E. B., Hauck, M. J. & Marx, D. P. An Update on Lower Lid Blepharoplasty. *Semin. Plast. Surg.* (2017). doi:10.1055/s-0037-1598632
81. Kridel, R. W. H. & Patel, S. Cheek and Chin Implants to Enhance Facelift Results. *Facial Plast. Surg.* (2017). doi:10.1055/s-0037-1598055
82. Chuang, J., Barnes, C. & Wong, B. Overview of Facial Plastic Surgery and Current Developments. *Surg. J.* (2016). doi:10.1055/s-0036-1572360

83. Shumate, G. T., Chopra, R., Jones, D., Messina, D. J. & Hee, C. K. In Vivo Degradation of Crosslinked Hyaluronic Acid Fillers by Exogenous Hyaluronidases. *Dermatol. Surg.* (2018). doi:10.1097/DSS.0000000000001525
84. Signorini, M. *et al.* Global Aesthetics Consensus: Avoidance and Management of Complications from Hyaluronic Acid Fillers - Evidence- and Opinion-Based Review and Consensus Recommendations. *Plastic and Reconstructive Surgery* (2016). doi:10.1097/PRS.0000000000002184
85. American Society of Plastic Surgeons. 2018 National Plastic Surgery Statistics. (2019). Available at: <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2018/plastic-surgery-statistics-report-2018.pdf>. (Accessed: 5th May 2019)
86. Palmer, W. & John, K. M. The polysaccharide of the vitreous humor. *J. Biol. Chem.* (1934).
87. Beasley, K. L., Weiss, M. A. & Weiss, R. A. Hyaluronic acid fillers: A comprehensive review. *Facial Plastic Surgery* (2009). doi:10.1055/s-0029-1220647
88. Sudha, P. N. & Rose, M. H. Beneficial effects of hyaluronic acid. in *Advances in Food and Nutrition Research* (2014). doi:10.1016/B978-0-12-800269-8.00009-9
89. Dermal Fillers Approved by the Center for Devices and Radiological Health. Available at: <https://www.fda.gov/medical-devices/cosmetic-devices/dermal-fillers-approved-center-devices-and-radiological-health>. (Accessed: 5th May 2019)
90. Bray, D., Hopkins, C. & Roberts, D. N. A review of dermal fillers in facial plastic surgery. *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery* (2010). doi:10.1097/MOO.0b013e32833b5162
91. Pierre, S., Liew, S. & Bernardin, A. Basics of dermal filler rheology. *Dermatologic Surg.* (2015). doi:10.1097/DSS.0000000000000334
92. Funt, D. & Pavicic, T. Dermal Fillers in Aesthetics: An Overview of Adverse Events and Treatment Approaches. *Plastic Surgical Nursing* (2015).

doi:10.1097/PSN.0000000000000087

93. Imhof, M., Podda, P. D. M. & Sommer, B. S1-Leitlinie Ästhetische Botulinumtoxin-Therapie. 1–45 (2018). Available at: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-0771_S1_Aesthetische_Botulinumtoxin_Therapie_2018-06-verlaengert.pdf. (Accessed: 28th June 2019)
94. Dressler, D., Adib Saheri, F. & Reis Barbosa, E. Botulinum toxin: Mechanisms of action. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* (2005). doi:10.1590/S0004-282X2005000100035
95. Imhof, M. S1-Leitlinie zur Behandlung mit Botulinumtoxin Typ A in der ÄsthetikS1 guidelines on treatment with botulinum toxin type A in aesthetics. *J. für Ästhetische Chir.* (2014). doi:10.1007/s12631-014-0346-4
96. Donofrio, L. M. Fat distribution: A morphologic study of the aging face. *Dermatologic Surg.* (2000). doi:10.1046/j.1524-4725.2000.00270.x
97. Lambros V. Fat contouring in the face and neck. *Clin Plast Surg* (1992).
98. Kakagia, D. & Pallua, N. Autologous fat grafting: In search of the optimal technique. *Surgical Innovation* (2014). doi:10.1177/1553350613518846
99. Crawford, J. L., Hubbard, B. A., Colbert, S. H. & Puckett, C. L. Fine tuning lipoaspirate viability for fat grafting. *Plast. Reconstr. Surg.* (2010). doi:10.1097/PRS.0b013e3181ea44a9
100. Hamza, A., Lohsiriwat, V. & Rietjens, M. Lipofilling in breast cancer surgery. *Gland Surg.* (2013). doi:10.3978/j.issn.2227-684X.2013.02.03
101. Simonacci, F., Bertozzi, N., Grieco, M. P., Grignaffini, E. & Raposio, E. Procedure, applications, and outcomes of autologous fat grafting. *Annals of Medicine and Surgery* (2017). doi:10.1016/j.amsu.2017.06.059
102. Rohrich, R. J., Ghavami, A., Constantine, F. C., Unger, J. & Mojallal, A. Lift-and-fill

- face lift: Integrating the fat compartments. *Plastic and Reconstructive Surgery* (2014).
doi:10.1097/01.prs.0000436817.96214.7e
103. Sulamanidze, M., Sulamanidze, G., Vozdvizhensky, I. & Sulamanidze, C. Avoiding complications with Aptos sutures. *Aesthetic Surg. J.* (2011).
doi:10.1177/1090820X11422700
104. ISAPS INTERNATIONAL SURVEY ON AESTHETIC/COSMETIC PROCEDURES PERFORMED IN 2017. Available at: https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2019/03/ISAPS_2017_International_Study_Cosmetic_Procedures_NEW.pdf. (Accessed: 5th May 2019)
105. Beleznyay, K., Carruthers, J. D. A., Humphrey, S., Carruthers, A. & Jones, D. Update on Avoiding and Treating Blindness from Fillers: A Recent Review of the World Literature. *Aesthetic Surg. J.* (2019). doi:10.1093/asj/sjz053
106. Woodward, J., Khan, T. & Martin, J. Facial Filler Complications. *Facial Plast. Surg. Clin. North Am.* (2015). doi:10.1016/j.fsc.2015.07.006
107. Gladstone, H. B. & Cohen, J. L. Adverse Effects When Injecting Facial Fillers. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* (2007). doi:10.1016/j.sder.2006.12.008
108. Duffy, D. M. Complications of Fillers: Overview. *Dermatologic Surg.* (2010).
doi:10.2310/6350.2005.31251
109. Graivier, M. H. *et al.* Differentiating Nonpermanent Injectable Fillers: Prevention and Treatment of Filler Complications. *Aesthetic Surg. J.* (2018). doi:10.1093/asj/sjy032
110. Cohen, J. L. Understanding, avoiding, and managing dermal filler complications. *Dermatologic Surgery* (2008). doi:10.1111/j.1524-4725.2008.34249.x
111. Beleznyay, K., Carruthers, J. D. A., Humphrey, S. & Jones, D. Avoiding and treating blindness from fillers: A review of the world literature. *Dermatologic Surgery* (2015).
doi:10.1097/DSS.0000000000000486
112. Loh, K. T. D. *et al.* Prevention and management of vision loss relating to facial filler

- injections. *Singapore Med. J.* (2016). doi:10.11622/smedj.2016134
113. Myung, Y. *et al.* The Classification and Prognosis of Periocular Complications Related to Blindness following Cosmetic Filler Injection. *Plast. Reconstr. Surg.* (2017). doi:10.1097/PRS.00000000000003471
114. Carruthers, J. D. A., Fagien, S., Rohrich, R. J., Weinkle, S. & Carruthers, A. Blindness caused by cosmetic filler injection: A review of cause and therapy. *Plastic and Reconstructive Surgery* (2014). doi:10.1097/PRS.0000000000000754
115. Cho, K. H., Dalla Pozza, E., Toth, G., Bassiri Gharb, B. & Zins, J. E. Pathophysiology Study of Filler-Induced Blindness. *Aesthetic Surg. J.* (2019). doi:10.1093/asj/sjy141
116. Tansatit, T., Moon, H. J., Apinuntrum, P. & Phetudom, T. Verification of Embolic Channel Causing Blindness Following Filler Injection. *Aesthetic Plast. Surg.* (2015). doi:10.1007/s00266-014-0426-z
117. Thanasarnakorn, W. *et al.* Severe vision loss caused by cosmetic filler augmentation: Case series with review of cause and therapy. *J. Cosmet. Dermatol.* (2018). doi:10.1111/jocd.12705
118. Hoenig, J. & Hoenig, D. Minimally invasive periorbital rejuvenation. *Facial Plast. Surg.* (2013). doi:10.1055/s-0033-1349363
119. Scheuer, J. F. *et al.* Anatomy of the Facial Danger Zones: Maximizing Safety during Soft-Tissue Filler Injections. *Plast. Reconstr. Surg.* (2017). doi:10.1097/PRS.00000000000002913
120. Pavicic, T. *et al.* Arterial Wall Penetration Forces in Needles versus Cannulas. *Plast. Reconstr. Surg.* (2018). doi:10.1097/prs.00000000000005321
121. Cotofana, S. & Lachman, N. Arteries of the Face and Their Relevance for Minimally Invasive Facial Procedures: An Anatomical Review. *Plast. Reconstr. Surg.* (2019). doi:10.1097/PRS.00000000000005201
122. van Loghem, J. A. J., Humzah, D. & Kerschler, M. Cannula Versus Sharp Needle for

- Placement of Soft Tissue Fillers: An Observational Cadaver Study. *Aesthetic Surg. J.* (2017). doi:10.1093/asj/sjw220
123. Scheuer, J. F. *et al.* Facial danger zones: Techniques to maximize safety during soft-tissue filler injections. *Plast. Reconstr. Surg.* (2017). doi:10.1097/PRS.00000000000003309
124. Shumrick, K. A. & Smith, T. L. The Anatomic Basis for the Design of Forehead Flaps in Nasal Reconstruction. *Arch. Otolaryngol. Neck Surg.* (1992). doi:10.1001/archotol.1992.01880040031006
125. Webster, R. C. *et al.* Supraorbital and supratrochlear notches and foramina: anatomical variations and surgical relevance. *Laryngoscope* (1986). doi:10.1288/00005537-198603000-00014
126. Kleintjes, W. G. Forehead anatomy: Arterial variations and venous link of the midline forehead flap. *J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg.* (2007). doi:10.1016/j.bjps.2006.12.006
127. Ugur, M. B., Savranlar, A., Uzun, L., Küçüker, H. & Cinar, F. A reliable surface landmark for localizing supratrochlear artery: Medial canthus. *Otolaryngol. - Head Neck Surg.* (2008). doi:10.1016/j.otohns.2007.11.005
128. Erdogmus, S. & Govsa, F. Anatomy of the supraorbital region and the evaluation of it for the reconstruction of facial defects. *J. Craniofac. Surg.* (2007). doi:10.1097/01.scs.0000246498.39194.20
129. Ozturk, C. N. *et al.* Complications following injection of soft-tissue fillers. *Aesthetic Surgery Journal* (2013). doi:10.1177/1090820X13493638
130. Li, X., Du, L. & Lu, J. J. A novel hypothesis of visual loss secondary to cosmetic facial filler injection. *Ann. Plast. Surg.* (2015). doi:10.1097/SAP.0000000000000572
131. Park, S. W. *et al.* Iatrogenic retinal artery occlusion caused by cosmetic facial filler injections. *Am. J. Ophthalmol.* (2012). doi:10.1016/j.ajo.2012.04.019

132. Park, K. H. *et al.* Iatrogenic occlusion of the ophthalmic artery after cosmetic facial filler injections: A national survey by the Korean Retina Society. *JAMA Ophthalmol.* (2014). doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.8204
133. Lei, T. *et al.* Using the frontal branch of the superficial temporal artery as a landmark for locating the course of the temporal branch of the facial nerve during rhytidectomy: An anatomical study. *Plast. Reconstr. Surg.* (2005). doi:10.1097/01.prs.0000174001.95115.9e
134. Lee, J. G. *et al.* Frontal branch of the superficial temporal artery: anatomical study and clinical implications regarding injectable treatments. *Surg. Radiol. Anat.* (2014). doi:10.1007/s00276-014-1306-6
135. Trussler, A. P. *et al.* The frontal branch of the facial nerve across the zygomatic arch: Anatomical relevance of the high-SMAS technique. *Plast. Reconstr. Surg.* (2010). doi:10.1097/PRS.0b013e3181d18136
136. Jung, W. *et al.* Clinical implications of the middle temporal vein with regard to temporal fossa augmentation. *Dermatologic Surg.* (2014). doi:10.1111/dsu.0000000000000004
137. Jiang, X., Liu, D. L. & Chen, B. Middle temporal vein: A fatal hazard in injection cosmetic surgery for temple augmentation. *JAMA Facial Plastic Surgery* (2014). doi:10.1001/jamafacial.2013.2565
138. de Maio, M., Swift, A., Signorini, M., Fagien, S. & Aesthetic Leaders in Facial Aesthetics Consensus Committee. Facial Assessment and Injection Guide for Botulinum Toxin and Injectable Hyaluronic Acid Fillers: Focus on the Upper Face. *Plast. Reconstr. Surg.* **140**, 265e-276e (2017).
139. Aziz, S. R., Marchena, J. M. & Puran, A. Anatomic characteristics of the infraorbital foramen: A cadaver study. *J. Oral Maxillofac. Surg.* (2000). doi:10.1053/joms.2000.8742

140. Raschke, R., Hazani, R. & Yaremchuk, M. J. Identifying a safe zone for midface augmentation using anatomic landmarks for the infraorbital foramen. *Aesthetic Surg. J.* (2013). doi:10.1177/1090820X12468752
141. Aggarwal, A. *et al.* Anatomical study of the infraorbital foramen: A Basis for Successful Infraorbital Nerve Block. *Clin. Anat.* (2015). doi:10.1002/ca.22558
142. Agthong, S., Huanmanop, T. & Chentanez, V. Anatomical variations of the supraorbital, infraorbital, and mental foramina related to gender and side. *J. Oral Maxillofac. Surg.* (2005). doi:10.1016/j.joms.2005.02.016
143. Canan, S., Asim, Ö. M., Okan, B., Ozek, C. & Alper, M. Anatomic variations of the infraorbital foramen. *Ann. Plast. Surg.* (1999). doi:10.1097/00000637-199912000-00006
144. Cutright, B., Quillopa, N. & Schubert, W. An anthropometric analysis of the key foramina for maxillofacial surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg.* (2003). doi:10.1053/joms.2003.50070
145. Hwang, S. H. *et al.* Morphometric analysis of the infraorbital groove, canal, and foramen on three-dimensional reconstruction of computed tomography scans. *Surg. Radiol. Anat.* (2013). doi:10.1007/s00276-013-1077-5
146. Hufschmidt, K. *et al.* The infraorbital artery: Clinical relevance in esthetic medicine and identification of danger zones of the midface. *J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg.* (2019). doi:10.1016/j.bjps.2018.09.010
147. Yang, H. M. *et al.* New anatomical insights on the course and branching patterns of the facial artery: Clinical implications of injectable treatments to the nasolabial fold and nasojugal groove. *Plast. Reconstr. Surg.* (2014). doi:10.1097/PRS.0000000000000099
148. Nakajima, H., Imanishi, N. & Aiso, S. Facial artery in the upper lip and nose: Anatomy and a clinical application. *Plast. Reconstr. Surg.* (2002). doi:10.1097/00006534-200203000-00003

149. Lee, J. G. *et al.* Facial arterial depth and relationship with the facial musculature layer. *Plast. Reconstr. Surg.* (2015). doi:10.1097/PRS.0000000000000991
150. Tansatit, T., Phumyoo, T., Jitaree, B., Sawatwong, W. & Sahraoui, Y. M. E. Investigation of the presence and variation of the ascending mental artery: Conventional dissections and ultrasonographic study. *J. Cosmet. Dermatol.* jocd.12928 (2019). doi:10.1111/jocd.12928
151. Mejia, J., Nahai, F., Nahai, F. & Momoh, A. Isolated Management of the Aging Neck. *Semin. Plast. Surg.* (2009). doi:10.1055/s-0029-1242178
152. Beer, J. I., Sieber, D. A., Scheuer 3rd, J. F. & Greco, T. M. Three-dimensional Facial Anatomy: Structure and Function as It Relates to Injectable Neuromodulators and Soft Tissue Fillers. *Plast. Reconstr. Surg. - Glob. Open* (2016).
153. Dalip, D., Iwanaga, J., Loukas, M., Oskouian, R. J. & Tubbs, R. S. Review of the Variations of the Superficial Veins of the Neck. *Cureus* (2018). doi:10.7759/cureus.2826
154. Hexsel, D. *et al.* Double-blind, randomized, controlled clinical trial to compare safety and efficacy of a metallic cannula with that of a standard needle for soft tissue augmentation of the nasolabial folds. *Dermatologic Surg.* (2012). doi:10.1111/j.1524-4725.2011.02195.x
155. de Almeida, A. T. *et al.* Consensus Recommendations for the Use of Hyperdiluted Calcium Hydroxyapatite (Radiesse) as a Face and Body Biostimulatory Agent. *Plast. Reconstr. surgery. Glob. open* 7, e2160 (2019).
156. Salti, G. & Rauso, R. Facial rejuvenation with fillers: The dual plane technique. *J. Cutan. Aesthet. Surg.* (2015). doi:10.4103/0974-2077.167264
157. Pavicic, T. *et al.* Precision in Dermal Filling: A Comparison Between Needle and Cannula When Using Soft Tissue Fillers. *J. Drugs Dermatol.* (2017).
158. Body Donation Programm of the Albany Medical College. Available at:

- https://amsny.org/wp-content/uploads/2019/03/AlbanyMed_Info.pdf. (Accessed: 5th May 2019)
159. Cotofana, S. *et al.* The six different injection techniques for the temple relevant for soft tissue filler augmentation procedures – Clinical anatomy and danger zones. *J. Cosmet. Dermatol.* (2020). doi:10.1111/jocd.13491
 160. Lee, S. K. & Kim, H. S. Recent trend in the choice of fillers and injection techniques in Asia: A questionnaire study based on expert opinion. *J. Drugs Dermatology* (2014).
 161. De Maio, M., Wu, W. T. L., Goodman, G. J. & Monheit, G. Facial assessment and injection guide for botulinum toxin and injectable hyaluronic acid fillers: Focus on the lower face. *Plast. Reconstr. Surg.* (2017). doi:10.1097/PRS.00000000000003646
 162. De Maio, M., DeBouille, K., Braz, A. & Rohrich, R. J. Facial assessment and injection guide for botulinum toxin and injectable hyaluronic acid fillers: Focus on the midface. *Plast. Reconstr. Surg.* (2017). doi:10.1097/PRS.00000000000003716
 163. Suwanchinda, A. *et al.* The posterior temporal supraSMAS minimally invasive lifting technique using soft-tissue fillers. *J. Cosmet. Dermatol.* (2018). doi:10.1111/jocd.12722
 164. Casabona, G. *et al.* Full-face effects of temporal volumizing and temporal lifting techniques. *J. Cosmet. Dermatol.* (2020). doi:10.1111/jocd.13728
 165. Braz, A. *et al.* Lower face: Clinical anatomy and regional approaches with injectable fillers. *Plast. Reconstr. Surg.* (2015). doi:10.1097/PRS.0000000000001836
 166. Karsten, R. & Schmidt, S. Volumisierung des Mittelgesichts. *Face* 4, 10–14 (2014).
 167. Vectra H1 User Guide - software version 6.2. Available at: <http://canfieldupgrade.com/assets/media/VECTRA-H1-User-Guide.pdf>. (Accessed: 5th May 2019)
 168. Cotofana, S. *et al.* The Functional Anatomy of the Deep Facial Fat Compartments: A Detailed Imaging-Based Investigation. *Plast. Reconstr. Surg.* (2019).

doi:10.1097/PRS.00000000000005080

169. Cotofana, S. *et al.* The Anatomy of the Facial Vein: Implications for Plastic, Reconstructive, and Aesthetic Procedures. *Plast. Reconstr. Surg.* (2017). doi:10.1097/PRS.00000000000003382
170. Koban, K. C. *et al.* Precision in 3-Dimensional Surface Imaging of the Face: A Handheld Scanner Comparison Performed in a Cadaveric Model. *Aesthetic Surg. J.* (2019). doi:10.1093/asj/sjy242
171. Sykes, J. M. *et al.* Upper face: Clinical anatomy and regional approaches with injectable fillers. *Plast. Reconstr. Surg.* (2015). doi:10.1097/PRS.0000000000001830
172. Lockwood, T. E. Fascial anchoring technique in medial thigh lifts. *Plast. Reconstr. Surg.* (1988). doi:10.1097/00006534-198808000-00015
173. Lockwood, T. Brachioplasty with superficial fascial system suspension. *Plast. Reconstr. Surg.* (1995). doi:10.1097/00006534-199509001-00022
174. Lockwood, T. High-lateral-tension abdominoplasty with superficial fascial system suspension. *Plast. Reconstr. Surg.* (1995). doi:10.1097/00006534-199509000-00012
175. Lockwood, T. E. Superficial fascial system (SFS) of the trunk and extremities: A new concept. *Plast. Reconstr. Surg.* (1991). doi:10.1097/00006534-199106000-00001
176. Casabona, G. *et al.* Influence of Age, Sex, and Body Mass Index on the Depth of the Superficial Fascia in the Face and Neck. *Dermatologic Surg.* (2019). doi:10.1097/DSS.0000000000001909
177. Frank, K. *et al.* Influences of Age, Gender, and Body Mass Index on the Thickness of the Abdominal Fatty Layers and its Relevance for Abdominal Liposuction and Abdominoplasty. *Aesthetic Surg. J.* (2019). doi:10.1093/asj/sjz131
178. Frank, K. *et al.* Influence of Age, Sex, and Body Mass Index on the Thickness of the Gluteal Subcutaneous Fat: Implications for Safe Buttock Augmentation Procedures. *Plast. Reconstr. Surg.* (2019). doi:10.1097/PRS.00000000000005707

179. Song, A. Y. *et al.* Biomechanical properties of the superficial fascial system. *Aesthetic Surg. J.* (2006). doi:10.1016/j.asj.2006.05.005
180. Cotofana S Koban C Frank K Green J Etzel L Giunta R Schenck T Koban K Frank K Green J Etzel L Giunta R Schenck T. The Surface-Volume-Coefficient of the Superficial and Deep Facial Fat Compartments – A Cadaveric 3D Volumetric Analysis. *Plast. Reconstr. Surg.* **vol: In Pr**, (2019).
181. exemplarischer Aufklärungsbogen für die Behandlung mit Fillern. Available at: https://www.dr.tschebiner.de/fileadmin/_migrated/content_uploads/Aufklaerung-Filler.pdf. (Accessed: 5th May 2019)
182. Kontis, T. C. & Rivkin, A. The history of injectable facial fillers. *Facial Plastic Surgery* (2009). doi:10.1055/s-0029-1220645
183. Goldwyn, R. M. The paraffin story. *Plast. Reconstr. Surg.* (1980). doi:10.1097/00006534-198004000-00024
184. Glicenstein, J. The first ``fillers``, vaseline and paraffin. From miracle to disaster. *Ann. Chir. Plast. Esthet.* (2007). doi:10.1016/j.anplas.2006.05.003
185. Di Benedetto, G., Pierangeli, M., Scalise, A. & Bertani, A. Paraffin oil injection in the body: An obsolete and destructive procedure. *Ann. Plast. Surg.* (2002). doi:10.1097/00000637-200210000-00010
186. Humble, G. & Mest, D. Soft tissue augmentation using silicone: An historical review. *Facial Plastic Surgery* (2004). doi:10.1055/s-2004-861762
187. Ficarra, G., Mosqueda-Taylor, A. & Carlos, R. Silicone granuloma of the facial tissues: A report of seven cases. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* (2002). doi:10.1067/moe.2002.124459



Eidesstattliche Versicherung

Freytag, David Lysander

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Überprüfung von Effektivität und Sicherheit einer Hyaluronsäure-basierten Fillerbehandlung im Gesicht mittels 3-D Oberflächenanalysen und anatomischen Präparationen

selbständig 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, 26.12.2022

Ort, Datum

Freytag, David Lysander

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand